

F.P. 4-6-75

Int. Cl.²: <u>A61K</u>



414425

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por: 20 AÑOS

en ESPAÑA.

Solicitante: SANOL-ARZNEIMITTEL DR. SCHWARZ GmbH

Entidad: Alemana

Domiciliada: 4019 Monheim/ RHEINLAND / -Alemania-

Enunciado: "PROCEDIMIENTO PARA RECUBRIR MEDICAMENTOS DE PARTICULAS FINAS"

PRIORIDAD: De la solicitud de Patente alemana, de fecha 17 de mayo de 1972, bajo el nº P 22 23 896.6.

....oOo....

-2- 414425



Es sabido que ciertos productos farmacéuticos son provistos de recubrimientos para mejorar su tolerabilidad, los cuales hacen que el producto farmacéutico se libere con cierto retardo. También puede proponerse con este procedimiento un retardo, es decir que los recubrimientos no deben servir aquí para mejorar la tolerabilidad, sino que deben conducir a niveles sanguíneos más uniformes de mayor duración. Los procedimientos de recubrimiento se han descrito especialmente para tabletas; además en menor medida también para cápsulas y los llamados pellets, es decir preparados esféricos de productos farmacéuticos con un diámetro de aproximadamente 1 - 2 mm. Pero si desde luego se quiere recubrir partículas aún más finas, como por ejemplo plvos o microcristales con un tamaño de las partículas de menos de 1 mm, entonces se observan dificultades en forma de que las diversas partículas se yuxtaponen, se pegan y forman aglomerados mayores. Tampoco por el recubrimiento de estas partículas en el lecho fluidizado y por la aplicación de soluciones recubridoras diluidas puede evitarse este fenómeno. En la búsqueda de otros métodos adecuados para proveer de recubrimientos a partículas finas, se desarrolló por cierto la llamada técnica del microencapsulado, con cuya ayuda es posible proveer de una pared de cápsula tanto a líquidos así como también a pequeñas partículas sólidas. Desde luego que este método pone elevadas exigencias a la estabilidad de la sustancia a recubrir, ya que con la técnica del microencapsulado se halla la sustancia en forma suspendida en un disolvente. O sea que el peligro consiste en que durante -

5.-

10.-

15.-

20.-

25.-

30.-



el proceso se producen reacciones de desintegración cuando existe incompatibilidad entre disolvente y sustancia, o que a consecuencia de la solubilidad de la sustancia en el disolvente no se pueda evitar pérdidas de la misma.

5.-

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que los inconvenientes descritos al principio pueden evitarse al recubrir pequeñas partículas en el lecho fluidizado, si el disolvente en el que se disuelve la sustancia recubridora es compuesta en determinada forma. La fuerza adhesiva de la sustancia recubridora y con ello el peligro de apelsonamiento de partículas sueltas es tanto mayor cuanto más alta sea la concentración de la sustancia recubridora en la solución. Esta concentración se manifiesta cuando la solución recubridora se inyecta mediante toberas en el lecho fluidizado y se evapora el disolvente. Si ahora con arreglo al procedimiento según el invento el disolvente está compuesto de dos componentes con distinto punto de ebullición, que se han elegido de modo que la sustancia recubridora no se disuelve en la parte de disolvente con el punto de ebullición más alto, pero que sí se disuelve en la otra parte con el punto de ebullición más bajo, ya no se observa o solo en mucho menor medida un apelsonamiento de partículas durante el recubrimiento. Es importante que la mezcla del disolvente esté compuesta de manera que la sustancia recubridora se halle al principio completamente disuelta.

