

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ES	11	NUMERO	A1
	21	434.688	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		13-2-75	

P.- 59.610

Case No. A440

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	6758/74		14-2-74		Gran Bretaña

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			AGAJAGIK		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN METODO PARA PREPARAR UNA TABLETA DE UNA FORMULACION FARMACEUTICA QUE CONTIENE UNA 2,4-DIAMINOPIRIMIDINA Y UNA SULFONAMIDA"

71	SOLICITANTE (S)
	THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	183-193 Euston Road, Londres N.W.1., Inglaterra.

72	INVENTOR (ES)
	Allan John Torode, David Harden y John Spence.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

LEG

POOR  
QUALITY

Esta invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen una combinación de una 2,4-diaminopirimidina con una sulfonamida, siendo estas formulaciones adecuadas para administración oral.

5 Las 2,4-diaminopirimidinas son bien conocidas, no sólo como antagonistas de ácido fólico y ácido folínico en microorganismos que requieren estos materiales nutricios, sino también como inhibidoras de la enzima dihidrofolato-reductasa en el Streptococcus faecalis. Cuando es  
10 tos compuestos se usan en combinación con sulfonamidas, se observa un fuerte efecto potenciador contra un amplio espectro de microbios, como consecuencia del bloqueo de la trayectoria bioquímica que conduce a la síntesis de novo de coenzimas F. Por ello, las 2,4-diaminopirimidinas se  
15 denominan frecuentemente potenciadoras de sulfonamidas. Esta potenciación puede demostrarse tanto in vitro como en ratones infectados con especies de Staphylococcus o Proteus. Desde luego, es tal el efecto potenciador observado que se ha alcanzado un éxito considerable en el tratamiento de  
20 animales y seres humanos infectados con microbios.

La 2,4-diaminopirimidina más comúnmente usada es el trimetoprim [2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)pirimidina], que se combina usualmente con sulfametoxazol [3-(4-aminobencenosulfonamido-5-metilisoxazol] en una proporción de 1:5 (trimetoprim: sulfametoxazol). Se ha dis-

25

puesto, por ejemplo, durante varios años, de tabletas que contenían 400 mg. de sulfametoxazol y 80 mg. de trimetoprim.

5 Aunque la dosificación de una combinación de una 2,4-diaminopirimidina con una sulfonamida, combinación que en adelante se denominará "ingrediente activo", depende en cierto grado del tipo de infección que se está tratando, es usual emplear una dosificación de desde 100 a 900 mg, por ejemplo aproximadamente 500 mg, dosificación que en algunos casos se administra a pacientes adultos dos o más veces al día. Tales cantidades de ingrediente activo se administran normalmente en forma de una tableta, en la que la proporción de ingrediente activo es usualmente de entre 60 y 80% (peso/peso). La proporción que queda de la tableta está constituida normalmente por excipientes convencionales tales como un agente de desintegración, un agente de granulación o de aglutinación, un agente lubricante y una carga inerte.

10

15

Actualmente, la administración de estas tabletas encuentra a veces algunas dificultades, a causa de su tamaño necesariamente grande aunque la cantidad de ingrediente activo sea de sólo 400 mg y constituya una proporción de la tableta de hasta el 80% (peso/peso). Además, estas dificultades aumentan cuando se administra una gran cantidad de ingrediente activo, por ejemplo mayor de 600 mg, a

20

25

un paciente adulto en una sola dosis, como ocurre frecuentemente. Así pues, los pacientes son reacios a tragar tales tabletas a menos que se reduzca su tamaño.

Además, y desgraciadamente, un aumento en la  
5 proporción de ingrediente activo hasta por encima de 80%  
(peso/peso), reduciendo así el tamaño total de la tableta,  
ha dado como resultado, hasta ahora, unas deficientes características de la tableta, tales como un elevado tiempo  
de desintegración o disolución, un alto índice de desmenuzabilidad, o un bajo valor de dureza. Evidentemente, estas  
10 características adquieren la máxima importancia, fundamentalmente por la razón de que no pueden satisfacer ciertas  
normas médicas requeridas por las autoridades sanitarias en muchos países. Por ejemplo, unas características deficientes de la tableta pueden dar lugar muy bien a una abra-  
15 sión o fragmentación de las tabletas durante su transporte, y por lo tanto el paciente no recibiría la cantidad requerida de ingrediente activo.

Se ha encontrado ahora que puede conseguirse una  
20 tableta que tiene excelentes características, con una proporción más elevada de ingrediente activo presente que la  
obtenida hasta ahora. De hecho, la tableta puede fabricarse de modo que contenga una proporción de incluso hasta  
95% (peso/peso) o incluso mayor. Esto se hace posible usando  
25 un ingrediente activo, es decir, la combinación de una

2,4-diaminopirimidina con una sulfonamida, que tiene un tamaño de partícula, tal como se define aquí más adelante, de menos de 40 micras. Como la reducción en la proporción de excipiente es, naturalmente, simultánea con el uso de una elevada proporción de ingrediente activo, la tableta resultante tiene ventajas económicas con relación a las tabletas anteriores.

Se ha encontrado también que un aumento en la capacidad de hinchamiento, tal como se define más adelante de un agente desintegrante, va asociado con una disminución correspondiente en el tiempo de desintegración de una tableta de la invención. Así pues, aunque el bajo tamaño de partícula del ingrediente activo causa una mejora en las características de la tableta, la inclusión de un agente de desintegración que tiene una capacidad de hinchamiento, tal como se define más adelante, mayor de 5,0 ml/g, aporta una mejora adicional de estas características. En particular, también pueden conseguirse ahora tiempos de desintegración sorprendentemente bajos para tabletas que tienen un elevado contenido, por ejemplo 95% (peso/peso) de ingrediente activo, y, al mismo tiempo, un alto valor de dureza, tal como 12 kg.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una tableta que comprende de 80 a 98% (peso/peso) de una combinación de una 2,4-diaminopirimidina con una

sulfonamida, un agente de desintegración y un agente granulador, no siendo la cantidad total de ambos agentes de más del 20% (peso/peso) de la formulación, en la que el tamaño de partícula de la combinación es menor de 40 micras, y el agente desintegrante tiene una capacidad de hinchamiento tal como se define aquí más adelante, mayor de 5 ml/g.

