

414908

26



Int. Cl.: B.01J//A61K

NUMERO 414.908

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

BRENTFONRD, Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

UN POLVO QUE COMPRENDE MICROCAPSULAS.

Prioridad: Patente británica n.º 23576/72 del 19 de mayo 1.972

414908

- 2 -

18 MAY. 1954



1 Esta invención se refiere a composiciones farmacéu-
ticas. Más específicamente, esta invención se refiere a pol-
vos que comprenden un medicamento microencapsulado, a un
5 procedimiento para la manufactura de estos polvos, a compo-
siciones farmacéuticas preparadas a partir de estos polvos
y a los métodos de preparación de estas composiciones far-
macéuticas.

10 Cuando se utiliza aquí en relación con los nuevos
polvos de la invención, el término "polvo" significa un
polvo sin finos, que fluye libremente.

15 Cuando se utiliza aquí el término "sin finos" apli-
cado a un polvo significa que el polvo está prácticamente
exento de microcápsulas de un diámetro inferior a 50 μ .
Normal y preferiblemente, los polvos sin finos no contie-
nen microcápsulas de diámetro inferior a 50 μ . En las con-
20 diciones ideales, estos polvos sin finos no contienen mi-
crocápsulas de diámetro inferior a 75 μ pero un polvo será
considerado sin finos para casi todos los fines prácticos
si contiene menos del 2 % de microcápsulas de diámetro in-
ferior a 75 μ .

25 Cuando se utiliza aquí, el término "que fluye li-
bremente" aplicado a un polvo significa que el polvo tiene
un ángulo de reposo inferior a 40°.

30 Cuando se utiliza aquí el término "microcápsula"
significa una partícula constituida por una cáscara exter-
na generalmente porosa de un agente de revestimiento con
un núcleo interno de partículas finas. El núcleo puede
contener pequeñas cantidades de aire y hebras interpuestas
de agente de revestimiento. El material de la cáscara pue-
de ser continuo o puede contener depresiones o "poros in-

- 3 -
414908

18 MAY 1971



1 crustados" que dan acceso al núcleo desde el exterior. Así,
un polvo que comprende un "medicamento microencapsulado"
contendrá microcápsulas que contienen el medicamento dentro
de una cáscara de agente de revestimiento.

5 Cuando se utiliza aquí el término "medicamento" sig-
nifica una sustancia orgánica terapéuticamente útil.

10 Cuando se utiliza aquí el término "excipientes far-
macéuticos convencionales" significa excipientes utiliza-
dos en los preparados farmacéuticos para mejorar la cali-
dad del preparado o para aumentar la facilidad de prepara-
ción del preparado y comprende ligantes, lubricantes, aro-
matizantes, colorantes, desintegrantes y similares. Cuando
se calcula el porcentaje presente de estos excipientes, el
agente de revestimiento presente en el medicamento que con-
tiene las microcápsulas no está incluido.

15 Cuando se utiliza aquí el término "agente de reves-
timiento" significa uno o más polímeros, gomas o resinas
sintéticos o naturales, que son farmacéuticamente acepta-
bles.

20 Los porcentajes aquí utilizados se calculan sobre
la base de peso/peso salvo indicación en contrario.

25 El procesado de los medicamentos desde la producción
inicial del compuesto hasta el producto formulado dispues-
to para su empleo implica normalmente una fase de molienda.
La molienda se incluye para reducir el tamaño de partícula
del medicamento, para aumentar la velocidad de secado del
material, para favorecer las operaciones de mezcla, para
aumentar la biodisponibilidad del medicamento del prepara-
do o por otras diversas razones. Desgraciadamente, si la
30 operación de molienda es suficiente para reducir el tamaño

414908



1 medio de partícula del medicamento al intervalo deseado,
entonces una proporción pequeña pero significativa del me-
dicamento resulta finamente dividida en grado suficiente
5 para formar unos finos inconvenientes. A no ser que se uti-
licen extensas e incómodas técnicas de manipulación espe-
ciales, generalmente parte de los finos son liberados a la
atmósfera donde constituyen un peligro para la salud y pue-
den conducir a la contaminación cruzada de materiales ac-
tivos. El peligro para la salud procedente de las partícu-
10 las transportadas por el aire es especialmente alto cuando
las personas pueden sensibilizarse al medicamento, como
ocurre por ejemplo con las penicilinas. Los intentos para
reducir el riesgo de los finos sustituyendo la fase inicial
de molienda en seco por una operación de molienda en mojado
15 no tienen éxito normalmente ya que esto simplemente retrasa
la formación del polvo fino hasta una fase posterior de se-
cado o manipulación.

Ahora se ha inventado un proceso de secado por atomización
que, si se utiliza como parte de la producción normal del
20 medicamento, alivia o elimina los problemas relativos a
los finos atmosféricos. Además, los productos de este pro-
ceso (ya se ponga en práctica el proceso sobre el medica-
mento no acabado tomado de la línea de producción o sobre
un producto ya convencionalmente completado), son polvos
25 que generalmente son transformados en formas de dosifica-
ción normales más fácilmente que el correspondiente medica-
mento no microencapsulado y también pueden presentar otras
ventajas tales como mayor estabilidad con el consiguiente
aumento en la duración útil en almacenamiento, mayores
30 densidades aparentes, mayor fluidez y otras propiedades

414908⁻⁵⁻



1 beneficiosas.

Estos polvos son nuevos y, por lo tanto, constituyen un importante aspecto de esta invención.

5 En consecuencia, esta invención proporciona un polvo que comprende de 0 a 95 % de excipientes farmacéuticos convencionales y de 5 a 100 % de microcápsulas que tienen un diámetro medio de 100 μ a 300 μ y que comprenden de 94 a 99,9 % de un medicamento recubierto por 0,1 a 6 % de un agente de revestimiento.

10 Los límites del diámetro medio de las microcápsulas están establecidos en 100 y 300 μ debido a que si el diámetro medio es inferior a este intervalo, es probable que el polvo presente finos y, si el diámetro medio es superior a este intervalo, puede ser reducida la biodisponibilidad del medicamento.

15 El límite inferior de 0,1 % para la cantidad de agente de revestimiento en las microcápsulas ha sido seleccionado debido a que si se utilizan cantidades menores del agente de revestimiento, las microcápsulas suelen ser de mala calidad. El límite superior de 6 % ha sido elegido para mantener en un valor bajo los costes del proceso y para garantizar unas propiedades biofarmacéuticas aceptables.

20 Si se desea, cualquier excipiente farmacéutico convencional presente también puede ser microencapsulado con un agente de revestimiento. Si cualquiera de los excipientes presentes es microencapsulado, general pero no necesariamente son recubiertos con el mismo agente de revestimiento que el utilizado en las microcápsulas que contienen el medicamento.

25

30

414908



1 La cantidad de excipientes farmacéuticos convencio-
nales presente depende entre otras cosas de la potencia del
medicamento. Por ejemplo, un medicamento muy potente reque-
rido a dosis de solamente algunos miligramos puede ser di-
5 luído con grandes cantidades de excipientes; un medicamento
de potencia media requerido a dosis de algunas decenas de
miligramos puede ser diluido con su peso o dos veces su pe-
so de excipientes mientras que un medicamento de baja poten-
cia que puede ser requerido a dosis de uno o más centenares
10 de miligramos puede ser utilizado con solo cantidades peque-
ñas de excipientes.

 Generalmente, si se requiere cierto efecto diluyen-
te, los excipientes pueden constituir del 5 al 95 % del
polvo.

15 Sin embargo, con objeto de conservar la máxima ver-
satilidad del polvo (es decir, permitir que sea utilizado
en la preparación del máximo número posible de clases di-
ferentes de preparados, por ejemplo cápsulas, tabletas,
jarabes o similares), la cantidad de excipiente farmacéuti-
co convencional presente agregada durante o después de la
20 preparación es preferiblemente inferior al 5 %. Se cree
que los polvos más versátiles contienen menos del 2 % de
estos excipientes, preferiblemente menos del 1 %, por
ejemplo 0 % o aproximadamente 0 %.

25 Por lo tanto, una forma favorecida de este aspecto
de la invención proporciona un polvo que contiene por lo
menos 95 % de medicamento microencapsulado y preferiblemen-
te alrededor del 100 % de medicamento microencapsulado.

30 Como ya se ha dicho, generalmente se considera pre-
ferible mantener en un valor lo más bajo posible la canti-

414908



1 dad de auxiliares sintéticos de la formulación. Por esta
razón, y por razones de economía, habitualmente se prefie-
re mantener la cantidad de agente de revestimiento en un
valor tan bajo como sea compatible con una buena calidad de
5 la microcápsula. Con la mayoría de los agentes de revesti-
miento, las microcápsulas de gran calidad se preparan con
la máxima facilidad si se encuentra presente dos o más ve-
ces la cantidad mínima de agente de revestimiento (es de-
cir, por lo menos 0,2 %).

10 La interacción de los factores citados hace que
una gama especialmente adecuada de cantidades de agente
de revestimiento en las microcápsulas, sea la comprendida entre
0,1 % y 2,5 %, preferiblemente entre 0,2 % y 2 % y todavía
mejor alrededor de 0,2 % a 1,5 %.

15 Con objeto de garantizar las propiedades de ausen-
cia de finos del polvo de la invención y al mismo tiempo
mantener la biodisponibilidad del medicamento, por lo me-
nos el 90 % de las microcápsulas deben tener un diámetro
comprendido entre 75 μ y 45 μ , más adecuadamente el 95 %
20 de las microcápsulas deben tener un diámetro dentro de es-
ta gama de tamaños y preferiblemente el 99 % de las micro-
cápsulas deben tener un diámetro de esta gama de tamaños.

25 Se cree que los polvos adecuados están constituidos
por microcápsulas de las que por lo menos el 80 % tienen
un diámetro entre 100 μ y 300 μ . En general, las microcáp-
sulas con estas características tendrán un diámetro medio
de 150 μ como mínimo, pero inferior a 250 μ , por ejemplo
entre 150 μ y 225 μ aproximadamente.

30 En la práctica, se ha encontrado que ciertos polvos
favorables de esta invención comprenden de 98 a 100 % de

414908



1 microcápsulas, las cuales tienen un diámetro de 100 μ como
mínimo, presentando el 90 % de las mismas unos diámetros
comprendidos entre 75 μ y 450 μ y conteniendo las microcáp-
5 sulas de 0,1 a 2,5 % de agente de revestimiento y de 97,5 %
a 99,9 % de medicamento.

