



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM

E.

S.

D.

REF:

Expediente 08-000-478

TÍTULO SOLICITADO: FORMULACIONES ORALES QUE COMPRENDEN
ONDANSETRON Y ENDULZANTES ALTAMENTE
DOSIFICADOS.

PUBLICACIÓN: Gaceta 593 de 27/06/2008, N° de publicación 527.

PRIORIDAD: BR PI 0502736-5 de 05/07/2005

SOLICITANTE: BIOLAB SANUS FARMACEUTICAL LTDA.

APODERADO: ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ.

TRÁMITE: SUSTENTACION DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIO FRANCO-COLOMBIANO, LAFRANCOL S.A.**, dentro del trámite de la referencia, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 inciso 2° de la Decisión 486 de 2000, por medio del presente escrito, procedo a sustentar la oposición presentada oportunamente ante ese Despacho, en los siguientes términos:

I. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

Comendidamente me permito presentar los argumentos que demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario.

La solicitud colombiana **08-000-478** que reivindica un Composición farmacéutica dispersable oral que contiene Ondansetron y uno o más agentes endulzantes de alta potencia; carece de novedad y nivel inventivo como se argumenta a continuación:

En primera instancia, y haciendo una revisión general sobre los aspectos contenidos en la solicitud colombiana en trámite, se observa de manera muy clara que dicho contenido se resume a una convencional formulación farmacéutica (ya sea sólida o líquida) en donde se enfatiza el uso de ciertos endulzantes que acompañan al principio activo Ondansetron (específicamente la sal dihidrato clorhidrato de Ondansetron). En cuanto a la mención de dicha sal del principio activo Ondansetron, cualquier persona medianamente versada en la materia reconoce que la formación y el uso de algunas sales de ciertos fármacos resulta ser una estrategia ampliamente reconocida en el estado de la técnica, incluida entre varias de las estrategias de solubilización de fármacos, como pueden ser también el empleo de codisolventes, la formación de complejos, la solubilización miscelar, entre otros métodos¹. Por lo tanto no representa el uso de dicha sal aporte alguno a l nivel inventivo de dicha invención, ya que el uso de una u otra sal o derivado de un fármaco, es una elección que se toma luego de aplicar los correspondientes ensayos de preformulación y formulación correspondientes a cada caso.

Retomando el tema de los endulzantes que se mencionan en la solicitud colombiana en trámite, cualquier persona medianamente versada en la materia también reconoce que en algunas formas farmacéuticas destinadas a la administración por vía oral, el sabor, el olor, y el color de los medicamentos pueden ser determinantes a la hora de la aceptación y administración de la formulación. Así mismo es sabido que la aceptación de una preparación farmacéutica por parte del paciente puede aumentar si tiene un sabor, olor y color agradables; por ello son comunes en el estado de la técnica el uso de compuestos conocidos como correctivos organolépticos² , para enmascarar sabores desagradables y hacer medicamentos mas aceptables. En el mismo sentido,

¹ Vila Jato José Luis. Tecnología farmacéutica Volumen 1 paginas 195 a 204.

² Vila Jato José Luis. Tecnología farmacéutica. Volumen 2, paginas 347 a 377

también existen métodos especializados que utilizan dichos correctivos, de los cuales se destacan:

- Formular el medicamento como un dulce o un caramelo. Esto se ha propuesto para formular la ametocaina usada para anestesiarse la garganta antes de una broncoscopia, por ejemplo.
- Usar un derivado del principio activo insoluble, que tendrá mucho menos sabor. Es el caso, por ejemplo del cloramfenicol.
- Usar granulados o comprimidos efervescentes. Estas mezclas pueden contener diversos edulcorantes y aromatizantes que enmascaren el sabor desagradable del principio activo.

Siendo este el caso de lo reivindicado por la solicitud colombiana en trámite, específicamente a lo que se refiere en el uso de edulcorantes, en el estado de la técnica se reconoce que los edulcorantes son todas aquellas sustancias naturales o sintéticas capaces de transmitir un sabor similar al de la sacarosa. Pertenecen así mismo al grupo de los correctivos organolépticos y son los más empleados para enmascarar sabores amargos y salados en la formulación de medicamentos. Cuando en el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana se expresa que se utilizan uno o más agentes endulzantes de alta potencia, esto no resulta novedoso, si se tiene en cuenta que en el estado de la técnica se reconoce que la comparación de la potencia de los edulcorantes se realiza mediante pruebas denominadas pruebas de poder edulcorante. Se considera el poder edulcorante de una sustancia a los gramos de sacarosa que se han de disolver en agua para obtener un líquido de igual sabor que al de la disolución de un gramo de edulcorante en el mismo volumen. En este sentido, los edulcorantes se pueden clasificar en edulcorantes de bajo poder edulcorante, edulcorantes de poder edulcorante alto o medio. Como se puede apreciar, el uso de dichos edulcorantes de alta potencia no representan ni novedad ni algún nivel inventivo, y por lo tanto es irrelevante reivindicar este aspecto.

Por si no fuese suficiente haber demostrado que el uso de dichos edulcorantes es una estrategia de corrección organoléptica para fármacos con sabores desagradables y que se van a administrar por vía oral, se pueden mencionar específicamente algunos de dichos edulcorantes, como los más utilizados y

reconocidos en el estado de la técnica. Dentro de dichos edulcorantes se pueden mencionar el Aspartame, acesulfame potásico, ciclamato sodico, fructosa, glucosa, glicerina, malitol, sacarina, sacarina sodica, sacarosa, sorbitol y xilitol; grupo que como se puede apreciar incluye la mayoría de los edulcorantes utilizados en la formulación de la solicitud colombiana en trámite.

Para finalizar, se pueden exponer apartes de algunos documentos que revelan con anterioridad el uso de dichos edulcorantes en formulaciones con Ondansetron como principio activo, veamos:

- ❖ La patente alemana DE 10109763 publicada el 05 de septiembre de 2002 y titulada "DIE FOLGENDEN ANGABEN SIND DEN VOM ANMELDER EINGEREICHTEN UNTERLAGEN ENTNOMMEN" revela:

[0008] Als Zuckerersatzstoffe kommen erfindungsgemäß alle Zuckerersatzstoffe in Frage, die unter Ausbildung einer wenigstens einfach negativ geladenen Form mit dem jeweiligen pharmazeutischen Wirkstoff ein Salz bilden können. Erfindungsgemäß werden auch pharmazeutische Salze umfaßt, in denen der pharmazeutische Wirkstoff zwei oder mehr verschiedene Zuckerersatzstoffe als Salzpartner aufweist. Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze als salzbildende Zuckerersatzstoffe Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, besonders bevorzugt Saccharin.

(...)

[0042] Als salzbildende Antiemetika und/oder Antivertiginosa kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Betahistidin, Dolasetron, Meclozin, Hydroxycin, Diphenhydramin, Pyridoxin, Granisetron, Triflupromazin, Triethylperazin, Betahistin, Alizaprid oder Ondansetron, besonders bevorzugt Diphenhydramin, enthalten.

(...)

[0086] In einer bevorzugten Ausführungsform liegt das erfindungsgemäße Arzneimittel als Gel, Kaugummi, Saft, Spray, Tablette, Kautablette, Dragee, Pulver ggf. in Kapseln abgefüllt, leicht rekonstituierbaren Trockenzubereitungen, vorzugsweise als Gel, als wäßriger oder ölicher Saft, als Sublingualspray, Tabletten oder Kautabletten formuliert vor.

(...)

1. Ein pharmazeutisches Salz aus einem pharmazeutischen Wirkstoff und wenigstens einem Zuckerersatzstoff mit Ausnahme von pharmazeutischen Salzen aus Tramadol und einem Zuckerersatzstoff.
2. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Löslichkeit des Salzes in Wasser ≤ 250 mg/ml Wasser, vorzugsweise ≤ 200 mg/ml, besonders bevorzugt ≤ 150 mg/ml, ganz besonders bevorzugt ≤ 100 mg/ml beträgt.
3. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Zuckerersatzstoff Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, vorzugsweise Saccharin ist.
4. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, Antiadiposita, Analeptika, Antihypoxämika, Antirheumatika, Opioid-Antagonisten, Anthelminika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Antidementiva (Nootropica), Antidiabetika, Antiemetika, Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika, Antimykotika, Antiphlogistika, Antitussiva, Expectorantia, Arteriosklerosemittel, β -Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Broncholytika, Antiasthmatica, Cholinergika, Diuretika, durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Geriatrika, Hypnotika, Sedativa, Immunmodulatoren, Mundtherapeutika, Rachentherapeutika, Koronarmitel, Lipidsenker, Lokalanästhetika, Neuraltherapeutika, Magenmittel, Darmmittel, Migränemittel, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Neuropathiepräparate, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel, Psychopharmaka, Rhinologika, Sinusitismittel, Spasmolytika, Thrombocytenaggregationsmemmer, Tuberculosemittel, Urologica und Zysto-

❖ Por su parte la publicación internacional WO 03/086361 publicada el 23 de octubre de 2003 y titulada "RAPIDLY DISPERSING SOLID ORAL COMPOSITIONS" revela:

1. Rapidly dispersing solid oral composition comprising Ondansetron or a pharmaceutically accepted salts, solvates, enantiomers or mixtures thereof including racemic mixture, in an amount of 1 mg to 25 mg, with at least one pharmaceutically accepted excipients selected from the group consisting of an at least one binder in an amount of 2% to 10%, an at least one dispersing agent in an amount of 5% to 15%, an at least one filler in an amount of 50% to 75%, an at least one glidants or lubricant in an amount of 0.5% to 5% and an at least one sweetener in an amount of 1% to 6%.
- (...)
7. The composition of claim 1 comprising the sweeteners selected from group consisting of sugars such as sucrose, lactose or glucose; cyclamate or salts thereof; saccharin or salts thereof; or aspartame.

En conclusión, la solicitud colombiana en trámite carece de todos los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, por tratarse de una formulación farmacéutica convencional de Ondansetron para administración oral, que involucra estrategias de mejora organoléptica ampliamente reconocidas en el estado de la técnica, por lo cual lo reivindicado en

dicha solicitud no puede sustentar ninguna novedad ni mucho menos nivel inventivo.

Por todo lo anterior reitero que la solicitud de la referencia, en todas sus reivindicaciones, incumple los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 de 2000, razón por la cual no puede ser objeto de privilegio de patente de invención.

VI. ANEXOS

- ❖ La patente alemana DE 10109763 publicada el 05 de septiembre de 2002 y titulada "DIE FOLGENDEN ANGABEN SIND DEN VOM ANMELDER EINGEREICHTEN UNTERLAGEN ENTNOMMEN".
- ❖ La publicación internacional WO 03/086361 publicada el 23 de octubre de 2003 y titulada "RAPIDLY DISPERSING SOLID ORAL COMPOSITIONS" capítulo reivindicatorio.
- ❖ Vila Jato José Luis. Tecnología farmacéutica Volumen 1 paginas 195 a 204.
- ❖ Vila Jato José Luis. Tecnología farmacéutica. Volumen 2, paginas 347 a 377.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A 44.655 del C.S.J.

E) Agitación

En condiciones estáticas o de agitación suave, la capa de difusión que se encuentra adosada a la superficie de las partículas es barrida por el líquido que fluye en régimen laminar (no turbulento), provocando una lenta difusión del soluto disuelto. La agitación disminuye el espesor de esta capa y aumenta, por consiguiente, la velocidad de disolución. Entre las condiciones que establecen las farmacopeas para los ensayos de disolución se encuentra que la agitación del medio de disolución se realice suavemente para evitar que se generen turbulencias en su seno y haya, así, una mayor reproductibilidad en el ensayo.

Se ha establecido una relación empírica entre la velocidad de disolución, K , y la velocidad de agitación, N , donde a y b son constantes.

$$K = a (N)^b \quad [3.46]$$

La disolución de la mayoría de los fármacos, que son ácidos o bases débiles, es consecuencia de las reacciones químicas que se producen en la interfase de separación sólido-líquido y de procesos de difusión. Cuando sólo intervienen procesos de difusión, el valor de b es prácticamente igual a la unidad, y es igual a cero cuando la disolución se debe solamente a una reacción en la interfase. En este último caso, la velocidad de agitación no afecta al proceso de disolución.

La forma, las dimensiones del recipiente y el tipo de sistema de agitación son factores dependientes del equipo que influyen sobre la velocidad de disolución. La posición donde se coloque el soluto también puede tener cierta importancia, pues la densidad de la capa de difusión es mayor en el fondo del recipiente. Por último, el tipo de aparato empleado (de cestillo, paletas, disco rotatorio, célula de flujo...), junto con el procedimiento o modalidad seguidos (condiciones *sink* o *non-sink*, reposición del volumen de líquido retirado para la valoración de lo disuelto, recirculación o renovación del medio de disolución...) han de elegirse cuidadosamente con objeto de poder obtener resultados comparables y reproductibles.

3.6. Hidrosolubilización de medicamentos

El agua es el principal vehículo farmacéutico para preparar disoluciones; sin embargo, el principio activo es con frecuencia insoluble en agua a la concentración terapéutica. Aunque no es posible establecer límites estrictos, se suele considerar, en términos generales, que una sustancia cuya hidrosolubilidad sea inferior a 1 mg/ml en el intervalo de pH fisiológico (1,5 a 8) puede presentar problemas de biodisponibilidad. Actualmente existen varios métodos para incrementar la solubilidad; algunos utilizan modificaciones químicas de la molécula y otros se basan en modificaciones físicas o de la formulación. El uso de derivados salificados, obtenidos por procedimientos químicos, es quizás el método más comúnmente utilizado

[3.45]

para aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de principios activos poco solubles en agua. Como ocurre con los electrólitos fuertes, la solubilidad del medicamento salificado es mayor que la de la forma no ionizada debido a fuertes interacciones ion-dipolo con el agua. El incremento de solubilidad de una sal puede, no obstante, estar fuertemente limitado por la energía de la red cristalina. A continuación se describen algunos métodos físicos o que implican modificaciones en la formulación, útiles para incrementar la solubilidad del fármaco.

3.6.1. Codisolventes

El término "codisolvente" se refiere a un disolvente que actúa sinérgicamente con el agua, incrementando la solubilidad del fármaco (*codisolución*). Los codisolventes utilizados en la elaboración de formas farmacéuticas deben ser miscibles entre sí y con el agua en todas las proporciones y atóxicos a la concentración utilizada. La elección del codisolvente depende de las características del principio activo y de la vía de administración.

La codisolución se puede explicar, en muchos casos, comparando los parámetros de solubilidad (apartado 3.1.4) del soluto, el agua y los codisolventes. El agua es un disolvente muy polar cuyo parámetro de solubilidad es, en consecuencia, muy alto: $\delta = 47,9$ (cuadro 3.6). Como contraste, muchos principios activos son bastante menos polares que el agua y presentan valores intermedios en la escala de parámetros de solubilidad (16-30 MPa^{1/2}).

Debido a esta diferencia, el término $(\delta_1 - \delta_2)^2$ de la ecuación de Hildebrand (3.6) es elevado, disminuyendo la solubilidad en agua. Cuando se añaden al agua cantidades crecientes de un codisolvente como el etanol ($\delta = 26,6$), el parámetro de solubilidad de la mezcla va disminuyendo, asemejándose más al del fármaco, lo que favorece sus interacciones con el medio disolvente. En las gráficas que se obtienen al representar la solubilidad en función de la concentración de codisolvente, pueden darse dos casos (figura 3.18):

- La solubilidad aumenta con la concentración de codisolvente y alcanzan un máximo (figura 3.18). En el ácido nalidíxico, el máximo aparece al 85% de etanol; a mayores concentraciones de codisolvente la solubilidad disminuye. Esto se debe a que el parámetro de solubilidad del principio activo es un valor intermedio entre el del agua y el del codisolvente. El máximo de la curva de solubilidad corresponde a una concentración de codisolvente en la que δ_2 es igual que δ_1 , a la cual se produce la máxima interacción entre el soluto y el disolvente (apartado 3.1.4).
- La solubilidad se incrementa continuamente con la concentración de codisolvente. En este caso, el parámetro de solubilidad del fármaco tiene un valor inferior al del codisolvente. Este comportamiento lo presentan el ácido mefenámico en mezclas etanol-agua (figura 3.18) y los derivados del ácido p-hidroxibenzoico en mezclas agua-propilenglicol.

Los codisolventes más comunes son el etanol, la glicerina...

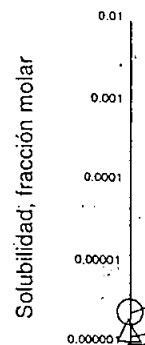


FIGURA 3.18. Efecto del codisolvente.

3.6.2. Formación de complejos

Un complejo de asociación (o complejo de coordinación) se forma entre una especie con n moléculas de ligando y una especie:

mS (fármaco)

La constante de asociación K_a es el cociente entre la concentración de complejo y las concentraciones de fármaco libre y sub-

Las características físicas del fármaco se modifican al formar el complejo, y se modifica su coeficiente de difusión, el coeficiente de difu-

En el cuadro 3.15 se recogen las características físicas de los complejos metálicos, destacando la absorción gastrointestinal y la absorción gástrica. La absorción gástrica se ve favorecida por la formación de complejo con HCl.

Los codisolvente más comunes para las vías de administración oral y parenteral son el etanol, la glicerina, los polietilenglicoles y el propilenglicol (apartado 3.3).

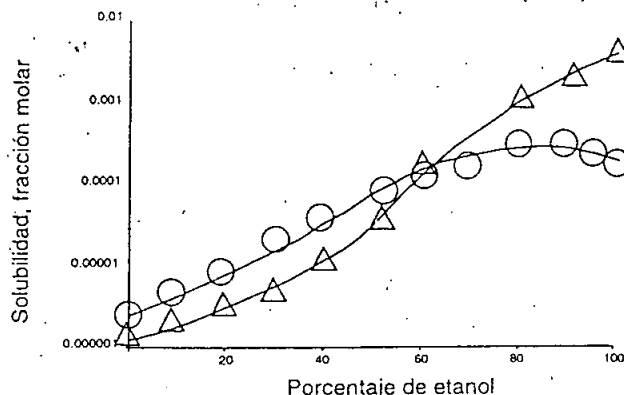
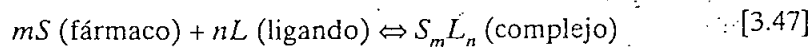


FIGURA 3.18. Efecto del codisolvente en la solubilidad del ácido nalidixico ($\circ$) y del ácido mefenámico (Δ). S. Romero y P. Bustamante.

3.6.2. Formación de complejos

Un complejo es la asociación reversible de m moléculas de sustrato (fármaco) con n moléculas de ligando (substancia complejante) que da lugar a una nueva especie:



La constante de asociación o de estabilidad del complejo (K) es, por definición, el cociente entre la concentración del complejo y el producto de las concentraciones de fármaco libre y sustrato que no se han unido:

$$K_{m/n} = \frac{[S_m L_n]}{[S]^m [L]^n} \quad [3.48]$$

Las características fisicoquímicas de los complejos son diferentes de las del sustrato, y se modifica su coeficiente de reparto; la carga eléctrica, el tamaño molecular, el coeficiente de difusión, la solubilidad y la velocidad de disolución.

En el cuadro 3.15 se recogen varios ejemplos de complejos de interés farmacéutico, junto con sus constantes de asociación y el método utilizado. Entre los complejos metálicos, destacan los quelatos, asociación entre una molécula orgánica y un metal. La absorción gastrointestinal del hierro aumenta cuando se administra en forma de complejo con EDTA o ácido cítrico. El EDTA puede alterar también el

equilibrio electrolítico existente a ambos lados de las membranas (equilibrio de Donnan) y permitir de esta manera una mayor absorción de fármacos como el ácido ascórbico o la heparina. Desde el punto de vista del incremento de la solubilidad de principio activo, los complejos moleculares y las ciclodextrinas son los más interesantes. Las ciclodextrinas pertenecen al grupo de complejos de inclusión. En los complejos moleculares, las fuerzas atractivas entre el sustrato y el ligando pueden ser de Van der Waals, puentes de hidrógeno, transferencia de carga, ion-dipolo o interacción hidrofóbica. Se trata de interacciones débiles, no covalentes, que permiten la liberación del fármaco para que pueda ejercer su acción farmacológica. La cafeína forma complejos de transferencia de carga con compuestos con grupos ésteres, fenoles, aminas y cetonas, debido al nitrógeno fuertemente electrofílico del agrupamiento imida del anillo del imidazol. Los complejos de cafeína con paracetamol o ergotamina aumentan la solubilidad y la biodisponibilidad de estos fármacos. Otros ejemplos reseñables son los de tetraciclina y oxitetraciclina con hidróxido benzoato sódico, cafeína, p-aminobenzoato sódico y N-metilpirrolidona. La polivinilpirrolidona, el polietilenglicol y el propilenglicol forman complejos con numerosos fármacos debido al carácter nucleofílico de sus oxígenos, aspecto que ha de tenerse en cuenta al utilizarlos como excipientes o vehículos farmacéuticos.

fármaco. Son oligosacáridos cíclicos piranosos unidos entre sí, en su cavidad interior (figura 3.19). La ciclodextrina es muy hidrófila en el exterior.

FIGURA 3.19. Complejo de inclusión.

