

4 1 2 3 4 1

P.- 53.737

Case Nº F 2000B

Takeda Nº 59613

Memoria descriptiva

F.O. 7-4-75



Int. Cl. A61K

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad / ~~de nacionalidad~~ japonesa

con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japón.

por: "UN METODO PARA PRODUCIR UNA PREPARACION FARMACEUTICA
DE UN COMPUESTO DE PENICILINA PARA USO RECTAL"

(Clase Internacional A61k)



Esta invención se refiere a preparaciones farmacéuticas de compuestos de penicilina para uso rectal.

Si bien se han puesto en el mercado cierto número de compuestos de penicilina, la mayoría de ellos no encuentran otra forma de administración que la parenteral, en particular cuando se desean efectos generales sobre todo el organismo debido a que su susceptibilidad de absorción por administración oral es muy baja.

Se sabe en general que los compuestos solubles en agua e insolubles en aceite se absorben difícilmente en el tracto rectal, y la mayoría de los compuestos de penicilina puestos hasta ahora en el mercado son de la naturaleza antes indicada. Así, se ha llegado a creer en esta técnica que la administración rectal de compuestos de penicilina no es eficaz para efectos generales sobre todo el organismo.

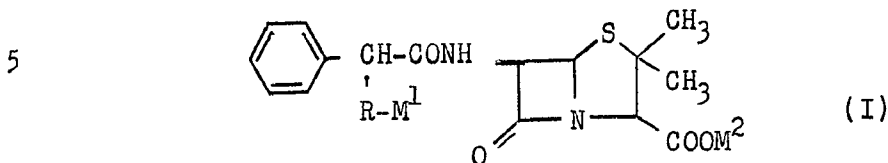
Estudios exhaustivos realizados por los autores de la presente invención para encontrar un producto de penicilina para uso rectal han logrado llegar al resultado totalmente nuevo y sorprendente de que ciertos compuestos de penicilina solubles en agua e insolubles en aceite son satisfactoriamente absorbidos por el organismo aún a través del recto y pueden dar lugar a concentraciones altas en la sangre, suficientes para producir efectos generales sobre todo el organismo cuando se administran en presencia de cierto agente tensioactivo no iónico y cierta base grasa u oleosa. El nuevo descubrimiento, no sólo no podía esperarse ni siquiera por los expertos en la técnica, sino que es además muy interesante en biofarmacia. Estos compuestos de penicilina se representan por la fórmula

412341

26



siguiente (I)



10 en la cual R representa un grupo $-SO_2-O-$ ó un grupo $-CO-O-$ y M^1 y M^2 representan metales alcalinos iguales o diferentes entre sí, tales como sodio o potasio. El compuesto (I) en el que R es un grupo $-SO_2-O-$ se denomina "sal de di-metal alcalino de sulbenicilina", y el compuesto (I), en el que R es un grupo $-CO-O-$ se denomina "sal de di-metal alcalino de carbenicilina".

15 De acuerdo con esta invención, las preparaciones farmacéuticas de los compuestos de penicilina se pueden administrar a través del tracto rectal, lo cual no produce prácticamente dolor alguno, en tanto que las inyecciones de compuestos de penicilina van acompañadas generalmente por un dolor fuerte. Otra ventaja consiste en hacer factible la administración por cualquier persona sin necesidad de recurrir a las manos de un médico. Es innecesario decir que dichas preparaciones reúnen todas las ventajas de una preparación farmacéutica para uso rectal y un

20

25 supositorio.

Esta invención está relacionada con la citada composición farmacéutica para uso rectal preparada dispersando los compuestos de penicilina (I) en la mezcla particular de base oleosa o grasa en proporción de 0,5 a 15 veces en peso, referida a dichos compuestos de penicilina (I) y

30

412341



al menos una especie de agente tensioactivo no iónico
seleccionado de entre un éter de alcohol superior de poli
oxietileno, un éster de ácido graso de polioxietileno y un
éster de ácido graso de polioxietilen-sorbitán en propor-
5 ción de 0,01 a 0,5 veces en peso referida a dicha base
oleosa o grasa. El Balance Hidrófilo-Lipófilo \angle calculado
sobre la base de la ecuación de W.C.Griffin \angle (que de aquí
en adelante se designa por la abreviatura B.H.L.) de los
agentes tensioactivos no iónicos está comprendido dentro
10 del intervalo de 7 a 18.

