

383595



RECCION TECNICA
REGISTRACION S. R. L.
CLASE <u>P.61</u>
SUBCLASE <u>B</u>

PATENTE DE INVENCION

Que por veinte años se solicita a favor de CEDONA HAARLEMNER  
PHARMACEUTISCHE FABRIEK N.V., de nacionalidad holandesa, con  
domicilio en Gonnetsstraat 5-7, HAARLEM (Holanda), y que ha de  
recaer sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN MEDICA-  
5 MENTO A BASE DE NITROFURANTOINA CON EFECTOS SECUNDARIOS REDUCI-  
DOS".

=====  
Memoria Descriptiva

El registro de la Patente de Invención que se solicita  
tiene por objeto garantizar la explotación exclusiva en todo el  
territorio nacional y sus posesiones de un procedimiento para la  
10 preparación de un medicamento a base de nitrofurantoina con efec-  
tos secundarios reducidos, conforme se describe a continuación.

383595



La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición a base de nitrofurantoina con reducidos efectos secundarios y plena efectividad contra organismos patógenos normalmente atacados por la nitrofurantoina, caracterizado por combinar la nitrofurantoina con regaliz des-glicirrizado. Estas composiciones tienen la plena efectividad de la nitrofurantoina mientras que el regaliz des-glicirrizado previene las perturbaciones gastrointestinales causadas a menudo y ordinariamente por la nitrofurantoina.

10

#### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La nitrofurantoina es una droga altamente efectiva contra varios microorganismos, y es de hecho una droga de selección contra aquellas organismos que causan infecciones en el tracto urinario. Así, por ejemplo, la droga de selección en el tratamiento de pielonefritis crónica es la nitrofurantoina, porque es la droga más efectiva contra los más frecuentes organismos causantes tal como el coli E, otras formas de coli, aerobacter aerógenos y enterococos, y es también efectiva contra Estaf. aureus y B. Proteus.

15

20

Sin embargo, el valor de esta droga está considerablemente compensado por las perturbaciones gastrointestinales a menudo intolerables que ocurren después de la administración oral, incluso tomados en un estómago lleno. Muchos pacientes sienten náuseas intolerables, vómitos y dolores en el epigástrico, de suerte que la terapia no puede a menudo llevarse a cabo con esta droga. Ninguna amina verdaderamente efectiva para vencer estos efectos secundarios indeseables de la nitrofurantoina ha estado disponible antes de la presente invención.

25

30

En general, de acuerdo con la presente invención, se prepara una combinación de nitrofurantoina y regaliz des-glicirrizado.

383595



do. El regaliz des-glicirrizado tiene el efecto de eliminar casi completamente los efectos secundarios de la nitrofurantoína sin alterar en absoluto su actividad anti-bacterial. Por consiguiente, el medicamento preparado de acuerdo con la invención puede utilizarse en todos los casos en lugar de la nitrofurantoína sola, en los tratamientos en que la nitrofurantoína pudiera ser eficaz, con el fin de conseguir el tratamiento deseado sin los efectos secundarios indeseados. Con dicho medicamento es posible incluso el uso a largo plazo de la nitrofurantoína, cuando ello está justificado y es deseable.

Por consiguiente constituye un objetivo principal de la presente invención el proporcionar composiciones de nitrofurantoína con regaliz des-glicirrizado con el fin de conseguir la actividad anti-bacterial de la nitrofurantoína, sin los indeseables efectos secundarios de la misma.

Otro objetivo de la presente invención consiste en facilitar el tratamiento de casos tratables con nitrofurantoína administrando nitrofurantoína en combinación con regaliz des-glicirrizado.

Otros objetivos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes leyendo con más detalle la especificación y las reivindicaciones que se acompañan.

Por consiguiente la invención comprende la combinación de un efecto anti-bacterial de una cantidad de nitrofurantoína con regaliz des-glicirrizado en cantidad suficiente para compensar los efectos secundarios gástricos indeseables de la nitrofurantoína.

El regaliz normal (succus liquiritiae) no es tan eficaz o útil como el regaliz des-glicirrizado debido a que el regaliz corriente contiene componentes que por sí solos causan efectos

383595

12



secundarios indeseables, incluyendo el edema de frank, la retención de agua y el desequilibrio de electrólito. Por tanto, de acuerdo con la presente invención, lo que se utiliza en combinación con la nitrofurantoina es el regaliz des-glicirrizado, preferiblemente el producido según el método de la patente norteamericana nº 3.046.195.

