



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	19 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		439.074	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
9204/74	4.7.74	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS CON PROPIEDADES MEJORADAS DE RESORCION ENTERAL.

71 SOLICITANTE (S)

SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

Joachim Franz

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

PATENTE DE INVENCION

Case 100.4195

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS CON PROPIEDADES MEJORADAS DE
RESORCION ENTERAL.

=====

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente
en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con un
procedimiento para preparar una composición farmacéutica
que se compone de agregados con un diámetro de a lo sumo
20.000 A², conteniendo:

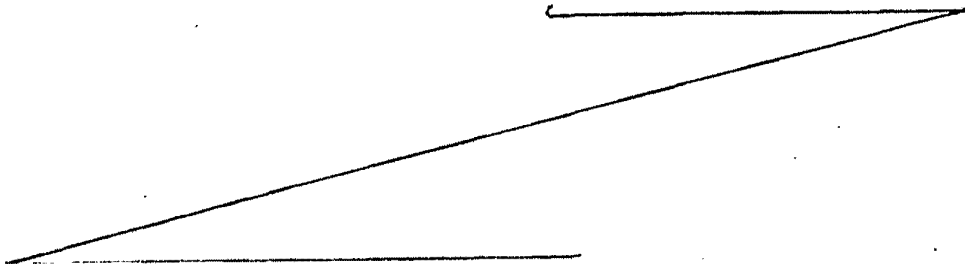
5

el componente a) que contiene por lo menos un agente acti
vo farmacéuticamente aceptable, y

el componente b) que contiene por lo menos un emulsi-
ficante farmacéuticamente aceptable,
teniendo el componente b) un valor BHL (balance hidro-
fílico/lipofílico) medio de 10 a 30 y hallándose pre-
5 sente en una cantidad más de 10 veces mayor por peso
que la del componente a).

El componente a) preferentemente es un
agente activo que es difícilmente absorbible dentro de
la corriente sanguínea al ser aplicado entéricamente,
10 por ej. por vía oral. Tales agentes activos difícil-
mente absorbibles son los que son absorbidos por el
cuerpo a un porcentaje de absorción cumulativo de hasta
45 % a lo más, por ej. en cantidades inferiores al 35 %
o aun inferiores al 25 %, como lo indican los ensayos
15 usuales. Por ejemplo, en un ensayo se aplica el material
p.o. en una solución acuosa al 0,008 % peso/volumen
aprox. a la rata con fístula biliar. El porcentaje
cumulativo de eliminación del material en la bilis y en
la orina se mide en la forma usual.

20 La dosis de material que se va a aplicar
se selecciona de tal modo que el porcentaje cumulativo
de absorción quede substancialmente nivelado después
de 48 horas. En el mismo ensayo también se determina
en la forma usual el grado inicial de eliminación del



material, por ej. en la bilis.

La presente composición exhibe propiedades de absorción mejoradas, como lo demuestran los ensayos usuales, por ej. por un porcentaje cumulativo de absorción y grado inicial de absorción mayores en el ensayo antes indicado de lo que podría esperarse para tales composiciones.

Por lo tanto, las composiciones presentes están indicadas para usarse con agentes activos en el tratamiento de la jaqueca o hipertensión o posiblemente con analgésicos o antibióticos cuando se desean obtener altos valores del contenido en la corriente sanguínea tan rápidamente como sea posible.

Los ejemplos del componente a) incluyen compuestos conteniendo nitrógeno, es decir compuestos de alto peso molecular, especialmente heterocíclicos, por ej. derivados del ácido lisérgico, alcaloides tales como los alcaloides del cornezuelo de centeno o los derivados de alcaloides sintéticos o semisintéticos, por ej. ergoleno. Los ejemplos preferidos son: ergotamina o derivados del ácido lisérgico, sintéticos o semisintéticos, por ej. derivados hidrogenados de alcaloides del cornezuelo de centeno, por ej. dihidroergotoxina, dihidroergocristina y el derivado 13-bromo de la misma, dihidroergonina, dihidroergocriptina, dihidroergotamina y el derivado 13-bromo de -----

la misma, dihidroergocornina y dihidroergovalina.

Otros ejemplos incluyen compuestos de peso molecular bajo tales como los derivados de dopamina, por ej. los derivados de dopamina de doble molécula.

5 Un ejemplo de un derivado de dopamina es N,N'-(2-metil-4,5-dihidroxifenetil)hexametilenodiamina o N,N'-bis{6-[(3,4-hidroxifenil)etilamino]hexil}-hexametilenodiamina.

10 El contenido de agente activo puede naturalmente variar considerablemente y puede ajustarse a la dosis deseada dependiendo del tipo de agentes activos usados y de la condición que se va a tratar, la cantidad que se ha de aplicar por unidad de dosis y el tipo de composición.

15 Sin embargo, con el fin de obtener un resultado terapéutico específico, la cantidad de agente activo que se aplique por dosis en la composición de la invención puede ser más pequeña que la cantidad del mismo agente activo en una de las formulaciones hasta ahora
20 usadas, requerida para la obtención de un resultado igual. En el caso de la forma de dosis única, el componente a) puede ascender hasta el 5 %, por ej. hasta el 2,5 % por peso en el caso de preparaciones sólidas, y en el caso de preparaciones líquidas hasta el 1 % por

peso de la composición. Por ejemplo, el componente a) en soluciones para gotas preferentemente asciende a entre 0,05 % y 0,6 % y en tabletas y cápsulas preferentemente entre 0,2 % y 4,0 %, especialmente 0,2 y 2,5 %, por ej. de 0,4 a 2,5 %.

El valor B.H.L. (balance hidrofílico/lipofílico) del componente b) es una medida para la porción relativa de grupos hidrofílicos en una molécula de emulsificante [véase Pharm.Act.Helv. 44, 9 (1969) y H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, página 263, Editio Cantor KG. 1971].

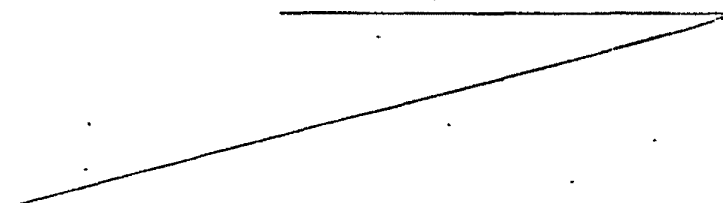
Se prefiere usar uno o más emulsificantes fisiológicamente tolerables con un valor B.H.L. medio de 10 a 20, especialmente 12 a 16. Para la producción de composiciones sólidas se prefiere usar emulsificantes o mezclas de emulsificantes que son sólidas a temperatura ambiente. Ejemplos de emulsificantes fisiológicamente tolerables, adecuados, del grupo de los tensidos no ionogénicos son los tensidos del tipo de los ésteres de ácidos grasos polihidroxi-alcohólicos o los éteres polihidroxi-alcohólicos con polialcoholes o alcoholes cíclicos o alifáticos superiores con propiedades emulsificantes, tales como los productos de polimerización de óxido de