En particular, la tableta comprende al menos 85% (peso/peso), y preferiblemente 90% (peso/peso), de ingrediente activo que está presente, deseablemente, en una proporción de desde 1:20 a 20:1, por ejemplo 1:5 (2,4-diaminopirimidina:sulfonamida) y que tiene un tamaño de partícula mayor de 1 micra, preferiblemente 2 micras.

Además, se prefiere también una tableta que comprende de 1 a 5% (peso/peso) de un agente de granulación y de 1 a 5% (peso/peso) de un agente de desintegración, como también una tableta que contiene un agente de desintegración que tiene una capacidad de hinchamiento, tal como se define más adelante, mayor de 10 ml/g.

Una tableta que contiene de 100 a 900 mg del ingrediente activo, por ejemplo aproximadamente 500 mg, constituye un aspecto aún más preferido de esta invención, aunque el aspecto más preferido lo constituye una tableta que comprende trimetoprim (80 mg) y sulfametoxazol (400 mg).

Tal como se usa en la invención, el tamaño de par

tícula del ingrediente activo se define en términos del "diámetro medio en peso", denominado en adelante D.M.P. Así, cada partícula se considera como una esfera que tiene un volumen idéntico al tamaño real de partícula, y el D.M.P. es el "diámetro" tal que el 50% (en peso) de estas hipotéticas esferas tienen un diámetro mayor que esa cifra, y el 50% (en peso) un diámetro menor que esa cifra. El D.M.P. puede determinarse usando un contador Coulter en el que el ingrediente activo, dispersado en un electrolito que comprende una disolución acuosa, por ejemplo, de cloruro de sodio saturado con el ingrediente activo, se hace pasar a través de un pequeño orificio en un tubo sobre cualquiera de cuyos lados se sumerge un electrodo. Los cambios de resistencia a medida que las partículas atraviesan el orificio generan impulsos de voltaje cuyas amplitudes son proporcionales a los volúmenes de las partículas. Los impulsos se amplifican, y se cuentan los números a diferentes niveles de umbral. A partir de estos datos puede determinarse la distribución de tamaños de las partículas en suspensión, y de aquí el D.M.P.

El tamaño particular de partícula del ingrediente activo que ha de emplearse con la presente invención dependerá del contenido previsto del mismo en la tableta resultante. Si, por ejemplo, se requiere el 85% (peso/peso) de ingrediente activo, el tamaño de partícula podía

ser, por ejemplo, de entre 20 y 30 micras. Por el contrario, si se requiere un contenido de 95% (peso/peso) de ingrediente activo, sería aconsejable usar un tamaño de partícula aún menor, por ejemplo menos de 15 micras, y preferiblemente 10 micras aproximadamente.

5

El tamaño de partícula del ingrediente activo puede reducirse fácilmente por técnicas de precipitación, o molturando las partículas con cualquier aparato u otro método cualquiera conocido en la técnica, adecuado para tal fin. Se prefiere en particular el molino de martillos, que puede usarse bien con el tipo de martillo rígido u oscilante, y que convenientemente se combina con un extractor y un ciclón para recoger el material.

10

Tal como se usa aquí, la capacidad de hinchamiento de un agente de desintegración se define como el volumen (ml) hasta el que se hincha 1 g de una tableta que contiene 95% (peso/peso) del agente de desintegración seco, y 5% (peso/peso) de polivinilpirrolidona (K 30), cuando está en contacto con un exceso de agua a una temperatura de 21°C.

15

Se determina granulando el agente de desintegración (2 g) con 10% de polivinilpirrolidona (K 30) (1 ml) y secando los gránulos resultantes a 60°C. La compresión de los gránulos hasta un valor de dureza de 12 Kg da tabletas que tienen un diámetro de 15 mm y un peso de aproximadamente 900 mg.

20

Cada tableta se pesa después con exactitud y se coloca en

25

el fondo de una probeta de 25 ml. Un disco de nylon de 8 mm de espesor y que tiene dos acanaladuras constituye un cierre deslizante en la probeta, que se apoya sobre la parte superior de la tableta. Las acanaladuras están situadas opuestas una a otra sobre la circunferencia del disco, en una dirección que forma ángulo recto con el plano del mismo, permitiendo insertar una aguja hipodérmica fina entre el disco y la pared de vidrio de la probeta. Se coloca un peso de 5 g sobre el disco de nylon y se inyecta agua, a través de una de las acanaladuras, en el espacio que rodea a la tableta; la otra acanaladura permite que salga el aire desplazado. Cuando el nivel de agua está por encima de la parte superior del disco, puede retirarse la aguja y añadirse agua hasta que está en exceso, por ej. 25 ml. Después se anota a intervalos periódicos el volumen bajo el disco hasta que ya no hay aumento adicional de absorción. En algunos casos, los agentes de desintegración absorben agua formando geles viscosos, y esto disminuye la velocidad de absorción, necesitándose un intervalo más largo, por ejemplo 48 horas, hasta alcanzar el máximo hinchamiento.

Una vez completado el hinchamiento, se lee el volumen final y se corrige el valor correspondiente para 1 g de la tableta, es decir el valor de la capacidad de

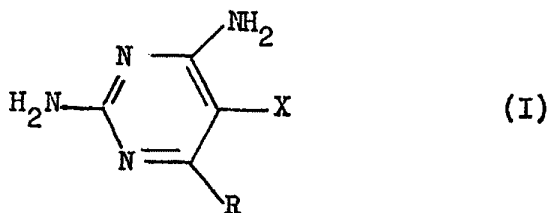
hinchamiento. Preferiblemente, la totalidad de la operación se debe efectuar a una temperatura ambiental aproximadamente constante, por ejemplo 21°C.

