

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

ES
A1

NUMERO	465.906
FECHA DE PRESENTACION	12-1-1978

A1

5 Dic. 1978

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES: 61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
77/00810	13-1-1977	Francia

64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

67 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPRIMIDOS"

68 SOLICITANTE (S)
LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE (Serie 2.286 - LIPHA-LB/LR)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
115, avenue Lacassagne, 69003 Lyon, Francia

69 INVENTOR (ES)
Maryse BELLEVILLE, Françoise MERLE, Jean-Claude LECHEVIN.

70 TITULAR (ES)

71 REPRESENTANTE
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-67.835)

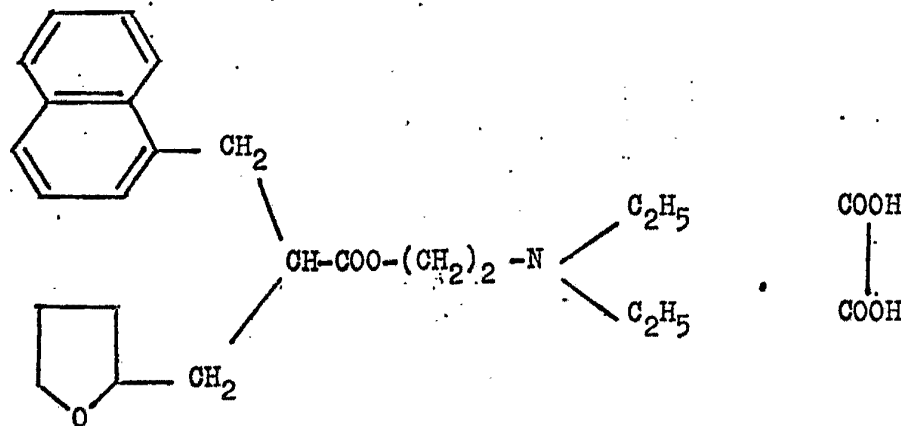
jga

1 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de comprimidos.

5 El medicamento comercializado con la marca "Praxilène" es conocido por su acción en los tratamientos de las arteriopatías de los miembros, de los trastornos circulatorios de las extremidades, de los accidentes vasculares cerebrales y de la insuficiencia circulatoria difusa de la tercera edad.

10 En forma de base libre y de sal utilizable en terapéutica constituye el objeto de los certificados de adición 83.555, Patente de Invención 1.363.948 y la Patente especial de medicamento 3.843 M a nombre de la Solicitante.

15 El Praxilène, que contiene como principio activo el oxalato ácido de 3-(1-naftil)-2-tetrahidrofurfuril-propionato de 2-dietilamino-etilo, representado por la fórmula :



y designado comúnmente Naftidrofuryl, se presenta en forma de gelotubos o cápsulas duras de gelatina y de ampollas.

30 La presentación para administración por vía oral en forma de gelotubos es una forma de acción inmediata.

1 Así pues, es muy importante prolongar la actividad
terapéutica asegurando una cobertura igual y continua, en
especial de la circulación cerebral a todo lo largo del nic-
témico. Se ha investigado por tanto una preparación farma-
5 cética del Naftidrofuryl que mitigue los inconvenientes de
una llegada masiva del principio activo seguida de una caí-
da del efecto terapéutico por desaparición del principio ac-
tivo en el fondo circulante. Es necesario evitar toda discon-
tinuidad en la irrigación cerebral, en particular durante la
10 segunda parte de la noche en que la circulación debe ser
intensa. Una discontinuidad en el efecto del producto acti-
vo llevaría el riesgo de acarrear una disminución de la irri-
gación cerebral y podría provocar un accidente cerebral de
isquemia, entre el final de la última toma del medicamento
15 y la toma siguiente.

