

322957

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA NUEVA FORMA FARMACEUTICA LLAMADA FARMOIDE", a favor de la firma italiana SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en MILAN (ITALIA).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a la nueva forma farmacéutica "farmoide" y al procedimiento para su preparación.

- Los farmoides constituyen una nueva forma farmacéutica particular para la administración oral, que se caracteriza
5. en que el núcleo central, que contiene el medicamento está revestido por una delgada película azucarada, cuya superficie tiene un aspecto rugoso de "corteza de naranja". Tal característica hace que el farmoide se diferencia netamente tanto de los comprimidos como de las grageas: respecto a los comprimidos,
 10. presenta un revestimiento externo azucarado que, además de

322957

proteger el núcleo frente al ambiente externo, facilita la ingestión aún de sustancias disgustantes; y respecto a las grageas, presenta un revestimiento menos espeso, cuya superficie externa es rugosa en vez de lisa.

5. Las técnicas de uso más comunes para el revestimiento de los núcleos medicinales son las tres siguientes:

Grageado tradicional, consistente en esencia en:

- a) protección del núcleo con material resinoso, que sirve
10. para resguardarlo de la humedad de las capas sucesivas;
- b) aplicación sucesiva de las capas de sub-revestimiento, necesarias para que el núcleo se presente con la forma más homogénea posible;
15. c) aplicación, en varias capas, de jarabe de densidad variable, con eventual adición de colorantes;
- d) lustre con sustancias cerosas apropiadas, para mejorar el aspecto de la gragea acabada.

20. Al final de estas operaciones, que pueden durar de dos a cuatro días, la obtiene la gragea de forma prácticamente lenticular y de aspecto y sabor agradables.

Revestimiento mediante barnizado, procedimiento que se basa

25. en el empleo de un material de cobertura constituido por compo-

322957

siciones resinosas apropiadas, con eventual adición de colorantes. Al final de esta operación se obtiene una presentación que se diferencia netamente de la gragea tradicional, por cuanto se mantiene la forma primitiva del comprimido.

5. Revestimiento mediante compresión en seco, procedimiento que se basa en el empleo de una instalación particular, capaz de soldar entorno a un núcleo medicinal una mezcla de polvos convenientemente granulada. Al final de esta operación se obtiene una forma farmacéutica que se separa netamente de la
10. gragea tradicional, pues está prácticamente constituida por dos comprimidos de los que uno está puesto dentro del otro.

- En el caso del grageado tradicional, la duración de todo el procedimiento depende del hecho de que tanto los sub-revestimientos como los jarabes se aplican en soluciones o suspensiones acuosas y por lo tanto es necesario, después de cada aplicación, someter el núcleo revestido a un secado mediante aire,
15. para que se elimine todo vestigio de humedad y se forme una capa externa dura y seca.

- Naturalmente, tanto la duración del procedimiento, ya de
20. si entretenido y para el cual se requiere mano de obra especializada, como la cantidad de materias primas empleadas (calcúlese que alrededor de cada núcleo cuyo peso medio sea de 500 mg se distribuyen de 300 a 350 mg de excipientes diversos), inciden en
 25. los costes de producción de las grageas, elevándolos notablemente.

322957

Adoptando la técnica de revestimiento mediante barnizado, a pesar de que el tiempo de elaboración es muy reducido respecto al precedente, se tienen asimismo costes bastantes elevados, por cuanto este procedimiento exige el empleo de resinas espe-

5. ciales para el revestimiento y de notables volúmenes de disolventes, la mayoría inflamables, lo que implica la necesidad de instalaciones muy costosas, ya sea para la recuperación, ya para la seguridad.

A su vez, el procedimiento de revestimiento mediante
10. compresión en seco, además de exigir un equipo particular, de costo no indiferente, está sujeto a notables limitaciones, por cuanto los principios activos no pueden pasar de determinadas proporciones respecto al excipiente. De otro lado, para cada
15. nueva especialidad se necesita una laboriosa puesta a punto preliminar de las recetas del núcleo y de la capa de cobertura, que no siempre resultan fáciles de soldar.

En cambio, con el procedimiento de este invento, cuyos detalles se expondrán a continuación, se logra recubrir los núcleos de sustancias activa utilizando instalaciones sencillas
20. y de bajo costo y empleando las mismas materias primas del grageado tradicional, con la ulterior ventaja de un notable ahorro en ellas.

