

406781

406781



12.5

12.5: B 01 J // A 61 J

MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de -
Invención que, por veinte años, se solicita para todo el -
territorio nacional, a favor de la firma SOCIETE GENERALE
DE RECHERCHES & D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES "SOGERAS", So
ciété Anonyme, de nacionalidad francesa, residente en PARIS
(Francia), Clément Marot, 10, con prioridad de la Patente
francesa núm. 71 34 200, de fecha 23 de Septiembre de -
1.971, - - - - -

p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SUSTANCIAS ACTIVAS -
PULVERIZADAS PROTEGIDAS CONTRA UN MEDIO BIOLOGICO"

=====

La presente invención concierne a un procedimiento de -
obtención de una sustancia activa bajo la forma de finas -



partículas protegidas cada una contra un medio biológico -
circundante. Más especialmente, ella tiene por objeto la -
5 obtención de medicamentos presentados bajo la forma de muy
finas partículas, del orden de 50 a 1,000 micrones y, de -
preferencia, del orden de 100 micrones, protegida cada una
eficazmente contra la acción de los jugos gástricos.

Desde hace largo tiempo se sabe que, para proteger con-
tra el ataque del ácido clorhídrico y de los fermentos pro-
10 teolíticos (que son los componentes esenciales del jugo -
gástrico), los medicamentos que no deben ejercer su acción
más que en el medio intestinal han de recurrir a una forma
galénica sólida, o sea disponer el medicamento en comprimi-
15 dos, grageas, gránulos o análogos, sobre los cuales se de-
posita una capa de barniz protector, por ejemplo de acetof-
talato de celulosa o de un derivado acrílico, con un espe-
sor suficiente para asegurar la protección del medicamento
durante su travesía gástrica.

20 Esta solución, que es satisfactoria en todos los casos
en los que el medicamento está destinado a un adulto, no -
es sin embargo aplicable en los medicamentos destinados a
los niños y en especial a los niños de corta edad.

En efecto, es sabido que el niño no sabe y no puede tra-
25 gar un comprimido y que no se pueden administrar a los ni-
ños pacientes más que formas líquidas de los medicamentos,
ya disueltas ya en suspensión, lo que evidentemente exclu-
ye la protección gástrica de los mismos.

La solución que aparece a primera vista sería la de di-
30 rigirse a la forma granulada, bajo la que los elementos -
pueden en principio recibir una protección gástrica.

En todos los casos, se ha comprobado en los niños un re-
flejo masticatorio por causa del cual ellos no pueden dejar



35 de masticar los gránulos antes de tragarlos cuando estos gránulos tienen una dimensión que sobrepasa a 1 mm. de diámetro.

Por lo tanto, esta solución no es aplicable más que en los casos en que los granos de medicamento protegido tengan una dimensión inferior a 1 mm. de diámetro. Ahora bien, 40 los procedimientos actualmente conocidos para el recubrimiento de los medicamentos, en especial para el recubrimiento en turbina, conducen a aglomeraciones en las que las dimensiones sobrepasan rápidamente el milímetro antes de que la capa protectora haya alcanzado un espesor eficaz.

45 Igualmente, el procedimiento de micro-encapsulación da lugar al fenómeno de coacervación y no puede ser utilizado en esta aplicación porque el espesor de la película depositada sobre las partículas está en función del tamaño de las mismas.

50 El solicitante ha puesto a punto un procedimiento satisfactorio que permite resolver este problema y obtener partículas sólidas de medicamentos recubiertos con una capa entero-protectora cuya dimensión es inferior a 1 mm. y puede ser del orden de 50 a 1,000 micrones y, de preferencia 55 del orden de los 100 micrones.

Según la invención, este procedimiento consiste en dispersar de una manera homogénea la sustancia a proteger, bajo forma pulverulenta, en partículas inferiores a 100 micrones, en una masa en fusión de la sustancia protectora, 60 y en pulverizar la suspensión homogénea en un recinto en el que la temperatura es inferior al punto de fusión de la dicha sustancia protectora.

Esta pulverización da nacimiento a unas pequeñísimas gotas que constituyen así una emulsión en el aire, en donde



65 se redondean y dan lugar al nacimiento de micro-esferas -
del orden de 100 micrones de diámetro.

Este procedimiento se aplica especialmente a la produc-
ción de enzimas, por ejemplo las enzimas proteolíticas de
origen pancreático, las lipasas, las amilasas de origen -
70 fúngido, vegetal (cebada germinada) o pancreático, las -
R-Nasas, las D-Nasas y la elastinasa, así como también el
páncreas liofilizado, con o sin lipólisis, así como a la -
protección de sales y de bases de alcaloides como, por -
ejemplo, la quinina y la quinidina.