Se ha encontrado una nueva preparación de Naftidro-
furyl de actividad terapéutica prolongada, presentada en
comprimidos recubiertos. La disminución de la velocidad de
disolución del Naftidrofuryl a partir del comprimido en el
20 tracto digestivo, lo que condiciona la prolongación del efec-
to terapéutico, se obtiene recubriendo el comprimido con una
membrana de diálisis. Esta membrana es permeable a los ju-
gos digestivos y deja difundir lentamente el Naftidrofuryl
disuelto, asegurando de este modo una absorción regular y
25 prolongada. Es conveniente obtener comprimidos de dureza
suficiente para el recubrimiento y de disolución rápida en
contacto con los jugos digestivos de modo que se obtenga una
disolución rápida de Naftidrofuryl en el interior del recu-
brimiento con el uso de membrana de diálisis. La naturaleza
30 de la película de recubrimiento debe ser tal que no sufra

1 desagregación por contacto con los jugos digestivos sino que presente una permeabilidad suficiente para permitir su paso por la disolución de Naftidrofuryl, y después su difusión.

5 El recubrimiento de los comprimidos de Naftidrofuryl está constituido por una película a base de polímeros celulósicos, tales como los éteres de celulosa. Se escoge preferentemente una mezcla de un compuesto hidrófilo, tal como la hidroxipropilmetilcelulosa, y de un compuesto hidrófobo tal como la etilcelulosa.

10 Se ha comprobado que la velocidad de difusión del Naftidrofuryl viene influenciada por el tanto por ciento de etilcelulosa utilizada en la mezcla de polímeros celulósicos; este contenido puede variar según el efecto terapéutico buscado.

15 Por otra parte, la presencia en las soluciones filmógenas de un compuesto con propiedades plastificantes, tal como el propilenglicol, permite aumentar la flexibilidad y la plasticidad de la película. Se ha encontrado además que el plastificante introducido en proporciones determinadas modifica las propiedades de la membrana de diálisis y de este modo influye en la velocidad de disolución del Naftidrofuryl.

20 La composición medicamentosa para uso oral según la invención, es un comprimido recubierto por una película de polímeros celulósicos, constituida por una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa conteniendo propilenglicol como plastificante. Esta composición está caracterizada por un contenido de etilcelulosa comprendido entre 25 30 y 50% y una proporción de propilenglicol comprendida en-

1 tre 8 y 15%, expresados en tanto por ciento en peso respec-
to a la totalidad de los derivados celulósicos. Para el Naf-
tidrofuryl, el contenido preferente de etilcelulosa utiliza-
do es de 35 a 45% en la mezcla de polímeros celulósicos y
5 ventajosamente de 43 a 45%.

La composición de la solución filmógena, en parti-
cular el porcentaje de etilcelulosa en la mezcla de políme-
ros celulósicos, y la cantidad de propilenglicol, deben ser
fijadas muy cuidadosamente para obtener una actividad tera-
péutica prolongada, con la velocidad de liberación del Naf-
tidrofuryl y el efecto terapéutico preciso buscados.

La velocidad de disolución del Naftidrofuryl se mi-
de en un aparato, inspirado en el descrito por LEVY, a 37°,
y con agitación pequeña (60 revoluciones por minuto) de mo-
do que las condiciones se aproximen a las condiciones fisió-
lógicas. Los líquidos de prueba, preparados a partir de me-
dios gástricos e intestinales artificiales, permiten la ob-
tención de un gradiente de pH de 1,2 a 7,5, que representa
la variación del pH del tracto gastrointestinal. El Nafti-
drofuryl disuelto se valora a intervalos regulares en el
líquido de prueba por espectrofotometría UV a 283 nm.

El espesor del recubrimiento de un comprimido tie-
ne influencia sobre la velocidad de disolución del Naftidro-
furyl, y se escoge de preferencia un espesor de recubrimien-
to que corresponde a una toma de peso unitario comprendido
entre 1 y 2%, según la prolongación deseada del efecto te-
rapéutico.

La verificación de la prolongación del efecto te-
rapéutico se efectúa in vivo por la medida comparada de los
niveles en sangre obtenidos en el perro Beagle después de

1 la administración de una forma farmacéutica de Naftidrofuryl de acción inmediata (cápsula dura de gelatina) y de la forma farmacéutica de acción prolongada según la invención. La comparación de los tiempos necesarios para la obtención
5 de un nivel en sangre igual a la mitad del nivel en sangre máximo sirve igualmente de criterio de juicio del efecto prolongado.