En el compuesto representado por la fórmula
(I), es deseable emplear en esta invención aquellos com-
puestos en los cuales M^1 y M^2 son ambos sodio.

La base oleosa o grasa que se puede emplear
15 en esta invención incluye cualquiera de las bases que se
utilizan corrientemente en la fabricación de ungüentos,
supositorios, etc. Como ejemplos de tal base oleosa o
grasa pueden citarse, entre otros, aceite de sésamo, acei-
te de oliva, aceite de soja, aceita de colza, aceite de
semilla de algodón, aceite de linaza (procedente de Lini
20 Semen), aceite de ricino, aceite de salvado de arroz,
aceite de tsubaki (procedente de Camellia japonica L.),
aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de nuez de
coco, aceite de semilla de adormidera, aceite de almendra,
25 aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de pepita de
palma, aceite de kaya (procedente de Torreya nucifera S
y Z), aceite de tung, aceite de kapok, aceite de kuromo-
ji (procedente de Lindera umbellata), aceite de sasanqua
(procedente de Camellia sasanqua), aceite de semilla de
30 té, aceite de perilla, manteca de cacao, Isocacao MO-5 ^(R)

16-4-73

412341



(registrado por KAO-SOAP Com. Ltd.: Triglicérido de ácido graso saturado superior), manteca de canela (procedente de Cinnamomum japonicum S.EB.), manteca de laurina, sebo de buey, manteca de cerdo, lanolina, aceite de tortuga, es-

5 cualeno, etc.; materiales que se pueden obtener por la modificación de las grasas y aceites arriba mencionados, por procedimientos tales como hidrógenación, interesterificación, acetilación, extracción fraccionada, etc.; aceites minerales tales como vaselina, parafina, aceites de sili-

10 cona, etc.; ésteres de ácidos grasos que tengan de 6 a 30 átomos de carbono con glicerina, tales como palmitato de glicerilo, laurato de glicerilo, estearato de glicerilo, miristato de glicerilo, etc.; ceras tales como ésteres de ácidos grasos que tengan de 6 a 30 átomos de carbono con

15 alcoholes que tengan de 2 a 8 átomos de carbono, p. ej., miristato de isopropilo, estearato de butilo, adipato de diisopropilo, sebacato de dietilo, etc.; ácidos grasos superiores de 6 a 30 átomos de carbono, p. ej. ácido esteárico, ácido oleico, etc.; y análogos. Estas bases oleo-

20 sas y grasas se pueden emplear individualmente o en forma de mezclas de dos o más. Bases oleosas y grasas particularmente preferidas son aceite de maíz, manteca de cacao, Isocacao MO—5[®], grasas y aceites interesterificados (p. ej., ácido palmítico, ácido esteárico, etc.), base de

25 supositorios artificial [p. ej. Witepsol[®] (Dynamit Nobel Aktiengesellschaft: Triglicérido de ácidos grasos vegetales saturados con monoglicéridos)]⁷.

La cantidad de tales bases oleosas y grasas a emplear es de 0,5 a 15 veces en peso referida a los com-

30 puestos de penicilina (I) que han de dispersarse en ellas,

412341



y preferiblemente de 1 a 5 veces expresada sobre la misma base.

