

17



326829

- 1 -

326829

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACION DE PREPARACIONES PER-
MANENTEMENTE SOLIDAS, DE MATERIAS ACTIVAS SENSIBLES, DIFICIL-
MENTE SOLUBLES EN AGUA", a favor de la firma alemana E. MERCK
A.G., domiciliada en Darmstadt (Alemania)

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para
la elaboración de preparaciones sólidas estables de
materias activas sensibles, difícilmente solubles en agua.

Deben entenderse, en el sentido de la presente
invención, como materias activas los medicamentos o las ma-
terias para adicionar a los medicamentos, a los alimentos y a
los piensos, que

POOR
QUALITY



326829

- 1) son sensibles, por ejemplo, frente a la influencia química, como el oxígeno del aire y/o la humedad, frente a la temperatura y/o la irradiación, y
- 2) son difícilmente solubles en agua.

5.

- Como materias activas pueden entrar en consideración por ejemplo: vitaminas, como la vitamina A, D₂, D₃, D, K y sus derivados difícilmente solubles en agua, por ejemplo sus ésteres y compuestos de adición; esteroides y otros medicamentos con grupos sensibles, en especial frente al oxígeno del aire, por ejemplo los 17alfa-etinil-esteroides como la 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, el etinil-estradiol y su 3-metiléter. El 17alfa-etinil-3-ceto-5(10)-estren-17beta-ol, la 17alfa-etinil-testosterona; los esteroides con grupos metilénicos exocíclicos como la 16-metilen-prednisolona y la 6-metil-6-dehidro-16-metilen-17alfa-acetoxi-progesterona; la 1alfa,7alfa-diacetil-17alfa-metil-testosterona; además, también, la testosterona, la 17alfa-metil-testosterona, la progesterona, la 17alfa-acetoxiprogesterona, la hidrocortisona, la cortisona, la prednisolona, la prednisona, la dexametasona, la betametasona, la 6-cloro-6-dehidro-17alfa-acetoxiprogesterona así como los ésteres de estos compuestos, en especial sus enolacilatos (enolacetato), además sus enoléteres; la estrona y el estradiol; los alcaloides como la codeína, la papaverina, la reserpina; la



326829

piritioxina, la efedrina, el ácido N-metil-5-ciclohexenil-5-metil-barbitúrico, la 1-bencil-3-etil-6,7-dimetoxi-isoquinoleina, el 1-(2-piridil)-1-p-bromofenil-3-dimetilaminopropano; antibióticos como penicilinas insolubles en agua, cloranfenicol y eritromicina; las materias aromáticas, por ejemplo materias citroaromáticas sintéticas, como el aceite de naranja, el aceite de limón; citral, citronelal, esencia de citronela.

Es conocido, que estas materias activas frecuentemente no se pueden emplear para las preparaciones o adiciones satisfactoriamente estables, como se utilizan para la vitaminización de piensos o alimentos. Asimismo, los preparados secos, como por ejemplo: tabletas, grageas, cápsulas, granulados, ya muestran en general, tras una conservación relativamente corta bajo las condiciones usuales de almacenado, una importante reducción en el contenido de la materia activa. Esta reducción se ocasiona por diferente acción de la temperatura, el oxígeno del aire, la humedad, a las que se expone la materia activa en la elaboración y en el almacenado.

Son en especial muy importantes las pérdidas de materia activa en tales preparaciones, que se dosifican en forma proporcionadamente baja. Un ejemplo de ello son las tabletas de vitamina D con un contenido de aproximadamente 1000 unidades internacionales y por debajo, que se utilizan



326829

- para profilaxis del raquitismo. Ni mediante la adición de antioxidantes ni mediante la aplicación de los procedimientos de fabricación usuales para tales casos, como granulación en seco y/o extensión de la materia activa sobre un substrato
5. inerte con ayuda de disolventes orgánicos exentos de agua, se ha logrado hasta ahora hallar un método de trabajo que posibilite una preparación irreprochable de las elaboraciones sólidas y asimismo una estabilidad suficiente de los preparados resultantes.
10. Se propuso, por ejemplo, distribuir vitaminas, hormonas o medicamentos en materias comestibles, coloidales, conteniendo albúmina. Sin embargo, se ha mostrado que, por ejemplo, una inclusión de la vitamina D₂ en la caseína no condujo a una estabilización totalmente satisfactoria de
15. la materia activa.
- Ahora se ha hallado que elaboraciones sólidas estables de la materia activa en forma de inclusiones se pueden preparar aislando, no solamente la materia activa sino también el agente de inclusión o solubilizándolos
20. junto con un disolvente inerte diferente del agua, que eventualmente las soluciones, elimina el disolvente, seca el residuo obtenido y desmenuza en el grosor fino de partícula usual requerido para una preparación de tabletas. Para la eliminación del o de los disolventes y para preparar la inclusión
25. en forma de polvo, puede utilizarse lógicamente también otro