CUADRO 3.15
Tipos de complejos, constante de asociación y métodos de estudio

TIPO DE COMPLEJO	EJEMPLO	CONSTANTE DE ASOCIACIÓN	MÉTODO
Metálicos (quelatos)	Cu^{2+} -clotribrato Ca^{2+} -tetraciclina	$\log \beta = 15,8$ $\log \beta = 11,52$	Variación de pH^a
Moleculares	Guanosina-cafeína Diacetam- nicotinamida Teofilina-triptófano Bishidroximarina- polivinilpirrolidona	$K_{1:1} = 11,1 \text{ M}^{-1}$ $K_{1:1} = 5,2 \text{ M}^{-1}$ $K_{1:2} = 8,8 \text{ M}^{-2}$ $K_{1:1} = 13,1 \text{ M}^{-1}$ $K_{1:1} = 3050 \text{ M}^{-1}$	Solubilidad ^b Diagrama AL Solubilidad ^c Diagrama Ap H-RMN ^d Diálisis (gráfica de Scatchard) ^e
Inclusión (ciclodextrinas)	Prednisolona- β CD	$K_{1:1} = 2000$	Método de Job ^f

^a Agrawal, Y.K. y Patel, D.R. J Pharm Sci. 75:190, 1986.

^b Kenley, R.A.; Jackson, S.E.; Winterle, J.S.; Shunco, Y. y Visor, G.C., J Pharm Sci. 75:648, 1986.

^c Rasool, A.A.; Hussain, A.A. y Ditter, L.W. J Pharm Sci. 80:387, 1991.

^d Nishijo y cols. Chem Pharm Bull. 36:2735, 1988.

^e Cho, M.J.; Mitchell, A.G. y Pernarowsky, M. J Pharm Sci. 60:196, 1971.

^f Djedaini, F. y Perly, B. J Pharm Sci. 80:1157, 1991.

Las ciclodextrinas (CD) son complejos de inclusión en los que la disposición espacial desempeña un papel tan importante como la afinidad química con el fármaco.

Las ciclodextrinas facilitan la incorporación de fármacos en su cavidad interior (figura 3.3.1). De este modo, el fármaco libre. Debido a la mayor superficie de la solubilidad, la velocidad de liberación, atomización, liofilización o por calentamiento. Los complejos se pueden utilizar para la administración, atomización, liofilización o por calentamiento. La β -ciclodextrina incrementa la solubilidad de la cafeína en un 100%. El agua 3.16 recoge complejos de inclusión de hidroxipropil (H) y hidroxietil (HE) e hidroxipropil (H).

El método de solubilidad que incrementen la solubilidad de fármacos (sustrato) en una cantidad de fármaco (sustrato) que contienen un volumen determinado de ligando (sustancia complejante) a temperatura constante hasta que el sustrato disuelto y se representa en la figura 3.20). De acuerdo con Higuera (1980), se pueden representar en dos grandes grupos. Los complejos de inclusión que superan cierto valor crítico. Derivados de los grupos: tipo A_p (curvas ascendentes).

s de las membranas (equilibrio de intercambio de fármacos como el ácido ascórbico). El incremento de la solubilidad de los fármacos por las ciclodextrinas son los más importantes de los complejos de inclusión. En la formación de estos complejos, entre el sustrato y el ligando puede haber transferencia de carga, interacciones ión-dipolo, enlaces débiles, no covalentes, que permiten ejercer su acción farmacológica. La formación de complejos con grupos ésteres, como con compuestos con grupos ésteres, como con compuestos fuertemente electrofílicos como los complejos de cafeína con paracetamol, o con compuestos como la biodisponibilidad de estos fármacos como la clina y oxitetraciclina con hidrocortisona y N-metilpirrolidona. Los glicoles forman complejos con los átomos de sus oxígenos, aspecto que los hace útiles como vehículos farmacéuticos.

maco. Son oligosacáridos cíclicos constituidos por un anillo de moléculas de D(+)glucopiranosas unidas entre sí, que forman una estructura troncocónica con una cavidad interior (figura 3.19). Esta cavidad es apolar, mientras que la superficie de la ciclodextrina es muy hidrófila debido a que los grupos hidroxílicos se orientan hacia el exterior.

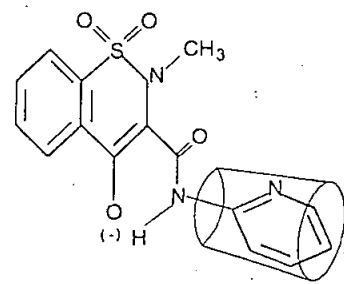


FIGURA 3.19. Complejo de inclusión de β -ciclodextrina con piroxicam. Fronza y cols. J Pharm Sci. 81:1.162, 1992.

1 y métodos de estudio

CIACIÓN	MÉTODO
Variación de pH ^a	
Solubilidad ^b	
Diagrama AL	
Solubilidad ^c	
Diagrama Ap	
H-RMN ^d	
Diálisis (gráfica de Scatchard)	
Método de Job ^f	

.75:648, 1986.

Las ciclodextrinas facilitan la disolución en agua de fármacos poco solubles al incorporarlos en su cavidad interna mediante interacciones hidrófobas (ver apartado 3.3.1). De este modo, el compuesto de inclusión formado resulta más hidrófilo que el fármaco libre. Debido a la mejor humectación, la disminución de la cristalinidad, la mayor superficie disponible para pasar a la disolución y el incremento de la solubilidad, la velocidad de disolución del fármaco se eleva considerablemente. Los complejos se pueden obtener en medio líquido por precipitación, evaporación, atomización, liofilización del solvente, o en medio sólido por amasado, molienda o por calentamiento. El complejo de naproxeno con un derivado de la β -ciclodextrina incrementa 185 veces la solubilidad del fármaco en agua. El cuadro 3.16 recoge complejos de fármacos con ciclodextrinas y sus derivados, hidroxietil (HE) e hidroxipropil (HP).

El método de solubilidad se utiliza para determinar la formación de complejos que incrementen la solubilidad aparente del principio activo. Para ello, se coloca una cantidad de fármaco (sustrato), que exceda su solubilidad, en varios recipientes que contienen un volumen determinado de agua, y se añaden cantidades crecientes de ligando (sustancia complejante) a cada recipiente. Se agitan las suspensiones en baño a temperatura constante hasta que se alcanza el equilibrio. Se valora la concentración de sustrato disuelto y se representa en función de la concentración de ligando (figura 3.20). De acuerdo con Higuchi, los diagramas de solubilidad obtenidos se clasifican en dos grandes grupos. Los complejos de tipo A son solubles y no precipitan, mientras que los complejos de tipo B precipitan cuando la concentración de ligando supera cierto valor crítico. Dentro de los complejos de tipo A se distinguen tres subgrupos: tipo A_p (curvas ascendentes convexas), A_N (curvas ascendentes cóncavas) y

ón é... que la disposición
afinidad química con el fár...

CUADRO 3.16
Complejos de inclusión con ciclodextrinas (CD) y derivados

EFFECTO TRAS LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO	COMPLEJO	USO TERAPÉUTICO DEL FÁRMACO
Incremento de la solubilidad	Ácido retinoico- β CD ^a Indometacina- α CD, β CD y γ CD ^b	Antiacné Antiinflamatorio
Incremento de la solubilidad y la estabilidad	Carbamacepina- γ CD y hidroxipropil- γ CD ^b Pancratistatina ^c Testosterona y derivados-HP- β CD ^d	Anticonvulsivante Antileucémico Terapia de sustitución
Incremento de la velocidad de disolución	Famotidina- β CD ^e Naproxen- β CD ^f	Antiulceroso Antiinflamatorio
Liberación sostenida	Dinitrato de isosórbido- β -CD etilada ^g	Vasodilatador

^a Amdidouche, Q.; Darrouzet, H.; Duchene, D. y Poelman, M.C. *Int J Pharm.* 54:175, 1989.
^b Becirevic-Lacan, M. *STP Pharm Sci.* 4:282, 1994.

^c Torres-Labandeira, J.J.; Davignon, P. y Piha, J. *J Pharm Sci.* 80:384, 1990.
^d Albers, E.; Müller, B.W. *J Pharm Sci.* 81:756, 1992.

^e Hassan, M.A.; Sullivan, M.S. y Najib, N.M. *Int J Pharm.* 58:19, 1990.
^f Mura, P.; Bettinetti, G.; Malani, F. y Manderoli, A. *Eur J Pharm Sci.* 3:347, 1995.

^g Hirayama, F.; Hirashima, N.; Abe, K.; Uskama, K.; Ijitsu, T. y Ueno, M. *J Pharm Sci.* 77:233, 1988.

A_L . En este último caso, la solubilidad aumenta linealmente con la concentración del ligando. Los complejos que dan diagramas tipo A son útiles para aumentar la solubilidad aparente de un fármaco. La figura 3.20 muestra como ejemplo la solubilidad de tres complejos de la indometacina con ciclodextrinas que presentan un diagrama de tipo A_L . En los diagramas de solubilidad de tipo B, la solubilidad aumenta hasta un punto donde se mantiene constante (figura 3.20). En este caso, se forman complejos insolubles que pueden aislarse de la disolución. Dentro del tipo B, en los B_S la parte

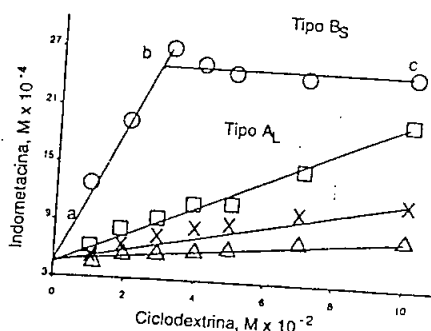


FIGURA 3.20. Solubilidad de la indometacina con α -CD (x), β -CD (Δ), DIMEB ($\square$), γ -CD (o). Becirevic-Lacan, M. *STP Pharm Sci.* 4:282, 1994.

ascendente a-b es igual que la formación de un complejo soluble, de modo que si se sigue la línea b-c), que finalmente precipita el fármaco B para incrementar la solubilidad, precipitando el principio

3.6.3. Dispersiones sólidas

La solubilidad y la velocidad de formación de dispersiones sólidas por técnicas de fusión, disolución y técnicas más utilizadas han sido la utilización de co-solventes (como el ácido succínico, ácidos biliares, etc.). El método de obtención de dispersiones sólidas. Así, la velocidad de disolución obtenidas por liofilización son superiores a las de tres preparaciones de PVP y K90 (360.000), obtenidas a partir de K90. Aunque K90 es más viscoso en relación a la velocidad de fusión de la capa de difusión.

Las dispersiones sólidas se forman porque el fármaco se encuentra en la fase líquida del sistema, se distingue

- Formación de eutécticos:** Los componentes son miscibles en todas las proporciones, mientras que se produce la congelación de la mezcla. La temperatura de fusión de ambos se denomina "temperatura eutéctica". El punto eutéctico se define como la temperatura definida de fusión de la mezcla incrementa la velocidad de fusión del fármaco en la matriz.
- Solución sólida:** El fármaco se encuentra en la matriz, como si de una solución total en la fase sólida. En este caso, sólo miscibles dentro de

CUADRO 3.16

Inclusión con ciclodextrinas (CD) y derivados

COMPLEJO	USO TERAPÉUTICO DEL FÁRMACO
o retinoico- β CD*	Antiacné
relacina- α CD, β CD y γ CD ^b	Antiinflamatorio
imacepina- γ CD y hidroxipropil- γ CD ^b	Anticonvulsivo
alostatina ^c	Antileucémico
erona y derivados-HP- β CD ^d	Terapia de sustitución
lina- β CD*	Antiulceroso
en- β CD ^f	Antiinflamatorio
de isosórbido- β -CD etiladas	Vasodilatador

Iman, M.C. Int J Pharm. 54:175, 1989.

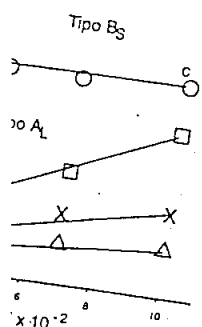
rm Sci. 80:384, 1990.

rm. 53:19, 1990.

J Pharm Sci. 3:347, 1995.

Iso, T. y Ueno, M. J Pharm Sci. 77:233, 1988.

aumenta linealmente con la concentración de las muestras tipo A son útiles para aumentar la solubilidad. La figura 3.20 muestra como ejemplo la solubilidad de las ciclodextrinas que presentan un diagrama de tipo B, la solubilidad aumenta hasta un punto (B₁). En este caso, se forman complejos. Dentro del tipo B, en los B₂ la solubilidad



(x), β -CD (Δ), DIMEB (□), γ -CD (○). Becerra et al. J Pharm Sci. 84:2894, 1995.

ascendente a-b es igual que los diagramas tipo A (figura 3.20) y corresponde a la formación de un complejo soluble. En el punto b se alcanza el límite de solubilidad del complejo, de modo que si se añade más ligando se forma más complejo (figura 3.20, línea b-c), que finalmente precipitará. Por este motivo, el uso de los complejos de tipo B para incrementar la solubilidad tiene limitaciones; si no hay un exceso de ligando, el equilibrio de la reacción 3.47 se desplaza hacia la izquierda, y el complejo se disocia, precipitando el principio activo.

3.6.3. Dispersiones sólidas

La solubilidad y la velocidad de disolución se pueden incrementar acudiendo a la formación de dispersiones del fármaco en el seno de un portador o matriz mediante técnicas de fusión, disolución-dsecación o una mezcla de ambas. Las sustancias más utilizadas han sido la urea, PVP, PEG de elevado peso molecular, ácidos cítricos, succínico, ácidos biliares, dextrano y azúcares (manitol, sorbitol, glucosa, galactosa, etc.). El método de obtención influye en las propiedades de las dispersiones sólidas. Así, la velocidad de disolución de dispersiones sólidas de naproxeno-PVP obtenidas por liofilización son mayores que las obtenidas por coevaporación. Entre tres preparaciones de PVP de distinto peso molecular, K15 (10.000), K30 (40.000) y K90 (360.000), obtenidas por liofilización, la velocidad de disolución es K15 > K30 > K90. Aunque K90 tiene mayor capacidad solubilizante, presenta peores propiedades en relación a la velocidad de disolución, posiblemente porque incrementa la viscosidad de la capa de difusión alrededor de las partículas.

Las dispersiones sólidas no son una simple mezcla física de dos componentes, pues el fármaco se encuentra disperso en la matriz. Dependiendo del estado físico-químico del sistema, se distinguen varios tipos:

- Formación de eutécticos.** Una mezcla eutéctica se caracteriza porque sus componentes son miscibles entre sí en estado líquido en todas las proporciones, mientras que son totalmente inmiscibles en estado sólido. El punto de congelación de la mezcla líquida es inferior al de cada componente por separado. La temperatura más baja a la que se congela cualquier mezcla de ambos se denomina "temperatura eutéctica"; por debajo de ella no existe fase líquida. El punto eutéctico (fusión fácil) corresponde a una composición definida de fármaco y matriz. La reducción del tamaño de partícula incrementa la velocidad de disolución y la disminución de la temperatura de fusión del fármaco eleva la solubilidad.
- Solución sólida.** El fármaco se encuentra disperso molecularmente en la matriz, como si de una disolución líquida se tratara. Existe una miscibilidad total en la fase sólida. Este caso ideal no es frecuente, y generalmente son sólo miscibles dentro de unos límites (dispersiones sólidas de miscibilidad

parcial). Si se enfría una mezcla líquida de ambos existe también una temperatura de eutexia en la que coexisten en equilibrio las disoluciones del fármaco en la matriz, y viceversa. Es el caso, por ejemplo, del seofulvina y el ácido succínico.

- c) *Dispersiones vítreas*. Se obtienen estos sistemas cuando se procede a enfriamiento muy rápido del producto fundido, que no le permite reorganizarse y adquirir la estructura característica de los líquidos sobreenfriados (vidrio). El fármaco puede hallarse disuelto o precipitado, formando una solución o una suspensión vítrea. Es típico de los azúcares y de las macromoléculas con grupos capaces de formar puentes de hidrógeno.
- d) *Dispersiones amorfas*. El principio activo se encuentra como un precipitado sólido al estado amorfo en la matriz, que a su vez puede hallarse en estado amorfo o cristalino. Sistemas de estas características se obtienen también mediante algunos procedimientos de microencapsulación.

3.6.4. Solubilización micelar

Los tensioactivos son agentes solubilizantes porque en virtud de sus propiedades humectantes y asociativas son capaces de dispersar sustancias insolubles en agua. Son sustancias anfifílicas que a bajas concentraciones existen como moléculas individuales y pueden adsorberse a la superficie de otras moléculas. A partir de una determinada concentración se produce una agregación orientada de sus moléculas, formándose las micelas (concentración micelar crítica, CMC). En estas circunstancias, las moléculas hidrófobas, débilmente solubles en agua, se localizan en el núcleo hidrocarbonado de la micela, mientras que las moléculas polares se pueden asociar con las cabezas hidrófilas de la micela. Las moléculas anfifílicas se pueden disponer entre las cadenas de la micela, orientando la parte no polar de las moléculas dentro de la región central y el resto polar hacia afuera en las cadenas hidrófilas. Así se pueden obtener dispersiones orales e inyectables de vitaminas y hormonas liposolubles. Los tensioactivos con capacidad solubilizante tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) elevado. Con la excepción de los no iónicos (ésteres de polioxietileno sorbitano, lecitina, copolímeros de polioxietileno-polioxipileno, polioxietilén monoalquil éteres), los tensioactivos no se usan en preparaciones parenterales.

Por otra parte, aunque los tensioactivos no se encuentren a una concentración superior a la micelar crítica, pueden favorecer también la absorción del principio activo, ya que rebajan la tensión superficial, mejoran su humectación y ejercen una acción directa sobre la fracción lipídica de la membrana, haciendo que aumente su permeabilidad. También modifican algunos procesos fisiológicos: incrementan el tiempo de vaciamiento gástrico, inhiben las secreciones y disminuyen la motilidad intestinal.

3.6.5. Otros métodos

En este apartado se incluyen métodos más complejos o que constituyen el término que propuso originalmente para solubilizar un soluto en metales alcalinos y algunas sales para incluir también entre los métodos físicos y no iónicos que incrementan la solubilización. Este fenómeno de solubilización se llama formación de complejos micelares. El hidrotropo es bajo, y a un efecto salino, el ibuprofeno y la cafeína son hidrotropos.

La figura 3.21 muestra el aumento de la solubilización de la nifedipina en presencia de agentes micelares. Los mecanismos que dependen de la formación de hidrotropo se aplican a la solubilización (aproximadamente) del mecanismo de solubilización del fármaco y el agente hidrotropo observado a mayor concentración de un complejo con el

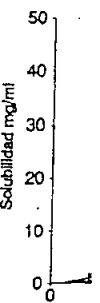


FIGURA 3.21. Solubilización de la nifedipina en presencia de agentes micelares.

Frecuentemente se utilizan administraciones de medicamentos.

En estos sistemas cuando se procede a la fusión, el producto fundido, que no le permite la movilidad característica de los líquidos sobreentendidos, permanece disuelto o precipitado, formado una estructura física única de los azúcares y de las macromoléculas, que impide la formación de puentes de hidrógeno.

activo se encuentra como un precipitado, que a su vez puede hallarse en estas características se obtienen también por microencapsulación.

ites porque en virtud de sus propiedades de dispersar sustancias insolubles en concentraciones existen como moléculas en la superficie de otras moléculas. A partir de una concentración orientada de sus moléculas (micelar crítica, CMC). En estas condiciones, las moléculas solubles en agua, se localizan en las micelas que las moléculas polares se pueden localizar en la parte polar de sus moléculas. Las moléculas anfipáticas se pueden localizar orientando la parte no polar de sus moléculas hacia afuera en las cadenas micelares e inyectables de vitaminas. Las micelas de capacidad solubilizante tienen una gran capacidad de solubilización. Con la excepción de los no iónicos, los surfactantes de polioxietileno-poliolefinas y los surfactantes tensioactivos no se usan en pre-

e encuentren a una concentración
 también la absorción del principio
 ran su humectación y ejercen una
 membrana, haciendo que aumen
 : procesos fisiológicos: incremen
 secre, es y disminuyen la moti

En este apartado se incluyen otros métodos que tienen mecanismos de disolución más complejos o que combinan varios de los ya explicados. "Hidrotropo" fue el término que propuso originalmente Neuberg para describir el incremento de la solubilidad de un soluto en presencia de concentraciones bastante elevadas de metales alcalinos y algunas sales orgánicas. Posteriormente, el término se amplió para incluir también entre los agentes hidrotropos a compuestos orgánicos catiónicos y no iónicos que incrementan la solubilidad en agua. El mecanismo de solubilización está en discusión. Algunos autores consideran que la hidrotropía es un fenómeno de solubilización semejante al de los tensioactivos. Otros lo asimilan a la formación de complejos moleculares, cuando la concentración del agente hidrotropo es baja, y a un efecto salino positivo (*salting-in*) a alta concentración. El nifedipino, el ibuprofeno y la carbamacepina se han solubilizado mediante agentes hidrotropos.

La figura 3.21 muestra el aumento de la solubilidad del ácido nalidíxico, un antibacteriano, en presencia de agentes hidrotropos. Se pueden observar dos tipos de mecanismos que dependen de la concentración de hidrotropo. A bajas concentraciones de hidrotropo se aprecia un incremento lineal de la cantidad de fármaco solubilizada (aproximadamente entre 0-20%). En este intervalo de concentración, el mecanismo de solubilización se relaciona con débiles atracciones iónicas entre el fármaco y el agente hidrotropo. El rápido aumento de la solubilidad del ácido nalidíxico observado a mayores concentraciones de hidrotropo se atribuye a la formación de un complejo con el fármaco.

