



ESTADÍSTICA

6 NOV. 1978 ES

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(11) NUMERO	4544	(10) 3A9
(21) FECHA DE PRESENTACION	20.12.76	

PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDAD (1) (31) NUMERO 00023 '76	(32) FECHA 2.1.76	(33) PAIS Gran Bretaña
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(24) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE GRANULOS ADMINISTABLES POR VIA ORAL.		
(71) SOLICITANTE (S) BEECHAM GROUP LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Beecham House Great West Road, Brentford, Middlesex, Inglaterra.		
(72) INVENTOR (ES) Karrar Ahmad Khan y Brian Cook, británicos, los cuales han cedido sus derechos a la Cía. solicitante.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 Esta invención se refiere a gránulos farmacéuticos, administrables por vía oral, a un procedimiento para su preparación y a un método para su uso.

5 Se sabe como formular penicilinas en gránulos para administración oral. Estos gránulos pueden ser tomados por el paciente en forma seca o reconstituídos en un jarabe. Estos gránulos pueden tener ventajas sobre los polvos, por ejemplo, en las propiedades de fluidez y en la ausencia relativa de polvo y también con frecuencia son preferidos por el consumidor por razones puramente cosméticas.

10 Entre los métodos convencionales de preparación de estos gránulos se encuentran, en general, la mezcla de una penicilina con una solución de un ligante hasta que se consigue una consistencia de granulación adecuada; tamizado forzado de esta mezcla a través de un tamiz del tamaño de malla deseado y después secado de los gránulos resultantes. Una técnica conocida que produce gránulos de calidad generalmente mejor que el método de granulación "en mezcla húmeda" antes descrito es la granulación en lecho fluido. En esta técnica, se pulveriza una solución de un ligante sobre una penicilina fluidificada sobre el lecho del reactor.

15 Ahora hemos descubierto una clase de gránulos con propiedades beneficiosas, por ejemplo, excelentes propiedades de reconstitución y estabilidad. También hemos descubierto un procedimiento especialmente útil para la preparación de estos gránulos, que implica una nueva aplicación de un granulador en lecho fluido. Este procedimiento presenta varias ventajas, tales como permitir el control del tamaño de los gránulos preparados mediante el mismo dentro de estrechos límites de diámetro y produce gránulos que están rela-

1 tivamente exentos de polvo.

 Por consiguiente, esta invención proporciona gránulos administrables por vía oral, que comprenden una partícula o un aglomerado de partículas; la partícula o partículas comprenden un núcleo que a su vez está constituido por un azúcar, manitol o sorbitol, y una capa de revestimiento formada por una penicilina y un ligante.

5 Preferiblemente los núcleos de estos gránulos están formados por sacarosa.

10 Los gránulos especialmente útiles de esta invención comprenden una partícula o aglomerado de partículas; la partícula o partículas están constituidas por un núcleo que a su vez está constituido por un azúcar, manitol o sorbitol y una capa de revestimiento que está constituida por una penicilina y un ligante y la partícula o el aglomerado de partículas va revestido de los aditivos convencionales para gránulos.

15 Preferiblemente los núcleos de estos gránulos están formados por sacarosa.

20 El término "aditivo" en el sentido utilizado aquí significa cualquier sustancia convencionalmente agregada a los gránulos en formulación farmacéutica para mejorar la calidad o el aspecto de los mismos o de los jarabes formados con ellos. Son ejemplos de estos aditivos los ligantes, lubricantes, aromatizantes, colorantes, desintegrantes, tintes, agentes antiespumantes y similares. La provisión de una capa de estos aditivos en los gránulos de la invención no es esencial pero se prefiere debido a que permite optimizar las propiedades de los gránulos. Por ejemplo, pueden mejorarse de esta forma el sabor, la fluidez, el aspecto y las propiedades de

25

30

1 reconstitución de los gránulos.

El núcleo de los gránulos está constituido por un
azúcar, manitol o sorbitol. Son ejemplos de azúcares ade-
cuados para esta aplicación la sacarosa, glucosa, fructosa
5 y lactosa y mezclas de las mismas. Adecuadamente el material
del núcleo se encuentra en forma cristalina.

La sacarosa es el material preferido para el núcleo
de los gránulos, debido a su sabor agradable y a su precio
relativamente económico. Cuando se utiliza, normalmente re-
10 presenta el 80 % y preferiblemente el 100 % del núcleo de
los gránulos. Adecuadamente la sacarosa es sacarosa B.P.

La capa de revestimiento alrededor del núcleo de los
gránulos comprende una penicilina y un ligante, siendo ne-
cesario el ligante para retener la penicilina en esta "cás-
15 cara" alrededor del núcleo.

