



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A 1
	21	7 5 2 0 2 9	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

- 3 NOV. 1976

PATENTE DE INVENCION

453042

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMEROS				
	P 25 49 998.3		7.11.75		República Federal Alemana.

67	FECHA DE PUBLICIDAD	61	CLASIFICACION INTERNACIONAL	69	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PREPARADO PARA INHIBIR LA AGREGACION DE TROMBOCITOS.

71	SOLICITANTE (S)
	MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	61 Darmstadt 2, República Federal Alemana.

79	INVENTOR (ES)
	Dr. Hötz Leopold, Dr. Reinhard Lissner, Dr. Jürgen Maisenbacher, Dr. Werner Mehrhof, Dr. Joachim Ganta.

73	TITULAR (ES)

72	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO.

La invención se refiere a un medio así como a un procedimiento para inhibir la agregación de trombocitos con el fin de una profilaxis y terapia contra el peligro de trombosis en la sección de los vasos arteriales y venosos.

5 Ya se conoce el emplear sustancias inhibidoras de la agregación de trombocitos para evitar fenómenos tromboembólicos en distintas enfermedades fundamentales. Así se emplea para esta finalidad el ácido acetilsalicílico (a continuación denominado "ASS") especialmente en forma microcapsulada. Este presenta, 10 sin embargo, ciertas desventajas en su aplicación. Así, para esta indicación se necesita una dosis muy alta (en la tromboflebitis se recomiendan, por ejemplo, 3 g diarios). Las altas dosis de ASS son como es sabido frecuentemente mal toleradas. Este compuesto influencia además la hemostasia en forma significativa 15 sólo a través de un efecto sobre la función de los trombocitos.

La presente invención tenía por cometido poner a disposición otras sustancias con propiedades más favorables, que se pudiesen emplear como inhibidores de la agregación de trombocitos y con ello para la profilaxis y terapia en el peligro 20 de trombosis. Este cometido se solucionó mediante la puesta a disposición de las sustancias definidas a continuación con más detalle.

Se ha descubierto que el ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-oxazol-2-il-mercapto)-propiónico (denominado a continuación como "I") y sus sales fisiológicamente compatibles, son capaces 25 de inhibir duraderamente la agregación de trombocitos inducida por SP 54 (sodio ácido pentosanpolisulfúrico). Las investigaciones se efectuaron con ayuda del ensayo de agregación de plaquetas según K. Breddin (Thrombos. Diathes. haemorrh. Supp. 27 30 (1968)). Este efecto se mantuvo también durante muchos días des-

pués de la sedimentación del preparado - correspondiendo a una lenta eliminación. El nivel de suero lentamente disminuyente de I se puede adjudicar a la presentación de nuevo de la agregación de trombocitos inducible con SP 54. La influenciación de la función de los trombocitos en el sentido de una inhibición de agregación (adhesión) se puede demostrar además en el conejo en el ensayo según Born in vitro y ex vivo [Methodik in Anlehung an Nature, tomo 194 (1962), páginas 927-929] y en el ensayo de fibras según Jacobi [Methodik in Anlehnung an Thrombos. Diathes. haemorrh., tomo 26 (1971), páginas 192-202].

El compuesto I y sus sales aumentan además la actividad del sistema fibrinolítico; ésto se puede demostrar mediante una determinación del tiempo de lisis de euglobulina en el conejo, además, in vitro en el ensayo "hanging-clot" según von Kaula [J. Med. Chemistry, tomo 8 (1965), páginas 164-166].

En las comprobaciones humano-farmacológicas no se observaron diatesis hemorrágicas y por parte de los probadores no se mencionaron perjuicios subjetivos.

El compuesto I y sus sales fisiológicamente compatibles pueden, por lo tanto, ya en una dosificación reducida, evitar en el ser humano la tendencia a la agregación de trombocitos patológicamente elevada. Especialmente interesantes son estas sustancias debido a su largo tiempo medio de eliminación. Contrario a las sustancias de efecto comparable se puede lograr con una dosis diaria única una profilaxis contra la trombosis para todo el día.

En detalle, los compuestos se pueden emplear para la profilaxis y terapia en peligros de trombosis en la zona venosa (por ejemplo, Status varicosus, complicaciones tromboembólicas postoperativas); peligro de trombosis en la zona arterial (por

ejemplo, procesos de arterioesclerosis de curso progresivo, cirugía de los vasos, profilaxis de reinfarto y profilaxis de infarto en angina pectoris existente).

