



/ Exp: 22.617/

335038

memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO PATENTE DE INVENCION, por veinte años en España.

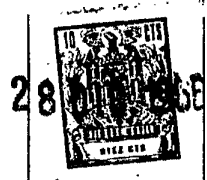
NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE CHEMISCHE UND PHARMAZEUTISCHE PATENT HOLDING AG.
- sociedad suiza -

RESIDENCIA Y DOMICILIO Zug (Suiza)

OBJETO "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA PREPARACION FARMACEUTICA TENIENDO ACTIVIDAD FARMACEUTICA SOSTENIDA".

PRIORIDAD: Solicitud patente suiza Nº 18083/65 del 28 de Diciembre de 1965,
y " " EE.UU. Nº 562.534 del 5 de Julio de 1966.

INVENTOR: D. Murray E. Corn; (de nacionalidad EE. UU.)



1
5
10
15
20
25
30

El presente invento se refiere a composiciones farmacéuticas y a métodos para su producción.

Más particularmente, este invento se dirige a preparaciones farmacéuticas antibióticas que tiene acción farmacéutica de larga duración.

Las preparaciones farmacéuticas, teniendo acción de larga duración se han hecho cada vez más importantes durante la última década y son muy deseables terapéuticamente. En muchos productos la emisión de la sustancia activa en el cuerpo es extremadamente irregular. Por otra parte, el grado de emisión de la sustancia activa puede ser más alto que lo deseado, de modo que sustancialmente todos los ingredientes activos se liberan y absorben dentro de un breve intervalo, incurriendo en la posibilidad de exceso de dosificación, mientras que por otra parte el régimen de emisión puede ser demasiado bajo o el grado de disolución insuficiente, de modo que la absorción es tan baja que importantes cantidades de las sustancias activas se eliminan sin variar y sin usar.

Si se desean niveles uniformes de acción terapéutica, la administración de la droga tiene que repetirse frecuentemente. Para evitar tales repeticiones molestas se ha intentado la incorporación de ingredientes activos en mayores cantidades y en formas menos solubles para utilización en el cuerpo; por ello los ingredientes activos se entregan después a la sangre lentamente en dosis menores a través de un periodo de tiempo más largo.



1 Las preparaciones farmacéuticas, que se adminis-
tran oralmente, deberán de ser capaces de mantener concen-
traciones terapéuticas a través de un periodo de tiempo más
5 largo en los fluidos del cuerpo, preferentemente en la san-
gre. Estas preparaciones solo deberán ser desintegradas
parcialmente en los jugos gástricos dando un nivel de san-
gre inicial bastante alto y después el resto deberá disol-
verse lentamente en el tracto intestinal, absorbiéndose por
10 ello en dosis útiles pequeñas durante un periodo más prolon-
gado de tiempo en la corriente de sangre.

La introducción de tales medicamentos de acción
prolongada se ha conseguido con penicilina. A este respec-
to, por ejemplo se ha producido penicilina-procaína, que
15 es un compuesto, que tiene solubilidad relativamente baja
en agua y por lo tanto permanece en la sangre durante un
tiempo más prolongado, de modo que puede reducirse el núme-
ro de administraciones. La formación de compuestos de baja
solubilidad con antibióticos distintos a la penicilina no
20 es conocida y por lo tanto tienen que buscarse otros medios
para procurar un efecto sostenido de liberación.

También puede obtenerse un similar efecto soste-
nido de liberación con formas de penicilina de alta solubi-
lidad, revistiendo una preparación sólida, administrada
25 oralmente, con diferentes películas. Tales formas de peni-
cilina de alta solubilidad son sus sales de sodio y potasio
que tienen sus propias propiedades de reacción única.

Este invento no se dirige a combinar, como es co-
nocido con penicilina y no se dirige a revestimientos enté-



1 ricos que se usan para inhibir la liberación de las sales
de penicilina de sodio y potasio altamente solubles. El pre
5 sente invento concierne a un fenómeno enteramente diferente
por lo que sustancias antibióticas pueden liberarse de modo
lento uniformemente.

Con el fin de obtener el mismo efecto para un nú-
mero de antibióticos, los métodos conocidos no siempre han
demostrado tener éxito o ser satisfactorios.

