

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO 445.014	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION 13 FEB. 1976	

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
	117513/75	29 Septiembre 1975	Japón
10 MAYO 1977			

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K	48 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA ---
------------------------	--	---

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de obtención de preparaciones farmacéuticas no amargas, para la administración oral"

71 SOLICITANTE (S)

MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 8, Kyobashi 2-Chome, Chuo-Ku, Tokyo, Japón

72 INVENTOR (ES)

Toshiyuki Kobayashi, Akio Okada, Takeshi Mayama y Akira Okada

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

M-5-15776C  
EX-JA-III

UNE A-4 MOD. 3104

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

**POOR  
QUALITY**

nº. 445.014

P A T E N T E     D E     I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de MEIJI SEIKA KAISHA, LTD., de nacionalidad japonesa, domiciliada en No. 8, Kyobashi 2-Chome, Chuo-Ku, Tokyo, Japón, por "Procedimiento de obtención de preparaciones farmacéuticas no amargas, para la administración oral", con prioridad de la solicitud japonesa 117513/75 de fecha 29 septiembre 1975. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

5. Esta invención se refiere a un procedimiento de obtención de preparaciones para la administración oral (denominadas a continuación "preparaciones orales" para mayor simplicidad) y, más particularmente, a un procedimiento para ocultar el sabor amargo de un ingrediente activo que sabe amargo cuando se administra oralmente. - - - - -

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

En general, muchos fármacos tienen un sabor desagradable; particularmente, pueden tener un sabor amargo o crear una sensación irritante con la administración oral. Tales fármacos incluyen muchos agentes importantes, por ejemplo antibióticos tales como antibióticos macroluros, por ejemplo midecamicina, quitasamicina, josamicina, aritromicina, etc., antibióticos tetracíclicos, cloramfenicol y similares, fármacos sintéticos tales como cloruro de clorpromacina, cloruro de etafenona, cloruro de buformina, etc. y muchos otros agentes farmacéuticos. - - - - -

5.

10.

Los inventores han realizado una investigación amplia sobre procesos para preparar tales ingredientes activos amargos de modo que se facilite su ingestión, y en las solicitudes de patente japonesas 80179/1974 y 80180/1974 se describen partes de sus invenciones. - - - - -

15.

Como resultado de nuevas investigaciones los inventores han logrado la presente invención en la que se provee un método para ocultar el sabor amargo de antibióticos macroluros tales como midecamicina, quitasamicina, josamicina y similares. - - - - -

20.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un procedimiento de obtención de preparaciones orales que no tengan sabor amargo, el cual procedimiento comprende o bien disolver una subs-

- tancia que oculta el sabor amargo a alta concentración en un disolvente a utilizar para disolver o suspender un ingrediente activo amargo y añadir el ingrediente activo a la disolución resultante, a lo que sigue amasado, o bien amasar una
5. disolución en suspensión en la que el ingrediente activo amargo ha sido disuelto o suspendido con la sustancia que oculta el sabor amargo, añadir anhídrido de ácido silícico a la sustancia amasada resultante para formar un polvo y granular el polvo utilizando una disolución de la sustancia que
10. oculta el sabor amargo en un granulador de lecho fluidizado.

- En ambos casos se trabaja esencialmente según las dos etapas siguientes: (1) amasar uno o más ingredientes activos amargos con una o más sustancias que ocultan el sabor amargo y anhídrido de ácido silícico para formar un polvo
15. (sustancia amasada); y (2) granular el polvo utilizando una disolución de una o más sustancias que ocultan el sabor amargo en un granulador de lecho fluidizado. - - - - -

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

- La presente invención difiere de las invenciones
20. descritas en las mencionadas solicitudes de patente japonesas previamente propuestas porque se disuelven de una vez en un disolvente un ingrediente activo amargo y una sustancia que oculta el sabor amargo. - - - - -

