

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	470.501	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	5-6-1978	

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

5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		(32) PAIS
(31) NUMERO	(33) FECHA	
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA PREPARACION MEDICINAL CON PROPIEDADES DE RESORCION MEJORADAS"		
(71) SOLICITANTE (S)		
KALI-CHEMIE PHARMA GMBH		(Z1-PA/Dr.Mr/Bu P 26 55 326.4 ...)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Postfach 220, Hans-Böckler-Allee 20, D-3000 Hannover, R.F.A.		
(72) INVENTOR (ES)		
Prof.Dr.rer.nat.Theodor Eckert, Prof.Dr.med.Fritz H. Kemper, Dr. Martin Wischniewski y Dr.med. Reinhard Hempel		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.-69000)

jga

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de una preparación medicinal, la cual se caracteriza por una propiedad mejorada de resorción.

Es sabido que numerosos medicamentos exigen dosificaciones esencialmente mayores, en comparación con la forma inyectable, cuando se aplican en forma oral, rectal o percutánea. Esto apunta a una resorción disminuida desde estas formas de aplicación. Por ello existe una necesidad de obtener para formas de administración orales, rectales o percutáneas, grados de resorción similares que en el caso de formas parenterales.

Por ello, se utilizan desde hace mucho tiempo diversos procedimientos, tales como micronización, inducción de disolución, formación de complejos, etc., para aumentar el grado de resorción de sustancias difícilmente resorbibles. Sin embargo, estos procedimientos presentan desventajas. Así, por ejemplo, son necesarios aparatos o etapas de procedimiento especiales, o el tipo y la cantidad de aditivos muy limitados por razones de seguridad, etc. También puede estar muy limitado el número de tipos de sustancias de que se dispone para tales procedimientos.

Recientemente, se han recomendado también glicéridos de ácidos grasos de cadenas medias, de longitudes de cadena C_6-C_{12} , como sustancias de vehículo para sustancias activas. Sin embargo el círculo de las sustancias activas de que se dispone está muy grandemente reducido por criterios de solubilidad, si se emplean triglicéridos como sustancias de vehículo. Especialmente se producen con frecuencia dificultades en el empleo de glicéridos, cuando han de utilizarse sustancias activas básicas, puesto

- que éstas, en forma de sus bases, sólo presentan una estabilidad insuficiente o, en forma de sus sales, una solubilidad demasiado escasa.

5 Por consiguiente, el objeto de la invención consiste en poner a disposición preparaciones medicinales con propiedades mejoradas de resorción, de los grupos de indicaciones más diversos, así como un procedimiento sencillo para la obtención de tales preparaciones.

10 Según esto, es objeto de la invención una preparación medicinal con una propiedad mejorada de resorción, que se caracteriza por un contenido de una sustancia activa y, por lo menos, de un ácido graso con longitud de cadena media.

15 Se encontró que los ácidos grasos con longitudes de cadena medias presentan propiedades de disolución sorprendentemente buenas para numerosos medicamentos. La solución en ácidos grasos de cadena media produce una lipofilización de los medicamentos, que de este modo se vuelven más fácilmente resorbibles por la mucosa intestinal.

20 La mejora de resorción así producida, se refuerza adicionalmente por el hecho de que los ácidos grasos de cadenas medias no llegan a la circulación sanguínea mayor a través de los conductos linfáticos, como los ácidos de cadena larga, sino directamente a través de la vena porta. De

25 este modo, las sustancias activas pueden también llegar más rápidamente y sin pérdidas, al lugar en que deben ejercer su acción.

Por ácidos grasos con longitudes de cadena medias se entienden los ácidos grasos con 6 a 12 átomos de carbono. Estos pueden emplearse, naturalmente, tanto so-

los, como también en forma de sus mezclas, siendo elegible libremente su proporción de mezcla.

En algunos casos, puede ser oportuno también, añadir ácidos grasos con una longitud de cadena de 12 a 18 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, para ajustar una consistencia deseada o un intervalo de fusión deseado para la preparación.