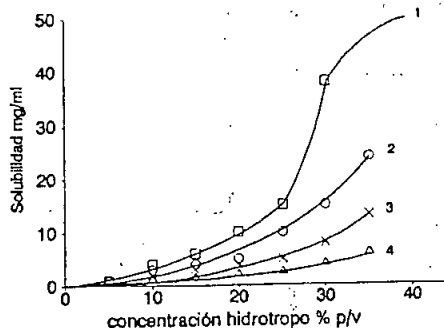


FIGURA 3.21. Solubilización del naproxeno. (1) resorcinol, (2) o-hidroxibenzoato sódico, (3) benzoato sódico, (4) m-hidroxibenzoato sódico. Jain, N.K. *et al. Pharmazie*. 46:798, 1991.

Frecuentemente se utilizan alimentos líquidos como vehículos para facilitar la administración de medicamentos (leche, zumos de frutas). En un estudio realiza-

do a varias temperaturas, la leche incrementa la solubilidad de la hidroclorotiacida por encima de los valores obtenidos en solución acuosa reguladora (cuadro 3.17). El mecanismo de solubilización exacto es desconocido debido a la presencia de varios componentes que pueden influir en la solubilidad. La leche contiene las de caseína, glóbulos de grasa, proteínas, en diferentes grados de dispersión los que el fármaco puede interaccionar. Es interesante destacar que aunque la forma micelas, la solubilidad del fármaco no se incrementa en la solución de caseína (cuadro 3.17). Como se indicó en el apartado 3.6.4, las micelas son capaces de solubilizar muchos fármacos. Esto ilustra la complejidad del mecanismo de solubilización de caseína es un sistema demasiado simple y no es válido como modelo de la solubilidad en un medio más complejo, como la leche.

CUADRO 3.17
Solubilidad ($\mu\text{g/ml}$) de la hidroclorotiacida en diferentes medios

TEMPERATURA (°C)	SOLUCIÓN REGULADORA (pH 6,5)	SOLUCIÓN DE CASEÍNA (2,6%)	LECHE DESNATADA	LECHE EN (3,5% de caseína)
5	232,7	256,9	398	339
15	380,1	391,2	635	502
25	568	661,4	955	729
37	1017	1268	1727	1657

Datos tomados de Macheras, P. E.; Koupparis, M.A. y Antimisariis, S.G. J Pharm Sci. 78:933, 1989.

Se han apuntado varias hipótesis para explicar el mecanismo de solubilización. Por una parte, la temperatura y el contenido en grasa afectan al grado de interacción lípidos-proteínas en la leche, lo que podría explicar la mayor solubilidad de las tiacidas en la leche descremada. La leche también contiene sales, y se ha sugerido que el mecanismo puede estar relacionado con la formación y deformación de micelas o con efectos *salting in* o *salting out*. Las entalpías de disolución en la leche descremada son mucho menores que las que corresponden a la leche con mayor contenido en grasa (cuadro 3.17), indicando que el mecanismo de solubilización es diferente.

Otro ejemplo de un medio natural que incrementa la solubilidad de algunos fármacos son los zumos de frutas, en los que se ha observado un aumento de la solubilidad de la ciclosporina, un fármaco empleado para evitar el rechazo en los trasplantes de órganos.

Bibliografía

- Bustamante, P.: *Disolución galénica*. Luzán.
 Florence, A. T. y Attwood, D.: *Pharmaceutical Solubility*. McMillan Press, 1988.
 James, K. C.: *Solubility and Diffusion*. Vol. 28. De Gruyter, 1990.
 Grant, D. J. W. y Higuchi, T.: *Pharmaceutical Solubility*. Dekker, N. York, 1990.
 Feldmann, E.G. (Ed.): *Handbook of Pharmaceutical Solubility*. Pharmaceutical Association, 1982.
 Martin, A.: *Physical Pharmacy*. Sanz Pedrero, P.: *Físico-química*. Barcelona, 1982.
 Yalkowsky, S. H.: *Techniques of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 1.
 Yalkowsky, S. H.: *Aqueous Solubility*. Dekker, N. York, 1992.

Correctivos y colorantes

Uno de los objetivos de la formulación es producir medicamentos seguros y eficaces. Entre los parámetros que influyen sobre esta última propiedad del medicamento se encuentra la observancia por parte del paciente del tratamiento prescrito. En algunas formas farmacéuticas destinadas a la vía oral, como los jarabes y algunos comprimidos, el sabor, el olor y el color de los medicamentos pueden ser determinantes en la administración del preparado. Esto no se aplica sólo en pediatría o en pacientes de edad, sino que también en pacientes adultos de mediana edad los parámetros de los sentidos pueden determinar la eficacia del preparado.

Es sabido que la aceptación de una preparación farmacéutica por parte del paciente puede aumentar si tiene un sabor, olor y color agradables. Un mal gusto puede dar lugar a náuseas y vómitos y llevar al rechazo parcial o total de la posología indicada. Además, un sabor y aspecto agradables pueden animar al paciente a continuar el tratamiento y a cumplir la indicación posológica. Dentro de este contexto, el color de la preparación también ejerce un efecto psicológico importante que puede potenciar el éxito terapéutico del medicamento. Por ello, es normal el uso de agentes correctivos del sabor y del olor para enmascarar sabores desagradables y hacer los medicamentos más aceptables.

El problema no es pequeño, porque de la aceptación del paciente depende el cumplimiento o no de la terapia marcada para la curación de la patología diagnosticada. La asociación de un color con un aroma también puede ir en esta dirección.

7.1. Correctivos

Algunos tipos de moléculas del medio ambiente actúan como estímulos específicos de los dos sistemas sensoriales de exteroquimiorrecepción: el olfatorio, que

permite percibir moléculas de los materiales vivos, merced a ambas vías sensorial

Existen mecanismo

Las papilas gustativas d
básicos, aunque su resp
la temperatura, la natu
material ingerido (ejem
sabores son olorosos, el
lizados en la nariz que e
la sensación compleja co

7.1.1. Sabor y olor

Los sabores fundame
amargo y ácido. Los japo
(delicioso en japonés). To
que resultan de la fusión c

El sabor dulce puede ser
te orgánicas (azúcares, alde
que tienen en común dos ra
unión de la molécula al rece
(azúcar común) se considera
Sin embargo, la intensidad de
se le adjudica un índice edulc
tosa 0,3. El sabor amargo se p
(quinina, esticnina, nicotina,
un índice de amargor 1. La est
El sabor salado típico lo da el
de sabor 1. Otras sales ioniza
ruro potásico da 0,6. Parece se
en solución y especialmente i
protón el que actúa sobre los re
hídrico, al que se da un índice
relativos más bajos, así 0,6 para

La concentración umbral
res: es 10 μM para el cloruro
sólo 8 μM para los amargos.

Además, hay sustancias qu
rina, que puede dejar una sen
lengua, ya que dan sensación

colorantes

permite percibir moléculas que están en el aire, y el gustativo, que detecta moléculas de los materiales ingeridos. Dichas moléculas son detectadas por los organismos vivos, merced a receptores diferenciados que constituyen el primer eslabón de ambas vías sensoriales.

Existen mecanismos muy complejos involucrados en la apreciación del sabor. Las papilas gustativas de la lengua son sensibles a un número reducido de sabores básicos, aunque su respuesta puede ser modificada por factores adicionales como la temperatura, la naturaleza física y determinadas características especiales del material ingerido (ejemplo: la astringencia y el picante). Además, como muchos sabores son olorosos, el cerebro recibe impulsos adicionales desde receptores localizados en la nariz que están coordinados con el estímulo gustativo para producir la sensación compleja conocida como el sabor de una sustancia.

7.1.1. Sabor y olor

Los sabores fundamentales que distingue el paladar son cuatro: salado, dulce, amargo y ácido. Los japoneses añaden un quinto sabor conocido como "umami" (delicioso en japonés). Todas las demás sensaciones gustativas son percepciones que resultan de la fusión de los sabores fundamentales.

El sabor dulce puede ser producido por un buen número de moléculas; la mayor parte orgánicas (azúcares, aldehídos, glicoles, cetonas, amidas, ésteres, aminoácidos, etc.) que tienen en común dos radicales próximos, uno aceptor y otro dador de protones. La unión de la molécula al receptor se cree que es por puentes de hidrógeno. La sacarosa (azúcar común) se considera como el prototipo del estímulo que produce el sabor dulce. Sin embargo, la intensidad de la sensación dulce varía según la molécula: si a la sacarosa se le adjudica un índice edulcorante de 1, la fructosa tendría 1,2, la maltosa 0,5 y la lactosa 0,3. El sabor amargo se produce por moléculas orgánicas, especialmente alcaloides (quinina, estricnina, nicotina, etc.), siendo la quinina la del estímulo tipo y a la que se da un índice de amargor 1. La estricnina tiene un índice 3,1, la nicotina 1,3 y la atropina 0,13. El sabor salado típico lo da el cloruro sódico (sal común), al que se le adjudica un índice de sabor 1. Otras sales ionizadas dan también sabor salado en distinto grado, así el cloruro potásico da 0,6. Parece ser que el estímulo salado se debe a la presencia de cationes en solución y especialmente iones sodio. El sabor ácido se debe a los ácidos, siendo el protón el que actúa sobre los receptores gustativos. El estímulo típico es el del ácido clorhídrico, al que se da un índice de sabor 1. Los ácidos orgánicos tienen índices de sabor relativos más bajos, así 0,6 para el ácido acético y 0,5 para el ácido cítrico.

La concentración umbral para el estímulo varía mucho para los distintos sabores: es 10 μM para el cloruro sódico y la sacarosa, 9 μM para el ácido clorhídrico y sólo 8 μM para los amargos.

Además, hay sustancias que tienen un doble efecto: en el tiempo, como la sacarina, que puede dejar una sensación amarga residual; o según su localización en la lengua, ya que dan sensación de dulce en la punta y amargo en la parte posterior.

La sensación deliciosa es diferente y se debe a la presencia de aminoácidos libres (especialmente glutamato monosódico) y de algunos 5-ribonucleótidos del material ingerido. En solución acuosa simple, estos correctivos no producen sensaciones agradables, pero las aumentan y potencian cuando se añaden a la formulación dentro de ciertos límites.

Para que la percepción del sabor sea adecuada, no hay que olvidar la aportación de otras modalidades sensoriales, como son la temperatura y las sensaciones táctiles producidas por el material ingerido. También influyen en la sensación gustativa las circunstancias que rodean a la persona, las costumbres y su estado emocional. Además, un gran porcentaje de lo que se llama gusto o sabor es en realidad olfato, porque el material ingerido por la boca emite olores que van hacia la nariz. Los sentidos químicos como el gusto y el olor son distintos anatómicamente, tienen diferentes características funcionales, pero contribuyen a una única información.

FIGURA 7.1: 1

A) Gusto

Los receptores del gusto son las células gustativas, que están en el interior de las papilas del mismo nombre (papilas caliciformes, foliáceas y fungiformes), localizadas principalmente en la lengua; también suelen hallarse en el velo del paladar duro, en los pilares anteriores del velo del paladar, en las amígdalas, en la pared posterior de la faringe, en la entrada del esófago y en la mucosa de las mejillas.

En la lengua, las papilas fungiformes son estructuras con forma de champiñón que contienen una media de 1,8 terminaciones gustativas. Las papilas foliáceas aparecen como pliegues en las márgenes posteriores laterales de la lengua y contienen una media de 120 terminaciones por papila. En el caso de las papilas caliciformes éstas están dispuestas en forma de "V" en la parte dorsal posterior de la lengua. Los pelos o receptores gustativos de estas células han de estar constantemente bañados por saliva y por otros fluidos para que pueda producirse la sensación gustativa. La distribución tónica en la lengua de las distintas sensibilidades gustativas se da en la figura 7.1. La innervación sensorial es asumida por dos nervios, la cuerda del tímpano (rama VII par craneal), que llega a la lengua junto con el nervio lingual (rama V par craneal), y por el nervio glossofaríngeo (rama IX par craneal). Estas neuronas llevan la información del estímulo gustativo al sistema nervioso central.

B) Olfato

El sabor no sólo es consecuencia del sentido del gusto, sino también de una serie de sensaciones añadidas, desencadenadas por factores externos a través del olfato (aroma, perfume). Esta sensación compleja es debida al desprendimiento de moléculas olorosas, que en la espiración alcanzan la hendidura olfatoria. El sentido del olfato tiene un papel psíquico y psicológico muy importante, de manera que algunas reacciones afectivas pueden ser desencadenadas o inhibidas por los

olores. Así, puede estimar desagradables, respectivamente.

El campo olfatorio no está limitado en el ápice de la cavidad nasal, que son células nerviosas que forman parte de un nervio olfatorio que transmite la información a los centros del cerebro.

No está claro el mecanismo de acción de los olores sobre las células olfatorias. Se cree que las células olfatorias se evaporan pueden ser compuestos hidrosolubles y liposolubles. Es necesario superar un umbral de unos 30.000 olores distintos para percibir 10.000 y de diferentes.

C) Sistema somatosensorio

Además de la información que proporcionan los receptores en la cavidad bucal, la información recogida por estos receptores y el trigémino. Estos receptores perciben sensaciones refrescantes producidas por los alimentos.

7.1.2. Principios generales

La aceptación de los alimentos por los niños depende de la preparación de los alimentos.

7: CORRECTIVOS Y COLORANTES 349

lebe a la presencia de aminoácidos y de algunos 5-ribonucleótidos del. Estos correctivos no producen sensación cuando se añaden a la fórmula.

ada, no hay que olvidar la aportación de temperatura y las sensaciones táctiles. Influyen en la sensación gustativa las temperaturas y su estado emocional. Además, el sabor es en realidad olfato, por lo que van hacia la nariz. Los sentidos anatómicamente, tienen diferentes funciones, una única información.

gustativas, que están en el interior de la lengua (papilas, foliáceas y fungiformes), localizadas en el velo del paladar, en las amígdalas, en la pared lateral y en la mucosa de las mejillas. Las papilas con forma de champiñón son las papilas gustativas. Las papilas foliáceas aparecen en la parte superior de la lengua y contienen los receptores del gusto. En el caso de las papilas caliciformes, se encuentran en la parte dorsal posterior de la lengua. Los receptores de la lengua están constantemente bañados por la saliva, lo que produce la sensación gustativa. Las sensaciones gustativas se dan en la lengua por dos nervios, la cuerda del tímpano y el nervio lingual (rama del nervio IX par craneal). Estas neuronas conducen la información al sistema nervioso central.

El sentido del gusto, sino también de una forma por factores externos a través del olfato. La percepción es debida al desprendimiento de las moléculas de la hendidura olfatoria. El sentido es muy importante, de manera que las sensaciones desencadenadas o inhibidas por los

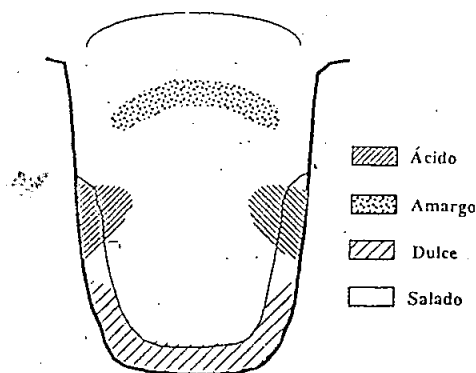


FIGURA 7.1. Distribución de las sensaciones gustativas en la lengua.

olores. Así, puede estimular la apetencia o inhibirla si percibe olores agradables o desagradables, respectivamente.

El campo olfatorio nasal es una zona pequeña de 2 a 4 cm² de epitelio, localizado en el ápice de la cavidad nasal. Contiene aproximadamente 10⁷ receptores que son células nerviosas bipolares (es decir, células sensoriales y primera neurona de un nervio olfatorio). Estas fibras dan lugar al nervio olfatorio, que transmite la información a los centros olfatorios primarios, situados en el bulbo olfatorio.

No está claro el mecanismo de acción por el cual las moléculas olorosas actúan sobre las células sensoriales olfatorias. Lo único seguro es que las sustancias que se evaporan pueden ser olidas por el hombre. Éstas han de ser simultáneamente hidrosolubles y liposolubles. Para desencadenar una sensación se supone que es necesario sobrepasar un valor umbral de 10-15 moléculas por ml de aire. Existen unos 30.000 olores distintos en la atmósfera, de los cuales el hombre es capaz de percibir 10.000 y de diferenciar unos 200.

C) Sistema somatosensorio

Además de la información aportada por los sentidos del gusto y del olfato, hay otros receptores en la cavidad bucal que responden al tacto y a la temperatura. La información recogida por estos receptores es conducida al cerebro por el nervio glosofaríngeo y el trigémino. Estos receptores parecen ser los responsables de las respuestas o sensaciones refrescantes producidas por algunos correctivos como el mentol.

7.1.2. Principios generales de la corrección del sabor y del olor

La aceptación de un determinado sabor está influido por la edad. En general, los niños prefieren preparaciones dulces con sabor a fruta; los adultos, gustos más

ácidos, mientras que los ancianos encuentran más agradables los sabores a menta o vino. Por otra parte, el valor de umbral en el que los individuos detectan y tienen sensaciones (agradables o no) es distinto para un determinado sabor. En algunos casos hay una ceguera total a ciertos sabores. Además, la respuesta puede no ser la misma en estado de salud o enfermedad, y un sabor aceptado por un tiempo puede llegar a ser censurado si el tratamiento es prolongado. Por otro lado, la ingestión de determinados medicamentos o diferentes procesos patológicos pueden influir en el tipo y calidad de la sensación.

Lo ideal sería enmascarar totalmente el sabor desagradable del medicamento. Para ello se puede utilizar un único correctivo o, más comúnmente, la combinación de varios que tengan un efecto sinérgico enmascarador del sabor inicial de la preparación. Para seleccionar el o los correctivos de una formulación hay que probarla e intentar reconocer sus posibles reminiscencias de sabores agradables. Otra posibilidad es utilizar mezclas de varios correctivos, lo que puede mejorar mucho el sabor del medicamento, y que resulta más efectivo que añadir un exceso de un excipiente potente pero no relacionado.

Entre los sabores básicos, es el amargo el que hay que enmascarar con más frecuencia y aquel con el que es más difícil hacerlo. Algunos principios activos amargos dejan un regusto persistente y muy desagradable que, ocasionalmente, se puede encubrir con:

- Correctivos que produzcan sabores persistentes, como el chocolate o el melocotón.
- Correctivos que ejerzan una cierta acción anestésica local en las papilas gustativas, como el mentol, el anís y el aceite pipermin.
- Correctivos que reduzcan el amargor, como el cloruro sódico y el ácido cítrico, por ejemplo.
- Asociación de sabores cítricos y menta.
- Asociación con correctivos que están relacionados con el sabor amargo, como los aceites esenciales de naranja o de genciana.

En el caso de principios activos salados se recomienda la utilización de edulcorantes y aromatizantes tales como los sabores a caramelo, canela o regaliz. Para cubrir principios activos ácidos se puede recurrir a la asociación sinérgica entre aromatizantes a base de frutas y ácido cítrico.

Además, en algunos casos ciertos sabores están asociados con algún tipo de medicamentos. Así, por ejemplo, estaría la asociación del aroma pipermin a los antiácidos utilizados para el tratamiento de la dispepsia.

Finalmente, también existen métodos especializados que permiten enmascarar sabores desagradables. Entre ellos destacan:

- Formular el medicamento como un dulce o caramelo. Esto se ha propuesto para formular la ametocaína para anestesiarse la garganta antes de una broncoscopia.

- Usar un derivado de un sabor. Es el caso de los derivados de cinamato o palmitato.
- Usar granulados o formas que permitan tener distintos edulcorantes en la preparación, para que el sabor agradable del principio activo no se pierda.

En todos los casos, los correctivos que se añaden en la preparación compuesta por principios activos antimicrobianos, pueden mezclarse con los correctivos seleccionados para el resto de los componentes.

7.1.3. Edulcorantes

Los edulcorantes son aquellos que confieren un sabor similar al de los azúcares y son los más empleados en la formulación de medicamentos.

La comparación de los edulcorantes se considera poder edulcorante, que se define como la cantidad de edulcorante que se necesita para obtener el mismo efecto edulcorante que el azúcar. El poder edulcorante respecto a la sacarosa se determina en el momento del ensayo, pH de la solución y la función de este parámetro los edulcorantes.

- Edulcorantes de bajo poder edulcorante: glicerina.
- Edulcorantes de poder edulcorante medio: glicirricina, la sacarina y el ciclamato.

Estos correctivos también se utilizan en la formulación de medicamentos.

- Edulcorantes no nutritivos: el azúcar por equivalente.
- Edulcorantes nutritivos: los azúcares por equivalente de capacidad edulcorante.

Cuando se quiere edulcorar un medicamento se recomienda utilizar en primer lugar el edulcorante que no sólo enmascara el amargor, sino que también aporta un efecto edulcorante.

más agradables los sabores a menta que los individuos detectan y tienen un determinado sabor. En algunos casos, además, la respuesta puede no ser y un sabor aceptado por un tiempo es prolongado. Por otro lado, los diferentes procesos patológicos pueden

por desagradable del medicamento o, más comúnmente, la combinación de un mascarador del sabor inicial de la preparación de una formulación hay que proporcionar sabores agradables. Otros factores, lo que puede mejorar mucho el efecto que añadir un exceso de un

se hay que enmascarar con más frecuencia. Algunos principios activos amargos, que, ocasionalmente, se pueden

entes, como el chocolate o el melón

añade una local en las papilas gustativas pipermin.

o el cloruro sódico y el ácido cítrico

relacionados con el sabor amargo de la genciana.

se recomienda la utilización de edulcorantes como el caramelo, canela o regaliz. Para la asociación sinérgica entre aromas

están asociados con algún tipo de asociación del aroma pipermin a los problemas de la dispepsia.

especializados que permiten enmascarar

o el caramelo. Esto se ha propuesto para la garganta antes de una

- Usar un derivado del principio activo insoluble, que tendrá mucho menos sabor. Es el caso del cloranfenicol, en el que se ha propuesto utilizar los ésteres cinamato o palmitato.
- Usar granulados o comprimidos efervescentes. Estas mezclas pueden contener distintos edulcorantes y aromatizantes que enmascaren el sabor desagradable del principio activo.

