

370.205

205

PATENTE DE INVENCION

Case 6538/E.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>61</u>
SUBCLASE <u>H</u>



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN GRANULADO CONTENIENDO
GLUCOFURANOSIDOS.-

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

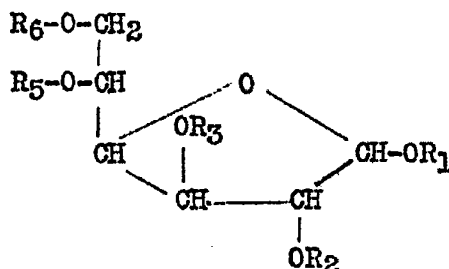
El objeto de la invención es un granulado con-
teniendo furanosidos oleaginosos ó líquidos, de aplica-
ción terapéutica, especialmente glucofuranosidos, un
procedimiento para su obtención y su empleo para la pre-
paración de formas farmacéuticas de administración sólidas,

5.



por vía oral, tales como tabletas ó grageas.

Es sabido que los glucofuranosidos de alta eficacia farmacológica, especialmente aquellos de fórmula:



5. en la que R_1 significa hidrógeno o un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, de carácter alifático, especialmente un resto cicloalquilo, bencilo, alquilo inferior, alqueno inferior ó hidroxialquilo inferior, en primer lugar un resto etilo, hidroxietilo, dioxipropilo, alilo ó butilo, R_2 significa el resto de ácido carbónico orgánico, tal como un resto alcanilo inferior, en primer lugar, sin embargo, hidrógeno, R_3 , R_5 y R_6 significan, cada uno, un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, y uno de ellos también un átomo de hidrógeno, representando R_3 preferentemente un resto alifático ó un resto bencílico, en caso dado sustituido en el núcleo fenílico, especialmente el resto alilo ó un resto alquilo inferior, en primer lugar un resto propilo ó bencilo y, R_5 y R_6 , cada uno, un resto bencilo, en caso dado sustituido en el núcleo fenílico, especialmente un resto metilo ó halobencilo, en primer lugar el resto bencilo ó el resto p-metilo ó p-clorobencilo, son, en la mayoría de los casos, de naturaleza oleaginosa ó líquida y poseen un sabor desagradable. Estos compuestos de alta eficacia oral, especialmente el etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido ó el
- 10.
- 15.
- 20.



etil-3-O-propil-5,6-di-O-p-clorobencil-D-glucofurano-
sido se debían por esta razón encerrar en cápsulas ó
ser administrados en forma líquida. La administración en
forma líquida, al igual que en forma de cápsulas, ofre-
ce sin embargo distintas desventajas. En la forma líquida
5. prácticamente no es posible una dosificación exacta y las
cápsulas ofrecen dificultades en su fabricación. Como es-
tos glucofuranosidos poseen muy buenas propiedades disol-
ventes y reblandecedoras y además no son muy estables en
10. la mayoría de los agentes, no se lograba por otra parte
preparar otras formas de administración oral duradera du-
rante un período de tiempo largo, que simultáneamente per-
mitiesen una dosificación exacta.

Se ha descubierto ahora que, en forma sencilla,
15. se puede obtener un granulado de libre fluidez, que se
puede elaborar fácilmente a formas de administración oral
sólidas si un glucofuranosido de aplicación terapéutica,
oleaginoso ó líquido, ú otros furanosidos de aplicación
terapéutica, líquidos, se mezclan con un formador de pelícu-
20. la y un alcohol inferior, tal como metanol, isopropanol, ó
en primer lugar con etanol, se elabora con trisilicato de
magnesio, si se desea, junto con otro agente de adsorción
tal como ácido silícico coloidal, celulosa, especialmen-
te las celulosas microcristalinas, a una masa plástica y
25. ésta se granula bajo secado, por ejemplo, con aire caliente.

Como formadores de películas se emplean prefe-
rentemente aquellos que también actúan como aglutinantes,
especialmente laca, poliacril- ó metacrilderivados, espe-
cialmente los ésteres, ceras carbónicas, derivados de po-
30. livinilo, tales como alcoholes de polivinilo, ó sus éste-