Según la presente invención, al obtener preparacio

nes orales a partir de los ingredientes activos anteriormente descritos, se disuelve una substancia que oculta el sabor amargo a alta concentración en un disolvente (el disolvente es utilizado en una cantidad igual o mayor que el peso del ingrediente activo) para el ingrediente activo y entonces el ingrediente activo se añade al mismo, a lo que sigue un amasado cuidadoso. - - - - -

10. Alternativamente, el ingrediente activo amargo se disuelve o se suspende primero en un disolvente (el disolvente es utilizado en una cantidad igual o mayor que el peso del ingrediente activo) para la substancia que oculta el sabor amargo y entonces la substancia que oculta el sabor amargo se añade al mismo, a lo que sigue un amasado cuidadoso. Después de ello, se añade anhídrido de ácido silícico a la substancia amasada resultante para pulverizarla y el polvo así formado se tritura y se seca. - - - - -

20. Por medio de los procesos antes mencionados, es posible ocultar aproximadamente el 50% del sabor amargo. El sabor amargo restante puede ocultarse por granulación del anterior polvo obtenido mezclando (amasando) el ingrediente activo de sabor amargo con una substancia que oculte el sabor amargo anhídrido de ácido silícico utilizando una substancia que oculta el sabor amargo por medio de un granulador de lecho fluidizado, por lo que se obtiene una preparación en polvo libre de sabor amargo. - - - - -

25.

- La presente invención proporciona así un procedimiento de obtención de una preparación oral que comprende una combinación de un tratamiento en el cual una sustancia que oculta el sabor amargo y un ingrediente activo amargo se amasan mientras están en estado disuelto y un tratamiento en el cual la anterior sustancia amasada se granula con una sustancia que oculta el sabor amargo utilizando un granulador de lecho fluidizado, por lo que se oculta completamente el sabor amargo. A fin de aromatizar las preparaciones así obtenidas, si se desea, una mezcla de adecuados agentes aromatizantes tales como sacarosa, manitol, sacarina, ácido cítrico, sal común y similares, puede granularse y mezclarse entonces con la anterior preparación en polvo para obtener una preparación granulada que tiene un sabor mucho mejor y que es fácil de ingerir, incluso para niños. La cantidad del agente aromatizante añadida no es demasiado importante y los entendidos en la materia pueden determinarla fácilmente, de modo que se añaden uno o más agentes aromatizantes en una cantidad suficiente para impartir un grado eficaz de aroma del agente aromatizante a la composición. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Las composiciones obtenidas según la presente invención son, desde luego, administradas oralmente y típicamente se administran de modo que proporcionen una cantidad de ingrediente activo que esté de acuerdo con las dosis convencionales para el ingrediente activo. Respecto a ello, no existe invención alguna relacionada con la cantidad de ingre

25.

diente activo administrado dado que es tal como lo indican las técnicas normales de farmacia y medicina, y las enfermedades o condiciones tratables dependerán del ingrediente activo utilizado (ingrediente activo amargo) y concuerdan también totalmente con las técnicas convencionales de farmacia y medicina. Son particularmente útiles para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias gram positivas y negativas o para el tratamiento de diabetes. - - - - -

10. Las sustancias que ocultan el sabor amargo que pueden utilizarse en esta invención incluyen sustancias de alto peso molecular insolubles en agua tal como se emplean comúnmente en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo una o más de las siguientes: etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, dietilamin acetato de polivinilacetato, copolímeros de metacrilato-metil metacrilato de dimetilaminoetilo, copolímeros de metacrilato-metacrilato de metilvinilpiridina y similares. Las sustancias preferidas que ocultan el sabor amargo tienen un peso molecular superior a unos 2.000. - - - - -

20. El disolvente o los disolventes utilizados en la práctica de la presente invención no son demasiado importantes en tanto el disolvente sea volátil y no ejerza ningún efecto degradante sobre los constituyentes de la composición obtenida según la presente invención. La razón de que el disolvente o los disolventes utilizados no sean demasiado importantes es, desde luego, que el disolvente se elimina del pro

25.