La penicilina puede ser cualquiera de ellas o una mez-
cla de penicilinas que sea absorbida por el tracto gastro-
intestinal después de la administración oral. Debido a la
forma de administración de los gránulos, se prefiere que la
20 penicilina sea de buen sabor o por lo menos de sabor neutro.
Sin embargo, puede utilizarse una penicilina de sabor menos
agradable si se requiere su forma y espectro específicos de
actividad. En estos casos, normalmente se incorporan aditi-
vos saborizantes a los gránulos. Son ejemplos de penicilinas
25 que pueden utilizarse adecuadamente en estos gránulos las
siguientes penicilinas semisintéticas; ampicilina, trihidra-
to de ampicilina y trihidrato de amoxicilina. Otros ejemplos
son las siguientes penicilinas semisintéticas, en forma de
una sal de solubilidad suficientemente baja en agua para ser
30 de sabor aceptable: ésteres absorbibles por vía oral de ampi-

1 cilina y amoxicilina, tales como el éster ftalidílico y el
éster pivaloiloximetílico, v.g. el éster ftalidílico de ampi-
3 cilina; cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina y oxaci-
lina y ésteres absorbibles por vía oral de carbenicilina y
5 ticarcilina, como los α -ésteres fenílico, indanílico y to-
lílico. La ampicilina, el trihidrato de ampicilina y el tri-
hidrato de amoxicilina son penicilinas especialmente adecua-
das para la incorporación a los gránulos y de estas dos, con
frecuencia el trihidrato de amoxicilina es la penicilina de
10 elección.

El ligante puede ser cualquiera de los ligantes con-
vencionales utilizados en las formulaciones farmacéuticas.
Son ejemplos de estos ligantes los ligantes poliméricos, por
ejemplo polímeros de celulosa como metilcelulosa, etilcelu-
15 losa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y
similares; otros polímeros sintéticos como polivinilpirroli-
dona y similares y gomas y resinas naturales como gelatina,
acacia, carragenina, ácido algínico, tragacanto, goma arábi-
ga y similares. También pueden utilizarse el almidón y la sa-
20 carosa y similares.

Sin embargo, es preferible que el ligante sea soluble
en agua para que por reconstitución, los gránulos resultantes
formen rápidamente una suspensión de su ingrediente activo.
Son ejemplos de estos ligantes los ligantes poliméricos, por
25 ejemplo polímeros de celulosa como metilcelulosa, carboxime-
tilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa y similares; otros
polímeros sintéticos como polivinilpirrolidona y similares;
gomas y resinas naturales como gelatina, acacia y similares;
almidón y sacarosa. En general, se prefiere que el ligante
30 sea la sacarosa.

1 La capa de revestimiento estará constituida por una
mezcla esencialmente homogénea de penicilina y ligante o
por partículas de penicilina dispersadas en el seno del li-
gante.

5 Los gránulos están constituidos por una partícula o
aglomerado de partículas, como se definirá. Normalmente los
gránulos serán de un tamaño tal que comprendan un aglomera-
do de partículas, manteniéndose unidas las partículas de di-
cho aglomerado por coalescencia de sus capas de revestimen-
10 to. Estos aglomerados de partículas están constituidos por
un cierto número de núcleos separados entre sí y recubiertos
por la capa de revestimiento constituida por penicilina y
ligante. Como se ha explicado, la partícula o el aglomerado
de partículas que constituyen cada gránulo está preferible-
15 mente revestido por aditivos convencionales para gránulos.

 El tamaño de los gránulos es fundamentalmente una
cuestión de elección, teniendo en cuenta factores tales co-
mo naturaleza del uso al que han de destinarse los gránulos.
Normalmente, el tamaño de los gránulos estará comprendido
20 entre 180 y 1400 micras y más adecuadamente entre 250 y
700 micras.

 Los ingredientes esenciales de los gránulos son un
azúcar, manitol o sorbitol; una penicilina y un ligante. Nor-
malmente habrá presentes algunos aditivos como se ha des-
25 crito.

 La penicilina representa normalmente por término me-
dio entre el 1 y el 20 % del peso de cada gránulo, adecuada-
mente del 3 al 18 % y todavía mejor del 3 al 12 %.

