

-7



12387

412387

PATENTE DE INVENCION

Le A 14 250-Sp.

F. C. 2-4-75

Int. Cl. ²	<i>A61K</i>
-----------------------	-------------

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FORMULACIONES
MEJORADAS DEL SABOR DE PENICILINAS ORALES.

Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente
en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

La presente invención se refiere a formu-
laciones especiales, mejoradoras del sabor, de penici-
linas orales conocidas.

Las penicilinas orales conocidas, por ejem-
5. plo, la fenoximetilpenicilina, propicilina, ampicilina,



etc., tienen un sabor amargo muy desagradable. Hasta ahora no se han logrado preparar formulaciones de las penicilinas mencionadas que no tengan estas desventajas. Hace algunos años no se presentaba la cuestión de una mejora del sabor de los medicamentos, ya que el paciente frecuentemente estaba convencido de que un medicamento tenía que saber amargo o mal. Es más, que hasta se consideraba una medicina más eficaz contra peor y más amargo fuese su sabor. La cuestión de si los medicamentos deben tener un sabor agradable debe sin embargo afirmarse. Un medicamento de sabor malo o desacostumbrado se ha de mejorar en su sabor ya que sinó el paciente rechaza su administración regular. Un sabor o un olor repelente puede, además, perturbar la función normal de los órganos digestivos. Se presentan malestar, vómitos y falta de apetito. Como ejemplos son de mencionar los preparados PAS, las sulfonamidas, los antibióticos y otros más. Si un medicamento se toma con repulsión, las mencionadas perturbaciones de los órganos digestivos conducen a una resorcpción retrasada o insuficiente de la sustancia médica y el efecto en el paciente queda así dudoso. En el caso extremo tal medicamento es rechazado por el paciente, especialmente por los niños, justamente cuando se trata de preparados de sabor amargo. Una mejora del sabor de los medicamentos se puede realizar en principio de distintas formas.

a) La mejora del sabor de un medicamento consiste en compensar un tipo de sabor destacadamente sobresaliente - en las penicilinas "amargo" - con los otros tres: salado, dulce y ácido. Según K. Münzel, J. Buchi y O. E. Schultz "Galenisches Praktikum", Stuttgart (1958)



página 916 y S. se emplea para la nota "salado" el cloruro sódico, para "dulce" el azúcar de caña o los edulcorantes sintéticos solubles, por ejemplo, sacarina sódica, ciclamato sódico y, para "ácido" el ácido cítrico o tartárico.

5.

b) Por otra parte es posible mejorar un sabor malo, por ejemplo, amargo, agregándole sustancias mucosas que aumentan la viscosidad. Como tales entran en consideración agar-agar, goma arábiga, alginatos o derivados de celulosa metilica.

10.

Las posibilidades mencionadas bajo a) y b) no entran sin embargo en consideración para las penicilinas mencionadas por las siguientes razones:

15.

1) Si se quisieran aplicar los dos principios arriba mencionados de una mejora del sabor se habría de presentar bien en forma de soluciones acuosas, suspensiones o emulsiones.

20.

2) Las penicilinas sin embargo se descomponen, como es sabido, muy rápidamente en los medios acuosos mencionados y por lo tanto pierden su eficacia.

25.

3) Desde el punto de vista biofarmacéutico es además un error el envolver las penicilinas en formadores de mucosas altamente moleculares, ya que de esta manera resulta una reducción de la resorción de la penicilina correspondiente. De estas mucosas se liberan las penicilinas en el tubo gastrointestinal con demasiada lentitud y demasiado tarde.

30.

Justamente en los preparados de penicilina se ha de lograr, sin embargo, una rápida entrada en efecto y un alto nivel del suero.