5 Los agentes de desintegración que tienen una capacidad de hinchamiento mayor de 5 ml/g y que, por lo tanto, pueden usarse en la presente invención, incluyen las carboximetilcelulosas de calcio, tales como la E.C.G 505, las carboximetilcelulosas de sodio de baja viscosidad, tales como el Copagel, las gomas vegetales de base de guar, tales como el Supercol U y el Supercol G.F., un 10 alginato de sodio, tal como el Alginate YZ, y los glicolatos de sodio y almidón, tales como el Primojel. Los agentes de desintegración más preferidos son el Supercol y el Primojel.

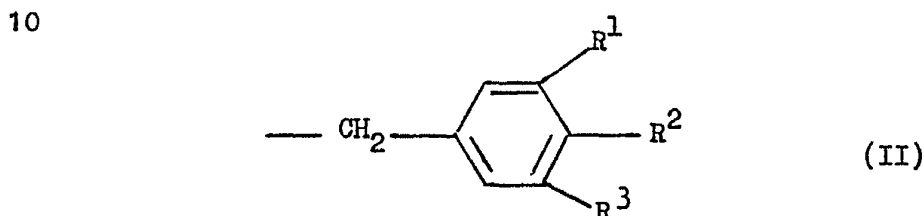
15 Los agentes de granulación que pueden emplearse en la presente invención incluyen el almidón en forma de mucílago, los derivados de almidón tales como el almidón "Snow Flake", los derivados de celulosa, tales como la metilcelulosa, la gelatina, y, preferiblemente, la polivinil 20 pirrolidona.

Las 2,4-diaminopirimidinas que pueden emplearse en la presente invención incluyen las comprendidas por la fórmula (I)

25



5        donde X es un grupo fenilo opcionalmente sustituido cuando R es un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, ó X es un grupo bencilo opcionalmente sustituido cuando R es un átomo de hidrógeno. Preferiblemente, X es un grupo bencilo sustituido de la fórmula (II)



15        donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes, y cada uno de ellos puede representar un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno, ó R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente, pueden representar un grupo alcoholendioxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo metilendioxi.

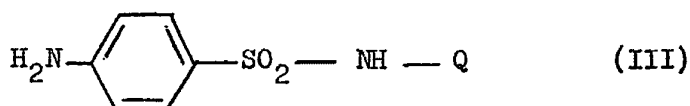
20

Los ejemplos de compuestos que están comprendidos en la fórmula (I) incluyen el trimetoprim antedicho, la diaveridina [ 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil)pirimidina ] , 2,4-diamino-5-(3,4,6-trimetoxibencil)pirimidina

25

na, ormetoprim [2,4-diamino-5-(2-metil-4,5-dimetoxibencil)-  
 pirimidina], 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-5-bromobencil)piri-  
 midina, y la pirimetamina [2,4-diamino-5-(4-clorofenil)-6-  
 etilpirimidina]. El compuesto especialmente preferido es el  
 5 trimetoprim.

Las sulfonamidas que pueden emplearse en la presen-  
 te invención incluyen las comprendidas por la fórmula (III)



donde Q es un grupo pirimidin-2-ilo pirimidin-4-ilo susti-  
 tuído o no sustituido, un grupo isoxazolilo sustituido, un  
 grupo quinoxalinilo, o un grupo acilo en el que el grupo al-  
 cohilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Los ejemplos de sulfonamidas preferidas que están  
 comprendidas en la fórmula (III) incluyen los antedichos sul-  
 fametoxazol, sulfadimetoxina [5-(4-aminobenceno-sulfonamido)-  
 -2,4-dimetoxipirimidina], sulfadiazina [2-(4-aminobencenosul-  
 fonamido)pirimidina], sulfadoxina [4-(4-aminobencenosulfonami-  
 20 do)-5,6-dimetoxipirimidina], sulfaquinoxalina (2-sulfonamido-  
 -quinoxalina), sulfadimidina [2-(4-aminobencenosulfonamido)-  
 -4,6-dimetilpirimidina], sulfafurazol [5-(4-aminobencenosul-  
 fonamido)-3,4-dimetilisoxazol], y la sulfacetamida (N-sulfa-  
 25 nilacetamida). El compuesto especialmente preferido es el  
 sulfametoxazol.

Las 2,4-diaminopirimidinas y las sulfonamidas pueden prepararse por cualquiera de cierto número de métodos adecuados descritos en la técnica; por ejemplo puede prepararse convenientemente 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas por el método descrito y reivindicado en la Memoria descriptiva de la Patente Británica nº 1261455, mientras que puede prepararse, por ejemplo sulfametoxazol, por el procedimiento descrito en la Memoria descriptiva de la Patente Británica nº 814.276.

Puede ser deseable también incluir una pequeña proporción de un lubricante adecuado, tal como estearato de magnesio, en la tableta, de modo que se impida que la misma se adhiera a los troqueles y matrices del equipo automático de fabricación de tabletas. Si se requiere, pueden añadirse también colorantes y agentes de conservación.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de preparar una tableta, que comprende la compresión, en maquinaria normalizada, de una formulación que contiene de 80 a 98% (peso/peso) de una combinación de una 2,4-diaminopirimidina con una sulfonamida, un agente de desintegración y un agente de granulación, no siendo la cantidad total de ambos agentes superior al 20% (peso/peso) de la formulación, siendo el tamaño de partícula de la combinación de menos de 40 micras, y teniendo

el agente de desintegración una capacidad de hinchamiento, como se ha descrito anteriormente, mayor de 5 ml/g. El ingrediente activo y el agente de desintegración se mezclan en estado seco a baja velocidad, por ejemplo alrededor de  
5 15 rev/min, en un mezclador planetario, y después se mezclan en húmedo durante hasta aproximadamente 30 minutos con una disolución granuladora, juntamente con disolvente adicional, si es necesario, para mantener la consistencia de la masa. El material puede molturarse después, o bien se-  
10 carse en bandejas o secarse en un lecho fluidizado. El material seco se tamiza y se añade un lubricante a los gránulos obtenidos de este modo. La compresión de los gránulos en maquinaria normalizada hasta la dureza especificada da tabletas de la forma y el tamaño requeridos.