Una forma de realización especial de la invención consiste en añadir además glicéridos a la preparación consistente en sustancia activa y ácidos grasos de longitud de cadena media. De esta manera, en algunos casos, puede incrementarse aún más el poder disolvente de los ácidos grasos, en sí ya muy bueno, especialmente cuando se emplean glicéridos parciales. Por glicéridos parciales hay que entender, en este caso, preferentemente, monoglicéridos y/o diglicéridos, cuyos radicales de ácidos grasos tienen longitudes de cadena de 6 a 18 átomos de carbono y que pueden tener un carácter tanto saturado como también insaturado. Como radicales de ácidos especialmente preferidos para los glicéridos, se consideran para el empleo radicales del grupo de los ácidos cáprico, caprílico, esteárico, palmítico y oleico. En principio, no existen parámetros limitadores en lo que se refiere a la proporción de mezcla de los glicéridos entre sí, o de los glicéridos con ácido graso. La elección de la proporción de mezcla puede por ello estar determinada, en cada caso individual, por ejemplo, por la elección y la concentración de la sustancia activa, presentación de la forma de aplicación, disponibilidad comercial del ácido graso o de las mezclas de ácidos grasos o de los glicéridos o de las mezclas de glicéridos.

La preparación medicinal de acuerdo con la invención con una propiedad mejorada de resorción, permite el empleo de una amplia gama de sustancias activas. Así, la sustancia activa puede elegirse del grupo de los cardioglucósidos, hormonas esteroides, antibióticos, espasmolíticos, agentes terapéuticos para la coronaria, antiflogísticos, simpatomiméticos, tranquilizantes, anestésicos locales. Como ejemplo de sustancias activas de estos grupos pueden emplearse, por ejemplo, g-estrofantina, medrogestona, griseofulvina, bromuro de valetamato, base de benciclán, dipiridamol, indometacina, sinefrina, diazepam, tranquilizante KC 1956, procaína. Las sustancias activas básicas pueden emplearse en tal caso, tanto en forma de la base libre, como también en forma de sales con ácidos farmacológicamente compatibles. El grupo de los ácidos farmacológicamente compatibles abarca, en tal caso, ácidos grasos de 6 a 18 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 12 átomos de carbono.

Una forma de realización especialmente preferida de la invención consiste, para el caso del empleo de sustancias activas básicas, en emplear en lo esencial sólo una cantidad de ácido graso tal que forme una sal de ácido graso, y disolver esta sal en glicéridos, preferentemente en glicéridos parciales. En este caso, el ácido graso sirve en la preparación de acuerdo con la invención para la formación de una sal de ácido graso de la sustancia activa básica.

La obtención de las preparaciones medicinales de acuerdo con la invención, con propiedades mejoradas de resorción, consiste en disolver una sustancia activa en un

ácido graso con longitud de cadena media, eventualmente ca-
lentando. Para el caso de que se emplee una sustancia acti-
va básica no es necesario preparar las sales de ácidos gra-
sos separadamente, sino que, en una forma de realización
5 preferida, se puede proceder disolviendo las bases libres
en una mezcla de ácido graso y aditivos, tal como, por ejem-
plo, glicéridos, preferentemente glicéridos parciales.

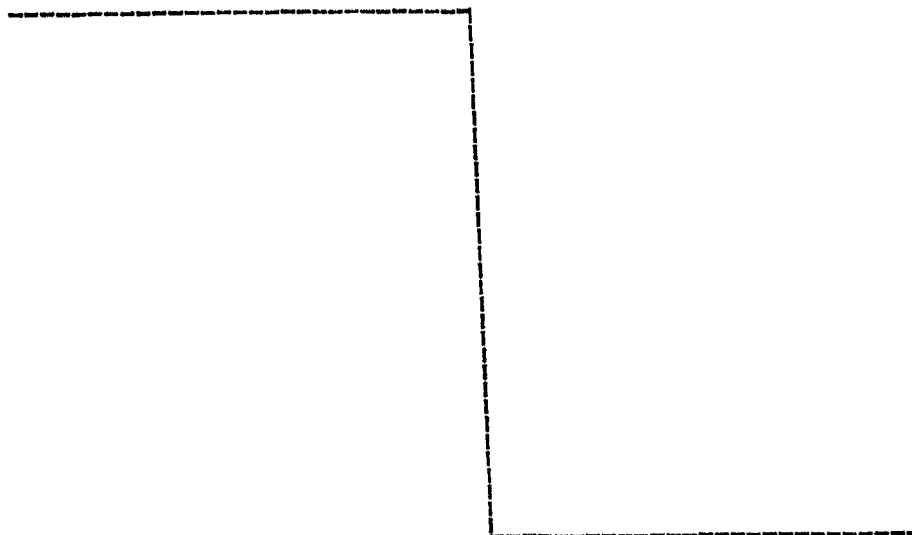
Las mezclas preparadas de acuerdo con la memoria
pueden ser transformadas eventualmente después de añadir
10 ácidos grasos o glicéridos de cadena más larga en el caso
de que se elija una de las formas de realización especia-
les descritas - directamente o después de añadir sustancias
auxiliares usuales, de una manera conocida, en formas medi-
cinales para vía oral, rectal o percutánea. Según el tipo
15 de aplicación, que ésta sea por vía oral, rectal o percu-
tánea, resulta ventajoso convertir la preparación en una
forma adecuada para ello. Para formas tales como, por ejem-
plo, tabletas, cápsulas de gelatina, supositorios o unguen-
tos, pueden añadirse a la preparación aditivos modificado-
res de la viscosidad o que confieren estructura, tales co-
mo, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso (Aerosil^R),
20 montmorillonita modificada (Bentone^R), alcohol cetílico y
estearílico, cera de abejas, espermaceti, mezcla de glicé-
ridos parciales de un ácido graso insaturado, rico en gru-
pos hidroxilo (Softigen 701^R). Para proteger a las sustan-
25 cias activas sensibles a los ácidos, puede ser ventajoso
proveer a las formas de aplicación oral con un revestimien-
to resistente a los jugos gástricos.