30 El ligante debe encontrarse en cantidad en peso sufi-
ciente para cumplir su función de mantener la penicilina en

1 la capa de penicilina y ligante alrededor de los núcleos
de las partículas. Aunque esta función puede ser efectuada
algunas veces por interacción entre la penicilina y la su-
perficie del núcleo de las partículas cuando los núcleos
5 son de sacarosa (en cuyo caso el peso del ligante - saca-
rosa - en la capa de revestimiento será naturalmente extraor-
dinariamente pequeña), normal y preferiblemente el ligante
se encuentra en cantidades más importantes. Por ejemplo,
cuando el ligante es sacarosa, puede representar de 5 a 70 %
10 y adecuadamente de 10 a 50 % del gránulo, siendo posible
el elevado límite superior gracias a la aceptabilidad far-
macéutica y cosmética de la sacarosa. Más adecuadamente, el
ligante de sacarosa representa del 20 al 40 % del peso del
gránulo, por ejemplo aproximadamente el 30 %. Cuando el li-
15 gante es uno de los ligantes poliméricos antes descritos en
esta memoria, o de ese tipo, entonces normalmente representa-
rá solo del 1 al 15 % y adecuadamente del 5 al 10 % del
gránulo. Esto es debido a que estos ligantes son normalmen-
te más eficaces que un ligante de sacarosa y, por lo tanto,
20 pueden ser utilizados en menor proporción pero presentan el
inconveniente sobre la sacarosa de que su presencia en gran-
des cantidades en los gránulos es indeseable, debido, por
ejemplo, a su efecto sobre el producto reconstituido. Como
ya se ha dicho antes, si se utilizan ligantes distintos de
25 la sacarosa, se prefiere que sean solubles en agua.

Los núcleos de las partículas de los gránulos normal-
mente representan del 30 al 95 % y todavía mejor del 50 al
90 % de cada gránulo. Evidentemente, en general, los porcen-
tajes más bajos van asociados al uso de un ligante de saca-
30 rosa y los porcentajes más altos al uso de ligantes polimé-

1 ricos. Más específicamente, con un ligante de sacarosa, es-
tas cifras son frecuentemente de 30 a 90 %, preferiblemente
de 40 a 75 % y con ligantes poliméricos son del 55 al 95 %,
preferiblemente 70-90 %. Como ya se ha dicho, el material
5 más preferido para el núcleo es la sacarosa.

Cuando en otra capa de revestimiento hay aditivos,
como normalmente ocurre, representan por término medio de
1 a 10 % y todavía mejor de 2 a 6 % de cada gránulo.

De lo que antecede puede deducirse que los gránulos
10 especialmente adecuados de acuerdo con esta invención están
constituídos por una partícula o un aglomerado de partículas;
la partícula o partículas están constituídas por un núcleo
que a su vez está constituído esencialmente por sacarosa,
y una capa de revestimiento que contiene ampicilina, trihi-
15 drato de ampicilina o trihidrato de amoxicilina y un ligan-
te y la partícula o el aglomerado de partículas lleva un
revestimiento de aditivos convencionales para gránulos.

Cuando el ligante es la sacarosa, que es el ligante
preferido, entonces la sacarosa del núcleo representa prefe-
20 riblemente del 40 al 75 % del peso de los gránulos y la sa-
carosa ligante representa del 20 al 40 % del peso de los
gránulos. Cuando el ligante es un ligante polimérico como
se ha descrito, las cifras respectivas son preferiblemente
de 70-90 % y 1-15 %.

25 El trihidrato de amoxicilina es la penicilina de elec-
ción para uso en los gránulos debido a su combinación de
buena absorción por vía oral y sabor agradable.

Los aditivos habitualmente están constituídos por ar-
matizantes, colorantes y similares.

30 Esta invención también proporciona un procedimiento

para la preparación de los gránulos de la misma, que no contienen en la capa de revestimiento preferida de aditivos convencionales, cuyo procedimiento consiste en revestir azúcar, manitol o sorbitol, en partículas, con una solución o suspensión de una penicilina en una solución de un ligante y secar las partículas y/o aglomerados de partículas resultantes. Preferiblemente el material revestido es sacarosa.

Los gránulos de la invención que contienen la capa de revestimiento preferida de aditivos convencionales pueden ser preparados por un procedimiento que consiste en revestir las partículas y/o los aglomerados de partículas con aditivos convencionales para gránulos; las citadas partículas están constituidas por un núcleo que a su vez está constituido por un azúcar, manitol o sorbitol, y una capa de revestimiento formada por una penicilina y un ligante. Estos gránulos, sin embargo, se preparan normalmente en un procedimiento continuo que combina la preparación de las partículas y/o aglomerados de partículas con su revestimiento con aditivos. Este procedimiento combinado puede consistir en recubrir el azúcar, manitol o sorbitol en partículas con una solución o suspensión de una penicilina en una solución de un ligante, secar las partículas y/o aglomerados de partículas resultantes, revestir estas partículas y/o aglomerados de partículas con aditivos convencionales para gránulos y, si es necesario, secar los gránulos resultantes. Entre los materiales azúcar, manitol o sorbitol para uso en este procedimiento, se prefiere la sacarosa.