etileno y óxido de propileno o propilenglicol. Ejemplos de ésteres de ácidos grasos polihidroxi-alcohólicos adecuados son inter alia: ésteres de ácidos grasos de sorbitana polietilenglicólica, por ej. monoestearato de polioxi-etilen-4-sorbitana, tal como Tween[®] 61 (Atlas Chemical Industries), ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, por ej. estearato de polioxi-etileno-10 tal como Myrj[®] 52 (Atlas Chemical Industries), estearato de polietilenglicol-400 DAB7, ésteres de ácidos grasos de glicerina polioxi-etilenglicólica, por ej. aceite de ricino polioxi-etilénico, tal como Cremophor[®] EL (Bad. Anilin u. Soda-fabrik). Ejemplos de éteres polihidroxi-alcohólicos de alcoholes superiores, adecuados, son inter alia los éteres polihidroxi-alcohólicos de alcoholes grasos superiores, por ejemplo éter polioxi-etileno-20-cetílico, tal como Brij[®] 56 (Atlas Chemical Industries), alcoholes de lanolina etoxilados (por ej. con 16 moléculas-gramo de óxido de etileno, tal como Solulan[®] 16 (American Cholesterol Comp.) o polihidroxi-alcoholes esterificados con colesteroína, por ej. colesteroína etoxilada con aprox. 24 moléculas-gramo de óxido de etileno, tal como Solulan[®] C 24 (American Cholesterol Comp.). Productos de polimerización oxi-etilenoxi-propilénicos adecuados son, por ejemplo, los productos de polimerización con un peso molecular medio de aprox. 1.000 a 10.000, por ej. un polímero oxi-etilenoxi-

propilénico conteniendo 40 % de polioxietileno y con un peso molecular medio de aprox. 2.900, tal como Pluronic[®] L 64 (Wyandotte Chemicals), un polímero oxi-etilenoxi-propilénico con un peso molecular medio de aprox. 3.500, tal como Pluronic[®] P 65 (Wyandotte Chemicals) o un polímero oxi-etilenoxi-propilénico conteniendo 80 % de polioxietileno y con un peso molecular medio de aprox. 8.700, tal como Pluronic[®] F 68 (Wyandotte Chemicals). Los grupos alquilo en los dialquil-sulfosuccinatos pueden contener de 4 a 10 átomos de carbono. Una sal adecuada es una sal de metal alcalino, por ej. sodio. Un ejemplo preferido de un dialquil-sulfosuccinato es el dioctil-sulfosuccinato de sodio, tal como Aerosol[®] OT (American Cyanamid Co.).

Puede ser conveniente usar diferentes tipos de emulsificantes dependiendo de las propiedades químicas y físicas, tamaño de la molécula y forma del componente a) usado y del componente c) mencionado a continuación.

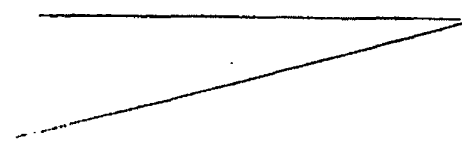
Cuando se usan alcaloides del cornezuelo de centeno o derivados de ácido lisérgico, sintéticos o semisintéticos, entonces es particularmente conveniente usar polihidroxi-alcoholes eterificados con colesteroína, por ej. colesteroína etoxilada con aprox. 24 moléculas-gramo de óxido de etileno.



También es conveniente usar polímeros oxi-etilenoxi-propilénicos, por ej. Pluronic[®] L 64 o Pluronic[®] P 65 o mezclas de emulsificantes conteniendo polímeros oxi-etilenoxi-propilénicos.

5 También son adecuados los ésteres de ácidos grasos polietilenglicólicos, por ej. estearato de polioxietileno-40 o estearato de polietilenglicol-400 DAB7.

10 Las cantidades de emulsificante que se usen pueden variar dependiendo del emulsificante usado, especialmente sus propiedades químicas y físicas, del tipo y cantidad de adyuvantes usados, del tipo de agentes activos usados y del grado de mejora en la absorción que se desee. El límite superior de la cantidad de emul-
15 sificante que se use dependerá naturalmente de la tolerabilidad fisiológica de dicho emulsificante, tomando en consideración la duración de tratamiento proyectada y la frecuencia de aplicación. Los componentes en la
20 composición se hallan presentes preferentemente en tales cantidades que la cantidad total del componente b) no exceda 50 mg/unidad de dosis. La proporción de cantidad total de componente b) y componente a) puede ser, por ejemplo, de 10 : 1 a 50 : 1, preferentemente 20 : 1 a
25 30 : 1. En las formas de aplicación anhidras, la cantidad total de emulsificante puede ascender hasta el



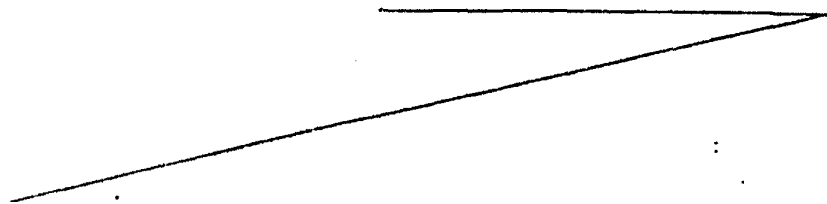
60 %, por ej. en preparaciones de dosis única preferente-
mente entre 20 % y 50 %. En composiciones conteniendo
agua, la concentración del componente b) conveniente-
mente es entre la concentración de micelas crítica
5 (CMC) y la concentración de adición máxima (CAM) de los
emulsificantes usados. La cantidad total del componente
b) en formas de aplicación conteniendo agua preferente-
mente es entre 1 % y 5 %.

Los agregados pueden contener conveniente-
10 mente como componente c) otro soporte farmacéutico,
preferentemente un soporte lipóide. El componente c)
preferentemente se halla presente en una cantidad 25
veces mayor o especialmente hasta 10 veces mayor que
la cantidad de componente a) presente.

15 Materiales de soporte lipóides que pue-
den usarse son, por ejemplo, los alcoholes inferiores
monovalentes o polivalentes esterificados parcialmente
o completamente con ácidos carboxílicos alifáticos supe-
riores, preferentemente alcoholes de 2-3 átomos de
20 carbono, especialmente glicerina o propilenglicol, o
condensados de los mismos, por ej. poliglicerinas. Para
la producción de composiciones sólidas es conveniente
usar materiales de soporte lipóides que son sólidos a
temperatura ambiente, y para la producción de prepara-
25 ciones medicinales líquidas, materiales de soporte

lipoides, líquidos, o mezclas de materiales de soporte lipoides, sólidos y/o líquidos, que sean líquidas a temperatura ambiente. Materiales de soporte lipoides sólidos especialmente adecuados son los alcoholes esterificados solo parcialmente, especialmente diglicéridos y monoglicéridos saturados. Los ácidos carboxílicos alifáticos contenidos en los ésteres sólidos pueden contener preferentemente 12 a 20 átomos de carbono y pueden ser de cadena lineal o ramificados y/o hidroxilados. Especialmente adecuados para la producción de preparaciones medicinales líquidas son los alcoholes completamente esterificados, especialmente triglicéridos, por ej. ésteres de ácidos carboxílicos no saturados o ácidos carboxílicos saturados, conteniendo preferentemente de 8 a aprox. 12 átomos de carbono. Ejemplos de ésteres adecuados son inter alia los monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos de ácidos grasos saturados o no saturados, por ej. monolaurato, monomiristato, monooleato o monoricinoleato de glicerina, aceite de cacahuete, mezclas de triglicéridos aceitosos de ácidos grasos vegetales saturados conteniendo de 8 a 12 átomos de carbono o ésteres propilenglicólicos, por ej. monoestearato de propilenglicol.