La comprobación de la elevada resorción enteral
de las preparaciones de acuerdo con la invención, se rea-

lizó mediante mediciones del nivel en la sangre y mediante la determinación de la segregación renal.

En el caso de las investigaciones del nivel en la sangre se ensayó la biodisponibilidad del tranquilizante KC 1956, es decir 7-cloro-1-metil-2-(hidroximetil)-5--(2'-clorofenil)-1-H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina, en seres humanos. Para ello, se administró a individuos de ensayo en ayunas, una dosis de 10 mg de sustancia activa por vía oral y se enjuagaron luego en cada caso con 50 ml de agua. Los resultados de la tabla 1 indican los valores medios de nivel en la sangre determinados por cromatografía gaseosa, en cada caso con 6 individuos de ensayo, en nanogramos por ml de plasma, como función del tiempo de la extracción de una muestra de sangre, para tres formas de aplicación diferentes.

En comparación con la cápsula habitual, el empleo de una cápsula compuesta de acuerdo con la invención produce una mejora hasta del triple, tanto de la disponibilidad sistémica, como también de los valores máximos de nivel en la sangre.



5

Tiempo	Cápsula KC 1956		Cápsula-glicérido parcial KC 1956	
	\bar{x}	$s_{\bar{x}}$	\bar{x}	$s_{\bar{x}}$
30 Min.	10,9	1,8	24	6,9
1 h	10,5	1,7	34	4,0
1,5 h	6,4	0,9	24	4,6
2 h	4,2	0,3	17	5,1
2,5 h	3,3	0,3	—	—
3 h	2,6	0,2	12	3,1
5 h	2,4	1,1	5	0,7
7 h	1,9	1,9	4	0,7

10

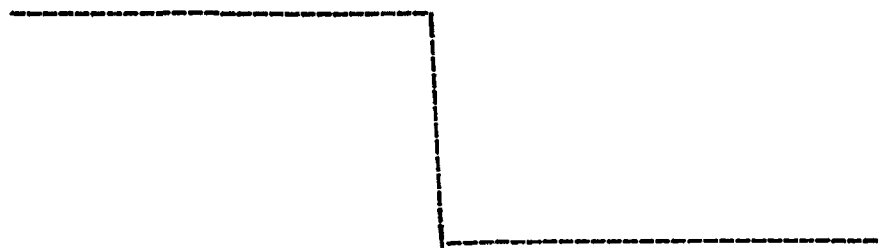
15

Tabla 1 : Nivel en la sangre de KC 1956, en seres humanos, en ng/ml de plasma, después de administración por vía oral de 10 mg (N = 6) de sustancia activa KC 1956.

20

La sustancia activa había sido preparada, en tal caso, por un lado, en forma micronizada, es decir, según el estado de la técnica, en una forma óptimamente resorbible y, por otro lado, de acuerdo con la invención, en forma de sal de ácido graso, disuelta en una mezcla de glicéridos parciales de acuerdo con la siguiente composición:

25



a) Cápsulas KC 1956 (peso del material de carga : 200 mg)

	<u>DE/mg</u>
KC 1956 micronizado	10
Lactosa D 80	121
Fécula de maíz	57
Gelatina	2
Primojel	8
(Carboximetilalmidón)	
Estearato magnésico	<u>2</u>
Total	200

b) Cápsula de glicérido parcial KC 1956 (peso del material de carga : 300 mg)

KC 1956	10,0 mg
Acido cáprico	29,0 mg
Invitor 742 ^R	261,0 mg
(firma Dynamit Nobel)	<u> </u>
	300,0 mg

La determinación de la segregación renal de procaína se efectuó con tres individuos de ensayo femeninos, en ensayo cruzado. Como criterio del grado de resorción, sirvió la segregación total de grupos amino aromáticos diazotables, en una orina recogida en 72 horas.