La determinación del Naftidrofuryl en sangre se efectúa sobre el plasma obtenido a partir de sangre venosa
10 llevada sobre Heparina. Después de extracción en medio orgánico alcalino, y paso después a medio acuoso ácido, el Naftidrofuryl se valora por espectrofluorometría a 337 nm.

Además de la verificación de la prolongación del efecto terapéutico, el ensayo in vivo ha mostrado que la
15 forma farmacéutica de acción prolongada según la invención, posee una biodisponibilidad igual si no mejor que la de la forma de acción inmediata.

Los comprimidos de Naftidrofuryl de acción prolongada se preparan a partir de gránulos calibrados, que contienen el Naftidrofuryl, a los cuales se añaden excipientes
20 clásicos: talco y estearato de magnesio para obtener, por mezcla y compresión, comprimidos que se recubren con una solución filmógena constituida por hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa y que contiene propilenglicol en las
25 proporciones de la invención.

El recubrimiento de los comprimidos puede ser llevado a cabo según técnicas diferentes, por ejemplo en turbina, y en particular en lecho fluidizado con la solución filmógena.

30 Seguidamente se proporcionan, a título no limita-

1 tivo, algunos ejemplos que ilustran la invención.

EJEMPLO 1 : Preparación de comprimidos de Naftidrofuryl de acción prolongada.

5 Se mezclan 6,8 kg de Naftidrofuryl con 0,102 kg de sílice coloidal y después con 3,23 kg de lactosa. La mezcla se humedece con una solución hidro-isopropanólica de polivinilpirrolidona (0,102 kg) y después se hace pasar por un tamiz para obtener un gránulo calibrado. Después de secar se añaden 0,51 kg de talco y 0,136 kg de estearato de magnesio. Después de mezclado y compresión se obtienen comprimidos de 320 mg que contienen 200 mg de Naftidrofuryl que se disuelven en 30 minutos. La medida de la velocidad de disolución del Naftidrofuryl en medio artificial da los resultados siguientes:

15 Naftidrofuryl disuelto después de 15 min 50 %
 30 min 74 %
 45 min 99 %

Estos comprimidos se recubren, en lecho de aire fluidizado, con la solución filmógena de composición siguiente :

20

- Hidroxipropilmetilcelulosa 65 HG 50 cps	20 g
- Etilcelulosa 20 cps	15 g
- Propilenglicol	3 g
- Isopropanol	500 ml
25 - Diclorometano	500 ml

Después del recubrimiento, el peso unitario de los comprimidos aumenta aproximadamente 1,5% y el estudio de disolución en gradiente de pH condujo a los resultados siguientes :

30 - Naftidrofuryl disuelto después de 1 hora. 16 %

1	2 Horas	36 %
	3 Horas	54 %
	4 Horas	72 %
	5 Horas	85 %
5	6 Horas	91 %

EJEMPLO 2: Influencia del porcentaje de polímero hidrófobo (etilcelulosa) sobre la velocidad de disolución del Naftidrofuryl.

10 Los comprimidos preparados según el ejemplo 1 se recubren con una solución filmógena de contenido variable de etilcelulosa.

Porcentaje de Naftidrofuryl disuelto después de	Porcentaje de etilcelulosa					
	33	35	38	43	45	50
15 1 hora	45	35	28	16	11,5	2,5
2 horas	73	66	59	36	30	10
3 horas	94	89	80	54	47	22
4 horas		97	96	72	68	34
5 horas				85	84	44
20 6 horas				91	91	55,5

EJEMPLO 3: Influencia del plastificante sobre la permeabilidad de la película.