10.-

15.-

20.-

25.-

30.-

Como sustancias recubridoras son indicadas -- sustancias que el técnico conoce y que son idóneas para



retardar la liberación de la sustancia. Cítese como ejemplo: Etilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, acetatoeftalato de celulosa, acetato de polivinilo, ceina. La elección de los disolventes adecuados se rige por --

5.-

la solubilidad de las sustancias recubridoras en los -- disolventes y por su punto de ebullición. Para la elección con arreglo al procedimiento según el invento es -- determinante que la solubilidad de la sustancia recu--

10.-

bridora en el disolvente con punto de ebullición más alto es esencialmente peor que en el disolvente con punto de ebullición más bajo. Si como sustancia recubridora se emplea etilcelulosa, se utilizan los siguientes disolventes preferidos:

15.-

Una mezcla de cloruro de meliteno (Kp. 40°C) y ciclohexano (Kp 81°C) o una mezcla de un alcohol bajo, sobre todo etanol (Kp. 78°C), y agua (Kp 100°C) ó también una mezcla de cloroformo (Kp. 61°C) y tetracloruro de carbono (Kp. 77°C). Especialmente preferidas son aquí las dos mezclas de disolventes citadas en primer lugar.

20.-

La ventaja del procedimiento según el invento se demuestra con el siguiente ensayo:

25.-

Con fines de comparación, con arreglo al procedimiento conocido se recubren 5,0 kg de ácido acetilsalicílico (cristalino con un diámetro de las partículas de 0,3 - 1,0 mm) por el procedimiento del lecho fluidizado con la solución siguiente:

Etilcelulosa	20 cps	100 g
Etanol	ad	10 litros

La proporción de apelsonamiento se comprue-

30.-



5.- ba mediante un análisis granulométrico. Si se compara el resultado del análisis granulométrico de este ensayo con el ejemplo 1, en el que se trabajó de acuerdo con el procedimiento según el invento, se comprueba -- que la proporción de apelsonamientos es esencialmente más baja con arreglo al procedimiento según el invento.

Análisis granulométrico		
	Disolvente	Proporción de más de 1,5 mm
10.- Ejemplo 1	cloruro de metileno + ciclohexano	1,5 %
procedimiento conocido	Etanol	17 %

15.- El recubrimiento sobre las partículas finas es con arreglo al procedimiento según el invento tan estable, que no se estropea tampoco a causa de la ulterior comprensión de las partículas recubiertas para formar comprimidos. Esto puede comprobarse por la determinación de la liberación de las sustancias activas después del tratamiento con jugos digestivos artificiales. Para la comprobación de la liberación retardada de ácido acetilsalicílico, el material según ejemplo 1 y el material fabricado comparativamente con arreglo al procedimiento conocido se liberaron en primer lugar mediante proceso de tamizado de partes con un diámetro de más de 1,5 mm y acto seguido se fabrican tabletas agregando un agente rociador.

20.- 510 mg de ácido acetilsalicílico recubierto según ensayo 1 (ejemplo 1) ó bien ensayo 2 (procedimiento conocido) se mezclan con 100 mg Amylum Solani y se comprimen tabletas de 10 mm diámetro y 610 mg de peso. Es-

30.-



5.-
 tastabletas se tratan según el método de la NF XIII para la determinación de preparados de retardo, primeramente durante 2 horas con jugo gástrico artificial, acto seguido con jugo intestinal artificial. Analizando el residuo que queda en cada caso, se averigua la cesión retardada de estos dos tipos de tabletas.

Resultado:

	Tratamiento	Cantidad de sustancia activa liberada	
		Ensayo 1	Ensayo 2
10.-	2 horas jugo gástrico artificial	47,2 %	65,3 %
	+ 2 horas jugo intestinal artificial	77,6 %	92,0 %
	+ 4 horas jugo intestinal artificial	87,8 %	98,7 %

15.-
 Por la tabla se ve que las tabletas que se fabricaron con el material del ensayo 1 de acuerdo con el procedimiento según el invento, manifiestan una cesión mayor que las tabletas de comparación. Así pues, evidentemente es la película de recubrimiento en este caso aún más uniforme o bien más estable, de modo que el retardo de la cesión se manifiesta aún más fuertemente.

