

2951-300



MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

293149

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

a favor de LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avda. Virgen de Montserrat, 221, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPLEJOS VITAMÍNICOS ESTABLES, CON COMPONENTES DE ACCION QUÍMICA MUTUA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de complejos vitamínicos estables, en cuya composición intervienen componentes que presentan actividad química los unos con respecto de los otros.

5. Es un hecho sabido que gran número de vitaminas presentan cierto grado de incompatibilidad mutua, de forma que su mezcla, realizada en las condiciones normales, conduce rápidamente a la destrucción de dichas sustancias. Una de las mas sensibles a la acción de otras sustancias,
10. ya sean vitamínicas o no, es la cianocobalamina, cuya es-

296149



tabilidad ha sido objeto de numerosos estudios.

En efecto, según Blitz, Eigen y Gunsberg (J.Ph. Sc. 43, 651, 1954), así como de acuerdo con Gambier y Rahu (J. Ph. Sc. 47, 356, 1958), las mezclas vitamínicas que

5. contienen cianocobalamina están expuestas a una rápida disminución del contenido de la misma, o, por lo menos, de su actividad vitamínica, puesto que la formación de análogos puede conducir a resultados analíticos favorables, que no son confirmados por los resultados biológicos (Hutheim, Cravioko y Macek, J. Ph. Sc. 45, 806, 1956), con la consecuencia de que, al formarse productos de degradación, la velocidad de la misma degradación aumenta en forma bien apreciable. Este fenómeno conduce con mucha frecuencia a errores en la apreciación del contenido vitamínico de mezclas, cuya primera etapa de almacenamiento muestra una pérdida cuyo valor ha sido previsto y que es considerado correcto, pero la iniciación de la degradación acelera de tal modo la marcha de la misma, que toda previsión cuyos valores sean obtenidos por extrapolación de la ecuación aritmética que se deduce de tales valores, resulta errónea (Bartillecei - Fors, J. Ph. Sc. 47, 42, 1958).

25. Son conocidas diversas proposiciones hechas en orden a proteger la cianocobalamina contra esta destrucción, pero la mayor parte de los trabajos realizados en este sentido han sido orientados hacia la adición de sustancias estabilizadoras a los compuestos vitamínicos en cuestión, de entre las cuales parecen haber dado resultados aceptables los compuestos cianurados y las sales de hierro

296149



- (Zuck - Conine, J. Ph. Sc. 52, 59, 1963), lo mismo que los alfa-hidroxinitrilos. Sin embargo, desde los primeros ensayos de Roseblum y Woodbury (J. Ph. Sc. 41, 368, 1952) se ha visto que esta mejor conservación no resuelve definitivamente el problema de la estabilidad, y que el aplazamiento de la degradación obtenido no justifica la adición de sustancias extrañas cuyos efectos fisiológicos se esté lejos de conocer. Si, como lo demostró Rosemberg (J. Biol.Chem. 219, 951, 1956), una de las sustancias más nocivas para la conservación de la cobalamina, junto con el cobre, es el ácido ascórbico, las mezclas de estas dos vitaminas, aun en el caso de la adición de sustancias frenadoras de la degradación, están sujetas a una conservación defectuosa para ambas vitaminas, y mucho más si el agente estabilizador de la cianocobalamina provoca la destrucción del ácido ascórbico. En cualquier caso, todas las preparaciones que contienen mezcladas ambas vitaminas, quedan sometidas a un proceso destructivo mutuo que se acentúa si se pretende modificar la conservación de una de ellas, siempre a expensas de la estabilidad de la otra (Campbell - McLeod, J. Ph. Sc. 44, 263, 1955), lo que hace extremadamente difícil su administración conjunta.
5. definitivamente el problema de la estabilidad, y que el aplazamiento de la degradación obtenido no justifica la adición de sustancias extrañas cuyos efectos fisiológicos se
 10. civas para la conservación de la cobalamina, junto con el cobre, es el ácido ascórbico, las mezclas de estas dos vitaminas, aun en el caso de la adición de sustancias frenadoras de la degradación, están sujetas a una conservación defectuosa para ambas vitaminas, y mucho más si el
 15. agente estabilizador de la cianocobalamina provoca la destrucción del ácido ascórbico. En cualquier caso, todas las preparaciones que contienen mezcladas ambas vitaminas, quedan sometidas a un proceso destructivo mutuo que se acentúa si se pretende modificar la conservación de una de
 20. ellas, siempre a expensas de la estabilidad de la otra (Campbell - McLeod, J. Ph. Sc. 44, 263, 1955), lo que hace extremadamente difícil su administración conjunta.

