

CASE P 21 30 545

403972

403972



Int. Cl.²: A61J

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CUERPOS MOLDEADOS FARMACEUTICOS", a favor de la firma alemana MERCK PATENT GMBH, residente en DARMSTADT (Alemania).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un cuerpo moldeado farmacéutico con dispensación retardada de la materia activa, el cual contiene galactomannano (designado a continuación con la sigla GM).

5. Los galactomannanos (GM) son hidrocoloides naturales que aparecen, por ejemplo, en las semillas de las silicuas del guar (Cyanopsis tetragonoloba) o en las semillas de las silicuas del algarrobo (Ceratonia siliqua). Según la estructura química, son polisacáridos que constan de una cadena principal extendida de moléculas de manosa con ramificaciones
- 10.



403972

monoméricas de moléculas de galactosa. En los galactomannanos obtenidos de la harina de los endospermas de guar lleva en promedio estadístico cada segunda unidad de manosa, y en los obtenidos de la harina de semillas de algarrobo por término medio cada cuarta unidad de manosa, una ramificación polimérica de galactosa. Los GM se disuelven en agua, eventualmente con calentamiento. Ya con concentraciones pequeñas se consiguen soluciones coloidales muy viscosas.

10. El empleo de los GM para preparar composiciones vitamínicas solubles en agua y conservables es conocido. También se conoce el empleo de los GM, en cantidades hasta el 10 % en peso, como coadyuvantes para la preparación de pastillas.

15. Ni las composiciones vitamínicas conocidas con contenido de GM ni las pastillas conocidas con contenido de GM manifiestan retardo digno de nota en la dispensación de la materia activa. El empleo de los GM para preparar cuerpos moldeados farmacéuticos con dispensación retardada de la materia activa es nuevo.

20. Ahora se ha descubierto que con la adición de más de 20 % en peso de GM en la preparación de cuerpos moldeados farmacéuticos se impide la rápida descomposición de éstos por una hidratización de la superficie del GM, de modo que la materia activa debe difundirse por esta envoltura de hidrato gelatinosa. Por esta causa, los cuerpos moldeados desprenden con retardo la materia activa contenida en ellos, cosa que se desea en muchos casos.

30. Objeto de este invento son cuerpos moldeados farmacéuticos con dispensación retardada de la materia activa, caracterizados por un contenido de 20 % en peso, a lo menos, de GM, lo mismo que un procedimiento para preparar dichos cuerpos, caracterizado por comprimirse una mezcla que, además de una materia activa farmacéutica, a lo menos, y eventualmente uno o

403972



más coadyuvantes farmacéuticos, contiene a lo menos 20 % en peso de GM.

5. Se sabe que los cuerpos moldeados con dispensación retardada de la materia activa se preparan proveyéndolos, por ejemplo, con una estructura o armazón de materia sintética insoluble en agua, de la que la materia activa se desprende con lentitud.

10. Los cuerpos moldeados según este invento tienen en cambio la ventaja de una preparación muy sencilla y además la ventaja de la plena indiferencia fisiológica e inocuidad toxicológica del GM.

15. Por cuerpos moldeados se entienden según este invento todos los que se comprimen con empleo de presión, en primer término las pastillas y los núcleos para grageas. Únicamente con empleo de depresión se obtienen cuerpos moldeados que presenten las propiedades deseadas de dispensación retardada de la materia activa. Las preparaciones con contenido de GM que ya se conocen (por ejemplo, inclusiones), preparadas sin empleo de presión, no muestran como tales dichas propiedades especiales o sólo las presentan en grado mucho menor.
20. Por lo demás, la expresión "cuerpos moldeados" pretende incluir las más diversas formas geométricas que pueden configurarse con ayuda de máquinas apropiadas para formar pastillas, o sea generalmente cilindros, bolas, semiesferas y formas mixtas respectivas que puedan asumir la configuración de la matriz correspondiente. Por lo general el diámetro de los cuerpos moldeados se halla en el intervalo de 3 a 30 mm, y en particular de 5 a 20 mm, y el espesor (altura del nervio) en el intervalo de 1 a 10 mm y preferentemente de 2 a 7 mm.