Para obtener la máxima versatilidad, estos polvos
están constituidos esencialmente por el medicamento micro-
encapsulado. Generalmente, estos polvos pueden estar cons-
tituidos esencialmente por microcápsulas que contienen de
10 0,2 % a 2,0 % de agente de revestimiento y con frecuencia
las microcápsulas en estos polvos pueden contener menos de
1 % de agente de revestimiento.

En general, los polvos con una biodisponibilidad
y una versatilidad especialmente buenas están constituidos
15 esencialmente por microcápsulas que contienen de 98 a 99,9 %
de medicamento y de 0,2 a 2 % de agente de revestimiento,
teniendo las microcápsulas un diámetro medio entre 150 μ
y 250 μ , el 95 % de las mismas con un diámetro de 75 a
450 μ y el 80 % con un diámetro de 100 a 300 μ . Frecuente-
20 mente, las microcápsulas en estos polvos pueden contener
menos del 1 % de agente de revestimiento.

Cuando el medicamento que ha de ser microencapsula-
do es de potencia media o alta, de manera que se requiere
un diluyente o un excipiente similar en cantidades bastan-
25 te altas, un polvo preferido comprende de 10 % a 95 % de
excipiente opcionalmente microencapsulado y de 5 a 90 %
de medicamento microencapsulado, donde las microcápsulas
tienen un diámetro medio de 100 μ como mínimo y el 90 %
de ellas tienen un diámetro comprendido entre 75 μ y 450 μ .

30 En estos polvos el excipiente microencapsulado ge-

414908

18



1 neralmente comprende de 94 a 99,9 % de excipiente y de 0,1 a 6 % de agente de revestimiento y el medicamento microencapsulado generalmente comprende de 94 a 99,9 % de medicamento y de 0,1 a 6 % de agente de revestimiento.

5. Normalmente el excipiente es algún diluyente convencional.

Preferiblemente en estos polvos mixtos, las microcápsulas que contienen el medicamento están constituidas por 98 a 99,8 % de medicamento y 0,2 a 2 % de agente de revestimiento.

10

Preferiblemente el agente de revestimiento en ambos tipos de microcápsulas, si se utiliza un excipiente microencapsulado, es el mismo.

15 Un número muy grande de medicamentos es adecuado para inclusión en las microcápsulas de la invención. Estos medicamentos son antibióticos y otros agentes antibacterianos, analgésicos, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-hipertensores, hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, alcaloides, diuréticos y vitaminas o la mayor parte de otros medicamentos frecuentemente utilizados en formas de dosificación oral.

20

Los antibióticos adecuados son penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, cloranfenicol, estreptomycinas y macrolidas. Los agentes antibacterianos totalmente sintéticos adecuados son la nitrofurantoina y las sulfonimidias. Los agentes anti-inflamatorios o analgésicos adecuados incluyen la aspirina y el paracetamol. Los medicamentos psicotrópicos adecuados incluyen las benzodiazepinas. Los agentes anti-hipertensores adecuados incluyen la α -metildopa y la guanetidina. Los diuréticos adecuados incluyen

25

30

414908



1 la aminofilina y la acetazolamida.

Normalmente cualquiera de los medicamentos que han de ser microencapsulados puede ser utilizado en forma de sus sales, hidratos o compuestos convencionales similares.

5 Los agentes antibacterianos y las vitaminas son medicamentos especialmente adecuados para la microencapsulación.

10 Los agentes antibacterianos incluyen la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, y sus ésteres pivaloiloximetílico o ftálico, amoxicilina, cloxicilina, dicloxicilina, flucloxicilina, carbenicilina, propicilina, meticilina, cefalexina, cefaloridina, cefaloglicina, cefalotina, tetraciclina, oxitetraclina, clorotetraciclina, novobiocina, neomicina, cloranfenicol, sulfotiazol, succinilsulfatiazol, sulfadimidina, estreptomina, eritromicina, ácido fusídico, griseofulvina, kanamicina, lincomicina, novobiocina, espiramicina, sulfametoxipiridoazina, sulfafenazol, salicilazosulfapiridina, sulfametoxazol y trimetoprina.

20 Las vitaminas o suplementos nutritivos adecuados son la tiamina, nicotinamida, ácido ascórbico, piridoxina, riboflavina, triptófano, pantotenatos, glicerofosfatos y mezclas de estas y otras vitaminas.

25 Otros compuestos adecuados son alcofenac, teofilina, hexobendina, xilamida, O-(4-metoxifenilcarbamoil)-3-dietilaminopropiofenon-oxima.

El polvo de la invención puede contener uno o más medicamentos.

30 Los polvos de la invención son especialmente útiles cuando los seres humanos pueden volverse sensibles por



414908

1 contacto repetido al medicamento microencapsulado, ya que
el riesgo de esta sensibilización en los operarios del pro-
ceso es eliminado o considerablemente reducido cuando el me-
dicamento se cubre con un agente de revestimiento.

5 Una clase de medicamentos a la que los seres humanos
pueden sensibilizarse son los antibióticos de β -lactama.
Por lo tanto, los antibióticos de β -lactama están incluí-
dos entre los medicamentos que pueden beneficiarse consi-
derablemente de la presentación como polvo de la invención.
10 Estos compuestos pueden encontrarse en forma de sus sales,
hidratos, ésteres o similares.

Por lo tanto, un aspecto de la invención proporci-
ona un polvo sin finos, que fluye libremente, que comprende
de 0 a 5 % de excipientes convencionales farmacéuticamente
15 aceptables y de 95 a 100 % de microcápsulas, con un diáme-
tro medio de 100 μ como mínimo, de las cuales el 90 % tie-
nen un diámetro comprendido entre 75 μ y 450 μ y que están
constituídas por 0,1 % a 6 % de agente de revestimiento y
94 % a 99,9 % de antibiótico de β -lactama.

20 Generalmente, para garantizar su versatilidad, es-
te polvo contiene menos del 2 % de excipientes convencio-
nales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo 0 %.

En este aspecto de la invención, los polvos más ade-
cuados están constituídos esencialmente por microcápsulas
25 que comprenden 97,5 a 99,9 % del antibiótico de β -lactama
y 0,1 a 2,5 % de agente de revestimiento, cuyas microcáp-
sulas tienen un diámetro medio comprendido entre 150 y
250 μ , teniendo el 95 % unos diámetros entre 75 y 450 μ y
el 80 % unos diámetros entre 100 y 300 μ .

30 Además, en este aspecto de la invención, los polvos



414908

1 preferidos están constituidos esencialmente por microcápsu-
las que contienen de 98 a 99,8 % de uno de los antibióticos
de β -lactama anteriormente citados y de 0,2 a 2,0 % de agen-
te de revestimiento, teniendo estas microcápsulas un diáme-
5 tro medio entre 150 y 250 μ . Las microcápsulas en estos pol-
vos frecuentemente pueden contener menos del 1 % de agente
de revestimiento.

10 La ampicilina, la amoxicilina, las isoxazolilpe-
nicilinas, los ésteres oralmente activos de carbenicilina
y ampicilina y sus sales e hidratos convencionales son an-
tibióticos de β -lactama especialmente útiles que pueden ser
configurados en forma de polvo de la invención que fluye
libremente.

15 En nuestra opinión, los sólidos finamente divididos,
que fluyen libremente, constituidos por microcápsulas que
contienen un antibiótico de β -lactama recubiertas con 0,1
a 6 % de un material de revestimiento, son productos nue-
vos. Es sorprendente que las microcápsulas que contienen
unas cantidades tan pequeñas de material de revestimiento
20 sean de buena calidad y posean buenas propiedades de com-
presión y de otro tipo de transformación. Por lo tanto,
estos sólidos finamente divididos que fluyen libremente
están incluidos dentro de la invención.

25 Generalmente los más adecuados de estos sólidos
finamente divididos que fluyen libremente contienen de
95 a 100 % de un antibiótico de β -lactama microencapsulado,
cuyas microcápsulas comprenden de 98 a 99,8 % de antibió-
tico de β -lactama y de 0,2 a 2 % de agente de revestimien-
to.

30 Los sólidos finamente divididos que fluyen libremen-



414908

1 te especialmente preferidos en esta invención están consti-
tuídos esencialmente por microcápsulas que comprenden de
0,2 % a 2 % de agente de revestimiento y de 98 % a 99,8 %
5 de ampicilina, amoxicilina, una isoxazolilpenicilina, un
éster oralmente activo de ampicilina o carbenicilina o sa-
les o hidratos convencionales de estas penicilinas.

El trihidrato de ampicilina y el trihidrato de amoxi-
cilina son especialmente adecuados para su inclusión en es-
tos sólidos finamente divididos que fluyen libremente.

10 Los agentes de revestimiento adecuados para uso en
esta invención son farmacéuticamente aceptables e incluyen
polímeros sintéticos como metilcelulosa, metilpropilcelulo-
sa, polivinilpirrolidona, acetaldietilamino-acetato de po-
livinilo, acetato-ftalato de celulosa, hidroxietilcelulosa,
15 alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sódica, hidrox-
ipropilmetilcelulosa, ácido 2-metil-5-vinilpiridinmetacrí-
lico, copolímero de metacrilato, etilcelulosa y similares
y gomas o resinas naturales, como gelatina, goma arábica,
carragenina, ácido alginico, tragacanto y algunos de sus
20 productos de hidrólisis o similares. La lista anterior no
es exhaustiva sino que ilustra simplemente la gama de agen-
tes de revestimiento que puede ser utilizada para producir
las microcápsulas.

25 Es posible utilizar mezclas de agentes de revesti-
miento pero generalmente esto es innecesario.

Los polvos de esta invención pueden prepararse se-
cando por atomización una pasta que comprende una suspensión
de un medicamento en una solución de agente de revestimien-
to en un disolvente.

30

414908



1 El secado por atomización es un proceso muy conocido
ampliamente utilizado en la industria. Sin embargo, la mi-
croencapsulación de un medicamento por secado por atomización
no ha encontrado gran aceptación en escala comercial. En
5 los casos en los que el secado por atomización se ha citado como un
método adecuado de microencapsulación, las microcápsulas
producidas han sido siempre relativamente pequeñas de mane-
ra que el producto es polvoriento. Esto puede ser debido a
que se han utilizado solamente secadores pequeños.
10 Además, al parecer no se ha descubierto que pueden prepararse
microcápsulas que contienen porcentajes muy pequeños de
agente de revestimiento y que también están exentas de fi-
nos.