326829

procedimiento, de manera ventajosa, por ejemplo, el procedimiento de rociado en seco usual. Las materias a incluir para el objeto de una rápida y total liberación de la materia activa en el estómago o simultáneamente en los jugos digestivos, 5. deben ser solubles (o coloidalmente solubles) en agua. Como materias de inclusión pueden utilizarse derivados de celulosa tolerables fisiológicamente.

El objeto de la invención es un procedimiento para la elaboración de preparaciones sólidas estables de ma- 10. terias sensibles, difícilmente solubles en agua, de preferencia medicamentos, por inclusión en derivados de celulosa tolerables fisiológicamente, caracterizado porque se utilizan aquellos derivados de celulosa que, por una parte, son solubles (o solublecoloidales) en agua. y, por otra parte, son solubles 15. en a lo menos en otro disolvente inerte, en el que también es soluble la materia activa.

Según la invención, los derivados de celulosa apropiados son, en primer lugar, las celulosas metílicas, las celulosas hidroxipropílicas y las celulosas hidroxipropilme- 20. tílicas, que son solubles o bien solublecoloidales en agua. Se ha mostrado como especialmente apropiada una celulosa metílica soluble en agua, usual en el mercado, que posee en solución acuosa al 2% una viscosidad de 200 centipoises. Además, se han probado en especial productos usuales en el mer- 25. cado con las siguientes propiedades:



a) Celulosa hidroxipropilica:

Viscosidad en solución acuosa al 5%
a 25°C 75-150 centipoises
Grosor de partícula 95% por 30 mallas
99% por 20 mallas

5. pH de una solución al 2% 5,0-8,0
Contenido de cenizas en general por debajo de 0,1%, máximo 0,5%
Contenido de humedad en general 3,0%, máximo 5,0%.

b) Celulosa hidropropilmetilica:

10. Contenido metoxilico 28-30%
Contenido de éter de propilenglicol 7-12%

15. Viscosidad en solución acuosa al 2% a 20°C 50 centipoises

Peso específico de la solución acuosa al 10% a 20°C/4°C 1,0245

20. Tensión superficial de la solución acuosa a 25°C (por debajo de 500 centipoises independientemente de la concentración) 44-50 dinas/cm.



326829

Desde el punto de vista práctico se recomienda la utilización de derivados de celulosa lo más fácilmente solubles posible, siendo deseables las soluciones que contienen del 5 al 10% en peso de derivado de celulosa. Cuando se utilizan derivados de celulosa difícilmente solubles como agentes de inclusión, se ha de evaporar una gran dosis de disolvente.

5. Para la inclusión se disuelven ya sea la materia activa y la materia de inclusión juntas en un disolvente inerte, o bien se disuelven cada una de estas materias por separado en un disolvente inerte y las soluciones se reunen a continuación; además, se puede efectuar una pequeña precipitación de la materia activa o de la materia de inclusión. La evaporación de los disolventes se efectúa de preferencia bajo presión reducida y a baja temperatura, de preferencia hasta 40°C. El residuo de la evaporación se seca a continuación eventualmente bajo presión reducida, luego se tritura, de preferencia mediante molido, y eventualmente se tamiza.

10. Como disolvente inerte se utiliza de preferencia el diclorometano, el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el metanol, el etanol, el n-propanol, el isopropanol, la acetona, el acetato etílico, el benceno, el dioxano, el tricloroetileno, además, el monofluortriclorometano, el difluorodichlorometano, el trifluoromonometano, el monofluordichlorometano, el difluoromonoclorometano, el 1,2,2-trifluortricloroetano, el 1,1,2,2-tetrafluordichloroetano, el octafluorociclobutano o mezclas de los mismos. Asimismo es posible disolver

15.

20.