25. Los cuerpos moldeados de este invento contienen una o más materias activas. En los preparados múltiples de vitaminas y sales minerales pueden estar contenidas hasta 30 materias

403972



activas. Aparte de los criterios usuales del estado de agregación y de la estabilidad, la elección de las materias activas apropiadas de acuerdo con este invento no tiene limitaciones. En particular, pueden incluirse materias activas hidrosolubles y/o hidrosolubles y respectivamente de difícil solubilidad en agua. Por ejemplo, son aptas como materias activas las vitaminas, como la vitamina A y sus ésteres, la vitamina B₁ (tiamina) y sus derivados (por ejemplo, mononitrato de tiamina y fosfatos de tiamina), la vitamina B₂ (lactoflavina y riboflavina), la vitamina B₆ (piridoxina) y sus derivados (por ejemplo, el clorhidrato o el fosfato, piridoxal, fosfato de piridoxal, piridoxamina y piritioxina), la vitamina B₁₂ y sus derivados (por ejemplo, la hidroxocobalamina), la vitamina C (ácido ascórbico), y sus derivados (por ejemplo, el ascorbato cálcico o el palmitato de ascorbilo), las vitaminas D₂ y D₃ y sus derivados, la vitamina E y sus derivados (por ejemplo, el acetato de alfa-tocoferilo), la vitamina K (por ejemplo, la menadiona), la biotina, el ácido pantoténico y sus derivados (por ejemplo, el D-pantotenato cálcico), la rutina, la nicotinamida, antibióticos como la penicilina y sus derivados (por ejemplo, fenoximetilpenicilina, fenoxietilpenicilina, ampicilina), tetraciclinas (como cloro- o hidroxitetraciclina), cloramfenicol; esteroides como los corticoides (por ejemplo, hidrocortisona, cortisona, prednisolona, prednisona, prednilideno, fluprednilideno, dexametasona, betametasona), la progesterona y sus derivados (por ejemplo, acetato de cloromadinona), la testosterona, la nortestosterona y sus derivados (por ejemplo, 17alfa-metiltestosterona, tiomestosterona, norestisterona); estrógenos (por ejemplo, estrona o estradiol y sus ésteres); glucósidos cardíacos (por ejemplo, digitoxina, lanatósido C o peruvósido); enzimas (por ejemplo, pancreatina y brometina); alcaloides (por ejemplo, ergocristina, ergonovina, morfina, papavo-

403972



- rina y escopolamina); otros productos farmacéuticos de todas clases, por ejemplo ácido acetilsalicílico, anfetamina, ácido barbitúrico y sus derivados (por ejemplo, barbital, ciclobarbital, fenobarbital y sus sales), carbacol, carisoprodol, clorodiazepóxido, clorotiacida, diazepam, dihidrohidroxicodona y sus sales, eupaverina, fencamfamina, hidroclo-
5. rotiacida, 7-(2-hidroxiopropil)-teofilina, isopropilantipirina, meprobamato, metacualona, parabromodilamina, fenacetina, adipato de piperacina, 3-piridinmetanol y sus sales, racfedrina y
10. sus sales, sulfenilamida y sus derivados (por ejemplo, sulfaperina o 2-sulfanilamido-5-etil-pirimidina), L- o D-tiroxina, triclorometiacida y L- o Di-triyodotironina.

El contenido de materia activa de los cuerpos moldeados puede variar dentro de amplios límites. Hacia abajo
15. está limitado por la dosis eficaz mínima, hacia arriba por el contenido mínimo de GM que todavía retarda la dispensación de la materia activa. En consecuencia, el contenido de materia activa se halla aproximadamente entre 0,01 y 80 % en peso.

