



28

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

204702

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE FORMAS FARMACEUTICAS ESFERICAMENTE PROTEGIDAS", a favor de Don R. ál Roviralta Astoul, de nacionalidad española, residente en Barcelona, Avda. del Tibidabo, nº 23, y del cual son inventores, Don Antonio Sanromá Nicolau y Don Federico Martí Carreras, con domicilio en Barcelona, calle de Graywinkel, nº 22 y Pasaje Lucano, letra B, respectivamente.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de formas farmacéuticas esféricamente protegidas.

5. Con la invención se logra un recubrimiento a base de películas continuas elásticas y transparentes u opalinas, inalterables en presencia de agua pura o soluciones ácidas débiles y que se disuelven o desintegran rápidamente en medios neutros tamponados o alcalinos.

10. Estas formas farmacéuticas así preparadas, resisten sin desintegrarse ni disolverse la acción de las secreciones del estómago por mucho que se prolongue la permanencia en la viscera.

15. Sin embargo, estas formas así preparadas, se disuelven o desintegran totalmente en menos de 15 minutos en el medio intestinal.

204702



El recubrimiento protector evita también la alteración de las sustancias activas de la fórmula bajo la acción de los jugos gástricos y, además, impiden que dichas sustancias activas pueden ponerse en contacto con las mucosas gástricas.

5.

Las sustancias activas de la fórmula quedan en libertad en el intestino con mucha facilidad, aún en el caso de un medio intestinal excesivamente básico y con poca reserva alcalina.

10.

En la actualidad son muchas las aplicaciones que pueden darse a los ácidos orgánicos de gran magnitud molecular, especialmente si poseen, además, agrupaciones polares, tales como hidróxidos, ésteres, éteres, etc. Las moléculas de esta índole pueden resultar insolubles en agua pura o soluciones

15.

ácidas y, en cambio (especialmente cuando no existen puentes o cadenas estructurales que las traben o innovilicen entre sí), disolverse o dispersarse fácilmente en presencia de soluciones alcalinas, aún débiles. En nuestro caso nos limitaremos, sin embargo, a sus posibles aplicaciones en el recubrimiento de formas farmacéuticas administrables por vía oral.

20.

No faltan productos naturales que, en mayor o menor grado, están dotados de características de solubilidad comparables, especialmente entre las resinas vegetales. La goma laca, el bálsamo de tolú, la goma sandaraca y otros, han sido recomendados y empleados no pocas veces para proteger las drogas activas de tabletas, comprimidos, píldoras, etc., contra la acción de los jugos ácidos del estómago, o a esta viscera frente a la acción irritante de las drogas. Pero, el empleo de productos naturales de recubrimiento, para recubrimientos entéricos, dicha mucho de estar a resguardo de

25.

30.

204702



contratiempos y dificultades, entre las que no cabe minimizar las derivadas de la complejidad y variabilidad en su composición y su avidez por el agua.

5. El rápido desarrollo alcanzado por los materiales plásticos, ha hecho volver la vista hacia sus ilimitados recursos en busca de sustancias en las que se unan los requisitos de ácido débil con un elevado peso molecular y equivalente lento. De los materiales artificiales, parecen especialmente indicados, por su inocuidad fisiológica, los ésteres y éteres celulósicos, a los que se haya provisto de algunos grupos carboxílicos. Y de entre todos los que se han mostrado más satisfactorios, tanto por sus excelentes cualidades físico-químicas, como por la facilidad de su preparación, destacan los ésteres celulósicos mixtos de ácido acético y ácidos dicarboxílicos de peso molecular bajo o moderado, y cuyos anhídridos pueden obtenerse con facilidad. En otras palabras, los ésteres mixtos de acético y maleico, itálico, etc.
- 10.
- 15.

20. Los excelentes resultados reportados en la literatura universal con el empleo de acetil-itálico-celulosa en recubrimientos entéricos nos ha movido a estudiar la utilidad de este producto, ya solo, ya en mezcla con otras resinas que modifiquen convenientemente sus cualidades físico-químicas, así como una técnica conducente a la obtención de protecciones entéricas eficaces con mínimas cantidades de material.

25. Para que nuestras muestras de ensayo fueran tomadas en consideración, debían permitir un recubrimiento que cubriera bien y se disolviera o desintegrara completamente en menos de quince minutos en jugo gástrico intestinal artificial, manteniendo inmóvil a 37°C., y no se destruyeran ni alteraran en menos de tres horas de estar inmersas en jugo gástrico artifi
- 30.

204702



cial, también a 37°C. y renovado periódicamente.