En todos los casos, los controles de sabor y olor de la formulación se realizarán en la preparación completa, ya que otros ingredientes, como los conservantes antimicrobianos, pueden modificar el sabor inicial del principio activo. Además, los correctivos seleccionados han de ser atóxicos, solubles, estables y compatibles con el resto de los componentes de la formulación.

7.1.3. Edulcorantes

Los edulcorantes son aquellas sustancias naturales o sintéticas capaces de transmitir un sabor similar al de la sacarosa. Pertenecen al grupo de los correctivos saborizantes y son los más empleados para enmascarar sabores amargos y salados en la formulación de medicamentos.

La comparación de los edulcorantes se realiza mediante el poder edulcorante. Se considera poder edulcorante de una sustancia a los gramos de sacarosa que se han de disolver en agua para obtener un líquido de igual sabor que el de la disolución de un gramo del edulcorante en el mismo volumen. Esta intensidad o poder relativo de los edulcorantes respecto a la sacarosa depende de su concentración, temperatura en el momento del ensayo, pH de la solución, y del sabor, aroma y textura del material. En función de este parámetro los edulcorantes se pueden clasificar en:

- Edulcorantes de bajo poder edulcorante, como el sorbitol, el manitol y la glicerina.
- Edulcorantes de poder edulcorante alto o medio, como los ciclamatos, la glicirricina, la sacarina y el aspartamo.

Estos correctivos también se pueden dividir en dos grupos por su valor calórico:

- Edulcorantes no nutritivos: sustancias con menos del 2% del valor calórico del azúcar por equivalente de capacidad edulcorante.
- Edulcorantes nutritivos: con más del 2% del valor calórico de la sacarosa por equivalente de capacidad edulcorante.

Cuando se quiere edulcorar una preparación líquida destinada a la vía oral, se recomienda utilizar en primer lugar sacarosa en solución saturada (jarabe simple) que no sólo enmascara el amargor y las características salinas de algunos principios

activos, sino que también aumenta la viscosidad de la preparación y puede garantizar la conservación del medicamento. Otra posibilidad es la utilización de un mucilago (preparado desde un éter de celulosa o un alginato) que contenga un edulcorante artificial. Estos materiales viscosos confieren al producto mejor sensación de boca. En algunos tipos de formas sólidas (comprimidos masticables, efervescentes, etc.) se prefiere utilizar en la formulación excipientes de compresión directa, que actúen como diluyentes y que den una sensación agradable (sorbitol, xilitol), junto a pequeñas cantidades de correctivos de alto poder edulcorante. En general, para obtener una buena cobertura edulcorante se recomienda proceder de la siguiente forma:

- Emplear, primero, correctivos de bajo poder edulcorante como la sacarosa o el sorbitol. Las texturas más viscosas favorecen el efecto enmascarador del sabor amargo.
- Completar el proceso con correctivos de alto y medio poder edulcorante como la sacarina y el ciclamato. Estos tienen el inconveniente del sabor residual, amargo metálico en el primero y ligeramente metálico en el segundo.

En esta segunda etapa, se recomienda también utilizar mezclas de dos correctivos de alto poder edulcorante, ya que las combinaciones sinérgicas de edulcorantes intensos (por ejemplo: aspartamo y sacarina) permiten disminuir las sensaciones desagradables residuales y la cantidad total que se va a utilizar. De todas formas, hay que recordar que los edulcorantes fuertes no sustituyen las características básicas de textura o conservadoras de la sacarosa si ésta se elimina de la formulación.

Además, el uso prolongado de medicamentos líquidos orales con sacarosa u otros azúcares simples incrementa la incidencia de caries dentales y, en las preparaciones pediátricas para terapias largas, se recomienda utilizar edulcorantes no cariogénicos. Por otro lado, los edulcorantes que aumentan la concentración de glucosa en sangre o que incrementan la ingesta de calorías no han de incluirse en formulaciones para diabéticos o pacientes con dietas restrictivas, respectivamente.

A continuación se describen brevemente algunos de los edulcorantes más utilizados en la formulación de medicamentos destinados a la vía oral. El cuadro 7.1 muestra algunas de las características de estos correctivos y la figura 7.2 recoge las estructuras químicas de algunos edulcorantes fuertes.

A) Aspartamo

Es un polvo blanco, cristalino y poco soluble en agua (1% en el punto isoelectrico a pH 5,2), aunque se puede aumentar con la temperatura y a pH ácidos. En disolución acuosa se degrada rápidamente por hidrólisis y su estabilidad es máxima a pH 4-5. En solución acuosa, la estabilidad se puede aumentar añadiendo polie-

tilenglicol 400 o utilizando co y con estearato de magnésio y con estearato de magnésio. La unión entre los aminoácidos aspártico y aspartato (no dulce), con lo que la forma se obtiene únicamente la forma con fenilketonuria, y la WHC 40 mg/kg peso corporal.

FIGURA

EDULCORANTE	PODER EDUL
Acesulfame potásico	180:2
Aspartamo	180:2
Ciclamato sódico ¹	30
Fructosa	1,2
Glucosa	0,7
Glicerina	0,6
Maltitol	0,8
Sacarina	500
Sacarina sódica	300
Sacarosa	1
Sorbitol	0,5-0,6

¹ Solución diluida al 0,17%.

² Farmacopeas en las que se describe el correctivo. FA: Farmacopea Francesa; FA: Farmacopea Alemana.

la preparación y puede garantizar
ad es la utilización de un mucílago
) que contenga un edulcorante arti-
ucto mejor sensación de boca. En
ticables, efervescentes, etc.) se pre-
npresión directa, que actúen como
bitol, xilitol), junto a pequeñas can-
En general, para obtener una bue-
r de la siguiente forma:

der edulcorante como la sacarosa
favorecen el efecto enmascarador

e alto y medio poder edulcorante
nen el inconveniente del sabor res-
geramente metálico en el segundo

ién utilizar mezclas de dos correc-
nbinaiones sinérgicas de edulcor-
rina) permiten disminuir las sensa-
total que se va a utilizar. De todas
fueres no sustituyen las caracte-
la sacarosa si ésta se elimina de la

tos l dos orales con sacarosa u
ia de cáries dentales y, en las pre-
recomienda utilizar edulcorantes
es que aumentan la concentración
esta de calorías no han de incluirse
con dietas restrictivas, respectiva

gunos de los edulcorantes más uti-
stinados a la vía oral. El cuadro 7.1
correctivos y la figura 7.2 recoge las
fueres.

le en agua (1% en el punto isoelec-
n la temperatura y a pH ácidos. En
hidrólisis y su estabilidad es máxi-
se pu aumentar añadiendo polie-

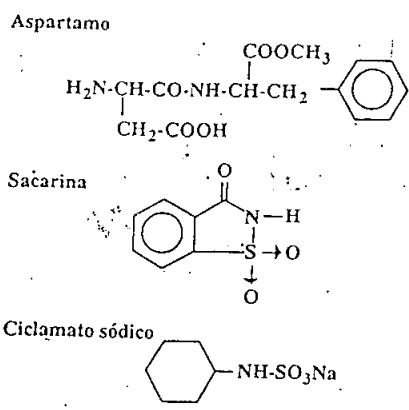


FIGURA 7.2. Fórmulas de edulcorantes sintéticos.

tilenglicol 400 o utilizando ciclodextrinas. Resulta incompatible con fosfato cálcico y con estearato de magnesio. Se obtiene por vía química o enzimática, por la unión entre los aminoácidos L-fenilalanina (o su derivado éster metílico) y el ácido aspártico. Por vía química se obtiene el α -aspartamo (dulce) y el β -aspartamo (no dulce), con lo que la forma α ha de separarse y purificarse. Por vía enzimática se obtiene únicamente la forma dulce. Se recomienda evitar su uso por pacientes con fenilcetonuria, y la WHO ha establecido una ingesta diaria aceptable (IDA) de 40 mg/kg peso corporal.

CUADRO 7.1
Características de algunos edulcorantes

EDULCORANTE	PODER EDULCORANTE	NÚMERO E	FARMACOPEAS ²
Acesulfame potásico	180-200	E-950	-
Aspartamo	180-200	E-951	FF, USP
Ciclamato sódico ¹	30	E-952	FE, FF
Fructosa	1,2		FB, FE, FF, FA, FJ USP
Glucosa	0,7		FB, FE, FF FA, FJ, USP
Glicerina	0,6	E-422	FB, FE, FF, Fa, FJ, USP
Maltitol	0,8		FA, USP
Sacarina	500	E-954	FB, FF, USP
Sacarina sódica	300	E-954	FB, FE, FF, FA, FJ, USP
Sacarosa	1		FB, FE, FF, FA, FJ, USP
Sorbitol	0,5-0,6	E-420	FB, FE, FF, FA, FJ, USP

¹ Solución diluida al 0,17%.

² Farmacopeas en las que se describe el correctivo edulcorante. FB: Farmacopea Británica; FE: Farmacopea Europea; FF: Farmacopea Francesa; FA: Farmacopea Alemana; FJ: Farmacopea Japonesa; USP: Farmacopea Americana.

B) Fructosa

Es el azúcar simple de mayor capacidad edulcorante. Se usa en comprimidos, jarabes y soluciones como agente aromatizante o edulcorante. Su acción edulcorante se nota antes que con la sacarosa o con la glucosa. Además, potencia los aromas de frutas en comprimidos y jarabes y es capaz de enmascarar los sabores desagradables de vitaminas y minerales. En comprimidos, se suele utilizar fructosa combinada con sorbitol en la relación 3:1, satisfactoria para conseguir una mezcla para compresión directa.

Sin embargo, se usará con precaución en pacientes diabéticos, porque se metaboliza en el organismo dando lugar a glucosa.

C) Maltitol

El maltitol se usa en solución como alternativa al jarabe simple en suspensiones orales, pues da soluciones más viscosas. Además, no es cariogénico y tiene bajo poder calórico.

D) Sacarina

En formulaciones destinadas a la vía oral se utiliza en concentraciones entre el 0,02 y el 0,5%. Tiene un sabor muy intenso, con cierto regusto metálico, que en la concentración de uso normal lo puede detectar casi el 25% de la población. La asociación WHO recomienda una IDA (incluyendo los derivados cálcico, potásico y sódico) de 2,5 mg/kg peso corporal. Además, la degradación hidrolítica proporciona productos amargos.

E) Sacarina sódica

Es menos potente que la sacarina, pero deja también una sensación metálica residual más leve que ésta. Se utiliza en comprimidos masticables, pastas de dientes y otras preparaciones para higiene bucal (cuadro 7.2). También se usa en productos para diabéticos y en dietas de adelgazamiento. Si se requiere una preparación viscosa se añade a un mucílago como el alginato (2,5% alginato sódico), el éster de celulosa (1,5% carbóximetil celulosa sódica) o el tragacanto (1,5%).

F) Ciclamato sódico

Se usa para aumentar y potenciar sistemas aromáticos. Se suele combinar con otros edulcorantes fuertes. En comparación con la sacarina presenta ciertas ven-

tajas: tiene menor sabor. Sin embargo, su sabor (0,5%) produce sensación por la WHO en 11 mg/

Pasta
Soluci
Jarabe
Compr

G) Sorbitol

Sirve como diluyente en características tecnológicas, su s. paraciones líquidas se utilizan como estabilizante de prin. En los jarabes previene la c

Soluciones
Suspensiones
Pasta de diente
Excipiente en

Se presenta como polvo muy soluble en agua. En el comercio o como excipiente para compresión la concentración de azúcar en jarabe simple en formulaciones J/g (4 cal/g) y es bien tolerada en cuenta que en dosis altas puede

edulcorante. Se usa en comprimidos o edulcorante. Su acción edulcorante es similar a la de la glucosa. Además, potencia los aromas y ayuda a enmascarar los sabores desagradables. En comprimidos, se suele utilizar fructosa. La fructosa es satisfactoria para conseguir una mezcla

pacientes diabéticos, porque se metaboliza

alternativa al jarabe simple en suspensión. Además, no es cariogénico y tiene bajo

se utiliza en concentraciones entre el 0,1% y el 0,5%. En la población, que en la mayoría de los casos, casi el 5% de la población. La asociación de los derivados cálcico, potásico y la degradación hidrolítica propor-

presenta también una sensación metálica. En comprimidos masticables, pastas de dientes (cuadro 7.2). También se usa en el tratamiento. Si se requiere una preparación, se utiliza alginato (2,5% alginato sódico), el alginato sódico o el tragacanto (1,5%).

aromáticos. Se suele combinar con la sacarina presenta ciertas ven-

16
tajas: tiene menor sabor metálico residual y es estable en medio ácido y al calor. Sin embargo, su sabor no se nota inmediatamente y a altas concentraciones (0,5%) produce sensaciones amargas. La dosis diaria admisible ha sido establecida por la WHO en 11 mg/kg peso corporal.

CUADRO 7.2
Utilización de la sacarina sódica

USO	CONCENTRACIÓN (%)
Pasta de dientes	0,12-0,3
Solución oral	0,075-0,6
Jarabe	0,04-0,25
Comprimidos masticables	0,2-0,4

G) Sorbitol

Sirve como diluyente en comprimidos masticables y efervescentes por sus características tecnológicas, su sabor ligeramente dulce y sensación refrescante. En preparaciones líquidas se utiliza como vehículo en formulaciones libres de azúcar y como estabilizante de principios activos, vitaminas y suspensiones de antiácidos. En los jarabes previene la cristalización (cuadro 7.3).

CUADRO 7.3
Utilización del sorbitol

USO	CONCENTRACIÓN (%)
Soluciones orales	20-35
Suspensiones orales	70
Pasta de dientes	20-60
Excipiente en comprimidos	25-90

Se presenta como polvo microcristalino blanco, ligeramente higroscópico y muy soluble en agua. En el comercio, se encuentra como solución (generalmente al 70%) o como excipiente para compresión directa (Neosorb®, Roquette Frères). No aumenta la concentración de azúcar en la sangre y puede ser usado para reemplazar el jarabe simple en formulaciones para diabéticos. Tiene un valor energético de 16,7 J/g (4 cal/g) y es bien tolerado por pacientes diabéticos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en dosis altas puede producir diarreas.

H) Sacarosa

La sacarosa se suele utilizar en solución (jarabe) en concentraciones comprendidas entre el 50 y el 67% p/p, y también en forma pulverulenta como aglutinante o como diluyente y edulcorante en comprimidos masticables.

En solución la presencia de componentes ácidos puede provocar su hidrólisis y poner en peligro la estabilidad de la preparación. En farmacia también se utiliza como edulcorante el llamado "azúcar invertido", que es una mezcla equimolecular de dextrosa y fructosa, obtenida por hidrólisis de la sacarosa en medio ácido. Es más dulce que el jarabe simple, ya que la fructosa tiene más poder edulcorante que la sacarosa.

I) Xilitol

Se utiliza como edulcorante no cariogénico en comprimidos y jarabes. Es un sólido granular blanco sin olor, con un sabor dulce que da una sensación refrescante. Se encuentran en el comercio en forma pulverulenta o granular; esta última es utilizable en compresión directa (Xylisorb®, Roquette Frères). El poder edulcorante es similar al de la sacarosa y su valor energético es pequeño (2,4 kcal/g).

El xilitol produce una agradable sensación de frescura en la boca, que es mucho más intensa que la obtenida con otros polioles o azúcares. Esto se debe a la entalpía negativa de disolución del xilitol, y resulta particularmente intensa cuando la preparación se ha aromatizado con menta o clorofila. Además, no está contraindicado para diabéticos, aunque su ingesta excesiva puede producir diarreas.

7.1.4. Aromatizantes

En el campo farmacéutico, los aromatizantes son sustancias y mezclas de productos de origen natural o sintético, simples o compuestos, destinados a ser incorporados a determinados medicamentos para enmascarar o mejorar las características organolépticas de sabor y olor del preparado. Se presentan normalmente en forma de polvos o soluciones líquidas. Los aromatizantes pulverulentos se obtienen por adsorción de un líquido aromatizante en un soporte inerte (sacarosa, maltodextrina, glucosa), por liofilización, por simple mezcla de varios aromatizantes, en polvo, por atomización de una solución o suspensión o por microencapsulación.

El objetivo final, que justifica su utilización, es dar un sabor agradable a los medicamentos (comprimidos, jarabes, etc.) y facilitan así la administración al paciente de un principio activo de características organolépticas desagradables.

Los aromatizantes se someten a controles organolépticos, fisicoquímicos y bacteriológicos. En todos los casos, ha de conocerse la naturaleza química de los productos definidos y la composición cualitativa y cuantitativa de las mezclas. Cuando

do al aromatizante rá conocerse la densidad de los disolventes y como uno o varios productos aromáticos por el Consejo de la naturaleza de

A) Clasificación de los

Los aromatizantes las disposiciones pueden coincidir en clasificar.

- Productos de origen natural
- Productos de origen sintético
- Mezclas o productos

Dentro de los aromatizantes, el sabor y el aroma. I del sabor y del aroma. I ciar o modificar el sabor o el aroma característico.

CATEGORÍA	
Naturales	• Aromas • Aromatizantes naturales • Aromatizantes naturales
Sintéticos	• Aromatizantes idénticos • Aromatizantes artificiales
Mezclas	• Composiciones aromáticas • Aromatizantes reconstituidos

B) Aromatizantes de origen

Dentro de este tipo de aromatizantes, las materias aromáticas definidas químicamente. Los

1 (jarabe) en concentraciones com-
1 en forma pulverulenta como agluti-
nprimidos masticables.

s ácidos puede provocar su hidrólisis
ación. En farmacia también se utiliza
ido", que es una mezcla equimolecu-
ólisis de la sacarosa en medio ácido.
fructosa tiene más poder edulcoran-

ico en comprimidos y jarabes. Es un
r dulce que da una sensación refres-
a pulverulenta o granular; esta última
b®, Roquette Frères). El poder edul-
r energético es pequeño (2,4 kcal/g).
n de frescura en la boca, que es mucho
es o azúcares. Esto se debe a la ental-
ita particularmente intensa cuando la
ficio a. Además, no está contrain-
cesiva puede producir diarreas.

antes son sustancias y mezclas de pro-
o compuestos, destinados a ser incor-
a enmascarar o mejorar las caracte-
parado. Se presentan normalmente en
aromatizantes pulverulentos se obtie-
te en un soporte inerte (sacarosa, mal-
imple mezcla de varios aromatizantes.
suspensión o por microencapsulación.
ación, es dar un sabor agradable a los
facilitan así la administración al pacien-
organolépticas desagradables.

es organolépticos, fisicoquímicos y bac-
ces. naturaleza química de los pro-
va y cuantitativa de las mezclas. Cuan-

do al aromatizante se le adicionan colorantes, conservantes u otros aditivos, de-
rá conocerse la denominación común y concentración de estos productos, así como
los disolventes y coadyuvantes que se hayan utilizado. Si el aromatizante contiene
uno o varios productos que no figuran en la farmacopea o no están en las listas de
materias aromatizantes naturales o artificiales, admitidas o provisionalmente admi-
tidas por el Consejo de Europa, deben efectuarse los ensayos de toxicidad referen-
tes a la naturaleza del producto.

A) Clasificación de los aromatizantes

Los aromatizantes están sometidos a reglamentaciones muy rigurosas, aunque
las disposiciones pueden ser diferentes de un país a otro. Sin embargo, se suele
coincidir en clasificarlos en tres grandes categorías (cuadro 7.4):

- Productos de origen natural.
- Productos de origen sintético.
- Mezclas o productos reforzados (mezcla de naturales y sintéticos).

Dentro de los aromatizantes se incluyen también los llamados potenciadores
del sabor y del aroma. Estos se añaden a las preparaciones para suplementar, poten-
ciar o modificar el sabor y/o aroma original de un producto, sin dar un sabor o aro-
ma característico. En este grupo cabría citar el glutamato monosódico.

CUADRO 7.4
Clasificación de aromatizantes

CATEGORÍA	TIPOS	EJEMPLO
Naturales	• Aromatos • Aromatizantes naturales • Aromatizantes naturales definidos químicamente	• Zumos de frutas, esencias • Aceites esenciales, concentrados de zumos • Mentol natural
Sintéticos	• Aromatizantes idénticos a los naturales • Aromatizantes artificiales	• Mentol, citral • Etilvanillina
Mezclas	• Composiciones aromatizantes • Aromatizantes reforzados	• Aroma compuesto de frambuesa • Zumo de frambuesa concentrado y reforzado

B) Aromatizantes de origen natural

Dentro de este grupo están los aromatizantes tradicionales, como los aroma-
tos, las materias aromatizantes naturales y las sustancias aromatizantes naturales
definidas químicamente. Los aromatos son extractos vegetales o animales a los que

Las materias aromatizantes naturales se obtienen por procedimientos físicos (sin cambios químicos). Finalmente, las sustancias aromáticas, químicamente definidas, obtenidas por síntesis química a partir de aromatos o materias naturales, cuya química es idéntica a la de las sustancias naturales.

Los aceites esenciales destacan principalmente por su origen y esencias de zumos.

El aceite esencial es una mezcla compleja de sustancias químicas; se presenta en forma de gotas de diversas plantas. Las sustancias aromáticas se extraen de las plantas por destilación en corriente de vapor o por extracción con disolventes orgánicos. El aceite esencial puede proceder de la corteza (aceite esencial de jasmín), de las semillas (aceite esencial de limón), del zumo (aceite esencial de salvia), de las flores (aceite esencial de ylang-ylang), de las hojas jóvenes (aceite esencial de valeriana), etc.

