

2 MAYO 1975
- 2 MAYO 1975

435500

P.- 59.918

FA-7507/RT-
-Eisai

Int. Cl.: A61J

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

A nombre de EISAI CO., LTD.

entidad japonesa

establecida en 6-10, 4-chome, Koishikawa, Bunkyo-ku,
Tokyo, Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PREPA-
RADO TERAPEUTICO SOLIDO"

(Clase Internacional A61K)

Esta invención se refiere a una preparación o preparado terapéutico sólido para uso interno, que permanece en el estómago durante un período de tiempo prolongado y que libera, gradualmente, un ingrediente activo contenido en ella, en el jugo gástrico durante su permanencia, habiendo sido preparada dicha preparación por impregnación del ingrediente activo en un cuerpo de envoltente globular vacía o en un grumo granular de pequeño tamaño, de un material que tiene gran flotabilidad.

Es sabido que la parte esencial de una preparación terapéutica, cuando se administra por vía oral, aunque existe una cierta diferencia que depende de una diferencia individual y/o condición fisiológica del paciente que ha de ser tratado, pasa generalmente más allá del estómago hasta el intestino grueso a través del duodeno y hasta el intestino delgado, al cabo de 1 a 2 horas a partir del momento en que dicha preparación fue administrada.

En las condiciones como las mencionadas anteriormente, una preparación terapéutica, cuya actividad farmacológica debe manifestarse en el estómago durante un prolongado período de tiempo, tal como un inhibidor de la secreción ácida gástrica, un neutralizador de los ácidos gástricos y un inhibidor de la anti-

pepsina, así como otras preparaciones médicas que han de ser absorbidas a través de la pared del estómago, no se manifestaría satisfactoriamente al ser administradas por vía oral en una forma de preparación terapéutica acostumbrada. El hecho es inconveniente, debido a que las preparaciones deben ser administradas varias veces en un intervalo de 1 a 2 horas. Además, existe la desventaja de que la porción residual del ingrediente activo que no es liberada en el jugo gástrico desde la preparación administrada mientras se encuentra en el estómago durante sólo un período de tiempo relativamente corto, puede disolverse subsiguientemente en el intestino y producir un efecto secundario perjudicial.

Actualmente, no puede adquirirse en el mercado una preparación terapéutica que supere las desventajas anteriormente mencionadas.

Existe un caso desusado que es conocido, en el que se logra una cierta prolongación de dicho tiempo de retención en el estómago de una preparación terapéutica administrada, cuando se emplea una preparación terapéutica de un tamaño relativamente grande, que tiene un diámetro mayor que el del píloro. Sin embargo, debido a que el diámetro del píloro difiere de uno a otro de los pacientes individuales, y debido a que el tiempo de retención en el estómago de la preparación adminis-

trada es influido en gran manera, por una parte, por el estado fisiológico del estómago bajo tratamiento y, por otra parte, por las características del ingrediente activo contenido en la preparación, este método de administración de la preparación carece de confiabilidad. Además, existe una dificultad para la administración por vía oral de una tableta o cápsula de gran tamaño. Por lo tanto, el método no es apropiado para los fines de utilidad práctica.

10 Como resultado de las amplias investigaciones efectuadas por los presentes inventores para el establecimiento de una preparación terapéutica sólida, que sea capaz de liberar un ingrediente activo contenido en ella, durante un período de tiempo prolongado, cuando la misma se pone en contacto con el jugo gástrico en el estómago, se ha encontrado que la preparación terapéutica proyectada puede ser obtenida por impregnación del ingrediente activo en un cuerpo de envoltente globular vacía o en un grumo granular de pequeño tamaño, de un material que tenga una gran flotabilidad.

20 Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar una preparación terapéutica sólida para uso interno, que permanezca en forma de una suspensión en el jugo gástrico del estómago, durante un período de tiempo prolongado, y que sea capaz de li-

berar gradualmente dicho ingrediente activo en el jugo gástrico, durante todo el tiempo de permanencia.