Se ha descubierto además, sorprendentemente, y esto constituye también el objeto del invento aquí expuesto, que efec-
25. tuando la distribución del líquido recubridor en forma finamen-

322957

- te subdividida, en caliente y en presencia de aire, de tal modo que la relación de líquido recubridor a aire esté comprendida entre los valores 1:4 y 1:20, se obtiene una nueva forma farmacéutica cuyo aspecto exterior, en vez de ser liso como el de las
5. grageas, es rugoso, parecido por ejemplo al de "corteza de naranja".

La nueva forma farmacéutica que se obtiene según el método de este invento se llama "farmoide" y está constituida esencialmente por un núcleo central, que contiene la sustancia activa

10. y cuyo peso medio está comprendido entre los 100 y 700 mg, alrededor del cual se incorpora de 30 a 200 mg de excipientes, que constituyen el revestimiento externo. En sus líneas generales, el procedimiento de preparación puede esquematizarse como sigue:

15. 1) recubrimiento de los núcleos con una capa protectora de material resinoso;
- 2) calentamiento de los núcleos a temperatura de 35°C a 60°C en una cuba común que gire de 5 a 30 vueltas por minuto;
20. 3) nebulización, sobre los núcleos protegidos, de la solución o suspensión elegida para el recubrimiento; dicha solución se mantiene a temperatura de 15° a 80°C.

El farmoide mantiene intactas las ventajas de las grageas, como protección del núcleo frente al ambiente

25. externo, sabor dulce del revestimiento y aspecto exterior agra-

322957

dable. Además de eso, presenta otras características que aumentan sus méritos, y precisamente en comparación con las grageas el farmoido ofrece:

5. 1) mayor rapidez de preparación, por existir una sola operación de recubrimiento del núcleo; considerando en 30 horas el tiempo medio necesario para elaborar una partida de grageas mediante el grageado tradicional, este tiempo se reduce a un promedio de 2 horas para elaborar una partida de farmoidos;
10. 2) menor consumo de excipientes, por cuanto mediante la nebulización puede obtenerse una capa recubridora perfectamente continua, aún empleando una cantidad relativamente pequeña de mezcla recubridora; esto, naturalmente, varía según el peso de la forma del núcleo de partida, pero en líneas generales puede decirse que el ahorro de excipientes gira alrededor del
15. 30 a 35%;
20. 3) menor volumen, como consecuencia directa de 2);
- 4) menores costos de producción y de expedición, ya sea como consecuencia directa de las ventajas ilustradas respectivamente en 1), 2) y 3), ya sea porque la operación puede realizarse hasta
20. con personal no muy especializado.

Más particularmente, el procedimiento de este invento se desarrolla según el esquema siguiente:

25. En una cuba común para grageas, se depositan (según la

322957

- capacidad de dicha cuba) de 2 a 80 kg de núcleos, sobre los cuales se ha distribuido precedentemente una protección con sustancias resinosas, según el tratamiento utilizado para los núcleos destinados al grabado tradicional. Se pone en movimiento la
5. cuba y, a base del diámetro de ésta, se regula la velocidad de rotación entre 5 y 30 vueltas por minuto. Al mismo tiempo que se pone en marcha la cuba, se conecta el calentamiento de ésta, que puede efectuarse con aire caliente, con gas, con vapor, con lámpara de rayos infrarrojos o con otra fuente calorífica
 10. apropiada. En todo caso, el calentamiento ser tal que asegura una temperatura de los núcleos no inferior a 35°C y no superior a 60°C. La cuba debe estar provista de un sistema apropiado de aspiración para eliminar el exceso de nebulización que implica la operación de revestimiento. Sobre los núcleos calentados
 15. y en movimiento se nebuliza la solución o la suspensión elegida para el recubrimiento de los núcleos. El líquido recubridor se calienta a temperatura de 15 a 80°C, mientras que el aire nebulizador se mantiene a la temperatura de 20 a 65°C. El farmoide así obtenido puede acabarse tratándolo con soluciones
 20. abrillantadoras, como gomas y resinas naturales y sintéticas del tipo benzóino y goma laca o coras del tipo de la cora de carnauba, dispersas y disueltas en disolventes adecuados.