25.



la materia activa y la materia de inclusión en disolventes inertes diferentes miscibles entre sí y luego reunir las soluciones. En especial, da resultado el sistema diclorometano/metanol.

5. En muchos casos es ventajoso utilizar otros aditivos. Tales aditivos pueden ser adicionados ya sea a la solución de partida o bien a la mezcla antes o durante el proceso de trituration. Como aditivos pueden entrar en consideración sobre todo: los antioxidantes, como el alfa-tocoferol, el palmitato ascorbílico, el butilhidroxitolueno y el butilhidroxianisol, y el galato dodecílico así como agentes para mejorar la capacidad de irrigación y/o de molido, como el ácido silícico altamente disperso, carbonato cálcico, silicato cálcico, alumínico o magnésico.
- 10.
15. En las elaboraciones preparadas según la invención se distribuyen las materias activas en el agente de inclusión especialmente en forma fina y más bien dispersa molecularmente. Una de tales distribuciones finas debe hacer la inclusión obtenida en especial sensible frente a la humedad, al oxígeno del aire y/o temperatura. En contraposición a lo previsto, la inclusión obtenida según la invención se caracteriza, sin embargo, por una estabilidad especialmente buena.
- 20.

En la patente norteamericana nº 2.555.463 ya se describen inclusiones de pantotenato sódico en derivados de



- celulosa solubles en agua. Sin embargo, el pantotenato sódico es una materia higroscópica, soluble en agua, y como ventaja especial de la inclusión se destaca la disminución de las propiedades higroscópicas del pantotenato sódico. El
5. técnico no puede desprender nada de esta publicación, ya que las inclusiones de materias activas no higroscópicas, difícilmente solubles en agua, en derivados de celulosa, se caracterizaron por una buena estabilidad. Además, en la patente norteamericana Nº 2.555.463 se trata de unos derivados de
 10. celulosa que no son solubles en disolvente inertes distintos del agua. Se prefiere la forma de trabajo ya indicada sobre las materias activas de la presente invención, de forma que debe trabajarse en un sistema de dos fases; además, no da resultado alcanzar en las inclusiones una distribución
 15. molecular dispersa de las materias activas y las propiedades de las inclusiones no corresponden a las exigencias deseadas.

Las inclusiones obtenidas según la invención pueden elaborarse ulteriormente en las maneras usuales para todas las formas de preparación farmacéutica que son apropiadas para

20. la aplicación en una de las cavidades del cuerpo (oral, rectal, vaginal). Formas de elaboración apropiadas son, por ejemplo, las tabletas, píldoras, grageas, perlas, cápsulas, granulados, supositorios, óvulos y lápices. Se pueden esterilizar eventualmente y/o tratar con materias auxiliares,



- por ejemplo con agentes de conservación, estabilización, lubricantes, humectantes o agentes de dispersión, o con substancias tampón. Además, en caso deseado, pueden adicionarse aquellas materias que retrasan la solubilidad de la inclusión en agua, por ejemplo la etilcelulosa, goma laca, acetatoftalato de celulosa, a fin de alcanzar el efecto de depósito.
- 5.

- Las inclusiones preparadas según el procedimiento de la invención pueden adicionarse, en virtud de su tolerancia fisiológica, también a comestibles o piensos. Se pueden utilizar, por ejemplo, para vitaminizar comestibles o piensos, en especial asimismo para la alimentación dietética.
- 10.

EJEMPLO 1.

15. 134 g de celulosa hidroxipropilactilica se disuelven en 3 litros de cloroformo y a continuación se tratan con 2 litros de etanol. Se disuelven además 2 gramos de calciferol (vitamina D₂) en 200 cc de diclorometano y se adicionan 4 gramos de butilhidroxianisol. Ambas soluciones se
20. reunen y se tratan con 60 g de silicato cálcico. Se mezcla bien y el gel resultante se vierte sobre parrillas esmaltadas de forma que el espesor de capa ascienda desde aproximadamente 0,5 a 2 cm. El producto se libera del disolvente a unos 40°C y una presión de 20 a 50 mm en una cámara de vacío, en la que



se efectua la transmisión de calor directamente sobre las parrillas. Después de ello, se evapora la dosis principal del disolvente, se tritura la masa sobre una preparación de un grosor de partículas de 1 a 5 mm y se seca de nuevo

5. bajo las condiciones indicadas. Después de ello, se elimina la totalidad del disolvente, se realiza en un molino una trituración ulterior a un grosor de partícula de 0,5 a 1 mm.