Objeto de la invención es un medio para inhibir la agregación de trombocitos, caracterizado porque contiene una dosis eficaz del ácido I o de una de sus sales fisiológicamente compatibles.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para inhibir la agregación de trombocitos y para la profilaxis y terapia de trombosis en los seres vivientes, caracterizado porque se administra una dosis eficaz del compuesto I o de una de sus sales fisiológicamente compatibles.

Sales adecuadas son, por ejemplo, las sales del sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio, además las sales amónicas sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil-, dietil-, monoetanol-, dietanol-, trietanol-, ciclohexil-, dicitclohexil- y dibenciletilendi-amónicas.

El compuesto I y sus sales, así como la obtención y determinadas propiedades farmacológicas y empleos médicos de estas sustancias se conocen por la publicación alemana DOS 21 29 012. Según ésta poseen estos compuestos en especial efectos antiflogísticos. Si bien se mencionan allí una serie de otras actividades fisiológicas de estas sustancias, de las propiedades mencionadas en la publicación no se pueden derivar las nuevas propiedades inhibitoras de la agregación de trombocitos y fibrinolíticas observadas en el ácido I y en sus sales, que forman la base de la presente invención. En base de las indicaciones allí efectuadas no era de prever que el ácido I y sus sales presentasen en efecto tales ventajas en la profilaxis y terapia de trombosis.

En detalle, el ácido I y sus sales fisiológicamente compatibles se pueden transformar en mezcla con excipientes o adyuvantes sólidos, líquidos y/o semilíquidos en formas de dosificación farmacéuticas adecuadas y emplear éstas como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como excipientes entran en consideración sustancias orgánicas o inorgánicas, que sean adecuadas para aplicación enteral o parenteral y que no reaccionen con las sustancias activas, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, féculas, estearato de magnesio, talco. Para la aplicación enteral son adecuadas, por ejemplo, las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, además las suspensiones, emulsiones o implantados. Las sustancias activas se pueden administrar también en forma microcapsulada. Además se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados inyectables. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, tales como lubricantes, agentes de conservación, de estabilización y/o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazónantes y/o aromatizantes.

Estos preparados pueden contener, si se desea, también una o varias ulteriores sustancias activas, por ejemplo, vitaminas y/o especialmente otras sustancias de indicación idéntica o similar, por ejemplo, derivados del ácido salicílico, tales como ASS o sus sales, otros antiflogísticos no esteroideos tales como indometacina, reductores de la presión sanguínea tales como dipiridamol, anticoagulantes tales como warfarin, agentes contra la gota, tales como sulfinpirazona, β -bloqueado-

res tales como propranolol, antihistamínicos tales como bromofeniramina, prostaglandinas tales como PGE 1.

5 De entre los preparados farmacéuticos, que además de una dosis eficaz de I (o una de sus sales fisiológicamente compatibles), contienen ulteriores sustancias activas, tienen preferencia aquéllas que adicionalmente contienen una dosis eficaz de ASS (o de una de sus sales fisiológicamente compatibles). Estos preparados pertenecen asimismo al objeto de la invención.

10 Se pueden obtener si el ácido I o una de sus sales fisiológicamente compatibles se transforman junto con ASS o una de sus sales fisiológicamente compatibles o junto con como mínimo un excipiente o adyuvante sólido, líquido o semilíquido en una forma de dosificación adecuada.

15 La proporción molar ASS : I puede encontrarse aquí, por ejemplo, entre unos 60 : 1 y 0,1 : 1, preferentemente entre aproximadamente 2 : 1 y aproximadamente 0,5 : 1.

20 Un preparado, que contiene cantidades aproximadamente equimolares de I y ASS, presenta en el ensayo de fibras según Jacobi (por ejemplo, en administración intravenosa a conejos, dosis 0,075 mg de I y 0,0375 mg de ASS; Methodik l.c.) un efecto más fuerte sobre la adhesividad de los trombocitos que el esperado por la adición de los distintos componentes. Se presenta aquí, por lo tanto, un efecto sinérgico inesperado.