10 Un objeto del invento es procurar preparaciones
farmacéuticas conteniendo una sustancia antibiótica activa,
que tendrá una liberación relativamente lenta en los tejidos
del cuerpo y a un régimen sustancialmente constante.

15 El presente invento se caracteriza porque el in-
grediente antibiótico activo se mezcla con una solución de
polivinilpirrolidona alcohólica y goma laca libre de arsé-
nico y después se granula, después de lo cual los gránulos
así obtenidos se cubren con un revestimiento, que está li-
bre de ingrediente activo. Los gránulos se componen de un
20 núcleo y una pluralidad de capas esféricas, en que la con-
centración de la sustancia antibiótica en el núcleo es ma-
yor que en las capas.

La preparación terminada se caracteriza porque
consiste en una matriz, formada por el ingrediente antibió-
25 tico activo, polivinilpirrolidona y goma laca, estando cu-
bierta la matriz con un revestimiento libre de ingrediente
activo.

Los componentes de la matriz están presentes en
una relación de peso de ingrediente antibiótico activo:



1 polivinilpirrolidona : goma laca de alrededor de 10:0,9-
1.2:0.4-0.6.

5 La estabilidad química de la matriz arriba cita-
da es tal que el grado de absorción del ingrediente activo
en los fluidos del cuerpo es relativamente constante.

10 Durante la desintegración de la matriz durante
un periodo sostenido de tiempo, el ingrediente activo es
gradualmente liberado a través del tracto gastro-intestinal
entero. Esto tiene la ventaja de que en ningún lugar en el
tracto gastro-intestinal existirán concentraciones altas
del ingrediente activo, como es el caso con los antibióti-
cos convencionales administrados oralmente. Esto es de má-
xima importancia considerando la flora intestinal, puesto
15 que se sabe que todos los antibióticos pueden ser nocivos
para la flora intestinal.

Por esta razón, los antibióticos frecuentemente
son administrados por inyecciones intra-musculares (es de-
cir administración fuera del tracto gastro-intestinal.)

20 Sin embargo, este método tiene sus límites. Por
ejemplo, en países subdesarrollados, la administración
oral sigue siendo el único método práctico. Sin embargo,
en estas zonas el paciente frecuentemente sólo tomará la
administración oral en un hospital o clínica y se sabe que
25 tira la medicación cuando la dosis tiene que ser repetida
cada 4 - 6 horas. Por lo tanto, la preparación según el
invento asegura mayor control terapéutico en virtud de ma-
yores intervalos entre administraciones, por ejemplo, sólo
cada 12 horas.



1 De acuerdo con el invento la preparación, que se
produce, libera constantemente el ingrediente activo a tra-
vés del tracto gastro-intestinal entero a un régimen relati-
vamente bajo, por lo que en ningún lugar en el tracto gas-
5 tro-intestinal hay altas concentraciones del ingrediente an-
tibiótico activo. El ingrediente activo es liberado y es
lentamente absorbido durante un periodo de 8 ó más horas.

Por ello se obtienen las siguientes ventajas:

10 a) Un efecto de dosis única con liberación soste-
nida, jamás obtenido anteriormente con antibióticos, se con-
sigue ahora;

15 b) La flora intestinal permanece intacta y sustan-
cialmente sin atacar, porque las concentraciones locales en
los intestinos son muy bajas. La preparación es algo re-
sistente a los jugos gástricos y abandona el estómago des-
pués de haber sido solo parcialmente absorbida en el mismo,
absorbiéndose la porción principal en los intestinos. Pues-
to que el ingrediente activo es un antibiótico, es ventajo-
so que el mismo no se libere en los intestinos en concentra-
20 ciones demasiado altas, por razón de su efecto nocivo sobre
la flora intestinal.

La preparación consiste en dos partes, siendo una
una matriz conteniendo el ingrediente activo y siendo la
25 otra un revestimiento o película, que está libre de ingre-
diente activo. En la matriz el ingrediente activo se mez-
cla con polivinilpirrolidona y goma laca farmacéutica libre
de arsénico, por lo que se forma una matriz de complejo de
ingrediente activo y de polivinilpirrolidona.