20. Los GM pueden emplearse, por ejemplo, en forma de cualquiera de los productos corrientes en el comercio.

En particular, han demostrado ser idóneos dos productos comerciales con peso molecular medio de 50.000 aproximadamente y 280.000 aproximadamente. De ellos, el de peso molecular más alto manifiesta un "efecto de retardo" mayor que
25. el de peso molecular más bajo. Fundamentalmente son aptos según este invento los GM con peso molecular medio entre 30.000 aproximadamente y 400.000 aproximadamente, y de preferencia entre 40.000 aproximadamente y 350.000 aproximadamente. El
30. contenido de GM en los cuerpos moldeados oscila entre un 20 y un 99,99 % en peso, y preferentemente entre un 20 y un 90 % en peso. Aún con contenidos más bajos de GM se producen re-

403972



tardos mensurables de la dispensación de materia activa; pero éstos no son normalmente satisfactorios para la práctica. Generalmente, se emplean en la práctica los tipos de GM que ya en concentración baja forman soluciones muy viscosas y por lo tanto presentan un intenso efecto de dilución.

Es posible preparar los cuerpos moldados de este invento sin adición de otras materias auxiliares, de modo que, aparte de la materia activa y el GM, no contengan otros ingredientes. Sin embargo, es más conveniente añadir en la preparación uno o más coadyuvantes farmacéuticos. Como tales son aptos los agentes extensores y de relleno usuales, las materias hinchantes, los agentes de adsorción, de conservación de la humedad, aglomerantes, deslizantes, disgregantes y antidisgregantes, y en detalle hidratos de carbono como los almidones (por ejemplo, almidón de trigo, de arroz, de maíz o de patata), los azúcares (lactosa, sacarosa), la dextrina, la inulina, la celulosa y sus derivados (por ejemplo, polvo de celulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa y sus sales, como la sal sódica, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa), los ácidos algínicos y sus sales, el agar-agar, el tragacante, la goma arábiga, las pectinas (por ejemplo, pectina de manzana, seca, o glicolato sódico de amilopectina); goma laca; alcoholes superiores, como el alcohol estearílico y el alcohol cetílico, hexitas, como la manita y la sorbita; ácidos carboxílicos, como el ácido benzoico, el ácido cítrico, el ácido esteárico, el ácido palmítico y la estearina; grasas, como la manteca de cacao, sales y jabones, como el lactato cálcico, el estearato cálcico o magnésico y el sulfato sódico de laurilo; el polvo desgrasado de leche desnatada; la urea, las gelatinas, la caseína, la colesterolina, los polietilenglicoles y sus ésteres, por ejemplo con ácidos grasos, los compuestos de polivinilo, como la polivinilpirrolidona;

403972



- el alcohol polivinílico, el acetato de polivinilo, los polimerizados mixtos de vinilpirrolidona y alcohol vinílico o de alcohol vinílico y acetato de vinilo; la parafina aditivos inorgánicos, como el ácido silícico (en particular, ácido silícico finamente dividido), el óxido de aluminio, el hidrosilicato de aluminio, el hidróxido de aluminio, el carbonato cálcico, el fosfato cálcico, el cloruro sódico, el bicarbonato sódico, el talco, etc. Algunos de estos suplementos contribuyen a incrementar el "efecto retardador"; por ejemplo, los compuestos de polivinilo y los derivados de celulosa.
- 5.
- 10.

- Pueden añadirse además los agentes usuales de conservación, estabilización o humectación, emulgentes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias amortiguadoras, colorantes, saporificantes y/o materias aromatizantes.
- 15.

- Los cuerpos moldeados conformes a este invento pueden comprimirse de la manera ordinaria, mezclando previamente los ingredientes, moliéndolos si es preciso, tamizándolos y, si se quiere, granulándolos. Se prefiere una compresión sin granulación previa (prensado directo, prensado de polvo) con presiones entre unas 1000 y unas 10.000 atmósferas. Para la compresión de los cuerpos moldeados son aptas todas las máquinas usuales para comprimidos, preferentemente las máquinas rotativas con zapatas de envasado y cámara agitadora.
- 20.

