

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A 1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	

Case 24151

454.080

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES: ③① NUMERO	③② FECHA	③③ PAIS
P 25 55 609.6	10 Diciembre 1975	Alemania
In CIP AGIK 31/505		

④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	AGIK 31/34, 31/505	

⑥④ TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION PARA COMBATIR LA HIPERURICEMIA"

⑦① SOLICITANTE (S)
HENNING BERLIN GMBH

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Konturstrasse 19-20 1000 Berlin 42 (Alemania)

⑦② INVENTOR (ES)
Dr. Ekkehard Scheiffele Dr. Guido Weickgenannt

⑦③ TITULAR (ES)
HENNING BERLIN GMBH

⑦④ REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

DESCRIPCIÓN

=====

Para la terapéutica de la gota y de la hiperuricemia se utilizan fundamentalmente dos tipos de medicamentos que rebajan específicamente el nivel en suero del ácido úrico, aumentado en esta enfermedad: uricoestáticos y uricosúricos. Mediante ambos grupos de materias activas se logra una disminución del nivel aumentado de ácido úrico en el suero hasta menos de 6,4 mg/100 cc. Mientras los uricoestáticos ejercen su acción por la vía de una inhibición de la formación de ácido úrico, los uricosúricos aceleran la segregación del ácido úrico por los riñones.

La materia uricoestática empleada con mayor frecuencia es el alopurinol (4-hidroxi-pirazolo-(3,4-d)-pirimidina), que reduce la producción de ácido úrico, que es el producto final del metabolismo de la purina en el hombre, por inhibición competitiva de la enzima xantinoxidasa. El alopurinol puede administrarse en dosis de 100 mg tres a cuatro veces al día. Modernamente se recomienda una dosis de 1 x 300 mg de alopurinol. La administración en una sola pastilla por día es posible no obstante la circunstancia de que el alopurinol tiene un semiperíodo de vida biológico inferior a 2 horas. El alopurinol se convierte rápidamente en el organismo, por oxidación, en un producto de metabolismo, el llamado oxipurinol (4,6-dihidroxipirazolo-(3,4-d)-pirimidina).

El oxipurinol tiene un tiempo relativamente largo de permanencia en el organismo (semiperíodo de vida de unas 24 horas) y ejerce asimismo fuerte efecto inhibidor sobre la xantinoxidasa, como el alopurinol.

5. El uricosúrico más frecuentemente empleado es la benzobromarona $\left[(2\text{-etil-benzofuran-3-il})-(3,5\text{-dibromo-4-hidroxi-fenil})\text{-cetona} \right]$. Se la administra en dosis de 100 mg una vez al día y tiene efecto duradero sobre la segregación del ácido úrico en los riñones. La
10. cantidad de ácido úrico expulsada diariamente con la orina se incrementa fuertemente, por lo cual se reduce el nivel de ácido úrico en el suero. Hay que cuidar de paso de que exista aportación suficiente de líquido, pues de lo contrario la concentración de ácido úrico
15. aumenta en la orina, lo cual puede acarrear el peligro de lesiones en los riñones por cristalización en éstos del ácido úrico.

- Una terapéutica para rebajar el ácido úrico constituye en casi todos los casos una terapéutica constante para toda la vida y plantea por lo tanto exigencias especiales al medicamento. El riesgo de los efectos secundarios debe ser limitado al mínimo.
- 20.

- Aunque tanto el alopurinol como la benzobromarona son excelentes materias activas de escasos efectos secundarios, diversos especialistas han alzado objeciones contra su empleo extenso y en altas dosis para la terapéutica permanente de la hiperuricemia. Respecto al alo-
- 25.

- purinol, se ha prevenido contra las dosis altas para la terapéutica permanente a causa de las consecuencias desconocidas de los efectos de la substancia sobre el contenido de fosforibosilpirofosfato (disminución) de los eritrocitos, el metabolismo pirimidínico (inhibición) y la triptofanpirrolasa (inhibición). La terapéutica permanente de la hiperuricemia con benzobromarona en la dosificación habitual de 100 mg diarios se ha criticado a menudo en vista del riesgo de lesionar los riñones si no se atiende la aportación necesariamente alta de líquido.

- El uso combinado del alopurinol y la benzobromarona se ha recomendado ya para la terapéutica inicial de la gota, sobre todo cuando han de disolverse grandes depósitos de ácido úrico. Es sabido sin embargo que la benzobromarona, junto al aumento deseado de la secreción del ácido úrico, incrementa también considerablemente la segregación del metabolito oxipurinol, responsable de la acción prolongada del alopurinol. Por ello es corriente hoy día, en caso de uso conjunto de alopurinol y benzobromarona, administrar dosis altas de alopurinol (hasta 600 mg). Según cálculo, 50 mg de benzobromarona corresponden a unos 150 mg de alopurinol, por lo que, si no existiera dicha secreción aumentada de oxipurinol, la administración de 150 mg de alopurinol y 50 mg de benzobromarona parecería suficiente. En cambio, se administraban hasta ahora en una terapéutica combinada con alopurinol y benzobromarona 100 mg de alopurinol 4 a 6 veces y 100 mg de benzobromarona 1 a 2 veces.