ducto final obtenido según la presente invención. Los disolventes típicos son haloalcanos, tales como cloruro de metilo ó 1,1,1-tricloroetano. - - - - -

5. Una o más de las substancias que ocultan el sabor amargo anteriormente descritas a amasar con uno o más ingredientes activos amargos se utilizan suficientemente en una cantidad de unas 0,5 a unas 3 veces y preferentemente 0,5 a 2 veces el peso de uno o más ingredientes activos y la cantidad utilizada para la granulación es suficiente en una cantidad de 1/10 a 1/5 de la gama anteriormente citada. La cantidad del anhídrido de ácido silícico no está particularmente limitada pero la pulverización se efectúa suficientemente utilizándolo en una cantidad igual o inferior a la de la substancia utilizada que oculta el sabor amargo. - - - - -

15. La temperatura y la presión de trabajo del procedimiento de la presente invención no son demasiado importantes, en tanto ninguno de los materiales implicados se degrade durante el procesado y, desde luego, en tanto el disolvente o disolventes utilizados pueden volatilizarse. Típicamente, el procesado se realiza a presión atmosférica pero nada prohíbe el uso de presiones subatmosféricas o sobreatmosféricas, aunque correspondientemente no se obtendrían beneficios substanciales en calidad de producto o en facilidad de trabajo. Al mismo tiempo, el procesado se realiza típicamente a temperatura ambiente, aunque de manera similar a la presión de trabajo nada se opondría a trabajar a temperaturas inferiores o

superiores, aunque tampoco aquí existe un aumento proporcional de calidad del producto. - - - - -

5. Teniendo en cuenta todos los factores de facilidad de trabajo, la operación no se realizará casi nunca más que a presión atmosférica y a temperatura ambiente. - - - - -

10. La presente invención se ilustrará ahora con mayor detalle por medio de varios Ejemplos, pero debe sobreentenderse que se dan sólo a título ilustrativo y que no están destinados a limitar la invención. En los Ejemplos, todas las partes, porcentajes, relaciones y similares lo son en peso y todos los procesos se realizan a temperatura ambiente y a presión atmosférica, a menos que se indique de otra forma. -

EJEMPLO 1

15. Se añadió 1 kg de etilcelulosa a un disolución de 1 kg de midecamycin disuelta en 2 litros de cloruro de metileno y la mezcla resultante se amasó cuidadosamente utilizando una mezcladora durante unos 30 minutos. Se añadieron entonces 0,9 kg de anhídrido de ácido silícico a la substancia amasada a lo que siguió el amasado para pulverizar la mezcla y proporcionar un polvo. El polvo resultante se secó a 50°C durante 3 horas. El polvo se granuló entonces utilizando una disolución de 1,1,1-tricloroetano al 2% de 160 g de etilcelulosa (formulario National XIII) por medio de un granulador de lecho fluidizado durante aproximadamente 1 hora para obte

20.

- ner un ingrediente activo granulado que tenía ocultado su sa  
bor amargo. Por otra parte, se granuló una mezcla de 10 kg  
de manitol y 30g de sacarina sódica de una manera convencio  
nal utilizando una disolución acuosa al 2% de hidroxipropil  
5. celulosa para obtener gránulos para la aromatización. El an-  
terior ingrediente activo granulado, los gránulos aromatizan  
tes y una cantidad en trazas de un agente aromatizante se  
mezclaron en proporciones tales que quedaban contenidos 100  
mg de midecamicina por g de la mezcla resultante para obte-  
10. ner gránulos finos ( $<250 \mu$ ) de midecamicina (muestra A) que  
no tenían sabor amargo y que eran fáciles de ingerir. - - -

