

1 La invención se refiere a un procedimiento para la -
producción de preparados altamente resorbibles por vía en-
teral de medicamentos difícilmente resorbibles en sí.

5 Es sabido que ciertos medicamentos no son resorbidos
o sólo lo son en pequeño grado en el tracto intestinal. -
En el caso de algunos medicamentos esto puede residir en
su insuficiente solubilidad en agua, pero también entre -
las sustancias activas solubles en agua se encuentran las
que no son resorbibles por vía enteral en la medida desea-
10 da.

 En el caso de tales sustancias activas, insuficiente-
mente resorbibles por vía enteral, en algunos casos puede
obtenerse una resorción aumentada por medio de tratamien-
15 tos tecnológicos de la sustancia activa, tales como por -
ejemplo reducción a tamaños de micras, formación de adsor-
batos o adición de inductores de disolución, pero la dosis
que se ha de aplicar está casi siempre considerablemente
por encima de la cantidad de sustancia activa que se requere-
20 ría para lograr un efecto terapéutico con biodisponibi-
lidad completa.

 Sin embargo, existe una necesidad de preparar sustan-
cias activas difícilmente resorbibles no sólo en forma de
inyección, sino también en forma administrable por vía --
25 oral o rectal con un elevado grado de resorción enteral.
La misión de la invención consiste por lo tanto en la - -
creación de preparados altamente resorbibles por vía ente-
ral de medicamentos difícilmente resorbibles en sí.

30 Según la invención estos preparados se caracterizan
por una solución o una suspensión microcristalina de los

1 medicamentos en glicéridos parciales de ácidos grasos de
cadena larga.

5 Los glicéridos parciales de ácidos grasos de cadena
larga poseen excelentes propiedades de solución para sus-
tancias tanto hidrófilas como también lipófilas y por ello
son especialmente adecuados como vehículos para medicamen-
tos difícilmente resorbibles. Por glicéridos parciales -
de ácidos grasos de cadena larga han de entenderse en es-
te caso monoglicéridos y/o diglicéridos de ácidos grasos
10 saturados y/o insaturados con longitudes de cadena de 12
a 18, preferentemente de 14 a 18, átomos de carbono. Se-
gún la invención son especialmente adecuados los monogli-
céridos y/o diglicéridos de ácido palmítico, de ácido es-
teárico, de ácido oleico, o mezclas de tales glicéridos -
15 parciales.

Según el tipo de la administración, ya sea por vía -
oral o rectal, es ventajoso llevar los preparados a una -
forma adecuada para ello. Tales formas, tales como por -
ejemplo tabletas, cápsulas de gelatina o supositorios, se
20 pueden formar de manera especialmente fácil, porque entre
los glicéridos parciales que se han de utilizar según la
invención se encuentran tanto los que son líquidos a tem-
peratura ambiente como también los que son sólidos. Me-
diante mezclado conveniente de los glicéridos parciales -
25 se puede obtener por ello casi cualquier consistencia de-
seada o ajustar el punto de fusión óptimo para la adminis-
tración por vía rectal. En el caso más extremado pueden
añadirse los aditivos o sustancias auxiliares que modifi-
can la viscosidad o que confieren estructura, habituales
30 por lo demás. Si en el caso de formas a administrar por

1 vía oral es deseable hacer que la resorción empiece prime-
ramente en el duodeno, puede ser conveniente recubrir ta-
les formas de manera resistente a los jugos gástricos.

5 Como medicamentos para los preparados según la inven-
ción entran naturalmente en consideración aquéllos que ma-
nifiestan normalmente una resorción enteral insatisfacto-
ria. Se prefieren cardioglicósidos difícilmente resorbi-
bles, tales como por ejemplo g-estrofantina o proscilari-
dina A, hormonas gestágenas difícilmente resorbibles, ta-
10 les como por ejemplo progesterona o Medrogestone, o agen-
tes venosos o agentes estabilizadores de vasos difícilmen-
te resorbibles, tales como por ejemplo Benzaron.

15 La producción de los preparados según la invención -
se efectúa mediante disolución de los medicamentos en los
glicéridos parciales. Según la solubilidad y/o la veloci-
dad de disolución de las sustancias activas en los glicé-
ridos parciales, o según el punto de fusión de los glicé-
ridos parciales, la disolución puede tener lugar también
con calentamiento. Si al enfriar tales preparados, produ-
cidos con calentamiento, el medicamento se recristaliza -
20 nuavamente o vuelve a solidificarse el glicérido parcial,
se forman suspensiones microcristalinas o soluciones sóli-
das, que se comportan como soluciones auténticas en el --
comportamiento de resorción.