En los individuos de ensayo se determinó primeramente un valor en blanco a partir de una orina de 24 horas, después se suministraron en cada caso 25 mg de clorhidrato de procaína, y se determinó la cantidad total de la segregación de grupos amino aromáticos diazotables en una orina de 72 horas. Después de restar el valor en blan

co, se obtuvo un grado de resorción de 50 a 60% de la cantidad ingerida de clorhidrato de procaína.

Se procedió fundamentalmente del mismo modo con los mismos individuos de ensayo, pero después de la ingestión de una forma medicinal con la siguiente composición:

21,7 mg de base de procaína (corresponde a 25 mg de clorhidrato de procaína)

40 mg de ácido caproico

40 mg de ácido láurico

100 mg de mono-diglicérido de ácidos grasos de cadena media (C₆-C₁₂)

201,7 mg

En este caso resultó un grado de resorción total comprendido entre 80 y 90%. Esto corresponde a un aumento medio de 54%.

Modo de trabajo para la determinación de los grupos amino aromáticos diazotables:

La determinación de la segregación total se efectúa tomando 2 ml de la orina total de cada 24 horas, y calentándose en baño de agua durante 20 minutos, con 3 ml de sosa 1 N. Después, se añaden a la carga 4 ml de ácido clorhídrico 1 N, se enfría y se completa a 10 ml con agua. 4 ml de esta solución se mezclan con 1 ml de una solución de nitrato sódico al 0,1%, se deja en reposo durante 3 minutos, se mezcla con 1 ml de una solución de ácido amidosulfúrico al 0,5%, se agita bien por volteo y se deja en reposo nuevamente durante 3 minutos. Después de añadir 2 ml de una solución al 0,1 % de dicloruro de N-(naftil-(1))-etilen-

-diamonio, se completa a 10 ml con agua y, después de un reposo durante 10 minutos, se determina la extinción a 545 nm. Los valores individuales así obtenidos en cada caso de 24 horas, se suman.

5 Los siguientes ejemplos de realización sirven para ilustrar adicionalmente la invención. Siempre que no se indique lo contrario, hay que entender que las "partes" son partes en peso.

10 Ejemplo 1.

10 g de g-estrofantina se disuelven, calentando a 40°C, en 20 kg de una mezcla de 70 partes de ácido láctico y 30 partes de ácido cáprico.

15 La masa que solidifica a 36°C, se envasa en cápsulas de gelatina, a una temperatura superior a ésta, con una cantidad de carga de 500 mg, que corresponde a 0,25 mg de g-estrofantina. Las cápsulas endurecidas se revisten de modo resistente a los jugos gástricos de manera usual.

20 Ejemplo 2.

10 g de g-estrofantina se disuelven, calentando a 40°C, en 10 kg de una mezcla de ácido cáprico y monoglicérido de ácido oleico.

25 La masa que solidifica a 37°C, se envasa en cápsulas de gelatina a una temperatura superior a ésta, con una cantidad de carga de 250 mg, que corresponde a 0,25 mg de g-estrofantina.

Ejemplo 3.

30 250 g de medrogestona se disuelven, calentando a

40°C, en 2,5 kg de una mezcla de 40 partes de ácido cáprico y 60 partes de ácido láurico. La masa que solidifica a 30°C, se envasa en cápsulas de gelatina a una temperatura superior a ésta, con una cantidad de carga de 250 mg, que corresponde a 25 mg de medrogestona.

Ejemplo 4.

500 g de griseofulvina se disuelven o suspenden, en forma micronizada, calentando a 40°C, en 5 kg de una mezcla de ácido cáprico y láurico a partes iguales. La masa que solidifica a 30°C, se microencapsula de manera usual, mediante secado por atomización. El polvo seco obtenido puede ser transformado ulteriormente, de manera conocida, en formas medicinales secas, tales como tabletas, píldoras o granulados.

Ejemplo 5.