412387



5. c) Una mejora del sabor también es posible recubriendo las penicilinas directamente con adyuvantes recubridores, por ejemplo, mediante la fabricación de microcapsulas según el así llamado procedimiento NCR (véase DOS 1.141.256). Pero también en este caso vale lo mismo que se ha indicado bajo b 3) : para lograr una buena cobertura del sabor se necesita de una cantidad relativamente grande de material de revestimiento con lo que se retrasa la liberación de la sustancia activa en el tubo gastrointestinal.
10. d) Una mejora del sabor, justamente en los medicamentos de sabor amargo, se puede lograr también mediante adición de un componente edulcorante. Como tales entran en consideración el azúcar de caña, la glucosa, la fructosa, el azúcar, la maltosa, la manita o la sorbita.
15. En las tabletas está, sin embargo, limitado su empleo, ya que la cantidad de azúcar a alojar en una tableta frecuentemente tiene una fuerza edulcorante demasiado reducida. Además, en las tabletas que contienen azúcar se presentan aglutinaciones de la masa de las tabletas en los punzones de estampación. Las tabletas que contienen azúcar son higroscópicas y, por lo tanto, muy poco adecuadas como vehículo para las penicilinas. Por esta razón, en lugar de los edulcorantes naturales se emplean principalmente los sintéticos, tales como, por ejemplo, ciclamato de sodio, sacarina, sacarina-sódica o dulcina.
20. Sin embargo estos edulcorantes sintéticos poseen un sabor ulterior desagradablemente amargo, máxime en dosis más elevadas, con lo cual el efecto edulcorante, en las medicinas amargas, queda en parte de nuevo supri-
- 25.
- 30.

412387



mido.

5. Objeto de la presente invención son formulaciones mejoradoras del sabor para las penicilinas orales, que contienen aminoácidos. Sorprendentemente se ha descubierto que los aminoácidos son adyuvantes mediante cuya adición se puede eliminar o reducir considerablemente el sabor amargo de las penicilinas orales, por ejemplo, de la fenoximetilpenicilina, propicilina, ampicilina, etc.

10. Como aminoácidos adecuados según la presente invención entran en consideración los siguientes: sarcosina, alanina, β -alanina, taurina, serina, treonina, ácido glutámico, glutatión, especialmente sin embargo glicocola.

15. Con igual éxito se pueden emplear también las sales de los aminoácidos correspondientes o una mezcla de estos aminoácidos o de sus sales.

20. La cantidad de los aminoácidos al emplear, de sus sales o de las mezclas de varios aminoácidos o de sus sales asciende a 0,3 a 10 partes, preferentemente 1 a 5 partes, referida a la cantidad de penicilina.

25. Para redondear el sabor total de un preparado de penicilina mezclado con aminoácidos, como coadyuvantes mejorador del sabor, se emplean además edulcorantes, por ejemplo, azúcar de caña, d-glucosa, maltosa, fructosa, sorbita, manita, ciclamatos (ciclohexilsulfamato de sodio o de calcio), sacarina, sacarina-sódica, dulcina.

30. Como aromas para los preparados de penicilina orales mezclado con aminoácidos y edulcorantes entran los siguientes en consideración: naranja, limón, frambuesa, fresa, cereza, piña, plátano, melocotón, arce, vainilla,



cacao, caramelo, grosella, zarzamora, grenadina, gin-tonic, menta, nuez de coco, canela, melocotón, y crespita.

Preparados en los que se puede aplicar el principio mejorador del sabor según la presente invención, mediante la adición de aminoácidos, son: tabletas, tabletas de masticar, tabletas efervescentes, granulados, granulados efervescentes y zumos secos.

5.

Ejemplo 1: Tableta para masticar de ampicilina, 1 g.

10.

Se mezclan íntimamente, en un mezclador-secador, 20 partes de glicol, 3,8 partes de fécula de maíz, 0,3 partes de polvo de ácido esteárico, 2,7 partes de talco y 2 partes de sodio-ciclamato, y a continuación se tamiza.

15.

Se mezclan, con las 28,8 partes de esta mezcla previa, 33,3 partes de ampicilina, 35 partes de glicocola, 1 partes de aerosil y 0,3 partes de estearato de magnesio. A continuación se elabora este polvo, en la forma usual, a un granulado briquetado.

20.

Con este granulado se mezclan aún 1,2 partes de un aroma seco de tuti-fruti y 0,4 partes de estearato de magnesio y de la mezcla terminada se prensan tabletas de mascar con un peso de 3,0 g. Debido a su agradable sabor, las tabletas son de buena ingestión.

25.

Ejemplo 2: Granulado efervescente de ampicilina, 500 mg por 4,1 g. de dosis

30.