La porción de la composición que no forma parte del agregado puede contener otros diluyentes o



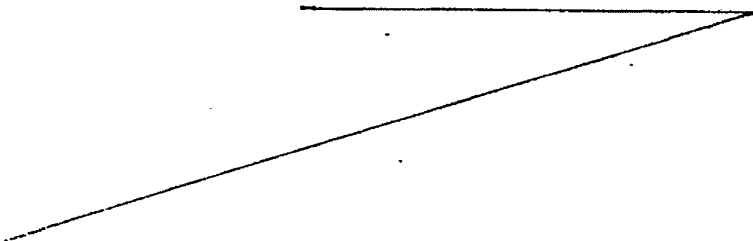
soportes farmacéuticos [componente d)] que no impidan la formación de los agregados conteniendo el agente activo y emulsificante, o que no menoscaben la estabilidad de los agregados resultantes.

5 Por ejemplo, es conveniente añadir alcoholes monovalentes o polivalentes, fisiológicamente tolerables, hidrosolubles, sólidos o líquidos. Ejemplos de alcoholes adecuados son: etanol, propilenglicol, glicerina, alcoholes de azúcar y polietilenglicoles con un peso

10 molecular medio de, por ejemplo, 300 a 10.000. La adición de polialcoholes, por ej. polietilenglicol, que fomenta la solubilización de los agentes activos que son difícilmente solubles en agua, es particularmente deseable cuando la mezcla de emulsificantes que se usa

15 no contiene polímeros oxi-etilenoxi-propilénicos o solamente cantidades pequeñas de los mismos. Para la producción de formas de aplicación líquidas se prefiere añadir alcoholes líquidos, por ej. alcoholes monovalentes o polivalentes inferiores y/o polietilenglicoles con

20 pesos moleculares medios inferiores a 2.000, preferentemente entre 300 y 1.500. Para las preparaciones medicinales sólidas es conveniente usar alcoholes que sean sólidos a temperatura ambiente, por ej. alcoholes de azúcar y/o polietilenglicoles con pesos moleculares



medios superiores a 1.800, preferentemente entre 2.000 y 10.000, especialmente 5.000-7.000.

La porción de la composición que comprende los polialcoholes y emulsificantes puede componerse de uno o varios polialcoholes no emulsificantes, preferentemente polietilenglicoles, y uno o varios tensidos no iónicos del tipo de éster de ácido graso polihidroxi-alcohólico, preferentemente ésteres de ácido graso de sorbitana polioxietilénica, y/o del tipo de alcohol superior etoxilado, preferentemente colesteroína etoxilada, y/o dialquil-sulfosuccinatos, o puede consistir de polialcoholes con propiedades emulsificantes, tales como polímeros de polioxietileno-polioxipropileno, facultativamente en mezcla con uno o varios de los tensidos arriba mencionados y/o polialcoholes no emulsificantes. Especialmente adecuada es una combinación de colesteroína etoxilada y polietilenglicoles y/o polímeros de polioxietileno-polioxipropileno.

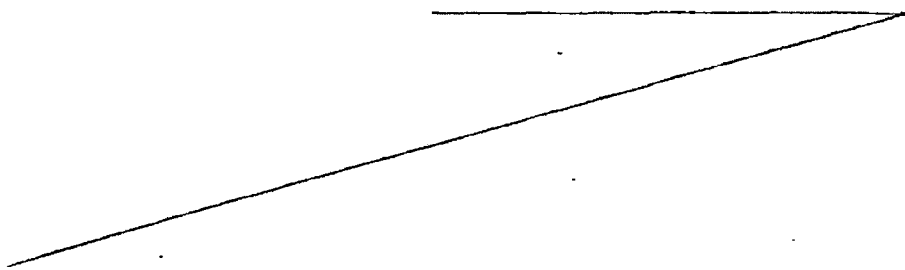
Las composiciones de la invención conteniendo agua pueden contener entre 20 % y 95 %, por ej. hasta 90 %, preferentemente entre 30 % y 70 %, por ej. entre 30 % y 50 % por peso de agua y facultativamente otros adyuvantes. El contenido de alcohol o polihidroxi-alcohol del líquido acuoso puede ser, por ejemplo, entre 0 % y 50 %, preferentemente entre 20 % y 40 % por peso

de la formulación.

Las preparaciones líquidas anhidras pueden contener los agregados conteniendo el agente activo y emulsificante, finamente distribuidos en un material
5 de soporte líquido soluble en agua y/o dispersible en agua, consistente de uno o varios soportes líquidos y facultativamente otros adyuvantes. Materiales de soporte líquidos adecuados son especialmente los alcoholes polivalentes o monovalentes inferiores, fisiológicamente tolerables, y/o polietilenglicoles líquidos, por ej.
10 polietilenglicoles con pesos moleculares medios inferiores a 2.000.

Las composiciones líquidas pueden contener como componentes adicionales, otros adyuvantes farmacéuticos, por ej. agentes de conservación y aromatizantes y materiales buffer. Las preparaciones líquidas
15 pueden contener otros materiales sólidos solubles en agua y/o dispersibles en agua, fisiológicamente tolerables, especialmente cuando se van a preparar como formas de dosificación sólidas.
20

Las preparaciones medicinales sólidas de la invención contienen los agregados conteniendo el agente activo y emulsificante, en forma finamente distribuida en un material de soporte que se forma de

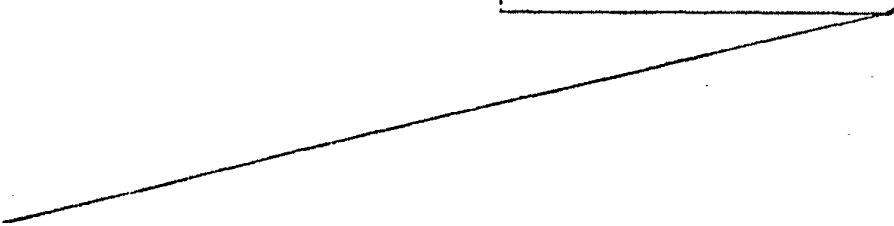


uno o varios materiales sólidos solubles en agua y/o dispersibles en agua y facultativamente otros adyuvantes farmacéuticos.

5 Materiales sólidos solubles en agua, fisiológicamente tolerables, son, por ejemplo: polietilenglicoles que sean sólidos a temperatura ambiente, preferentemente polietilenglicoles con un peso molecular medio entre aprox. 2.000 y 10.000, preferentemente entre 5.000 y 10.000, polivinilpirrolidonas,
10 polímeros de oxi-etilenoxi-propileno sólidos en exceso, azúcares, por ej. lactosa, alcoholes de azúcar, por ej. manita o sorbita, y carboximetilcelulosa.

15 Los materiales sólidos dispersibles en agua preferentemente se usan en forma de polvos finamente dispersos, los que debido a su gran superficie son capaces de absorber los agregados finamente distribuidos conteniendo el agente activo y emulsificante.

20 Materiales sólidos adecuados son, por ej., materiales de soporte orgánicos y/o inorgánicos, dispersibles en agua, que no se hinchan y que son fisiológicamente tolerables, en cuanto no ligen irreversiblemente los agentes activos usados. Materiales de soporte inorgánicos adecuados son, por ej. los fosfatos dicálcicos o ácidos silícicos altamente dispersos con
25 un volumen ligeramente apretado preferentemente entre



250 y 1000 cc/100 g, especialmente ácido silícico precipitado en húmedo.

Dependiendo de la formulación deseada, las preparaciones medicinales sólidas pueden contener como componentes adicionales otros adyuvantes farmacéuticos fisiológicamente tolerables, por ej. agentes de conservación y aromatizantes y cualesquier adyuvantes para tabletas deseados que generalmente se usan en la producción de tabletas o cualesquier masas para supositorios deseadas que se usan en la producción de supositorios.