500 g de griseofulvina se disuelven o suspenden, en forma micronizada, calentando a 40°C, en 5 kg de una mezcla de ácido cáprico y láurico a partes iguales. La masa se transforma en un ungüento con 2,5 kg de diglicérido de ácido cáprico, 2 kg de Eucerinum anhydricum (R)** y 0,5 kg de cera de abejas.

**) Eucerinum anhydricum (R): mezcla de alcoholes de lanolina en hidrocarburos alifáticos de alta pureza; fabricante: Beiersdorf.

Ejemplo 6.

200 g de base de sinefrina se disuelven, calentando a 40°C, en 800 g de una mezcla de ácido cáprico y áci

do láurico. La masa que solidifica a 30°C se envasa en cápsulas de gelatina, a una temperatura superior a ésta, con una cantidad de carga de 250 mg, que corresponde a 50 mg de base de sinefrina.

5

Ejemplo 7.

165 g de base de sinefrina se disuelven, con adición de 290 g de ácido caprílico en 500 g de una mezcla de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media (C₈ - C₁₀) (Witafrol 7420 (R) *) y se envasa en cápsulas de gelatina, con una cantidad de carga de 239 mg, que corresponde a 41,25 mg de base de sinefrina.

10

Ejemplo 8.

217 g de base de procaína se disuelven, con adición de 400 g de ácido cáprico y 400 g de ácido láurico en 1.000 g de mezcla de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media (Witafrol 7420 (R) *) y se envasan en cápsulas de gelatina con una cantidad de carga de 202 mg, que corresponde a 21,7 mg de base de procaína.

15

20

Ejemplo 9.

714 g de base de benciclán se disuelven, con adición de 650 g de ácido cáprico y 650 g de ácido láurico en 1000 g de una mezcla de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media (Witafrol 7420 (R) *) y se envasa en cápsulas de gelatina con una cantidad de carga de 211 mg, que corresponde a 50,0 mg de base de benciclán.

25

30
31058

Ejemplo 10.

714 g de base de benciclán se disuelven, con adición de 650 g de ácido cáprico y 650 g de ácido láurico en 4000 g de una mezcla de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media (Witafrol 7420) (R) *). La solución se incorpora, agitando, en una masa fundida de 13,986 kg de masa para supositorios (Witepsol H 5) (R) *) y se cuele para formar supositorios de 2.000 mg, que corresponden a 71,4 mg de base de benciclán.

10 Ejemplo 11.

100 g de diazepam se disuelven, con adición de 290 g de ácido cáprico, en 2,61 kg de mezcla de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media (Invitor 742) (R) +) a 35°C y se envasa en cápsulas de gelatina con un peso de carga de 300 mg, que corresponde a 10 mg de diazepam.

Ejemplo 12.

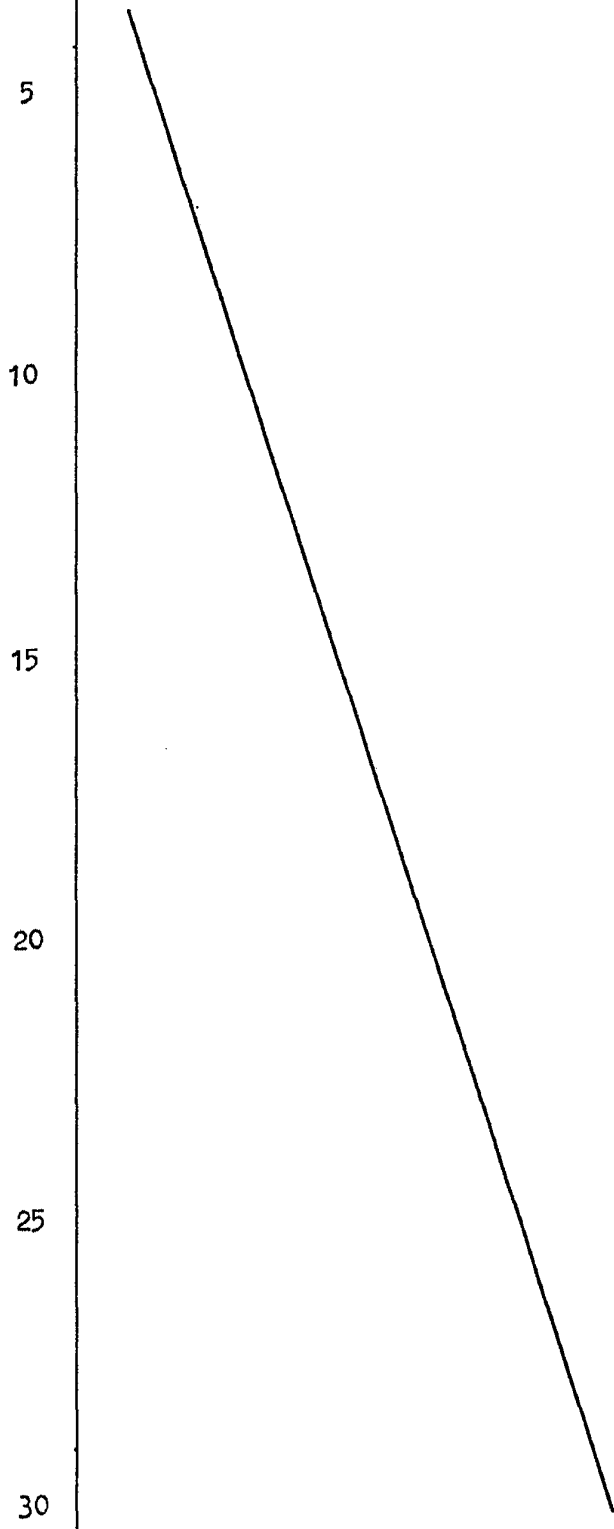
100 g de tranquilizante KC 1956, una 7-cloro-1-metil-2-(hidroximetil)-5-(2'-clorofenil)-1-H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepina, se disuelven, con adición de 290 g de ácido cáprico, en 2,61 kg de mezcla de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media (Invitor 742) (R) * a 35°C, y se envasa en cápsulas de gelatina, con un peso de carga de 300 mg, que corresponde a un contenido de sustancia activa de 10 mg.

