

El objeto de la presente patente de invención se refiere, como su enunciado indica, a un método para evitar el aumento de tamaño de los cristales de un medicamento cuando en la forma galénica en la que se presenta se encuentra incorporado un excipiente en el cual es parcialmente soluble.

El aumento de tamaño de los cristales o la formación de aglomeraciones cristalinas en función de la temperatura y del tiempo tiene una particular importancia cuando el medicamento debe ser administrado por inhalación, pulverizándolo directamente en el árbol tráqueo-bronquial. Se ha comprobado que, en este tipo de medicamentos que se utilizan sobre todo para el tratamiento del asma bronquial, el tamaño óptimo de partícula es de 2 a 5 micras si se desea que el fármaco penetre hasta los alveolos pulmonares. Partículas de mayor tamaño se depositan en la tráquea o en los bronquios mayores, reduciéndose por tanto, la actividad terapéutica del medicamento.

Se conoce ya algún otro procedimiento para evitar la recristalización de medicamentos anti-asmáticos, en particular de anti-inflamatorios locales esteróidicos cuando se disponen en envases a presión para pulverizaciones directas en presencia de hidrocarburos halogenados que se utilizan como impulsores y/o disolventes parciales del medicamento. Estos procedimientos consisten, por regla general, en la preparación de solvatos, definiéndose como tal un agregado molecular o complejo molecular en el cual existen en proporciones variables moléculas del medicamento y moléculas

las del disolvente o excipiente en el cual el medicamento es parcialmente soluble. Cuando el disolvente es agua el solvato se denomina hidrato. Una vez preparado el solvato por cristalización del medicamento en el correspondiente disolvente, se reduce el tamaño de los cristales del mismo por molienda en un molino de bolas. Los solvatos también se pueden obtener por disolución del medicamento en un disolvente en el que es totalmente soluble, adición del disolvente de solvatación y destilación conjunta de los dos disolventes, solvatante y no solvatante.

Los solvatos así preparados ya no muestran tendencia a un crecimiento cristalino.

El método objeto de esta patente utiliza como disolvente de solvatación el propio excipiente del medicamento en la forma galénica considerada y en la misma proporción en que se encontrará presente en la dicha forma galénica. Por otra parte, es aplicable a cualquier medicamento, ya sea esteroide o no.

El procedimiento consiste en efectuar la solvatación del medicamento en una parte del excipiente más soluble y en las mismas proporciones en las que se van a utilizar durante el proceso de fabricación. El medicamento se coloca en un recipiente cerrado herméticamente y capaz de soportar presiones de hasta 10 kg/cm^2 , con objeto de poder utilizar como disolventes sustancias volátiles, con bajas presiones de vapor como pueden ser los propulsores fluorados como el prope- lente 11, 12, 114, etcétera.

Durante 15 días y alternando 24 horas, el reci-

piente se lleva sucesivamente a -20°C y $+50^{\circ}\text{C}$ con objeto de acelerar al máximo el crecimiento de los cristales por recristalizaciones y solvataciones sucesivas. Transcurridos estos quince días, el producto se pasa por un molino coloidal con reciclado a una temperatura no superior a los 20°C , repitiendo la operación hasta cinco veces con objeto de que el tamaño de partícula no sea superior a las 5 micras.

Se repite el proceso en el mismo recipiente y en las mismas condiciones de temperatura durante un total de 10 días con lo que se consigue la solvatación prácticamente total del medicamento. El producto se pasa de nuevo por el molino coloidal aumentando la temperatura durante el reciclaje hasta llegar a $3-5^{\circ}\text{C}$ por debajo del punto de ebullición del componente más volátil. Este aumento de temperatura sólo se llevará a cabo en el caso de medicamentos no termolábiles.

Finalizada esta operación, el medicamento puede ser incorporado a la formulación galénica que se está preparando.

Como durante el proceso se habrán producido pérdidas del medicamento, pérdidas que pueden oscilar entre el 10 y el 35% dependiendo de las cantidades con que se opere (con el cromoglicato disódico se puede operar con cantidades de hasta 10 kg., mientras que con la Beclometasona dipropionato sólo se puede operar con 100 gr.), previamente a la incorporación del medicamento a la formulación, se deberá determinar la riqueza de la suspensión obtenida en la última fase del proceso, a la salida del molino coloidal.

El ejemplo siguiente se expone sólomente a título ilustrativo:

Se prepara una suspensión de cromoglicato disódico en alcohol absoluto y se pasa varias veces por el molino coloidal para reducir el tamaño de partícula y aumentar la superficie de contacto con el disolvente de solvatación. La suspensión se somete entonces durante 15 días a un proceso de enfriado y calentado sucesivos con objeto de acelerar la solvatación.

Una vez terminada esta operación, se elimina parte del alcohol hasta obtener la concentración necesaria en la que va el medicamento, sometiéndolo de nuevo a las oscilaciones de temperatura antes descritas durante 10 días. El producto resultante puede considerarse como totalmente solvatado; se pasa nuevamente por el molino coloidal y la pasta semi-olida obtenida se utiliza para introducirla en los envases a presión a los que posteriormente se añadirán los gases propulsores del medicamento.

En estas condiciones el medicamento dentro del envase a presión no muestra un crecimiento cristalino ni se apelmaza, conservando durante largo tiempo el tamaño de partícula inicial.

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Método para evitar el crecimiento por recristalización de cualquier medicamento parcialmente soluble en el excipiente incorporado a distintas formas galénicas, que consiste esencialmente en incorporar el efectuar la solvatación del medicamento en un disolvente en el que dicho medicamento sea parcialmente soluble, a fin de formar el correspondiente solvato cristalino, para lo cual se coloca preferentemente el medicamento en un recipiente herméticamente cerrado y capaz de soportar elevadas presiones, utilizando para la solvatación como disolventes sustancias volátiles, con bajas presiones de vapor, llevando la temperatura de dicho recipiente sucesiva y alternativamente, durante varios días consecutivos a -20°C y $+50^{\circ}\text{C}$, tras de lo cual la masa de cristales obtenida por recristalizaciones y solvataciones sucesivas se trata mediante un molino coloidal o similar con reciclaje, a una temperatura de -20°C a $+20^{\circ}\text{C}$, en función del disolvente, repitiendo la operación tantas veces como sea necesario hasta obtener partículas no superiores a las 5 micras, pasando a repetir nuevamente dichas operaciones en el propio recipiente antedicho y en las mismas condiciones de temperatura durante varios días más, tratando luego el producto de nuevo por el molino coloidal o análogo, a la par que se aumenta la temperatura durante el reciclaje hasta llegar a $3-5^{\circ}\text{C}$ por debajo del punto de ebullición del componente más volátil.

2. Método para evitar el crecimiento por recrista-

lización de cualquier medicamento parcialmente soluble en el
excipiente incorporado a distintas formas galénicas, según
la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho
de que como disolvente de solvatación se utiliza una parte
5 del propio excipiente del medicamento en la fórmula galénica
considerada, en la misma proporción en que deba encontrarse
presente en dicha fórmula.

3. Método para evitar el crecimiento por recrista-
lización de cualquier medicamento parcialmente soluble en el
10 excipiente incorporado a distintas formas galénicas.

La presente memoria descriptiva consta de siete
hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 12 de enero de 1978

CALZADA Y CIA., S. R. C.

p.a.

A large, loopy handwritten signature or scribble in black ink is written over the text 'CALZADA Y CIA., S. R. C.' and 'p.a.'. The signature starts with a long horizontal stroke that loops back under the 'p.a.' and then rises into a series of peaks and valleys before ending.