- A título de comparación, se mezclaron 1 kg de mide  
camicina, 30 g de sacarina sódica, una cantidad en trazas  
del agente aromatizante y manitol, para constituir 10 kg. La  
15. mezcla resultante se granuló utilizando una disolución acuo  
sa al 2% de hidroxipropilcelulosa por medio de un granulador  
de lecho fluidizado para preparar gránulos finos que conte-  
nían 100 mg de midecamicina por g (muestra B). Teniendo en  
cuenta los ensayos de sabor, las muestras A y B se adminis  
20. traron a un grupo de 20 personas y se realizó un ensayo orga  
noléptico comparativo por medio de un método de ensayo de sa  
bor de dos puntos, de una forma empleada convencionalmente.  
Los resultados obtenidos se indican en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

<u>Muestra</u>	<u>Amargo</u>	<u>No amargo</u>
A	0	20
B	20	0

5. Los resultados de la anterior Tabla 1 demuestran claramente que los gránulos finos de midecamicina obtenidos según la presente invención no tienen sabor amargo y son fáciles de ingerir. - - - - -

EJEMPLO 2

10. Una disolución de 1 kg de etilcelulosa disuelta en 2 litros de cloruro de metileno se añadió a 1 kg de midecamicina y la mezcla resultante se amasó cuidadosamente durante aproximadamente 1 hora. Se añadió entonces 0,9 kg de anhídrido de ácido silícico a la substancia amasada a lo que siguió un mezclado para pulverizarla..El polvo resultante se secó a 15. 50°C durante 3 horas y entonces se trabajó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para obtener gránulos finos de midecamicina que no tenían sabor amargo y que eran fáciles de ingerir. - - - - -

EJEMPLO 3

20. Una disolución de 1 kg de un copolímero de metacrilato-metilmetacrilato de dimetilaminoetilo disuelto en 1,5 litros de cloruro de etileno se añadió a 1 kg de midecamicina a lo que siguió un amasado cuidadoso durante aproximadamente

- 1 hora. Se añadió entonces 1 kg de anhídrido de ácido silícico a la substancia amasada y la mezcla se amasó para preparar polvos que entonces se secaron a 40°C durante 3 horas. El polvo resultante se granuló utilizando una disolución en 1,1,1-tricloroetano al 2% de 200 g de etilcelulosa por medio de un granulador de lecho fluidizado. Los gránulos se trabajaron de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 para obtener gránulos finos de midecamicina que no eran amargos y que eran fáciles de ingerir. - - - - -
- 5.

10. EJEMPLO 4

- De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, pero utilizando 1 kg de josamicina, se prepararon gránulos finos de josamicina que contenían 100 mg del ingrediente activo por g de los gránulos y que no eran amargos y eran fáciles de ingerir. - - - - -
- 15.

EJEMPLO 5

- De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, pero utilizando 1 kg de quitasamicina, se prepararon gránulos finos que contenían 100 mg de quitasamicina por g de los gránulos que no eran amargos y que eran fáciles de ingerir.-
- 20.

EJEMPLO 6

Se disolvieron 3 kg de etilcelulosa en 28 litros de 1,1,1-tricloroetano y se les añadió 1 kg de cloruro de bu

- formina. La mezcla se amasó cuidadosamente utilizando una mezcladora para dispersar uniformemente el cloruro de buformina. La dispersión resultante se añadió lentamente a silicato aluminico sintético y la mezcla se amasó con agitación para formar polvos que entonces se secaron a 50°C bajo presión reducida durante 3 horas a lo que siguió molido. El polvo resultante se granuló utilizando una disolución de 1,1,1-tricloroetano al 2 % de etilcelulosa por medio de un granulador de lecho fluidizado durante aproximadamente 1 hora. Por otra parte, se mezclaron 6 kg de manitol, 60 g de sacarina y 60 g de sal común y la mezcla resultante se granuló utilizando una disolución acuosa al 2% de hidroxipropilcelulosa. - - - - -
- 5.
- 10.

- Los gránulos obtenidos anteriormente del ingrediente activo y los gránulos aromatizantes se mezclaron para obtener gránulos de cloruro de buformina que tenían buen sabor, es decir que no tenían sabor amargo y que eran estables. - -
- 15.