+) Fabricante: Dynamit Nobel.

Witafrol 7420 (R) = Mezcla de monoglicéridos y diglicéridos de los ácidos cáprico y caprílico.

Invitor 742 (R) = Witafrol 7420 (R) de alta pureza

Witepsol H 5^(R) = Triglicéridos modificados de ácidos gra-
sos saturados.



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.- Procedimiento para la obtención de una preparación medicinal con propiedades de resorción mejoradas caracterizado porque se disuelve por lo menos una sustancia activa en un ácido graso con longitud de cadena media, eventualmente calentando.

15

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como ácido graso se emplean ácidos grasos con longitudes de cadena de 6 a 12 átomos de carbono o mezclas de tales ácidos grasos.

20

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª ó 2ª, caracterizado porque al ácido graso se le añaden ácidos grasos de cadena más larga, con una longitud de cadena de 12 a 18 átomos de carbono.

25

4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque adicionalmente se emplean glicéridos.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque los glicéridos son monoglicéridos y/o diglicéridos y/o triglicéridos.

30

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª ó 5ª, caracterizado porque los ácidos grasos de los glicéridos

dos tienen longitudes de cadena de 6 a 18 átomos de carbono.

5 7ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4ª a 6ª, caracterizado porque los ácidos grasos de los glicéridos son ácidos grasos saturados o insaturados.

8ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 4ª a 7ª, caracterizado porque los ácidos grasos de los glicéridos se eligen, preferentemente, del grupo de los ácidos cáprico, caprílico, esteárico, palmítico y oleico.

10 9ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 8ª, caracterizado porque la sustancia activa se elige del grupo de los cardioglicósidos, hormonas esteroideas, antibióticos, espasmolíticos, agentes terapéuticos de la coronaria, antiflogístico, simpatomiméticos, tranquilizantes, anestésicos locales.

15 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, caracterizado porque la sustancia activa se elige del grupo de la g-estrofantina, medrogestona, griseofulvina, bromuro de valetamato, base de benciclan, dipiridamol, indometacina, sinefrina, diazepam, tranquilizante KC 1956, procaína.

20 11ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 10ª, caracterizado porque se emplea una sustancia activa en forma de base libre o en forma de su sal con ácidos farmacológicamente compatibles.

25 12ª.- Procedimiento según la reivindicación 11ª, caracterizado porque como ácido farmacológicamente compatible se emplea un ácido graso de 6 a 18 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 12 átomos de carbono.

30 13ª.- Procedimiento para la obtención de una preparación medicinal con propiedades de resorción mejoradas.

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

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

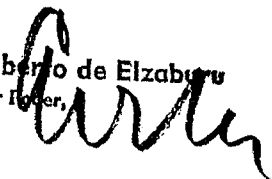
5

Madrid, 15 JUN 1978

P.A.

10

Alberio de Elzaburu
For Forer,



15

20

25

30

31058

E.B.I.