15 Además, los productos del procedimiento de esta in-
vención presentan sobre las formas convencionales de mate-
rias primas las siguientes ventajas:

- 1) El procedimiento produce polvos sin finos, que fluyen libremente, de gran tamaño. El polvó está contenido dentro del material de la cáscara durante la transformación y los finos producidos durante las operaciones de mezcla y manipulación son considerablemente reducidos o eliminados.
- 2) Los productos revestidos que contienen sustancias termolábiles con frecuencia conservan la máxima potencia. Las condiciones de producción son suaves y las características de estabilidad del producto pueden ser optimizadas.
- 25 3) El control del procedimiento es preciso. El contenido en disolvente residual puede ser mantenido habitualmente en el nivel requerido y las características de los
- 30

18 MAY



414908

1

materiales revestidos son generalmente constantes.

4) El método puede ser incorporado como etapa final al proceso de manufactura de muchos productos farmacéuticos. La torta húmeda centrifugada o filtrada del producto puede ser resuspendida en la solución de polímero, homogeneizada y secada por atomización para dar el producto. Los costes de transformación frecuentemente no son mayores que los de los métodos convencionales de manufactura y la capacidad de la planta puede ser ajustada dentro de amplios límites para adecuarse al producto.

5

10

5) Los polvos así secados pueden ser adecuados para formulación en tabletas, cápsulas, jarabes pediátricos y otras formas de dosificación. El uso de estos polvos revestidos presenta frecuentemente diversas ventajas sobre las formas convencionales de materias primas, por ejemplo:

15

20

(a) Se eliminan las fases de trituración en la transformación farmacéutica y todas las operaciones están relativamente exentas de finos con lo que mejora el ambiente, se simplifican las operaciones de limpieza y con frecuencia se reduce al mínimo las pérdidas de materias primas.

25

30

(b) Frecuentemente se reducen los costes de transformación farmacéutica mientras que la capacidad de la planta aumenta con frecuencia. Por ejemplo, la preparación de tabletas frecuentemente se reduce de una operación en múltiples fases a un proceso en dos fases, la manufactura de cápsulas es simplificada (en el caso de drogas de poca potencia, el material que llena la cápsula es preparado generalmente

414908

18



1

5

10

15

20

25

30

mediante un único proceso de compactación; para las drogas de gran potencia, los polvos revestidos frecuentemente se introducen directamente en las cápsulas) y la variación de peso de los productos en la manufactura de cápsulas, jarabes y tabletas es reducida frecuentemente debido a la mejora en las propiedades de fluidez de los polvos que contienen las partículas secadas por atomización.

6) La calidad de los productos preparados a partir de los polvos revestidos es generalmente mejorada. Por ejemplo:

- (a) Pueden prepararse tabletas de aspecto agradable, duras y no quebradizas. El peso del material activo por tableta puede ser alto y el tamaño de las tabletas por dosis puede ser pequeño. Con frecuencia las tabletas se desintegran rápidamente en comparación con los productos normales y las propiedades biofarmacéuticas de la forma de dosificación son frecuentemente optimizadas.
- (b) Pueden prepararse cápsulas con mejores propiedades biofarmacéuticas.
- (c) Puede mejorarse el aspecto físico de los polvos para jarabes.
- (d) Con frecuencia la estabilidad química de los productos farmacéuticos en las formas de dosificación es optimizada mediante el control exacto del contenido de humedad o de otros disolventes y/o gracias a la protección ofrecida por un material de revestimiento que protege al polvo en un ambiente incompatible.

Como ya se ha indicado, estos productos útiles pueden ser obtenidos por un procedimiento que implica una fa-

414908



1 se de secado por atomización.

5 Por consiguiente, esta invención proporciona un procedimiento para la fabricación de un preparado farmacéutico que contiene o deriva de un polvo de esta invención, cuyo procedimiento consiste en formar una suspensión del medicamento en una solución de un agente de revestimiento, suspensión que puede contener excipientes farmacéuticos convencionales que pueden constituir hasta el 95 % de los sólidos suspendidos, secarla por atomización y formular las microcápsulas resultantes.

10 Si el material así secado es necesario para diferentes tipos de formas de dosificación, entonces en un aspecto, esta invención proporciona un procedimiento para la fabricación de un preparado farmacéutico, cuyo procedimiento consiste en formar una suspensión del medicamento en una solución de agente de revestimiento, suspensión que contiene hasta el 5 % de excipientes farmacéuticos convencionales como los definidos anteriormente, secarla por atomización y formular las microcápsulas resultantes.

15 Evidentemente, la formulación de las microcápsulas puede tener lugar poco después de su producción por secado por atomización o bien, la formulación puede realizarse independientemente más adelante. Por lo tanto, otro aspecto del procedimiento de la invención comprende la preparación del polvo constituido por las microcápsulas mientras que todavía otro aspecto de esta invención comprende la transformación del polvo en formas adecuadas para su administración a los animales, incluido el hombre.

20 Con objeto de producir un polvo sin finos, las mi-

25
30

414908



1 crocápsulas deben tener un diámetro medio superior a 100 μ .
Generalmente esto puede conseguirse si la atomización de
la suspensión que ha de ser secada está constituida por
5 gotitas cuyos diámetros, prácticamente en su totalidad,
deben tener un diámetro comprendido entre 150 y 900 μ . Es-
ta gama de tamaños de las gotitas es especialmente adecuada
ya que con frecuencia permite la producción de microcápsu-
10 las con un diámetro medio del orden de 150 a 250 μ , que
constituye un intervalo adecuado de diámetros medios.

Como es habitual, la relación entre el tamaño de la
microcápsula producida y el tamaño de la gotita formada es
aproximadamente proporcional al porcentaje de sólidos sus-
pendidos en la suspensión.

15 Así, un aspecto del procedimiento de esta inven-
ción, comprende la formación de una suspensión de un medi-
camento en una solución de agente de revestimiento, suspen-
sión que puede contener hasta 5 % de excipientes farmacéu-
20 ticos convencionales, dispersión de la suspensión en forma
de gotitas de las que prácticamente todas tienen un diáme-
tro comprendido entre 100 y 1000 μ en una cavidad de secado
por atomización y recogida de las microcápsulas resultantes en la
forma convencional y, a continuación, si se desea, trans-
25 formación de las microcápsulas en formas de dosificación
normales.

Por razones de economía, la cantidad de sólidos sus-
pendidos es normalmente tan alta como sea compatible con
el secadero por atomización. Así, los sólidos suspendidos
habitualmente constituyen del 15 al 66 % de la suspensión.
30 En esta invención, alrededor de 33 a 60 % es frecuentemen-

414908



1 te un intervalo satisfactorio, de 40 a 55 % es en general un intervalo especialmente adecuado mientras que con frecuencia los mejores resultados pueden conseguirse utilizando una suspensión al 45-50 % aproximadamente.

5 Así, en una forma preferida de este aspecto de la invención, esta proporciona un procedimiento que comprende la formación de una suspensión de un medicamento en una solución de un agente de revestimiento, suspensión que puede contener de 33 a 60 % de medicamento suspendido, dispersión de la suspensión en forma de gotitas, prácticamente todas ellas con un diámetro de 150 a 900 μ , en una cavidad de secado por atomización y recogida de las microcápsulas resultantes en la forma convencional.

15 Si es necesario, pueden agregarse a la suspensión pequeñas cantidades de agentes antiespumantes como octanol o defloculantes como monooleato de polioxietilensorbitano (Tween 20 - Marca registrada).

20 El proceso de secado por atomización de este invento no es habitual ya que la suspensión que ha de ser así secada contiene solamente pequeñas cantidades de agente de revestimiento disuelto, por ejemplo, si el total de sólidos suspendidos más agente de revestimiento total asciende al 100 %, entonces el agente de revestimiento presente será normalmente sólo alrededor de 0,1 a 6 %.

25 Así, un aspecto de esta invención proporciona un procedimiento que consiste en formar una suspensión de un medicamento en una solución de un agente de revestimiento, suspensión que puede contener de 33 a 60 % de sólidos suspendidos como se ha descrito anteriormente y en la que el agente de revestimiento disuelto constituye de 0,1 a 6 %

30

414908



1 del peso total de los sólidos suspendidos más agente de revestimiento, secarla por atomización y recoger las microcápsulas resultantes de forma convencional.

5 En este procedimiento, es preferible que la suspensión esté sustancialmente exenta de excipientes.

Los antibióticos de β -lactama son medicamentos especialmente adecuados para uso en este proceso.

10 Es más adecuado que la suspensión contenga de 0,1 a 2 % de agente de revestimiento disuelto, expresado como porcentaje del peso total de sólidos suspendidos más agente de revestimiento y generalmente se prefiere que la suspensión contenga menos del 1 % de agente de revestimiento si se requieren unas microcápsulas que contengan solo pequeñas cantidades de agente de revestimiento.

15 La suspensión que ha de ser secada por atomización puede prepararse en cualquier disolvente adecuado como agua, etanol, propanol, cloroformo, cloruro de metileno, acetona, metil-etil-cetona, acetato de metilo, acetato de etilo, metanol, tricloroetileno, tetracloroetileno, tetracloruro de carbono o disolventes similares o mezclas homogéneas de
20 estos disolventes. Evidentemente, ya que hay que secar por atomización una suspensión del medicamento, la elección de los disolventes se limita a aquéllos en los que el medicamento tenga poca solubilidad y preferiblemente a aquéllos
25 en los que el medicamento sea insoluble o prácticamente insoluble.

Normalmente, la solubilidad del medicamento es inferior al 15 % y preferiblemente inferior al 10 %, por ejemplo por debajo del 5 % a las temperaturas utilizadas.

30 Si se desea emplear un agente de revestimiento par-

414908



1 ticular, entonces la elección del disolvente está limitada
todavía más a aquéllos que disuelven al agente de revesti-
miento deseado. La solubilidad del revestimiento en el di-
solvente debe ser por lo menos del 10 % a la temperatura
5 de formación, almacenamiento y atomización de la suspensión
que ha de ser seca da y preferiblemente por lo menos
del 20 % a esa temperatura. Generalmente se preparan unas
microcápsulas de buena calidad con la máxima facilidad si
el agente de revestimiento presenta una solubilidad del
10 30 % como mínimo en el disolvente utilizado.