Los agentes tensioactivos no iónicos de esta invención tienen un valor de B.H.L. comprendido entre 7 y 18, deseablemente entre 9 y 14. En tales agentes tensioactivos no iónicos, el éter de alcohol superior de polioxietileno (al que de aquí en adelante se hará referencia como "POE"), en el cual el alcohol superior tiene de 8 a 18 átomos de carbono, y del cual el número medio de unidades POE (al que de aquí en adelante se hará referencia como "n") es de 5 a 30, se ilustra por los ejemplos siguientes: éter cetílico de POE (BHL = 8,8 n=7), éter cetílico de POE (BHL 10,6, n=10, éter cetílico de POE (BHL=11,5, n=12), éter cetílico de POE (BHL=12,8, n=15), éter cetílico de POE (BHL=13,6, n=17), éter cetílico de POE (BHL=14,1, n=20), éter oleílico de POE (BHL=8,9, n=8), éter oleílico (BHL=10,0, n=10), éter oleílico de POE (BHL=11,0, n=12), éter oleílico de POE (BHL=11,6, n=15), éter oleílico de POE (BHL=13,6, n=20), éter oleílico de POE (BHL=14,6, n=25), éter estearílico de POE (BHL=8,9, n=8), éter estearílico de POE (BHL=10,6, n=11), éter estearílico de POE (BHL=12,2, n=15), éter estearílico de POE (BHL=13,6, n=20), éter estearílico de POE (BHL=14,5, n=20), éter laurílico de POE (BHL=8,6, n=5), éter laurílico de POE (BHL=10,9, n=8), éter laurílico de POE (BHL=11,5, n=9), éter laurílico de POE (HLB=12,1, n=10), éter laurílico de POE (BHL=13,0, n=12), éter laurílico de POE (BHL=14,1, n=15), éter laurílico de POE (BHL=14,8, n=17), éter laurílico de POE (BHL=15,5, n=20), éter octílico de POE (BHL=13,9, n=10), éter octílico de POE (BHL=15,8, n=15). El éster de ácido graso de POE, en el cual el áci-

41234 1 28 ABR. 1973



do graso tiene de 12 a 18 átomos de carbono y cuyo índice n es de 5 a 30, se ilustra por los ejemplos siguientes: monoestearato de POE (BHL=10,6, n=10), monoestearato de POE (BHL=13,0, n=13), monoestearato de POE (BHL=13,9, n=20),
5 monoestearato de POE (BHL=15,9, n=30), monoestearato de POE (BHL=15,2, n=25), monooleato de POE (BHL=9,5, n=8), monooleato de POE (BHL=10,7, n=10), monooleato de POE (BHL=13,6, n=15), monolaurato de POE (BHL=12,6, n=10). El éster de ácido graso de POE-sorbitán, en el cual el ácido graso tiene de
10 12 a 18 átomos de carbono y cuyo índice n es 4, 5 ó 20, se ilustra por los ejemplos siguientes: monooleato de POE-sorbitán (POE=10,0, n=5), monolaurato de POE-sorbitán (BHL=13,3, n=4), monolaurato de POE-sorbitán (BHL=16,7, n=20), monopalmitato de POE-sorbitán (BHL=15,6, n=20), monoestearato de POE-sorbitán
15 (BHL=9,6, n=4), monoestearato de POE-sorbitán (BHL=14,9, n=20), monooleato de POE-sorbitán (BHL=10,0, n=5), monooleato de POE-sorbitán (BHL=15,0, n=20).

Cuando se utiliza el agente tensioactivo no iónico en cantidad menor de 0,01 veces en peso referida a las bases oleosas y grasas, los compuestos de penicilina (I)
20 se absorben difícilmente, mientras que cuando se utiliza el agente tensioactivo no iónico en cantidad mayor de 0,5 veces en peso referida a las bases oleosas y grasas, los compuestos de penicilina (I) se descomponen gradualmente,
25 y, por consiguiente, la cantidad es de 0,01 a 0,5 veces en peso referida a dichas bases oleosas y grasas, preferiblemente de 0,01 a 0,3 veces expresada sobre la misma base.

Los agentes tensioactivos no iónicos se pueden emplear bien sea aisladamente o en forma de mezclas de
30

412341



dos o más. Agentes tensioactivos particularmente preferidos son, por ejemplo, éter de alcohol superior de POE y la mezcla de éter de alcohol superior de POE y éster de ácido graso de POE.

5 Es también posible incorporar uno o más ingredientes adicionales tales como jabones metálicos, ceras, ácido benzoico, polietileno, antioxidantes, derivados de celulosa (por ejemplo etil-celulosa, metil-celulosa, carboximetil-celulosa), agentes de conservación, y análogos,
10 en una cantidad adecuada.

