



10,01

Int. Cl.: AG1K; C07D

M E M O R I A D E S C R I P T I V A
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-
dad alemana, domiciliada en Mannheim -
Waldhof, (ALEMANIA); por: "PROCEDIMIENTO
PARA LA PRODUCCION DE FORMAS DE PREPARA-
DOS GALENICOS EN FORMA DE TABLETAS".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento para la pro-
ducción de preparados galénicos que contienen allopurinol (de-
signación abreviada general para la sustancia activa 1H-pira-
zolo/3,4-d 7pirimidín-4-ol) en forma apropiada para la tera-
pia permanente. Estos preparados son importantes para la tera-
pia con larga duración de la artrosis, de la nefropatía úrica
y de otras enfermedades que están ligadas con un aumento del
nivel de ácido úrico en la sangre.

El allopurinol disminuye el nivel de ácido úrico en
la sangre y reduce la cantidad del ácido úrico segregado en
la orina. Su efecto se desarrolla mediante una inhibición de
la enzima xantinoxidasa, que produce en el organismo la for-
mación del ácido úrico a partir de hipoxantina y xantina. Con-

11204

5

10



centraciones de ácido úrico en la sangre aumentadas por encima del valor normal son la causa de toda una serie de graves cuadros de enfermedad, especialmente la gota y la nefropatía úrica. Su tratamiento se efectúa perfectamente en forma de una terapia permanente con alopurinol, con frecuencia durante toda la vida del paciente.

El alopurinol es administrado en una dosificación de 100 a 600 mg por día (en casos excepcionales incluso en una dosificación todavía mayor), pero en la mayor parte de los casos (en el 60 a 70% de los pacientes) de 300 mg. El alopurinol es administrado en forma de tabletas que contienen 100 mg, a saber desde 1966 son usuales tabletas con aproximadamente 30% en peso de sustancia activa y 70% en peso de materiales de carga, agentes disgregantes, lubricantes y de granulación, lo cual corresponde a un peso de las tabletas de aproximadamente 330 mg. Desde 1970 existen tabletas de alopurinol con aproximadamente 66% de sustancia activa (peso de una tableta con 100 mg de sustancia activa, aproximadamente 150 mg).

Desde hace algún tiempo se ha sabido que es posible administrar la dosis diaria media de alopurinol de 300 mg en forma de una única ingestión en lugar de efectuarse en 3 dosis repartidas por el día. A causa del largo tiempo hasta valor mitad (aproximadamente 28 horas) del metabolito para alopurinol, el oxipurinol, que es responsable del efecto durante largo tiempo, esto es posible sin ninguna pérdida de efecto. A causa de la buena compatibilidad y de la baja toxicidad del alopurinol no se produce en tales casos ningún fenómeno secundario desventajoso.



La administración de alopurinol en una vez por día constituye una simplificación muy esencial para los pacientes y - cosa que todavía es más importante - una contribución considerable para asegurar el éxito de la terapia: en el caso de una administración única por día se garantiza mejor la ingestión continua que en el caso de dosis múltiples. Esta ingestión puede ser aumentada por el envasado de las tabletas en los envases denominados de calendario.

No obstante, la terapia permanente con alopurinol - con la administración en una vez por día presupone un preparado galénico de la sustancia activa en el cual toda la dosis diaria (300 mg) está contenida en una sola unidad. Ciertamente es to es posible con una tableta en la cual está contenido aproximadamente un 66% de sustancia activa; entonces, el peso de las tabletas sería de 450 mg, lo cual corresponde aproximadamente a una tableta abovedada, redonda, con un diámetro de 11 mm y una altura de 4,35 mm.

Ahora bien, es sabido no obstante que un gran número de pacientes consideran a una tableta con este tamaño como no admisible para una ingestión duradera. Evidentemente se presenta un límite crítico en el caso de un tamaño de tabletas que - corresponde a un peso de 370-400 mg. En el caso de tabletas cuyo peso se encuentra en o por encima de este margen, aparecen con frecuencia dificultades para la ingestión en forma de una medicación permanente. Por el contrario, la mayor parte de las veces, las tabletas con un peso inferior a aproximadamente 370 mg pueden ser ingeridas sin dificultades.