 El medicamento o cualquier excipiente presente en
la suspensión puede estar ya finamente dividido. Sin embar-
go, si no ocurre así, será necesario incluir una operación
de molienda en mojado para reducir el tamaño de partícula
15 de la suspensión antes de que ésta sea seca da . Puede
utilizarse para este fin cualquier método convencional con-
veniente. Antes de secarla por atomización, normalmente es
beneficioso homogeneizar la suspensión en la forma habitual.

 Se cree que las suspensiones adecuadas para secar por
20 atomización son nuevas y como tales constituyen un aspecto
de esta invención.

 El procedimiento de esta invención puede tener lu-
gar en cualquier secadero-atomizador normal de gran tama-
ño, pero los mejores resultados se obtienen con frecuencia
25 en el tipo de equipo secador-atomizador corriente indicado
en la Figura 1. Aunque generalmente no se utilizan en la
industria farmacéutica los secaderos de este tipo de
tamaño grande, son muy conocidos en otras industrias donde
se utilizan aparatos de secado a gran escala. Para esta
30 invención, el secadero debe funcionar de forma conven-

4124908



1 cional, en la que los diversos parámetros de la operación
tales como temperatura de entrada y salida, presiones de
bombeo, caudal del líquido, caudal del gas, diseño del ato-
mizador y similares afectan a la naturaleza del producto
5 en la forma habitual.

Cuando se utiliza un sistema de secado en ciclo
abierto del tipo mostrado en la Figura 1, la suspensión
homogeneizada (1) es almacenada en un tanque (2) en el que
es agitada mediante el homogeneizador (3) hasta que es hom-
10 beada por la bomba de alta presión (4) al atomizador (5)
situado en la parte superior del secadero-atomizador. El atomiza-
dor (5) es generalmente del tipo de boquilla, aunque pueden
utilizarse atomizadores de disco giratorio en los secaderos por
atomización anchos. El atomizador de boquilla (5) atomiza las
15 gotitas en la cavidad de secado (6) donde las gotitas se
secan en una corriente paralela de aire que se origina a
la salida (7). Este aire de secado ha sido calentado a la
temperatura deseada en un calentador de aire (8) antes de
ser bombeado a la salida (7). Después de abandonar la sali-
20 da (7), el aire caliente desciende a través de la cavidad
de secado (6) hasta el obús (9) donde gira hacia arri-
ba y sale por los respiraderos (10) desde donde pasa a
través de un ciclón(11) hasta el exterior (12). A medida
que el aire desciende en el interior del secadero, el lí-
25 quido presente en las gotitas se evapora para dejar unas
microcápsulas; este procedimiento ha sido completado para
el momento en que el aire y los materiales suspendidos en
el mismo llegan al obús (9). Cuando el aire gira ha-
30 cia arriba en el obús, precipita la mayor parte de
las microcápsulas que caen a través de la apertura (13)



1 hasta el fondo del obús (9) en un sistema de tamizado (14)
 que separa las microcápsulas del tamaño deseado de los fi-
 nos. Las microcápsulas deseadas y los finos son respectiva-
 mente depositados en las vasijas colectoras (15) y (16). Las
 5 microcápsulas que pudieran encontrarse en el aire que sale
 por el ciclón (11) son precipitadas y separadas en micro-
 cápsulas de la gama de tamaños deseada y finos mediante un
 sistema de tamices (17). Las microcápsulas deseadas y los
 finos son depositados respectivamente en las vasijas colec-
 10 toras (15) y (18).

Los finos generalmente representan del 5 al 10 % del
 producto secado por atomización y pueden agregarse a la suspensión
 inicial para reciclarlos, reduciendo así las pérdidas al
 mínimo.

15 Si se desea utilizar un disolvente que haya de ser
 recogido después de atravesar el aparato, puede incluirse
 en este último un sistema condensador en algún punto después
 del ciclón (11). En este secadero-atomizador común de ciclo
 cerrado, el aire caliente es normalmente sustituido por vapo-
 20 res de disolvente calientes.

Tanto los secaderos de ciclo abierto como los
 de ciclo cerrado son equilibrados y operados en la forma con-
 vencional.

25 Los parámetros adecuados para un secadero-atomizador de
 ciclo abierto son generalmente los siguientes (agua como di-
 solvente):

Altura del secadero-atomizador	6 - 20 metros
Diámetro de la cámara del secadero	1 - 3 metros
Caudal de la suspensión	25 -200 litros/hora

30

414908

17 MAY



1	Diámetro de la boquilla del atomizador	0,5 - 1,5 mm
	Presión de la boquilla del atomizador	5 - 15 kg/cm ²
	Caudal de aire	750 - 1200 kg/h
	Temperatura de entrada	150 - 250°C
5	Temperatura de salida	50 - 120°C

Los parámetros adecuados para un secadero de ciclo cerrado son generalmente los siguientes:

	Altura del secadero-atomizador	6 - 20 metros
	Diámetro de la cámara del secadero-atomizador	1 - 3 metros
10	Caudal de la suspensión	25 - 200 litros/hora
	Diámetro de la boquilla del atomizador	0,5 - 1,5 mm
	Presión en la boquilla del atomizador	5 - 15 kg/cm ²
	Caída de presión del gas seco en la placa de orificios	70 - 120 mm WG
15	Temperatura de entrada	60 - 130°C
	Temperatura de salida	40 - 80°C
	Temperatura del condensador	0 - 30°C.

Una vez que se han aislado las microcápsulas deseadas, pueden ser almacenadas antes de su uso o pueden ser utilizadas enseguida para la manufactura de formas de dosificación adecuadas para la administración a los animales, incluido el hombre. Estas formas de dosificación pueden contener vehículos farmacéuticos convencionales.

Así, en otro aspecto, esta invención proporciona un medicamento formulado que contiene un polvo o sólido finamente dividido que fluye libremente, como el definido anteriormente, junto con un vehículo farmacéutico convencional.

Cuando se utiliza aquí el término "medicamento formulado" significa un medicamento adecuado para administra-

414908



1 ción humana o veterinaria, medicamento que se encuentra en
forma de dosis unitaria o en forma de un granulado, polvo
o jarabe adecuados para su reconstitución en una suspensión
o solución apropiadas para la administración humana o vete-
5 rinaria o en forma de un gel, crema o similar para aplica-
ción tópica.

Las dosis unitarias adecuadas comprenden tabletas,
cápsulas y preparados farmacéuticos convencionales confi-
gurados similares y saquitos, ampollas y envases convencio-
10 nales similares para dosis unitarias de preparados farma-
céuticos.

Los polvos, gránulos, jarabes y similares pueden ser
presentados en frascos o en envases semejantes y pueden
contener varias dosis. Estos polvos, granulados, jarabes
15 y similares pueden transformarse normalmente en soluciones
o suspensiones adecuadas para administración oral por adi-
ción de agua u otro líquido convencional, acompañado de
agitación.

El medicamento formulado de la invención normalmente
20 contiene un vehículo farmacéutico convencional. La canti-
dad de estos vehículos dependerá del tipo de preparado
(por ejemplo, de que se trate de una tableta, cápsula o
granulado reconstituible, etc.) y del grado de actividad
del medicamento (por ejemplo, si el medicamento se requie-
25 re en cantidades de 0,5 mg por dosis, es evidente que es
necesaria una proporción de vehículo mayor que en el caso
en que el medicamento se requiera a dosis de 200 mg o más).

Las tabletas son muy utilizadas como una forma de
dosis oral cómoda. Así, en un aspecto, esta invención pro-
30 porciona una tableta farmacéutica que comprende un medica-

-26 14908 18



1 mento microencapsulado junto con un vehículo farmacéutico convencional, cuando se prepara a partir de un polvo o sólido finamente dividido que fluye libremente de esta invención.

5 Para los medicamentos de gran potencia, las tabletas pueden contener, por ejemplo, alrededor del 5 % de microcápsulas. Las tabletas de medicamentos de potencia media pueden contener, por ejemplo, alrededor de 10 a 50 % de microcápsulas. En general, las tabletas de medicamentos de baja potencia contienen por lo menos 60 % de microcápsulas.

10 Las tabletas de esta invención que contienen medicamentos de baja potencia son especialmente útiles ya que pueden ser considerablemente más pequeñas que las correspondientes tabletas convencionales.

15 Así, en una forma especialmente adecuada de este aspecto de la invención, se proporciona una tableta farmacéutica que comprende de 60 % a 99,9 % de microcápsulas junto con 0,1 % a 40 % de un vehículo farmacéutico convencional.

20 Las microcápsulas más adecuadas para la manufactura de tabletas contienen generalmente entre 0,1 y 2,5 % de agente de revestimiento, más adecuadamente de 0,2 a 2 % de agente de revestimiento y frecuentemente contienen menos del 1 % de agentes de revestimiento.

25 Así, en un aspecto, esta invención proporciona una tableta farmacéutica que comprende 60 a 99,9 % de medicamento microencapsulado junto con 0,1 a 40 % de vehículos farmacéuticos convencionales, donde las microcápsulas contienen de 0,1 a 2,5 % de agente de revestimiento y de 97,5 a 99,9 % de medicamento, comprendiendo preferiblemente las microcápsulas de 0,2 a 2 % de agente de revestimiento y de 98 a

30

414908



1 99,8 % de medicamento.

5 Cuando las tabletas contienen un solo medicamento de baja potencia, con objeto de reducir al mínimo el tamaño, frecuentemente es ventajoso que la tableta contenga de 75 a 99,9 % de microcápsulas y de 0,1 a 25 % de vehículo farmacéutico convencional y con frecuencia es preferible que la tableta contenga de 90 a 99,9 % de microcápsulas y de 0,1 a 10 % de un vehículo farmacéutico convencional.

10 Si esto se expresa en contenido de medicamento, creemos que para medicamentos de baja potencia las tabletas deben contener adecuadamente alrededor de 75 a 99,6 % de medicamento, todavía mejor aproximadamente de 80 a 99 % de medicamento y preferiblemente deben contener aproximadamente de 90 a 98 % de medicamento.