 Las formas de dosificación que se pueden adoptar en la práctica de esta invención incluyen supositorios que son sólidos a la temperatura ambiente pero que funden a la temperatura del cuerpo, ungüentos o preparaciones de
15 tipo enema. Estas formas de dosificación se pueden obtener por procedimientos que se siguen corrientemente en la preparación de ungüentos, supositorios y análogos, fundiendo las bases oleosas y grasas y el agente tensioactivo juntos y dispersando uniformemente los compuestos de
20 penicilina (I) finamente pulverizados en la masa fundida resultante. El tamaño de partícula preferido del polvo de penicilina está comprendido dentro del margen de 200 μ a 1 μ .

 En una técnica particularmente preferida que
25 materializa el principio de esta invención, de 6,67 a 200 partes de un compuesto de penicilina (I) en polvo de tamaño de partícula no superior a 200 μ , y de 1 a 50 partes de un agente tensioactivo no iónico con un valor BHL de 7 a 18 se dispersan uniformemente juntos en 100
30 partes de bases oleosas o grasas de sólido o ungüento en

412341

26



estado de fusión y, si es necesario, se moldea la composición resultante.

La unidad de dosificación del compuesto de penicilina (I) en estas preparaciones se puede ajustar desde 500mg a 5000 mg de componente activo para adultos humanos y desde 50 mg a 1500 mg de componente activo para niños con inclusión de los recién nacidos, y estos fármacos se administran generalmente una o varias veces al día.

Ensayo 1

10 Concentración en sangre y porcentaje de recuperación en orina de las penicilinas.

(1) Método de Ensayo:

Se utilizaron conejos machos en ayunas, con un peso aproximado de 3 kg. cada uno, para examinar la absorción rectal y la absorción intramuscular de los fármacos de ensayo. El primer examen se hizo administrando un fármaco de ensayo en forma de supositorio, es decir que el fármaco de ensayo se insertó en el recto y se empujó hasta una distancia de aproximadamente 3 cm del ano con una varilla de vidrio, o en forma de unguento o de preparación de tipo enema, es decir que el fármaco de ensayo se introdujo a aproximadamente 3 cm de distancia del ano con una pequeña jeringuilla de inyección. El último examen se efectuó por inyección del fármaco de ensayo por vía intramuscular en el muslo de los conejos.

Para determinar la concentración de los compuestos de penicilina (I) en la sangre, se tomaron muestras de sangre del corazón a intervalos regulados de tiempo y las muestras de plasma se sometieron a determinación cuantitativa por medio de un ensayo biológico.

412341

26



Por otra parte, muestras de orina recogidas durante seis horas después de la administración utilizando una cánula se sometieron a determinación cuantitativa de los compuestos de penicilina (I) por el mismo método arriba indicado. Se observaron las recuperaciones de los compuestos de penicilina (I) (forma inalterada) por vía urinaria.

(2) Fármacos empleados en el ensayo:

Dispersiones de los compuestos de penicilina (I) en base oleosa o grasa de esta invención y al menos un agente tensioactivo no iónico seleccionado de entre éter de alcohol superior de POE, éster de ácido graso de POE y éster de ácido graso de POE-sorbitán (esta invención: Ensayos Núms. 1-12); dispersiones de los compuestos de penicilina (I) en bases diferentes de la base oleosa o grasa antes indicada (testigo: Ensayos Núms. 13-16); dispersiones de compuestos de penicilina diferentes de los compuestos de penicilina (I) antes indicados en base oleosa o grasa de esta invención y el agente tensioactivo arriba indicado (testigo: Ensayos Núms. 17-18); solución obtenida por adición de compuestos de penicilina (I) a agua destilada (testigo: Ensayo Núm. 19).

(3) Preparaciones de los fármacos empleados en el ensayo:

Las preparaciones de tipo ungüento o enema (Ensayos Núms. 1, 2, 5, 6 y 10) que se preparan por dispersión de los compuestos de penicilina (I) en la mezcla de base oleosa o grasa y agente tensioactivo no iónico; las preparaciones de tipo supositorio (Ensayos Núms. 3, 4, 7, 8, 9, 11 y 12) que se preparan distribuyendo uniformemente la dispersión de los compuestos de penicilina

412341



(I) en la mezcla de base oleosa o grasa y agente tensioactivo no iónico, fundida a 40^o-45^oC, vertiendo en el envase, y solidificando finalmente con mezcla agua-hielo.