15 Tal como se emplea en la Memoria, la expresión (peso/peso) indica la proporción de peso del excipiente o ingrediente activo especificados al peso total de la tableta.

20 Se observará que las características ventajosas de una tableta hecha según la presente invención se deben fundamentalmente a las interacciones que existen entre el agente de desintegración y la 2,4-diaminopirimidina, la sulfonamida y el agente de granulación.

25 El tiempo de desintegración puede determinarse por el método descrito en la British Pharmacopeia 1968,

que comprende el movimiento rápido de la tableta en agua en condiciones normalizadas, hasta que ya no quedan más fragmentos sobre una malla de alambre de soporte (véanse págs. 1366 a 1367 de la obra citada).

5                    En la British Pharmacopeia 1968 se indica también que el tiempo de desintegración de cualquier tableta no ha de exceder de 15 minutos, pero que es deseable que este tiempo sea de menos de 10 minutos, y especialmente inferior a 5 minutos, por razones de seguridad, dadas  
10 las variaciones inevitables de una tableta a otra. Además de este requerimiento esencial, generalmente se recomienda que el contenido de humedad del gránulo del que se produce la tableta sea inferior a 2%.

La "dureza" de una tableta es la cantidad de  
15 fuerza requerida para fracturarla, o más correctamente la resistencia a la fragmentación, y aunque puede medirse con exactitud según diversas normas, el método Monsanto es conveniente y adecuado para someter a ensayo la tableta producida según la presente invención. Básicamente, el método  
20 implica el uso de un Aparato Monsanto de medida de la Dureza de Tabletetas, que es un dispositivo accionado por un resorte, capaz de ejercer una presión radial sobre un borde de la tableta, leyéndose la fuerza de fragmentación en una escala situada en la carcasa del aparato.

25                    La desmemuzabilidad de una tableta es una medi-

da de la pérdida de peso sufrida por una tableta por abra-  
sión o choque, y puede determinarse por medio de un Medi-  
dor "Roche" de la desmemuzabilidad, en el que una muestra  
pesada de tabletas, por ejemplo 6 g, se somete en el apa-  
5 rato, durante un período de tiempo, por ejemplo 4 minutos,  
a la abrasión causada por una acción de volteo, compara-  
ble al hecho de que las tabletas rocen unas contra otras  
o se sacudan contra las paredes de su recipiente en el uso  
normal, y a un choque resultante de una caída libre de  
10 15,2 cm, tal como podría suceder durante las diversas ope-  
raciones de su envasado, manejo y transporte.

El tiempo de disolución de una tableta puede de-  
terminarse, por ejemplo, según la U.S.P. XVIII (Farmaco-  
pea de los EE.UU.), usando un aparato que comprende una  
15 cesta cilíndrica de acero inoxidable y de malla de 1680  
micras, un recipiente de vidrio cubierto de 1000 ml, un  
baño de agua de temperatura constante, y un motor de ve-  
locidad variable. El medio de disolución, que puede ser  
por ejemplo ácido clorhídrico al 0,6%, de pH 1,2, se vier-  
20 te en el recipiente, que se ha sumergido previamente en  
el baño de temperatura constante, y se deja que el medio  
alcance una temperatura de 37°C. Se coloca una tableta en  
la cesta, y el aparato se monta de modo que la cesta esté  
completamente sumergida en el medio. Se hace girar la ces-  
25 ta, por ejemplo a 120 rev/min, se retiran muestras a in-  
tervalos con una jeringa, y se determina, por ejemplo, su

absorción específica de luz U.V.

5 A continuación se pondrán de manifiesto otras ventajas de la presente invención, gracias a la descripción siguiente de realizaciones de la misma, realizaciones que no limitan en modo alguno la invención.

Ejemplo 1

10 Se determinó la capacidad de hinchamiento de una variedad de agentes de desintegración, según el método antes descrito, a una temperatura de 21°C. Cada uno de los desintegrantes sometido a ensayo se incluyó en la formulación:

		<u>Peso (g)</u>
15	Sulfametoxazol	800
	Trimetoprim	160
	Desintegrante	19
	P.V.P. K30	20,8
20	Dioctilsulfosuccinato de sodio	0,8
	Estearato de magnesio	10,0

25 El sulfametoxazol y el trimetoprim, cuya mezcla tenía un tamaño de partícula de 11,6 micras, juntamente con el desintegrante, se mezclaron en seco en un mezclador Morton, antes de la adición de una disolución

(260 ml) que contenía P.V.P. K30 y dioctilsulfosuccinato de sodio en partes iguales de alcohol y agua. Se hizo otra adición (200 ml) de una disolución que contenía sólo partes iguales de alcohol y agua, antes de que la masa  
5 húmeda se hiciera pasar a través de un tamiz de malla de 1000 micras. Los gránulos resultantes se secaron en un secador de lecho fluido durante 20 minutos a 70°C, antes de tamizarlos a través de un tamiz de malla de 1000 micras.

10 Se añadió a los gránulos estearato de magnesio, tamizado previamente a través de un tamiz de 125 micras, y la mezcla resultante se comprimió en una máquina de compresión Manesty D3 giratoria, para dar tabletas que tienen un valor de dureza de 12,0 kg (Monsanto).

15 Después se examinaron las características, en particular el tiempo de desintegración, de cada formulación de tableta.

20

25

AGENTE DESINTEGRANTE	CAPACIDAD DE HINCHAMIENTO (ml/g)	TIEMPO DE DESINTEGRACION/min
5 Supercol U	23,1	1,08
Primojel	14,8	1,42
Alginate YZ	10,2	2,17
Copagel	5,2	3,17
Supercol G.F.	7,4	3,17
E.C.G. 505	6,0	7,67
10 Cepo cellulose	4,8	>15
Acido alginico	4,6	>15
Avicel PH 101	3,4	>15
Veegum regular	2,3	>15
Crodamix U. 35	1,6	>15
15 Almidón de maíz	1,3	>15

20

Estos resultados demuestran que el uso de un agente desintegrante que tiene una capacidad de hinchamiento superior a 5 ml en una formulación, proporciona una tableta con características superiores, particularmente con relación a su tiempo de desintegración.