El disolvente empleado para disolver el ligante puede ser cualquier disolvente inerte farmacéuticamente aceptable para el ligante, que sea suficientemente volátil para

1 poder ser separado rápidamente de las partículas en la operación de secado. Son ejemplos de estos disolventes el agua
metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, cloroformo, cloruro
5 acetato de etilo, tricloroetileno, tetracloroetileno, tetracloruro de carbono o disolventes similares o mezclas homogéneas de estos disolventes. Normalmente el agua es el disolvente de elección debido a su disponibilidad y a que los disolventes orgánicos tienen que ser recogidos cuidadosamente cuando se evaporan en la etapa de secado. Naturalmente,
10 cuando el ligante es sacarosa, se observará que el jarabe o un jarabe diluído con agua constituyen un medio de revestimiento muy conveniente para la penicilina.

15 La penicilina puede ser soluble o insoluble en la solución de ligante. Cuando es soluble, entonces la capa de revestimiento resultante alrededor del núcleo de las partículas estará constituida por una mezcla especialmente homogénea de penicilina y ligante. De la misma forma, cuando es insoluble, la capa de revestimiento resultante alrededor
20 del núcleo de las partículas estará constituida por partículas de penicilina dispersas en el seno del ligante. En general, se ha encontrado que se forman gránulos de mejor calidad cuando la penicilina es insoluble en la solución de ligante, ya que frecuentemente en este caso la operación de
25 secado para separar el disolvente del ligante puede realizarse a una temperatura más baja.

30 El revestimiento del azúcar, manitol o sorbitol en partículas con la solución o suspensión de la penicilina en la solución del ligante puede realizarse sencillamente mezclando el material en partículas con la solución o suspen-

5
10
15
20
25
30
sión de penicilina. Sin embargo, más normalmente, la solución o suspensión de penicilina es pulverizada sobre el material en partículas que es agitado para permitir la aplicación de un revestimiento esencialmente uniforme. Las partículas y/o aglomerados de partículas resultantes pueden ser después secados en la forma habitual.

El revestimiento de las partículas y/o aglomerados de partículas con la capa preferida de aditivos puede realizarse análogamente por simple mezcla de las partículas y/o aglomerados de partículas con los aditivos, especialmente si las superficies de las partículas y/o aglomerados contiene algo de humedad residual que favorece la unión de los aditivos. Sin embargo, más normalmente las partículas y/o aglomerados de partículas son pulverizadas con una solución de los aditivos en un disolvente, siendo agitadas las partículas y/o aglomerados de partículas para permitir la aplicación de un revestimiento esencialmente uniforme. Con frecuencia uno de los aditivos será un ligante que favorece la retención de los otros aditivos sobre las partículas y/o aglomerados. Los gránulos húmedos pueden ser secados después en la forma habitual. En una variación de este procedimiento, se mezclan uno o más aditivos con las partículas y/o aglomerados de partículas y después esta mezcla se pulveriza con un disolvente o una solución de uno o más de los otros aditivos en la forma antes descrita.

El procedimiento combinado, es decir la preparación de las partículas y/o aglomerados de partículas y el revestimiento de las mismas con aditivos, puede realizarse por cualquiera de los métodos antes descritos. Sin embargo, se ha encontrado que puede emplearse una técnica particular que es especialmen-

1 te adecuada para este procedimiento combinado, a saber, la
granulación en lecho fluido. Esta técnica es muy conocida
pero en nuestro procedimiento, en lugar de extender la peni-
cilina sobre el lecho, siendo fluidificada y después rocia-
5 da con una solución de ligante como es convencional, la pe-
nicilina en una solución del ligante se pulveriza sobre el
material del núcleo en partículas, siendo este material del
núcleo el que se encuentra fluidificado sobre el lecho y no
la penicilina.

10 Por lo tanto, esta invención proporciona un procedi-
miento preferido para la preparación de los gránulos de la
misma, procedimiento que consiste en distribuir azúcar, ma-
nitol o sorbitol en partículas sobre el lecho de un granula-
dor de lecho fluido, fluidificar este material, pulverizar
15 una penicilina disuelta o dispersada en una solución de un
ligante sobre el material fluidificado, permitir que las par-
tículas y/o aglomerados de partículas resultantes se sequen
y después revestir las partículas y/o aglomerados de partí-
culas con aditivos convencionales para gránulos y, si es ne-
20 cesario, dejar que los gránulos resultantes se sequen. En es-
te procedimiento, el material fluidificado es preferiblemen-
te la sacarosa.