1

Esta matriz cubierta en una cubeta revestidora con una película consistente en polivinilpirrolidona y goma laca, es decir, una película que está libre de ingrediente activo. Este revestimiento tiene el efecto de que los gránulos no se desintegran en el estómago demasiado rápidamente, de modo que existe sólo desintegración parcial en el estómago, y tiene lugar una desintegración completa sólo después de haber alcanzado los gránulos subsiguientemente el tracto intestinal. Puesto que la matriz, así como el revestimiento, contienen polivinilpirrolidona-goma laca, se obtiene una desintegración relativamente lenta y uniforme de los ingredientes antibióticos activos a través del tracto gastro-intestinal entero.

5

10

15

La consecuencia de ello es que el nivel de sangre puede ser mantenido a un nivel terapéuticamente activo durante un periodo de hasta 12 horas, de modo que, en lugar de administrar las dosis normales cada 4 a 6 horas, ahora es suficiente administrar las mismas dosis cada 12 horas, y alcanzar y retener un nivel de sangre terapéuticamente eficaz.

20

25

Los antibióticos que han demostrado ser especialmente adecuados para la preparación según el invento son: tetraciclina, sus derivados y sus sales: tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, dimetiltetraciclina, sus hidroclo-
 ruros, sus sales y sus compuestos de amino-metilo.

Cloramfenicol (cloromicina), sus derivados y sus sales;

30

Endomicina, sus derivados y sus sales;



1 Streptomycin, sus derivados y sus sales;
 Oleandomicina, sus derivados y sus sales;
 Eritromicina, sus derivados y sus sales;
 Kanamicina, sus derivados y sus sales.

5 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la
 preparación de los gránulos y la forma de dosificación:

Ejemplo I.-

Se prepara la siguiente mezcla:

Cloramfenicol	1.000 g.
Una sustancia de tierra de infusorios tal como Syloid	5 g.
Talco	5 g.
<hr/>	
Total	1.010 g.

15 Se preparó la siguiente solución:

20% de polivinilpirrolidona en alcohol de isopro-
 pilo

40% de goma laca refinada en alcohol de isopropilo.

La mezcla de polvo arriba indicada se granula con
 una mezcla consistente en 270 ml de solución al 20% de poli-
 20 vinilpirrolidona y 130 ml de la solución al 40% de goma la-
 ca. Después se pasa húmeda a través de un colador de 20
 mallas.

El producto de granulación se seca a una tempera-
 tura entre 30 - 40°C al vacío. Los gránulos secos se criban
 25 después usando cribas de 16 y 50 mallas. Los gránulos re-
 sultantes entre 16 y 50 mallas tienen un rendimiento de
 60 - 75%.

Los gránulos secos se colocan después en una cube-



1

ta revestidora rotativa y se humedecen a intervalos regulares en la cubeta revestidora rotativa con una solución consistente en 85 partes de solución al 20% de polivinilpirrolidona y 15 partes de solución al 40% de goma laca hasta que se hayan usado 1000 ml en total.

5

Se prepara la siguiente mezcla:

Cloramfenicol	1500 g.
Syloid	- 75 g.
	<hr/>
total	1575 g.
	<hr/>

10

Esta mezcla se aplica en pequeñas porciones a los gránulos humedecidos a intervalos, hasta que se haya consumido la cantidad entera.

15

Después de cada aplicación se secan los gránulos, por ejemplo, con aire caliente, que se introduce en la cubeta.

Durante esta fase de la operación no se usa ningún talco, ya que haría muy pesados los gránulos.

20

Los gránulos, así producidos, se criban entre 20 y 40 mallas y se secan al vacío a 30°C.

Las partes que han sido retenidas sobre las cribas de 20 mallas o pasaron a través de las 40 mallas se devuelven completamente al ciclo en un lote siguiente.

25

Los gránulos así producidos están finalmente cubiertos con un revestimiento no conteniendo ningún ingrediente activo.

30

El revestimiento puede consistir, por ejemplo, en 300 ml de una solución conteniendo una parte de polivinilpirrolidona al 20% y 9 partes de goma laca al 40% apli-



1 cada en 6 a 8 aplicaciones.

Los gránulos son desecados por medio de aire caliente en la cubeta, de modo que no es necesaria ninguna desecación especial.