Los agregados presentes conteniendo el agente activo pueden tener un diámetro de hasta 20.000 Å, preferentemente entre 100 y 10.000 Å, especialmente inferior a 2.000 Å o superior a 400 Å.

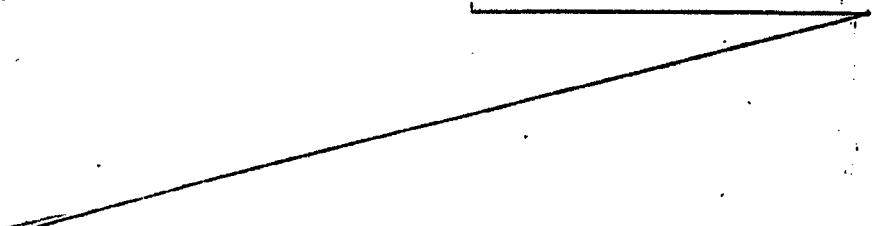
En las preparaciones medicinales acuosas, la distribución de los agregados conteniendo el emulsificante y agente activo, en el líquido acuoso preferentemente es tan fina que se obtienen líquidos transparentes o ligeramente opalescentes. El diámetro de los agregados conteniendo el agente activo y emulsificante preferentemente es inferior a 2.000, especialmente inferior a 1.000 Å.

Las composiciones líquidas o sólidas, anhidras, de la invención son preparaciones secas o

preparaciones líquidas que contienen los agregados
conteniendo el agente activo, preferentemente tan
finamente distribuidos, que al ser puestos en un medio
acuoso rápidamente proporcionan un líquido transparente
5 o ligeramente opalescente, en donde se solubiliza
el agente o agente activos, difícilmente absorbibles,
en forma de agregados finamente distribuidos conteniendo
el agente activo y emulsificante.

Las nuevas composiciones de la invención
10 pueden ser líquidas o sólidas y se aplican preferentemente
por vía oral. Las composiciones líquidas de la
invención pueden aplicarse, por ej., como soluciones
para gotas o jarabes. Las composiciones líquidas,
anhidras, también pueden llenarse en cápsulas de gela-
15 tina blanda para la producción de formas de aplicación
de dosis única. Las composiciones conteniendo agua,
preferidas, son las soluciones para gotas. Las formas
de aplicación sólidas, adecuadas son, por ej.,
20 polvos, granulados, cápsulas, tabletas o tabletas
de películas para aplicación oral, o supositorios para
aplicación rectal.

Una forma preferida de las composiciones
de la invención son las preparaciones galénicas líquidas
o preferentemente sólidas de alcaloides del cornezuelo
25 de centeno o de derivados de ácido lisérgico sintéticos



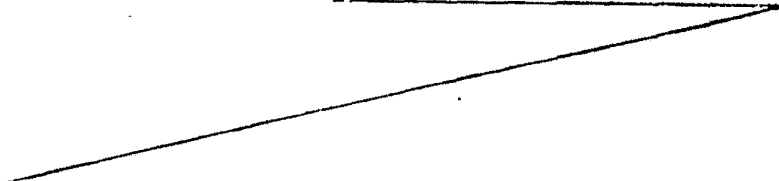
o semisintéticos, en donde la cantidad total de poli-
alcoholes y emulsificantes en el caso de las prepara-
ciones conteniendo agua preferentemente es entre 15 %
y 80 %, por ej. hasta 70 % de la formulación total y
5 en el caso de preparaciones anhidras entre 40 % y 99 %
de la formulación total.

Las composiciones pueden obtenerse mediante
un procedimiento que incluye la etapa de formular agre-
gados con un diámetro de a lo más 20.000 Å de los
10 componentes a) y b) previamente descritos.

La producción de las composiciones líquidas
puede efectuarse de acuerdo con la invención mediante
dispersión de los componentes a) y b), si se desea con
la adición de otros adyuvantes farmacéuticos, en el
15 material de soporte líquido, por ej. en un medio anhidro
o en agua, o en un medio conteniendo agua, preferentemente
usando ultrasonidos y/o agitadores de alta velocidad.

De acuerdo con una variante del procedimiento
los agentes activos pueden disolverse primero con ligero
20 calentamiento en los ténidos, facultativamente con
la adición de materiales de soporte lipoides, esta
mezcla puede luego diluirse con los materiales de sopor-
te líquidos y homogeneizarse mientras se trata con
ultrasonidos o agitadores de alta velocidad.

25 La producción de las composiciones sólidas



también puede efectuarse de acuerdo con la invención
separando cuidadosamente los materiales de soporte
líquidos, por ej. agua y/o alcoholes inferiores, de
las preparaciones líquidas producidas en primer término
5 y convirtiendo la preparación seca, esponjosa-porosa,
o en polvo, resultante, en forma de por sí conocida
en la forma de aplicación deseada.

El secamiento cuidadoso de las prepara-
ciones líquidas puede efectuarse en forma conocida,
10 por ej. mediante secamiento por congelación o seca-
miento por pulverización. Por ejemplo, las preparaciones
líquidas pueden congelarse a temperaturas entre -80° y
 -50°C y luego liofilizarse en un alto vacío, o las
preparaciones líquidas pueden atomizarse en una cámara
15 de secamiento y secarse con una corriente de aire calien-
te, por ej. a temperaturas de 120° a 180°C .

Si se desea, las preparaciones secas resul-
tantes pueden luego seguirse elaborando en forma cono-
cida, facultativamente con la adición de otros adyuvantes
20 farmacéuticos adecuados tales como ayuvantes para table-
tas y masa para supositorios, pueden, por ej. llenarse
en cápsulas, granularse, elaborarse en tabletas o mol-
dearse en supositorios.

En los siguientes Ejemplos no limitativos
25 todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

Polytron es una marca de fábrica.



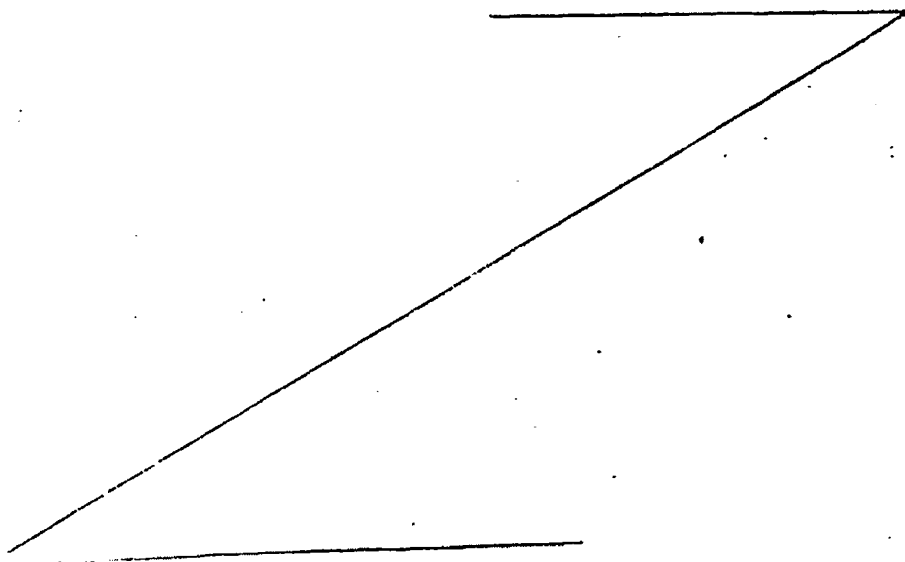
EJEMPLOS 1 - 30 Soluciones para gotas conteniendo agua
de agentes activos difícilmente
absorbibles

5 Las formulaciones de los Ejemplos 1 - 30 con
la composición indicada en la Tabla 1 siguiente, se
producen como sigue:

10 Los agentes activos difícilmente absorbibles
se disuelven con ligero calentamiento (a temperaturas
entre 30 y 50°) en los emulsificantes y cualesquier
materiales de soporte lipoides que se hallen presentes,
facultativamente con la adición de parte de los
polialcoholes.