5 Como se entiende de la explicación anterior, es esencial que la preparación sólida para uso interno de la presente invención, tenga una capacidad de permanecer en suspensión durante un prolongado período de tiempo en el jugo gástrico del estómago, como se ha mencionado anteriormente. La preparación considerada puede ser producida, por lo tanto, bien sea adhi-
10 riéndola adecuadamente como una corteza de recubrimiento que contiene un compuesto farmacológico deseado, sobre las superficies exterior y/o interior de una envolvente vacía, tal como la cápsula convencional blanda o dura, que tiene una densidad aparente inferior a la del
15 jugo gástrico del estómago, o impregnando el ingrediente activo en un grumo granular de pequeño tamaño, de un material que tiene una gran flotabilidad que le permite flotar en el jugo gástrico.

20 En el caso de que se emplee como base portadora o substrato de soporte, una envolvente globular vacía, tal como cápsulas blandas y duras hechas de gelatina, dicha cápsula puede ser recubierta con una corteza mediante la aplicación inmediata sobre la misma de un material de recubrimiento que contiene un ingredien-
25 te activo, o, más usualmente, recubriendo primero dicha

cápsula con un recubrimiento inferior de un polímero de alto peso molecular, tal como un acetato-ftalato de celulosa y un copolímero de ácidos acrílico y metacrílico y, seguidamente, dotándola de una corteza con una capa de recubrimiento, por aplicación sobre la misma de un material de recubrimiento que contiene un ingrediente activo.

En otra realización de la invención, la abertura de una envolvente cóncava profunda, tal como una mitad de dos piezas para formar una cápsula compo- sitiva, se tapona con una tableta plana que contiene un ingrediente activo y se cierra herméticamente con un agente de unión, tal como etilcelulosa disuelta en 1,1,1-tricloroetano.

En una forma de practicar la invención, en la que se emplea un material que tiene una flotabi- lidad suficiente para que flote en el jugo gástrico, un grumo granular poroso de tamaño relativamente pequeño, hecho de poliestireno esponjoso, o un cereal expandido, tal como arroz expandido y maíz expandido, se recubre de una corteza, con una delgada capa que contiene un ingrediente activo para formar una masa sólida compuesta, la cual es capaz de flotar en el jugo gástrico del es- tómag.

En otras realizaciones de la invención,

se puede preparar una masa sólida vacía, con un material que contiene un ingrediente activo, o se puede preparar una espuma de un material que contiene un ingrediente activo, la cual es capaz de flotar en el jugo gástrico.

5

Una de las características de la preparación farmacéutica de la invención que merece la pena considerarse, reside en su duración aumentada en el estómago cuando flota en el jugo gástrico después de haber sido administrada, independiente de la diferencia individual entre los pacientes bajo tratamiento, del estado fisiológico de los estómagos, de las naturalezas de los contenidos del estómago con los que se encuentra la preparación, y similares, y la otra de las características reside en el hecho de que la velocidad de liberación del ingrediente activo desde dicha preparación mientras está flotando en el jugo gástrico, puede ser controlada a discreción mediante una alteración adecuada de la formulación de la preparación y/o del método de aplicación del material de recubrimiento.

10

15

20

Un efecto beneficioso adicional que puede conseguirse mediante la preparación farmacéutica de la invención, es el hecho de que la flotación pretendida y la liberación gradual del ingrediente activo contenido en la preparación en el jugo gástrico, se puede con-

25

terísticas mostradas en la siguiente tabla:

Tabla 1

5	Cápsulas	Pesos totales (mg)	Volúmenes (ml)	Pesos específicos aparentes
	No, 3	200	0,403	0,496
	No. 2	280	0,568	0,493
	No. 1	330	0,711	0,464

10

Método de administración:

Tres cápsulas recubiertas fueron administradas, respectivamente y ordenadamente, por vía oral, junto con 100 ml de agua, a las personas del sexo masculino, normales y adultas, A, B y C, de las siguientes características físicas, habiendo tomado las personas, 30 minutos antes de recibir la administración, una comida convencional compuesta por 100 g de puré de judías, 100 g de carne muy hervida, un trozo de escabeche y 200 g de arroz hervido.

15

20

25

22.4.75

tran las respectivas vistas en sección de las realizaciones típicas de las preparaciones acabadas de la invención.