15 Las tabletas pueden ser preparadas por compresión directa del medicamento encapsulado debido a las excelentes propiedades de fluidez y unión de las microcápsulas. Sin embargo, la adición de 0,1 a 2 % en peso de un lubricante, como estearato magnésico o ácido esteárico o similares, generalmente mejora la calidad de las tabletas. Normalmente estas tabletas se desintegran con suficiente rapidez en el estómago pero si se desea obtener tabletas que se desintegren más rápidamente, puede agregarse a la mezcla, antes de la compresión, alrededor de 0,1 a 20 % en peso de un agente desintegrante convencional, como almidón o similares. También pueden añadirse, si es necesario, pequeñas cantidades de agentes aromatizantes, colorantes, preservativos y similares.

25
30 Los antibióticos de β -lactama son generalmente medi-

- 28 -
414908



1 camentos adecuados para configurarlos en tabletas de acuerdo
con esta invención. Se ha encontrado que unas tabletas espe-
cialmente adecuadas, conteniendo uno o más antibióticos de
5 β -lactama, contienen alrededor de 85 a 98 % del antibiótico.
Así, en otro aspecto, esta invención proporciona una tableta
farmacéutica que contiene de 85 a 99,5 % de microcápsulas,
junto con 0,5 a 15 % de un vehículo farmacéutico convencio-
nal, donde las microcápsulas contienen de 94 a 99,9 % de un
antibiótico de β -lactama.

10 En una forma preferida, esta tableta comprende de
90 a 98 % de microcápsulas junto con 2 a 10 % de un vehículo
farmacéutico convencional, donde las microcápsulas contienen
de 99 a 99,9 % de un antibiótico de β -lactama y de 0,2 a
2 % de un agente de revestimiento.

15 Ciertas penicilinas semisintéticas se comprimen muy
fácilmente cuando el agente de revestimiento constituye al-
rededor del 0,2 al 1,0 %.

Así, cuando el antibiótico de β -lactama es una peni-
cilina semisintética, frecuentemente pueden prepararse ta-
20 bletas adecuadas que contienen de 90 a 98 % de microcápsulas
junto con 2 a 10 % de un vehículo farmacéutico convencional,
donde las microcápsulas contienen de 99 a 99,8 % de una pe-
nicilina semisintética y de 0,2 a 1,0 % de un agente de re-
vestimiento.

25 Si se desea, el polvo que fluye libremente que ha
de ser comprimido puede contener dos o más medicamentos,
habiendo sido microencapsulado por lo menos uno de ellos en
la forma antes descrita. En este aspecto de la invención,
con frecuencia son dos los medicamentos que han sido micro-
30 encapsulados. Así, es posible preparar tabletas que contie-



1 nen, por ejemplo, cantidades iguales de trihidrato de ampicilina microencapsulado y de cloxacilina microencapsulada.

5 Las tabletas de esta invención también pueden prepararse en prensas de comprimir convencionales. Generalmente, un polvo de la invención o un polvo de la invención mezclado con vehículos farmacéuticos convencionales puede ser comprimido directamente o puede ser granulado primero y después comprimido.

10 Cuando las cantidades de vehículo farmacéutico convencional son bajas, por ejemplo inferiores al 15 %, las excelentes propiedades de fluidez de las microcápsulas generalmente permiten la compresión directa. Sin embargo, si se utilizan grandes cantidades de vehículos farmacéuticos convencionales, por ejemplo un 30 % de cargas o un 20 % de agentes desintegrantes o similares, entonces puede ser más conveniente granular la mezcla antes de comprimirla en forma de tabletas.

15 El equipo y su funcionamiento en los procedimientos de esta invención son los utilizados convencionalmente en la formación de tabletas.

20 Los granulados de los polvos de la invención y de las mezclas de polvos y vehículos farmacéuticos convencionales constituyen otros aspectos de esta invención.

25 El procedimiento para la preparación de las tabletas de la invención también constituye un aspecto de la misma. Así, en un aspecto, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de una tableta farmacéutica como la descrita anteriormente, que comprende la compresión de un polvo o sólido finamente dividido que fluye libremente de esta invención, que opcionalmente ha sido mezclado con

30

- 30 -
414908

18



1 un vehículo farmacéutico convencional y/o opcionalmente ha sido granulado.

5 Los polvos o granulados para la reconstitución de jarabes o similares pueden ser preparados por métodos convencionales utilizando un polvo de la invención en lugar de la materia prima convencional del medicamento. En estos casos, el agente de revestimiento normalmente se disuelve en agua con facilidad. En estos preparados, el medicamento microencapsulado habitualmente constituye alrededor del 0,5 al 20 %
10 de los sólidos presentes. Si se utiliza un antibiótico de β -lactama, las microcápsulas constituyen normalmente alrededor del 1 al 3 % de los sólidos presentes. Estos polvos o granulados se presentan frecuentemente en bolsitas o frascos que contienen varias dosis o similares.

15 Una forma de dosificación útil comprende cápsulas de gelatina dura o algún material equivalente convencionalmente utilizado que contiene el medicamento.

20 El uso del medicamento microencapsulado de esta invención en lugar de las materias primas convencionales presenta ventajas tales como reducción de las variaciones de peso del producto en forma de cápsulas, debido a la mayor facilidad de llenado (a causa de la mayor fluidez de las microcápsulas) y mayor biodisponibilidad.

25 Así, en un aspecto, esta invención proporciona un medicamento formulado en una dosis unitaria que comprende una cápsula de un material farmacéuticamente aceptable, soluble en los jugos digestivos, cuya cápsula contiene un polvo de esta invención opcionalmente junto con vehículos farmacéuticos convencionales y que opcionalmente ha sido granulado.
30

414908

18



1

Preferiblemente, la cápsula es de gelatina dura.

En general, el contenido de la cápsula no ha sido granulado.

5

Frecuentemente, para los medicamentos de baja potencia solamente se mezclan pequeñas cantidades de vehículos farmacéuticos convencionales con el medicamento microencapsulado de la invención, antes de llenar las cápsulas. Normalmente, estos vehículos se encuentran en una proporción del orden de 0 a 10 % del peso del polvo y todavía mejor del orden del 2 al 5 % de ese peso.

10

Para llenar la cápsula, en general solo es necesario mezclar el polvo de la invención con el vehículo deseado e introducirlos directamente en la cápsula. Este proceso es más corto que el utilizado normalmente para llenar las cápsulas.

15

Así, en este aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la producción de una forma de dosificación farmacéutica que consiste en mezclar de 0 a 10 % de vehículos farmacéuticos convencionales con 100 a 90 % de las microcápsulas de la invención e introducir la mezcla en cápsulas.

20

Las cápsulas útiles de esta invención incluyen las que contienen 100 mg, 125 mg, 250 mg o 500 mg de ampicilina o amoxicilina o pesos equivalentes de sus trihidratos o cantidades similares de otros antibióticos de β -lactama.

25

Las cremas de la invención incluyen aquéllas formadas en bases adecuadas para el uso intramamario en bovinos. Estas cremas intramamarias pueden contener cloxacilina u otros antibióticos de β -lactama y pueden ser formuladas de la manera habitual.

30

414908



1 Los polvos de la invención pueden ser utilizados en lugar de las materias primas medicamentosas convencionales en supositorios.

5 En los siguientes ejemplos, salvo indicación en contrario, se usa una torre secadora atomizadora Niro. El secadero es similar al mostrado esquemáticamente en la Figura 1 y tiene una altura de 12 metros y un diámetro de 1,75 metros aproximadamente. Este aparato es de uso industrial y ha sido fabricado por la Niro Atomizer Limited, Copenhagen, 305 Gladsaxevej, DK-2860 Sobeborg, Dinamarca.

10 Los agentes de revestimiento A - P de los ejemplos son los siguientes:

Letra	Agente de revestimiento	Nombre comercial (si tiene)	Proveedor
15 A	Hidroxipropilmetilcelulosa	Methocel HG60	Dow
B	Hidroxipropilmetilcelulosa	Pharmacoat	Shinetsu
C	Copolímero de 2-metil-5-vinilpiridina/ácido metacrílico/metacrilato		
20 D	Etilcelulosa		
E	Aminoacetato de polivinil acetaldietilo		
F	Acetato-ftalato de celulosa		
25 G	Metilcelulosa	Celacol MM10	British Celanese
H	Metilcelulosa	Celacol M20	"
I	Polivinilpirrolidona	Flesdone K29-32	G.A.F.
J	Polivinilpirrolidona	Kollidon 25	B.A.S.F.
30 K	Carboximetilcelulosa sódica	Coulose P8	British Celanese

414908 18



Letra	Agente de revestimiento	Nombre comercial (si tiene)	Proveedor
L	Gelatina	Protein S	Coroda
M	Gelatina	Gelatina hidrolizada	Leinar
N	Alcohol polivinílico	Gelvato 40-20	Monsanto
O	Hidroxipropilcelulosa	Klucel	Hercules
P	Hidroxipropilcelulosa	Celacol He25	British Callanese

EJEMPLO 1

Preparación de trihidrato de ampicilina microencapsulada

(a) Formación de la suspensión

Se añaden 27 kg de trihidrato de ampicilina, obtenida de una torta húmeda del material tomado de un lote de producción comercial corriente, a una solución de 0,27 kg de carboximetilcelulosa sódica (K) (es decir, 1 % del peso del medicamento) en 30 kg de agua desmineralizada. La mezcla se agita durante la adición. Así se obtiene una suspensión que contiene alrededor de 47,6 % de sólidos suspendidos. Se produce cierta espuma durante la agitación continua pero ésta se reduce por adición de una pequeña cantidad de octanol. La suspensión se tamiza a través de un tamiz vibratorio de 0,3 mm para separar los terrones de partículas de medicamento que no se han desintegrado durante la agitación. La etapa de tamizado aumenta la espuma presente. La suspensión se transfiere a un tanque de alimentación donde se mantiene la agitación con objeto de conservar una distribución uniforme de las partículas de medicamento.

(b) Operación de la torre

La suspensión procedente del tanque de alimentación



1 se bombea a través de un atomizador de boquilla a unos
33 kg/h. El diámetro del orificio de la boquilla es de
1,0 mm, el ángulo de atomización es de 80° y la presión en
la boquilla es de 11 kg/cm². Por el secadero atomizador se
5 bombea en paralelo una corriente de aire a razón de 925 kg/h
y la temperatura del aire se ajusta para dar una temperatura
de entrada de 160°C y una temperatura de salida de 81-87°C.

