

377723

P.- 44.309

Case P.C. 5192

CLASE	A-61
SUBCLAS	K

Memoria descriptiva

4



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PFIZER CORPORATION

entidad / ~~de nacionalidad~~ panameña

con domicilio en Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, República de Panama y con establecimiento comercial en 102 Rue Leon Theodor, Jette, Bruselas, Bélgica.

por: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA TABLETA FARMACEUTICA
(Clase Internacional A61k)



La invención se refiere a composiciones farmacéuticas, y en particular a composiciones de compuestos ácidos farmacológicamente activos para administración oral.

5 Un problema en la formulación de un compuesto ácido para administración oral estriba en asegurarse de que el compuesto se disperse suficientemente bien en el estómago o intestino, a fin de ser eficientemente absor-

10 bido de los mismos y dar un nivel farmacológicamente efectivo de concentración del compuesto en la sangre del paciente. Como el contenido del estómago es normalmente fuertemente ácido, esto es, tiene un pH tan bajo como 1,2 un tal compuesto será a menudo insoluble en los flúidos del estómago y se hace particularmente importante asegurar una buena dispersión en el mismo por una formulación

15 adecuada de la forma de dosificación del compuesto.

 La administración en la forma de una solución del compuesto, o de una sal soluble del mismo, proporcionará usualmente una dispersión satisfactoria y niveles

20 efectivos en sangre, pero es menos conveniente que la administración en forma de una tableta o cápsula. Las cápsulas, que contienen el compuesto finamente dividido o una sal del mismo, solos o en mezcla con un excipiente, proporcionan también usualmente dispersión satisfactoria

25 y niveles sanguíneos efectivos, pero se ha encontrado que con algunos compuestos ácidos la administración en la forma de cápsulas proporciona una dispersión deficiente y bajos niveles sanguíneos. Esto sucede particularmente en el caso de las α -carboxiéster-arilmetil sustituido-penicilinas, las cuales se ha encontrado que se absorben eficaz-

30

377723



mente en la sangre cuando se administran en forma de solución de una sal soluble de las mismas, pero que son ineficaces cuando se administran en forma de sal en una cápsula.

5 Las tabletas, formadas comprimiendo mezclas de un compuesto con los excipientes usuales, p.eje., almidón o lactosa, son también usualmente efectivas, pero se ha encontrado también que, en el caso de estas penicilinas, las tabletas de sales solubles de las mismas formuladas
10 con tales excipientes no llegan a dispersarse bien en los flúidos del estómago o a dar niveles sanguíneos efectivos en los pacientes.

Se ha descubierto ahora que se pueden conseguir niveles efectivos en sangre para compuestos ácidos, tales como estas penicilinas, si se administran oralmente en la forma de tabletas que comprenden una sal soluble en agua de las mismas y un ácido carboxílico amino-sustituído farmacéuticamente aceptable. Se cree que, por este medio, se evita la formación de una capa protectora de compuesto precipitado en la superficie de la tableta y el compuesto
15 se dispersa perfectamente antes que ocurra la precipitación.

Otros compuestos ácidos a los que es aplicable la invención incluyen las cefalosporinas análogas, esto es, las x-carboxiéster-arilmetil sustituido-cefalosporinas.
20

Se ha encontrado ventajoso incluir en la formulación de las tabletas un agente tensoactivo aniónico o no iónico para favorecer la dispersión del compuesto, y puede incluirse también un lubricante convencional de
25 preparación de tabletas tal como el estearato magnésico.
30

377723



Los ácidos carboxílicos amino-sustituídos farmacéuticamente aceptables incluyen mono-ácidos mono-amínicos (tales como glicocola y triptófano), mono-ácidos di-amínicos (tales como lisina) y di-ácidos mono-amínicos (tales como el ácido glutámico). El amino-ácido preferido es la glicocola, debido a su fácil adquisición.

Los agentes tenso-activos adecuados que favorecen la dispersión incluyen sales de alcohol-sulfatos de cadena larga, tales como el Lauril sulfato sódico.

Un gran número de x-carboxiéster-arilmetil sustituido-penicilinas a las cuales es aplicable esta invención se describen y reivindican en la Memoria Descriptiva de la Patente Británica Núm. 1.133.886. En la Patente Belga Núm. 729.514 se describen y reivindican x-carboxiéster-arilmetil- sustituido-cefalosporinas análogas.

La invención se ilustra por los Ejemplos siguientes de composiciones formuladas de acuerdo con la invención.

EJEMPLO I

La sal sódico de la x-[carbo-(2-iso-propil-fenoxi)] bencil penicilina se formuló en tabletas que tenían la siguiente composición, mezclándose perfectamente los ingredientes unos con otros, comprimiéndose en discos, quebrantándose luego en gránulos y volviendo a comprimirse por último:

25		<u>mg</u>
	Compuesto activo	275
	Glicocola	200
	Lauril sulfato sódico	15
30	Estearato magnésico	<u>10</u> 500

377723



EJEMPLO II

Se formuló la sal sódica de la x-carbo-(5-idaniloxi) bencil penicilina por el mismo procedimiento en tabletas que tenían la misma composición que las del Ejemplo I.

EJEMPLO III

La sal sódica de la x-carbo-(4-carbometoximetilfenoxi) bencil penicilina puede formularse por el mismo procedimiento en tabletas que tienen la misma composición que las del Ejemplo I.

Tabletas formuladas de acuerdo con los Ejemplos I y II se han administrado por vía oral a seres humanos y han proporcionado niveles sanguíneos efectivos de la x-carboxiéster-bencil sustituido-penicilina o de la x-carboxi-bencil penicilina libre, siendo comparables tales niveles sanguíneos a los obtenidos por la administración oral de soluciones de las sales sódicas de los mismos ésteres a los mismos pacientes.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 20 de Marzo de 1.969, Nº 14671/69, se acoge a los beneficios del artº. 51 del vigente estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por veinte años son los

377723

29.4.70



siguientes:

5 1ª.- Un procedimiento para preparar una table-
ta farmacéutica adecuada para administración oral, carac-
terizado por mezclar una sal acuosoluble de un compuesto
ácido farmacológicamente activo y un ácido carboxílico
amino-sustituído farmacéuticamente aceptable.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª caracterizado porque el ácido carboxílico amino-sustitui-
do es glicina.

10 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación
1ª, caracterizado porque el compuesto ácido farmacéutica-
mente activo es una arilmetilpenicilina o una arilmetil-
cefalosporina sustituidas por un éster alfa-carboxílico.

15 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación
3ª caracterizado porque el compuesto ácido farmacológi-
camente activo es alfa- $\sqrt{\text{carbo-(2-iso-propil-fenoxi)}}$
bencil-penicilina.

20 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación
3ª, caracterizado porque el compuesto ácido farmacológi-
camente activo es alfa- $\sqrt{\text{carbo-(5-indaniloxi)}}$ bencil-
penicilina.

25 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación
3ª caracterizado porque el compuesto ácido farmacológi-
camente activo es alfa- $\sqrt{\text{carbo-(4-carbometoximetilfenoxi)}}$
bencil-penicilina.

7ª.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones precedentes caracterizado porque com-
prende también la adición de un agente tensoactivo anió-
nico o no iónico.

30 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación

29.4.70

377723



7ª caracterizado porque el agente tensoactivo es un sulfato de alcohol de cadena larga.

9ª.- Un procedimiento para preparar una tableta farmacéutica.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

4 MAY. 1970

Madrid,

p.a.

Alberio de Elizab...
Por Poder...
Alberio

29.4.70

- 7 -

377723