

27962



MEMORIA DESCRIPTIVA

QUE SE ACOMPAÑA A LA SOLICITUD DE REGISTRO DE

PATENTE DE INVENCION

por 20 años, en España y Provincias de Ultramar

por:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN PRODUCTO APTO

PARA CONSEGUIR SUSPENSTIONES ESTABLES"

a favor de:

FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS,

S.A. "FAES", domiciliada en Bilbao-Lamiaco.

La acción terapéutica de muchos fármacos, independientemente de su especificidad o acción terapéutica, en la que desempeña un papel decisivo su composición química, depende en buena parte de su propiedades físicas y en última instancia de su adecuada formulación.

5

En los cuerpos sólidos, el estado de división, la granulometría, influye en no pequeña medida, de una parte en la velocidad de absorción a través de las paredes gas-



10 trointestinales y de otra en la dosificación, estabilidad etc.

15 Especialmente importante se revela el tamaño y forma de las partículas en aquellas formulaciones, tan en boga en la actualidad, como son las que consisten en suspensiones o emulsiones, en las que tan difícil resulta alcanzar una homogeneidad de la mezcla capaz de garantizar una posología equilibrada y satisfactoria. No sólo el tamaño de las partículas juega aquí un importante papel, sino también su forma, su densidad, su hidro o lipofilia, su carga eléctrica, etc.

20 Algunos de estos factores, de orden físico, pueden modificarse convenientemente en muchos casos, por procedimientos no muy complicados, que aunque poseen siempre una base científica, pertenecen mas bien al arte galénico. En los últimos años ha estado muy en boga, la llamada micro-
25 nización o división extrema a tamaños del orden de micrones, pretendiéndose con ello el aumento de superficie, mayor volumen específico, acompañado todo ello de mejor dispersibilidad y mas facilidad para disolverse. Aunque debe reconocerse que la micronización ha supuesto un gran avance en
30 este sentido, sin embargo, la forma de las partículas así conseguidas no es en la mayoría de los productos, de naturaleza cristalina, la mas adecuada ni mas conveniente a los fines que se persiguen. La micronización, tanto en los molinos clásicos a percusión o fricción, como en los mas modernos a chorro de aire, se traduce siempre en partículas
35 muy irregulares en su tamaño y forma, de superficie quebrada, cuya menor densidad aparente se debe mas bien al aire interpuesto entre aquellas irregularidades y no a una



disminución real de su densidad o capacidad.

40 Otra desventaja de estos procedimientos, es la dificultad de operar en las condiciones de asepsia o esterilidad que conviene a la ulterior conservación de sus emulsiones y suspensiones, destinadas a usos farmacéuticos.

45 El ideal para la consecución de suspensiones homogéneas y estables de fácil y segura dosificación o al menos una mayor aproximación a ese ideal, se consigue mediante el empleo de productos cuyas partículas, además de iguales en tamaño, sean esferoidales, de superficie lisa, desprovistas de poder de aglomeración e incluso hidrófobas, huecas o
50 con aire ocluido, como son en general las partículas que se obtiene en los llamados secaderos por atomización, en los que además resulta fácil obtener una gran homogeneidad en la granulometría, así como el grado de división conveniente en cada caso. Simultáneamente con estas ventajas, el proceso representa una purificación y esterilización del producto en cuestión, ya que se emplean disolventes selectivos y se
55 eliminan por ulterior filtración las posibles sustancias extrañas que puedan acompañarle, complementando el proceso con un tratamiento de carbón activo, para finalmente realizar el secado en condiciones asépticas, en un circuito
60 cerrado donde el aire caliente que se emplea y los ciclones y recipientes de recogida han sido previamente esterilizados.

La presente invención aplica precisamente dicho proceso de secado a un derivado del cloranfenicol, el cinamato,
65 de uso muy extendido hoy en forma de suspensiones para uso farmacéutico, consiguiéndose con ello todas las ventajas antes señaladas. En líneas generales, el procedimiento consiste en disolver el producto en un disolvente adecuado, v. gr.