25

21.2.75

## Ejemplo 2

Se mezclaron sulfametoxazol (800 g) y trimetoprim (160 g) y después se hicieron pasar por un molino pulverizador Apex provisto de un tamiz B. 1762. El molino se hizo funcionar a velocidad media con las hojas cortadoras hacia adelante para dar un ingrediente activo con un tamaño de partículas de 10 micras. La mezcla de sulfametoxazol y trimetoprim resultante se mezcló en seco con Primojel (20 g) en un mezclador Morton.

Se disolvió gelatina (20 g) en agua (100 ml) y la disolución se completó hasta 200 ml con alcohol. La disolución resultante se añadió a la mezcla seca para lograr su granulación. La masa húmeda resultante se tamizó a través de un tamiz de 1000 micras y se secó en un secador de lecho fluidizado a 60°C durante 20 minutos. Los gránulos secos, que tenían un contenido de humedad de 0,4% se tamizaron de nuevo a través de un tamiz de 1000 micras.

Se añadió a los gránulos estearato de magnesio (10 g), tamizado previamente a través de un tamiz de 125 micras, y la mezcla resultante se comprimió en una máquina giratoria de compresión Manesty D3, para dar tabletas con un valor de dureza de 12,0 kg (Monsanto), un tiempo de desintegración de 45 seg. y un índice de desmenuzabilidad menor de 0,2%.

El tiempo para que se disolviera el 50% de la ta

tableta en HCl al 0,6% (pH 1,2), denominado en adelante T<sub>50</sub>, y el tiempo para que se disolviera el 80% de la tableta en HCl al 0,6% (pH 1,2), denominado en adelante T<sub>80</sub>, era de 7 min y 20 min, respectivamente.

5                    Todas las tabletas tenían un espesor de 5,5 mm, un diámetro de 11 mm, un peso de 505 mg y contenían 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim.

### Ejemplo 3

10                    Se mezclaron en seco sulfametoxazol (4000 g) y trimetoprim (800 g), cuya mezcla tenía un tamaño de partículas de 11,6 micras, con Primojel (95 g) en un mezclador Beken durante 10 minutos. Se disolvió gelatina (100 g) en agua (500 ml), y la disolución se completó hasta 1000 ml con alcohol. La disolución resultante

15                    se añadió a la mezcla seca, juntamente con una disolución (250 ml.) que contenía sólo partes iguales de alcohol y agua, y se mezclaron durante 20 minutos. La masa húmeda resultante se hizo pasar después a través de un molino pulverizador Apex provisto de un tamiz A9(630

20                    micras), y los gránulos se secaron durante la noche sobre bandejas a 50°C. Los gránulos, que tenían un contenido de humedad de 0,47%, se hicieron pasar de nuevo a través de un tamiz de 1000 micras.

25                    Se añadió a los gránulos estearato de magnesio (50 g), tamizado previamente a través de un tamiz

de 125 micras, y la mezcla resultante se comprimió en una máquina giratoria de compresión Manesty D3, para dar tabletas con un valor de dureza de 12,0 kg (Monsanto), un tiempo de desintegración de 46 segundos, y un índice de desmenuzabilidad de menos de 0,2%.

Los valores  $T_{50}$  y  $T_{80}$  eran, respectivamente, de 4 y 11 minutos, y todas las tabletas tenían un espesor de 5,56 mm, y un diámetro de 11 mm., un peso de 505 mg y contenían 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim.

#### 10 Ejemplo 4

Se mezclaron en seco sulfametoxazol (4000 g) y trimetoprim (800 g), cuya mezcla tenía un tamaño de partículas de 11,6 micras, con Primojel (95 g) en un mezclador Beken durante 10 minutos. A la mezcla seca se le añadió una disolución (1300 ml) de P.V.P. K30 (104 g) y dioc-  
tilsulfosuccinato de sodio (4 g) en partes iguales de al-  
cohol y agua, juntamente con otra disolución (100 ml) que  
contenía sólo partes iguales de alcohol y agua. La masa  
húmeda se mezcló durante 10 minutos y se hizo pasar des-  
pués a través de un molino pulverizador Apex provisto  
de un tamiz A9. Los gránulos resultantes se secaron duran-  
te la noche sobre bandejas a 50°C. Los gránulos secos, que  
tenían un contenido de humedad de 0,70%, se hicieron pa-  
sar después a través de un tamiz de 1000 micras.

25 Se añadió a los gránulos estearato de magnesio

(50 g), previamente tamizado a través de un tamiz de 125 micras, y la mezcla se comprimió en una máquina giratoria de compresión Manesty D3, para dar tabletas que tenían un valor de dureza de 12,4 kg, un tiempo de desintegración de 1 min. 31 seg. y un índice de desmenuzabilidad de menos de 0,2%.

Los valores  $T_{50}$  y  $T_{80}$  eran respectivamente de 7 y 29 minutos, y todas las tabletas tenían un espesor de 5,33 mm, un diámetro de 11 mm, un peso de 508,8 mg, y contenían 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim.

Además, cuando la mezcla se comprimió hasta dureza máxima (más de 20 kg), el tiempo de desintegración fué de 9 min.

#### Ejemplo 5

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4, excepto en que se sustituyó el Primojel por Supercol U.

La compresión de la mezcla dió tabletas que tenían un valor de dureza de 12,5 kg, un tiempo de desintegración de 1 min. 45 seg. y un índice de desmenuzabilidad de menos del 0,2%.

Los valores  $T_{50}$  y  $T_{80}$  eran, respectivamente, de 8 y 31 min, y todas las tabletas tenían un espesor de 5,42 mm, un diámetro de 11 mm, un peso de 503,8 mg, y contenían 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim.

Además, cuando la mezcla se comprimió hasta máxi

ma dureza (más de 20 kg), el tiempo de desintegración fué de 9 minutos.

