

RAN 4210/23



327719

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION VITAMÍNICA"
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A.,
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere, en general, a nuevas composiciones vitamínicas y a un procedimiento para su producción. Más particularmente, el invento se refiere a composiciones vitamínicas de gran potencia, en forma de polvos secos que pueden

5. comprimirse en pastillas sin granularlos primeramente, a un procedimiento para preparar dichas composiciones y a pastillas formadas con éstas.

Se conocen bien en la práctica anterior pastillas que contienen vitamina A como ingrediente activo y procedimientos

10. para producirlas. Sin embargo, se sabe igualmente bien que los

**POOR
QUALITY**



327719

- polvos farmacéuticos estabilizados convencionalmente que contienen ésteres de vitamina A (por ejemplo, acetato de vitamina A, palmitato de vitamina A, etc), aún cuando se mezclan con los excipientes y coadyuvantes usuales para la formación de
5. pastillas, no pueden comprimirse en pastillas utilizando el equipo ordinario para comprimidos si no se los granula primeramente. Así, en la producción de pastillas de vitamina A, la práctica normal es preparar una granulación que contenga los excipientes y coadyuvantes convencionales para las pastillas;
10. añadir a ella el éster de vitamina A y mezclarla con el éster; y, a continuación, comprimir dicha mezcla en pastillas.

En su modalidad más comprensiva, este invento se refiere a medios prácticos y eficientes para preparar pastillas de vitamina A de gran potencia.

15. En una modalidad, más particular el invento establece composiciones, en forma de polvos secos, que contiene niveles relativamente elevados de éster de vitamina A; tales composiciones pueden comprimirse en pastillas directamente, es decir, sin granularlas antes.

20. En otras modalidades, el invento se refiere a la producción de las citadas composiciones directamente comprimibles que contienen éster de vitamina A y a las pastillas de gran potencia y peso ligero que se obtienen en tales composiciones.

25. Se han descubierto que cuando un éster de vitamina A,



327719

en forma de un polvo farmacéutico estabilizado convencionalmente, se mezcla: (1) con una celulosa microcristalina; o (2) con una mezcla de una celulosa microcristalina y fosfato dicálcico; o (3) con una mezcla de una celulosa microcristalina y fosfato tricálcico, se obtiene un producto en polvo que puede ser comprimido, sin granulación previa, en pastillas que tienen relevantes propiedades físicas y características.

En la práctica de este invento, el componente de vitamina A interviene en forma de un polvo farmacéutico estabilizado. El éster de vitamina A que se halla como ingrediente activo en estos polvos estabilizados puede ser, por ejemplo, acetato de vitamina A, palmitato de vitamina A, etc. Los polvos estabilizados, provistos de éster de vitamina A, que se usan en la práctica de este invento son bien conocidos en la especialidad. Estos polvos se caracterizan por estar el ingrediente vitamínico incorporado en alguna matriz protectora apropiada. Aunque en el comercio se hallan disponibles productos idóneos bajo una diversidad de nombres comerciales, se prefiere usar el producto estabilizado en perlititas que contiene 500,000 unidades internacionales de palmitato de vitamina A que se halla en el mercado con la marca registrada PalmAbeads. En un lugar de un producto que contenga palmitato de vitamina A, puede emplearse un polvo que contenga acetato de vitamina A como ingrediente activo. De preferencia se usa un producto de acetato de vitamina A que tenga una potencia de 500,000 unidades U.S.P. por



327719

gramo.

En general, para llevar a cabo este invento puede emplearse cualquier celulosa microcristalina de las que se facilitan en el comercio. Sin embargo, el producto de celulosa

5. microcristalina que fabrica y expende American Viscose Company, de Markus Hook, Pensylvania, con el nombre comercial Avicel, se utiliza para producir los productos preferidos del invento. Debe entenderse sin embargo, que aunque el invento se describa aquí haciendo particular referencia al uso de
10. Avicel, pueden usarse en lugar de éste otros productos de celulosa microcristalina.

Como se ha indicado antes, una modalidad alternativa del invento abarca el uso de una mezcla de celulosa microcristalina con fosfato dicálcico o con fosfato tricálcico. Los

15. productos en polvo que se obtienen combinando tal mezcla con un éster de vitamina A, lo mismo que los que ^{se} obtienen mezclando el éster de vitamina A con Avicel solo, pueden comprimirse directamente, o sea sin granularlos, en pastillas que tienen relevantes propiedades y características químicas y
20. físicas.