15 El agua o una solución acuosa de cualesquier
otros adyuvantes o una mezcla de agua y cualesquier
polialcoholes usados se añade a la solución arriba
obtenida mientras se agita enérgicamente con un
homogeneizador Polytron, y la mezcla resultante se
homogeneiza durante 5 a 6 minutos mediante tratamiento
con ultrasonido y/o un homogeneizador politrónico.

20 Con los líquidos homogéneos resultantes se
llenan frascos provistos de cuentagotas.



- | | |
|-------------------------------|---------------------------------|
| a) Solulan C 24 [®] | American Cholesterol Comp. |
| b) Pluronic L 64 [®] | Wyandotte Chemicals |
| c) " P 65 [®] | " " |
| d) " F 68 [®] | " " |
| e) Tween 61 [®] | Atlas Chemical Industries |
| f) Myrj 52 [®] | " " " |
| g) Brij 56 [®] | " " " |
| h) Cremophor EL [®] | Badische Anilin- und Sodafabrik |
| i) Cremophor AP [®] | " " " " |
| j) Miglyol 812 [®] | Henkel |
| k) Tegomuls 70 [®] | Goldschmidt AG |
| l) Tween 65 [®] | Atlas Chemical Industries |
| m) Aerosol OT [®] | American Cyanamid Co. |

5

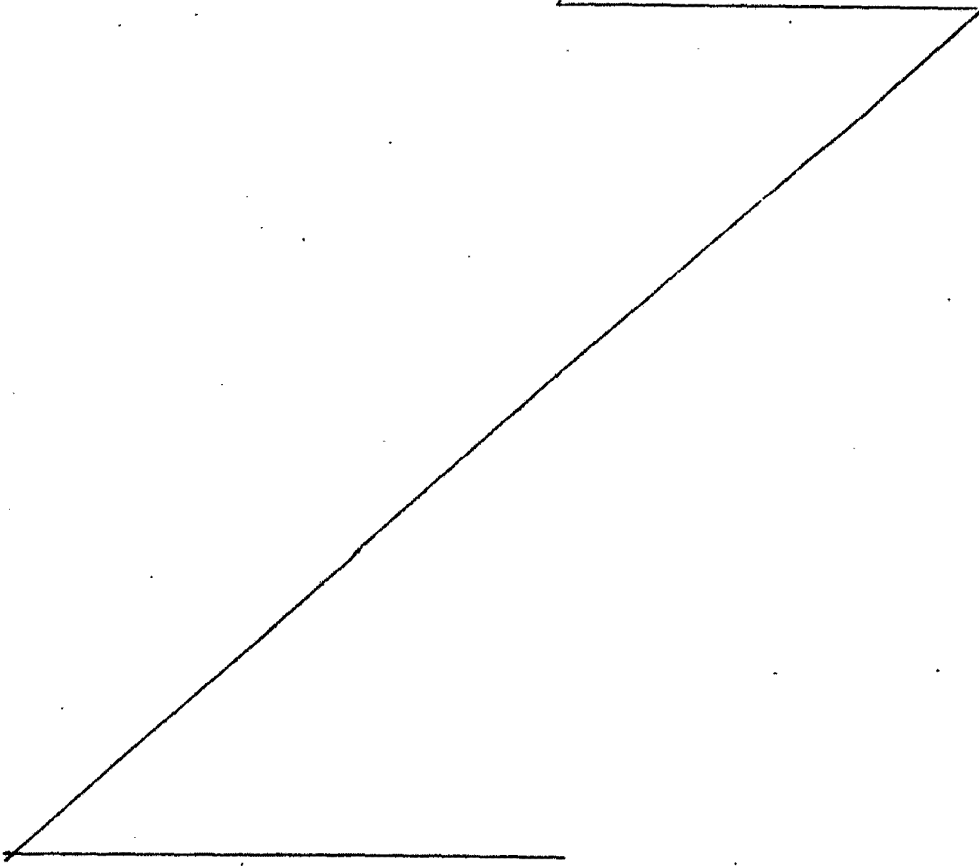


Tabla 1
Soluciones para gotas conteniendo agua

Ejemplo No.	1	2	3	4	5	6	7	8
<u>g de agentes activos:</u>								
Dihidroergocristina	360	400	400		800	800	800	800
Dihidroergovalina				400				
Dihidroergotoxina								
Dihidroergocornina								
Dihidroergocriptina								
Ergotamina								
13-bromodihidroergotamina								
13-bromodihidroergocriptina								
N,N-(2-metil-4,5-dihidroxifenetil)- hexametilendiamina								
<u>g de emulsificantes:</u>								
Colesterina etoxilada con aprox. 24 moléculas-gramo de óxido de etileno ^{a)}	2,5		2,0		2,0		3,0	
Polímero de oxietilenoxipropileno, peso molecular medio 2900 ^{b)}	6,0	6,0		1,5	13	12		
Polímero de oxietilenoxipropileno, peso molecular medio 3500 ^{c)}								
Polímero de oxietilenoxipropileno, peso molecular medio 8700 ^{d)}			2,0					8
Monostearato de polioxietilen-4-sorbitana ^{e)}		2,5				5		
Estearato de polioxietileno-40 ^{f)}				2,5			5	
Eter polioxietilen-10-cetílico ^{g)}								
Aceite de ricino polioxietilénico ^{h)}								
Estearato de polietilenglicol-400 DAB ⁱ⁾								
Tristearato de polietilen-20-sorbitana ^{l)}								
Diocilsulfosuccinato de sodio ^{m)}								
<u>g de soportes lipoides:</u>								
Triglicérido líquido de ácidos grasos ^{j)} saturados de 8-12 átomos de carbono ^{j)}	0,9			1,8	1,8	3,5	3,5	
Monolaurato de glicerina			2,0					
Palmítrato de monostearato de glicerina ^{k)}								8
Monocinoleato de glicerina								
Monooleato de glicerina								
Monostearato de propilenglicol								
Monomiristato de glicerina								
Monoisostearato de glicerina								
<u>g de polialcoholes:</u>								
Polietilenglicol 300	20	20			40	40		
Polietilenglicol 400								
Polietilenglicol 600			16					
Polietilenglicol 1500			10	18			40	
Polietilenglicol 2000								
Glicerina								
<u>g de otros adyuvantes:</u>								
Agua	20	20	15	27 ⁺	29,5	38,7	50,7	82,2

⁺ Ajustado a valor pH 4,3 con mezcla de buffers acetato de sodio/ácido acético.