25 La comprobación de la elevada resorción enteral de -
los preparados según la invención se realizó por medio de
investigaciones sobre toxicidad, mediciones del nivel en
la sangre y determinación de la segregación renal.

30 En las investigaciones sobre toxicidad se administra-
ron por vía oral por medio de sonda esofágica a cobayas -

1 hembras cantidades de 250 a 300 g de peso de g-estrofanti
na, proscilaridina A y Medrogestone disueltas en diferen-
tes glicéridos parciales de ácidos grasos de cadena larga,
y en comparación con esto suspendidas en metilcelulosa. -
5 Las dosis letales determinadas están indicadas en la ta-
bla siguiente y ponen de manifiesto la resorción mejorada
de las sustancias activas disueltas en glicéridos parcia-
les.

| | DL ₅₀ (mg/kg) | | | |
|------------------|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| | en tilosa ¹⁾ | en Witafrol 7470 ²⁾ | en Pécéol ³⁾ | en Rilanit GMO ⁴⁾ |
| g-estrofanti | 34,8 | 8,28 | 8,38 | - |
| proscilaridina A | 12,3 | 6,81 | 7,77 | - |
| 15 Medrogestone | >1470 | - | 850 | 862 |

1) Metilcelulosa, que puede obtenerse de la firma --
Hoechst.

20 2) Mezcla de monoglicérido y diglicérido de ácido --
oleico, que contiene aproximadamente 40% de monoés-
ter, y aproximadamente 60% de diéster que puede -
obtenerse de la firma Dynamit-Nobel.

25 3) Mezcla de monoglicérido, diglicérido y triglicé-
rido de ácido oleico, que contiene aproximadamen-
te 30% de monoéster, que puede obtenerse de la --
firma Gattefosse.

30 4) Mezcla de monoglicérido y diglicérido de ácido --
oleico, que contiene aproximadamente 40% de monoés-
ter y 60% de diéster, que puede obtenerse de la -
firma Henkel.

1 En las mediciones del nivel en la sangre se adminis--
tró a ratas por vía oral por medio de una sonda esofágica
Benzaron en una dosis de 1.000 mg/kg disuelta en Rilanit
GMO, y en comparación con esto suspendido en agua. Después
5 de esto fueron muertos cada 2 horas, hasta la 10ª hora in-
clusive, cada vez 8 animales, y después de 15 horas cada -
vez otros 4 animales, y la sangre se obtuvo mediante disecc-
ción del corazón. El Benzaron se determinó en el suero --
por fotometría espectral y se registró gráficamente. La -
10 comparación de las superficies debajo de las curvas propor-
cionó para el Benzaron disuelto en Rilanit GMO, frente al
Benzaron suspendido en agua, un aumento de la concentración
en el suero de 257%.

15 Para la determinación de la segregación renal se ad--
ministró por vía oral por medio de sonda esofágica a coba-
yas hembras de 300 g de peso por término medio, en una dosis
de 20 mg/kg, progesterona marcada con ^{14}C , disuelta en di-
ferentes glicéridos parciales de ácidos grasos de cadena -
larga y, en comparación con esto, suspendida en tilosa, se
20 recogió la orina de los animales en fracciones de 24 horas
y se determinó la actividad en partes alícuotas de la orina.
La segregación porcentual acumulada de la dosis administra-
da está indicada en la tabla siguiente, y en el caso de la
progesterona disuelta en Pécéol alcanza, con alrededor de
25 83%, casi el valor doble de la segregación de la progeste-
rona suspendida en tilosa.

30

19127

Segregación renal de progesterona en % (acumulada)
de la dosis administrada.

| Tiempo | Tilosa | Tegin 0 ¹⁾ | Tegomuls X10 ²⁾ | Tegomuls X17 ³⁾ | Pécéol X1 ⁴⁾ | Softigen 701 ⁵⁾ |
|--------|--------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 1. día | 29,7 | 37,9 | 42,5 | 43,7 | 46,0 | 51,6 |
| 2. día | 39,1 | 48,7 | 58,3 | 55,0 | 64,6 | 63,2 |
| 3. día | 43,0 | 51,6 | 69,2 | 62,0 | 71,6 | 66,2 |
| 4. día | 44,0 | 52,3 | 75,2 | 66,6 | 76,1 | 66,9 |
| 5. día | 44,5 | 52,6 | 78,8 | 70,0 | 79,1 | 67,4 |
| 6. día | 46,2 | 52,8 | 80,6 | 71,9 | 81,1 | 67,6 |
| 7. día | 46,4 | 52,9 | 81,9 | 73,9 | 82,9 | 67,7 |

1) Mezcla de monoglicérido y diglicérido de ácido oleico, aproximadamente 60% de monoéster y 40% de diéster, que puede obtenerse de la firma Goldschmidt.