- Para las mezclas de polvo de derrame difícil se emplean convenientemente dispositivos complementarios de agitación, sacudimiento o vibración. También es posible incorporar las materias activas en forma de inclusiones; estas inclusiones pueden prepararse, por ejemplo, mediante secado por nebulización.
- 25.
- 30.

A los cuerpos moldeados obtenidos pueden aplicarse si se quiere, recubrimientos (por ejemplo, envolturas para grageas o capa de película de laca). Estos recubrimientos pue-

403972



den ejercer efectos suplementarios sobre la digestión o la liberación de las materias activas, en caso deseado. Además, los recubrimientos (y en particular las envolturas para grageas) pueden contener medicamentos que se desprendan, sin retardo, después de la administración.

5. Cuorpos moldeados que, además de las propiedades a que se refiere este invento, aseguren también el desprendimiento inmediato de las materias activas pueden obtenerse, por ejemplo, en forma de pastillas de envoltura (dry coated tablets) o pastillas de varias capas. En las pastillas de envoltura, el llamado núcleo debe contener la combinación portadora del GM, mientras que la capa recubridora está constituida por una combinación normal de materia activa y materia auxiliar. Para la preparación de pastillas de varias capas se procede de modo análogo, es decir, una de las capas debe contener a lo menos 20 % de GM.

10. La dispensación retardada de los cuorpos moldeados conformes a este invento puede comprobarse, por ejemplo, en un aparato digeridor por el método de la Farmacopea Norteamericana. Un aparato apropiado es el que construye, por ejemplo, la firma ERWEKA, de Housonstamm bei Hanau. Se incubaba, por ejemplo, a 37° por lo general con

1. Agua
2. Jugo gástrico artificial (pH 1,2; según la Farmacopea Norteamericana, XVIII)
25. 3. Jugo intestinal artificial (pH 7,5; según la Farmacopea Norteamericana, XVIII)
o bien
4. Según el "Half-Change-Methode" de Münzel, partiendo de jugo gástrico artificial y retirando cada vez al cabo de una hora la mitad del líquido de incubación, que se reemplaza por jugo gástrico artificial.
- 30.

403972



- En estas condiciones se desprende normalmente, de los cuerpos moldeados según este invento, en 1 a 2 horas 50 % ("índice del 50 %") y en 7 a 10 horas 90 % de la materia activa existente. Cuanto mayor es la proporción de GM en el cuerpo moldeado, tanto más se retarda el desprendimiento de materia activa; por ejemplo, puede aumentarse el "índice del 50 %" de las pastillas de ácido ascórbico en 1 a 2 horas si se incrementa el contenido de GM de 21 a 35 % en peso.
- El principio del desprendimiento retardado de la materia activa incluida en un cuerpo moldeado que contiene GM se basa en la hidratación del coloide a la llegada de agua, jugo gástrico o jugo intestinal. Se produce así una hinchazón, que progresa despacio desde la superficie a medida que la humedad penetra en el cuerpo moldeado. Se origina entonces una envoltura gelatinosa permeable. El desprendimiento de la materia activa no depende en consecuencia del pH y probablemente es también independiente en alto grado de las condiciones enzimáticas de los líquidos digestivos, que en el enfermo pueden estar alteradas.
- En los ejemplos que siguen se exponen formulaciones para mezclas que, de conformidad con el invento, pueden comprimirse en pastillas o núcleos para grageas sin granulación preliminar, de modo que cada uno de los cuerpos moldeados así obtenidos tenga la composición indicada. En el caso de descarse grageas, los núcleos resultantes se tratan a continuación de la manera ordinaria con una suspensión de azúcar para grageado. Mediante recubrimiento de los núcleos con una capa de laca pueden obtenerse pastillas laqueadas. Se emplean diferentes tipos de GM, cuyos pesos moleculares medios están indicados entre paréntesis. D Significa diámetro y St significa espesor de los cuerpos moldeados.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

24-10-73

= 10 =

403972



Ejemplo 1

5. 250 mg de ácido L-ascórbico
 350 mg de GM (50.000)
 90 mg de polvo de celulosa
 50 mg de almidón de maíz
 20 mg de ácido silícico finamente dividido
 10 mg de estearato de magnesio

D = 13 mm; St + 4,6 mm.