El polvo encapsulado se recoge por el fondo de la
torre en una tolva de descarga y un separador ciclónico. En
10 general, se recupera del 20 al 25 % de los productos en los
ciclones y del 75 al 80 % se recoge en la cámara. No se ob-
serva la presencia de polvo en los gases de escape que aban-
donan la chimenea.

El producto se tamiza en un aparato antes de la re-
15 cogida para separar las partículas de un tamaño inferior a
75 μ (5 al 10 %) y los polvos encapsulados se almacenan para
su evaluación y transformación farmacéutica.

Los polvos secados por atomización están formados por
partículas compuestas por una cáscara porosa externa de polí-
20 mero con un núcleo interno de un polvo fino de antibiótico.
El núcleo contiene pequeñas cantidades de aire y hebras dis-
persadas de polímero. El revestimiento contiene aparentemen-
te "poros incrustados".

EJEMPLOS 2-5

25 (a) Se preparan unas suspensiones conteniendo 27 kg de tri-
hidrato de ampicilina en la forma descrita en el Ejem-
plo 1, pero conteniendo los siguientes constituyentes:

414908



1	<u>Ej.</u>	<u>Agente de revestimiento.</u>	<u>Peso del agente de revestimiento, (kg)</u>	<u>Agua (kg)</u>	<u>Sólidos en suspensión (%)</u>
	2	K	0,27	33	45
	3	K	0,135	33	45
5	4	K	0,135	33	45
	5	K	0,135	33	45

10 El Ejemplo 4 produce una cantidad de espuma que se controla en el Ejemplo 5 mediante el uso de mezclas de octanol/silicona como agente antiespumante. El Ejemplo 6 también produce una gran cantidad de espuma pero no se utiliza silicona para reducirla.

15 (b) La torre se hace funcionar en la forma descrita en el Ejemplo 1. Cuando se utiliza un atomizador con un ángulo de atomización de 80°, se observa cierta deposición del antibiótico sobre las paredes laterales de la cámara secadora. Esto no ocurre cuando se utiliza una boquilla con un ángulo de 45°.

20	<u>Ej.nº</u>	<u>Orificio de la boquilla (mm)</u>	<u>Angulo de atomización</u>	<u>Presión en la boquilla (kg/cm²)</u>	<u>Producción aprox. (kg/h)</u>
	2	1,0	80°	11	33
	3	0,9	45°	9	29
	4	0,9	45°	9	30
	5	0,9	45°	9	30

25	<u>Ej.nº</u>	<u>Temp. de entrada (°C)</u>	<u>Temp. de salida (°C)</u>	<u>Caudal de aire (kg/h)</u>
	2	138-160	71-78	925
	3	135-14	68-78	925
	4	160	79-81	925
	5	170	74-77	925

30

414908



EJEMPLOS 6-14

1
5
10
15
20
25
30

(a) Con objeto de reducir la cantidad de espuma, la suspensión de medicamento se prepara de la forma siguiente:

Se prepara la solución de agente de revestimiento en una vasija, utilizando una mezcladora Silverson LZR con una cabeza emulsionadora corriente. La suspensión de trihidrato de ampicilina se prepara en una segunda vasija utilizando una mezcladora Silverson y un turbo-agitador. La solución de agente de revestimiento se agrega a la suspensión de medicamento, se mezcla y después se desespuma con una pequeña cantidad de octanol. Entonces la suspensión se bombea a un tanque de alimentación a través de un tamiz de 0,3 mm. La suspensión se continúa agitando en el tanque de alimentación para garantizar una distribución uniforme de las partículas.

Se preparan suspensiones que contienen 22 kg de trihidrato de ampicilina como se ha descrito, conteniendo los siguientes constituyentes:

<u>Ej.nº</u>	<u>Agente de revestimiento.</u>	<u>Peso del agente de revestimiento, (kg)</u>	<u>Agua (kg)</u>	<u>Sólidos en suspensión (%)</u>
6	K	0,054	33	45
7	K	0,081	33	45
8	K	0,108	33	45
9	I	0,11	27	45
10	L	0,11	27	45
11	N	0,11	30	42,5
12	A	0,11	27	45
13	P	0,11	27	45
14	N	0,11	27	45



1 (b) La torre se opera como se ha descrito en el Ejemplo 1, utilizando una boquilla con un ángulo de 45° y las siguientes condiciones:

5	Ej. nº	Orificio de la boquilla (mm)	Presión en la boquilla (kg/cm ²)	Producción aprox. (kg/h)	Temp. de entrada (°C)	Temp. de salida, (°C)	Caudal de aire (kg/h)
	6	0,9	9	24	162	78-79	800
	7	0,9	12-9	23	143-160	64-72	800
	8	0,9	9	21	105-140	61-71	800
10	9	0,9	9	18	140	68-70	800
	10	1,0	9	21	150	72-73	925
	11	1,0	9	32	150	71-73	800-925
	12	1,0	9	29	150	70	925
	13	1,0	9	33	150	68-71	800-900
15	14	1,0	10	28	190-200	81-83	750

Al parecer, las microcápsulas producidas en los Ejemplos 9 a 14 presentan unos revestimientos continuos exentos de "poros incrustados".

Propiedades de los productos de los Ejemplos 1 a 14

20

(i) Contenido de humedad:

25

El contenido de humedad del producto puede mantenerse con precisión en cualquier nivel deseado controlando las temperaturas de entrada y salida del secadero-atomizador. Esto puede verse en la Tabla I. Los resultados indicados son un promedio de varias determinaciones debido a que el secadero atomizador no opera en condiciones de equilibrio ya que se utilizan muestras pequeñas. En condiciones de equilibrio y cuando las fracciones procedentes de la cámara secadora y del ciclón son continuamente retiradas, la humedad residual

30

414908 18



1 puede ser controlada dentro de $\pm 0,5 \%$.

TABLA I

Contenido de humedad de los productos de la cámara secadora
de los Ejemplos 1 a 14

5	Ej.nº	Temperatura de entrada, (°C)	Temperatura de salida (°C)	Humedad %
	1	160	81-74	$\pm 0,5$
	2	138-160	71-74	13,9 $\pm 0,5$
	3	135-142	68-78	16,8 $\pm 0,5$
10	4	160	78-81	14,7 $\pm 0,7$
	5	170	74-77	13,2 $\pm 0,5$
	6	162	78-79	13,0
	7	143-160	64-72	14,0
	8	105-140	61-71	17,3
15	9	140	68-70	13,7
	10	150	72-73	14,0 $\pm 0,2$
	11	150	71-73	14,1 $\pm 0,1$
	12	150	70	14,8 $\pm 0,4$
	13	150	68-71	14,2 $\pm 0,4$
20	14	190-200	81-83	12,3 $\pm 0,5$

a - Reducido desde 16,8 por secado adicional

b - " " 13,8 " " "

c - " " 14,1 " " "

d - " " 14,5 " " "

25 e - " " 13,8 " " "

(ii) Potencia:

La potencia de la materia prima y del producto microencapsulado son prácticamente iguales.

(iii) Estabilidad:

30 Los resultados de estabilidad acelerados obtenidos



1 indican que el medicamento microencapsulado es probablen-
te de una duración considerablemente mayor que la materia
prima no tratada. El T_{90} es el tiempo en horas a 80°C nece-
sario para que el material experimente una descomposición
5 del 10 %. Para los Ejemplos 8-14, el T_{90} para el material
microencapsulado es por lo menos tres veces más largo que
para la materia prima.

(iv) Distribución de tamaños de partícula:

10 En general, las partículas obtenidas de la fracción
del ciclón son más pequeñas que las obtenidas de la frac-
ción de la cámara secadora y habitualmente se recoge unas
cuatro veces más de producto en la fracción de la cámara
que en la fracción del ciclón. La Figura 2 indica las dis-
tribuciones de tamaños en los polvos obtenidos mezclando
15 las fracciones del ciclón y de la cámara antes de la sepa-
ración de los finos. Se observa que:

- (a) el tamaño medio de las microcápsulas de cada producto
está comprendido entre $150\ \mu$ y $200\ \mu$.
- (b) Antes de la separación, del 3 al 10 % del producto está
20 constituido por los finos (partículas con diámetros
inferiores a $75\ \mu$).
- (c) La proporción de finos está relacionada con la canti-
dad de agente de revestimiento usado (véase la Figura 3)
y la naturaleza del agente.
- 25 (d) La proporción de finos está relacionada con el caudal
de gas, ya que se produce la cantidad máxima de finos
a los caudales más altos y la cantidad mínima de finos
a los caudales más bajos.
- 30 (e) El diámetro de las partículas secadas por atomización
puede ser aumentado y la proporción de finos reducida

414908



1 aumentando la concentración de sólidos en la suspensión
 que ha de ser secada por atomización, aumentando el án-
 gulo de atomización y el diámetro del orificio de la
 boquilla atomizadora, aumentando el diámetro de la cá-
 5 mara y reduciendo al mínimo el caudal de gas a través
 del secadero.

(v) Friabilidad:

10 Unas muestras de los productos secados por atomiza-
 ción recogidos de las fracciones de la cámara de los Expe-
 rimentos 1 a 14 fueron tamizadas para seleccionar las mi-
 crocápsulas de un diámetro mayor de 125 μ y después se de-
 terminó la friabilidad en estas microcápsulas por el méto-
 do convencional, sometiénolas a tensión y determinando las
 15 cantidades de partículas producidas con un diámetro inferior
 a 125 μ . Se obtuvieron los resultados de la Tabla II que
 indican que la friabilidad es baja.

TABLA II

Friabilidad de las microcápsulas producidas en los Ejem-
 plos 2 y 5 - 14

Ej. nº	2	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Friabi- lidad, %	0,1	0,1	0,3	0,2	0,1	0,6	0,6	0,2	1,0	1,2	1,4

20 Los resultados de este ensayo indican que las micro-
 cápsulas son suficientemente no friables para resistir a
 una ruptura sustancial durante las operaciones de mezcla,
 25 compresión, manipulación y similares.