25 Los comprimidos según el ejemplo 1 han sido recubiertos con una solución filmógena de composición, según el ejemplo 1, de contenido variable de plastificante de propilenglicol. El estudio de disolución en gradiente de pH da los valores siguientes

30

160178

1

Porcentaje de Naftidrofuryl disuelto después de	Porcentaje de propilenglicol			
	0	2,5	8,5	15
1 hora	2	9,5	16	19
2 horas	11	28	36	40
3 horas	16,5	44	54	55
4 horas		64	72	78
5 horas	34	78	85	20
6 horas	42	86	91	98

5

10

EJEMPLO 4: Verificación del efecto prolongado in vivo.

Se administra a un perro Beagle, en ayunas desde hacia 18 horas, un comprimido de Naftidrofuryl según el ejemplo 1, y después de un periodo de reposo dos gelotubos de 100 mg de Naftidrofuryl. El ensayo se repite cuatro veces.

15

La tabla siguiente indica la media de los niveles en sangre, los tiempos necesarios para la obtención del nivel en sangre máximo y la duración media del semi-nivel en sangre máximo para cada forma farmacéutica.

20

Niveles en sangre en $\mu\text{g/ml}$ a	2 gelotubos, o sea 200 mg de Naftidrofuryl	1 comprimido según el ejemplo 1 o sea 200 mg de Naftidrofuryl
	0 horas 30.....	0,22
1 hora	0,81	0,18
2 horas	0,86	0,38
3 horas	0,50	0,53
4 horas	0,22	0,70
5 horas	0,09	0,60

25

30

1

6 horas	0,11	0,34
7 horas	0,02	0,26

Tiempos necesarios para la obtención del nivel en sangre máximo, en horas	2 h	4 h

Duración en horas del semi-nivel en sangre máximo	2 h 30	4 h

5

10

El desplazamiento de los tiempos necesarios para la obtención del nivel en sangre máximo y el aumento de la duración del semi-nivel en sangre máximo, muestran que el comprimido preparado según el ejemplo 1 está bien dotado de una actividad prolongada.

15

EJEMPLO 5: Biodisponibilidad del comprimido de efecto prolongado.

20

La biodisponibilidad puede ser apreciada por la medida de la superficie bajo la curva de los niveles en sangre en función de los tiempos, expresado en $\mu\text{g/ml} \times \text{h}$, determinada según el ejemplo 4. Para la forma de acción inmediata (cápsula dura de gelatina) es de $2,46 \mu\text{g/ml} \times \text{h}$. Para el comprimido según el ejemplo 1, es de $2,87 \mu\text{g/ml} \times \text{h}$.

25

No solamente la biodisponibilidad del Naftidrofuryl no se modifica, sino que aparece ligeramente mejorada.

30

160178

REIVINDICACIONES

5 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:

10 1ª.- Un procedimiento de preparación de comprimidos, caracterizado porque se fabrican gránulos calibrados que contienen oxalato ácido de 3-(1-naftil)-2-tetrahidrofurfuril-propionato de 2-dietilamino-etilo, después se mezclan los gránulos con excipientes clásicos y se comprime la mezcla formada al objeto de obtener comprimidos aplicando una presión a la compresión tal que la rotura del comprimido se produzca por una presión comprendida entre 15 5 y 8 kg/cm², y a continuación se recubren los comprimidos con una solución filmógena de hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa que contiene propilenglicol, cuyo contenido 20 de etilcelulosa está comprendido entre 30 y 50%, preferiblemente entre 35 y 45%, y el de propilenglicol es de 8 a 15%, expresados en porcentaje en peso con respecto a la totalidad de los derivados celulósicos, de modo que el espesor del recubrimiento del comprimido corresponde a una toma de peso comprendida entre 1 y 2%.

25 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el contenido en peso de la solución filmógena en etilcelulosa, con respecto a la totalidad de los derivados celulósicos, está comprendido entre 30 43 y 45%.

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se recubre el comprimido en lecho de aire fluidizado con la solución filmógena.

4ª.- Un procedimiento de preparación de comprimidos.

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

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26. OCT. 1978

P.A.

Oscar de Elzaburu
Por Recor.



5

10

15

20

25

30

MRS