Ejemplo 2

10. 250 mg de ácido L-ascórbico
 250 mg de GM (50.000) o de GM (280.000)
 100 mg de lactosa
 40 mg de polvo de celulosa
 30 mg de ácido silícico finamente dividido
15. 10 mg de estearato cálcico

D = 12 mm; St + 5 mm.

20. Los "índices del 50 %" (= desprendimiento del 50 %
del ácido ascórbico contenido en la pastilla, en el aparato
digaridor ERWEKA) con agua a 37° fueron, con empleo del GM
de peso molecular bajo, de 2 horas y con empleo del GM de peso
molecular alto de 2 3/4 horas; en las pastillas sin GM, en
cambio, al cabo ya de 30 minutos se había disuelto en el di-
solvente toda la cantidad de la materia activa.

Ejemplo 3

25. 250 mg de ácido L-ascórbico
 150 mg de GM (50.000)
 190 mg de lactosa
 40 mg de carboximetilcelulosa, sal sódica
 35 mg de almidón de arroz
 25 mg de ácido silícico finamente dividido
30. 10 mg de estearato de magnesio

403972



D = 12 mm; St = 5 mm; "índice del 50% " (Half-Change-Methodo)
: 1 hora.

Ejemplo 4

5. 357 mg de tartrato de piridil-3-carbinol
450 mg de GM (280.000)
90 mg de polvo de celulosa
63 mg de almidón de patata
30 mg de ácido silícico finamente dividido
10 mg de estearato de magnesio
10. D = 15 mm; St = 7 mm; índice del 50 % (jugo gástrico artificial): 2 horas.

Ejemplo 5

15. 10 mg de clorhidrato de piridoxol
40 mg de MG (280.000)
25 mg de lactosa.
10 mg de polvo de celulosa
10 mg de almidón de maíz
3 mg de ácido silícico finamente dividido
2 mg de araquinato cálcico
20. D = 7 mm; St + 2 mm.

Ejemplo 6

25. 10 mg de diclorhidrato de mepiprazol
64 mg de GM (280.000)
72 mg de fosfato cálcico
8 mg de polvo de celulosa
4 mg de ácido silícico finamente dividido
2 mg de estearato de magnesio
- D = 8 mm, forma fuertemente convexa; índice del 50 % (en jugo gástrico artificial): 1 hora.

30. Ejemplo 7

- 2 mg de hidrocortisona
65 mg de GM (280.000)

403972



- 43 mg de lactosa
 - 20 mg de polvo de celulosa
 - 15 mg de almidón de maíz
 - 10 mg de ácido silícico finamente dividido
 - 5. 5 mg de estearato de magnesio
- D = 8 mm, forma fuertemente convexa; índice del 50 % (Half-Change-Methodo): 2 horas.

Ejemplo 8

- 100 mg de ácido l-ascórbico
 - 10. 100 mg de GM (280.000)
 - 100 mg de lactosa
 - 20 mg de metilcelulosa
 - 15 mg de almidón de arroz
 - 10 mg de ácido silícico finamente dividido
 - 15. 5 mg de estearato de magnesio
- D = 10 mm; St = 3,4 mm.

Ejemplo 9

- 250 mg de ácido l-ascórbico
 - 350 mg de GM (280.000)
 - 20. 50 mg de almidón de patata
 - 20 mg de ácido silícico finamente dividido
 - 10 mg de estearato de magnesio
- D = 13 mm, St = 4 mm.

Ejemplo 10

- 25. 250 mg de ácido ascórbico
 - 350 mg de GM (280.000)
 - 90 mg de polvo de celulosa
 - 50 mg de almidón de patata
 - 10 mg de estearato de magnesio
30. D = 13 mm; St = 4,5 mm.