25 El revestimiento de las partículas con los aditivos
convencionales para gránulos se realiza mezclando uno o más
de los aditivos con las partículas y/o aglomerados de partícu-
las y después pulverizando la mezcla fluidificada con un di-
solvente o una solución de uno o más aditivos; o pulverizan-
do las partículas y/o aglomerados de partículas fluidificados
con una solución de todos los aditivos. Como se ha dicho antes,
30 frecuentemente se incluye un ligante en la solución pulveri-

1 zada para favorecer la unión de los otros aditivos a las
partículas y/o aglomerados de partículas.

5 Las operaciones de pulverización pueden ser intermi-
tentes para dar tiempo a que se sequen los materiales parcial-
mente revestidos situados sobre el lecho antes de revestir-
los más.

10 La operación del granulador de lecho fluido en este
procedimiento es convencional y el experto comprenderá fácil-
mente como mediante variación rutinaria de los parámetros
del granulador, tales como posición de la entrada de aire,
temperatura de entrada del aire, posición de la salida del
aire, presión del aire para la pulverización, presión del
aire para la operación y posición de la boquilla pulveriza-
15 dora, puede modificarse la naturaleza de los gránulos resul-
tantes dentro de los límites de la invención.

 Después de la preparación de los gránulos por cual-
quiera de los procedimientos aquí descritos, normalmente son
tamizados para separar los gránulos presentes de tamaño in-
deseable.

20 Finalmente debe señalarse que anteriormente se han
descrito en la memoria gránulos donde el ligante de sacaro-
sa se encuentra en cantidades extraordinariamente pequeñas
en la capa de penicilina/ligante y de hecho procede de la
sacarosa del núcleo. Estos gránulos pueden prepararse como
25 se ha descrito para los gránulos más adecuados donde el li-
gante se encuentra en cantidades apreciables, con la excep-
ción de que la sacarosa en partículas es recubierta con una
solución o suspensión de la penicilina en un disolvente sin
que haya presente ligante en esta solución o suspensión. En
30 este caso, el disolvente actúa disolviendo cantidades muy

pequeñas de la sacarosa en partículas que entonces pueden actuar como ligante débil.

Los gránulos pueden ser administrados por vía oral en forma seca o como jarabe reconstituido. El jarabe puede formarse a partir de los gránulos en la forma habitual, por ejemplo agitando los gránulos en un disolvente adecuado, como agua, junto con aditivos convencionales para jarabes si así se desea. La composición puede presentarse, por ejemplo, en frascos o envases similares conteniendo múltiples dosis o en bolsitas de dosis individuales.

El peso de los gránulos en una dosis individual dependerá de factores tales como la penicilina particular empleada, el porcentaje de inclusión de la penicilina y la naturaleza de la enfermedad en tratamiento y será un peso adecuado para la forma de administración pretendida. Normalmente, por ejemplo, una dosis individual está constituida por 0,5-10 g y todavía mejor por 1-5 g de los gránulos.

El peso de la penicilina en una dosis individual de los gránulos será tal que la dosis individual contenga penicilina suficiente para un tratamiento eficaz de la enfermedad. La dosis individual será repetida de acuerdo con el régimen habitual de dosificación para la penicilina.

Puede ser conveniente incluir gránulos que contengan diferentes penicilinas en una dosis individual de la composición en el tratamiento simultáneo de dos o más enfermedades. Naturalmente, esto puede hacerse sencillamente, por ejemplo, mezclando entre sí gránulos suficientes que contengan una penicilina con gránulos suficientes conteniendo una segunda penicilina.

La invención también proporciona un método de trata-

1 miento de las infecciones bacterianas en el hombre, que con-
siste en administrar por vía oral al paciente una cantidad
efectiva de una penicilina en forma de los gránulos de la
invención.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

Se prepararon 16 kg de gránulos de la siguiente com-
posición:

	<u>%</u>
10 Aromatizantes secos	4,2
Benzoato sódico B.P.	0,2
Citrato sódico anhidro	0,7
Colorante	c.s.
15 Trihidrato de amoxicilina (equiva- lente a 10 % de amoxicilina en forma de ácido libre)	<u>11,3</u>
Sacarosa hasta	100,0

1. Preparación de la premezcla de colorante-aromatizante

	<u>kg</u>
20 Aromatizantes secos	6,7
Benzoato sódico B.P.	0,3
Citrato sódico anhidro	1,1
Colorante	<u>c.s.</u>
	8,1

25 El benzoato sódico y el citrato sódico anhidro se
cargan en la vasija de una mezcladora planetaria. El coloran-
te se dispersa sobre la superficie de los materiales conte-
nidos en la vasija y los materiales se mezclan durante 10
minutos. La mezcla resultante se pasa por un molino desme-
nizador para dar la Mezcla A.