Tabla 1
Soluciones para gotas conteniendo agua

Ejemplo No.	9	10	11	12	13	14	15	16
g de agentes activos:								
Dihidroergocristina	800							
Dihidroergovalina		800	800	800				
Dihidroergotoxina					400	400		
Dihidroergocornina							800	
Dihidroergocriptina								600
Ergotamina								
13-bromodihidroergotamina								
13-bromodihidroergocriptina								
N,N-(2-metil-4,5-dihidroxifenetil)- hexametilenodiamina								
g de emulsificantes:								
Colesterina etoxilada con aprox. 24 moléculas-gramo de óxido de etileno ^{a)}	3						3	
Polímero de oxietilenoxipropileno, peso molecular medio 2900 ^{b)}		10	10	10	12	6		10
Polímero de oxietilenoxipropileno, peso molecular medio 3500 ^{c)}						6		
Polímero de oxietilenoxipropileno, peso molecular medio 8700 ^{d)}	5							
Monostearato de polioxietilen-4-sorbitana ^{e)}							5	
Estearato de polioxietileno-40 ^{f)}								
Eter polioxietilen-10-cetilico ^{g)}								
Aceite de ricino polioxietilénico ^{h)}			10					5
Estearato de polietilenglicol-400 DAB7 ⁱ⁾					5			
Tristearato de polietilen-20-sorbitana ^{l)}		10						
Diocilsulfosuccinato de sodio ^{m)}								
g de soportes lipoides:								
Triglicérido líquido de ácidos grasos saturados de 8-12 átomos de carbono ^{j)}					1,0			1,5
Monolaurato de glicerina	5							
Palmitato de monostearato de glicerina ^{k)}								
Monocinoleato de glicerina								
Monooleato de glicerina								
Monostearato de propilenglicol								
Monomiristato de glicerina								
Monoisostearato de glicerina								
g de polialcoholes:								
Polietilenglicol 300		40	40	45	40	40		
Polietilenglicol 400								40
Polietilenglicol 600	5,5							
Polietilenglicol 1500							40	
Polietilenglicol 2000								
Glicerina						28		
g de otros adyuvantes:								
Agua	34,2	39,2 ⁺	39,2	44,2 ⁺	71,6	19,5	54,2	42,9

⁺ Ajustado a valor pH 4,3 con mezcla de buffers acetato de sodio/ácido acético.

Tabla 1
Soluciones para gotas conteniendo agua

Ejemplo No.	17	18	19	20	21	22	23	24
<u>g de agentes activos:</u> Dihidroergocristina Dihidroergovalina Dihidroergotoxina Dihidroergocornina Dihidroergocriptina Ergotamina 13-bromodihidroergotamina 13-bromodihidroergocriptina N,N-(2-metil-4,5-dihidroxifenetil)- hexametenodiamina	800	400	400	400	200	200	800	200
<u>g de emulsificantes:</u> Colesterina etoxilada con aprox. 24 moléculas-gramo de óxido de etileno ^{a)} Polímero de oxietilenoxipropileno, peso molecular medio 2900 ^{b)} Polímero de oxietilenoxipropileno, peso molecular medio 3500 ^{c)} Polímero de oxietilenoxipropileno, peso molecular medio 8700 ^{d)} Monostearato de polioxietilen-4-sorbitana ^{e)} Estearato de polioxietileno-40 ^{f)} Eter polioxietilen-10-cetílico ^{g)} Aceite de ricino polioxietilénico ^{h)} Estearato de polietilenglicol-400 DAB7 ⁱ⁾ Tristearato de polietilen-20-sorbitana ^{l)} Dioctilsulfosuccinato de sodio ^{m)}	8	10	6	6	3	3	8	2,5
<u>g de soportes lipoides:</u> Triglicérido líquido de ácidos grasos saturados de 8-12 átomos de carbono ^{j)} Monolaurato de glicerina Palmitato de monostearato de glicerina ^{k)} Monoricinoleato de glicerina Monocoleato de glicerina Monostearato de propilenglicol Monomiristato de glicerina Monoisostearato de glicerina			2	2	1	1	1	0,5
<u>g de polialcoholes:</u> Polietilenglicol 300 Polietilenglicol 400 Polietilenglicol 600 Polietilenglicol 1500 Polietilenglicol 2000 Glicerina	10						40	
<u>g de otros adyuvantes:</u> Agua	81,2	89,6	91,6	91,6	95,8	95,8	53,2	96,8

+ Ajustado a valor pH 4,3 con mezcla de buffers acetato de sodio/ácido acético.

Tabla 1
Soluciones para gotas conteniendo agua

Ejemplo No.	25	26	27	28	29	30
mg de agentes activos:						
Dihidroergocristina	800					
Dihidroergonina					600	
Dihidroergotamina						300
Dihidroergocornina						
Dihidroergocriptina						
Ergotamina						
13-bromodihidroergotamina		120				
13-bromodihidroergocriptina			50			
N,N-(2-metil-4,5-dihidroxifenetil)- hexametilendiamina				80		
g de emulsificantes:						
Colesterina etoxilada con aprox. 24 moléculas-gramo de óxido de etileno ^{a)}	3	5,8		5	6	3
Polímero de oxietileno propileno, peso molecular medio 2900 ^{b)}			2,25			
Polímero de oxietileno propileno, peso molecular medio 3500 ^{c)}						
Polímero de oxietileno propileno, peso molecular medio 8700 ^{d)}						1
Monostearato de polioxietileno-4-sorbitana ^{e)}						
Estearato de polioxietileno-40 ^{f)}						
Eter polioxietileno-10-cetílico ^{g)}						
Aceite de ricino polioxietilénico ^{h)}						
Estearato de polietilenglicol-400 DAB7 ⁱ⁾						
Tristearato de polietileno-20-sorbitana ^{l)}						
Diocilsulfosuccinato de sodio ^{m)}	5					
g de soportes lipoides:						
Triglicérido líquido de ácidos grasos saturados de 8-12 átomos de carbono ^{j)}	3,5					
Monolaurato de glicerina				1		
Palmitato de monostearato de glicerina ^{k)}						
Monoricinoleato de glicerina						
Monoleato de glicerina						
Monostearato de propilenglicol						
Monomiristato de glicerina						
Monoisostearato de glicerina						
g de polialcoholes:						
Polietilenglicol 300	45	47				25
Polietilenglicol 400						
Polietilenglicol 600			3		30	
Polietilenglicol 1500						
Polietilenglicol 2000						
Glicerina						
g de otros adyuvantes:						
Agua	46	47 +	3 +	40 +	50 +	40 +

+ Ajustado a valor pH 4,3 con mezcla de buffers acetato de sodio/ácido acético.

EJEMPLO 31: Solución para gotas conteniendo
dihidroergotamina

60 mg de mesilato de dihidroergotamina se añaden junto con 1,5 g de colessterina etoxilada con
aprox. 24 moléculas-gramo de óxido de etileno^{a)} a 60 cc
de agua ajustada a un pH de 4,1 con una mezcla de buffers
de acetato de sodio/ácido acético, y se homogeneiza con
un homogeneizador politrónico. Con el líquido claro se llenan
frascos provistos de cuentagotas.

EJEMPLO 32: Soluciones para gotas anhidras conteniendo
dihidroergotamina

a) 2 g de dihidroergotamina se añaden junto con 50 g de
colessterina etoxilada con aprox. 24 moléculas-gramo
de óxido de etileno^{a)} a 500 g de glicol polietilénico
400 mientras se calienta hasta 50° en un baño de
María; se trata con ultrasonidos durante 5 minutos, y
con el líquido claro resultante se llenan frascos
provistos de cuentagotas.

b) El procedimiento se efectúa en la forma descrita en
la sección a) precedente, excepto que se usa una
mezcla de 250 g de glicol polietilénico 400 y 250 g de
glicerina en lugar de 50 g de glicol polietilénico
400.