75 Como sustancias protectoras, se pueden utilizar cual-
quier sustancia lipofila o al menos inofensiva para el or-
ganismo y, especialmente, los ésteres de ácidos grasos y -
de glicerol o de poliglicol, por ejemplo el palmitosteara-
to de glicerol.

80 La proporción de sustancia protegida con respecto a la
sustancia protectora puede variar en un amplio campo, del -
orden de 1/1 a 1/50, según las condiciones particulares.

Igualmente, las dimensiones de las partículas recubier-
tas obtenidas, permaneciendo siempre inferiores a 1 mm., -
85 pueden ser modificadas adaptando la presión de pulveriza-
ción, la viscosidad de la masa pulverizada y su temperatu-
ra.

Conviene destacar que es conocido desde hace tiempo la
formación de partículas de cuerpos grasos pulverizando un
tal cuerpo graso en fusión en un aire con una temperatura
90 inferior a su punto de fusión. Es pues de esta técnica bá-
sica de la que se deriva el procedimiento según la inven-
ción.

Anteriormente, otros procedimientos habían ya recurrido
95 a esta técnica con vistas a la obtención de productos uti-



lizables en dominios diferentes. Así en el dominio de los productos conteniendo lejías, ha sido ya propuesto el fabricar polvos "lejiables" desprovistos de agresividad frente a las mucosas, y protegidos contra el empolvamiento - realizando suspensiones de estos polvos en productos protectores hidrosolubles.

100

En el caso de la presente invención, es bien evidente que el procedimiento recurre a constituyentes fundamentalmente diferentes, puesto que el revestimiento protector no debe ser hidrosoluble sino, más bien, hidrófobo para permitir que la enzima pueda llegar al intestino.

105

El ejemplo siguiente ilustra una aplicación de esta nueva técnica en la preparación de gránulos de enzimas proteolíticas protegidas.

110

EJEMPLO

Se ponen en dispersión 10 partes de una mezcla de enzimas proteolíticas de origen pancreático en 60 partes de palmitostearato de glicerol mantenido en fusión a 70 °C.

115

Después de homogeneización, esta suspensión se introduce bajo presión en un reactor de doble envolvente con agitador central, poseyendo en su parte inferior una contera de salida que comunica directamente con una boquilla de pulverización provista de una llegada de aire lateral.

120

La formación de las gotitas resulta pues conjuntamente de la proyección por la boquilla y de esta llegada de aire estas gotitas llegan a un recinto frío donde se solidifican.

125

Para una presión de líquido de suspensión de 0.5 - 2 bares y una presión de aire inferior a 2 bares, la mayor parte de las partículas esféricas obtenidas son inferiores a 1 mm.

Estas partículas de enzimas protegidas soportan sin no-



130 table daño el ataque de un jugo gástrico artificial compues-
to de ácido clorhídrico y de pepsina. Ellas son fácilmente
administradas a los niños, que las absorben sin masticar--
las antes de tragar.

135 Se sobreentiende que, aunque la aplicación de este pro-
cedimiento a la fabricación de formas de medicaciones des-
tinadas a la pediatría sea la más importante finalidad bus-
cada, ello no debe ser considerado como una limitación -
siendo el objeto de la invención la obtención de partículas
protegidas de menos de un milímetro cualquiera que sea la
aplicación de las mismas.

140 Según hemos indicado anteriormente, la gastro-resisten-
cia de una forma galénica depende del espesor de la capa -
de protección con las micro-esferas de proteasas pancreáti-
cas, siendo posible la prescripción de las dosis unitarias
para uso pediátrico de la asociación siguiente según la -
presentación en cápsulas blandas:

- 145 Triacetiloleandomicina 165 mg.
- Proteasas pancreáticas gastro-resistentes... 350 mg.
- Sacarinato de sodio 5 mg.
- Aroma 5 mg.
- Dimetilpolisiloxano 100 centrifoisés 1,023 g.
- para una cápsula de 1.5 ml.

150 El tipo de cápsula es el denominado cápsula-tubo. Se -
trata de una cápsula que tiene un cuerpo esférico o piri--
forme provisto de un pedúnculo y que contiene una dosis -
única.

155 El medicamento se administra directamente en la boca -
del infante o en una cuchara cortando un extremo del pedún-
culo y expulsando el contenido por presión sobre el cuer--
po de la cápsula.



160 Este modo de administración es particularmente práctico puesto que evita toda pérdida eventual debida a la torpeza de la persona que suministra el medicamento o a un acceso de turbulencia o de mal humor del niño, como frecuentemente ocurre con un jarabe líquido administrado con la cucharra.

165 A las ventajas que se derivan del modo de administración se añaden las particulares de la forma galénica y de la formulación.