5 Un gramo del granulado contiene entre 550 - 700 mg. de cloramfenicol.

El procedimiento arriba citado ha sido ejecutado con otras sustancias antibióticas enumeradas más abajo:

10 Tetraciclina, sus derivados y sus sales; tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, dimetiltetraciclina, sus hidroclozuros, sus sales y sus compuestos aminometilo;

Endomicina, sus derivados y sus sales;

15 Estreptomocina, sus derivados y sus sales;

Oleandomicina, sus derivados y sus sales;

Eritromicina, sus derivados y sus sales;

Kanamocina, sus derivados y sus sales.

20 Los gránulos han sido ensayados con animales para determinar el régimen de liberación de la sustancia antibiótica activa. Esto se ha efectuado midiendo la cantidad de ingrediente activo en el suero de la sangre de los animales durante un periodo de tiempo de 12 horas. Además, esto se ha comparado con niveles de suero de sangre de animales, en que el ingrediente activo se suministra en forma convencional. Los resultados se muestran en la tabla siguiente, donde el ingrediente activo es hidroclozuro de tetraciclina. De ello resultará aparente que la composición oral de la presente solicitud suministra ingrediente activo para un

30



1

periodo de 12 horas, mientras que el ingrediente convencio-
nal ya no está presente en el suero de la sangre después
de 6 horas.

5

Microgramos/ml de tetraciclina hallados en el suero de la
sangre de perros.

Ensayo comparativo con hidrocioruro de
tetraciclina ordinario (administración
oral) 10/65 de 250 mg/cápsula

10

horas después de administración	Grupo 1	Grupo 2
0	0	0
2	0.210	0.236
3	0.236	0.200
4	0.150	0.200
6	0.150	0.159
8	0.000	0.000
10	0.000	0.000
12	0.000	0.000

20

!-----

Ensayo con la preparación de hidrocioruro
de tetraciclina 10/65 de 250 mg/cápsula

25

Horas después de administración	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6
0	0.000	0.000	0.000	0.000
2	0.228	0.243	0.291	0.276
3	0.183	0.330	0.309	0.312
4	0.243	0.273	0.243	0.312

30



1

pirrolidona y la goma laca están presentes en el granulado obtenido en una proporción de peso de alrededor de 10:0.9-1.2:0.4-0.6.

5

3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el granulado, así obtenido, se reviste con una película, que está libre de ingrediente activo.

10

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque dicha película se forma de una mezcla de polivinilpirrolidona y goma laca libre de arsénico.

15

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se agrega un relleno a la mezcla, seleccionado del grupo consistente en talco, un silicato de baja densidad de volumen y mezclas de éstos.

20

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho ingrediente activo es cloromicina, tetraciclina y sus derivados; oxitetraciclina, dimetiltetraciclina y sus derivados de amino-metilo y sus sales; estreptomycin, sus derivados y sus sales; endomicina, sus derivados y sus sales; oleandomicina, sus derivados y sus sales; eritromicina, sus derivados y sus sales; o kanamicina, sus derivados y sus sales.

25

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha solución consiste en polivinilpi-

30



1
5
10
15
20
25
30

irrolidona al 20% en alcohol de isopropilo y goma laca al 40% refinada en el alcohol de isopropilo.

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cada gramo de granulado obtenido contiene entre 550 y 700 mg. de ingrediente antibiótico activo.

9.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la granulación de la mezcla incluye las fases de humedecer intermitentemente los gránulos de la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona y goma laca y aplicar ingrediente antibiótico activo a los gránulos humedecidos, secándose los gránulos antes de cada humectación subsiguiente.

10.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, por el que se libera lentamente una sustancia antibiótica a través del tracto gastro-intestinal entero de un sujeto, caracterizado por comprender las fases de administrar oralmente a dicho sujeto una sustancia antibiótica en una dosis farmacéutica que se forma en una matriz con un agente que permite sólo la liberación lenta y constante de la sustancia antibiótica.

11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque dicho agente es polivinilpirrolidona y goma laca.

12.- Procedimiento según la reivindicación 11,



1
caracterizado porque la sustancia antibiótica, la polivinil
pirrolidona y la goma laca están presentes en la matriz en
una proporción de peso de alrededor de 10:0.9-1.20.4-06.

5
13.- Procedimiento para la producción de una pre-
paración farmacéutica antibiótica teniendo actividad farma-
céutica sostenida.

10
Según se describe y reivindica en la presente me-
moria descriptiva, y cuyo texto consta de catorce hojas fo-
liadas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 28 de Diciembre de 1966.

CARLOS ROEB

P.

15

20

25

30