30 Se tamizan los aromatizantes secos y después se car-

gan con la Mezcla A en la vasija de una mezcladora planetaria y se mezcla durante 10 minutos y después la mezcla resultante se conserva en envases adecuadamente cerrados.

2. Preparación de la suspensión de trihidrato de amoxicilina

5

	<u>kg, peso seco</u>	
Trihidrato de amoxicilina	1,8 kg	1,8
Agua purificada B.P.	0,8 kg	-
Jarabe B.P.	<u>7,6 kg</u>	<u>5,1</u>
	10,2 kg	6,9

10

En la vasija de una mezcladora adecuada se vierte el jarabe y 400 g del agua purificada. Se agrega el trihidrato de amoxicilina a la solución contenida en la mezcladora y se mezcla con un agitador de paletas hasta que se obtiene una suspensión homogénea.

15

La suspensión se pasa por un molino coloidal y después el molino se enjuaga con 400 g de agua purificada y las aguas de lavado se agregan a la suspensión.

Esta suspensión se utiliza inmediatamente en la operación 3.

20

3. Preparación de los gránulos

25

	<u>kg</u>	<u>kg, peso seco</u>
Premezcla de colorante-aromatizante (de 1)	0,8	0,8
Suspensión de amoxicilina (de 2)	10,2	6,9
Sacarosa	8,3	<u>8,3</u>
		16,0

Una máquina granuladora por atomización, de lecho

fluidificado, Glatt W.S.G. 15 (Glatt A.G. Halthingen, Alemania) se dispone en las siguientes condiciones de trabajo:

30

Posición: del aire de entrada	-	7
Temperatura de entrada del aire	°C	80

Posición del aire de salida	-	4
Aire para pulverizar	psi	40 (o 2,5 kp/cm ²)
Aire para la operación	kp/cm ²	5,5-6,0
Posición de la boquilla		posición 4

5 La sacarosa se agrega a la máquina Glatt precalentada y se calienta a 60°C a lo largo de 20 minutos. La suspensión de trihidrato de amoxicilina se pulveriza intermitentemente sobre la cámara de revestimiento. Se interrumpe la pulverización cuando el centro del lecho comienza a estar excesivamente mojado y se deja secar el lecho. Se reanuda la pulverización y se repite el procedimiento hasta que se ha consumido la totalidad de la suspensión. Con objeto de optimizar el tiempo de pulverización y secado, se realizan pequeños ajustes de la bomba dosificadora en las diversas etapas para ajustar el caudal de pulverización.

10 La vasija que contiene la suspensión se enjuaga con 400 ml de agua purificada y las aguas de lavado se pulverizan en la cámara. Cuando el lecho deja de ser fluido, se interrumpe la pulverización, se sacude la boquilla durante 10 segundos y se permite un tiempo de secado suficiente para que el lecho vuelva a fluidificarse. Se reanuda la pulverización y se repite el procedimiento hasta que se ha consumido la totalidad del agua de lavado. Se realizan pequeños ajustes en el caudal de pulverización para optimizar el tiempo de pulverización.

25 Se dejan transcurrir 60 segundos para que se sequen las partículas y aglomerados de partículas así formados y después se para la máquina. A continuación se agrega la premezcla de colorante/aromatizante a las partículas y aglomerados de partículas que se encuentran en la cámara de revestimiento y

30

1 se mezcla manualmente. Entonces se cierra la máquina y se
pone en movimiento durante 60 segundos para completar la
operación de mezclado.

5 A continuación se pulverizan 1200 ml de agua purifi-
cada E.P., utilizando el procedimiento antes descrito. La va-
sija que contiene la suspensión se enjuaga después con 400
ml de agua purificada y las aguas de lavado se pulverizan en
la máquina Glatt empleando el procedimiento antes descrito.

10 Después los gránulos resultantes se secan en la má-
quina Glatt hasta que el contenido en humedad no es superior
al 2 % por el método de Karl Fischer (aproximadamente 20 mi-
nutos), se pasan por un tamiz de acero inoxidable de 12 ma-
llas, 1,40 mm y se desprecia el material residual.