25.-
 También a base del ensayo siguiente puede demostrarse la ventaja del procedimiento según el invento frente al procedimiento conocido:

5,0 kg ácido α -(p-clorofenoxi-isobutírico se recubren con arreglo al procedimiento conocido en el lecho fluidizado con la solución siguiente:



Etilcelulosa 20 cps

100 g

Etanol

10 litros

El análisis granulométrico del producto fabricado de esta forma con arreglo al procedimiento conocido y del producto según el ejemplo 2 dió:

5.-

Análisis granulométrico

	Disolvente	Proporción de más de 1,5 mm
10.-	Ejemplo 2 etanol + agua	2,8 %
	Procedimiento conocido etanol	16 %

También en este ejemplo es esencialmente más reducida la proporción de apelsonamientos, si la sustancia recubridora se disuelve en una mezcla de disolventes de dos componentes con arreglo al procedimiento según el invento y se aplica.

15.-

El procedimiento según el invento se explica por los ejemplos siguientes:

20.-

Ejemplo 1

5,0 kg ácido acetilsalicílico, cristalino, - con un diámetro de los cristales de 0,3 - 1,0 mm, se recubren por el procedimiento de lecho fluidizado (aparatos Wurster) con la solución siguiente:

25.-

Etilcelulosa 20 cps	100 g
Cloruro de metileno	1,5 litros
Ciclohexano	ad 10 litros

30.-

La graduación de la temperatura del aire de entrada se realiza de modo que la temperatura del aire de entrada acuse aproximadamente 20°C.



Ejemplo 2

5,0 kg ácido p-clorofenoxi-isobutírico (tamaño de las partículas 0,3 -0,8 mm), se recubren por el - procedimiento de lecho fluidizado (instalación Wurster) con la solución siguiente:

5.-

Etilcelulosa 20 cps	100 g
Etanol	9,5 litros
Agua	0,5 litros

10.-

Al recubrir hay que cuidar de que haya una entrada suficiente de aire, de manera que también sea -- eliminada la humedad.

15.-

La presente solicitud, que corresponde a la depositada en Alemania, bajo el nº P 22 23 896.6, de fecha 17 de mayo de 1972, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial:

N O T A

20.-

Se declara como de propiedad y novedad para todo el territorio español, el contenido de las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S

25.-

1ª.- Procedimiento para recubrir medicamentos de partículas finas, con un diámetro de las partículas de hasta 1 mm, mediante fluidización del producto en lecho fluidizado y rociado del lecho fluidizado con una solución de la sustancia recubridora, caracterizado porque - la sustancia recubridora es disuelta en una mezcla de - disolventes de por lo menos dos disolventes, los cuales - presentan puntos de ebullición distintos, con lo que la sustancia recubridora se disuelve mejor en el disolvente con punto de ebullición más bajo que en el disolvente

30.-

414425



-9-

con punto de ebullición más alto.

5.- 2ª.- Procedimiento, caracterizado por el hecho de constituir una mezcla de cloruro de metileno y ciclohexano o de alcohol bajo y agua y utilizar la mezcla formada para disolver la sustancia de recubrimiento - acondicionándola así para ser aplicada y recubrir las finas partículas de medicamento.

10.- 3ª.- Procedimiento, de acuerdo con el se prepara una sustancia recubridora a partir de etilcelulosa, cuya sustancia se disuelve utilizando una mezcla disolvente de, por lo menos dos disolventes con distintos puntos de ebullición y cuya sustancia recubridora así acondicionada se aplica sobre las partículas del medicamento.

15.- 4ª.- PROCEDIMIENTO PARA RECUBRIR MEDICAMENTOS DE PARTICULAS FINAS.

Todo ello tal y como se describe y reivindica en la presente memoria que consta de NUEVE hojas escritas a máquina por una sola de sus caras,

Madrid, 4 de mayo de 1973
E. GONZALEZ VACAS
P. P.