25 También en la administración oral de ambas sustancias activas se observó en el ensayo de fibras en el conejo un efecto sinérgico (tabla 1):

Tabla 1

Sustancia	Dosis mg/kg	Nº de animales	Proteína de los trombocitos	
			$\bar{X} \pm S_x$ (µg)	Disminución (+) (%)
Control	-	6	30,92 ± 4,80	-
ASS	10	6	28,00 ± 9,40	9
I	20	6	21,79 ± 2,06	29
ASS + I	10 + 20	6	14,91 ± 1,95	52

+) en comparación con el control

La disminución de la proteína de los trombocitos (referido al control) ascendió, por lo tanto, en la administración de las dosificaciones indicadas de las sustancias individuales ASS (o I) a un 9 (ó 29) %, en la administración del preparado combinado, por el contrario, a un 52 %.

En el ensayo según Born (ex vivo; Methodik véase l.c.) se inhibió la agregación de trombocitos inducida por ADP en administración oral asimismo en forma sinérgica (tabla 2):

Tabla 2

Sustancia	Dosis mg/kg	Nº de animales	Variación de la densidad óptica con 600 nm	
			$\bar{X} \pm S_x$	Disminución (%)
Control	--	6	0,222 ± 0,038	--
ASS	10	6	0,190 ± 0,029	14
I	20	6	0,147 ± 0,039	34
ASS + I	10 + 20	6	0,089 ± 0,035	60

4) en comparación con el control.

La disminución de la densidad óptica (referido al control) ascendió, por lo tanto, en la administración de las dosificaciones indicadas de las sustancias individuales ASS (o I) a 14 (ó 34) %, en la administración del preparado combinado, por el contrario, a un 60 %.

El ácido I empleado según la presente invención y sus sales fisiológicamente compatibles se administran preferentemente en dosificaciones entre aproximadamente 1 y 500 mg, especialmente entre 10 y 300 mg por unidad de dosificación. La dosificación diaria se encuentra preferentemente entre unos 0,02 y 10, especialmente entre 0,2 y 6 mg/kg de peso corporal. La dosis especial para cada paciente determinado depende, sin embargo, de los más distintos factores, por ejemplo, de la eficacia del compuesto especial empleado (del ácido I o de una de sus sales especiales), de la edad, del peso corporal, del estado de salud general, del sexo, de la alimentación, del momento de la administración y de la vía de administración, de la velocidad de segregación, de la combinación de medicamentos y de la gravedad de la enfermedad en cada caso para la que vale la terapia. Se da preferencia a la aplicación oral.

Una forma especialmente preferente de la aplicación para la profilaxis de la trombosis es la administración de una dosis inicial diaria de unos 200 hasta 300 mg (tal como mediante 5 administraciones de cada vez 40 a 60 mg) y el mantenimiento del nivel de I así logrado mediante administraciones adicionales diarias de unos 20 a 40 mg.

Los preparados combinados para la aplicación oral contienen además de aproximadamente 1 a 300, preferentemente 5 a 40 mg de I unos 1 a 500, preferentemente 5 a 300 mg de ASS por

unidad de dosificación.

En los ejemplos a continuación se describen preparados farmacéuticos, que se pueden utilizar bien según la presente invención.

5 Ejemplo 1: Tabletas

Una mezcla de 1 kg del ácido I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de maíz, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas, de manera que cada tableta contenga 20 mg de sustancia activa.

10 De la misma mezcla se pueden prensar tabletas con contenidos en sustancia activa de 10, 30, 50 ó 100 mg.

Ejemplo 2: Grageas

15 Análogo al ejemplo 1 se presan núcleos de grageas, que a continuación se revisten en la forma usual de un revestimiento de azúcar de caña, fécula de patata, talco, traganta y colorante y se administran en igual forma como las tabletas mencionadas en el ejemplo 1.

Ejemplo 3: Cápsulas

20 5 kg de sal sódica del ácido I se llenan en la forma usual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 10 mg de la sustancia activa.

Ejemplo 4: Ampolla para solución de inyección

25 Se suspende 1 kg de I en 10 l de agua y se disuelve con la cantidad calculada de NaOH 0,1-n. La solución se filtra inmediatamente libre de gérmenes, se reparte sobre vidrios de inyección, se congela y se liofiliza en una instalación de seca-

do por congelación. Cada ampolla contiene 10 mg de I. Para obtener una solución inyectable se disuelve el contenido de una ampolla en 3 cc de agua.

Ejemplo 5: Tabletas (preparado combinado)

5. Se mezclan 100 g de ASS, 200 g del ácido I, 20 kg de lactosa, 5 kg de fécula de patata, 1 kg de talco y 0,5 kg de estearato de magnesio y de la mezcla se prensan en la forma usual tabletas, que en cada caso contienen 10 mg de ASS y 20 mg de ácido I.