Esta serie de incompatibilidades conduce a la necesidad de administrar por separado la cianocobalamina y el ácido ascórbico, con la consiguiente molestia, tanto para el facultativo, que se ve obligado a doblar sus prescripciones, como para el paciente, que, a su vez, ha de duplicar la administración. Aparte del aumento de coste de

- 25.

296149



dos especialidades, este tipo de tratamiento requiere una constancia por parte del paciente, que no se logra cuando se multiplica las tomas, lo que conduce a tratamientos incompletos al no terminarse simultáneamente ambas especialidades.

5.

De ello se deduce que existe una verdadera necesidad técnica en cuanto a un procedimiento para la obtención de complejos vitamínicos de la clase indicada, en los que se garantice tanto la estabilidad como su actividad, a fin de hacer posible la administración conjunta de los componentes sin que se presenten los inconvenientes mencionados anteriormente.

10.

La presente invención tiende a llenar esta laguna que se observa actualmente en la preparación de complejos vitamínicos, y se basa en la deducción, que se desprende de los mismos estudios indicados anteriormente, de que la destrucción o degradación mutua entre la cianocobalamina y el ácido ascórbico no se produce instantáneamente, ni aún rápidamente, sino que existe un periodo de latencia o de incubación, antes de desencadenarse el proceso, cuya duración depende de la concentración, de la temperatura y de la presencia de agentes catalizadores.

15.

20.

Una vez iniciada la degradación, ésta va adquiriendo rapidez hasta la total destrucción de ambas vitaminas, pero, antes de ello, queda el mencionado periodo de latencia en el que pueden coexistir las dos sustancias sin peligro de perjudicar a su actividad.

25.

De acuerdo con ello, la presente invención pro-

8 U ERE

293149



5. proporciona un nuevo procedimiento para la obtención de compuestos vitamínicos complejos en los que concurren las circunstancias indicadas anteriormente, mediante el cual resulta posible preparar formas farmacéuticas que comprenden adecuadamente mezclados los componentes en cuestión pero en condiciones de absoluta inactividad química mutua, de forma que resulta posible su conservación durante un tiempo ilimitado hasta el momento de ser administradas.

10. Este procedimiento consiste, de acuerdo con la invención y en sus líneas esenciales, en el hecho de preparar independientemente unas composiciones que comprenden los componentes activos respectivos del complejo, cada una de las cuales es sometida a la acción de los agentes estabilizadores específicos de dichos componentes, llevando a
15. cabo la operación de manera que se obtiene las condiciones de concentración y de pH necesarias para la conservación, después de lo cual las citadas composiciones son sometidas a un proceso de compresión o compactación, regulando las condiciones que rigen este proceso de manera que dichas
20. composiciones quedan integradas en una sola forma farmacéutica homogénea, en condiciones de unión física íntima pero químicamente inertes las unas con respecto de las otras.

25. Son diversas las sustancias vitamínicas que se encuentran en las relaciones mutuas descritas en lo que antecede y que, por consiguiente, son utilizables para preparar formas farmacéuticas comprendidas dentro del ámbito de la invención, aunque, según se ha indicado ante-

292149



riormente, los componentes preferidos para la puesta en práctica de la misma están constituídos por las vitaminas B₁₂ y C.

5. En cuanto a los agentes estabilizadores y a las condiciones de concentración y de pH a utilizar en la preparación de las diversas composiciones que han de formar el complejo, es necesario tener en cuenta que todos ellos dependen, en su mayor parte, de la naturaleza específica de la sustancia a estabilizar, de la forma de administración prevista, del tiempo de latencia que se presupone que se ha de presentar en el empleo del fármaco y de otras diversas circunstancias que han de ser tenidas en consideración por el técnico en cada caso específico. Por este motivo resulta justificado el hecho de no incluir dentro del alcance de la invención unos valores específicos para estas variables.
- 10.
- 15.

20. El proceso de compresión o compactación utilizado para llegar a las formas farmacéuticas definitivas que constituyen el resultado del procedimiento, puede ser establecido de acuerdo con la práctica usual, aunque, como es natural, teniendo en cuenta las condiciones operatorias mencionadas en la definición principal de la invención y que son necesarias e imprescindibles para el objeto de la misma. Dentro de esta esencialidad, y de acuerdo con otra de las características importantes de la invención, se prevé la posibilidad de hacer intervenir en la formulación de una o varias de las preparaciones de partida, o bien en una preparación auxiliar, susceptible de ser mezclada con ellas
- 25.