- Sorprendentemente se ha descubierto ahora que el alopurinol y la benzobromarona, en dosificación correcta, manifiestan una acción sinérgica muy considerable, por lo que a pesar de dicha segregación aumentada de oxipurinol se puede actuar con dosis más pequeñas de alopurinol y benzobromarona. Ya 75 a 100 mg de alopurinol y 15 a 20 mg de benzobromarona permiten, en una hiperuricemia todavía asintomática, un descenso del nivel de ácido úrico que es comparable al descenso que se logra con 300 mg de alopurinol o con 100 mg de benzobromarona. Así, el nivel de ácido úrico en el suero ha sido disminuído en 9 pacientes en un término medio de 2,6 mg por 100 cc mediante una pastilla diaria con 75 mg de alopurinol más 15 mg de benzobromarona, mientras que mediante una pastilla con 100 mg de alopurinol y 20 mg de benzobromarona, a diario, se ha logrado en 10 pacientes un descenso medio de 3,2 mg por 100 cc.

- Objeto de este invento es pues un procedimiento para componer un preparado farmacéutico en forma de pastillas o cápsulas para la terapéutica de la hiperuricemia, caracterizado por mezclarse 60 a 120 partes en peso de alopurinol con 10 a 30 partes en peso de benzobromarona y con materias auxiliares habituales y comprimirse la mezcla en pastillas o incluirse en cápsulas de gelatina que contengan de 60 a 120 mg de alopurinol y 10 a 30 mg de benzobromarona.

Materias auxiliares habituales para la composición de pastillas y cápsulas farmacéuticas son:

1. Materias de relleno, como, por ejemplo, la celulosa microcristalina. Se emplean para conseguir el peso deseado.
2. Disgregantes, como, por ejemplo, la carboximetilamilopectina sódica. Sirven para hacer disgregar la pastilla o estallar la cápsula al penetrar líquido.
3. Aglomerantes, como, por ejemplo, el polietilenglicol. Sirven para conseguir mejor compactación.
4. Deslizantes, como, por ejemplo, el ácido silícico finamente disperso. Sirven para facilitar la colocación en las máquinas preparadoras de pastillas o de cápsulas.
5. Desmoldeadores, como, por ejemplo, el aceite de ricino. Sirven para que la pastilla pueda ser retirada del molde con facilidad.

Con este invento se logra en un tratamiento permanente rebajar considerablemente la administración de las materias activas, por lo cual se reducen también, como es natural, los riesgos citados antes del tratamiento con alopurinol solo o con benzobromarona sola. Por otra parte, no hay necesidad de que el paciente tome durante la terapéutica permanente cantidades aumentadas de líquido.

Para una terapéutica permanente es importante administrar al paciente un preparado que deba tomarse lo más raramente que sea posible y que presente un peso lo más pequeño posible. Las pastillas de 250 a 300 mg de peso

- son ya tan grandes que muchos pacientes no las pueden ya engullir sin esfuerzo. Dado que las pastillas y las cápsulas preparadas en virtud de este invento presentan un contenido de materia activa de unos 100 mg solamente, resulta posible componer los preparados de este invento de manera que una pastilla o una cápsula tenga un peso total bajo, para que el paciente la pueda engullir con facilidad.

Los ejemplos que siguen ilustran el invento.

10.

Ejemplo 1

- Se mezclan 1,00 kg de alopurinol de 15 micras de tamaño granular medio y 0,20 kg de benzobromarona de ≤ 10 micras de tamaño granular medio con 0,195 kg de celulosa microcristalina y 0,075 kg de carboximetilamilopectina sódica y se granula la mezcla con una solución acuosa de 0,015 g de polietilenglicol. Después de secar, se mezclan al granulado 0,010 kg de aceite de ricino hidrogenado y 0,005 kg de ácido silícico ultradisperso. Mediante la operación habitual de pastillaje se forman pastillas de 150 mg de peso.

Cada pastilla contiene:

- 100,0 mg de alopurinol
20,0 mg de benzobromarona
19,5 mg de celulosa microcristalina (materia de relleno)
7,5 mg de carboximetilamilopectina sódica (disgregante)

1,5 mg de polietilenglicol (aglomerante)
0,5 mg de ácido silícico ultradisperso (regulador
de la fluencia) y
1,0 mg de aceite de ricino hidrogenado.

