

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



19 ES	21	NUMERO	10 A1
	21	460.743	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 31 947.1	15.7.76	Rep. Federal Alemana.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K 42/00	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS MEDICINALES CON pH ALCALINO.

71 SOLICITANTE (ES)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Josef Lingnau, Roland Rupp

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos preparados medicinales con pH alcalino. En especial se refiere a preparados medicinales líquidos conservados en pH alcalino para aplicación peroral.

5 Los medicamentos y aditivos empleados para la obtención de preparados medicinales, por regla general, no están libres de microorganismos. Especialmente en el medio acuoso de los preparados medicinales líquidos se pueden multiplicar bien los microorganismos arrastrados y estropear el preparado por procesos de fermentación y enturbiamiento. (Lingnau J. "Las posibilidades para la conservación de preparados farmacéuticos"; PHARM. IND. 32, 266 - 271, (1970)).

10 Por lo tanto son imprescindibles medidas adecuadas o aditivos especiales para hacerlos duraderos. Así, por ejemplo, según las exigencias de United States Pharmacopeia XIX, 1975, el número total de gérmenes de las suspensiones orales anácidas no debe sobrepasar 100 por cc. La conservación se puede lograr por procedimientos físicos o químicos. Los procedimientos físicos conocidos según el actual estado de la técnica para la reducción de los gérmenes son la esterilización por calor o irradiación, así como también la filtración esterilizante a través de filtros herméticos a las bacterias. Estos procedimientos son suficientemente conocidos (Wallhäuser K.H., "Procedimientos de esterilización bajo consideración especial de la esterilización por rayos " PHARM. IND. 32, 247 - 253 (1970)) y se describen en los libros médicos.

25 Estos procedimientos permiten la preparación de medicamentos duraderos, esto es, protegidos contra daño microbial, bajo la condición previa de una correspondiente higiene de producción. Los preparados medicinales que se han hecho du

30

raderos de esta manera tienen la desventaja de que por los microorganismos que penetran después de la primera toma, se pueden estropear durante el tiempo de su consumo.

5 Asimismo es usual la conservación por aditivos antimicrobiales, los así llamados agentes de conservación. Para los preparados perorales entran aquí sólo en consideración aquellas sustancias que tienen reducida toxicidad y que por su sabor sean aceptables. Se conocen las sustancias que se mencionan en la lista a continuación:

10 T a b l a : Agentes de conservación para preparados medicinales líquidos, perorales

Agente de conservación	Concentración
(a) alcohol etílico	15 %
(b) ácido benzoico	0,1 %
15 (c) ácido sórbico	0,1 %
(d) benzoato de metilo	0,2 %
(e) benzoato de propilo	0,04 %

La conservación sólo por alcohol etílico (a) exige altas concentraciones, como mínimo una adición de un 15 %. Lo desventajoso es aquí el elevado costo, el sabor a alcohol claramente apreciable, el efecto alcohólico indeseado y la mala compatibilidad, especialmente en los pacientes con daños en la mucosa estomacal.

20

Los agentes de conservación (b) hasta (e) tienen la desventaja de que su eficacia se limita al margen pH ácido hasta neutro. En los preparados con pH alcalino no se puede lograr con estos agentes de conservación ninguna protección suficiente contra el ataque microbial. Otra desventaja es que el auto-sabor, la mayoría de las veces acerbo, de estos agen-

25

tes de conservación se transmite a los medicamentos y por esta razón disminuye la aceptabilidad por el paciente.

5 Se ha descubierto que los preparados medicinales alcalinos se pueden proteger contra el ataque microbial mediante la adición de aceites etéricos en una concentración de un 0,005 hasta 1 % y alcohol etílico en concentraciones de un 1 hasta 10 %.

10 Asimismo se ha descubierto que se obtienen preparados medicinales básicos duraderos si a estos preparados, además de la sustancia activa y los aditivos usuales, se le agrega una combinación de aceites etéricos y alcohol etílico, empleándose los aceites etéricos en una concentración de 0,005 hasta 1 % y el alcohol etílico en una concentración de un 1 hasta 10 %.

15 Como aceites etéricos especialmente adecuados son de mencionar los aceites de limón, naranja, mandarina, eucalipto, menta, menta crespa, hinojo y canela.

20 Para los preparados según la presente invención se pueden emplear tanto aceites etéricos individuales bajo adición de alcohol, como también mezclas de distintos aceites etéricos bajo adición de alcohol.

Especialmente ventajoso es el empleo de aceites etéricos en una concentración de un 0,01 hasta 0,5 % y del alcohol etílico en una concentración de un 2 a 8 %.

25 Es destacamente sorprendente que con la combinación según la presente invención de alcohol y aceites etéricos, se puedan proteger contra el ataque antimicrobial en forma eficaz y sencilla los preparados medicinales alcalinos hasta ahora difícil e insuficientemente a conservar.

30 En el pasado ya se emplearon los aceites etéricos

para mejorar el sabor en los preparados medicinales (Short G.R.A. Pharmaceutical Applications of Essential Oils; MANUFACTURIN CHEMIST 27, 96-98 (1956)). Además, ya desde los primeros tiempos de la medicina se conocía el empleo de los aceites etéricos para la desinfección de heridas, para la desinfección del ambiente, para hacer gárgaras y también directamente como medio oral. Las posibilidades de empleo de los aceites etéricos para hacer duraderos los medicamentos, sin embargo, hasta ahora no se ha reconocido (Speiser P., Haltbarkeit und Haltbarmachung der Arzneimittel, PHARM. ACTA HELV. 43, 193 - 227 (1968)).