El invento se estableció por lo tanto la misión de



proporcionar un procedimiento para producir un preparado galénico en forma de tabletas, que con una masa de tableta menor de - 370 mg contenga aproximadamente 300 mg de alopurinol y satisfaga todos los requisitos que se establecen para un medicamento utilizado para la terapia permanente. En especial la dureza de las tabletas, la disgregabilidad, la liberación de sustancia activa, la compatibilidad así como el espacio deben satisfacer los requisitos usuales.

Sorprendentemente se ha encontrado ahora que es posible producir tabletas que contengan 80 a 90% de alopurinol con un tamaño medio de granos de 45-65 μ , si en la masa para la producción de tabletas se incorpora 5 a 8% de celulosa microcristalina junto con otras sustancias auxiliares usuales.

Objeto del invento es por lo tanto un procedimiento para la producción de un preparado galénico en forma de tabletas para la terapia permanente con alopurinol, el cual está caracterizado porque contiene 80 a 90% de alopurinol con un tamaño medio de granos de 45 a 65 μ y 5 a 8% de celulosa microcristalina junto con sustancias auxiliares usuales.

La celulosa microcristalina sirve como material de carga y hace posible producir una tableta con un elevado contenido de alopurinol y con suficiente resistencia mecánica. Es bien apropiada celulosa microcristalina con un peso molecular de aproximadamente 30.000 - 40.000. Como sustancias auxiliares usuales el preparado de acuerdo con el invento contiene preferiblemente 3,5 - 7% de almidón o de derivado de almidón. Esta sustancia auxiliar sirve como agente disgregante y produce una descomposición de la tableta en el estómago.



5 Como otras sustancias auxiliares, el preparado obtenido por el procedimiento de acuerdo con el invento, puede contener agentes lubricantes, tales como por ejemplo estearato de magnesio y agentes de granulación tales como por ejemplo polivinilpirrolidona.

10 Las tabletas obtenidas por el procedimiento, de acuerdo con el invento contienen de modo preferible aproximadamente 300 mg de alopurinol con un peso total de alrededor de 350 mg. Por ejemplo, una tableta de acuerdo con el invento contiene 300 partes en peso de alopurinol, 20-21 partes en peso de celulosa microcristalina, 13,5-21,5 partes en peso de almidón o derivados de almidón y por lo demás cantidades todavía menores de agentes de granulación y de agente lubricante. Una tableta de alopurinol de acuerdo con el invento posee, con un diámetro de 10 mm (abovedado) una altura de 4,15 mm y una resistencia a la compresión de 8,2 kg. El tiempo de disgregación es de 1 minuto, la liberación de sustancia activa en el ensayo "in vitro" es de 90% después de 20 minutos y de 100% después de 60 minutos a 37°C. La liberación de sustancia activa es determinada de acuerdo con una receta que se ayuda de la USP XVIII. La compatibilidad (experimentada con 55 pacientes) es excelente.

Pueden ser preparadas tabletas, que contienen 300 mg de alopurinol con un peso total de 350 mg si se utilizan las siguientes recetas:

25	1.	Alopurinol	300 partes
		Celulosa microcristalina	21 "
		Carboximetil-amilopectina sódica (derivado de almidón)	14,5 "
		Polivinilpirrolidona	7,0 "
		Estearato de magnesio	6,0 "



Acido silícico altamente disperso	1,5 partes
Dureza:	8 kg
Disgregabilidad:	1 minuto
Liberación de sustancia activa:	90% en 20 minutos 100% en 60 minutos.

5 El alopurinol, la celulosa microcristalina y el derivado de almidón son mezclados y transformados con ayuda de la polivinilpirrolidona (en forma de solución acuosa al 15%) en un granulado en tamíz. Después del secado se añaden a ésto a través de un tamíz estearato de magnesio y Aerosil, después de
10 lo cual el conjunto se mezcla de un modo homogéneo y se transforma en tabletas.