(vi) Propiedades de fluidez:

30 Los ángulos de reposo (es decir, el ángulo máximo for-
 mado por un montón estático de polvo que descansa sobre una
 superficie horizontal plana con dicha superficie) y algunos



1 de los productos de los Ejemplos 1 a 14 están indicados en la Tabla IV. El ángulo de reposo de la materia prima trihidrato de ampicilina es de 64°.

TABLA IV

5 Medidas del ángulo de reposo (fracción de la cámara) de los productos de los Ejemplos 1, 4 y 6-14

Ej. nº:	1	4	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Angulo de re- poso :	29°	32°	39°	31°	39°	28°	27°	38°	31°	31°	38°

10 Este ensayo indica que las características de fluidez de los polvos son mejoradas.

(vii) Densidades aparentes

15 Las densidades aparentes del material microencapsulado son inferiores a las de la materia prima debido a los grandes volúmenes de aire atrapado entre las partículas y a los pequeños volúmenes de aire contenidos realmente dentro de las partículas. La Tabla V indica que la densidad aparente de los productos es con frecuencia alrededor del 20 al 30 % menos que la de la materia prima, que en este caso es 0,67. Las fracciones de la cámara y las fracciones del ciclón son aproximadamente iguales.

TABLA V

Densidades aparentes de los productos de los Ejemplos 1 a 14

25	Ej. nº :	1	2	3	4	5	6	7
	Densidad aparente:	0,51	0,52	0,52	0,48	0,47	0,49	0,52
	Ej. nº :	8	9	10	11	12	13	14
	Densidad aparente:	0,54	0,48	0,48	0,54	0,49	0,46	0,50

30

414908



18 11

1

(viii) Tiempo de desintegración:

5

Se ha encontrado que las cáscaras de agente de revestimiento se disuelven al ponerse en contacto con el agua liberando el polvo encapsulado en forma de suspensión uniformemente dispersada de partículas con un diámetro inferior a 45 μ . Se ha encontrado que la velocidad de desintegración depende del agente de revestimiento y de su concentración, como puede observarse en la Tabla VI.

TABLA VI

10

Tiempo de desintegración de algunos productos de los Ejemplos 1 a 14

Ej. nº:	1	5	6	7	8	9
Tiempo de desintegración (minutos)	10	7	5	5	7	2

15

EJEMPLOS 15-56

20

Se preparan unos polvos constituidos por microcapsulas de trihidrato de ampicilina (99 %) revestidas con un agente de revestimiento (1 %) por un método análogo al descrito en los ejemplos anteriores, a excepción de que el atomizador de boquilla es sustituido por un atomizador de disco giratorio. El contenido de humedad de estos polvos es determinado por el método de Karl Fischer. La potencia del producto se determina en la forma convencional. El T₉₀ de los productos de los Ejemplos 41-56 es en todos los casos por lo menos doble del de la materia prima no tratada.

25

Los resultados obtenidos son:

30

414908

18



	<u>Ej. nº</u>	<u>Agente de revestimiento</u>	<u>Temp. de entrada, (°C)</u>	<u>Temp. de salida (°C)</u>	<u>Humedad (%)</u>	<u>Potencia (%)</u>
1	15	K	180	73	13,5	84
	16	K	150	64	13,1	83
5	17	K	160	59	13,1	83
	18	K	158	68	13,2	83
	19	K	190	71	12,5	85
	20	K	150	72	12,2	82
	21	K	125	67	13,1	85
10	22	K	173	70	12,5	84
	23	K	140	68	12,6	84
	24	K	170	64	13,5	83
	25	K	160	70	12,8	83
	26	K	140	70	13,1	84
15	27	K	140	75	9,3	-
	28	K	140	85	5,3	-
	29	K	140	90	3,8	-
	30	K	140	54	13,6	83
	31	K	140	60	13,8	84
20	32	K	140	65	13,8	82
	33	K	140	67	13,8	83
	34	K	140	70	13,5	83
	35	K	140	72	13,3	85
	36	K	140	73	13,5	83
25	37	K	137	775	13,2	83
	38	K	150	77	12,9	83
	39	K	170	74	13,3	83
	40	K	190	75	13,2	88
	41	K	145	65	13,2	82
30	42	P	145	65	-	83

414908

18



	<u>Ej. nº.</u>	<u>Agente de revestimiento</u>	<u>Temp. de entrada, (°C)</u>	<u>Temp. de salida, (°C)</u>	<u>Humedad (%)</u>	<u>Potencia (%)</u>
1	43	J	145	65	13,5	83
	44	O	145	65	13,1	82
5	45	G	145	65	14,5	84
	46	A	145	65	13,1	82
	47	M	145	65	13,0	83
	48	L	145	65	13,5	84
	49	I	145	65	12,8	85
10	50	G	145	65	12,6	84
	51	N	145	65	13,4	83
	52	L	145	65	12,9	84
	53	A	145	65	12,8	84
	54	B	145	65	13,6	86
15	55	H	145	65	13,6	85
	56	M	145	65	12,9	84

La potencia de las materias primas de trihidrato de ampicilina en los productos de los Ejemplos 15 a 29 y 41 a 48 es del 83 %, la de los Ejemplos 30 a 40 es del 84 % y la de los Ejemplos 49 a 56 es del 86 %.

De los resultados de los Ejemplos 15 a 56 se deduce que:

(i) El contenido de humedad de las muestras es en general controlado predominantemente por la temperatura de salida del secadero por atomización. El contenido de humedad de los productos secados por atomización puede ser controlado con precisión y exactitud.

(ii) Las potencias de las muestras de trihidrato de ampicilina dentro de los productos microencapsulados no son adversamente afectadas por el proceso de secado.



1

por atomización.

5

(iii) Las duraciones en almacenamiento acelerado de los polvos encapsulados, preparados a partir de las materias primas convencionales, son normalmente mayores que la de las materias primas no tratadas.

10

(iv) La resistencia a la descomposición a altas temperaturas de los polvos secados por atomización preparados a partir de una torta húmeda de trihidrato de ampicilina es mayor que la de las materias primas no tratadas, producidas por el método de manufactura convencional.

15

(v) La estabilidad en almacenamiento del trihidrato de ampicilina en la forma secada por atomización puede ser aumentada considerablemente.

EJEMPLO 57

20

De forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, se prepara una suspensión constituida por 40 kg de agua, 32,3 kg de trihidrato de amoxicilina y 0,242 kg del agente de revestimiento I. Para reducir la formación de espuma se incluyen 10 ml de octanol. Esta suspensión se bombea al atomizador de boquilla a un caudal de 25 kg/h (el orificio de la boquilla se coloca en 0,9 mm y el ángulo de la boquilla en 45°), donde se pulveriza en una corriente paralela de aire que circula a un caudal de 850 kg/h. La temperatura de entrada del aire es de 160°C y la de salida de 65-67°C.

25

30

El producto recogido en el secadero por atomización después de la separación interna de los finos está constituido por trihidrato de amoxicilina encapsulado con 0,75 % de polivinilpirrolidona. Se encuentra que las microcápsulas tienen un diámetro medio de 170 μ aproximadamente.



1 Análogamente, pueden prepararse microcápsulas de trihidrato de amoxicilina que contienen 98,5 % de trihidrato de amoxicilina y 1,5 % de un agente de revestimiento seleccionado entre A a M.

5 EJEMPLO 58

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 9, se preparan unos polvos sin finos, que fluyen libremente, constituidos por microcápsulas de trihidrato de ampicilina en el agente de revestimiento I, con las siguientes composiciones:

10	<u>Medicamento, %</u>	<u>Agente de revestimiento I</u> <u>%</u>
	96,0	4,0
	97,0	3,0
	97,5	2,5
15	98,0	2,0
	98,5	1,5
	99,0	1,0
	99,2	0,8
	99,25	0,75

20 EJEMPLO 59

De forma exactamente análoga a la utilizada en el Ejemplo 9, se prepara una suspensión constituida por 60 kg de agua, 0,4 kg del agente de revestimiento L, 40 kg de aspirina y 30 g de ácido benzododecilsulfónico (como agente antiespumante) y se introduce a 25 kg/h en un atomizador de boquilla (orificio de la boquilla = 0,9 mm, ángulo de la boquilla = 45°) a través del cual se dispersa en una corriente paralela de aire que pasa a 850 kg/h. La temperatura de entrada se mantiene entre 170° y 190°C y la temperatura de salida es de 80-100°C. Después de un tamizado interno para

25

30

414908



1 separar los finos, el polvo seco sin finos, que fluye libremente, recogido está constituido por microcápsulas de aspirina (99 %), recubiertas con un 1 % de proteína hidrolizada. El diámetro medio de las microcápsulas está comprendido entre 170 y 200 μ y el polvo contiene menos del 1 % de microcápsulas de un diámetro inferior a 75 μ .

5 Se produce un polvo equivalente de paracetamol sustituyendo la aspirina por paracetamol.

10 Pueden prepararse fácilmente microcápsulas de aspirina recubiertas de agente L conteniendo solamente 0,2 % de agente de revestimiento pero se prefieren las que contienen aproximadamente 1 % de agente de revestimiento.

EJEMPLO 60

15 De forma similar a la del Ejemplo 1, se preparan 30 kg de una suspensión que contiene 25 % de feneticilina potásica, 0,25 % de agente de revestimiento I y 74,75 % de agua. Esta suspensión se bombea a un caudal de 30 kg/h a través de una boquilla atomizadora con un diámetro de orificio de 0,9 mm y un ángulo de la boquilla de 45°. La temperatura de entrada es de 100-120°C y la temperatura de salida es de 60-70°C. Después de un tamizado interno, el producto es un polvo sin finos, que fluye libremente, de microcápsulas que contienen 99 % de feneticilina potásica microencapsulada con 1 % de polivinilpirrolidona.

EJEMPLO 61

25 Los siguientes antibióticos de β -lactama son microencapsulados por un procedimiento análogo al del Ejemplo 13:

Cloxacilina

30 Flucloxacilina

414908



- 1 Cefalexina
- Cefaloridina
- Fenoximetilpenicilina cálcica
- Ester ftálico de ampicilina
- 5 Flucloxacilina cálcica
- Flucloxacilina magnésica

EJEMPLOS 62-77

10 Los Ejemplos 61-77 se realizan en un secadero por atomización similar al utilizado en los Ejemplos 15-56 pero provisto de un sistema de recuperación de disolvente. El secadero es previamente equilibrado con vapores de disolvente en la forma habitual.