70 acetato de etilo anhidro, alcohol etílico anhidro, doixano
o piridina, agregando eventualmente un agente tensoactivo
y tratando la solución con carbón activo, filtrando y pul-
verizándolo a la presión y temperatura adecuadas a cada
caso en la cámara de secado, donde una corriente de aire
caliente y previamente esterilizado elimina el disolvente,
75 recogién dose el producto en polvo fino, en recipiente ce-
rrado y esterilizado, con las características mejoradas que
le hacen mas adecuado a la preparación de suspensiones.

Las comparaciones efectuadas con suspensiones de
diversos fármacos, demuestran cumplidamente la eficacia del
80 procedimiento. Así, una suspensión de cinamato de cloranfe-
nicol obtenida según nuestro procedimiento se mantiene sin
formar depósito ni aglomerados durante un período de tiempo
cinco veces mayor que otra suspensión de cinamato de cloran-
fenicol micronizado, obtenidas ambas suspensiones en el mis-
85 mo mentrum y empleando iguales medios mecánicos para su mez-
cla y dispersión.

El siguiente ejemplo aclarará mejor las condiciones
de trabajo en que se lleva a efecto el procedimiento cuya
Patente se solicita, sin que por otra parte se considere
90 circunscrita esta Patente a los detalles referidos en el
ejemplo, que tienen caracter descriptivo y en ningún caso
limitativo.

E J E M P L O

En un reactor esmaltado provisto de agitación se
disuelven 25 kilogramos de cinamato de cloranfenicol en
95 300 lts. de acetato de etilo anhidro y recién destilado.
Cuando todo se ha disuelto, se agregan 500 gramos de carbón
activo y se continúa la agitación durante un par de horas,



100 transcurridas las cuales se filtra la disolución por un filtro
a presión. Mediante una bomba dosificadora se pasó el líquido
do a un secadero por pulverización alimentado por aire pre-
viamente filtrado y calentado a una temperatura superior a 220°
C, que asegura su esterilización; la alimentación de líquido
se gradua de modo que la temperatura del aire de salida
se mantenga entre 60-65°C y el producto sólido en partí-
105 culas esferoidales, cuyo diámetro puede graduarse a voluntad
eligiendo una tobera adecuada, se recoge mediante un ciclón
y un recipiente estanco que previamente han sido esteriliza-
dos por aire caliente a 250°C.

110 El producto obtenido responde en sus características
fisico-químicas a las correspondientes al cinamato de cloran-
fenicol, posee partículas esferoidales y una excepcional ca-
pacidad para permanecer en suspensión en líquidos acuosos
de viscosidad media.

115 Descrita suficientemente en lo que antecede la natu-
raleza y objeto de la invención, así como el modo de llevar-
la ventajosamente a la práctica, y demostrado que se trata
de un positivo adelanto sobre lo hasta ahora conocido y prac-
ticado y que su adopción resultaría beneficiosa, se solicita
registro de Patente de Invención con arreglo a las siguien-
120 tes:

REIVINDICACIONES

1ª Procedimiento de obtención de un producto apto para conse-
guir suspensiones estables, caracterizado porque una di-
solución de cinamato de cloranfenicol en acetato de etilo



- 125 anhidro, en la relación 1:12 se trata por carbón y se filtra.
- 2ª Procedimiento de obtención de un producto apto para conseguir suspensiones estables, según la reivindicación anterior, caracterizado porque la disolución filtrada se
- 130 evapora a sequedad en un aparato de pulverización, empleando aire a 220°C y graduando la alimentación de líquido de modo que a la salida del aire la temperatura no rebase 65°C.
- 3ª Procedimiento según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque el cinamato de cloranfenicol obtenido se
- 135 recoge en un ciclón con recipiente estéril.
- 4ª Procedimiento de obtención de un producto apto para conseguir suspensiones estables, según las reivindicaciones anteriores caracterizado porque las partículas de cinamato
- 140 de cloranfenicol que se obtienen son esféricas, de baja densidad y especialmente aptas para mantenerse largo tiempo en suspensión.

La presente Patente de Invención debe recaer sobre:

- 5ª "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN PRODUCTO APTO PARA CONSEGUIR SUSPENSIONES ESTABLES".
- 145

Todo ello según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria y Reivindicaciones, para los fines especificados.

Madrid, 05 JUN. 1966

El Ingeniero-Agente

Francisco Helguera