2.	Alopurinol	300 partes
	Celulosa microcristalina	21 "
	Fécula de maíz	14,5 "
15	Polivinilpirrolidona	7,0 "
	Estearato de magnesio	6,0 "
	Acido silícico altamente disperso	1,5
	Dureza:	10,5 kg
	Disgregabilidad:	2,5 minutos
20	Liberación de sustancia activa:	90% en 30 minutos 100% en 80 minutos

La transformación en tabletas se efectúa como en el Ejemplo 1.

3.	Alopurinol	300 partes
	Celulose microcristalina	21 "
25	Fécula de maíz	21,5 "
	Estearato de magnesio	6
	Acido silícico altamente disperso	1,5 "
	Dureza:	6 kg
	Disgregabilidad:	1,5 minutos
30	Liberación de sustancia activa:	90% en 20 minutos 100% en 70 minutos



El alopurinol y la celulosa microcristalina son mezclados y amasados para formar una masa plástica junto con la fécula de maíz, que previamente había sido transformada en un engrudo al 10%. Esta masa plástica es granulada a través de un tamiz. Después del secado se añaden a este estearato de magnesio y Aerosil y el conjunto es mezclado de modo homogéneo y transformado en tabletas.

4.	Alopurinol	300	partes
10	Celulosa microcristalina	20	"
	Carboximetil-amilopectina sódica (derivado de almidón)	13,5	"
	Polietilenglicol 400 (Un polietilenglicol que está compuesto por aproximadamente 4.000 unidades de etilenglicol)	10	"
15	Estearato de magnesio	5	"
	Acido silícico altamente disperso	1,5	"
	Dureza:	6,8	kg
	Disgregabilidad:	50	segundos
	Liberación de sustancia activa	90%	en 13 minutos
		100%	en 60 minutos

El alopurino, la celulosa microcristalina y el derivado de almidón son mezclados y transformados con ayuda del polietilenglicol (en forma de solución acuosa al 10%) en un granulado en tamiz. Después del secado se añaden a esto a través de un tamiz estearato de magnesio y Aerosil, y el conjunto es mezclado de modo homogéneo y transformado en tabletas.

5.	Alopurinol	300	partes
	Celulosa microcristalina	20	"
	Carboximetil-amilopectina sódica	13,5	"
	Polietilenglicol 6000	10	"
30	Estearato de magnesio	5	"



Acido silícico altamente disperso	1,5 partes
Dureza:	8,5 kg
Disgregabilidad:	1,1 minutos
Liberación de sustancia activa:	90% en 13,5 minutos 100% en 60 minutos

5 La transformación en tabletas se efectúa como en el Ejemplo 4.

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

10 1.- Procedimiento para la producción de formas de preparados galénicos en forma de tabletas, caracterizado porque se mezclan entre sí el alopurinol, la celulosa y las sustancias - auxiliares, se las somete a una granulación en húmedo, se secan, se mezclan los gránulos obtenidos con agentes lubricantes y disgregantes usuales y se comprimen para formar tabletas.

15 2.- Procedimiento, caracterizado porque se mezclan 80-90% de alopurinol con un tamaño medio de granos de 45-65 u, 5-8% de celulosa microcristalina y 0-15% de sustancias auxiliares usuales, la mezcla homogénea se humedece con un disolvente fácilmente evaporable, preferiblemente agua, a la que se ha añadido 0-15%
20 de un aglutinante, y se amasa para formar una masa plástica, la masa plástica se granula con un dispositivo granulador, los gránulos obtenidos de este modo se secan, se mezclan con 0-15% de agentes lubricantes y disgregantes, y se comprimen en una prensa de tabletas para formar tabletas.

25 3.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de sustancia auxiliar se utiliza 3,5-7% de almidón o un derivado de almidón.



4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE FORMAS DE PREPARADOS GALENICOS EN FORMA DE TABLETAS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 23 SEP. 1975

Juan
et

ps