Las cantidades de los diversos ingredientes utilizados para formular los productos de este invento pueden variarse dentro de límites bastante amplios. En la práctica ordinaria de este invento, se formula una mezcla que contenga de un 30%

25. a un 60% en peso de un polvo estabilizado de éster de vitami-



327719

- na A, con una potencia de unas 500.000 unidades internacionales por gramo. La cantidad de celulosa microcristalina que se utiliza para preparar estos productos es igualmente variable. En general, el invento tiende a la formulación de una mezcla que,
5. antes de su compresión en pastillas, contenga de un 40% a un 70% en peso de celulosa microcristalina. Sin embargo, las pastillas que se producen en la modalidad preferida del invento se preparan a base de una mezcla que contiene de un 50% a un 70% en peso de la celulosa microcristalina y de un 30% a un 50% en peso del producto de éster de vitamina A.
- 10.

- En la modalidad alternativa del invento, en la que se una celulosa microcristalina se mezcla con fosfato dicálcico o con fosfato tricálcico, el peso combinado de la celulosa microcristalina y el fosfato dicálcico o tricálcico comprende
15. un 40% a un 70% (y, de preferencia, de un 50% a un 70%) del peso de la mezcla que ha de formarse en pastillas. La cantidad de fosfato dicálcico o fosfato tricálcico que se usa en combinación con la celulosa microcristalina es variable. Sin embargo, el peso del fosfato dicálcico o tricálcico no debe exceder
20. de un 65% del peso total, y el peso de la celulosa microcristalina debe comprender por lo menos un 35% del peso total de la mezcla de celulosa microcristalina y fosfato. Puede utilizarse cualquier cantidad del compuesto fosfático hasta un 65% del peso total de la mezcla de celulosa microcristalina y fosfato. Sin
25. embargo, cuando se utiliza una mezcla de un fosfato y celulosa

327719



8 J

microcristalina, se prefiere emplear una mezcla que contenga de un 40% a un 60% en peso de la celulosa microcristalina.

Las composiciones en polvo de este invento se producen con facilidad. El método de preparación implica simple-

5. mente el paso de mezclar el polvo que contiene vitamina A, ya sea con la celulosa microcristalina, ya sea con la mezcla de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico o fosfato tricálcico. La composición así obtenida constituye unos polvos que pueden ser convertidos, por métodos conocidos, en pastillas que
10. tienen relevantes características físicas y químicas. La operación para formar las pastillas se efectúa empleando procedimientos y técnicas convencionales de formación de pastillas y equipo corriente para esta formación. En lo que sigue se exponen ejemplos específicos que muestran la preparación de
15. composiciones en polvo de este invento que contienen éster de vitamina A y su conversión en pastillas de vitamina A de gran potencia.

Este invento implica un progreso importante en la especialidad. Con su práctica se obtiene una composición en

20. polvo que contiene un éster de vitamina A como ingrediente activo. Esta composición puede comprimirse en pastillas sin someterla primeramente a los muchos y diversos pasos implicados en los procedimientos convencionales de granulación. Las pasti
25. llas que se producen se caracterizan por sus revelantes características físicas y químicas. Por ejemplo, las pastillas

5. tienen gran potencia vitamínica y, no obstante, son de peso relativamente ligero y tamaño pequeño. Además, las pastillas producidas con las composiciones que aquí se describen tienen una duración excepcionalmente prolongada en las estanterías, es decir, el éster de vitamina A contenido en ellas es extraordinariamente estable. Por otra parte, estas pastillas poseen notables características de dureza y manifiestan propiedades de desintegración perfectamente aceptables. La total idoneidad de la celulosa microcristalina, tanto sola como en combinación con cantidades relativamente grandes de fosfato dicálcico para usar en la preparación de composiciones directamente comprimibles en pastillas de vitamina A de gran potencia, resultó completamente inesperada.

10. Para más plena comprensión de la naturaleza y los objetos de este invento, cabe referirse a los ejemplos que siguen, los cuales se dan meramente como ulteriores ilustraciones del invento y no deben entenderse en sentido limitativo. Todas las partes indicadas en los ejemplos son partes en peso, a menos que se indique otra cosa.

EJEMPLO 1.

15. En este ejemplo se depositaron en un dispositivo mezclador apropiado y se mezclaron íntimamente en él 115 partes de un polvo estabilizado de palmitato de vitamina A (500.000



327719⁸

5. unidades internacionales de palmitato de vitamina A por gramo), 115 partes de dihidrato de fosfato dicálcico y 115 partes de celulosa microcristalina. El polvo provisto de palmitato de vitamina A que se utilizó en este ejemplo fue el producto que se expende con el nombre comercial PalmAbeads tipo 500. La celulosa microcristalina utilizada fue el producto que se halla en el mercado con el nombre comercial Avicel.