15 Los gránulos se conservan en envases cerrados ade-
cuados.

EJEMPLO 2

20 Se repite el Ejemplo 1 pero utilizando la mitad del
peso de trihidrato de amoxicilina para formar gránulos que
contienen 5 % en peso de amoxicilina como ácido libre.

Esta pérdida de peso se compensa aumentando el peso
de sacarosa utilizado en la operación 3 en la cantidad co-
rrespondiente.

EJEMPLO 3

25 Se emplean 1,99 kg de trihidrato de ampicilina en
lugar del trihidrato de amoxicilina utilizado en el Ejemplo
1 para formar gránulos que contienen 10 % en peso de ampici-
lina como ácido libre.

30 El pequeño aumento de peso producido por esta sus-
titución se equilibra reduciendo el peso de sacarosa utili-
zado en la operación 3 en la cantidad correspondiente.

1

EJEMPLO 4

Se repite el Ejemplo 3 pero se emplea la mitad del peso de trihidrato de ampicilina para formar gránulos que contienen 5 % en peso de ampicilina como ácido libre.

5

La pérdida de peso se compensa aumentando el peso de sacarosa utilizado en la operación 3 en la cantidad correspondiente.

EJEMPLO 5

10

Se ha hallado que los gránulos de los Ejemplos 1, 2, 3 y 4 conservan sus propiedades físicas y farmacéuticas a temperaturas inferiores a 30°C durante periodos de 12 meses como mínimo.

EJEMPLO 6

15

Se preparan 80 kg de gránulos de la composición descrita en el Ejemplo 1, de la siguiente forma.

Se repite la Operación 1 del Ejemplo 1.

Operación 2

Preparación de la suspensión de trihidrato de amoxicilina

20

	<u>kg</u>
Trihidrato de amoxicilina	9,0
Sacarosa	26,1
Agua purificada	<u>18,0</u>
	53,1

25

La sacarosa se disuelve en el agua, empleando una vasija y una mezcladora adecuada. Se agrega el trihidrato de amoxicilina a la solución y se mezcla hasta que se obtiene una suspensión homogénea.

30

La suspensión se pasa por un molino coloidal recubierto de agua, se enjuaga el molino con 3 kg de agua y las aguas de lavado se agregan a la suspensión.

La suspensión se utiliza inmediatamente en la Opera-

Operadora 3

	<u>kg</u>	<u>kg, peso seco</u>
Premezcla de colorante-aromatizante (de 1)	4,0	4,0
Suspensión de amoxicilina (de 2)	53,1	35,1
Sacarosa	40,9	<u>40,9</u>
		80,0

10

Una Aeromatic Strea W.S. 3-30 (Aeromatic AG, Farnsburger Strasse 6, CH-4132 Muttenz, Suiza) se coloca en las siguientes condiciones de trabajo:

Posición de la temperatura de entrada del aire	°C	78
Posición del aire de salida	kg/cm ²	1,1
Presión de atomización del aire	kg/cm ²	3,6-4,0
Altura de la boquilla	posición-1,0	(menos 1,0)

Se agrega la sacarosa y se precalienta a -60°C.

Se pulveriza la amoxicilina en la cámara sobre la sacarosa fluidificada, utilizando un caudal de bombeo adecuado

Cuando se ha utilizado aproximadamente la mitad de la suspensión, se aumenta la altura de la boquilla, hasta 0 y se continúa la pulverización.

25

Después se enjuaga la vasija con 0,5 kg de agua y las aguas de lavado se pulverizan a una velocidad reducida de la bomba.

Se detiene la máquina y se agrega a mano la premezcla de colorante/aromatizante.

30

Después la máquina se coloca en las siguientes condiciones:

1	Posición de la temperatura de entrada del aire	°C	78
	Posición del aire de salida	kg/cm ²	1,0
	Presión de atomización del aire	kg/cm ²	3,6-4,0
5	Altura de la boquilla	posición	+ 1,5

La máquina se pone en movimiento y se deja mezclar durante 1 minuto. Se emplean 7 kg. de agua para enjuagar en la vasija y se dosifica sobre los materiales fluidificados a 40 U/minuto. Los gránulos resultantes se secan en la Acromatic durante 20 minutos aproximadamente hasta menos del 2 % de humedad, medida por el método de Karl Fischer. Los gránulos se pasan por un tamiz de acero inoxidable de 12 mallas (1,40 mm) y se desprecia el material residual.

15 Los gránulos se conservan en envases cerrados adecuados.

TOXICIDAD

Se ha hallado que los gránulos preparados en estos ejemplos son de aceptabilidad similar a las de sus ingredientes activos.