Se molturan finamente 0,05 partes de rojo de cochinilla A, especialmente puro, con 9,35 partes de azúcar. Esta mezcla colorante se mezcla a continuación en un mezclador adecuado con 12,2 partes de ampicilina, 61 partes de alanina y 12,2 partes de ácido cítrico anhidro. Pa-

412387



ra el granulado se emplea un alcohol en el que se han disuelto 0,2 partes de sacarina. Después de secar el granulado se tamiza y se mezcla con 3,6 partes de bicarbonato sódico y 1,4 partes de esencia seca de cereza.

5. Disolviendo 4,1 g. de granulado en agua se obtiene una solución de ampicilina de agradable sabor a cereza.

Ejemplo 3: Zumo seco de ampicilina

10. En un amasador se mezclan 33,3 partes de ampicilina, 25 partes de glicocola y 25 partes de alanina y 13 partes de azúcar en polvo y se humectan bien con una solución de 0,2 partes de polivinilpirrolidona y 0,1 partes de sacarina-sódica en alcohol. A continuación se seca en un armario secador y en vacío. El granulado se tamiza
15. y a continuación se agregan 3,4 partes de aroma seco de cereza silvestre.

Disolviendo 9,0 g. de granulado en 60 cc de una solución de azúcar al 10 %, ligeramente teñida con amaranta, se obtiene un zumo de buen sabor.

20. Ejemplo 4: Tabletas efervescentes de ampicilina, 250 mg

25. En un mezclador adecuado se granulan 50 partes de citrato sódico seco y 8 partes de ácido cítrico seco con una solución de 0,3 partes de sacarina y 0,1 partes de naranja amarillo S en alcohol. El granulado se seca en lecho fluido y a continuación se tamiza.

30. Se mezclan homogéneamente 58,4 partes de esta mezcla previa, en un mezclador seco, con 6,6 partes de ampicilina, 9,7 partes de serina, 24,2 partes de bicarbonato sódico, 0,9 partes de esencia seca de albaricoque y 0,2 partes de esencia seca de mandarinas. De este granu-



lado se obtienen en forma conocida tabletas efervescentes con un peso de 3,8 g.

Estas tabletas efervescentes, disueltas en agua, dan una solución de ampicilina aromática de buen sabor.

5.

Ejemplo 5: Tableta de fenoximetilpenicilina, 1 mega

Se mezclan en un mezclador 32,7 partes de fenoximetilpenicilina (empleada como sal potásica), 50 partes de glicocola y 0,8 partes de estearato de magnesio. De este polvo se prepara a continuación, en la forma usual, un granulado seco. Se mezclan 0,5 partes de sacarina-sódica y 9 partes de fécula de maíz; esta mezcla previa se reúne con los 83,5 partes de granulado seco, se agregan además 5,5 partes de polvo de celulosa y 1,5 partes de aroma seco de frambuesa.

10.

15.

De esta mezcla, lista para prensar, se pueden preparar tabletas con un peso de 2,0 g. que, debido a su buen sabor, se pueden masticar y, por lo tanto, facilitan la ingestión.

20.

Ejemplo 6: Granulado de fenoximetilpenicilina, 600.000 unidades por 3,2 g. de dosis

Se mezclan 0,05 partes de naranja amarillo S, 0,4 partes de ciclamato de sodio, 5 partes de polvo de azúcar y 10 partes de glicocola, y se molturan finamente. Se agregan a esta mezcla previa teñida, en un mezclador adecuado, 12,3 partes de fenoximetilpenicilina (empleada como sal sódica), 31,3 partes de alanina, 5,6 partes de glicocola, y 5,2 partes de azúcar en polvo. Se granula con una solución de 1,6 partes de polivinilpirrolidona a una mezcla de partes iguales de alcohol y clorofor-

25.

30.



mo. A continuación se seca en un armario secador con aire en circulación.

Se tamiza el granulado seco, se mezcla con 28,5 partes de aroma de naranja y se mezcla bien.

5. 3,2 g. de este granulado fácilmente soluble dan, con agua, una bebida de fenoximetilpenicilina, que ya no sabe amargo.