Los aceites esenciales son mezclas de diversas series de compuestos orgánicos (alcoholes, aldehídos, ésteres, etc.) y en sus componentes. Algunos aceites esenciales contienen casi exclusivamente un tipo de compuesto (alcoholes, aldehídos, etc.) y son ricos en 2 o 3 moléculas (aceites esenciales de lavanda, etc.). Otros contienen 3 o 4 moléculas (aceites esenciales de ylang-ylang, etc.). En ocasiones, centenares de moléculas.

El procedimiento físico más adecuado y utilizado es la destilación en corriente de vapor, que permite mejorar algunas propiedades.

Se obtienen por destilación del aceite esencial.

Los aceites esenciales se obtienen por eliminación parcial de algunos componentes, principalmente terpenos y sesquiterpenos. Los aceites esenciales presentan propiedades físicas desagradables. Este es el caso

de los aceites esenciales de limón y naranja, que pueden dar sabor a la mentina. Existe la posibilidad de aumentar la estabilidad eliminando la mayoría de los terpenos y/o sesquiterpenos. Estos aceites esenciales "desesquiterpenados" o "desesquiterpenados" son mucho más potentes en sus características aromáticas, más solubles y tienen mayor estabilidad.

- *Aceites esenciales hidrosolubles e hidrodispersables*, obtenidos del aceite esencial por un procedimiento adecuado para aumentar considerablemente su solubilidad o dispersión en medios acuosos. Se presentan en forma líquida, pastosa o pulverulenta, según la naturaleza del excipiente.
- *Aceites esenciales concretos*, obtenidos principalmente de flores, frescas o secas, por extracción con disolventes orgánicos. Posteriormente se elimina el disolvente y queda el aceite esencial como una masa perfumada de sustancias volátiles mezcladas con ceras, pigmentos, etc.
- *Aceites esenciales absolutos*, obtenidos tras eliminar las ceras, pigmentos y otros compuestos no aromáticos de los aceites esenciales concretos.

2. Extractos, concentrados y esencias de zumos

Todos estos materiales se obtienen de frutas. Muchas veces son débilmente aromáticos, pero sirven para redondear la preparación y añadir las notas aromáticas características.

3. Otros

En este grupo cabe citar las oleorresinas y los extractos sólidos, líquidos y tinturas. Las oleorresinas son materiales viscosos, muy coloreados y solubles en aceites vegetales, que contienen aceite esencial y otros componentes no volátiles de la planta extraídos con disolventes orgánicos.

Los extractos sólidos, líquidos y tinturas se obtienen de productos vegetales por extracción con alcohol o mezclas hidroalcohólicas. Son menos aromáticos que las oleorresinas, bastante solubles en agua y en su composición hay azúcares, almidones y taninos.

C) Aromatizantes de origen sintético

Las sustancias aromatizantes sintéticas se suelen dividir en sustancias idénticas a las naturales, químicamente definidas (ejemplo: mentol, vainillina), y en sustancias sintéticas artificiales, químicamente definidas (etil vainillina). En general, estos correctivos sintéticos son los aromatizantes preferidos por el formulador, ya que

- Tienen una composición definida y más constante.
- Son fáciles de obtener.
- Su coste es menor.
- Presentan una mayor estabilidad.
- Las posibles incompatibilidades con el resto de los componentes de la formulación son más predecibles.

La figura 7.3 presenta las estructuras químicas de ciertos aromatizantes de origen sintético.

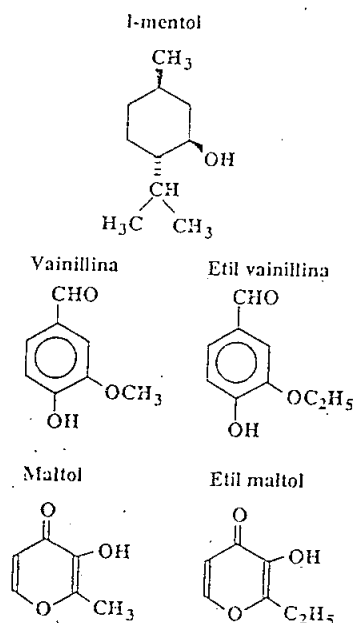


FIGURA 7.3. Estructura química de varios aromatizantes sintéticos.

1. Mentol

Se utiliza como aromatizante de suspensiones, jarabes, comprimidos, pastas de dientes, etc. (cuadro 7.5). Además de características tales como el sabor a piper-mín, el l-mentol interacciona directamente con receptores bucales y produce en la boca una sensación fresca o refrescante. En la formulación y preparación de comprimidos, este correctivo se disuelve en etanol (95%) y se pulveriza directamente sobre el granulado o sobre el comprimido terminado.

El l-mentol está ampliamente distribuido en la naturaleza y es el principal componente de los aceites esenciales obtenidos de las especies *Mentha piperita* y *Mentha arvensis*. Normalmente, se utiliza la mezcla racémica, que es sintetizada por dife-

2. Vainillina

Se presenta en forma de cristales blancos con olor característico a vainilla. Se comprende en las farmacopeas de algunos países en comprimidos, jarabes y en polvo. La vainilla de origen natural se obtiene a partir de la *Vanilla planifolia* desde la lignina o por condensación del ácido glicólico.

La relación de poder aromatizante es de 400 a 1. Las farmacopeas francesas y americanas tienen una monografía de esta sustancia.

3. Etil vainillina

Su olor y sabor es tres veces más intenso que el de la vainillina. Su uso en la formulación de jarabes en una proporción de 1 a 1000 es inconveniente es que produce un sabor amargo desagradable. Las farmacopeas francesa y americana tienen una monografía de esta sustancia.

7: CORRECTIVOS Y COLORANTES

constante.

rentes rutas (por ejemplo la hidrogenación del timol). Este correctivo está descrito en las monografías de las farmacopeas británica, alemana, francesa, europea, japonesa y americana.

CUADRO 7.5
Utilización del mentol

USO	CONCENTRACIÓN (%)
Suspensiones orales	0,003
Jarabes	0,005-0,015
Comprimidos	0,2-0,4
Pastas de dientes	0,4
Soluciones de higiene bucal	0,1-2,0
Spray oral	0,3

2. Vainillina

Se presenta en forma de polvo o agujas cristalinas de color crema o blanco, con olor característico a vainilla y sabor dulce. Es utilizado, en concentraciones comprendidas entre un 0,01 y 0,02%, para enmascarar olores y sabores desagradables de algunos principios activos (como la cafeína y algunas vitaminas) formulados en comprimidos, jarabes, soluciones y polvos.

La vainilla de origen natural se presenta como aceite esencial o en vainas procedentes de la *Vanilla planifolia* y la *Vanilla tahitensis*. Industrialmente se prepara desde la lignina o por condensación en medio básico de un exceso de guayacol con ácido glioxílico.

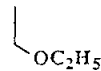
La relación de poder aromatizante entre la vainillina y las vainas naturales es de 400 a 1. Las farmacopeas británica, europea, francesa, alemana y americana tienen una monografía de esta sustancia.

3. Etil vainillina

Su olor y sabor es tres veces más intenso que el de la vainillina. Se utiliza en la formulación de jarabes en una concentración de aproximadamente 0,01%. Su mayor inconveniente es que a concentraciones elevadas confiere a las preparaciones un sabor amargo desagradable. Este aromatizante está descrito en las farmacopeas francesa y americana.

Vanillina

O



Altol



aromatizantes sintéticos.

es, jarabes, comprimidos, pastas de
ísticas tales como el sabor a piper-
receptores bucales y produce en la
formulación y preparación de com.
(95%) y se pulveriza directamente
inado.

la naturaleza y es el principal com-
las, e...ies *Menta piperita* y *Men-*
cémica, que es sintetizada por dife-

4. Maltol (E-636)

Es un sólido cristalino blanco con un olor y un sabor característicos semejantes al caramelo que potencia las notas dulces de la preparación; permite, así, disminuir el contenido en azúcar o edulcorantes. En soluciones diluidas confiere un sabor a fresa o piña a la preparación. El maltol se sintetiza químicamente por hidrólisis alcalina de sales de estreptomicina o por otros métodos. También se obtiene por extracción desde sus fuentes naturales, como la madera de haya, las agujas de pino y la corteza de alerce joven.

5. Etilmaltol (E-637)

Este derivado del maltol es muy dulce. Su olor y sabor (de 4 a 6 veces más intenso que el del maltol) recuerdan al caramelo. Se utiliza a pequeñas concentraciones, no superiores al 0,004%, para la aromatización de jarabes y proporciona a estas preparaciones un sabor dulce y un olor afrutado.

6. Ácido málico (E-296)

Este correctivo, que proporciona a las preparaciones un aroma de manzana, se utiliza para enmascarar sabores amargos y dar acidez. También sirve como antioxidante, quelante, acidulante y excipiente en mezclas efervescentes. Las fuentes naturales del ácido málico son las manzanas y otros frutos.

D) Aromatizantes mezclas

Dentro de este grupo se encuentran los productos obtenidos mezclando materias aromatizantes de origen diverso, con adición o no de otros excipientes.

1. Materias aromatizantes reforzadas

Son materias aromatizantes naturales en las que el olor y el sabor se potencian por adición, en cantidades limitadas, de sustancias aromatizantes naturales o sintéticas idénticas a las sustancias naturales.

En este grupo se podrían incluir los *aceites esenciales reconstituidos*. Éstos reproducen las características del aceite esencial natural y se obtienen mezclando sustancias naturales y sintéticas que intentan reproducir su olor natural.

2. Composición

Son mezclas de que pueden ir acompañantes o disolventes. del aroma como el gl bes aromatizados.

Los jarabes arom (buesa, cereza) o de ex utilizan especialmente jarabes a base de fruct máticas con sabores á gir sabores salinos y a

E) Estabilidad de los ar

Cuando se desarrolla la preparación y que n sensibles a las degradac fisicoquímicas de la pre parte, el recipiente ha de y llevar un cierre que as volatilización. L. repa acelerado para demostr

Hace años que los fa aromatización con corre posible solución reciente mente la estabilidad de l total, que reduce especta. Las principales ventajas q con otros soportes tradici

- Estabilidad de las :
- Protección contra i o pérdida por subli
- Presentación en fo
- Soporte de origen r

Actualmente, están ya nueva presentación así, p

- Aceites esenciales: l

2. Composiciones aromatizantes

n sabor característicos semejan-
a preparación; permite, así, dis-
soluciones diluidas confiere un
intetiza químicamente por hidró-
os métodos. También se obtiene
la madera de haya, las agujas de

y sabor (de 4 a 6 veces más inten-
utiliza a pequeñas concentraci-
ción de jarabes y proporciona
itado.

aciones un aroma de manzana, se
cidez. También sirve como antio-
ezcl. Errescentes. Las fuentes
ros frutos.

luctos obtenidos mezclando mate-
n o no de otros excipientes.

que el olor y el sabor se potencian-
cias aromatizantes naturales o sin-

enciales reconstituidos. Éstos repro-
ural: se obtienen mezclando sus-
oduc. olor natural.

Son mezclas de una o varias sustancias aromatizantes naturales o sintéticas que pueden ir acompañadas de uno o varios excipientes, como conservantes, colorantes o disolventes. Algunas de estas mezclas llevan también a veces reforzadores del aroma como el glutamato monosódico. Dentro de este grupo destacan los jarabes aromatizados.

Los jarabes aromatizados son preparados de zumos de algunas frutas (frambuesa, cereza) o de extractos de frutos cítricos (limón y naranja). Estos jarabes se utilizan especialmente en la elaboración de preparaciones pediátricas. Además, los jarabes a base de frutos cítricos son excelentes para asociar sus notas sápidas y aromáticas con sabores ácidos. El jarabe aromatizado de frambuesa sirve para corrigir sabores salinos y amargos (sulfonamidas).

E) Estabilidad de los aromatizantes

Cuando se desarrolla un aromatizante, es preciso comprobar que es estable en la preparación y que no interacciona con el envase. Los aromatizantes son muy sensibles a las degradaciones hidrolíticas y oxidativas, por lo que las condiciones fisicoquímicas de la preparación influyen fuertemente en su estabilidad. Por otra parte, el recipiente ha de ser de un material que evite la adsorción del aromatizante y llevar un cierre que asegure la estanqueidad para evitar pérdidas del mismo por volatilización. La preparación debería someterse a un ensayo de almacenamiento acelerado para demostrar la ausencia de estos problemas.

Hace años que los fabricantes buscan mejorar la estabilidad de los aromas. La aromatización con correctivos encapsulados en β -ciclodextrinas se considera una posible solución reciente del problema. Estos complejos aumentan significativamente la estabilidad de los aromas gracias a su efecto de encapsulación molecular total, que reduce espectacularmente los fenómenos de oxidación y volatilización. Las principales ventajas que aporta la utilización de ciclodextrinas en comparación con otros soportes tradicionales son:

- Estabilidad de las sustancias volátiles.
- Protección contra la descomposición térmica, oxidación, fotodegradación o pérdida por sublimación o evaporación.
- Presentación en forma de polvo de materias primas hidrófobas.
- Soporte de origen natural.

Actualmente, están ya disponibles diferentes sustancias aromatizantes con esta nueva presentación. Así, por ejemplo, se encuentran:

- Aceites esenciales: limón, pipermin, pimienta, tomillo.

- Sustancias aromatizantes sintéticas o naturales, químicamente definidas: citral, l-mentol, vainillina.
- Sustancias aromatizantes sintéticas artificiales, químicamente definidas: plátano, limón, fresa.

7.2. Colorantes

Los colorantes son sustancias utilizadas para impartir, preservar o potenciar el color o el sombreado de un producto; se incluye en este grupo a los estabilizadores y fijadores del color.

Los colorantes han sido ampliamente usados en alimentos, medicamentos y cosméticos, con el fin de mejorar la apariencia del producto. Antiguamente, los colorantes más utilizados eran los de origen natural y servían únicamente a la creatividad culinaria de la época. Sin embargo, en el siglo XIX se empezaron a utilizar colorantes minerales que, a menudo, daban lugar a serios problemas de salud. Hoy en día la utilización de este grupo de sustancias está regulada por las diferentes administraciones que controlan el ámbito en el que se pueden usar los colorantes.

Las formas farmacéuticas más frecuentemente coloreadas son las de vía oral: rectal, vaginal y cutánea; destacan los comprimidos (recubiertos o no), las cápsulas de gelatina y las preparaciones líquidas orales. También suelen estar coloreados los minigránulos de liberación sostenida, dosificados en cápsulas duras de gelatina.

Las preparaciones farmacéuticas se colorean por diferentes razones:

- *Para elaborar medicamentos de un color consistente y apariencia agradable.* Los medicamentos han de tener un aspecto agradable que dé confianza y ayude al paciente a seguir el tratamiento. Es sabido que la inclusión de un colorante asociado al sabor de la preparación mejora la aceptación por parte del paciente. Además, si se utilizan excipientes de distintos colores puede ser necesario añadir un colorante que homogenice y dé uniformidad a la preparación, evitándose así productos moteados o de coloraciones desagradables.
- *Para mejorar la eficacia de la preparación.* Recientemente, se ha descrito la relación entre el éxito terapéutico de la medicación y su coloración. Así, si el medicamento tiene acción tranquilizante, el color de la preparación debería ser azul oscuro, ya que esta tonalidad ayuda a conseguir una sensación calmante. Igualmente, en el tratamiento de la hipertensión, los medicamentos no deben tener tonalidades fuertes como los rojos y naranjas, ya que se ha observado que mirar estos colores aumenta el pulso, la respiración y la presión arterial.
- *Para ayudar a la identificación.* Los colorantes pueden ser utilizados para identificar un determinado tipo de preparación o de principio activo. Esto tiene la ventaja para el fabricante de facilitar (no de reemplazar) la apli-

cación de los procesos en un medicamento ven para reforzar la utilidad también para la producción del producto múltiples. De todas las formas coloreadas incrementa la aceptación de los caramelos.

- *Para prevenir la degradación.* Algunos colorantes tienen propiedades que pueden mejorar la estabilidad a la luz.
- *Otras.* Los colorantes pueden ser administrados por vía oral (por ejemplo, la tartracina) se utiliza

Las características ideales

- Ser inocuo y sin actividad farmacológica.
- Ser un compuesto químico estable, se podrá valorar su estabilidad en medios ácidos y alcalinos.
- Ser un colorante que no sea tóxico.
- Mantenerse estable frente a la luz, el calor y los organismos.
- No ser afectado por los cambios de pH.
- Ser compatible con los otros componentes de la preparación.
- No interferir en las valoraciones.
- No ser adsorbido por los excipientes.
- No tener olor y sabor desagradables.
- Ser asequible y barato.

7.2.1. Clasificación

De las muchas clasificaciones que se han hecho, la más simple es la que se realiza en función de la solubilidad. Se dividen en colorantes solubles y insolubles. También se pueden clasificar en colorantes orgánicos e inorgánicos y en colorantes sintéticos y naturales.

naturales, químicamente definidas
 iales, químicamente definidas: pla-

ra impartir, preservar o potenciar el
 iye en este grupo a los estabilizado-

os en alimentos, medicamentos y cos-
 l producto. Antiguamente, los colo-
 il y servían únicamente a la creativi-
 el siglo XIX se empezaron a utilizar
 gar a serios problemas de salud. Hoy
 está regulada por las diferentes admi-
 se pueden usar los colorantes.
 iente coloreadas son las de vía oral,
 imidos (recubiertos o no), las cáps-
 orales. También suelen estar colo-
 da, dosificados en cápsulas duras de

an p diferentes razones:

r consistente y apariencia agradable.
 to agradable que dé confianza y ayu-
 ls sabido que la inclusión de un colo-
 n mejora la aceptación por parte del
 entes de distintos colores puede ser
 ogenize y dé uniformidad a la prepa-
 los o de coloraciones desagradables.
 ón: Recientemente, se ha descrito la
 a medicación y su coloración. Así, si
 nte, el color de la preparación debe-
 ad ayuda a conseguir una sensación
 de la hipertensión, los medicamentos
 no los rojos y naranjas, ya que se ha
 enta el pulso, la respiración y la pre-

lorantes pueden ser utilizados para
 para o de principio activo. Esto
 facilita (no de reemplazar) la apli-

cación de los procedimientos GMP existentes. Además, el uso de un color
 en un medicamento, junto a otros factores como la forma y el envase, sir-
 ven para reforzar la imagen de la empresa. Este distintivo comercial es
 útil también para prevenir falsificaciones. Finalmente, la fácil diferen-
 ciación del producto resulta beneficiosa para pacientes con medicaciones
 múltiples. De todas formas, el uso de formas de dosificación orales colo-
 readas incrementa el peligro de ingestión accidental por confusión con
 caramelos.

- *Para prevenir la degradación de algún componente de la formulación.* Algu-
 nos colorantes tienen la ventaja adicional de dar recubrimientos opacos que
 pueden mejorar la estabilidad de principios activos o excipientes sensibles
 a la luz.
- *Otras.* Los colorantes pueden servir para señalar preparaciones que no deban
 ser administradas por una determinada vía o para diferenciar alguna carac-
 terística del producto. Así, por ejemplo, el color verde (mezcla de Verde S
 y tartracina) se utiliza en preparaciones de metadona.

Las características ideales de cualquier colorante deben ser las siguientes:

- Ser inocuo y sin actividad farmacológica.
- Ser un compuesto químico definido, pues así su poder colorante será fia-
 ble, se podrá valorar y se podrá asegurar la ausencia de impurezas peli-
 grosas.
- Ser un colorante potente para utilizar únicamente pequeñas cantidades.
- Mantenerse estable frente a la luz, las temperaturas tropicales y los micro-
 organismos.
- No ser afectado por los agentes oxidantes o reductores o por los cambios
 de pH.
- Ser compatible con los distintos ingredientes de la formulación.
- No interferir en las valoraciones y ensayos generales de la preparación.
- No ser adsorbido por partículas en suspensión.
- No tener olor y sabor desagradables.
- Ser asequible y barato.

7.2.1. Clasificación

De las muchas clasificaciones posibles de los colorantes de uso farmacéutico,
 la más simple es la que se realiza en función de su solubilidad en agua. Así, los que
 son solubles en este líquido se denominan "tintes", y los insolubles, "pigmentos".
 También se pueden clasificar en tres grupos principales: colorantes orgánicos y sus
 lacas, colorantes inorgánicos y colorantes naturales.

A) *Colorantes orgánicos y sus lacas*

Los colorantes orgánicos son solubles en agua y sirven principalmente para colorear preparaciones líquidas destinadas a la vía oral. Como ejemplos de colorantes orgánicos se pueden citar la tartracina, la eritrosina y el amarillo de quinoleína. Por otro lado, las lacas son las formas insolubles en agua de estos colorantes y se obtienen por adsorción en un soporte muy fino de alúmina hidratada. Estas están destinadas a colorear superficies (comprimidos, cápsulas, formación de películas, etc.).

B) *Colorantes inorgánicos o pigmentos*

Estos colorantes son insolubles en agua y se caracterizan por ser muy estables frente a la luz. Otra ventaja que tienen es su gran aceptación por las diferentes regulaciones existentes, por lo que resultan muy interesantes para las multinacionales que quieren estandarizar una formulación a nivel internacional. Sin embargo, tienen el inconveniente de que la gama de colores disponibles es bastante limitada. Generalmente se utilizan para colorear formas sólidas (comprimidos y cápsulas) y en preparaciones destinadas a uso externo. Como colorantes inorgánicos destacan, el bióxido de titanio y los óxidos de hierro.