5 Ejemplo 1.

Las superficies exteriores de las cápsulas duras número 1 descritas en la Japanese Pharmacopoeia, 8ª edición, se pulverizan mediante una pistola pulverizadora, con un material de recubrimiento líquido consistente en 5 partes de un copolímero de acetato-ftalato de
10 celulosa, 20 partes de alcohol etílico y 75 partes de acetona, para producir por cada cápsula 15 mg de un recubrimiento inferior o primera capa.

Las cápsulas recubiertas se vuelven a recubrir, seguidamente, con una mezcla líquida de 0,5 partes de bromuro de propantelina, 3 partes de etilcelulosa, 1,5 partes de hidroxipropilcelulosa, 70 partes de
15 1,1,1-tricloroetano y 25 partes de alcohol etílico, utilizando una pistola pulverizadora y sobre una bandeja de recubrir usual, para producir una capa de recubrimiento que contenía 5 mg del bromuro de propantelina por cápsula.
20

Las cápsulas recubiertas resultantes son capaces de flotar en el jugo gástrico, y desde la cápsula flotante se disuelve gradualmente el bromuro de pro
25

pantelina en el jugo gástrico, durante un período de tiempo prolongado.

La figura 1 de los dibujos que se acompañan, muestra una vista en sección de dicha cápsula recubierta, en la que 1 es la cavidad, 2 es el cuerpo de la cápsula, 3 es la primera capa o recubrimiento inferior consistente en un copolímero de acetato-ftalato de celulosa, y 4 es la capa o recubrimiento final de etilcelulosa-hidroxiopropilcelulosa que contiene el bromuro de propantelina.

Ejemplo 2.

Grumos pequeños, de forma oval, de espuma de poliestireno, teniendo cada uno de ellos unas dimensiones aproximadas de 6 mm x 9 mm de diámetro, se recubren con aproximadamente 5 mg por grumo de una primera capa de azúcar, por tratamiento con un jarabe al 67%. Los grumos resultantes provistos de una corteza de azúcar se recubren, seguidamente, utilizando una pistola pulverizadora y un lecho fluidificado, con una mezcla líquida consistente en 0,5 partes de clorhidrato de benactina, 2,5 partes de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, 2 partes de almidón de maíz y 95 partes de una mezcla de acetona y de alcohol etílico en proporciones iguales en volumen, para producir la capa final sobre los gr

mos, cada uno de los cuales lleva aproximadamente 2 mg de clorhidrato de benacticina.

5 Los productos así obtenidos son capaces de flotar en el jugo gástrico durante un prolongado período de tiempo, mientras liberan gradualmente en el ju go gástrico el clorhidrato de benacticina por disolución desde dicho recubrimiento o capa de acabado.

10 La figura 2 que se acompaña, muestra una vista en sección del producto recubierto de este ejemplo, en el que 5 es el elipsoide de espuma de poliestireno, 6 es la primera capa de azúcar, y 7 es la capa final con sistente en el clorhidrato de benacticina, el copolí- mero de hidroxipropilmetilcelulosa-ftalato y el almidón de maíz.

15

Ejemplo 3.

20 Los granos de arroz expandidos obtenidos por un método convencional de expandir granos de arroz humedecidos, por la acción del calor, se recubren con un jarabe de azúcar al 67%, mediante una bandeja de re- cubrimiento, para producir una primera capa de azúcar sobre los granos de arroz expandidos, llevando cada uno de ellos aproximadamente 2 mg de azúcar. Los granos de arroz se recubren, después, por un método de pulveriza- ción en bandeja, con una solución de acetona que ha sido

25

5 preparada por disolución de dos partes de un copolímero de ácido acrílico-ácido metacrílico en 98 partes de acetona, para producir una capa intermedia de capa de recubrimiento que pesa aproximadamente 3 mg por grano de arroz de dicho copolímero de ácido acrílico-ácido metacrílico.