2) Mezcla de 50 partes en peso de Tegomuls S0 y 10 partes en peso de Rilanit GDO; Tegomuls S0 es un aceite de soja parcialmente hidrolizado, que contiene aproximadamente 35 - 40% de monoglicérido, que puede obtenerse de la firma Goldschmidt; Rilanit GDO es un glicérido parcial de ácido oleico, que contiene aproximadamente 20% de monoéster y 50% de diéster, que puede obtenerse de la firma Henkel.

3) Mezcla de 45 partes en peso de Tegomuls S0, 45 partes en peso de Tegomuls SB y 10 partes en peso de Miglyol 812; Tegomuls SB es un aceite de girasol parcialmente hidrolizado, que contiene aproximadamente 60% de monoglicérido, que puede obtenerse de la firma Goldschmidt; Miglyol 812 es una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media, que se puede obtener de

la firma Dynamit-Nobel.

- 4) Mezcla de 50 partes en peso de Pécéol y 10 partes en peso de Rilanit GDO.
- 5) Mezcla de glicéridos parciales de un ácido graso insaturado, rico en grupos hidroxilo, que se puede obtener de la firma Dynamit-Nobel.

1 Además de ello, se administró a ratas por vía oral, -
por medio de una sonda esofágica, en una dosis de 1.000 -
mg/kg, Benzaron disuelto en Rilanit GMO, y en comparación
5 con esto, suspendido en agua, y la orina de los animales
se recogió a lo largo de 15 horas en fracciones de 2 horas,
y la cantidad de Benzaron segregado por vía renal se deter-
minó por fotometría espectral. Los valores medidos se re-
registraron gráficamente y se compararon las superficies de-
bajo de las curvas. En este caso, con el Benzaron disuel-
10 to en Rilanit GMO resultó un aumento de la segregación re-
nal en 437% en comparación con el Benzaron suspendido en -
agua.

15 Para la explicación adicional de la invención sirven
los ejemplos de realización siguientes. Si no se indica -
nada en contra, por "partes" han de entenderse partes en pe-
so.

EJEMPLO 1

Cápsulas de gelatina

20 La mezcla que se ha de envasar en cápsulas de gelati-
na tiene la siguiente composición:

| | |
|--------------------|------------------|
| Progesterona | 10 partes |
| Tegomuls SO | 400 partes |
| <u>Rilanit GDO</u> | <u>90 partes</u> |
| Total | 500 partes |

25 Prescripción para la preparación: La progesterona se
disuelve en una mezcla de Tegomuls SO (fabricante: - - -
GOLDSCHMIDT) y Rilanit GDO (fabricante: HENKEL) con agita-
ción a 40°. De esta solución se envasan cada vez 500 mg -
en una cápsula de gelatina, de tal manera que cada una de
30 las cápsulas contenga 10 mg de progesterona.

1

EJEMPLO 2Cápsulas de gelatina

5

Progesterona 10 partes

Pécéol 400 partes

Rilanit GDO 90 partes

Total 500 partes

10

Prescripción para la preparación: La progesterona - se disuelve en una mezcla de Pécéol (fabricante: - - - GATTEFOSSE, Lión) y Rilanit GDO (fabricante: HENKEL) con agitación a 40°C. De esta solución se envasan cada vez - 500 mg en una cápsula de gelatina, de tal manera que cada una de las cápsulas contenga 10 mg de progesterona.

EJEMPLO 3Cápsulas de gelatina

15

Benzaron 100 partes

Rilanit GMO 900 partes

Total 1.000 partes

20

Prescripción para la preparación: En el Rilanit GMO licuado a 60° (fabricante: HENKEL) se disuelve con agitación el Benzaron. De esta solución se envasan cada vez - 1.000 mg en una cápsula de gelatina, de tal manera que cada una de las cápsulas contenga 100 mg de Benzaron.

EJEMPLO 4Cápsulas de gelatina

25

g-estrofantina 0,25 partes

Witafrol 7470 199,75 partes

Total 200 partes

30

Prescripción para la preparación: La g-estrofantina se disuelve en Witafrol 7470 (fabricante: DYNAMIT-NOBEL) a 40° con agitación. De esta solución se envasan cada --

1 vez 200 mg en cápsulas de gelatina, de tal manera que cada una de las cápsulas contenga 0,25 mg de g-estrofantina.