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación de gránulos administrables por vía oral, que están constituidos por una partícula o aglomerado de partículas; la partícula o partículas comprenden un núcleo que a su vez está constituido por azúcar, manitol o sorbitol y una capa de revestimiento que está constituida por una penicilina y un ligante y, opcionalmente, la partícula o el aglomerado de partículas está revestido de aditivos convenciona-

30

1 les para gránulos, cuyo procedimiento consiste en distribuir
azúcar, manitol o sorbitol en partículas sobre el lecho de
un granulador de lecho fluido, fluidificar este material,
5 pulverizar una penicilina disuelta o dispersada en una so-
lución de un ligante sobre el material fluidificado, per-
mitir que las partículas resultantes se sequen y después,
opcionalmente, revestir las partículas y/o aglomerados de
partículas con aditivos convencionales para gránulos y, si
es necesario dejar que los gránulos resultantes se sequen
10 y después, si se desea, tamizar los gránulos resultantes
para separar los gránulos presentes de tamaño indeseable.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, lle-
vado a cabo en un granulador de lecho fluido.

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1, 2,
15 donde el material en partículas revestido con la solución
o suspensión de la penicilina en la solución del ligante es
sacarosa, formando gránulos donde el material del núcleo es
sacarosa.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, don-
20 de los núcleos de sacarosa representan del 30 al 95% de los
gránulos.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, don-
de los núcleos de sacarosa representan del 50 al 90% de los
gránulos.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
25 dicaciones 3 a 5, donde la penicilina es ampicilina, trihi-
drato de ampicilina o trihidrato de amoxicilina.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
30 dicaciones 3 a 5, donde la penicilina está seleccionada en-
tre las siguientes penicilinas, en forma de una sal de so-

1 lubilidad suficientemente baja en agua para ser de sabor
aceptable: ésteres absorbibles por vía oral de ampicilina
y amoxicilina; cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina,
5 oxacilina; y ésteres absorbibles por vía oral de carbeni-
cilina y ticarcilina.

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 3 a 7, donde la penicilina representa del 1 al
20% de los gránulos.

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
10 dicaciones 3 a 8, donde el ligante es metilcelulosa, etil-
celulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica,
polivinilpirrolidona, gelatina, acacia, carragenina,
ácido algínico, tragacanto, goma arábica o almidón.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9 donde
15 el ligante es metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica,
polivinilpirrolidona, gelatina, acacia o almidón.

11. Un procedimiento según las reivindicaciones 9 o
10, donde el ligante representa del 1 a 15% de los gránulos.

12. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
20 dicaciones 3 a 8, donde el ligante es sacarosa.

13. Un procedimiento según la reivindicación 12, don-
de el ligante representa del 5 al 70% de los gránulos.

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, don-
de el ligante representa del 10 a 50% de los gránulos.

25 15. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 3 a 14, donde los aditivos, cuando están presen-
tes, están seleccionados entre ligantes, lubricantes, aroma-
tizantes, colorantes, desintegrantes, tintes y agentes anti-
espumantes.

30

16. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-

1 dicaciones 3 a 15, donde los aditivos, cuando están presentes, representan del 1 al 10% de los gránulos.

5 17. Un procedimiento según la reivindicación 3 adaptado a la preparación de gránulos constituidos por una partícula o un aglomerado de partículas; la partícula o partículas están constituidas por un núcleo que a su vez está constituido esencialmente por sacarosa y una capa de revestimiento que comprende ampicilina, trihidrato de ampicilina o trihidrato de amoxicilina y un ligante y la partícula o
10 el aglomerado de partículas están revestidos con aditivos convencionales para gránulos.

15 18. Un procedimiento según la reivindicación 17, donde el ligante es sacarosa y los núcleos de sacarosa representan del 40 al 75% de los gránulos y el ligante sacarosa representa del 20 al 40% de los gránulos.

20 19. Un procedimiento según la reivindicación 17, donde el ligante es metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, gelatina, acacia o almidón y los núcleos de sacarosa representan del 70 al 90% de los gránulos y el ligante del 1 al 15% de los gránulos.

20. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, donde los aditivos representan del 1 al 10% de los gránulos.

25 21. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 20, donde la penicilina es trihidrato de amoxicilina.

30 22. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE GRANULOS ADMINISTRABLES POR VIA ORAL.

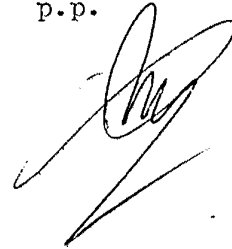
1

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

5

Madrid 20 de diciembre de 1976
BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25



30