El regaliz des-glicirrizado es eficaz para evitar los efectos secundarios indeseables de la nitrofurantoina cuando ésta se administra por vía oral, sin que interfiera en forma alguna con la acción anti-bacterial de la nitrofurantoina, en una gama muy amplia de proporciones con respecto a la propia nitrofurantoina. Asi, la cantidad de regaliz des-glicirrizado puede oscilar, por ejemplo, desde una cuarta parte de la cantidad (en peso) de la nitrofurantoina hasta cinco veces e incluso diez veces de nitrofurantoina. Las proporciones preferidas de nitrofurantoina y regaliz des-glicirrizado entre 1 : 1 y 1 : 5, con la proporción más preferida es de 1 : 2,5.

Con las composiciones de la presente invención la nitrofurantoina se utiliza en su dosis normal eficaz anti-bacterial de, por ejemplo, 10 a 500 miligramos por dosis unidad. La dosis diaria de nitrofurantoina utilizada en la composición de la presente invención es también la misma que en el caso de emplear nitrofurantoina sola, siendo la dosis viable normal:

50 mg - la dosis de mantenimiento para un niño pequeño;

300 a 500 mg - la dosis diaria terapéutica para una persona adulta normal;

1000 mg - la dosis diaria máxima que es igual a 10 mg/kg, sin embargo para una persona gruesa con un peso de 100 kg.

Resulta aparente que en las composiciones de la invención la cantidad de regaliz des-glicirrizado puede variar ampliamente,



383505

dentro de las proporciones citadas anteriormente, y es fácil calcular la cantidad particular de regaliz des-glicirrizado en cualquier composición, con el fin de conseguir los efectos deseados de plena acción anti-bacterial de la nitrofurantoina con eliminación de los efectos secundarios indeseables de la misma.

DESCRIPCION DE LOS EJEMPLOS DE REALIZACION PREFERIDOS

Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustrar aún más la presente invención. Sin embargo, el alcance de la invención no se pretende que esté limitado a los detalles específicos de los mismos.

EJEMPLO 1

Se preparan comprimidos mediante el procedimiento normal para la fabricación de comprimidos de forma que cada comprimido tenga la siguiente composición:

15	Nitrofurantoina	100 mg
	Regaliz des-glicirrizado	250 mg
	Talco	6,7 mg
	Estearato magnésico	3,3 mg

Los comprimidos anteriormente indicados pueden administrarse por vía oral para todos los fines para los que se utiliza la nitrofurantoina, con el fin de conseguir los efectos de la nitrofurantoina sin que se produzca ninguna perturbación gastrointestinal.

Los comprimidos son particularmente eficaces en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias.

EJEMPLO 2

Los comprimidos se preparan como en el ejemplo 1 precedente; sin embargo, cada comprimido contiene 25 mg de nitrofurantoina y 100 mg de regaliz des-glicirrizado. Estos comprimidos son particularmente adecuados para niños.

383595

383595



### EJEMPLO 3

Los comprimidos se preparan como en el ejemplo 1; sin embargo cada comprimido contiene 200 mg de nitrofurantoina y 250 mg de regaliz des-glicirrizado.

5

### EJEMPLO 4

Las cápsulas de gelatina se rellenan de forma que cada cápsula contenga 100 mg de nitrofurantoina y 250 mg de regaliz des-glicirrizado. Estas cápsulas pueden utilizarse en la misma forma que los comprimidos del ejemplo 1.

10

Los comprimidos del ejemplo 1 se utilizaron en un estudio de 92 pacientes para determinar la eficacia de los comprimidos en el tratamiento de pielonefritis crónica, al mismo tiempo que se evitaban los efectos secundarios gástricos de la nitrofurantoina. Todos los pacientes habían sido tratados contra pielonefritis crónica con nitrofurantoina, y el tratamiento tuvo que interrumpirse en todos estos pacientes a causa de los efectos secundarios.

15

Primeramente se llevó a cabo un estudio piloto en 6 pacientes para ver si estaba justificada una prueba más extensa antes de continuar con la prueba en su totalidad.

20

Se llevó a cabo una prueba ciega doble en 24 pacientes a los cuales se administraron al azar comprimidos de nitrofurantoina o los comprimidos del ejemplo 1, y se les indicó que tomaran un comprimido tres veces al día después de las comidas. En la próxima visita, tres o cuatro días más tarde, se preguntó a los pacientes si habían experimentado algún síntoma gástrico. A los pacientes que no eran capaces de tolerar sus comprimidos asignados se les administró comprimidos que se sabía eran los del ejemplo 1 cuando fué necesario continuar el tratamiento. Una vez que se obtuvieron los resultados de 6 pacientes de la prueba, se examinaron estadísticamente por un examen que reveló qué tipo de compri