#### EJEMPLO 7

- Se suspendió 1 kg de clorangenicol en una disolución de 50 g de sesquioleato de sorbitán disuelto en 10 litros de cloruro de metileno y se añadieron 2,22 kg de etilcelulosa a los mismos, a lo que siguió un amasado cuidadoso. Se añadieron 2 kg de anhídrido de ácido silícico a la substancia amasada para formar un polvo que entonces se secó a 60°C durante 3 horas. El polvo se granuló utilizando una disolución de 1,1,1-tricloroetano al 2% de etilcelulosa y un granulador de lecho
- 20.
- 25.

fluidizado. Por otra parte, se mezclaron 10 kg de manitol, 100 g de sacarina y 100 de sal común y la mezcla resultante se granuló de la manera convencional utilizando una disolución en alcohol isopropílico al 2% de hidroxipropilcelulosa para preparar gránulos aromatizantes. - - - - -

5. Los gránulos anteriormente obtenidos del ingrediente activo y los gránulos aromatizantes se mezclaron en una relación de mezcla de 6 a 4 en peso para obtener una preparación de cloranfenicol (gránulos) que tenían buen sabor y que eran estables. - - - - -

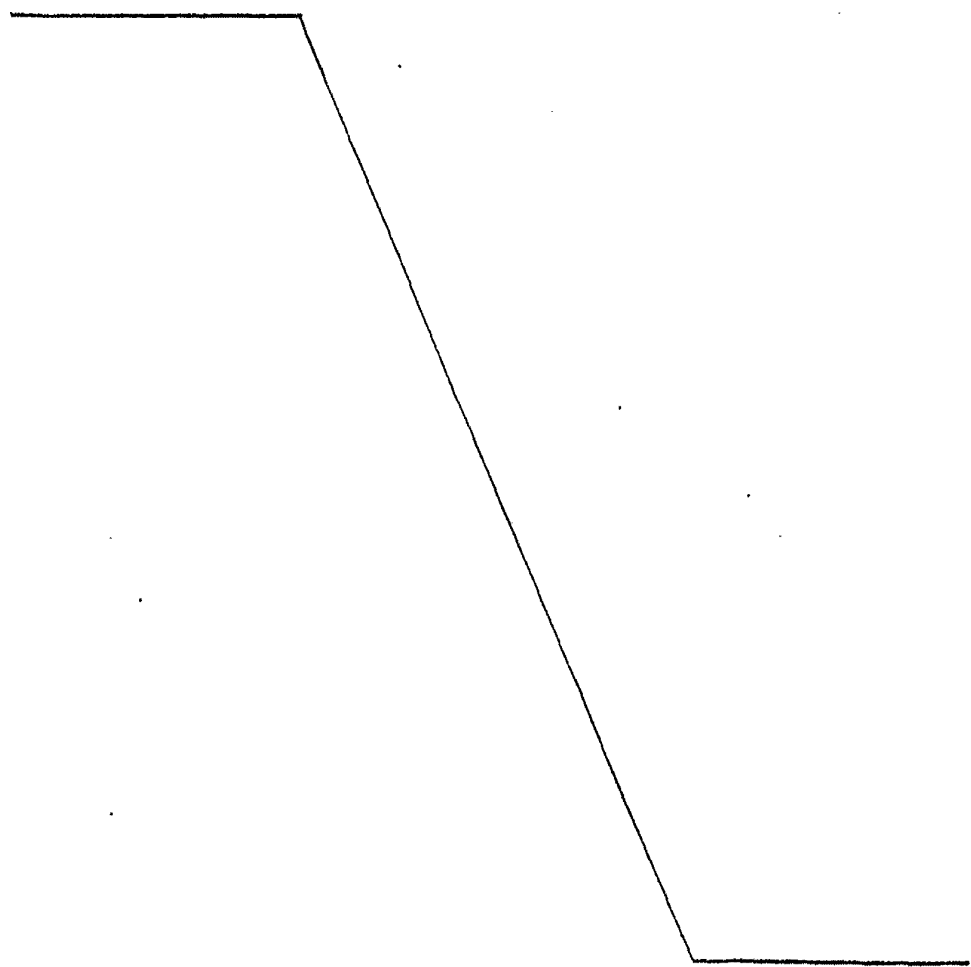
EJEMPLO 8

15. Se suspendieron o disolvieron 3 kg de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y 2 g de monooleato de polioxietilensorbitán en 5 litros de agua y se les añadió una disolución 0,1N de hidróxido sódico a lo que siguió agitación para formar una disolución al tiempo que se mantenía el pH a 7,0. A la disolución resultante se le añadió 1 kg de midecamicina como ingrediente activo y la mezcla se amasó con agitación para dispersar cuidadosamente la midecamicina. Entonces se añadieron a la dispersión 4 kg de anhídrido de ácido silícico. 20. La mezcla se amasó cuidadosamente, se secó a 60°C bajo presión reducida durante 3 horas y entonces se trabajó de la misma manera que la descrita en el Ejemplo 6, para obtener con ello gránulos de midecamicina que no tenían sabor amargo y que 25. eran estables. - - - - -

Si bien la invención se ha descrito en detalle y con referencia a realizaciones específicas de la misma, resultará evidente para los entendidos en la técnica que pueden realizarse varios cambios y modificaciones en ella sin salir de su espíritu y alcance. - - - - -

5.