4 AGO. 1989

- res, por ejemplo, acetatos de polivinilo ó, en primer lugar, polivinil-pirrolidona, por ejemplo, polivinil-pirrolidona ó copolímeros de polivinil-pirrolidona con acetato de polivinilo. Como formadores de película entran además
5. en consideración los derivados de celulosa solubles en alcohol ó en agua, especialmente el ftalato de acetato de celulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la etilcelulosa, la etilhidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa ó la carboximetilcelulosa.
10. El procedimiento se realiza preferentemente disolviendo el formador de película en un alcohol inferior, elaborando el furanosido con esta solución y elaborando esta solución con el trisilicato de magnesio y, en caso dado, el agente de absorción a una masa plástica y secando y granulando ésta en la forma usual. En la elaboración de la solución del furanosido con trisilicato de magnesio se adsorbe el azúcar en este último.
15. El formador de películas se emplea preferentemente en una concentración de 0,2 hasta 20, especialmente 1-5
20. y en primer lugar 2-4 partes en peso referido a 10 partes en peso de furanosido. El trisilicato de magnesio se emplea en una cantidad que permita la adsorción del furanosido, especialmente en una concentración de 5-20, preferentemente 8-15 ó, en primer lugar, aproximadamente 10-12 partes en
25. peso, calculado sobre 10 partes en peso de furanosido. El agente de adsorción ulterior se emplea en una cantidad de 1-20, preferentemente 1-10 y en primer lugar 4-6 partes en peso, calculado sobre 10 partes en peso de furanosido.
30. Otro objeto de la presente invención es el granulado que se obtiene según el procedimiento mencionado que se ca-



5. racteriza por contener un furanosido de aplicación te-
rapéutica, oleaginoso ó líquido, absorbido en trisilicato de
magnesio y, si se desea, en otro agente de adsorción, y un
formador de película. Este granulado se mantiene durante
largo tiempo en forma estable, también a temperaturas ele-
vadas, por ejemplo, 60°, y se puede elaborar fácilmente a
cualquier forma de aplicación oral deseada.

10. La presente invención se refiere también al empleo
de granulado arriba mencionado para la preparación de formas
de aplicación orales, sólidas, tales como tabletas, cápsu-
las ó, en primer lugar grageas. Estas se pueden obtener en
forma usual. También estas formas de aplicación forman un
objeto de la invención.

Ejemplo 1

15. Composición del granulado:

10 partes en peso de etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-
glucofuranosido (glivenol [®])

10 partes en peso de trisilicato de magnesio

5 partes en peso de ácido silícico coloidal

20. 2,5 partes en peso de polivinil-pirrolidona

Preparación del granulado

La PVP se disuelve en 4 veces su cantidad de al-
cohol y se mezcla con el glivenol [®].

25. En un aparato adecuado se elabora esta solución
con trisilicato de magnesio hasta obtener una pasta y se
amasa con el ácido silícico coloidal a una masa plástica.

Después se granula y seca en la forma usual.

Preparación de grageas

30. 5,45 partes en peso de granulado se mezclan con
2,0 partes en peso de fécula



- 1,7 partes en peso de talco y,
0,3 partes en peso de estearato de magnesio y se elabora a núcleos prensados de 585 mg conteniendo 200 mg de
5. etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido.

Para ocultar el mal sabor se gragean los núcleos prensados en la forma usual con azúcar después de revestirlos con una laca protectora.

Ejemplo 2

10. Composición del granulado

10 partes en peso del preparado etil-3-O-propil-5,6-di-O-p-clorobencil-glucofuranosido

14 partes en peso de silicato de magnesio

5 partes en peso de ácido silícico coloidal

15. 2,5 partes en peso de polivinil-pirrolidona

Preparación del granulado

La PVP se mezcla con 4 veces su cantidad de alcohol y se mezcla con el furanosido.

- En un aparato adecuado se elabora esta solución
20. con trisilicato de magnesio hasta obtener una pasta y se amasa con el ácido silícico coloidal a una masa plástica. Después se granula y seca en la forma usual.

Preparación de grageas.

25. 31,5 partes en peso de granulado se mezclan con
0,8 partes en peso de fécula,
1,55 partes en peso de celulosa microcristalina,
1,05 partes en peso de talco y

0,15 partes en peso de estearato de magnesio y se elabora a núcleos prensados de 350 mg = 100 mg de furanosido.

30. Estos núcleos se protegen con laca en la forma usual y después se gragean con azúcar.



Ejemplo 3

Composición del granulado

10 partes en peso de etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido (glivenol[®])

5. 10 partes en peso de trisilicato de magnesio
5 partes en peso de ácido silícico coloidal
0,5 partes en peso de polivinil-pirrolidona
2 partes en peso de celulosa microcristalina

Preparación del granulado

10. La PVP se mezola con 4 veces su cantidad de alcohol y se mezcla con el Glivenol[®].

15. En un aparato adecuado se elabora esta solución con trisilicato de magnesio hasta obtener una pasta y se amasa con el ácido silícico coloidal a una masa plástica. Después se granula y seca en la forma usual.