La presente invención es de especial importancia para los preparados medicinales líquidos perorales con pH alcalino. Entre estos medicamentos se encuentran preferentemente los antiácidos, que por regla general son ingeridos por pacientes con mucosidad estomacal muy sensible o dañada. En estos preparados antiácido es especialmente importante que la cantidad de alcohol empleada para la conservación se mantenga lo más reducida posible.

La presente invención ofrece una serie de ventajas. Permite:

- (a) una protección eficaz de los preparados alcalinos contra los ataques microbiales, que también se mantiene durante el tiempo de consumo del medicamento,
- (b) un tratamiento a las personas que reaccionan alérgicamente contra todos los agentes de conservación hasta ahora usuales y
- (c) se evita una influenciación del sabor, tal y como se origina por los agentes de conservación tradicionales.

El empleo de la combinación según la presente in-

vención de aceites etéricos y alcohol es adecuado para todos los preparados medicinales. No influyen en forma alguna el empleo de las sustancias auxiliares de formulación por lo demás usuales. Los ejemplos de ejecución a continuación no tienen ningun efecto limitador sino que justifican, en forma de ejemplo, las posibilidades de uso de la presente invención.

Ha demostrado ser especialmente ventajoso el empleo de la combinación según la presente invención en los preparados medicinales líquidos, tales como suspensiones, emulsiones, soluciones, elixires, jarabes y aerosoles.

La demostración de la impecable conservación de los preparados medicinales se efectua mediante el ensayo de conservación. Para ello se le agregan distintos microorganismos de ensayo al preparado a comprobar, se reparte homogéneamente y las mezclas se dejan como mínimo durante 4 semanas a 25°C.

En periodos de tiempo determinados se efectuan determinaciones del número de gérmenes. Si se presenta una destrucción de los gérmenes dentro del periodo de almacenamiento se considera el preparado como impecablemente conservado.

Ejemplo 1

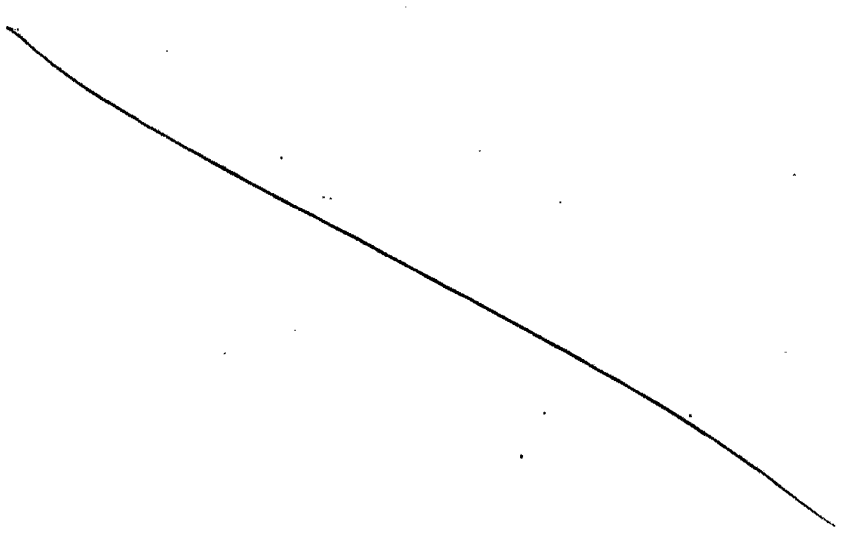
12,5 g de celulosa carboximetilica se disuelven en caliente en 100 cc de agua desmineralizada. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregan 0,25 g de aceite de naranja disueltos en 50 g de alcohol etílico al 96 %. A continuación se introducen y agitan 100 g de óxido de magnesio-aluminio básico, 0,1 g de sacarina sódica y 5 g de ácido silícico disperso. La mezcla así obtenida se completa con agua desmineralizada a 1 litro. La suspensión básica obtenida es-

tá protegida contra los ataques microbiales y se puede aplicar peroralmente como antiácido.

Ejemplo 2

5 9 g de celulosa carboximetflica se disuelven en
200 cc de agua desmineralizada. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregan bajo agitación 11 g de polvo de celulosa, 100 g de trisilicato de magnesio y 250 g de hidróxido de aluminio junto con agua desmineralizada de manera que la
10 mezcla total tenga un volumen de 1 litro. A continuación se introducen y agitan en la mezcla 0,3 g de aceite de menta disueltos en 45 g de alcohol etílico al 96 %.

15 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.



Reivindicaciones

5 1. Procedimiento para la obtención de preparados medicinales con pH alcalino, compuesto de una o varias sustancias activas farmacéuticas y agentes auxiliares y aditivos usuales, caracterizado porque como agentes de conservación se incorporan en el preparado una combinación de aceites etéricos en una concentración de 0,005 hasta 1 % y alcohol etílico en una concentración de 1 hasta 10 %.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los aceites etéricos se emplean en una concentración de un 0,01 hasta 0,5 % y el alcohol etílico en una concentración de un 2 hasta 8 %.

15 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se incorporan una ó varias sustancias activas antiácidas.

4. Procedimiento para la obtención de preparados medicinales con pH alcalino, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

20 Esta memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14-Julio 1977.

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

P.P.