En caso deseado, se realiza todavía a continuación, en un molino de alta velocidad de giro, una fina división

10. de aproximadamente hasta un grosor de partícula de 50 a 500 micras. En los procesos unitarios de machacado la temperatura no debe exceder los 45°C. El polvo obtenido puede elaborarse ulteriormente en forma usual, por ejemplo para constituir tabletas.

15.

EJEMPLO 2.

A una mezcla de 53,5 g de celulosa hidroxipropilmetilica, 1,2 litros de cloroformo y 0,8 litros de metanol se adiciona una solución de 5 g de colecalciferol (Vitamina D₃)

20. y 1,5 g de butilhidroxitolueno en 500 cc de cloroformo. Bajo buena agitación se adicionan en forma de porciones 40 g de ácido silícico altamente disperso, y se procede a continuación como en el ejemplo 1.



326829

EJEMPLO 3.

- En 1 litro de diclorometano se disuelven 2 g de vitamina D₃-coleciferina (compuesto molecular 1 : 1), 1,8 gramos de butilhidroxianisol y 2 gramos de alfa-tocoferol.
5. A continuación se añaden 700 cc de metanol y luego, bajo agitación continuada, 44,2 gramos de metilcelulosa. Se agita ulteriormente hasta que se origina un gel homogéneo. A continuación se añaden, en forma de porciones, bajo agitación ulterior, 50 gramos de ácido silícico altamente disperso, para lo cual se pone atención que se origine una mezcla homogénea en forma de gel exenta de grumos. La elaboración ulterior se efectúa como en el ejemplo 1.
- 10.

EJEMPLO 4.

15. Análogamente al ejemplo 3, se prepara una inclusión de
- | | |
|--|--------|
| 17alfa,7alfa-diacetiltio-17alfa-metil-testosterona | 10 g |
| ácido silícico altamente disperso | 20 g y |
| metilcelulosa | 70 g. |
20. Se utiliza como disolvente 2 litros de diclorometano y 1 litro de metanol.

EJEMPLO 5.

Se disuelve 1 gramo de etinilestradiol en 1,2 litros



326829

de diclorometano, se adicionan bajo agitación 50 gramos de metilcelulosa, después 1 litro de acetona y a continuación se introducen, en forma de porciones, 49 gramos de silicato cálcico y se agita hasta que se origina un gel homogéneo. La 5. ulterior elaboración se efectúa como en el ejemplo 1.

EJEMPLO 6.

Análogamente al ejemplo 4, se prepara una inclusión a partir de 33,3 g de cloroanfenicol y 66,7 g de metilcelulosa, para lo cual se utilizan como disolvente 1,6 litros de tricloroetileno y 1 litro de isopropanol.

= . =



- 14 -

N O T A

326829

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 M 65285 IVa/30h del 18 de Mayo 1965.

5. 1. Procedimiento para la elaboración de preparaciones sólidas estables, de materias activas sensibles, difícilmente solubles en agua, de preferencia medicamentos, mediante inclusión en derivados de celulosa tolerables fisiológicamente, caracterizado porque se utilizan aquellos derivados de celulosa que, por una parte, son solubles (o coloidalmente solubles) en agua y, por otra parte, son solubles en a lo menos otro disolvente inerte, en el que también es soluble la materia activa.
10. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque como materia activa se utilizan vitaminas, de preferencia vitamina D₂, D₃ y/o E y/o sus derivados, de preferencia sus ésteres y/o compuestos de adición, esteroides y/o antibióticos y/o materias aromáticas.
15. 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza como materia activa una vitamina del

**326829**

grupo D, de preferencia vitamina D₂, y/o un derivado de la misma.

4. Procedimiento, según la reivindicación 1 o la 2, caracterizado porque se utiliza como derivado de celulosa, la celulosa metilica, hidroxipropilica o hidroxipropilmetilica.
5. Procedimiento, según la reivindicación 1 o la 2, caracterizado porque se añade adicionalmente un antioxidante, de preferencia alfa-tocoferol.
6. Procedimiento, según la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, caracterizado porque se añade adicionalmente ácido silícico altamente disperso.
7. Procedimiento para la elaboración de preparaciones permanentemente sólidas.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 de mayo de 1966.

p. a.

JAIME ISERN

Firmado: LUIS REY PADILLA