C) *Colorantes naturales*

Este es un grupo de sustancias muy diverso desde el punto de vista físico y químico. La descripción de natural no es muy exacta, puesto que la mayoría se obtienen por síntesis química en vez de extracción de su fuente natural (el β -caroteno, por ejemplo). El término "natural" se aplica a los materiales idénticos a los encontrados en la naturaleza. En general, estos colorantes no son estables frente a la luz, como los anteriores, su poder colorante no es tan alto y suelen ser mucho más caros que las otras formas. La mayor ventaja reside en que son totalmente aceptados por las regulaciones. Sin embargo, a pesar de esta ventaja su utilización en farmacia no es muy grande. Ejemplos de colorantes naturales pueden ser la riboflavina, la carmina y los antocianos.

7.2.2. *Regulaciones y especificaciones*

Desde el punto de vista de las regulaciones los colorantes de uso farmacéutico son un grupo especial, porque en muchas partes están sometidos a requisitos ajenos a las especificaciones de las farmacopeas. Además, y debido a problemas toxicológicos (hipersensibilidad y/o carcinogénesis), no son muchos los colorantes acep-

tados universalmente en todos los países, la dosis de colorante. Tanto en la Unión farmacéutica está establecida la pureza para los colorantes. En la Unión Europea, la pureza contenida en el Código de Regu-

A) *Legislación europea*

El cuadro 7.6 muestra la legislación en la Unión Europea modificada en varias ocasiones por las autoridades farmacéuticas. En la Unión Europea, el amaranto y de la legislación en los de t prohibido en Dinama

B) *Legislación británica*

En 1960, una enmienda definió su responsabilidad en los cuadros 7.7, 7.8 y 7.9 m es muy extensa, mucho

El Código de Regulación de medicamentos como colorantes (*drug and cosmetic*) y con el nombre de "laca" (o "lac") ha obtenido el pigmento. del FD&C Azul N° 1 sobri-

Para los colorantes su uso será verificado por la autoridad que emite un documento analizando dicho lote. Los colorantes de origen natural, o c

Hay también un colorante en la lista como permanen-

CUADRO 7.7

Colorantes permanentes (salvo indicación contraria) sujetos a certificación para uso en medicamentos y cosméticos (a enero de 1997)

NÚMERO CAS	CARACTERÍSTICAS ¹
[458-37-7]	Amarillo (MA = 420)
[83-88-5]	Amarillo (MA = 444, 475)
[1934-21-0]	Amarillo (MA = 425)
[8004-92-0]	Amarillo (MA = 413)
[2783-94-0]	Amarillo (MA = 482)
[1260-17-9]	Rojo (MA = 500)
[3567-69-9]	Rojo
[915-67-3]	Rojo (MA = 523)
[2611-82-7]	Rojo (MA = 508)
[16423-68-0]	Rojo (MA = 527)
[3536-49-0]	Azul (MA = 607)
[860-22-0]	Azul (MA = 604)
[479-61-8]	Verde
	Verde
[3087-16-9]	Verde
[8028-39-5]	Negro, marrón
[2519-30-4]	Negro
	Negro
	Naranja
	Naranja
	Rojo
	Rojo, azul
[471-34-1]	Blanco
[11-367-7]	Blanco
[9-338-5]	Rojo, amarillo, negro, marrón
	Negro
[7429-90-5]	Negro
[7440-22-4]	-
[7440-57-5]	Negro

COLOR	DENOMINACIÓN COMÚN	NÚMERO CAS	APLICACIONES
FD&C Azul # 1	Azul brillante FCF	[2650-18-2]	A
FD&C Azul #1-Laca	Azul brillante FCF	[53026-57-6]	B
FD&C Azul #2	Indigotina	[860-22-0]	C, D
FD&C Verde #3	Verde rápido FCF	[2353-45-9]	A
FD&C Rojo #3	Eritrosina	[16423-68-0]	C
FD&C Rojo #40	Allura® rojo AC	[25956-17-6]	A
FD&C Rojo #40-Laca	Allura® rojo AC	[68583-95-9]	B
FD&C Amarillo #5	Tartracina	[1934-21-0]	A
FD&C Amarillo #5-Laca	Tartracina	[12225-21-7]	B
FD&C Amarillo #6	Amarillo ocaso FCF	[2783-94-0]	A
FD&C Locas	-	-	E
D&C Verde #5	Verde F	[4403-90-1]	F
D&C Naranja #5	Dibromofluoresceína	[596-03-2]	G ¹ , H ² , I
D&C Rojo #6	Rubi litol B	[5858-81-1]	J ³
D&C Rojo #7	Rubi litol B cálcico	[5281-04-9]	J ³
D&C Rojo #21	Tetrabromofluoresceína	[15086-94-9]	J
D&C Rojo #22	Eosina	[17372-87-1]	J
D&C Rojo #27	Tetraclorotetrabromo fluoresceína	[13473-26-2]	J
D&C Rojo #28	Floxina B	[18472-87-2]	J
D&C Rojo #30	Rosa helio CN	[2379-74-0]	J
D&C Rojo #33	Fucsina ácida	[3567-66-6]	C ⁴ , G, H ⁵ , I
D&C Rojo #36	Rojo flamingo	[2814-77-9]	C ⁶ , G, H ⁵ , I
D&C Amarillo #10	Quinoleína amarilla WS	[8004-92-0]	J
D&C Locas	-	-	K

A: medicamentos y cosméticos, inclusive los oftálmicos; B: medicamentos y cosméticos destinados al área ocular; C: medicamentos destinados a la vía oral; D: suturas quirúrgicas de nylon; E: provisionales y preparados desde cualquiera de los colorantes FD&C anteriores, excepto el FD&C Rojo #3; F: medicamentos en general y suturas (límite 0,6% p/p sutura); G: productos de uso externo; H: lápices de labios; I: soluciones para lavado de boca y pastas de dientes; J: medicamentos y cosméticos; K: provisionales y preparados desde cualquiera de los colorantes D&C anteriores.

¹ Límite: 5 mg/día.

² Límite: 5% producto terminado.

³ Combinación D&C Rojo #6 y #7 (límite de 5 mg/día).

⁴ Límite: 0,75 mg/día.

⁵ Límite: 3% p/p en el producto final.

⁶ Límite: 1,0-1,7 mg/día.

descrito en la farmacopea lo está por su uso medicinal (bióxido de titanio, riboflavina). Por otro lado, es cierto que algunas farmacopeas (la americana y la francesa, por ejemplo) prohíben expresamente la utilización de sustancias destinadas únicamente a dar color en preparaciones destinadas a la vía parenteral.

Un caso aparte sería el de la farmacopea suiza, que recoge un capítulo sobre los colorantes autorizados en medicamentos. Básicamente esa lista es similar a la

apsorutina: E-160c; licopeno: E-160d; β-apo-8'-caroteno: E-161d; violaxantina: E-161e; redoxantina: E-161f; na: E-163d; peonidina: E-163e; petunidina: E-163f.

para mantener estos excipientes en los pronto como permanentes o eli-

no e bien descritos ni representan los casos sucede que el colorante

CUADRO 7.8

Colorantes permanentes (salvo indicación contraria) sujetos a certificación para uso en medicamentos y cosméticos externos (a enero de 1997)

COLOR	DENOMINACIÓN COMÚN	NÚMERO CAS
D&C Castaño #1		
D&C Rojo #4	Ponceau SX	[4548-53-2]
D&C Rojo #17	Sudan III	[85-86-9]
D&C Rojo #31	Laca brillante roja R	[6371-76-2]
D&C Rojo #34	Laca burdeos B	[6417-83-0]
D&C Rojo #39 ¹	Rojo alba	[6371-55-7]
D&C Violeta #2	Púrpura alizural SS	[81-48-1]
Ext. D&C Violeta #2 ²	Violeta de alizarina	[4430-18-6]
D&C Azul #4	Alfazurina FG	[6371-85-3]
D&C Verde #6	Verde quinizarina SS	[128-80-3]
D&C Verde #8 ³	Piranina concentrada	[6358-69-6]
D&C Amarillo #7	Fluoresceína	[2321-07-5]
Ext. D&C Amarillo #7	Amarillo naïtol S	[846-70-3]
D&C Amarillo #8	Uranina/fluoresceína	[518-47-3]
D&C Amarillo #11	Amarillo quinoleína SS	[8003-22-3]
D&C Naranja #4	Naranja II	[633-96-5]
D&C Naranja #10	Diyodofluoresceína	[38577-97-8]
D&C Naranja #11	Eritrosina amarilla sódica	[38577-97-8]
Ext. D&C Lacas ⁴		

¹ Únicamente para soluciones germicidas de amonio cuaternario (límite: 0,1%).

² Únicamente cosméticos.

³ Límite: 0,01% p/p.

⁴ Preparados desde cualquiera de los anteriores.

de la Unión Europea (cuadro 7.6) y las únicas diferencias residen en la no inclusión de la capsantina (E160c) y del licopeno (E160d), además de la adición del fosfato de riboflavina (E106) y de una lista de cuatro colorantes, que pueden ser utilizados cuando ninguno de la lista general es compatible con la preparación para evitar confusiones o por razones médicas.

7.2.3. Descripción de algunos colorantes

A) Colorantes orgánicos de síntesis

Este grupo de sustancias es muy numeroso y abarca un amplio espectro de colores (figura 7.4). Se caracterizan por ser la mayoría de ellos hidrosolubles, catiónicos o aniónicos, de intensidad uniforme y por presentar problemas de incompatibilidad con otras sustancias iónicas en solución acuosa.

Colorante
de uso en

COLOR
Alúmina
Alúmina (polvo)
Annato (bixina, norbixina)
Oxícloruro de bismuto
Polvo de bronce
Carbonato cálcico
Capsantina
Caramelo
Carmina
Cochinilla, extracto
Beta-caroteno
Óxidos de cromo, cobalto, aluminio
Hidróxido de cromo, verde
Óxidos de cromo, verde
Cobre, polvo metálico
Complejo de clorofila cúprica
Dihidroxiacetona
Citrato férrico amónico
Ferrocianuro férrico amónico
Ferrocianuro férrico (azul de Prusia)
Guanina
Madera de leño
Mica
Pirgalol
Pirofilita (silicatos de aluminio)
Óxidos de hierro sintético
Talco
Bióxido de titanio
Óxido de zinc

A: medicamentos en general; A2: medicamentos destinados al área ocular; C: cosméticos; F: dentífricos; G: medicamentos de uso en gases de nylon o seda; J, medicamentos de uso en

En el caso de colorantes para cosméticos, los óxidos aluminicos sódicos y el violeta de manganeso se permiten el acetato de plomo, el citrato

nteraria] sujetos a certificación
xternos (a enero de 1997)

COMÚN	NÚMERO CAS
	[4548-53-2]
	[85-86-9]
	[6371-76-2]
	[6417-83-0]
	[6371-55-7]
	[81-48-1]
	[4430-18-6]
	[6371-85-3]
	[128-80-3]
	[6358-69-6]
	[2321-07-5]
	[846-70-3]
	[518-47-8]
	[8003-22-3]
	[633-96-5]
	[38577-97-8]
	[38577-97-8]

crio (límite: 0,1%).

diferencias residen en la no inclu
60d), además de la adición del fos
ro colorantes, que pueden ser uti
mpatible con la preparación para

abarca un amplio espectro de colo
ría de ellos hidrosolubles, catióni
reser problemas de incompati
acuos...

CUADRO 7.9

Colorantes permanentes exentos de certificación y en listas
de uso en medicamentos y cosméticos (a enero de 1997)¹

COLOR	COLOR	NÚMERO CAS	APLICACIONES
Alúmina	Negro	[1332-73-6]	A
Alúmina (polvo)	Negro	[7429-90-5]	B, C
Annato (bixina; norbixina)	Naranja	[8015-67-6]	B, C
Oxícloruro de bismuto	Blanco	[7787-59-9]	B, C
Polvo de bronce	Negro	[7440-66-6]	B, C
Carbonato cálcico	Blanco	[471-34-1]	A
Capsantina	Naranja	[514-78-3]	D
Caramelo	Marrón	[8028-89-5]	A, C
Carmina	Rojo	[1390-65-4]	A, C
Cochinilla, extracto	Rojo	[1260-17-9]	A
Beta-caroteno	Naranja	[7235-40-7]	A2, C
Óxidos de cromo, cobalto, aluminio	-	[68187-11-1]	E (límite: 2%)
Hidróxido de cromo, verde	Verde	[12182-82-0]	B, C
Óxidos de cromo, verde	Verde	[1308-38-9]	B, C
Cobre, polvo metálico	Negro	[7440-50-6]	B, C
Complejo de clorofilina cúprica	Verde	-	C, F (límite: 0,1%)
Dihidroxiacetona	-	[62147-49-3]	C, G
Citrato férrico amónico	Rojo	[1185-57-5]	H
Ferrocianuro férrico amónico	Azul	[25869-00-5]	B, C
Ferrocianuro férrico (azul de Prusia)	Azul	[14038-43-8]	B, C
Guanina	-	[68-94-0]	B, C
Madera de leño	Negro	[8005-33-2]	I (límite: 1%)
Mica	Blanco	[12001-26-2]	B, C, F
Piragalol	Blanco	[87-66-1]	H
Pirofilita (silicatos de aluminio)	-	[8047-76-5]	C, J
Óxidos de hierro sintético	Amarillo, rojo, negro, marrón	[977053-38-5]	A, C (límite: 5 mg Fe/día)
Talco	Blanco	[14807-96-6]	A
Bióxido de titanio	Blanco	[13463-67-7]	A2, B, C
Óxido de zinc	Blanco	[1314-13-2]	B, C

A: medicamentos en general; A2: medicamentos en general incluyendo los oftálmicos; B: medicamentos de uso externo incluyendo los destinados al área ocular; C: cosméticos; D: medicamentos administrados sólo por vía oral; E: suturas quirúrgicas de polietileno; F: dentífricos; G: medicamentos de aplicación externa para dar color al cuerpo; H: suturas catgut (límite: 3%); I: suturas de nylon o seda; J: medicamentos de uso externo.

¹ En el caso de colorantes para cosméticos, también se incluyen el guayazuleno o azuleno, los azules de ultramar (sulfosilicatos aluminicos sódicos) y el violeta de manganeso (fosfato amónico de manganeso); para ciertas aplicaciones cosméticas, también se permiten el acetato de plomo, el citrato de bismuto y el EDTA cúprico.

CUADRO 7.10

Lista de colorantes descritos en las farmacopeas británica (FB), francesa (FF), japonesa (FJ) y americana (USP)

COLORANTE	FARMACOPEAS
Amaranto	FF
Amarillo de quinoleína	FF
Amarillo naranja-S	FF
Azafrán	FF, FJ
Azorubina	FF
Dióxido de titanio	FF, USP
Caramelo	USP
Carmina	FF
Cochinilla	FB
Eosina	FF
Eritrosina	FF ¹ , USP
Frambuesa ²	FB
Negro brillante BN	FF
Óxidos de hierro	FF, USP
Pétalos de amapola	FF
Pétalos flor de rosa	FF, FJ
Riboflavina ³	FB, FF, FJ, USP
Rojos cochinilla A	FF
Tartracina	FF

¹ Sales disódicas y dipotásicas.

² Concentrado de zumo de frambuesa o jarabe de frambuesa (también utilizados como crematizantes).

³ Como vitamina.

1. Carmín índigo o indigotina (FD&C Azul #2; E132)

Es un polvo azul oscuro cuyas disoluciones acuosas tienen tonalidades azulas o azul-moradas. Este colorante es incompatible con el ácido ascórbico, la gelatina, la glucosa y la lactosa. Se utiliza principalmente para colorear preparaciones orales y tópicas y, sobre todo, mezclado con colorantes amarillos para obtener tonos verdes. También se usa para colorear suturas quirúrgicas de nylon.

2. Tartracina (FD & C Amarillo #5; E102)

Polvo amarillo o amarillo-anaranjado cuyas soluciones acuosas tienen tonos amarillos. Es incompatible con el ácido ascórbico y la lactosa. La gelatina acelera la desaparición del color. Su mayor inconveniente es que puede dar reacciones alérgicas, incluyendo asma bronquial, en personas sensibles. Aunque la susceptibilidad de la población es en general baja, se observa con frecuencia en pacientes tam-

Carm
CI

Amarillo
CI 11

Tartra
CI 19

FIGURA 7.4. Estructura

bien hipersensibles a la
tartracina es de 1/10.000.

3. Amarillo "n" (FD & C Amarillo #6; E105)

Polvo amarillo rojizo
ja luminoso. Es estable a l
dad colorante o cambiar c
dades con el ácido ascórbico
en solución acuosa (0,02'N

4. Eritrosina (FD & C Rojo #3; E127)

Es un polvo higroscópico
da lugar a disoluciones de to
medicamentos y cosméticos y
na dental. Su máximo de abs

5. Lacas

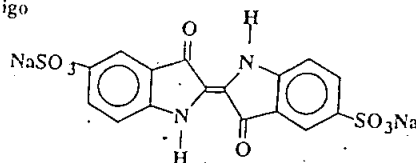
Las lacas son form
preparan por adsorción de un

británica (FB), francesa (FF),
(USP)

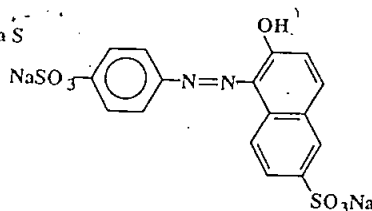
VACOPEAS

FF
FF
FF
FF, FJ
FF
F, USP
USP
FF
FB
FF
F, USP
FF
FF, FJ
F, FJ, USP
FF
FF

Carmín Indigo
CI 73015



Amarillo naranja S
CI 15985



Tartracina
CI 19140

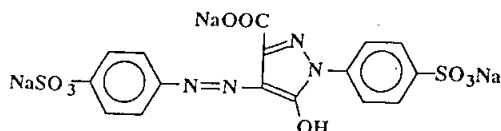


FIGURA 7.4. Estructuras químicas de algunos colorantes orgánicos de síntesis.

bién hipersensibles a la aspirina. La incidencia de reacciones alérgicas debidas a tartracina es de 1/10.000.

3. Amarillo naranja S o Amarillo ocazo (FD&C Amarillo #6; E110)

Polvo amarillo rojizo cuyas soluciones acuosas están coloreadas de un naranja luminoso. Es estable a pH ácido, pero a pH alcalino puede disminuir su capacidad colorante o cambiar de color de manera apreciable. Presenta incompatibilidades con el ácido ascórbico, la gelatina y la glucosa. Tiene un máximo de absorción en solución acuosa (0,02 N acetato amónico) a 482 nm.

4. Eritrosina (FD&C Rojo #3; E127)

Es un polvo higroscópico rojo o ligeramente marronáceo. Es soluble en agua y da lugar a disoluciones de tonalidades rojizas. Se usa como colorante en alimentos, medicamentos y cosméticos y también como agente revelador de la placa bacteriana dental. Su máximo de absorción en agua es a 524 nm y en alcohol a 531 nm.

5. Lacas

Las lacas son formas insolubles en agua de colorantes orgánicos sintéticos. Se preparan por adsorción de una sal sódica o potásica del colorante orgánico sobre

soluciones acuosas tienen tonalidades azuladas con el ácido ascórbico, la gelatina para colorear preparaciones de azules amarillos para obtener tonos orgánicos de nylon.

soluciones acuosas tienen tonos y la lactosa. La gelatina acelera las que puede dar reacciones alérgicas. Aunque la susceptibilidad a la hipersensibilidad en pacientes tam-

un sustrato muy fino de alúmina hidratada insoluble; por último, tras añadir una sal soluble de aluminio, la laca se purifica y se seca. Estas lacas presentan una granulometría inferior a 50 μm y son estables a pH comprendidos entre 4 y 9.

Estas lacas de alúmina se utilizan principalmente como colorantes superficiales. Desarrollan una coloración uniforme imposible de obtener con los derivados hidrosolubles. Las ventajas que aportan estas lacas son:

- Recubrimiento excelente.
- Ausencia de fenómenos de migración.
- Gran estabilidad.

Se suelen añadir a agentes de recubrimiento o filmógenos (celulosas, Eudragit®, polietilenglicol, etc.) en forma de suspensión alcohólica para recubrir y formar películas coloreadas.

B) Colorantes inorgánicos

Este grupo de colorantes, junto con las lacas, son de uso preferente en el recubrimiento de formas sólidas. Estos pigmentos permiten evitar el moteado de comprimidos observado durante el recubrimiento con colorantes hidrosolubles. Además, los pigmentos reducen la permeabilidad de las películas frente al vapor de agua y al oxígeno y son también mucho más opacos que los colorantes solubles, con lo que aumentan la estabilidad de la forma. Por otro lado, el uso de pigmentos reduce, en el proceso de recubrimiento, los fenómenos de adhesión de los núcleos entre sí o con las paredes de la turbina.

1. Óxidos de hierro (E172)

Poseen una estabilidad química, térmica y lumínica muy elevadas. Todos los óxidos de hierro son insolubles en agua y etanol. Se solubilizan en ácido clorhídrico al 5% y a 50 °C. Los óxidos de hierro se diferencian por su color y su composición química (cuadro 7.11).

2. Bióxido de titanio (E171)

Es muy utilizado como pigmento blanco para productos destinados a las vías oral o tópica. Es un polvo blanco, amorfo, sin olor ni sabor y no higroscópico. Cuando se mezcla con otros colorantes o pigmentos es mucho más degradante del color que los otros pigmentos blancos (por ejemplo, el óxido de cinc). Se considera no irritante ni tóxico. Debido a su elevado índice de refracción, tiene propiedades

únicas de dispersión de luz. El rayo de luz que de partícula del polvo (< 80 nm) pierde su capacidad de radiación ultravioleta.