10 Ejemplo 6: Tabletas (preparado combinado)

Análogo al ejemplo 5 se preparan tabletas que en cada caso contienen:

- a) 100 mg de ASS y 10 mg de I
b) 250 mg de ASS y 10 mg de I
15 c) 500 mg de ASS y 5 mg de I
d) 300 mg de ASS y 1 mg de I
e) 5 mg de ASS y 10 mg de I
f) 100 mg de ASS y 40 mg de I
g) 100 mg de ASS y 300 mg de I.

20 Ejemplo 7: Grageas (preparado combinado)

- Una mezcla de 1,5 kg de I, 20 kg de ASS, 0,45 kg de ácido silícico finamente dispersado, 3,7 kg de polvo de celulosa, 0,65 kg de estearato de calcio y 18,7 kg de lactosa se prensa a núcleos de grageas que a continuación se recubren en la forma
25 usual con un revestimiento de azúcar de caña, fécula de patata, talco, traganta y colorante y se administran en igual forma como las tabletas mencionadas en los ejemplos 5 ó 6. Cada gragea contiene 200 mg de ASS y 15 mg de I.

Ejemplo 8: Grageas (preparado combinado)

Se mezclan 100 kg de I, 200 kg de ASS, 8 kg de ácido silícico finamente particulado, 60 kg de celulosa metilica, 9 kg de talco y 323 kg de lactosa, se prensa a núcleos de grageas y se recubre en la forma usual con una capa de gragea. Cada gragea contiene 100 mg de I y 200 mg de ASS.

Ejemplo 9: Cápsulas (preparado combinado)

4,16 kg de sal sódica del ácido I, y 1,80 kg de ASS se mezclan y en la forma usual se llena en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20,8 ó bien 9 mg de ambas sustancias activas.

Ejemplo 10: Tabletas, grageas, cápsulas (preparado combinado)

Análogo al ejemplo 5, 6, 7, 8 ó 9 se preparan tabletas, grageas o cápsulas, donde el ASS se presenta, sin embargo, en forma microcapsulada.

Ejemplo 11: Ampolla para solución de inyección (preparado combinado)

1 kg de I se suspende en 10 l de agua y se disuelve con la cantidad calculada de NaOH 0,1-n. A esta solución se agrega una solución de 3,62 kg de la sal lisínica de ASS en 10 l de agua, se filtra libre de gérmenes, se reparte en ampollas, se congela y liofiliza. Cada ampolla contiene 10 mg de I y 20 mg de ASS (en forma de sal lisínica).

Ejemplo 12: Grageas (preparado combinado)

Se mezclan 200 kg de fécula y 20 kg de talco, en la mezcla se incorporan 200 kg de ASS y el producto así obtenido se combina con una mezcla de 100 kg de I y 155 kg de fécula, este producto se prensa bajo adición de 20 kg de ácido silícico finamente particulado y 15 kg de polvo de celulosa bajo una presión de 6 atmósferas. núcleos de 350 mg de peso, estos núcleos se dotan en una caldera grageadora, con ayuda de una suspensión de graneamiento compuesta de azúcar de caña, talco, fécula, traganta, colorante y agua, de un recubrimiento de gragea hasta que el peso individual de los núcleos grageados asciende a 600 mg y, a continuación, estos núcleos se pulen.

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.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de un preparado para inhibir la agregación de trombocitos, caracterizado porque en una mezcla de fécula y talco se incorpora ácido acetisalicílico, el producto así obtenido se combina con una mezcla de ácido 2-(4,5-bis-p-clorofenil-oxazol-2-il-mercapto)-propiónico y fécula, el producto así obtenido se prensa bajo adición de ácido silícico finamente particulado y polvo de celulosa a una presión de unas 4-10 atmósferas a núcleos de 300 a 500 mg de peso, estos núcleos se dotan en una caldera grageadora con ayuda de una suspensión de grageamiento, compuesta de azúcar de caña, talco, fécula, traganta, colorante y agua, de una capa de cobertura de grageas hasta que el peso individual de los núcleos grageados asciende a 500 a 1000 mg y a continuación se pulen estos núcleos.

2.- Procedimiento para la obtención de un preparado para inhibir la agregación de trombocitos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 OCT. 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMER
p. p. Firmados J. Suarez Diaz