25

30

7-383595



mido había sido administrado a los pacientes en cuestión, con el fin de que pudiera hacerse una determinación sobre si se debía o no continuar la prueba ciega doble. Los 6 pacientes del estudio piloto tratados con el preparado del ejemplo 1 estuvieron exentos de los síntomas que aparecieron cuando fueron tratados previamente con nitrofurantoina sola. Esto demostró que estaba justificado un posterior estudio. En una posterior prueba ciega doble, 10 de los 12 pacientes tratados con la composición del ejemplo 1 no experimentaron ninguna de las dificultades que habían tenido previamente durante el tratamiento con nitrofurantoina sola. Uno tuvo ligeros efectos secundarios, y uno no pudo siquiera tolerar los comprimidos del ejemplo 1. Por el contrario, 10 de los 12 pacientes a los que se administró nitrofurantoina sola continuaban sin poder tolerar los comprimidos, aún cuando los otros dos pacientes experimentaron ahora solo ligeras dificultades transitorias.

El objetivo final del estudio era determinar si la nitrofurantoina continuaba o no siendo un fármaco anti-bacterial cuando se administraba juntamente con un regaliz des-glicirrizado, e investigar también el aspecto de los efectos secundarios. A otros 52 pacientes que no toleraban la nitrofurantoina y cuya orina contenía bacterias sensibles a la nitrofurantoina se les administraron los comprimidos del ejemplo 1. Estos pacientes tenían todavía infecciones urinarias sensibles a la nitrofurantoina ( e. coli - 37 casos; otras coliformas - 6 casos; proteus mirabilis - 11 casos; streptococcus liquifaciens - 28 casos; y Staph. aureus - 7 casos). Solamente hubo un organismo patógeno en 18 pacientes, pero se observaron 2 variedades en 31 pacientes y 3 variedades en los otros 3 casos. La duración del tratamiento variaba entre 9 y 27 días. Cuarenta y dos pacientes no tuvieron problema alguno al ingerir los comprimidos del ejemplo 1 y 8 pacientes experimentaron ligeros efectos secundarios transitorios. En solamente 2

8  
383595



pacientes fue necesario cesar el tratamiento debido a los efectos secundarios. En 46 casos se realizó un examen bacteriológico de la orina al finalizar el tratamiento. Treinta y siete de los pacientes estaban completamente libres de infección, pero 5 pacientes tenían todavía patógenos sensibles a la nitrofurantoína y otros 4 tenían bacterias resistentes al fármaco. (Proteus mirabilis - 3 casos; streptococcus liquefaciens - 1 caso ).

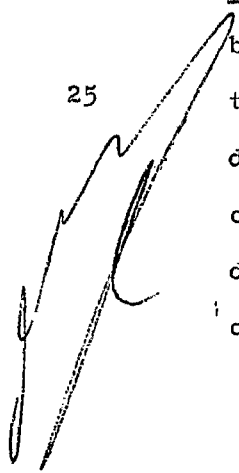
Resulta por tanto evidente que la acción bacterial de la nitrofurantoína no resulta dificultada al combinar la misma con regaliz des-glicirrizado, y que la combinación puede ingerirse con mucha mayor seguridad contra perturbaciones gastrointestinales de la nitrofurantoína que en caso de utilizar solamente la nitrofurantoína.

En tanto que la invención ha sido ilustrada con relación a ciertos ejemplos de realización, resulta aparente que pueden efectuarse variaciones y modificaciones de la invención sin apartarse del espíritu o alcance de la misma.

NOTA DE REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención a favor de CEDONA HAARLEMMER PHARMACEUTISCHE FABRIEK N.V., con domicilio en Gonnetsstraat 5-7, HAARLEM (Holanda), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

PRIMERA.- Procedimiento para la preparación de un medicamento a base de nitrofurantoína con efectos secundarios reducidos, caracterizado en que se incorpora a una cantidad eficaz antibacterial de notrofurantoína una cantidad de regaliz des-glicirrizado suficiente para reducir los efectos secundarios de aquella, preparándose con la mezcla comprimidos o cápsulas para su administración oral.



383595



5 SEGUNDA.- Procedimiento según la reivindicación anterior caracterizado en que el regaliz des-glicirrizado se combina con la nitrofurantoina en una proporción que oscila entre una cuarta parte de la cantidad, al peso, de nitrofurantoina y 10 veces, al peso, dicha cantidad.

TERCERA.- Procedimiento según la reivindicación primera, caracterizado en que la cantidad de regaliz des-glicirrizado es preferentemente igual a 5 veces al peso la cantidad de nitrofurantoina.

10 CUARTA.- " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO A BASE DE NITROFURANTOINA CON EFECTOS SECUNDARIOS REDUCIDOS ".

Tal y como se deja descrito en la memoria precedente, que consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 12 de Septiembre de 1.970

P.A. de CEDONA HAARLEMMER  
PHARMACEUTISCHE FABRIEK N.V.

Victor Gil Vega