#### Ejemplo 6

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 4, pero el Primojel se sustituyó por Alginate YZ.

La compresión de la mezcla dió tabletas que tenían un valor de dureza de 12 kg, un tiempo de desintegración de 1 min y 53 seg y un índice de desmenuzabilidad de menos de 0,2%.

10 Los valores de  $T_{50}$  y  $T_{80}$  eran, respectivamente, de 9 y 31 min., y todas las tabletas tenía un espesor de 5,40 mm, un diámetro de 11 mm, un peso de 504,0 mg y contenían 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim.

15 Además, cuando la mezcla se comprimió hasta máxima dureza (más de 20 kg), el tiempo de desintegración fué de 5 min. 25 seg.

#### Ejemplo 7

20 400 g de sulfametoxazol y 80 g de trimetoprim, cuya mezcla tenía un tamaño de partícula de 11,8 micras, y Primojel (24 g), se mezclaron en estado seco durante 10 minutos en un mezclador de paletas Z. Se preparó una disolución que contenía gelatina (16 g), dioctilsulfosuccinato de sodio (1 g), alcohol (57 g) y agua purificada (80 g).  
25 La disolución se mezcló en húmedo con los polvos durante 10 minutos usando una baja velocidad. La masa húmeda se hi

zo pasar a través de un tamiz de 1000 micras. Los gránulos obtenidos se secaron en un lecho fluidizado a 60°C durante 30 minutos hasta un contenido de humedad de 0,86%.

5 Los gránulos secos se tamizaron a través de un tamiz de 1000 micras y se mezcló estearato de magnesio (4,8 g), tamizado a través de tamiz de 125 micras, con los gránulos, y la mezcla resultante se mezcló en una máquina giratoria Manesty D3, dando tabletas que tenían un valor de dureza de 14,5 kg (Monsanto), un tiempo de de  
10 sintegración de 58 segundos y un índice de desmenuzabilidad de 0,46%.

Los valores de  $T_{50}$  y  $T_{80}$  eran, respectivamente, de 2 min. y 3 min., y todas las tabletas tenían un espesor de 5,8 mm, un diámetro de 11 mm, un peso de 526  
15 mg, y contenían 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim.

#### Ejemplo 8

Se granularon, como en el Ejemplo 7, sulfameto  
20 xazol (400 g) y trimetoprim (80 g), cuya mezcla tenía un tamaño de partícula de 11,8 micras, Primojel (80 g) y lactosa (30 g). Los gránulos se secaron hasta un contenido de humedad de 1,43%.

Después de tamizar a través de un tamiz de 1000 micras, se mezcló con los gránulos estearato de magnesio  
25 (4,8 g), tamizado previamente a través de un tamiz de 125 micras, y la mezcla resultante se comprimió en una

máquina giratoria Manesty D3, dando tabletas que tenían un valor de dureza de 14,8 kg (Monsanto), un tiempo de desintegración de 1 min. 53 seg. y un índice de desmenuzabilidad de 0,34%. Los valores de  $T_{50}$  y  $T_{80}$  eran, respectivamente de 2 min. y 4 min., y todas las tabletas tenían un espesor de 6,3 mm, un diámetro de 11 mm, un peso de 572 mg, y contenían 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim.

#### Ejemplo 9

Se mezclaron en estado seco sulfametoxazol (80 g) y trimetoprim (400 g), cuya mezcla tenía un tamaño de partículas de 28,4 micras, almidón pregelificado (96 g) y Primojel (16 g), durante 10 min. en un mezclador de paletas Z. Se mezcló agua purificada (200 g) en húmedo con los polvos durante 10 minutos. La masa húmeda se hizo pasar a través de un tamiz de 1000 micras, y después los gránulos se secaron hasta un contenido de humedad de 1,25%.

Se añadió a los gránulos secos estearato de magnesio (4,8 g), tamizado previamente a través de un tamiz de 125 micras, y la mezcla resultante se comprimió en una máquina giratoria Manesty D3, dando tabletas que tenían un valor de dureza de 9,8 kg (Monsanto), un tiempo de desintegración de 6 min 10 seg., y una desmenuzabili-

dad de 0,30%. Los valores de  $T_{50}$  y  $T_{80}$  eran, respectivamente, de 5 min. y 11 min, y todas las tabletas tenían un espesor de 6,69 mm, un diámetro de 11 mm, un peso de 597 mg, y contenían 80 mg de sulfametoxazol, y 400 mg de trimetoprim.

#### Ejemplo 10

Se mezclaron en estado seco y durante 10 min, sulfametoxazol (400 g) y trimetoprim (40 g), cuya mezcla tenía un tamaño de partículas de 11 micras, y Primojel (32 g). Se preparó una disolución que contenía polietilenglicol 6000 (28 g) y agua purificada (122 g). La disolución se mezcló en húmedo con los polvos durante 10 min. Los gránulos se prepararon como en el Ejemplo 7. Los gránulos se secaron hasta un contenido de humedad de 1,1%.

Se añadió a los gránulos secos estearato de magnesio (4,8 g), previamente tamizado a través de un tamiz de 125 micras, y la mezcla resultante se comprimió en una máquina giratoria Manesty D3, dando tabletas que tenían un valor de dureza de 14,4 kg (Monsanto), un tiempo de desintegración de 7 min 15 seg., y una desmenuzabilidad de 0,33%. Los valores de  $T_{50}$  y  $T_{80}$  eran, respectivamente, de 14 min y 35 min, y todas las tabletas tenían un espesor de 5,50 mm, un diámetro de 11 mm, un peso de 545 mg, y contenían 440 mg de sulfametoxazol y 40 mg de trimetoprim.

#### Ejemplo 11

Se mezclaron en estado seco, durante 10 minutos,

5 sulfametoxazol (400 g) y trimetoprim (80 g), cuya mezcla tenía un tamaño de partículas de 11,8 micras, y Alginato YZ (96 g). Se preparó una disolución que contenía polivinilpirrolidona K 30 (16 g), alcohol (80 g) y agua purificada (100 g), y después se mezcló en húmedo con los polvos durante 10 minutos usando una baja velocidad. Los gránulos se prepararon como en el Ejemplo 1 y se secaron hasta un contenido de humedad de 1,0%.