- El equipo utilizado para la nebulización de la solución
25. recubridora consta en esencia de las partes siguientes:

322957

- a) un aerógrafo normal para barnizado de mezcla externa o interna, provisto de un cabezal aspersor capaz de producir una "lluvia" de diámetro bastante amplio. La presión con que se nebuliza el líquido es de 0,5 a 2,5 atmósferas.
5. Para cantidades clovadas de núcleos, pueden utilizarse dos o más aerógrafos.
- b) un depósito para barniz, bajo presión de 0,1 a 1,5 atmósferas y provisto de un reductor de presión y de un árbol agitador, necesario para el caso de que el líquido recubridor contenga en suspensión substancias insolubles.
- 10.
- c) un sistema de calentamiento, que puede estar incorporado en el depósito o bien inserto entre el depósito y el aerógrafo. Tal sistema de calentamiento debe ser capaz de regular a la temperatura requerida el líquido recubridor y el aire insuflado a la salida del aerógrafo. El líquido para nebulizar está constituido principalmente por una solución azucarada, que tiene una densidad comprendida entre 1,15 y 1,37 a la temperatura de 17,5°C. Como azúcares pueden emplearse el sorbital y la sacarosa. La solución azucarada puede cargarse oportunamente con excipientes inertes de uso normal, como el carbonato de calcio, el bióxido de titanio, el almidón, el talco y las gomas naturales. Entre las substancias colorantes que pueden utilizarse en la práctica de este invento figuran todas las
- 15.
- 20.
25. substancias colorantes no tóxicas cuyo uso está permitido por

- las legislaciones actuales; se usan, en particular, el carmín de índigo, el amarillo mortecino, el rojo de eritroxina, el amarillo de tartrazina y el rojo amaranto. El líquido recubridor puede estar cargado además con sustancias medicamento-
5. sas que sea necesario mantener separadas de los componentes del núcleo. A veces resulta conveniente añadir también agentes plastificantes de empleo corriente, en particular alcohol polivinílico, polietilenglicoles y agentes tensioactivos de uso corriente, en particular los ésteres polioxiotilónicos del
10. sorbitol y similares. Por último, pueden añadirse pequeñas cantidades disolventes miscibles con el agua, de preferencia alcohol etílico y acetona. El líquido recubridor se nebuliza sobre los núcleos por medio del aerógrafo de modo que se obtenga una niebla en la cual la relación líquido/aire tenga valores comprendidos entre 1:4 y 1:20. Para aclarar mejor este
15. invento, sin limitarlo no obstante, a continuación se describen algunos ejemplos prácticos de preparación de los farmoides.

E J E M P L O 1.

20.

- En una cuba de cobre con 84 cm de diámetro interno y provista de un sistema adecuado de aspiración, se vierten 25 kg. de núcleos medicinales que tienen un peso medio de 500 mg. La preparación de dichos núcleos no se aleja de la práctica corriente para la confección de los núcleos usuales para grageado. La
- 25.

322957

forma debe ser abombada, la dureza más bien notable y alrededor de ello debe estar distribuida la acostumbrada película protectora a base de gomas naturales o resinas artificiales. Se hace girar la cuba a una velocidad de 9 vueltas en el minuto primero, 5. iniciando al mismo tiempo el calentamiento con gas, de tal modo que se obtenga una temperatura de los núcleos de 50°C aproximadamente.

Sobre los núcleos así calentados se nebuliza una solución que tiene la siguiente composición centesimal:

- 10. Sacarosa 67 g
- Agua destilada c.s. hasta. 100 g

Para obtener una buena nebulización, se calienta a 80°C aproximadamente la solución recubridora, manteniendo el aire a 15. 20°C, y se gradúa el equipo de modo que se tenga una presión de 2 atmósferas en el circuito general y de 0,6 atmósferas en el depósito que contiene la solución. Se prosigue el rociado sin interrupción hasta obtener la capa de revestimiento deseada y el aspecto que se quería. El peso medio de los núcleos, después 20. de este tratamiento, habrá aumentado en el 30% aproximadamente. La duración de la operación (en el caso en examen) gira alrededor de 1 hora y 30 minutos. Al final, los farmoidos pueden acabarse mediante uno de los sistemas en uso para el abrillantamiento de las grageas, como goma laca o cera de carnauba.

322957

E J E M P L O 2.

Actuando como antes se ha descrito, se emplea un barniz que tiene la composición siguiente:

- 5. Goma arábica 1,0 g
 - Carbonato cálcico 5,0 g
 - Bióxido de titanio 0,5 g
 - Sacarosa 60,0 g
 - Agua destilada c.s. hasta 100,0 g
- 10.

E J E M P L O 3.