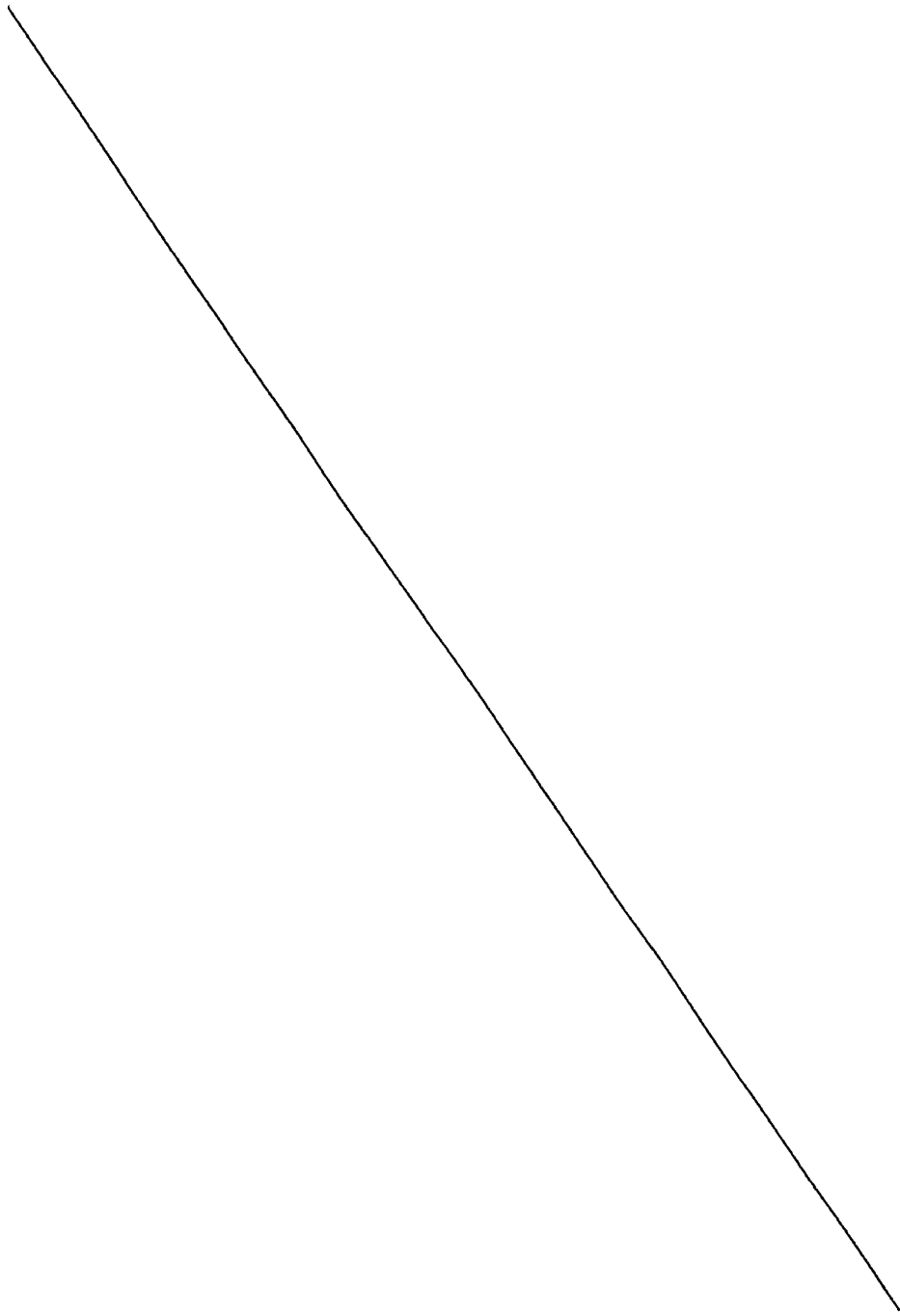


Tabla 1

Concentraciones en sangre (mcg/ml) y recuperaciones por vía urinaria (%)
de los compuestos de penicilina (I)