A los efectos consiguientes, se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de obtención de preparaciones farmacéuticas no amargas, para la administración oral, caracterizado porque comprende disolver o suspender una substancia elegida de entre una que oculta el sabor amargo y un ingrediente activo amargo, añadir la otra de dichas substancias a la disolución o suspensión resultante a lo que sigue amasado, añadir anhídrido de ácido silícico a la substancia amasada resultante para formar un polvo granular dicho polvo utilizando una disolución de la substancia que oculta el sabor amargo en un granulador de lecho fluidizado. - - - - -

5.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho ingrediente activo es un antibiótico macroluro elegido del grupo formado por cloranfenicol y buformina. - - - - -

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha substancia que oculta el sabor amargo es un polímero insoluble en agua elegido del grupo formado por etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, dietilaminoacetato de polivinil acetal, copolímero de metacrilato-metilmacrilato de dimetilaminoetilo y copolímero de metilacrilato-metacrilato de metilvinilpiridina. - - - - -

20.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caract

terizado porque dicha substancia que oculta el sabor amargo a disolver en un disolvente se utiliza en una cantidad de unas 0,5 a unas 3 veces la cantidad del ingrediente activo. - - - - -

5. 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha substancia que oculta el sabor amargo se utiliza en una cantidad de 0,5 a 2 veces la cantidad del ingrediente activo. - - - - -

10. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha substancia que oculta el sabor amargo, utilizada para dicha granulación, se emplea en una cantidad de unas 1/10 a unas 1/5 veces la cantidad utilizada para dicha disolución. - - - - -

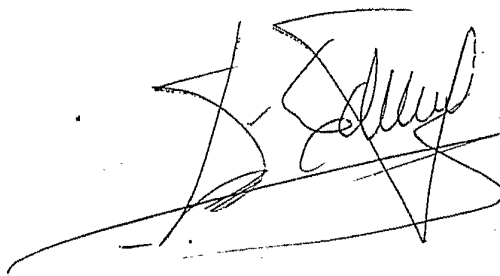
15. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha substancia que oculta el sabor amargo a añadir a dicha disolución o suspensión se halla en una cantidad de unas 0,5 a unas 3 veces la cantidad de dicho ingrediente activo. - - - - -

8.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE PREPARACIONES FARMACEUTICAS NO AMARGAS, PARA LA ADMINISTRACION ORAL". -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecisiete hojas foliadas y

mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 3 FEB. 1976  
P.A. M. CURELL SUÑOL

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'P.A. M. Curell Suñol', written in a cursive style with a large, sweeping flourish at the end.

mcb.