10 Los granos recubiertos así obtenidos se tratan, seguidamente, con un material de recubrimiento líquido consistente en 0,5 partes de clorhidrato de benacticina, 3,5 partes de un jarabe de azúcar al 67%, 6 partes de óxido de titanio, 5 partes de etilcelulosa y 85 partes de 1,1,1-tricloroetano, para producir un recubrimiento final sobre los granos de arroz expandidos, cada uno de los cuales lleva aproximadamente 2 mg de 15 clorhidrato de benacticina.

20 Los granos recubiertos resultantes son capaces de flotar en el jugo gástrico durante un prolongado período de tiempo, mientras liberan gradualmente en el jugo gástrico el clorhidrato de benacticina que se disuelve desde los granos.

25 La figura 3 que se acompaña, muestra una vista en sección del producto recubierto de este ejemplo, en la que 8 es el grano de arroz expandido, 9 es la primera capa de azúcar, 10 es la capa de recubrimiento intermedia del copolímero de ácido acrílico-ácido metacrílico, y 11 es la capa de recubrimiento final consistente

en el clorhidrato de benacticina, azúcar, óxido de titanio y etilcelulosa.

Ejemplo 4.

5 Piezas de envolvertes cóncavas de los mismos tamaños, teniendo cada una de ellas el peso de 150 mg, se forman por moldeo bajo presión con una mezcla en polvo consistente en 5 partes de bromuro de propantelina, 10 partes de azúcar refinada pulverizada finamente, 85 partes de etilcelulosa pulverizada y una minúscula cantidad de estearato de magnesio.

15 Cada par de las envolvertes resultantes, se disponen de tal modo que las aberturas de las dos piezas estén en contacto una frente a la otra, y, seguidamente, se unen las dos piezas en un cuerpo solidario, con un agente de unión que contiene etilcelulosa al 10% disuelta en 1,1,1-tricloroetano, para formar las cápsulas que tienen un hueco interior. Los huecos interiores individuales de éstas se ajustan de manera que encierren un volumen mayor de la mitad del volumen total de las cápsulas acabadas respectivas.

25 Las cápsulas así obtenidas tienen la capacidad de flotar en el jugo gástrico durante un prolongado período de tiempo, mientras liberan gradualmente en el jugo gástrico el bromuro de propantelina que se di-

suelve desde dichas cápsulas acabadas.

La figura 4 que se acompaña, muestra una vista en sección de la cápsula resultante de acuerdo con este ejemplo, en la que 12 es el hueco interior, 13 es la unión de etilcelulosa y 14 es el cuerpo de la cápsula consistente en bromuro de propantelina, azúcar refinado finamente pulverizado, etilcelulosa finamente pulverizada y estearato de magnesio.

10 Ejemplo 5.

Se preparan tabletas discoidales planas, que pesan cada una de ellas aproximadamente 30 mg, prensando en los moldes una mezcla en polvo junto con una pequeña cantidad de estearato de calcio como aditivo, 15 habiendo sido preparada dicha mezcla en polvo con una granulometría de 50-150 micras, mediante secado por pulverización de una mezcla líquida que contiene 18 partes de bromuro de propantelina, 2 partes de etil celulosa y 80 partes de 1,1,1-tricloroetano.

20 Separadamente, las superficies exteriores de las semipiezas de las cápsulas duras número 4 prescritas en la Japanese Pharmacopoeia, 8ª edición, se recubren por pulverización mediante una pistola pulverizadora, con una solución de hidroxipropilmetilcelulosa-ftalato para producir las semipiezas recubiertas para las 25

cápsulas, llevando cada una de ellas 20 mg del material de recubrimiento.

5 Cada una de las aberturas de dichas semi-piezas recubiertas se taponan con las tabletas planas anteriormente mencionadas, y la separación entre la zona de contacto de la pieza y la tableta que hace de tapón se cierra herméticamente con un agente de cierre hermético compuesto por una solución de etilcelulosa al 10% en 1,1,1-tricloroetano.

10 Las preparaciones estructurales resultantes poseen flotabilidad, mediante la cual las preparaciones han de ser mantenidas en el jugo gástrico durante un prolongado período de tiempo, mientras se libera gradualmente desde ellas el bromuro de propantelina como ingrediente activo, en el jugo gástrico.