EJEMPLO 5

Cápsulas de gelatina

| | | |
|---|----------------------|--------------------|
| 5 | Proscilaridina A | 0,1 partes |
| | <u>Witafrol 7470</u> | <u>99,9 partes</u> |
| | Total | 100 partes |

Prescripción para la preparación: La proscilaridina A se disuelve en Witafrol 7470 (fabricante: DYNAMIT-NOBEL) a 40° con agitación. De esta solución se envasan cada vez 100 mg en cápsulas de gelatina, de tal manera que cada una de las cápsulas contenga 0,1 mg de proscilaridina A.

EJEMPLO 6

Cápsulas rectales

| | | |
|----|----------------|-------------------|
| 15 | Benzaron | 100 partes |
| | Softigen 701 | 1.300 partes |
| | <u>Tegin 0</u> | <u>600 partes</u> |
| | Total | 2.000 partes |

20 Prescripción para la preparación: En la masa fundida de Softigen 701 y Tegin 0 se disuelve a 50° Benzaron. - - 2.000 mg de esta solución se envasan después del enfria--- miento en una cápsula rectal, de tal manera que cada una - de las cápsulas contenga 100 mg de Benzaron.

EJEMPLO 7

Cápsulas de gelatina

| | | |
|----|--------------------|-------------------|
| 25 | Medrogestone | 25 partes |
| | <u>Rilanit GMO</u> | <u>475 partes</u> |
| | Total | 500 partes |

30 Prescripción para la preparación: Medrogestone se di suelve con agitación en el Rilanit GMO (fabricante: - - -

1 HENKEL) fundido a 55°. Después del enfriamiento de la --
carga se envasan cada vez 500 mg en una cápsula de gelati-
na, de tal manera que cada una de las cápsulas contenga --
25 mg de Medrogestone.

5

EJEMPLO 8Cápsulas de gelatina

| | |
|---------------|-------------------|
| Medrogestone | 25 partes |
| <u>Pécéol</u> | <u>475 partes</u> |
| Total | 500 partes |

10

Prescripción para la preparación: Medrogestone se -
disuelve en el Pécéol (fabricante: GATTEFOSSE) fundido a
55°, con agitación. Después del enfriamiento de la carga
se envasan cada vez 500 mg en una cápsula de gelatina, de
tal manera que cada una de las cápsulas contenga 25 mg de
15 Medrogestone.

15

20

25

30

1

REIVINDICACIONES

5

10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Procedimiento para la producción de preparados altamente resorbibles por vía enteral de medicamentos difícilmente resorbibles en sí, que se caracteriza por el hecho de que los medicamentos se disuelven en glicéridos parciales de ácidos grasos de cadena larga.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, que se caracteriza por el hecho de que los medicamentos se disuelven en los glicéridos parciales con calentamiento.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, que se caracteriza por el hecho de que los medicamentos se disuelven en glicéridos parciales de ácidos grasos con 12 a 18, preferentemente 14 a 18, átomos de carbono.

25

4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 3ª, que se caracteriza por el hecho de que los medicamentos se disuelven en glicéridos parciales de ácidos grasos saturados y/o insaturados.

30

5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 4ª, que se caracteriza por el hecho de que los medicamentos se disuelven en monoglicéridos y/o diglicéridos de

19127

1 - ácido palmítico, de ácido esteárico o de ácido oleico o -
en mezclas de tales glicéridos parciales.

5 6ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
1ª a 5ª, que se caracteriza por el hecho de que la solu--
ción se envasa en cápsulas de gelatina.

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6ª, que -
se caracteriza por el hecho de que las cápsulas de gelatin
na se recubren de forma resistente a los jugos gástricos.

10 8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
1ª a 5ª, que se caracteriza por el hecho de que la solu--
ción se moldea para formar supositorios.

15 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones
1ª a 8ª, que se caracteriza por el hecho de que los medi-
camentos se seleccionan del grupo de los cardioglicósidos,
de las hormonas gestágenas, y de los agentes venosos o --
agentes estabilizadores de vasos.

20 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, que
se caracteriza por el hecho de que los medicamentos se se-
leccionan del grupo de g-estrofantina, proscilaridina A,
progesterona, Medrogestone y Benzaron.

11ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE PREPARADOS
ALTAMENTE RESORBIBLES POR VIA ENTERAL DE MEDICAMENTOS DI-
FICILMENTE RESORBIBLES EN SI".

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede
y para los fines que se han especificado.

30

19127

1

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máqui
na por una sola cara.

Madrid, 6.FEB.1978

P.A.

5

Fernando de Elizaburu
Por Poder.

10

15

20

25

30

19127

ARS/.