(dosificación: 400 mg/conejo)

Ensa- yo Núm.	Formulación	Concentración en sangre (mcg/ml)						% de recupe- raciones en la ori- na
		1/4 h	1/2	1	2	4	6	
1	Aceite de maíz Eter laurílico de POE (BHL=11,5, n=9) Sulbenicilina disódica 54 % 6 % 40 %	205,8	346,5	228,8	32,0	2,4	1,0	62,0
		73,2	75,6	34,0	7,6	4,0	2,0	
2	Aceite de maíz Monoleato de POE-sor- bitán (BHL=15,0, n=20) Sulbenicilina disódica 54 % 6 % 40 %	84,0	34,8	10,0	4,1	1,8	0,6	24,6
		26,7	26,7	26,7	26,7	26,7	26,7	
3	Aceite de maíz Isocacao MO-5 (R) Monoleato de POE-sor- bitán (BHL=15,0, n=20) Sulbenicilina disódica 26,7 % 33,3 % 6,7 % 33,3 %	84,0	34,8	10,0	4,1	1,8	0,6	24,6
		26,7	26,7	26,7	26,7	26,7	26,7	

(continuación)



412341

26



Ensayo Núm.	Formulación	Concentración en sangre (mcg/ml)							% de recuperación en la orina
		1/4 h.	1/2	1	2	4	6		
4	(R) Isocacac MO-5 Monocestearato de POE (BHL=13,0, n=13) Sulbenicilina disódica 30,0 %								
		108,5	59,7	38,2	5,0	1,3	0,8	28,3	
5	Parafina líquida 63,0 % Monocestearato de POE (BHL=10,8, n=10) Sulbenicilina disódica 30,0 %								
		105,6	82,3	30,2	8,5	2,6	1,0	37,3	
6	Aceite de maíz 79,2 % Eter laurílico de POE (BHL=13,0, n=12) Sulbenicilina disódica 20,0 %								
		360,0	231,0	69,7	8,1	2,3	1,0	69,8	
7	(R) Witepsol 72,5 % Eter cetílico de POE (BHL=12,8, n=15) Sulbenicilina disódica 25,0 %								
		316,3	281,0	139,0	25,7	6,7	1,8	66,5	

(continuación)

Compuestos de penicilina de esta invención
 Preparaciones farmacéuticas para uso rectal de esta invención

412341

Ensayo Núm.	Formulación	Concentración en sangre (mcg/ml)						% de recuperaciones en la orina
		1/4 h	1/2	1	2	4	6	
8	(R) Witepsol Monolaurato de POE-sorbitán (BHL=13,3, n=4) Sulbenicilina disódica 16,7%	78,0	47,0	38,7	24,7	11,2	3,1	43,8
9	(R) Isocacao MO-5 Monoestearato de POE (BHL=13,0, n=13) Carbenicilina disódica 35%	96,8	71,0	45,6	13,4	3,1	1,3	31,1
10	Aceite de maíz Monolaurato de POE (BHL=10,8, n=10) Carbenicilina disódica 40%	126,3	85,1	21,2	10,6	5,1	1,8	37,7
11	(R) Witepsol Monoestearato de POE (BHL=15,2, n=25) Carbenicilina disódica 25,0%	143,1	59,0	11,3	4,5	1,6	0,8	50,8
12	(R) Witepsol Eter oleílico de POE (BHL=10,0, n=10) Carbenicilina disódica 40,0%	340,0	455,1	316,5	100,0	28,8	11,3	71,3



(continuación)

Compuestos de penicilina de esta invención
Preparaciones farmacéuticas para uso rectal
de esta invención