Preparación de grageas

20. 5,45 partes en peso de granulado se mezclan con
2,0 partes en peso de fécula
1,7 partes en peso de talco y
0,3 partes en peso de estearato de magnesio y se elabora a núcleos prensados de 585 mg conteniendo 200 mg de etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido.

25. Para ocultar el mal sabor se gragean los núcleos prensados en la forma usual con azúcar después de revestirlos con una laca protectora.



4 000

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

5. indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de Patente presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: 11704/68 de 5 de agosto de 1.968 y
10. 10544/69 de 10 de julio de 1.969; escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN GRANULADO CONTENIENDO GLUCOFURANOSIDOS;
15. caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de un granulado conteniendo glucofuranosidos, de aplicación terapéutica, oleaginosos ó líquidos, caracterizado porque

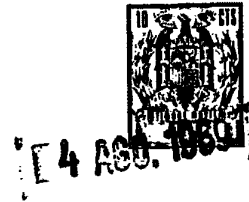
20. un furanosido de aplicación terapéutica, oleaginoso ó líquido, se mezcla con un formador de película y un alcohol inferior, se elabora con trisilicato de magnesio a una masa plástica y ésta se granula bajo secado.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque al trisilicato de magnesio se le

25. agrega otro agente de adsorción.

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque como formador de película se emplea laca, derivados de poliacrilo ó

30. metacrililo, ceras carbónicas, derivados de polivinilo ó



derivados de celulosa solubles en alcohol ó agua.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque como formador de película se emplea polivinil-pirrolidona.

5. 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el formador de película se emplea en una concentración de 0,2 a 20 partes en peso, por 10 partes en peso de furanosido.

10. 6.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el formador de película se emplea en una concentración de 1 a 5 partes en peso, por 10 partes en peso de furanosido.

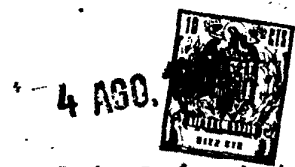
15. 7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque el formador de película se emplea en una concentración de 2 a 4 partes en peso, por 10 partes en peso de furanosido.

20. 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el trisilicato de magnesio se emplea en una concentración de 5 a 20 partes en peso, por 10 partes en peso de furanosido.

25. 9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el trisilicato de magnesio se emplea en una concentración de 8 a 15 partes en peso, por 10 partes en peso de furanosido.

30. 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el trisilicato de magnesio se emplea en una concentración de 10 a 12 partes en peso, por 10 partes en peso de furanosido.

11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 2-10, caracterizado porque como ulterior



agente de adsorción se emplea ácido coloidal ó celulosa.

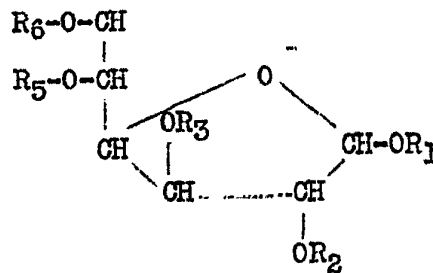
5. 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el ulterior agente de adsorción se emplea en una concentración de 1 a 20 partes en peso, calculado por 10 partes en peso de furanosido.

13.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el ulterior agente de adsorción se emplea en una concentración de 1 a 20 partes en peso, calculado por 10 partes en peso de furanosido.

10. 14.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el ulterior agente de adsorción se emplea en una concentración de 4 a 6 partes en peso, calculado por 10 partes en peso de furanosido.

15. 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque como furanosido de aplicación terapéutica se emplea un furanosido oleaginoso ó líquido.

20. 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque como furanosido de aplicación terapéutica se emplea un compuesto, oleaginoso ó líquido de fórmula:



en la que R₁ significa hidrógeno ó un hidrocarburo, en

4 AGO 1969



caso dado sustituido, de carácter alifático, R_2 significa el resto de un ácido carboxílico orgánico ó hidrógeno y R_3 , R_5 y R_6 , cada uno, un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido y uno de ellos significa también hidrógeno.

17.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque como furanosido se emplea el etil-3,5,6-tri-O-bencil-D-glucofuranosido.

18.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado porque como furanosido se emplea el etil-3-O-propil-5,6-di-O-p-clorobencil-D-glucofuranosido.

19.- Procedimiento para la preparación de un granulado conteniendo glucofuranosidos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 AGO. 1969

CIBA SOCIETE ANONYME

J. GOMEZ ARCEO Y MODEI
por Firmados A. GARCIA BRAVO