La cápsula blanda no soporta un contenido rico en agua (superior a un 10%), ya que la pared será alterada por el agua.

170 Por el contrario, ella se acomoda bien a las sustancias líquidas hidrófobas como los aceites vegetales o minerales los diferentes cuerpos grasos como los ésteres de ácidos grasos, los éteres, de alcoholes grasos, etc., y los fluidos siliconados.

175 La asociación y la elección de los aceites de silicona como base, aseguran una perfecta conservación de las enzimas proteolíticas y también de la protección gástrica de estas enzimas. Porque, si hemos utilizado un aceite vegetal compatible con la túnica de la cápsula, la capa de protección de la enzima que está constituida por un éster de glicerol sería destruida a la larga y la enzima no estaría protegida durante su travesía gástrica. La insensibilidad del éster de glicerol con respecto a los aceites de silicona es una garantía de conservación.

185 Señalamos de pasada la perfecta conservación de los antibióticos en los aceites de silicona, los que son utilizados sin otra limitación que la de la viscosidad requerida y compatible con la inclusión en cápsulas mediante bombas

406781

-6-



dosificadoras.

190

N O T A

EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años, se solicita para todo el territorio nacional, con prioridad de la Patente francesa núm. 71 34 200, de fecha 23 de Septiembre de 1.971, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

195

1a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SUSTANCIAS ACTIVAS PULVERIZADAS PROTEGIDAS CONTRA UN MEDIO BIOLÓGICO" en particular de una enzima destinada a la administración en pediatría, liberable en el intestino, caracterizado dicho procedimiento porque se realiza una suspensión homogénea de la enzima bajo forma pulverulenta en una masa en fusión de la sustancia hidrófoba, y se pulveriza esta suspensión bajo presión en el aire mantenido a una temperatura inferior a la del punto de fusión de la sustancia hidrófoba.

200

205

2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SUSTANCIAS ACTIVAS PULVERIZADAS PROTEGIDAS CONTRA UN MEDIO BIOLÓGICO" según la reivindicación 1a, caracterizado porque la enzima se elige entre las enzimas proteolíticas de origen pancreático, las lipasas, las amilasas de origen fúngido, vegetal (cebada germinada) o pancreático, las R-Nasas, las D-Nasas y la elastinasa, así como también el páncreas liofilizado con o sin lipólisis.

210

215

3a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SUSTANCIAS ACTIVAS PULVERIZADAS PROTEGIDAS CONTRA UN MEDIO BIOLÓGICO" según la reivindicación 1a, caracterizado porque la sustancia hidrófoba es una sustancia lipofila comestible o al menos inofensiva para el organismo y, especialmente, los ésteres de ácidos grasos y de glicerol o de poliglicol, por

RR



220 ejemplo el palmitostearato de glicerol.

4a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SUSTANCIAS -
ACTIVAS PULVERIZADAS PROTEGIDAS CONTRA UN MEDIO BIOLÓGICO"
según la reivindicación 1a, caracterizado porque la presión
del líquido de suspensión es de 0.5 a 2 bares, asociada a
225 una presión de aire inferior a 2 bares.

5a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SUSTANCIAS -
ACTIVAS PULVERIZADAS PROTEGIDAS CONTRA UN MEDIO BIOLÓGICO"
según las reivindicaciones 1a a 4a, caracterizado porque -
la proporción sustancia protegida/sustancia protectora es
230 de 1/1 a 1/50.

6a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SUSTANCIAS -
ACTIVAS PULVERIZADAS PROTEGIDAS CONTRA UN MEDIO BIOLÓGICO"
según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por--
que, las enzimas destinadas a la administración en pedia--
235 tría, son puestas bajo la forma de partículas esféricas de
una dimensión de 50 a 1,000 micrones, recubiertas cada una
con una capa protectora hidrófoba.

7a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SUSTANCIAS -
ACTIVAS PULVERIZADAS PROTEGIDAS CONTRA UN MEDIO BIOLÓGICO"
240 según las anteriores reivindicaciones, caracterizado por--
que las partículas esféricas de enzimas son agrupadas en -
cápsulas-tubo que permiten la expulsión directa del conte-
nido en la boca del niño.

8a.- Por último, se reivindica como objeto sobre el que
245 ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años,
se solicita para todo el territorio nacional, - - - - -

p o r

"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SUSTANCIAS ACTIVAS -
PULVERIZADAS PROTEGIDAS CONTRA UN MEDIO BIOLÓGICO"

406781

-10-



Todo conforme queda expresado en la presente Memoria -
descriptiva, que consta de diez páginas, escritas a máqui-
na por una sola cara.

Madrid, 18 de Septiembre de 1.972

P.A.,
ANTONIO ARICHA
P. P.

Firmado: JUAN GUERRERO