15 La figura 5 que se acompaña, muestra una vista en sección de la preparación resultante de este ejemplo, en la que 15 es el hueco interior, 16 es la semipieza de la cápsula dura número 4, 17 es la corteza del recubrimiento de hidroxipropilmetilcelulosa-ftalato, 18 es la porción unida con la etilcelulosa, y 19 es la tableta en forma de disco que consiste en una mezcla de bromuro de propantelina, etilcelulosa y estearato de calcio.

25

Ejemplo 6.

Las superficies exteriores de la cápsula dura número 3 prescrita en la Japanese Pharmacopoeia, 8ª edición, se recubren con un copolímero de ácido acrílico y ácido metacrílico, para obtener un primer recubrimiento, pesando cada uno de dichos recubrimientos 10 mg.

Las cápsulas vacías recubiertas que constituyen los núcleos, se cubren con películas de gelatina, utilizando el procedimiento de revestimiento empleado convencionalmente para la preparación de cápsulas blandas, habiendo sido obtenidas dichas películas de gelatina a partir de una solución acuosa de gelatina consistente en 35 partes de gelatina, 5 partes de glicerina, 2,5 partes de colorante amarillo para alimentación número 4 (Tartrazina) prescrito por el Ministerio Japonés de Higiene y Salud, que empleaba como sustituto de un ingrediente farmacéuticamente activo, 7,5 partes de glucosa y 50 partes de agua para producir 150 mg del recubrimiento de gelatina por cápsula. Las cápsulas recubiertas se mantienen a 60°C durante 60 minutos, para el envejecimiento o curado de las películas.

Las preparaciones recubiertas así obtenidas tienen la flotabilidad mediante la cual las preparaciones han de permanecer en el jugo gástrico durante un

período de tiempo prolongado, mientras el jugo es coloreado gradualmente de amarillo, debido a la sucesiva liberación del material colorante como indicador, en lugar de un ingrediente activo.

5 La figura 6 que se acompaña, muestra una
vista en sección del producto obtenido en este ejemplo,
en la que 20 es la cápsula dura número 3, 21 es la primera
cana del copolímero de ácido acrílico y ácido metacrílico,
22 es el recubrimiento de gelatina, glicerina,
10 colorante amarillo para alimentación número 4 (Tartrazina)
y glucosa.

 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Janón,
el 12 de Marzo de 1974, bajo el Nº 27.673/74, se acoge a los
beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad
15 Industrial.

20

REIVINDICACIONES

 Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de
25 Patente de Invención en España, por VEINTE años, son
los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

22.4.75

5 1^a.- Un procedimiento para la obtención
de un preparado terapéutico sólido, para uso interno,
que es capaz de flotar en el jugo gástrico y que puede
permanecer en el estómago durante un prolongado período
de tiempo y liberar gradualmente el ingrediente terapéu-
ticamente activo contenido en ella dentro del jugo gás-
trico, durante su permanencia, caracterizado porque el
ingrediente activo se impregna en un cuerpo de envolven-
te globular vacía o en un grumo granular de pequeño ta-
maño, de un material que tiene una gran flotabilidad.

10 2^a.- Un procedimiento según la reivindica-
ción 1^a, en el que se aplica una corteza compuesta, con-
sistente en una acumulación de un primer recubrimiento y
un recubrimiento final, sobre la superficie exterior de
15 una envoltente globular vacía, siendo dicho primer recu-
brimiento una capa de copolímero de acetato de celulosa-
ftalato, y siendo dicho recubrimiento final una capa
de etilhidroxipropilcelulosa en combinación con un agen-
te activo.

20 3^a.- Un procedimiento según la reivindica-
ción 1^a, en el que se aplica una corteza compuesta, con-
sistente en una acumulación de un primer recubrimiento
y un recubrimiento final, sobre la superficie exterior
de un grumo de pequeño tamaño de espuma de poliestireno,
25 que tiene un peso específico aparente bajo, siendo dicho

rato de calcio, y está sostenida en la abertura de una envolvente cóncava profunda hecha de hidroxipropilmetil celulosa-ftalato.