= 13 =

403972



Ejemplo 11

250 mg de ácido ascórbico

350 mg de GM (280.000)

60 mg de talco

5. D = 13 mm; St = 3,8 mm.

Ejemplo 12

10 mg de concentrado de vitamina B₁₂ al 1 %, rociado
(contiene 0,1 mg de vitamina B₁₂ y 9,9 mg de
lactosa)

10. 400 mg de GM (280.000)

24,25 mg de polvo de celulosa

9 mg de ácido silícico finamente dividido

6,75 mg de estearato de magnesio

D = 11 mm; St = 4,1 mm.

15.

Ejemplo 13

10 mg de una trituración constituida por 0,1 mg de
vitamina B₁₂ (cianocobalamina) y 9,9 mg de
lactosa

100 mg de GM (280.000)

20. 299.25 mg de lactosa

25 mg de polvo de celulosa

9 mg de ácido silícico finamente dividido

6,75 mg de estearato de magnesio

D = 11 mm; St = 3,5 mm.

25.

Ejemplo 14

585 mg de fenobarbital

150 mg de GM (280.000)

7,5 mg de ácido silícico finamente dividido

7,5 mg de estearato de magnesio

30. D = 13 mm; St = 4 mm.

403972

= 14 =

403972



Ejemplo 15

- 525 mg de ácido acetilsalicílico
180 mg de GM (280.000)
7,5 mg de ácido silícico finamente dividido
5. 37,5 mg de talco
D = 13 mm; St = 4,4 mm.

Ejemplo 16

Se granula una mezcla de polvo y a continuación se la prensa en pastillas de la composición siguientes:

10. 585 mg de ácido acetilsalicílico
150 mg de GM (280.000)
7,5 mg de ácido silícico finamente dividido
7,5 mg de estearato de magnesio
D = 13 mm; St = 4,5 mm.

15. Ejemplo 17

En una prensa de mano se comprimen, con una inclusión al 0,1 % de vitamina B₁₂ (cianocobalamina) en GM (50.000) pastillas de la composición siguiente:

20. 0,1 mg de vitamina B₁₂
99,9 mg de GM (50.000)
D = 7 mm; St = 2 mm.

Ejemplo 18

(Pastillas de dos capas)

25. Se ciernen y mixturán mezclas de polvo que, después de granulación apropiada de una máquina para formar pastillas de dos capas, se comprimen en pastillas de dos capas de la composición siguiente:

- a) "Capa retardada", con desprendimiento retardado de la materia activa:
30. 12 mg de inclusión rociada de pantenol en GM (50.000),
al 50 %

= 15 =

403972^{17 JUN}



- 2 mg de cloruro de piridoxolio
- 55 mg de ácido ascórbico
- 15 mg de nicotinamida
- 220 mg de GM (280.000), granulado
- 5. 141 mg de lactosa, granulada
 - 5 mg de polvo de celulosa
 - 50 mg de talco
- b) "Capa normal", con desprendimiento normal de la materia activa:
- 10. 4,4 mg de acetato de vitamina A
- 3,3 mg de inclusión rociada de vitamina B₁ en metilcelulosa, al 33,3 %
- 1,65 mg de riboflavina
- 1,3 mg de inclusión rociada de vitamina B₁₂ en GM (50.000), al 0,1 %
- 15. 4 mg de acetato de vitamina E sobre ácido silícico finamento dividido, al 50 %
- 163,35 mg de lactosa, granulada
- 2 mg de polvo de celulosa
- 20. 20 mg de talco

D = 13 mm.

= . =

REIVINDICACIONES

25. 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 P 21 30 545 del 19 de Junio de 1.971.

30. 1.- Procedimiento para la preparación de cuerpos moldeados farmacéuticos con dispensación retardada de la materia activa, caracterizado por comprimirse una mezcla que, además de una materia activa farmacéutica, a lo menos, y eventualmen-

403972



te una o más materias auxiliares farmacéuticas, contiene 20 % en peso, a lo menos, de galactomannano.

2.- Procedimiento para la preparación de cuerpos moldeados farmacéuticos.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 JUN. 1972

p.a.

JAIMÉ IBARRA

Firmado: JOSE F. NIETO

mpc.