Características de

COMPOSICIÓN	COLOR
$\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Amarillo
Fe_2O_3	Rajo
Fe_3O_4	Negro
$(\text{FeO})_x (\text{Fe}_2\text{O}_3)_y$	Marrón

Este es el pigmento que se utiliza en películas, grageas y cápsulas, especialmente en los medicamentos y en los cosméticos.

3. Ferrocianuros

La fórmula empírica del ferrocianuro es $\text{Fe}_4(\text{CN})_{12}$. Es un polvo de muy pequeño tamaño y su dispersión homogénea en el agua es muy buena. También mezclado con otros pigmentos. Su mayor inconveniente es su toxicidad.

4. Otros pigmentos

Dentro de este grupo están el óxido de aluminio, el bronce, el oro, de granulación fina, color blanco en los que, además, se utilizan óxidos de zinc, el carbonato cálcico, el óxido de zinc, el carbonato cálcico, el óxido de zinc, el carbonato cálcico.

C) Colorantes naturales

Los colorantes naturales son aquellos que se obtienen de fuentes naturales, aislados, extraídos o derivados.

7. CORRECTIVOS Y COLORANTES 375

soluble; por último, tras añadir una capa. Estas lacas presentan una gran adherencia comprendida entre 4 y 9. Se emplean como colorantes superficiales, ya que es posible de obtener con los derivados de las lacas son:

to o filmógenos (celulosas, Eudragit L), solución alcohólica para recubrir y for-

is, son de uso preferente en el recubrimiento. Permiten evitar el moteado de color con colorantes hidrosolubles. Además, las películas frente al vapor de agua, que los colorantes solubles presentan. Por otro lado, el uso de pigmentos evita los fenómenos de adhesión de los núcleos.

lumínica muy elevadas. Todos los pigmentos se solubilizan en ácido clorhídrico. Se diferencian por su color y su composición.

para productos destinados a las vías digestivas, no debe tener ni sabor ni olor ni ser higroscópico. Cuanto menos se degrade el color, mejor. El colorante de zinc. Se considera no tóxico, tiene propiedades

únicas de dispersión de la luz, lo que permite su utilización como agente de opacidad. El rayo de luz que puede ser dispersado puede variar en función del tamaño de partícula del polvo. Hay que tener en cuenta que si la granulometría es muy fina (< 80 nm) pierde su capacidad de pigmentación y aumenta la bloqueante de la radiación ultravioleta (uso como filtros UV).

CUADRO 7.11

Características de los distintos óxidos de hierro para colorear medicamentos

COMPOSICIÓN	COLOR	CONTENIDO EN Fe_2O_3	CONTENIDO EN FeO	NÚMERO CI
$\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Amarillo	$> 85\%$	0	CI 77492
Fe_2O_3	Rojo	$> 99\%$	0	CI 77491
Fe_3O_4	Negro	$> 75\%$	$> 17\%$	CI 77499
$(\text{FeO})_x (\text{Fe}_2\text{O}_3)_y$	Marrón	$> 90\%$	$> 5\%$	CI 77489

Este es el pigmento que más se usa para dar color a comprimidos recubiertos de películas, grageas y cápsulas de gelatina. En EE UU, es obligatoria su declaración en los medicamentos y su presencia ha de indicarse en el envase.

3. Ferrocianuros férricos (azul de Prusia)

La fórmula empírica del azul de Prusia es $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$. Aparece como polvo de muy pequeño tamaño de partícula (inferior a los 100 nm), lo que hace difícil su dispersión homogénea en las formulaciones. Por ese motivo se comercializa también mezclado con otros pigmentos o en forma de predispersión micronizada. Su mayor inconveniente es su inestabilidad en medio alcalino.

4. Otros pigmentos

Dentro de este grupo están los pigmentos formados por polvos de metales (aluminio, bronce, oro), de granulometría muy fina. Además, hay otros pigmentos de color blanco en los que, además de su opacidad, se valoran las propiedades táctiles, absorbentes o lubricantes. Los más conocidos son el oxiclورو de bismuto, el óxido de zinc, el carbonato cálcico, la mica y el hidrato de alúmina.

C) Colorantes naturales

Los colorantes naturales constituyen un grupo muy heterogéneo de materiales aislados, extraídos o derivados de plantas y animales (figura 7.5). Sus mayores

inconvenientes están en la variabilidad que puede haber entre los lotes y su limitada estabilidad frente a la luz, el pH y los agentes oxidantes y reductores.

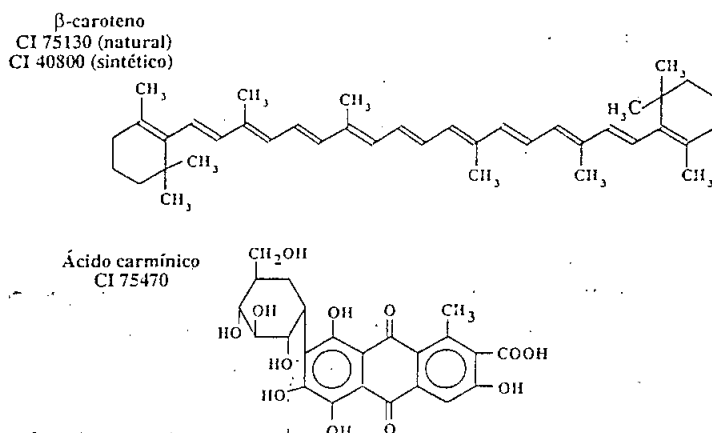


FIGURA 7.5. Estructuras químicas de algunos colorantes naturales.

1. β-caroteno (E160a)

Es capaz de dar coloraciones muy variadas, desde amarillo pálido a naranja oscuro. Disuelto en cloroformo presenta dos máximos de absorción a 466 y 497 nm. Puede usarse para colorear grageas, aunque es muy inestable a la luz y al aire. Los carotenos son muy poco solubles en agua, por lo que no se pueden utilizar para colorear soluciones o sistemas acuosos. El material comercial disponible se presenta normalmente adsorbido sobre un soporte de maltodextrinas. También se puede obtener bajo forma de cristales micronizados suspendidos en aceite vegetal.

2. Ácido carmínico, carmín de cochinillas (E120)

El carmín de cochinillas es la laca alumínico-cálcica del ácido carmínico. Éste se extrae del cuerpo de las cochinillas hembras que parasitan diversas especies de cactus.

3. Caramelo (E150)

Es un polvo marrón oscuro, de sabor amargo, olor a azúcar quemado y soluble en agua. Este colorante se obtiene por calentamiento de azúcar o glucosa, añá-

Bibliografía

- Banker, G. S. y Rhoads, J. C.: *Food Colorings*, New York, 1990.
- Code of Federal Regulations, National Archives.
- Collett, D. M. y Ault, J.: *Food Colorings*, Edinburgh, 1990.
- Lund, W.: *The Pharmacopoeia*, 1994.
- Lüscher, M.: *L'effet psychique d'un médicament*.
- Reynolds, J. E. F.: *Parf. Extra Pharmacopoe*.
- Tresguerres, J. A. F.: *Fi.*, 1993.
- Wade, A. y Weller, P. J.: *Pharmaceutical Press*, London.



27

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 101 09 763 A 1

⑤1 Int. Cl.⁷:
C 07 D 275/06

②1 Aktenzeichen: 101 09 763.8
②2 Anmeldetag: 28. 2. 2001
④3 Offenlegungstag: 5. 9. 2002

DE 101 09 763 A 1

⑦1 Anmelder:
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

⑦2 Erfinder:
Bartholomäus, Johannes, Dr., 52080 Aachen, DE;
Kugelman, Heinrich, 52068 Aachen, DE

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE 196 01 744 C2
DE 199 47 747 A1
DE 44 26 245 A1
DE 36 39 903 A1
DE 36 39 902 A1
DE 36 39 901 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤4 Pharmazeutische Salze

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Salze aus einem pharmazeutischen Wirkstoff und wenigstens einem Zuckerersatzstoff, Arzneimittel, enthaltend diese Salze sowie die Verwendung dieser Salze zur Herstellung von Arzneimitteln.

DE 101 09 763 A 1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Salze aus einem Wirkstoff und wenigstens einem Zuckerersatzstoff, Arzneimittel enthaltend diese Salze sowie die Verwendung dieser Salze zur Herstellung von Arzneimitteln.

5 [0002] Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen mit ausgezeichneter Wirksamkeit führt bei oraler Gabe zu einem stark bitteren, häufig ekelerregenden Geschmacksempfinden beim Patienten. Bei manchen Patienten resultiert aus diesem negativen Geschmackserlebnis eine mangelnde Einhaltung der Dosierungsvorschrift sowie eine mangelnde Akzeptanz der entsprechenden Arzneimittel, die einen solchen Wirkstoff bereits bei der Einnahme freisetzen.

10 [0003] Die Formulierung von pharmazeutischen Wirkstoffen mit sehr guter Wasserlöslichkeit zu Arzneimitteln bereitet in der pharmazeutischen Praxis häufig Probleme. So ist die Herstellung von Arzneiformen mit kontrollierter Freisetzung aufgrund der sehr guten Wasserlöslichkeit von Wirkstoffsalzen oftmals erschwert. Eine Retardierung dieser Wirkstoffe kann zwar beispielsweise durch das Überziehen der Arzneiformen mit retardierenden Filmüberzügen erreicht werden. Diese Art der Retardierung ist aber mit einem relativ hohen Aufwand verbunden, da retardierende Filmüberzüge aus wässrigen Überzugssystemen für sehr gut wasserlösliche Wirkstoffe häufig nur eine unzureichende Diffusionsbarriere darstellen. Die Herstellung dieser retardierten Wirkstoff-Zubereitungen erfordert daher relativ aufwendige Überzugsverfahren mit mehrschichtigen Filmen. Sofern solche retardierenden Überzüge aus organischen Lösungsmitteln aufgebracht werden, verteuert die damit verbundene Umwelt- und Lösungsmittelrückstandproblematik zusätzlich die Herstellung entsprechender Zubereitungen.

20 [0004] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, pharmazeutische Verbindungen von Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen, die keinen bitteren Geschmack aufweisen. Vorzugsweise sollen sich die entsprechenden Wirkstoffverbindungen einfacher formulieren und effektiver retardieren lassen.

[0005] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung pharmazeutischer, d. h. physiologisch verträglicher Salze aus einem pharmazeutischem Wirkstoff und wenigstens einem Zuckerersatzstoff gelöst.

25 [0006] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher pharmazeutische Salze aus einem pharmazeutischem Wirkstoff und wenigstens einem Zuckerersatzstoff, wobei pharmazeutische Salze aus Tramadol und einem Zuckerersatzstoff ausgenommen sind.

30 [0007] In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung beträgt die Löslichkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze in Wasser ≤ 250 mg/ml Wasser, bevorzugt ≤ 200 mg/ml, besonders bevorzugt ≤ 150 mg/ml, ganz besonders bevorzugt ≤ 100 mg/ml. Dies zeigt sich insbesondere auch dadurch, daß die Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze gegenüber der Wasserlöslichkeit des best wasserlöslichen Salzes des entsprechenden Wirkstoffs gemäß Pharmazeutische Stoffliste, 12. Auflage ABDA Pharma-Daten-Service, 65735 Eschborn/Taunus, vorzugsweise gegenüber dem entsprechenden Hydrochlorid um mindestens 50%, vorzugsweise um mindestens 65%, besonders bevorzugt um mindestens 75%, ganz besonders bevorzugt um mindestens 85% verringert ist. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

35 [0008] Als Zuckerersatzstoffe kommen erfindungsgemäß alle Zuckerersatzstoffe in Frage, die unter Ausbildung einer wenigstens einfach negativ geladenen Form mit dem jeweiligen pharmazeutischen Wirkstoff ein Salz bilden können. Erfindungsgemäß werden auch pharmazeutische Salze umfaßt, in denen der pharmazeutische Wirkstoff zwei oder mehr verschiedene Zuckerersatzstoffe als Salzpartner aufweist. Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze als salzbildende Zuckerersatzstoffe Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, besonders bevorzugt Saccharin.

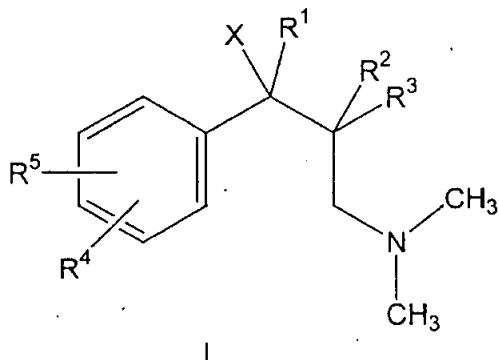
40 [0009] Als Wirkstoffe kommen erfindungsgemäß alle pharmazeutischen Wirkstoffe in Frage, die unter Ausbildung einer wenigstens einfach positiv geladenen Form mit dem/den jeweiligen Zuckerersatzstoff(en) in anionischer Form ein Salz bilden können.

45 [0010] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der salzbildende Wirkstoff in dem erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salz ausgewählt aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, Antiadiposita, Analeptika, Antihypoxämika, Antirheumatika, Opioid-Antagonisten, Anthelminika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Antidementiva (Nootropica), Antidiabetika, Anticimetika, Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika, Antimykotika, Antiphlogistika, Antitussiva, Expectorantia, Arteriosklerosemittel, β -Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Broncholytika, Antiasthmatika, Cholinergika, Diuretika, durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Geriatrika, Hypnotika, Sedativa, Immunmodulatoren, Mundtherapeutika, Rachentherapeutika, Koronarmittel, Lipidsenker, Lokalanästhetika, Neuraltherapeutika, Magenmittel, Darmmittel, Migränemittel, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Neuropathiepräparate, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel, Psychopharmaka, Rhinologika, Sinusitismittel, Spasmolytika, Thrombocytenaggregationsmemmer, Tuberculosemittel, Urologica und Zystostatika. Besonders bevorzugt ist der salzbildende Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, Antiepileptika, Antihypoxämika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Anticimetika, Antivertiginosa, Antihypertonika, Antihypotonika, Antitussiva, Expectorantia, β -Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Ophthalmika, Otologika, Spasmolytika und Urologica. Ganz besonders bevorzugt ist der salzbildende Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, wobei Tramadol ausgenommen ist.

50 [0011] Sofern der pharmazeutische Wirkstoff ein salzbildendes Analgetikum ist, handelt es sich bevorzugt um ein salzbildendes Opioid oder ein salzbildendes Opioid-Analogon, wie in E. Friderichs, T. Christoph, H. Buschmann, "Analgesics and Antipyretics", Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition on CD-ROM, Wiley-VCH, Weinheim, 2000 oder in Pharmaceuticals, J. L. McGuire (Editor), Analgesics and Antipyretics, Band 2, Seiten 341-434, Wiley-VCH, Weinheim offenbart oder um Ephedrin, Chloroquin, Lidocain, Ethaverin, Preglometacin oder Trifluorpromazin. Die entsprechenden Offenbarungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten somit als Teil der vorliegenden Offenbarung. Besonders bevorzugt ist das salzbildende Analgetikum ausgewählt aus der Gruppe Morphin, Codein, Ethylmorphin, Diacetylmorphin, Dihydrocodein, Etorphin, Hydrocodon, Hydromorphon, Levorphanol, Oxycodon, Oxymorphon, Pethidin, Ketobemidon, Fentanyl, Alfentanil, Remifentanyl, Sufentanil, Levomethadon, Levomethadyl, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Diphenoxylat, Piritramid, Tilidin, Buprenorphin, Butorphanol, Dezozin, Meptazinol,

Nalbuphin, Nalorphin, Pentazocin, Flupirtin und Nefopam oder ein Vertreter von der Gruppe Ephedrin, Chloroquin, Lidocain, Ethavacin, Preglumetacin und Triflupromazin. Ganz besonders bevorzugt ist das salzbildende Analgetikum ein salzbildendes Opioid oder Opioid-Analogon ausgewählt aus der Gruppe Morphin, Codein, Hydrocodon, Hydromorphon, Oxycodon, Tilidin, Fentanyl und Buprenorphin.

[0012] Ebenfalls bevorzugt ist der salzbildende Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I



worin jeweils

X für OH, F, Cl, H oder eine OCOR⁶-Gruppe steht,

R¹ für eine C₁₋₄-Alkylgruppe steht,

R² für H oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe und R³ für H oder eine geradkettige C₁₋₄-Alkylgruppe steht oder die Reste R² und R³ zusammen einen C₄₋₇-Cycloalkylrest bilden, und

wenn R⁵ H ist, R⁴ meta-O-Z bedeutet mit Z gleich H, C₁₋₃-Alkyl, PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO-C₆H₄-R⁷, wobei R⁷ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder meta- oder para-CH₂N(R⁸)₂ mit R⁸ gleich C₁₋₄-Alkyl oder 4-Morpholino ist, oder R⁴ meta-S-C₁₋₃-Alkyl, meta-Cl, meta-F, meta-CR⁹R¹⁰R¹¹ mit R⁹, R¹⁰ und R¹¹ gleich H oder F, ortho-OH, ortho-O-C₂₋₃-Alkyl, para-F oder para-CR⁹R¹⁰R¹¹ mit R⁹, R¹⁰, R¹¹ gleich H oder F bedeutet, oder wenn R⁵ para-ständiges Cl, F, OH oder O-C₁₋₃-Alkyl bedeutet, R⁴ metaständiges Cl, F, OH oder O-C₁₋₃-Alkyl bedeutet, oder

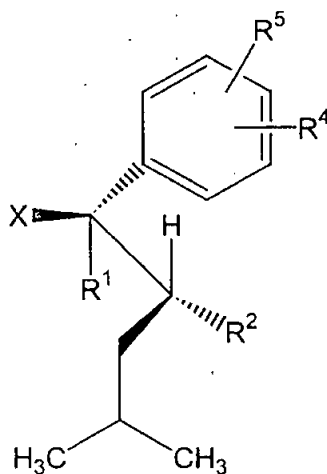
R⁴ und R⁵ zusammen 3,4-OCH=CH- oder 3,4-OCH=CHO- bedeuten,

R⁶ C₁₋₃-Alkyl bedeutet,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomeren-Mischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

[0013] Bevorzugt ist eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I, worin X für OH, F, Cl oder H steht, R¹ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, R² gleich H oder CH₃ und R³ gleich H oder CH₃ bedeuten und wenn R⁵ H ist, R⁴ meta-O-C₁₋₃-Alkyl, meta-OH, meta-S-C₁₋₃-Alkyl, meta-F, meta-Cl, meta-CH₃, meta-CF₂H, meta-CF₃ oder para-CF₃ bedeutet oder wenn R⁵ ein paraständiges Cl oder F ist, R⁴ meta-ständiges Cl oder F bedeutet, oder R⁴ und R⁵ zusammen 3,4-OCH=CH- bedeuten.

[0014] Besonders bevorzugt ist eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I, in denen die Reste R² und R³ unterschiedliche Bedeutungen haben und die in Form ihrer Diastereomeren mit der Konfiguration Ia



Ia

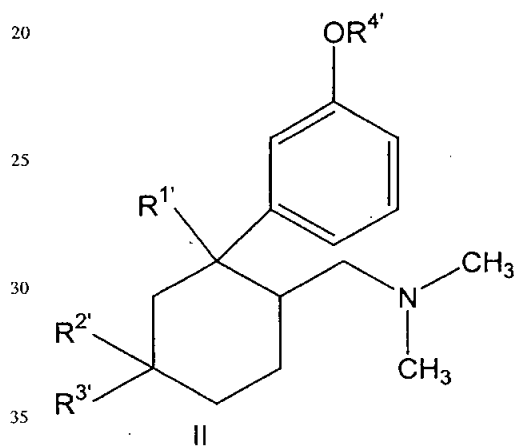
vorliegen.

[0015] Ganz besonders bevorzugt ist eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I ausgewählt aus der Gruppe

- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)phenol,
 (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
 (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
 (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
 (-)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-fluoro-2-methyl-propyl)-phenol,
 (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
 (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol und
 (-)-(2S,3S)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol.

[0016] Die Herstellung der salzbildenden Verbindungen von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I und gegebenenfalls die Trennung in die reinen optischen Antipoden kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Herstellung und ggf. die Trennung wie in der DE-A-44 26 245 oder EP 0 693 475 B1 beschrieben, die hiermit als Referenz eingeführt werden und somit als Teil der Offenbarung gelten.

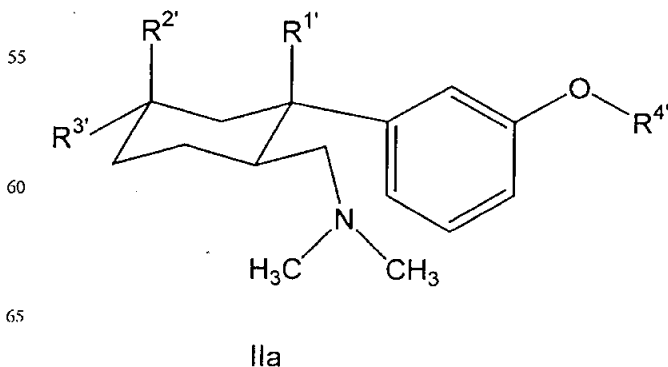
[0017] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz als salzbildenden Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der allgemeinen Formel II,



worin jeweils

- R^{1'} für H, OH, Cl oder F, vorzugsweise für H, OH oder F steht,
 R^{2'} und R^{3'} gleich oder verschieden sind und für H, C₁₋₄-Alkyl, Benzyl, CF₃, OH, OCH₂-C₆H₅, O-C₁₋₄-Alkyl, Cl oder F stehen mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^{2'} oder R^{3'} H bedeutet,
 R^{4'} H, CH₃, PO(OC₁₋₅-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl), CO-NH-C₆H₄-C₁₋₃-Alkyl, CO-C₆H₄-R⁵, CO-C₁₋₅-Alkyl, CO-CH(R⁶)-NHR⁷ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,
 R⁵ OC(O)C₁₋₃-Alkyl in ortho-Stellung oder CH₂-N(R⁸)₂ in meta- oder para-Stellung, wobei R⁸ C₁₋₄-Alkyl oder beide
 Reste R⁸ zusammen mit N den 4-Morpholino-Rest darstellen, bedeutet, und
 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und H oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten,
 mit der Maßgabe, daß wenn beide Reste R^{2'} und R^{3'} H bedeuten, R^{4'} nicht CH₃ ist, wenn R^{1'} H, OH oder Cl bedeutet oder R^{4'} nicht H ist, wenn R^{1'} OH bedeutet,
 in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomeren-Mischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

[0018] Bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der allgemeinen Formel II, die in der Konfiguration gemäß der allgemeinen Formel IIa vorliegen,



worin der Phenylring und die Dimethylaminomethylgruppe jeweils in equatorialer Position zueinander angeordnet sind.