Procediendo tal como se ha expuesto antes, se emplea un barniz que tiene la composición siguiente:

- 15. Colorante. amarillo de tartrazina 0,150 g
- Bióxido de titanio 2,000 g
- Monocato de polioxietilensorbitan. 0,500 g
- Sacarosa 65,000 g
- 20. Agua destilada c.s. hasta 100,000 g

E J E M P L O 4.

En una cuba de acero inox, que tiene un diámetro interno de 63 cm y está provista de aspiración, se vierten 10 kg de

- 25. núcleos medicinales (revestidos precedentemente con la acostun-

322957

brada película protectora a base de gomas naturales o resinas artificiales) de un peso medio de 350 mg. Se hace girar la cuba con velocidad de 24 vueltas en el primer minuto, calentando al mismo tiempo los núcleos por medio de una lámpara de rayos infrarrojos de 1000 vatios de potencia. El calentamiento debe graduarse de tal modo que se obtenga una temperatura de los núcleos superior a 40°C, después de lo cual se inicia la nebulización del barniz recubridor, compuesto así:

- 10. Colorante rojo de critroxina 0,100 g
- Sacarosa 65,000 g
- Agua destilada c.s. hasta 100,000 g

En este ejemplo, la temperatura de la solución se mantiene alrededor de los 40°C y la temperatura del aire a 50°C; la instalación se gradua de modo que se tenga una presión de 1,5 atmósferas en el circuito general y de 0,1 atmósfera en el depósito que contiene el líquido recubridor.

La nebulización se prosigue sin interrupción hasta obtener el revestimiento deseado. En este caso, la duración de la operación oscila alrededor de 1 hora y 10 minutos, mientras que el peso medio resulta aumentado en el 25% aproximadamente.

Si se quiere, al final pueden brillantarse los farmoides con los sistemas conocidos, ya en uso para las grageas.

322957

EJEMPLO 5.

Procediendo como se ha expuesto en el Ejemplo 4, se emplea un barniz de la composición siguiente:

5.	Talco	3,0 g
	Almidón.	2,0 g
	Bióxido de titanio	1,5 g
	Monolaurato de polioxiethylensorbiten	0,4 g
	Poliethylenglicol "4000".	1,0 g
10.	Sacarosa	55,0 g
	Agua destilada c.s. hasta	100,0 g

EJEMPLO 6.

15. Procediendo como se ha descrito en el Ejemplo 4, puede nebulizarse sobre los núcleos, junto con el barniz de revestimiento, una solución o suspensión de un medicamento de la composición siguiente:

20.	Vitamina B ₁₂	0,100 g
	Acido fólico	0,010 g
	Bióxido de titanio	0,500 g
	Alcohol etílico al 95%	5,000 g
	Alcohol polivinílico	0,500 g
	Sacarosa	50,000 g
25.	Agua destilada c.s. hasta	100,000 g

322957

Seguidamente puede ultimarse la operación distribuyendo la solución siguiente:

Colorante rojo de critroxina	0,150 g
Goma arábica	2,000 g
5. Sacarosa	60,000 g
Agua destilada c.s. hasta	100,000 g

= : =

322957

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente italiana Nº 2917/65 del 12 de febrero de 1965.

5.

1. Procedimiento para la preparación de la nueva forma farmacéutica llamada farmoide, caracterizado en que sobre los núcleos calentados a 35-60°C y sometidos a rotación de 5 a 30 vueltas por minuto se nebuliza, en presencia de aire y bajo presión, una solución o suspensión azucarada recubridora, y en que los farmoides así obtenidos tienen un aspecto externo de "corteza de naranja".

10.

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que la relación líquido azucarado/aire insuflado está comprendida entre los valores de 1:4 y 1:20.

15.

3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la presión del aire

322957

insuflado es de 0,5 a 2,5 atmósferas en el circuito general y de 0,1 a 1,5 atmósferas en el depósito que contiene el líquido recubridor.

5. 4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la temperatura del aire insuflado está comprendida entre los 20 y los 65°C.


10. 5. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la temperatura del líquido recubridor está comprendida entre 15 y 80°C.

15. 6. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la densidad del líquido recubridor está comprendida entre 1,15 y 1,37 a temperatura de 17,5°C.

20. 7. Procedimiento para la preparación de la nueva forma farmacéutica llamada farmoide. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 11 de febrero de 1966.

p. a.

 JAIME ISERN
E. P.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