5 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que dicha preparación sólida se produce por recubrimiento de una envolvente globular vacía, con una corteza compuesta, consistente en una acumulación de un primer recubrimiento de copolímero de ácido acrílico y ácido metacrílico, y un recubrimiento final consistente en gelatina, glicerina, un agente terapéutica-
10 mente activo y glucosa; siendo dicha envolvente globular vacía una cápsula dura empleada convencionalmente para uso interno con fines terapéuticos.

15 8ª.- Un procedimiento para la obtención de un preparado terapéutico sólido.


Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

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

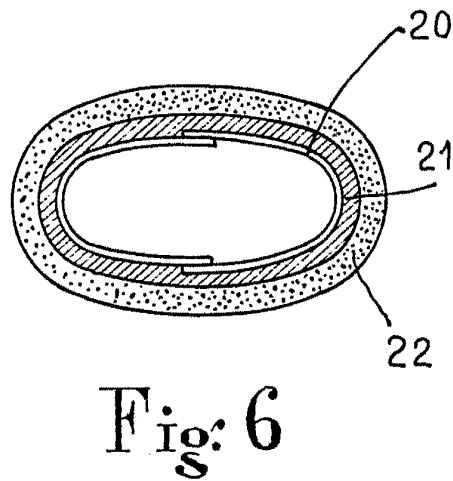
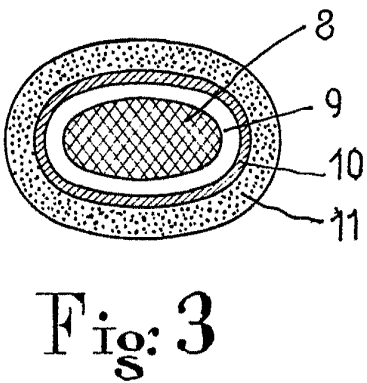
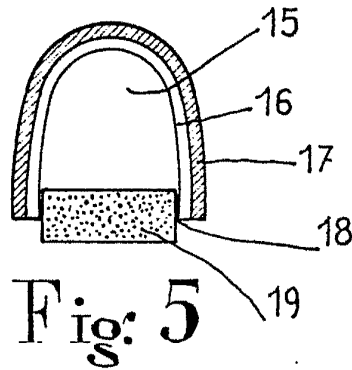
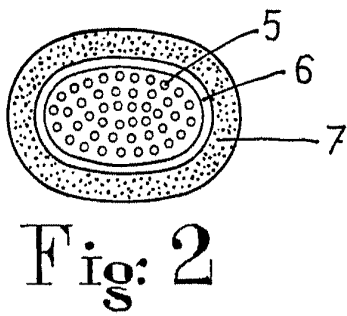
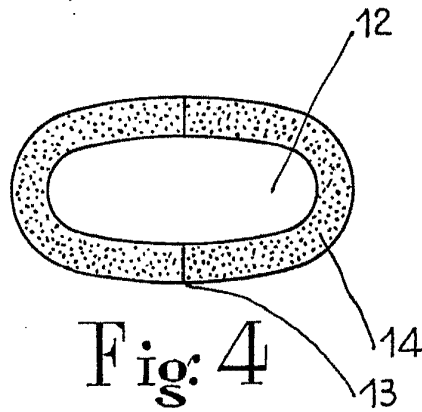
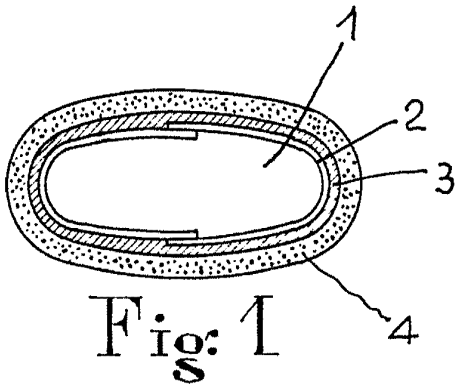
Madrid,
P.A.

22 MAYO 1975

25

Alberto de Eizaguru
For Feder 

22.4.75



ESCALA VARIABLE

Alberto ~~de~~ ~~invenzione~~
Per ~~l'opera~~