412341

26 APR 1973

Ensayo Num.	Formulación	Concentración en sangre (mcg/ml)						% de recuperaciones en la orina
		1/4 h	1/2	1	2	4	6	
13	Poli(etilen glicol) 4000							7,3
	Poli(etilen glicol) 1000							
14	Monoestearato de POE (BHL=13,0, n=13)	11,6	12,8	10,1	3,5	1,9	0,8	6,7
	Sulbenicilina disódica	1,9	4,9	3,4	1,8	0,5	0,2	
15	Agua destilada							5,1
	Monoestearato de POE (BHL=13,0, n=13)	1,5	4,0	3,2	1,2	0,7	0,2	
16	Carbenicilina disódica	16,3	12,8	6,7	1,2	0	0	-
	Aceite de maíz							
	Sulbenicilina disódica							

(continuación)

Compuesto de penicilina de esta invención

Testigos

412341



Ensayo Núm.	Formulación	Concentración en sangre (mcg/ml)						% de recuperaciones en la orina
		1/4 h	1/2	1	2	4	6	
17	Isocacao MO-5 (R) Monoestearato de POE (BHL=13,0, n=13) Anhidrato de ampicilina 30,0 %	0,4	0,4	1,6	2,2	1,1	0,2	3,3
		4,0	9,9	14,5	3,9	2,9	0,9	
18	Isocacao MO-5 (R) Monoestearato de POE (BHL=13,0, n=13) Sal de magnesio de la di- cloxacilina	138,0	209,0	194,0	94,0	28,0	14,0	46,8
19	Sulbenicilina disódica Agua destilada							

412341



De la tabla 1 se deduce que, comparado con los casos (Ensayos Núms. 13 a 16) en los que se emplearon bases diferentes de la base oleosa o grasa de esta invención, o con los casos (Ensayos Núms. 17 y 18) en los que se emplearon compuestos de penicilina diferentes de los compuestos de penicilina (I) de esta invención, el empleo de las preparaciones farmacéuticas de los compuestos de penicilina para uso rectal (Ensayos núms. 1 al 12) que comprenden los compuestos de penicilina (I), la base oleosa o grasa y el agente tensioactivo no iónico específico en proporciones especificadas permite alcanzar concentraciones extremadamente altas de las penicilinas en la sangre, cuyos niveles son comparables a los que se pueden alcanzar por la vía intramuscular (Ensayo núm. 19).

15 Ejemplo 1

A 47 g de aceite de oliva se añaden 8 g de éter laurílico de POE (BHL-11,5, n=9), y se agita la mezcla. En la solución resultante se dispersan 45 g de sulbenicilina disódica finamente pulverizada, y se distribuyen partes alícuotas de 2,5 g de la dispersión en tubos-envase de material plástico de 3 ml para su aplicación rectal.

20 Ejemplo 2

A 50 g de Isocacao MO-5 (R) se añaden 20 g de monoestearato de POE (BHL-13,0, n=13), y la mezcla se funde a 45°C. En esta masa fundida se dispersan 30 g de sulbenicilina disódica finamente pulverizada, y se vierten partes alícuotas de 1,33 g de la dispersión en envases de material plástico para supositorios. Después de ello se solidifican con mezcla de agua y hielo. El procedimiento produce supositorios.

41234 1

26



Ejemplo 3

A 75 g de manteca de cacao se añade una mezcla de 6 g de monoestearato de POE (BHL=13,7, n=15) y 4 g de éter cetílico de POE (BHL=8,8, n=7), que se funde a 45°C. Se dispersan en esta masa fundida 15 g de carbenicilina disódica finamente pulverizada, y se vierten partes alícuotas de 3 g de la dispersión en envases de material plástico para supositorios, después de lo cual se procede a la solidificación con mezcla de agua y hielo. El procedimiento produce supositorios.

Ejemplo 4

A 77 g de escualeno se añaden 3 g de éter laurílico de POE (BHL=8,6, n=5), y se agita la mezcla. Se dispersan en esta mezcla 20 g de sulbenicilina disódica finamente pulverizada, y se vierten partes alícuotas de 2,5 g de la dispersión resultante en tubos-envase de material plástico de 3 ml para aplicación rectal.

Ejemplo 5

A 66,5 g de Witepsol ^(R) se añaden 3,5 g de monoestearato de POE (BHL=13,9, n=20), y la mezcla se funde a 45°C. Se dispersan en esta masa fundida 30 g de sulbenicilina disódica finamente pulverizada, y se vierten partes alícuotas de 1,33 g de la dispersión en envases de material plástico, después de lo cual se solidifican con agua fría para obtener supositorios.