5. Como fruto de los mencionados ensayos, hemos logrado una técnica de recubrimiento que permite trabajar con mezclas relativamente ricas en acetil-ftalil-celulosa, conteniendo materias modificadoras o plastificantes, y con cantidades totales por unidad de superficie a recubrir, considerablemente inferiores a las reportadas en la literatura, siempre que la proporción de radicales ftalilo en la molécula de celulosa se mantuviera dentro de ciertos límites.
10. Esto es de la mayor importancia, no tanto por la economía que reporta, como por otras circunstancias, muy dignas de ser tenidas en cuenta si se desean las máximas garantías de ataque por los jugos duodenales.
15. En los archivos clínicos cuentan ya por docenas las intoxicaciones originadas por acumulación de productos enterizos en los últimos tramos del tubo intestinal, que luego se han desintegrado bruscamente en el recto, ocasionando trastornos por hiperdosificación.
20. Variando convenientemente el número de radicales ftalilo que corresponden a cada eslabón de hexosa celulósico, se pueden obtener productos solubles en medios con pH desde algo menos de 7 en adelante, con tal que exista reserva alcalina suficiente, la cual, por otra parte, puede ser muy baja.
25. En los ensayos efectuados para resolver el problema ha constituido el punto básico el logro de condiciones de fácil solubilidad, con alto peso equivalente, en lo que se refiere a las características físico-químicas de la acetil-ftalil-celulosa empleada, y de protecciones eficaces con las cantidades mínimas, en lo que atañe a la técnica de recubri-
- 30.

204702



miento.

- Uno y otro objetivo parecen haberse logrado satisfactoriamente y se consideren de la máxima importancia en lo que puede contribuir a asegurar la digestión intestinal, por cuanto una capa extremadamente fina y con pocos equivalentes de ácido, tiene muchas más posibilidades de disolverse en el tracto intestinal, por escasa que sea la alcalinidad reinante.
- 5.
- Se ha podido comprobar, además, que las mezclas de acetil-ftalil-celulosa y reducidas cantidades de sustancias modificadores, absorbian muy poco la humedad y se mostraban casi impermeables al agua pura o ligeramente acidulada, aún después de muchos días de inmersión.
- 10.
- Esta circunstancia, que no se da en las resinas naturales que hinchan rápidamente en presencia de humedad, permite someter las formas farmacéuticas entéricamente protegidas, a otras manipulaciones, en medio húmedo, como grajeados con jarabe de azúcar, sin que apenas aumente la humedad interior y, por ende, con el mínimo riesgo de alteración de las sustancias activas de la fórmula.
- 15.
- La invención objeto de esta memoria descriptiva, consiste esencialmente en tratar a los comprimidos, pastillas, píldoras o similares, colocados al efecto en un bombo normal de grajear o cualquier otro tambor giratorio, con una solución de la acetil-ftalil-celulosa y correctivos en solventes a base de acetona o éster acético, los cuales circunstancialmente, pueden contener, además, cantidades de alcoholes etílico o metílico, anhidros o no. La adición se hace en porciones suficientes para mojar ligeramente las formas farmacéuticas a recubrir, se las deja secar, con o sin corriente de
- 20.
- 25.
- 30.

204702



aire, y se repite la adición y secado alternativamente, hasta que se ha logrado un espesor de protección adecuado.

5. En general, unos dos gramos de acetal-ftalil-celulosa por metro cuadrado de superficie, son suficientes, si se desea, no obstante, una mayor protección, especialmente cuando se trata de formas angulosas, cuyas aristas pueden quedar menos recubiertas, se pueden aumentar la cantidad de substancia protectora, aunque, en ningún caso, serán necesarios más de diez gramos por metro cuadrado. Este límite no debe considerarse como absoluto bajo el punto de vista del ataque o solubilidad de la capa protectora, que cualitativamente es la misma cualquiera que sea su espesor.
- 10.

15. Para mejor comprensión de lo expresado se indican a continuación dos ejemplos de recubrimientos característicos, uno de ellos destinado a servir a la vez como acabado a la forma farmacéutica, y el otro a sufrir un grajeado posterior.

EJEMPLO I.

20. Se disuelven 40 gramos de acetal-ftalil-celulosa en 1.300 ml. de acetona y a la solución se añade otra de 12,5 gramos de bálsamo de tolú en 12,5 ml. de acetona; a las dos soluciones reunidas se agrega otra de goma laca en alcohol, preparado por digestión de 25 gramos de goma laca en 90 ml. de alcohol absoluto, dejando la mezcla durante 24 horas, y recogiendo luego el líquido claro por centrifugación, filtración o simple decantación.
25. Con estas cantidades de mezcla se pueden recubrir perfectamente unos 30.000 comprimidos con una superficie de 3 cm² cada uno, o bien un número de otras formas farmacéuticas con una superficie total equivalente.