293149



antes de la fase de compresión, los ingredientes usuales para obtener un efecto de efervescencia cuando la forma es sumergida en un líquido de administración tal como agua.

Ello proporciona, en la práctica, las ventajas de ser mejor tolerada la forma por ciertos pacientes y de favorecer la rápida integración de los diversos componentes de la forma dentro de la toma dispuesta para la administración.

5.

Con el objeto de ilustrar debidamente el significado de la presente invención, se expone el ejemplo siguiente, que no limita las aplicaciones ni el alcance de la misma.

10.

E J E M P L O

Se prepara un granulado mezclando íntimamente 100 gramos de vitamina C, 45 gramos de bicarbonato sódico, 45 gramos de ácido tartárico (estas dos substancias libres de impurezas, especialmente metales) y 10 gramos de sacarosa.

15.

La mezcla obtenida es amasada con un excipiente no acuoso, por ejemplo una solución alcohólica de polivinilpirrolidona o de un polietilenglicol, y es granulada de forma que obtenga las condiciones adecuadas para ser comprimida.

20.

Por otra parte se prepara, de manera análoga, un granulado que contenga 50 miligramos de cianocobalamina anhidra (o su equivalente si se utiliza en estado hidratado), 15 gramos de bicarbonato sódico puro, 20 gramos de ácido tartárico de la calidad descrita anteriormente y 5 gramos de sacarosa.

25.



298149

Una vez obtenidos los granulados y desecados a temperatura inferior a 70°C, de modo que se alcance una humedad inferior a 0,1 (determinada de acuerdo con el método de Fisher), los mismos son cargados en sendos de-

5. pósitos de una máquina de comprimir, preparada de manera que las cantidades previstas de tales granulados queden dispuestas en capas superpuestas dentro de las cavidades de moldeo, de forma que al comprimir el conjunto se obtiene tabletas formadas por dos zonas superpuestas y cuyas
10. composiciones son las correspondientes a cada uno de los granulados.

Para que la conservación y actividad de los comprimidos correspondan a la finalidad de la invención, es necesario que exista en todo momento una atmósfera seca alrededor de ellos, lo cual es logrado, ventajosamente, alojando la máquina en un cubículo acondicionado y efectuando las operaciones de envasado y cierre en las mismas condiciones de sequedad.

- 15.
20. Estos comprimidos, con un peso de 2 gramos para la capa que contiene ácido ascórbico y 405 miligramos para la que contiene la cianocobalamina, o sea, con un peso total de 2,405 gramos, contienen un gramo de ácido ascórbico y 500 microgramos de cianocobalamina.

25. Serán independientes del alcance de la invención los detalles y características auxiliares empleados en su puesta en práctica, así como los medios y aparatos utilizados para ello, por quedar todo comprendido dentro del espíritu de las siguientes reivindicaciones.



MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

293149

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

1. Procedimiento para la obtención de complejos vitamínicos estables, con componentes de acción química mutua, caracterizado esencialmente por el hecho de preparar independientemente unas composiciones que comprenden los componentes vitamínicos respectivos del complejo, cada una de las cuales es sometida a la acción de los agentes estabilizadores específicos de dichos componentes,
5. 10. llevando a cabo la operación de forma que se obtiene las condiciones de concentración y de pH necesarias para la conservación del producto, después de lo cual las citadas composiciones son sometidas a un proceso de compresión o compactación, regulando las condiciones que rigen este proceso de manera que dichas composiciones quedan integradas en una sola forma farmacéutica homogénea, en condiciones de unión física íntima pero químicamente inertes las unas con respecto de las otras.
15. 20. 2. Procedimiento para la obtención de complejos vitamínicos estables, con componentes de acción química mutua, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de preparar dos composiciones independientes de partida, una de las cuales comprende vitamina B₁₂ y la otra vitamina C.
25. 3. Procedimiento para la obtención de complejos



295149

vitamínicos estables, con componentes de acción química mutua, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de llevar a cabo las operaciones del procedimiento en atmósfera exenta de humedad.

5. 4. Procedimiento para la obtención de complejos vitamínicos estables, con componentes de acción química mutua, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer intervenir en la obtención de al menos una de las composiciones de partida, o en forma de composición previa independiente, un agente susceptible de producir efervescencia cuando las formas farmacéuticas obtenidas son sumergidas en un vehículo líquido acuoso para formar una toma de administración de fármaco.
10. 5. Procedimiento para la obtención de complejos vitamínicos estables, con componentes de acción química mutua.
- 15.

La presente memoria consta de diez hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 30 de enero de 1964.

LABORATORIOS DEL
DR. ESTEVE, S.A.

p.a.