EJEMPLO 33: Cápsulas de gelatina blanda conteniendo
dihidroergonina

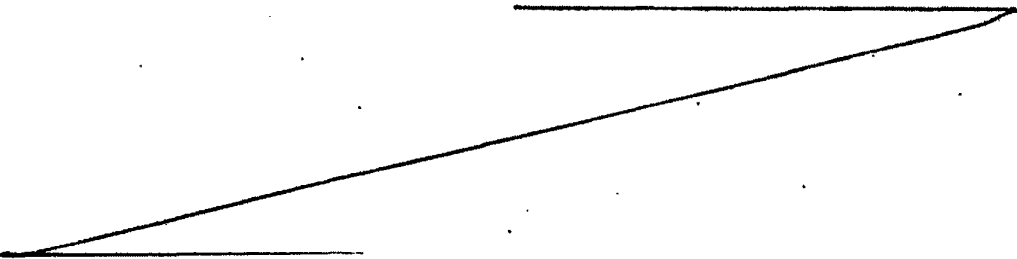
3 g de dihidroergonina se añaden junto con
75 g de colessterina etoxilada con aprox. 24 moléculas-
gramo de óxido de etileno^{a)} a 150 cc de glicol
polietilénico 300 mientras se calienta en un baño de
5 María de 50° y se somete a ultrasonidos. Con el líquido
claro se llenan luego cápsulas de gelatina blanda en
cantidades de 100 mg/cápsula.

EJEMPLO 34: Cápsulas conteniendo dihidroergocristina

300 mg de dihidroergocristina se disuelven
10 junto con 1,7 g de colessterina etoxilada con aprox.
24 moléculas-gramo de óxido de etileno^{a)} y 1,2 g de
monolaurato de glicerina mientras se calienta hasta 40°,
y se homogeneiza con la adición de 30 g de una solución
al 22 % de polímeros de oxi-etilenoxipropileno con un
15 peso molecular medio de 8700^{d)} en agua. Después de
diluir con 50 cc de agua, se congela rápidamente en un
matraz rotatorio a -80° y se liofiliza en alto vacío.
Mientras progresa la liofilización se calienta gradual-
mente el material seco hasta 25-30°. Con la preparación
20 seca resultante se llenan a continuación cápsulas en
cantidades de 50 mg/cápsula.

EJEMPLO 35: Cápsulas conteniendo dihidroergotamina

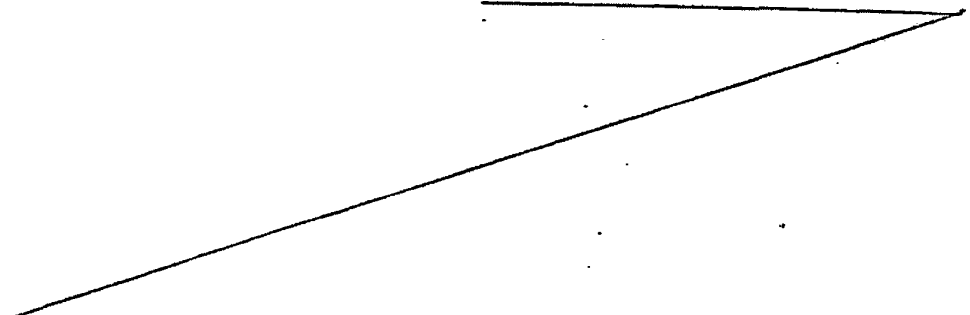
30 mg de dihidroergotamina se disuelven
junto con 750 mg de colessterina etoxilada con aprox.
25 24 moléculas-gramo de óxido de etileno^{a)} en 50 cc de



etanol absoluto, y la solución se evapora hasta sequedad en vacío a 30°. El residuo se homogeneiza con un homogeneizador politrónico durante aprox. 5 minutos mientras se añaden gradualmente 100 cc de agua destilada. 5 225 mg de ácido silícico altamente dispersoⁿ⁾ se suspenden en el líquido claro resultante, y la suspensión se homogeneiza mediante tratamiento con ultrasonidos a 30° durante 3 minutos. La suspensión se congela a -80° y a continuación se liofiliza. Con el producto 10 liofilizado se llenan cápsulas de gelatina en cantidades de 100 mg/cápsula.

EJEMPLO 36: Producto liofilizado conteniendo dihidroergovalina en ampolletas secadas por congelación

15 400 mg de dihidroergovalina se disuelven junto con 10 g de colesteroína etoxilada con aprox. 24 moléculas-gramo de óxido de etileno^{a)} y 40 g de glicol polietilénico 2000 en 300 cc de etanol absoluto. La solución se evapora hasta sequedad en un evaporador 20 rotatorio a 30°. Al residuo se le añaden lentamente 200 cc de agua destilada mientras se homogeneiza continuamente con el homogeneizador politrónico. Con la solución micelar clara del agente activo se llenan ampolletas (2 mg de dihidroergovalina por ampolleta) 25 y las ampolletas se congelan rápidamente a -80°, se



liofilizan y se cierran en vacío.

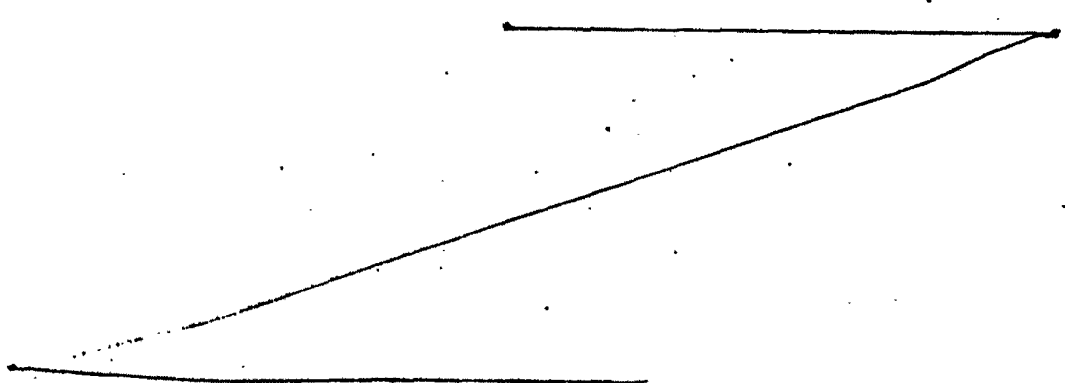
Las preparaciones secas con la composición indicada en la Tabla 2 también pueden producirse en forma análoga a la descrita en los Ejemplos 34 - 36 y llenarse en cápsulas o ampolletas secas o granularse y/o elaborarse en forma de tabletas con la adición de adyuvantes galénicos adecuados.

5

10

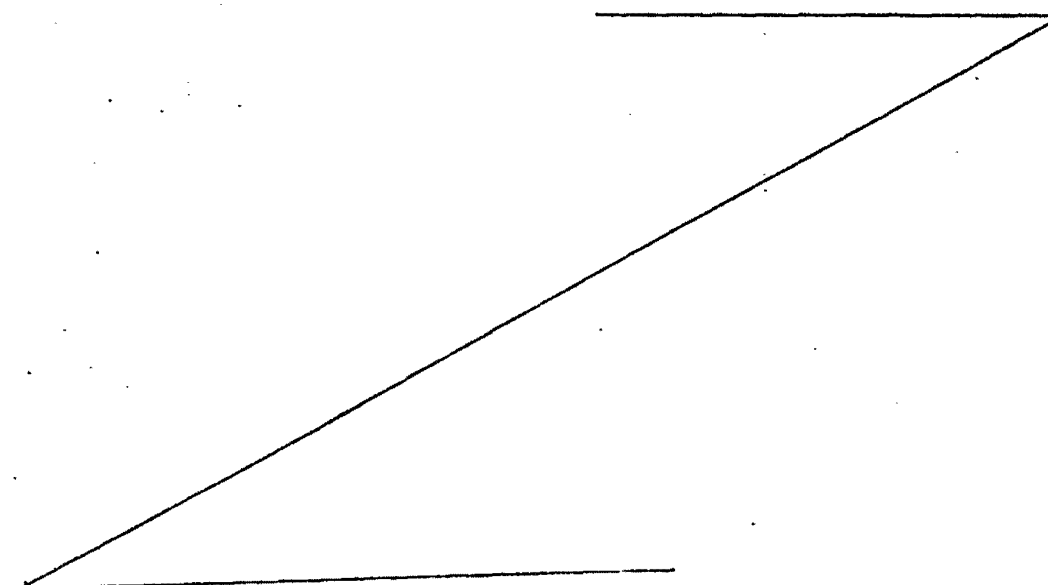
15

20

-
- n) Acido silícico K320 (volumen ligeramente apretado aprox. 500 cc/100 g) de la firma Degussa
 - o) Solulan Cl6[®] de la firma American Cholesterol Comp.
 - p) PVP K30[®] de la firma Badische Anilin- und Sodafabrik
 - q) Primojel[®] de la firma Scholten's Chemische Fabrieken N.V.
-
- 