15 Se prepara una suspensión de un medicamento suspendido (33,33 %), agente de revestimiento disuelto (x %) y cloroformo (hasta 100 %) agregando el medicamento molido a la solución de agente de revestimiento y homogeneizando. La suspensión se bombea hasta la cima de la torre secadora por atomización y se dispersa en una corriente paralela de vapores disolventes calientes a unos 120°C. La temperatura de salida es aproximadamente de 60°C. Se producen unos polvos sin finos, que fluyen libremente:

	<u>Medicamento</u>	<u>Agente de revestimiento</u>	<u>% de agente de revestimiento en las microcápsulas (= 3 x %)</u>
25	Feneticilina potásica	C	5
	Feneticilina potásica	D	5
	Feneticilina potásica	C	2
	Feneticilina potásica	D	2
	Cloxacilina sódica	J	5
30	Nicotinamida	A	5

414908

18



	<u>Medicamento</u>	<u>Agente de revestimiento.</u>	<u>% de agente de revestimiento en las microcápsulas (= 3 x %)</u>
1	Nicotinamida	A	2
5	Hidrocloruro de tiamina	G	5
	Aminofilina	F	5
	Aminofilina	F	2
	Alcofennac	D	5
	Alcofennac	E	2
10	Hexobenidina	A	5
	Xilamida	A	5
	α -metildopa	I	1
	α -metildopa	D	0,75

EJEMPLO 78

15 Se preparan 30 kg de una suspensión que comprende 46 % de trihidrato de ampicilina, 0,46 % del agente de revestimiento N, 2,3 % de almidón y agua hasta 100 %, como se describe en el Ejemplo 1. Esta suspensión se seca por atomización bajo las condiciones del Ejemplo 2 para dar un

20 polvo sin finos, que fluye libremente, que comprende aproximadamente 95 % de trihidrato de ampicilina microencapsulada y 5 % de almidón microencapsulado.

EJEMPLO 79

25 Se secan por atomización como se describe en el Ejemplo 4, 60 kg de una suspensión que comprende 8 % de cloradiazepóxido y 32 % de almidón dispersados en una solución de 0,04 % de agente de revestimiento en agua (hasta 100 %). El producto de este proceso es un polvo constituido por 80 % de almidón microencapsulado y 20 % de medicamento

30 microencapsulado.

- 50 -
414908



1

EJEMPLO 80

5

Se mezcla íntimamente 94,5 % de un polvo de aspirina microencapsulada, 0,5 % de estearato magnésico y 5 % de almidón. El material mezclado se comprime en prensas convencionales mediante un proceso de un solo troquel para producir tabletas de 250 mg, 500 mg y 800 mg. Las tabletas producidas son de buena calidad. Las tabletas de 250 mg se desintegran en 30 segundos en un jugo gástrico simulado. La aspirina microencapsulada utilizada se prepara en la forma descrita en el Ejemplo 59 y comprende 99 % de aspirina y 1 % de proteína hidrolizada.

10

15

Se preparan unas tabletas similares utilizando 1 % de estearato magnésico y 1 %, 2 %, 4 % y 10 % de almidón. El almidón utilizado se encuentra en el mercado con el nombre de "Primojel".

EJEMPLO 81

20

Utilizando técnicas convencionales de formación de comprimidos mediante un solo troquel, se preparan tabletas de las siguientes formulaciones:

	<u>A %</u>	<u>B%</u>	<u>C %</u>
Microcápsulas de paracetamol	93	95	98
Almidón (STA - RX 1500)	6	4	0
Estearato magnésico	1	1	2

25

Las tabletas "A" de 250 mg son de buena calidad y se disuelven en un jugo gástrico simulado en 40 segundos. Las tabletas "C" se disuelven más lentamente. Las microcápsulas de paracetamol están constituidas por 99 % de medicamento y 1 % de proteína hidrolizada (agente de revestimiento L).

30

414908

18



1

EJEMPLOS 82-84

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 6, se preparan las siguientes suspensiones en las que el medicamento es trihidrato de amoxicilina y el agente de revestimiento es el agente K:

5

Ej. n ^o	Peso de agente de revestimiento (kg)	Peso de medicamento (kg)	Agua	Octanol (ml)
82	0,225	45	55 kg	0
83	0,202	40,05	50 l	10
84	0,33	33	41 l	10

10

Las suspensiones se atomizan a través de una boquilla que tiene un orificio de 1 mm de diámetro y un ángulo de atomización de 45°, a un caudal de aire de 115 kg/h, bajo las siguientes condiciones:

15

Ej. n ^o	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de salida (°C)	Tiempo de la operación	Humedad %
82	160-162	71-76	1 h 32 min.	12,2±0,5
83	155-162	65-70	1 h 20 min.	12,2±0,5
84	160	62-64	1 h 7 min.	13,1±0,7

20

Las microcápsulas se recogen solamente de la fracción de la cámara debido a una fragmentación excesiva de las microcápsulas de la fracción del ciclón. La reducción del caudal de aire a 800 kg/h (con reducción del diámetro de la boquilla a 0,9 mm) permite recoger microcápsulas intactas de la fracción del ciclón.

25

EJEMPLO 85

Una mezcla de un polvo de trihidrato de amoxicilina microencapsulada (90 %) (producido como en el Ejemplo 57, 99,25 % de trihidrato de amoxicilina y 0,75 % de polivinilpirrolidona), almidón (8 %) y estearato magnésico (2 %) se com-

30

414908

18



1 prime en una prensa convencional para producir tabletas de 250 mg de buena calidad. Estas tabletas se desintegran en minuto y medio en agua liberando una dispersión fina de partículas de trinidadato de amoxicilina.

5 EJEMPLO 86

Se preparan unas tabletas similares a las del Ejemplo 82 en las que el 0,75 % de polivinilpirrolidona se sustituye por 1,5 % de alcohol polivinílico, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa o gelatina hidrolizada.

10 EJEMPLO 87

Se utiliza una prensa de un solo troquel para preparar tabletas de la siguiente composición a partir de mezclas no comprimidas antes de los ingredientes:

15

Microcápsulas	79 %
Avicel	15 %
Aerosil	0,5 %
Estearato magnésico	1,5 %
Primojel	4 %

20 donde Avicel (marca registrada) es una celulosa microcristalina, Aerosil (marca registrada) es una sílice, Primojel (marca registrada) es un almidón y las microcápsulas son, respectivamente:

- 25 (a) cloxacilina sódica (99 %) microencapsulada con el agente de revestimiento I (1 %) preparada como en el Ejemplo 61.
- (b) flucloxacilina sódica (99 %) microencapsulada con el agente de revestimiento I (1 %) preparada como en el Ejemplo 61.
- 30 (c) una mezcla 2:1 de flucloxacilina cálcica microencapsulada y trihidrato de amoxicilina microencapsulado donde la flucloxacilina sódica (98 %) está recubierta con el agen-

414908

18



1 te de revestimiento I (2 %) y el trihidrato de amoxicilina (99 %) está recubierto con el agente de revestimiento I (1 %).

EJEMPLO 88

5 Se preparan tabletas de 250 mg de trihidrato de ampicilina en un aparato convencional de un solo troquel. La formulación de estas tabletas es la siguiente:

	trihidrato de ampicilina	94 %	} microcápsulas
	agente de revestimiento	0,5 %	
10	estearato magnésico	0,5 %	
	almidón (Primojel)	5 %	

El agente de revestimiento es en cada caso I, J, L, N, K, A y P.

EJEMPLO 89

15 El producto microencapsulado secado por atomización del Ejemplo 6 se carga en una mezcladora y se mezcla durante 8 minutos con 0,5 % de estearato magnésico. La mezcla se transfiere a una máquina Zarasi de llenado de cápsulas y se introduce en cápsulas del nº 2 (dosis de 250 mg).

20 De forma similar los productos de los Ejemplos 7 a 14 y 42 a 78 se introducen en cápsulas del nº 2 o del nº 0 (500 mg).

25 Las cápsulas podrían llenarse sin mezclar previamente con estearato magnésico pero la presencia del lubricante es ventajosa.

EJEMPLO 90

30 El producto microencapsulado secado por atomización del Ejemplo 10 se carga en una mezcladora y se mezcla durante 8 minutos con 0,5 % de estearato magnésico. La mezcla se introduce en un compactador de rodillo mediante un tubo trans-

414908 26 AGO 1975



REIVINDICACIONES

1

1.- Un procedimiento para la preparación de un polvo que comprende microcápsulas, las cuales tienen un diámetro medio comprendido entre $100\ \mu$ y $300\ \mu$ y que comprenden del 94 al 99,9% del antibiótico β -lactama recubierto de 0,1 a 6% de agente de revestimiento cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende formar una suspensión del antibiótico β -lactama en una solución del agente de revestimiento y hacer pasar la suspensión a través de una boquilla atomizadora a una presión de 5 - 15 Kgs/cm² que proporciona la suspensión en forma de gotitas a partir de las cuales se evapora el disolvente en una corriente de aire a una temperatura inicial de 60° - 250° C y separar las microcápsulas precipitadas en la gama de tamaños deseada.

5

10

15

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un polvo que contiene de 0 a 5% de excipientes farmacéuticos convencionales y de 95 a 100% de microcápsulas constituidas por 97,5 a 99,9% de medicamento recubierto de 0,1 a 2,5 % de agente de revestimiento.

20

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un polvo formado esencialmente por microcápsulas constituidas por 98 a 99,8 % de medicamento y 0,2 a 2 % de agente de revestimiento.

25

4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, donde por lo menos el 95 % de las microcápsulas tienen un diámetro comprendido entre $75\ \mu$ y $450\ \mu$.

30

5.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, donde por lo menos el 99 % de las microcápsulas tienen un diámetro comprendido entre 75 y $450\ \mu$ y el diámetro medio de las microcápsulas es de 150 a $250\ \mu$.



1 6.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, donde el medicamento es un antibiótico de β -lactama.

5 7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, donde el antibiótico de β -lactama es trihidrato de ampicilina o trihidrato de amoxicilina.

8.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, donde el disolvente es agua.

10 9.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN POLVO QUE COMPRENDE MICROCAPSULAS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y cinco páginas mecanografiadas.

Madrid, 18 de mayo de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P. D.

25

30