Ejemplo 7: Tabletas efervescentes de fenoxipenicilina,
600.000 unidades

10. Se mezclan, y se pulverizan finamente mediante un molino 32 partes de ácido cítrico, 38 partes de bicarbonato, 4,1 partes de polvo de azúcar, 16 partes de glicocola y 1,6 partes de serina. Esta mezcla se humedece a continuación en un amasador con una solución alcohólica de 0,2 partes de sacarina-sódica en forma igualada y se seca en un lecho fluido.

15. Se mezcla el granulado tamizado con 7,1 partes de fenoximetilpenicilina (bien como ácido o como sal potásica, correspondiendo a 7,8 partes) 0,5 partes de aroma seco de tuti-fruti y 0,5 partes de benzoato sódico.

20. De esta mezcla se preparan tabletas efervescentes con un peso de 5,0 g. que disueltas dan una solución de fenoximetilpenicilina aromática y de buen sabor.

Ejemplo 8: Polvo instantáneo de propicilina, 400.000 unidades por 3,0 g. de dosis

25. En un aparato mezclador adecuado se mezclan 9,3 partes de propicilina, 22,8 partes de polvo de azúcar, 13,3 partes de taurina y 33,3 partes de glicocola y se granula con una solución alcohólica de 1,7 partes de polivinilpirrolidona y 0,5 partes de sacarina. Continuan-
- 30.



do la mezcla se agrega 10,7 partes de nitrato sódico y se seca a continuación en el armario secador de vacío. El granulado seco, tamizado, se mezcla aún con 7 partes de bicarbonato sódico y 1,4 partes de aroma seco de cerezas silvestres.

5.

Se disuelven rápidamente 3,0 g. de este granulado en agua y suministran entonces una solución de propicilina que solamente sabe ligeramente amarga.

Ejemplo 9: Tableta de mascar de propicilina, 400.000 unidades

10.

Se prepara una mezcla previa de 17,5 partes de propicilina, 35 partes de alanina, 35 partes de glicocola y 0,9 partes de aerosil. Después de tamizar se agregan 4,3 partes de fécula de maiz, 5 partes de polvo de celulosa y 0,4 partes de estearato de magnesio, todo ello se mezcla bien y en la forma usual se prepara un granulado seco.

15.

Con este granulado seco se mezclan 1,5 partes de aroma seco de frambuesa y 0,4 partes de estearato de magnesio.

20.

Se preparan del granulado tabletas masticables con un peso de 1,6 g, que se pueden ingerir bien.

Ejemplo 10: Zumo seco de propicilina 1 mega

25.

Se mezclan bien previamente 0,1 partes de rojo de cochinilla A, especialmente puro, 0,4 partes de ciclamato de sodio y 3,3 partes de un azúcar.

30.

A esta mezcla previa se agregan 11,7 partes de propicilina, 17,3 partes de azúcar en polvo, 46,7 partes de glicocola, 8,3 partes de treonina, 3,3 partes de ácido glutamínico y 3,3 partes de celulosa carboximetil-

412387



5. lica de sodio finisimamente molturado, se mezcla y a continuación se granula con una solución de 0,6 partes de celulosa metilica en una mezcla de alcohol-cloruro metilénico. El granulado se seca en el lecho fluido, se tamiza y se mezcla con 5,0 partes de aroma seco de fresa. Disolviendo 6,0 g. del zumo seco de penicilina en agua se obtiene un zumo listo para su uso de sabor aromático.

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una

15. Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 8 de marzo de 1972, bajo el número P 22 11 019.6; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita

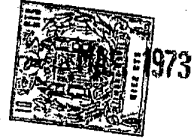
20. Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FORMULACIONES MEJORADAS DEL SABOR DE PENICILINAS ORALES; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1.- Procedimiento para la obtención de formulaciones mejoradoras del sabor de penicilinas orales, caracterizado porque a las penicilinas orales se les agregan aminoácidos, o sus sales, preferentemente glicocola.

30. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los aminoácidos se agregan en cantidades de 0,3 - 10, preferentemente 1 - 5 partes, referido

Dg

412387



a la cantidad de penicilina.

3.- Procedimiento para la obtención de formulaciones mejoradas del sabor de penicilinas orales, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 7 MAR. 1973
Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GOMEZ ACEBO Y MOUET
P. de El Salvador, La Cañada Encarnación

Pe