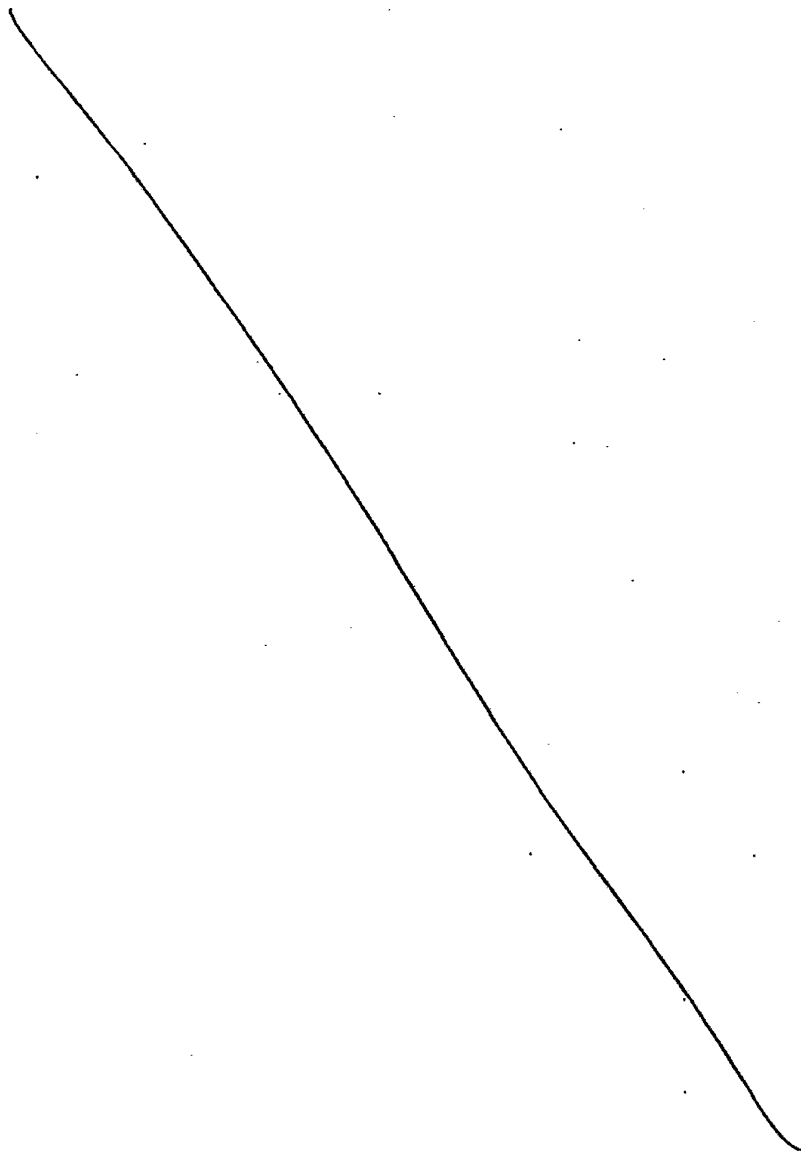
T a b l a 2

Ejemplo No.	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
g de agentes activos:													
Dihidroergovalina	0,8	0,4											
Dihidroergotamina			3	2	3	2	2	3	3	3	3	3	3
g de emulsificantes:													
Polímero de oxietileno propileno, peso molecular medio 8700 ^{d)}													20
Colesterina etoxilada con aprox. 24 moléculas-gramo de óxido de etileno ^{a)}	20	10	75	42	75	25	25	60	60	75	35	45	20
Colesterina etoxilada con aprox. 16 moléculas-gramo de óxido de etileno ^{o)}						15							
Eter polioxi-etilen-10, cetílico ^{g)}							10						
g de soportes lipoides:													
Monomiristato de glicerina											1		
Monolaurato de glicerina												2	
g de polialcoholes:													
Poli-etilenglicol 2000	78,2					40			90				
Poli-etilenglicol 6000		20											
Poli-etilenglicol 10000						10							
g de otros adyuvantes:													
Acido silícico disperso ⁿ⁾	20		22	56			20				20	10	20
Fosfato dicálcico					300								
Manita								20				10	10
Polivinilpirrolidona, peso molecular medio 40000 ^{p)}								10					
Lactosa									50				
Carboximetilcelulosa ^{q)}										300			



Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de composiciones farmacéuticas con propiedades mejoradas de resorción enteral, que, en forma de agregados con un diámetro de como máximo 20.000 Å, comprenden un componente a) que contiene por lo menos un agente activo farmacéuticamente aceptable, tal como un derivado del ácido lisérgico o un derivado de dopamina, y un componente b) que contiene por lo menos un emulsificante farmacéuticamente aceptable, tal como un ténrido no ionogénico o un dialquil-sulfosuccinato de metal alcalino; teniendo el componente b) un valor medio NHL de 10 a 30 y asociándose en una cantidad de más de 10 veces mayor por peso que la del componente a), formulando convenientemente por lo menos un soporte farmacéutico adicional en el agregado y/o porción que no forma parte del agregado; caracterizado porque comprende disolver los citados agentes activos, con ligero calentamiento, en dichos ténridos, opcionalmente en presencia de materiales soporte líquidos; y a continuación diluir con mas materiales soporte líquidos mientras se homogeniza la combinación con ondas ultrasónicas o agitadores de alta velocidad, para causar una reacción físico-química entre los participantes en el proceso y formar con ello la composición farmacéutica líquida, tras lo cual, y opcionalmente, se separa el material soporte líquido para formar una composición farmacéutica sólida.

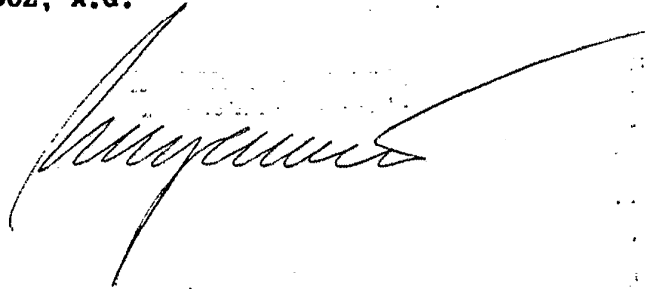
2.- Procedimiento de obtención de composiciones farmacéuticas con propiedades mejoradas de resorción enteral, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid,

1 FEB. 1977

SANDOZ, A.G.

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed name 'SANDOZ, A.G.'. The signature is cursive and appears to be 'Sandoz'.