5. En lugar del aceite de ricino hidrogenado pueden emplearse también otros deslizantes, como, por ejemplo, aceite hidrogenado de semilla de algodón, ácido esteárico, estearato de magnesio o estearato cálcico.

10. En calidad de agente de granulación pueden utilizarse también, en lugar del polietilenglicol, mezclas de polivinilpirrolidona y gelatina o aún metilcelulosa. Con empleo de polietilenglicol, y especialmente con empleo de polivinilpirrolidona, es posible asimismo mezclar el agente de granulación en seco y granular con agua.

15. En lugar de la carboximetilamilopectina sódica puede utilizarse como disgregante la polivinilpolipirrolidona.

Ejemplo 2

20. Se preparan como en el Ejemplo 1 pastillas de la composición siguiente:

75,00 mg de alopurinol
15,00 mg de benzobromarona
14,20 mg de celulosa microcristalina
5,60 mg de carboximetilamilopectina sódica
25. 1,10 mg de polietilenglicol
0,35 mg de ácido silícico ultradisperso y
0,75 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Cada pastilla pesa 112 mg.

Pueden emplearse los mismos agentes de granulación, deslizantes y disgregantes que en el Ejemplo 1.

Las pastillas resultantes se distinguen por rápida desintegración y buena rapidez de disolución.

La resistencia al frote y a la rotura es plenamente satisfactoria en todos los ejemplos que se han expuesto.

Ejemplo 3

Se envasa la mezcla del Ejemplo 1, en porciones de 150 mg y por medio de una máquina encapsuladora, en cápsulas de gelatina dura que pesan cada una alrededor de 50 mg. Se obtienen así cápsulas con un peso total de 200 mg.

Ensayos clínicos

Grupos de cuatro pacientes afectados de hiperuricemia se trataron con preparados que contenían alopurinol y benzobromarona o alopurinol solo.

TABLA 1

Condiciones del ensayo	Concentración de ácido úrico en suero (mg/dl) (promedios aritméticos con desviaciones standard)	
	antes del tratamiento	después de 8 días de tratamiento
1) 75 mg de alopurinol 15 mg de benzobromarona por día (22 pacientes)	7,65 ± 1,07	5,17 ± 0,92

	2)	100 mg de alopurinol 20 mg de benzobromarona por día (21 pacientes)	$7,38 \pm 0,61$	$4,27 \pm 0,84$
5.	3)	100 mg de alopurinol 20 mg de benzobromarona por día (12 pacientes)	$6,20 \pm 1,32$	$3,95 \pm 1,01$
10.	4)	100 mg de alopurinol 20 mg de benzobromarona por día (12 pacientes)	$7,01 \pm 1,32$	$4,27 \pm 0,79$

15. El grupo 4 se trató con alopurinol solo después que el nivel de ácido úrico hubo vuelto a subir hasta el valor inicial.

TABLA 2

20.	Condiciones del ensayo	Concentración de ácido úrico en suero (mg/dl) (promedios aritméticos con desviaciones standard)	
		antes del tratamiento	después de ocho días de tratamiento
25.	300 mg de alopurinol por día (12 pacientes)	$7,01 \pm 1,32$	$4,72 \pm 0,68$

Los valores indicados en la Tabla 2 corresponden a los valores clínicos que se comprueban desde hace años en un tratamiento con alopurinol.

Resulta claramente visible la acción sinérgica del alopurinol más la benzobromarona.

-.-

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana nº P 25 55 609.6 de fecha 10 de Diciembre de 1976.

5. 1. Procedimiento para la preparación de una composición para combatir la hiperuricemia, formulada en pastillas o cápsulas en presencia de componentes vehiculares terapéuticamente aceptables, caracterizado porque en su realización comprende combinar un componente de actividad, reductora de la producción de ácido úrico por inhibición de la enzima xantinaoxidasa, en especial alopurinol y un componente activo como segregante del ácido úrico del sistema renal, en especial la benzobromarona, ambos micronizados o granulometría inferior a 15 micras y en proporciones tales que en la combinación participan 60 a 120 partes en peso del primer componente activo por 20 a 30 partes en peso del segundo, con proporciones inferiores a las del segundo componente de agentes de relleno, disgregantes, aglomerantes, desliantes y desmoldeantes, terapéuticamente aceptables y formar unidades de dosificación, en cápsulas o en pastillas, según los métodos usuales que comprendan 100 a 200 mg de la combinación por unidad, en función a mante-

2 ENE. 1978

ner el nivel de actividad satisfactorio sobre el metabolismo, por acción conjunta en dosis inferiores a las individualmente precisas por cada componente.

5.

2. Procedimiento para la preparación de una composición para combatir la hiperuricemia.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Diciembre de 1976

p.e.

JAIME ISERN
p.p.
~~Princede: JOSE F. NIETO~~

[Handwritten mark]