10. La mezcla así obtenida se comprimió en pastillas de 690 mg de peso; utilizando un troquel corriente, bisectado y concavo, de 13 mm. Cada pastillas contenía el equivalente de 115,000 unidades internacionales de palmitato de vitamina A por gramo.

15. Las pastillas manifestaron notables propiedades y características. Su componente de vitamina A resultó muy estable y las pastillas tuvieron en consecuencia extraordinaria duración en las estanterías. Además, las pastillas presentaron excelentes características de dureza y desintegración.

EJEMPLO 2

20. En este ejemplo se mezclaron íntimamente 160 partes de polvo de acetato de vitamina A (500,000 unidades internacionales de acetato de vitamina A por gramo) y 160 partes de Avicel. Se comprimió esta mezcla, empleando un troquel corriente, cóncavo y bisectado, de 11 mm, formando pastillas

327719

- 9 -

de 320 mg de peso. Cada pastilla contenía el equivalente de 80,000 unidades internacionales de acetato de vitamina A por pastilla.

5. Las pastillas así obtenidas presentaron notables características físicas y químicas. Así, por ejemplo el acetato de vitamina A resultó extraordinariamente estable en esta formulación. En consecuencia, las pastillas tuvieron notable duración en las estanterías. Además, las pastillas presentaron características de dureza y desintegración completamente satisfactorias.
- 10.

EJEMPLO 3

15. En este ejemplo se prepararon pastillas de 320 mg de peso por el procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 2, utilizando, con una sola excepción, los mismos ingredientes y las mismas cantidades de ellos que en el ejemplo 2. Al producir las composiciones de este invento, las 160 partes de polvo de acetato de vitamina A empleadas en el ejemplo 2 se substituyeron por 160 partes del polvo de palmitato de vitamina A que se expende con el nombre comercial de PalmAbeads.
- 20.

Las pastillas que se obtuvieron después de comprimir la mezcla presentaron propiedades físicas y químicas completamente satisfactorias. Por ejemplo, como resultado de la notable estabilidad de su componente de palmitato de vitamina A, las



327719

pastillas presentaron notable duración en las estanterías. Además, las tabletas manifestaron características de dureza y desintegración completamente satisfactorias.

EJEMPLO 4

5. En este ejemplo se mezclaron 240 partes de polvo seco de acetato de vitamina A (500.000 unidades internacionales de acetato de vitamina A por gramo) y 240 partes de Avicel. La mezcla así obtenida se comprimó en pastillas de 480 mg de peso, utilizando un troquel corriente, cóncavo y bisectado, de 11 mm.

10. Las pastillas que se obtuvieron contenían en el equivalente de 120.000 unidades internacionales de acetato de vitamina A por gramo. Estas pastillas manifestaron notables características físicas y químicas. Por ejemplo, las pastillas
15. tuvieron una vida de las estanterías relativamente prolongada a causa de la excepcional estabilidad en ellas del acetato de vitamina A. Además, las pastillas tenían propiedades de dureza y desintegración completamente satisfactorias.



327719

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estaounidense, serial nº 463.023 del 10 de Junio 1965.

1. Un procedimiento para preparar una composición vitamínica, caracterizado porque consiste en mezclar íntimamente:
(1) de un 30% a un 60% en peso de un éster de vitamina A y (2) de un 40% a un 70% en peso de un material elegido en el grupo constituido por: (a) celulosa microcristalina (b) una mezcla de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico y (c) una mezcla de celulosa microcristalina y fosfato tricálcico, con la salvedad de que cuando está presente una mezcla de celulosa microcristalina y compuesto fosfático, la celulosa microcristalina constituye por lo menos un 35% del peso de la mezcla; y, si se desea, por comprimir directamente en pastillas la mezcla obtenida.
2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse una mezcla de celulosa microcristalina y compuesto fosfático en la que la celulosa microcristalina constituye de un 40% a un 60% en peso de la mezcla.
3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse acetato de vitamina A o palmitato de vitamina A en concepto de éster de vitamina A.



327719

4. Un procedimiento para preparar una composición vitamínica.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de doce hojas foliadas y escritas a

5. máquina por una sola cara.

Madrid, a 8 JUN. 1966

p.a. JAIME ISERN

p. p

firmado: LUIS REY PADILLA