EJEMPLO II.

30. Se digieren 30,7 gramos de goma laca en 125 ml. de

204702



alcohol absoluto durante 24 horas, y el líquido claro se se para del precipitado por centrifugación, filtración, decantación, o cualquier otro medio adecuado. La solución clara se añade a otra de 46 gramos de acetil-ftalil-celulosa en 1.320 ml. de acetona.

5.

Como en el ejemplo anterior, la mezcla puede servir para el recubrimiento entérico de unos 80.000 comprimidos de 3 cm² de superficie cada uno, o un número de otras formas farmacéuticas con una superficie total equivalente.

10.

Tanto en el caso del ejemplo primero como en el del segundo, o en cualquier otro que se pudiera citar, se puede añadir a la mezcla protectora, alguna sustancia colorante o pigmentos para darle colores más o menos atractivos, especialmente cuando se trata de formas que no hayan de recibir ningún recubrimiento posterior.

15.

También para los que deben ser recubiertos posteriormente, puede tener interés la inclusión de colorantes, pigmentos o negro de humo a la solución enterizante, al objeto de lograr una protección antiactínica.

20.

Ya desde las primeras etapas del recubrimiento entérico, es posible emplear soluciones más concentradas que las que se indican en los ejemplos anteriores, aunque el uso de tales soluciones, es más de recomendar en las capas últimas de enterización, especialmente si son muchas.

25.

Se emplean también con éxito, mezclas de acetil-ftalil-celulosa, esencialmente distintas de las dadas en los ejemplos anteriores, lo mismo desde el punto de vista cualitativo de las sustancias indicadas a título de correctivos de la acetil-ftalil-celulosa, como en el cuantitativo de sus proporciones y concentración total, y cuyo detalle se comprende en

30.

204702



5. cilmente. Se hace observar que, especialmente en las últimas capas enterizantes, cuando es ya relativamente grande el grosor de las subyacentes, es ventajoso emplear proporciones mayores de alcohol que las indicadas en los ejemplos que se citan, con adición de acetato de etilo o sin élla.

También es ventajoso emplear mezclas solventes de concentración alcohólica relativamente elevada, y eventualmente con acetato de etilo, para la obtención de capas opalinas o de aspecto más o menos aperlado.

10. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba.

15. Podrá, pues, ser efectuada por los medios y con los aparatos más apropiados, empleando concentraciones y proporciones de elementos, tiempos de reacción y temperaturas más adecuadas para lograr el fin propuesto: por quedar todo élllo comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

N O T A

20. Hecha la descripción del presente invento, se declara como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

25. 1ª.- Un procedimiento para la obtención de formas farmacéuticas entericamente protegidas, caracterizado por el hecho de someter a los comprimidos, pastillas, píldoras o similares, en conclusión o durante el proceso de su forma

204702



ción a la acción de una solución de la acetil-ftalil-celulosa y correctivos en solventes a base de acetona o éster acético, los cuales, circunstancialmente, pueden contener además, cantidades de alcoholes etílico o metílico, anhídros o nó, haciéndose la operación en proporciones de materia tales que sean suficiente para mojar ligeramente las formas a recubrir en una proporción ventajosa de unos 2 gramos por cada metro cuadrado de superficie, utilizando al efecto un bombo de grajear o tambor similar y realizando la operación en fases sucesivas alternadas de tratamiento y secado, hasta lograr un espesor de recubrimiento conveniente.

2ª.- En procedimiento según la anterior reivindicación, en el cual las disoluciones de acetil-ftalil-celulosa, en las que el disolvente está integrado por acetona hidratada o nó, sola o en mezcla binaria o ternaria con alcohol metílico o etílico y acetato de etilo, o bien por mezclas de acetato de etilo con alcoholes metílico o etílico, presentan la particularidad de que estas mezclas se caracterizan porque, al evaporarse el disolvente, dejan películas continuas, elásticas y transparentes u opalinas, inalterables en presencia de agua pura o soluciones ácidas débiles, y que se disuelven o desintegran rápidamente en medios neutros, tamponados o alcalinos.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, en el que, para dotar a las formas farmacéuticas capacidad protectora contra las radiaciones actínicas, se adicionan colorantes, pigmentos adecuados o negro humo.

4ª.- Un procedimiento para la obtención de formas farmacéuticas entéricamente protegidas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria

204702



descriptiva, que consta de diez hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 26 de julio de 1952.

P.a.

JAIMO BERN