10 Los gránulos secos se tamizaron a través de un tamiz de malla de 1000 micras, y se mezcló estearato de magnesio (4,8 g), tamizado a 125 micras, con los gránulos, y la mezcla resultante se comprimió en una máquina giratoria Manesty BB3, dando tabletas que tenían un valor de dureza de 12,7 kg (Monsanto), un tiempo de desintegración de 6 min. 25 seg y un índice de desmenuzabilidad de 0,2%.

15 El valor de  $T_{80}$  era de 5 min y todas las tabletas tenían un espesor de 6,7 mm, un diámetro de 11 mm, un peso de 597 mg, y contenían 400 mg de sulfametoxazol y 80 mg de trimetoprim.

20 Ejemplo 12

Sulfadiazina (1.000 g) y trimetoprim (200 g), la mezcla de los cuales tenía un tamaño de partícula de 15 milimicras, se mezclaron en seco con primojel (23,8 g) en un mezclador de paleta en forma de Z duran

te 10 minutos. Polivinilpirrolidona, K30 (26 g) y dioc  
tilsulfosuccinato de sodio (1 g) se disolvieron en agua  
purificada (130 ml) y la solución se completó hasta  
260 ml con alcohol.

5                   La solución resultante se añadió a la mezcla  
seca junto con una solución (120 ml) que contenía sola  
mente partes iguales de alcohol y agua, y se mezcló du  
rante 10 minutos. La masa húmeda resultante se hizo pa  
sar a través de un tamiz metálico de 1.000 milimicras  
10 y se secó en un secador de lecho fluido a 70°C durante  
20 minutos. Los gránulos que tenían un contenido de hu  
medad de 0,46% fueron pasados otra vez a través de un  
tamiz metálico de 1000 milimicras.

15                   Estearato de magnesio (5 g), previamente ta  
mizado a través de un tamiz de 125 milimicras, se aña  
dió a los gránulos y la mezcla resultante fue comprimi  
da en una máquina de compresión rotatoria Manesty D3  
para proporcionar tabletas que tenían un valor de dure  
za de 10,5 kg (Monsanto), un tiempo de desintegración  
20 de 2 minutos y 25 segundos y un índice de desmenuzabi  
lidad de menos de 0,2%. Cada tableta tenía un espesor  
de 4,94 mm, un peso de 502 mg y contenía 400 mg de sul  
fadiazina y 80 mg de trimetoprim.

25                   La presente solicitud, que corresponde a la  
presentada en Gran Bretaña, el 14 de Febrero de 1974,

bajo el N° 6758/74, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

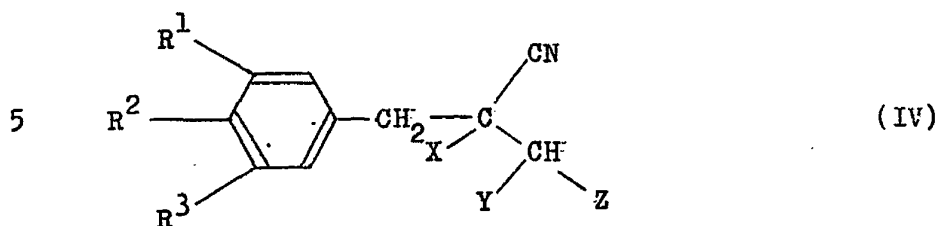
5

REIVINDICACIONES

10 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:

15 1ª.- Un método para preparar una tableta de una formulación farmacéutica que contiene una 2,4-dia  
minopirimidina y una sulfonamida, teniendo la tableta biodisponibilidad mejorada en uso y conteniendo una com  
binación de una 2,4-diamino-5-bencilpirimidina con una sulfonamida, un agente de granulación y un agente de des  
20 integración, caracterizado porque se prepara la 2,4-dia  
mino-5-bencilpirimidina haciendo reaccionar guanidina con un compuesto de fórmula (IV)

25



10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes y cada uno puede representar un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, 1 átomo de hidrógeno o  $R^1$  y  $R^2$  tomados

15 juntos pueden representar un grupo alcoholendioxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y bien (A) X e Y tomados juntos representan un enlace adicional cuando Z representa (i) el grupo  $NR^4R^5$ , que es alifático, heterocíclico o aromático, o una amina secundaria o terciaria, o (ii) un

20 grupo alcoxi o alcoholtio, o bien (B) X es un átomo de hidrógeno cuando Y y Z representan cada uno un grupo alcoxi o tomados juntos representan un grupo alcoholendioxi; se purifica la 2,4-diamino-5-bencilpirimidina resultante y se combina con una sulfonamida, tras lo cual se reduce, si es necesario, el tamaño de partículas de la

25 combinación hasta por debajo de 40 micras; se granula de

un 80 a un 98% (peso/peso) de la combinación utilizando un agente de granulación, añadiéndose antes o después de la granulación un agente de desintegración que tiene una capacidad de hinchamiento superior a 5 ml/g, no siendo de más del 20% (peso/peso) la cantidad total de ambos agentes; y se comprimen los gránulos resultantes en maquinaria normalizada para facilitar la interacción molecular entre el agente de desintegración y cada uno o uno de la 2,4-diamino-5-bencilpirimidina, la sulfonamida y el agente de granulación, proporcionando de este modo tabletas con un tiempo rápido de desintegración.

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, en el que la tableta contiene al menos 85% (peso/peso) de la combinación de una 2,4-diaminopirimidina con una sulfonamida.

3ª.- Un método según la reivindicación 2ª, en el que la tableta comprende al menos 90% (peso/peso) de la combinación de una 2,4-diaminopirimidina con una sulfonamida.

4ª.- Un método según la reivindicación 3ª, en el que la tableta contiene al menos 95% (peso/peso) de la combinación de una 2,4-diaminopirimidina con una sulfonamida.

5ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la tableta comprende

de 1 a 5% (peso/peso) de un agente de granulación.

6ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la tableta contiene de 1 a 5% (peso/peso) de un agente de desintegración.

5 7ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tamaño de partícula de la combinación de una 2,4-diaminopirimidina con una sulfonamida es menor de 30 micras.

10 8ª.- Un método según la reivindicación 7ª, en el que el tamaño de partícula es de menos de 20 micras.

9ª.- Un método según la reivindicación 8ª, en el que el tamaño de partícula es de aproximadamente 10 micras.

15 10ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de desintegración tiene una capacidad de hinchamiento mayor de 10 ml/g.

11ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción de 2,4-diaminopirimidina a sulfonamida es de 1:20 a 20:1.

20 12ª.- Un método según la reivindicación 11ª, en el que la proporción de 2,4-diaminopirimidina a sulfonamida es de 1:5.

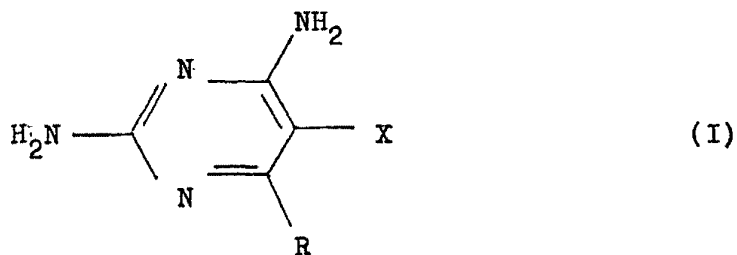
25 13ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la tableta comprende de 100 a 900 mg de la combinación de una 2,4-diamino

pirimidina con una sulfonamida.

14<sup>a</sup>.- Un método según la reivindicación 13<sup>a</sup>,  
en el que la tableta comprende aproximadamente 500 mg.  
de la combinación de una 2,4-diaminopirimidina con una  
5 sulfonamida.

15<sup>a</sup>.- Un método según cualquiera de las rei-  
vindicações anteriores, en el que la 2,4-diaminopiri-  
midina es un compuesto de la fórmula (I)

10

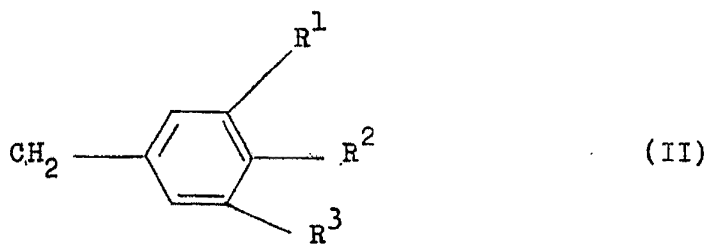


15

donde X es un grupo fenilo opcionalmente sustituido,  
cuando R es un grupo alcoholilo que tiene de 1 a 4 áto-  
mos de carbono, ó X es un grupo bencilo opcionalmente  
20 sustituido cuando R es un átomo de hidrógeno.

16<sup>a</sup>.- Un método según la reivindicación 15<sup>a</sup>,  
en el que X es un grupo bencilo sustituido de la fór-  
mula (II)

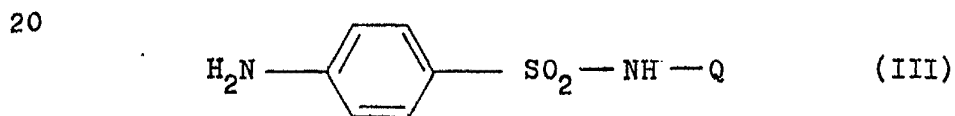
25



donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son iguales o diferentes, y cada uno de ellos puede representar un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno, ó  $R^1$  y  $R^2$  pueden representar conjuntamente un grupo alcoholendioxí que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

17<sup>a</sup>.- Un método según la reivindicación 16<sup>a</sup>, en el que la 2,4-diaminopirimidina es trimetoprim.

18<sup>a</sup>.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sulfonamida es un compuesto de la fórmula (III)



25 donde Q es un grupo pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido, pirimidin-4-ilo, isoxazolilo sustituido, un

grupo quinoxalinilo o un grupo acilo en el que el grupo alcoholico tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

19ª.- Un método según la reivindicación 18ª, en el que la sulfonamida es sulfametoxazol.

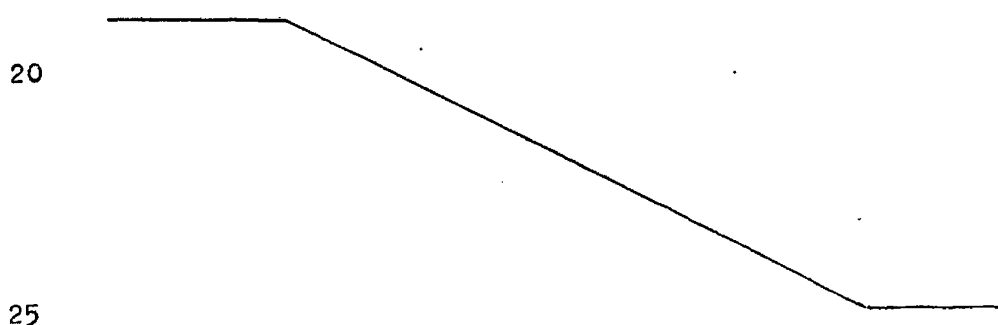
5 20ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la tableta comprende de 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol.

21ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de granulación es polivinilpirrolidona.

22ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de desintegración es glicolato de sodio y almidón.

23ª.- Un método para preparar una tableta de una formulación farmacéutica que contiene una 2,4-diaminopirimidina y una sulfonamida.

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



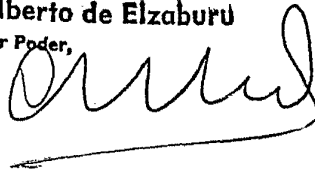
Esta Memoria consta de treinta y siete hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 09.NOV.1976

P.A.

5

Alberto de Elizaburu  
Por Poder,



10

15

20

25

3-11-76

MPB.-

- 37 -