Ejemplo 6

A 45°C, se agitan juntos 26,7 g de aceite de maíz y 33,3 g de Isocacao MO-5 ^(R) para obtener una solución. La solución se mezcla a 6,7 g de monolaurato de POE-sorbitán (BHL=16,7, n=20), con agitación. Después de ello,

412341



5 se dispersan 33,3 g de sulbenicilina dipotásica finamente pulverizada, y se vierten partes alícuotas de 1,33 g de la dispersión en tubos-envase de material plástico de 2 ml para aplicación rectal, teniéndose cuidado a fin de evitar la sedimentación.

Ejemplo 7

10 A 50 g de Witepsol [®] se añaden 3 g de éter laurílico de POE (BHL=13,0, n=12) y 2 g de monolaurato de POE-sorbitán (BHL=16,7, n=20), y la mezcla se funde a 40°C. Se dispersan en esta masa fundida 45 g de carbenicilina disódica finamente pulverizada, y se vierten partes alícuotas de 2,3 g de la dispersión en envases de material plástico, teniéndose cuidado para evitar la sedimentación. Los envases llenos se solidifican con mezcla de agua y hielo para obtener supositorios.

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Japón, el día 6 de Marzo de 1972, bajo el Nº 23279/1972, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

25 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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

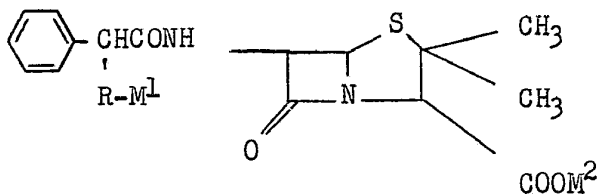
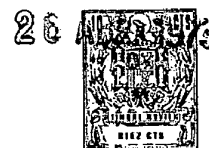
1ª.- Un método para producir una preparación farmacéutica de un compuesto de penicilina para uso rectal, que comprende dispersar un compuesto de la fórmula

30

16-4-73

Rg

412341



5

en la cual R es $-SO_2-O-$ ó $-CO-O-$, y M^1 y M^2 son metales alcalinos iguales o diferentes entre sí, en una base oleosa o grasa en proporción de 0,5 a 15 veces en peso referida a dicho compuesto de penicilina y al menos un agente tensioactivo no iónico seleccionado de un grupo constituido por un éter de alcohol superior de polioxietileno, un éster de ácido graso de polioxietileno y un éster de ácido graso de polioxietilen-sorbitán en proporción de 0,01 a 0,5 veces en peso referida a dicha base oleosa o grasa, estando comprendido el valor BHL de dicho agente tensioactivo no iónico dentro del margen de 7 a 18.

10

15

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que M^1 y M^2 son ambos sodio.

20

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el agente tensioactivo no iónico es un éter de alcohol de polioxietileno cuyo valor BHL es de 7 a 18.

25

4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el agente tensioactivo no iónico es un éter de alcohol superior de polioxietileno cuyo valor BHL es de 9 a 14.

30

5ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el agente tensioactivo no iónico es una mezcla de éter de alcohol superior de polioxietileno y éster de ácido graso superior de polioxietileno, cuyo valor BHL es de 7 a 18.

Rey

412341



6ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el éter de alcohol superior de polioxietileno es éter laurílico de polioxietileno cuyo valor BHL es aproximadamente 11,5.

5

7ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el éter de alcohol superior de polioxietileno es éter laurílico de polioxietileno cuyo valor BHL es aproximadamente 13,0.

10

8ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el éter de alcohol superior de polioxietileno es éter cetílico de polioxietileno cuyo valor BHL es aproximadamente 12,8.

15

9ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que el éter de alcohol superior de polioxietileno es éter oleílico de polioxietileno cuyo valor BHL es aproximadamente 10.

20

10ª.- Un método para producir una preparación farmacéutica de un compuesto de penicilina para uso rectal.

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

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

Madrid, 26 ABR. 1973

25

P.A.

Alberico de Elizaburu
Per Fedat.

16-4-73