[0019] Besonders bevorzugt ist eine salzbildende Verbindung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der allgemeinen Formel II ausgewählt aus der Gruppe

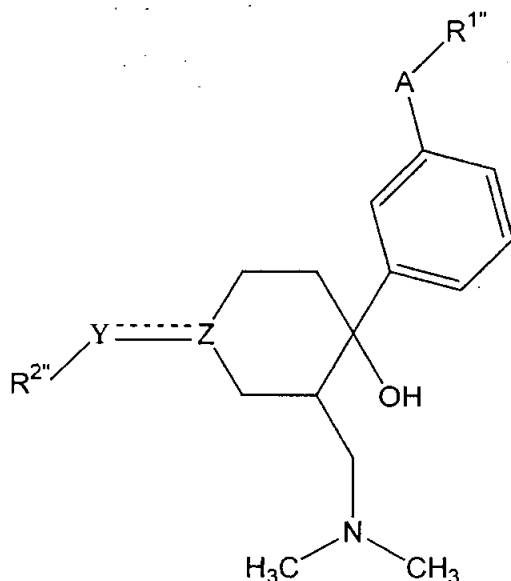
(-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

(1RS,3RS,6RS)-6-(-Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol und

(1RS,3RS,6RS)-6-(-Dimethylaminomethyl)-1-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol.

[0020] Die Herstellung der salzbildenden Verbindungen von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der allgemeinen Formel II und gegebenenfalls die Trennung in die optisch reinen Antipoden kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Herstellung und ggf. die Trennung wie in der DE-A-195 25 137 beschrieben. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

[0021] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz als salzbildenden Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III,



III

worin jeweils

A für O oder S steht,

R^{1'} für H, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₇-Cycloalkyl oder halogeniertes C₁₋₆-Alkyl steht,

die Gruppierung ---Y---Z

für die Gruppierung

$\text{---CH}_2\text{---CH}$, ---CH= oder ---O---CH steht,

R^{2''} für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₇-Cycloalkylmethyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl steht,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomeren-Mischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

[0022] Bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III, worin R^{1'} für H, C₁₋₄-Alkyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentyl oder Fluorethyl steht mit der Maßgabe, daß R^{1'} C₁₋₄-Alkyl ist, wenn A für S steht,

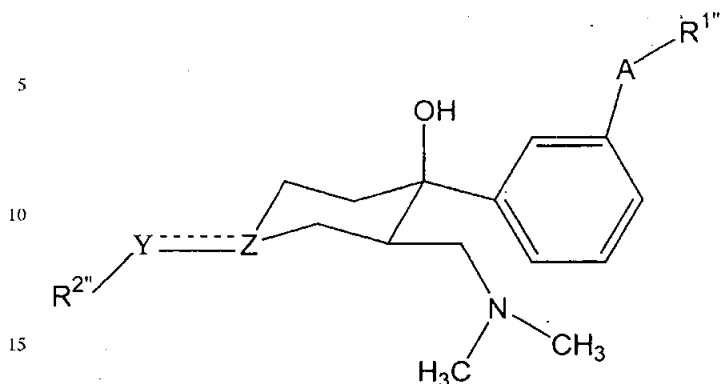
R^{2''} für C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, Cyclopentylmethyl, Phenyl, C₁₋₄-Alkoxyphenyl, Benzyl, C₁₋₄-Alkylbenzyl, einfach oder doppelt halogeniertes Phenyl oder einfach oder doppelt halogeniertes Benzyl steht.

[0023] Besonders bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III, worin R^{1''} für H, Methyl, Ethyl, Isopropyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentyl oder Fluorethyl steht, mit der Maßgabe, daß R^{1''} Methyl ist, wenn A für S steht,

R^{2''} für Methyl, Propyl, 2'-Methyl-propyl, Allyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentylmethyl, Phenyl, 3-Methoxyphenyl, Benzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Chlorbenzyl, 4-Fluorbenzyl oder 3,4-Dichlorbenzyl steht.

[0024] Ganz besonders bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-

1-olverbindungen der allgemeinen Formel III, die in der Konfiguration der Formel IIIa vorliegen,



IIIa

worin der Phenylring und die Dimethylaminomethylgruppe jeweils in equatorialer Position zueinander angeordnet sind.

[0025] Am meisten bevorzugt ist die salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III ausgewählt aus der Gruppe

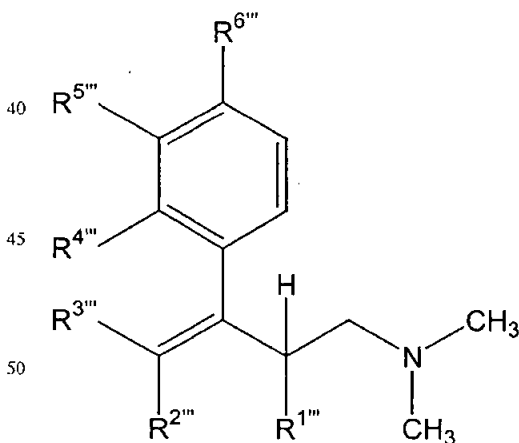
(+)-(1R,2R,4S)-2-(Dimethylaminomethyl)-4-(4-fluoro-benzyloxy)-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol,

(+)-(1R,2R,4S)-2-Dimethylaminomethyl-4-(4-chloro-benzyloxy)-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol und

(+)-(1R,2R,4S)-3-[2-Dimethylaminomethyl-4-(4-fluoro-benzyloxy)-1-hydroxy-cyclohexyl]phenol.

[0026] Die Herstellung der salzbildenden Verbindungen von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III und gegebenenfalls die Trennung in die optisch reinen Antipoden kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Herstellung und ggf. die Trennung wie in der DE-A-195 47 766 beschrieben, die hiermit als Referenz eingeführt wird und somit als Teil der Offenbarung gilt.

[0027] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält das pharmazeutische Salz als salzbildenden Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV, worin



IV

der Rest $R^{1''}$ C_{1-5} -Alkyl ist und $R^{2''}$ H oder C_{1-5} -Alkyl bedeutet oder $R^{1''}$ und $R^{2''}$ zusammen $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^{7''}$ oder $-CH_2-CHR^{7''}-CH_2-$ darstellen,

$R^{3''}$ H oder C_{1-5} -Alkyl bedeutet,

$R^{4''}$ H, OH, C_{1-4} -Alkyl, O- C_{1-4} -Alkyl, O-Benzyl, CF_3 , O- CF_3 , Cl, F oder $OR^{8''}$ bedeutet,

$R^{5''}$ H, OH, C_{1-4} -Alkyl, O- C_{1-4} -Alkyl, O-Benzyl, CHF_2 , CF_3 , O- CF_3 , Cl, F oder $OR^{8''}$ darstellt und

$R^{6''}$ H, OH, C_{1-4} -Alkyl, O- C_{1-4} -Alkyl, O-Benzyl, CF_3 , O- CF_3 , Cl, F oder $OR^{8''}$ bedeutet,

mit der Maßgabe, daß zwei der Reste $R^{4''}$, $R^{5''}$ oder $R^{6''}$ H sind, oder

$R^{4''}$ und $R^{5''}$ zusammen $-CH=C(R^{9''})-O-$ oder $-CH=C(R^{9''})-S-$ bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{6''}$ H ist, oder

$R^{5''}$ und $R^{6''}$ zusammen $-CH=CH-C(OR^{10''})=CH-$ bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{4''}$ H ist,

$R^{7''}$ C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, O- C_{1-4} -Alkyl, O-Benzyl, CF_3 , Cl oder F bedeutet,

$R^{8''}$ $CO-C_{1-5}$ -Alkyl, $PO(O-C_{1-4}-Alkyl)_2$, $CO-C_6H_4-R^{11''}$, $CO(O-C_{1-5}-Alkyl)$, $CO-CHR^{12''}-NHR^{13''}$, $CO-NH-C_6H_3-(R^{14''})_2$ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

- R^{9''} H oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet,
 R^{10''} H oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet,
 R^{11''} OC(O)-C₁₋₃-Alkyl in ortho-Stellung oder CH₂-N-(R^{15''})₂ in meta- oder para-Stellung, wobei R^{15''} C₁₋₄-Alkyl oder beide Reste R^{15''} zusammen mit N den 4-Morpholino-Rest bilden, bedeutet,
 R^{12''} und R^{13''} gleich oder verschieden sind und H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl oder R^{12''} und R^{13''} zusammen - (CH₂)₃₋₈- bedeuten,
 R^{14''} H, OH, C₁₋₇-Alkyl, O-C₁₋₇-Alkyl, Phenyl, O-Aryl, CF₃, Cl oder F bedeutet, mit der Maßgabe, daß die beiden Reste R^{14''} gleich oder verschieden sind,
 in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomeren-Mischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.
- [0028] Bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV, worin
 R^{1'''} C₁₋₃-Alkyl ist und R^{2'''} H oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet, oder R^{1'''} und R^{2'''} zusammen -(CH₂)₂₋₄- oder -(CH₂)₂-CHR^{7'''} bedeuten,
 R^{3'''} H oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet,
 R^{4'''} H, OH, CF₃, Cl, F oder OR^{8'''} bedeutet,
 R^{5'''} H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CHF₂, CF₃, Cl, F oder OR^{8'''} darstellt und
 R^{6'''} H, OH, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CF₃, Cl, F oder OR^{8'''} bedeutet, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R^{4'''}, R^{5'''} oder R^{6'''} H sind, oder
 R^{4'''} und R^{5'''} zusammen -CH=C(R^{9'''})-O- oder -CH=C(R^{9'''})-S- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R^{6'''} H ist, oder
 R^{5'''} und R^{6'''} zusammen -CH=CH-C(OR^{10'''})-CH- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R^{4'''} H ist, und
 R^{7'''} C₁₋₄-Alkyl, CF₃, Cl oder F bedeutet.
- [0029] Besonders bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV, worin R^{1'''} CH₃ oder C₃H₇ und R^{2'''} H, CH₃ oder CH₂CH₃ darstellen, oder R^{1'''} und R^{2'''} zusammen -(CH₂)₂₋₃- oder -(CH₂)₂-CHR^{7'''} bedeuten,
 R^{3'''} H, CH₃ oder CH₂CH₃ bedeutet,
 R^{4'''} H oder OH, R^{5'''} H, OH, OCH₃, CHF₂ oder OR^{8'''} und R^{6'''} H, OH oder CF₃ bedeuten, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R^{4'''}, R^{5'''} oder R^{6'''} H sind, oder
 R^{4'''} und R^{5'''} zusammen -CH=C(CH₃)-S- darstellen, mit der Maßgabe, daß R^{6'''} H ist, oder
 R^{5'''} und R^{6'''} zusammen -CH=CH-C(OH)=CH- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R^{4'''} H ist, und
 R^{8'''} CO-C₆H₄-R^{11'''} mit R^{11'''} OC(O)-C₁₋₃-Alkyl in ortho-Stellung darstellt.
- [0030] Ganz besonders bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV, worin
 R^{1'''} CH₃ und R^{2'''} H oder CH₃ bedeuten oder R^{1'''} und R^{2'''} zusammen -(CH₂)₂₋₃- oder -(CH₂)₂-CH(CH₃)- darstellen,
 R^{3'''} H oder CH₃ bedeutet,
 R^{4'''} H ist, R^{5'''} OH oder OR^{8'''} bedeutet, R^{6'''} H ist, und R^{8'''} CO-C₆H₄-R^{11'''} mit R^{11'''} OC(O)-CH₃ in ortho-Stellung bedeutet.
- [0031] Am meisten bevorzugt ist die salzbildende Verbindung von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV trans-(-)-(1R)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methylethyl)-propenyl]-phenol.
- [0032] Die Herstellung der salzbildenden Verbindungen von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV und gegebenenfalls die Trennung in die optisch reinen Antipoden kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Herstellung und ggf. die Trennung dieser Verbindungen wie in der EP 0 799 819 A1 beschrieben. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.
- [0033] Als salzbildende Antiadiposita kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise D-Norpseudoephedrin, Phenylpropanolamin, Amfepramon, Mefenorex oder Ephedrin enthalten.
- [0034] Als salzbildende Analeptika und/oder Antihypoxänika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Norfenefrin, Heptaminol oder Amezinium, besonders bevorzugt Amezinium, enthalten.
- [0035] Als salzbildende Opioid-Antagonisten kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Levallorphan, Naloxon oder Naltrexon enthalten.
- [0036] Als salzbildendes Anthelminthikum kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Pyrvinium enthalten.
- [0037] Als salzbildende Antiallergika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Reproterol, Triprolidin, Hydroxyzin, Azelastin, Diphenhydramin, Promethazin, Pheniramin, Dexchlorpheniramin, Clemastin, Trimazolin, Brompheniramin, Dimetinden, Levocabastin, Doxylamin, Cyproheptadin, Carbinoxamin, Meclozin, Bamipin, Chlorphenoxamin, Ketotifen oder Cetirizin, besonders bevorzugt Diphenhydramin, enthalten.
- [0038] Als salzbildende Antiarrhythmika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Orciprenalin, Aprindin, Verapamil, Metoprolol, Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Propafenon, Diltiazem, Disopyramid, Propranolol, Ipatoripium, Mexiletin, Prajmalin, Procainamid, Gallopamil, Propafenon, Detajmium, Fleccainid, Oxprenolol oder Tocainid, besonders bevorzugt Verapamil oder Diltiazem, enthalten.
- [0039] Als salzbildende Antibiotika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Vancomycin, Tetracyclin, Clindamycin, Minocyclin, Lincomycin, Bacampicillin, Amicacin, Chlortetracyclin, Neomycin, Tobramycin, Neilmicin, Chinin, Chloroquin, Ciprofloxacin, Clindamycin, Colistin, Erythromycin, Gentamicin, Tobramycin, Cefetametpivitol, Amantadin, Halofantrin, Saquinavir, Mefloquin, Framycetin, Cefepim, Bromhexin, Cefpodoximproxetil, Oxytetracyclin, Proguanil, Pefloxacin, Polymyxin-B, Hydroxychloroquin, Spectinomycin, Sultamicillin, Valaciclovir oder Grepafloxacin enthalten.
- [0040] Als salzbildende Antidementiva (Nootropica) kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Butalamin, Memantin, Pyritinol, Donepezil, Moxaverin, Meclofenoxat, Dihydroergotoxin, Viquidil, Nafidrofuryl, Di-

- hydroergocornin, Dihydroergocristin, Benzoclan, Procain, Deamol, Diisopropylamin oder 3-Pyridylmethanol enthalten.
- [0041] Als salzbildendes Antidiabetikum kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Metformin enthalten.
- [0042] Als salzbildende Antiemetika und/oder Antivertiginosa kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Betahistidin, Dolasetron, Meclozin, Hydroxycin, Diphenhydramin, Pyridoxin, Granisetron, Triflupromazin, Triethylperazin, Betahistin, Alizaprid oder Odansetron, besonders bevorzugt Diphenhydramin, enthalten.
- [0043] Als salzbildendes Antiepileptikum kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Tiagabin enthalten.
- [0044] Als salzbildende Antihypertonika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Dihydralazin, Prazosin, Amilorid, Bunazosin, Nicardipin, Alprenolol, Candesartancilexetil, Metoprolol, Verapamil, Propranolol, Penbutolol, Doxazosin, Clonidin, Benazepril, Phenoxybenzamin, Diltiazem, Diisopropylamin, Urapid, Carteolol, Guanethidin, Guanfacin, Terazosin, Oxprenolol, Cicletanin, Betaxolol, Nebivolol, Acebutolol, Enalapril oder Indoramin, besonders bevorzugt Verapamil oder Diltiazem, enthalten.
- [0045] Als salzbildende Antihypotonika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Etilefrin, Pholedrin, Norfenefrin, Cafedrin, Theodrenalin, Oxilofrin, Dobutamin, Dopamin, Phenylephrin, Midodrin, Heptaminol, Oxedrintartrat, Pholedrin oder Gepefrin, besonders bevorzugt Phenylephrin, enthalten.
- [0046] Als salzbildende Antimykotika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Benzalkonium, Econazol, Miconazol, Methylosanilinium, Terbinafin, Amorolfing, Fenticonazol, Dequalinium, Oxiconazol, Croconazol, Isoconazol oder Sertaconazol enthalten.
- [0047] Als salzbildendes Antiphlogistikum kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Orphenadrin enthalten.
- [0048] Als salzbildende Antitussiva und/oder Expectorantia kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Ambroxol, Doxycyclin, Bromhexin, Dextromethorphan, Diphenhydramin, Terbutalin, Chlorphenamin, Ephedrin, Ephedrin, Chlorbutinol, Pentoxyverin, Pipazetat oder Benproperin, besonders bevorzugt Diphenhydramin, enthalten.
- [0049] Als salzbildendes Antisklerosemittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Butalamin enthalten.
- [0050] Als β -Rezeptoren-Blocker und/oder Kalziumkanal-Blocker kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Acebutolol, Nicardipin, Alprenolol, Metoprolol, Verapamil, Enalapril, Bupranolol, Penbutolol, Propranolol, Bisoprolol, Esmolol, Celiprolol, Benazepril, Diltiazem, Mepindolol, Sotalol, Carteolol, Gallopamil oder Oxprenolol, besonders bevorzugt Verapamil oder Diltiazem, enthalten.
- [0051] Als salzbildende Broncholytika und/oder Antiasthmatica kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Ketotifen, Reproterol, Orciprenaline, Salbutamol, Terbutalin, Ephedrin, Tulobuterol, Ipratropium, Fenoterol, Terbutalin, Formoterol, Salbutamol, Oxitropium oder Pirbuterol enthalten.
- [0052] Als salzbildende Cholinergika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Pyridostigmin, Betanecol oder Neostigmin enthalten.
- [0053] Als salzbildende Diuretika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Amilorid oder Oxprenolol enthalten.
- [0054] Als salzbildende, durchblutungsfördernde Mittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Butalamin, Naftidrofuryl, Buflomedil, Moxaverin, Bencyclan oder Meclofenoxat enthalten.
- [0055] Als salzbildendes Entwöhnungsmittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Naltrexon, Methadon, Buprenorphin enthalten.
- [0056] Als salzbildende Geriatrika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Procain oder Deanolace enthalten.
- [0057] Als salzbildende Hypnotika und/oder Sedativa kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Promethazin, Zolpidemtartrat, Midazolam, Melperon oder Flurazepam enthalten.
- [0058] Als salzbildenden Immunmodulator kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Levamisol enthalten.
- [0059] Als salzbildende Mund- und/oder Rachentherapeutika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Chlorhexidin oder Cetylpyridinium enthalten.
- [0060] Als salzbildendes Koronarmittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Oxyfedrin enthalten.
- [0061] Als salzbildenden Lipidsenker kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Colestipol enthalten.
- [0062] Als salzbildende Lokalanästhetika und/oder Neuraltherapeutika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Bupivacain, Lidocain, Mepivacain, Ropivacain, Procain, Articain oder Prilocain enthalten.
- [0063] Als salzbildende Magen- und/oder Darmmittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Pizotifen, Pirenzepin, Roxatidin, Ranitidin, Butinolin, Methanthelinium oder Metoclopramid enthalten.
- [0064] Als salzbildende Migränemittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Ergotamin, Sumatriptan, Rizatriptan oder Naratriptan enthalten.
- [0065] Als salzbildende Muskelrelaxantia kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Alcuronium, Mivacurium, Atracurium, Vecurium, Pancurium, Suxamethonium, Tolperison, Pridinol, Orphenadrin oder Tizamidin enthalten.
- [0066] Als salzbildende Narkosemittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Ketamin oder Midazolam enthalten.
- [0067] Als salzbildendes Neuropathiepräparat kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Thiamin enthalten.
- [0068] Als salzbildende Ophthalmika und/oder Otologika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugs-

weise Oxybuprocain, Proxymetacain, Kanamycin, Tolazolin, Tetryzolin, Tramazolin, Phenylephrin, Xylomethazolin, Naphazolin, Timolol, Metipranolol, Betaxolol, Befunolol, Levobunolol, Brimonidin, Clonidin, Pilocarpin, Dipivefrin, Acetylclonidin, Apraclonidin, Neostigmin, Dorzolamid, Atropin, Scopolamin, Cyclopentolat oder Homatropin, besonders bevorzugt Phenylephrin enthalten.

[0069] Als salzbildende Parkinsonmittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Amantadin, Biperiden, Selegilin, Bromocriptin, Trihexyphenidyl, Metrixen, Benzaserid, Lisurid, Benztropin, Ropinirol, Pergolid, Budipin, Procyclidin, Pramipexol, Bornaopin oder Tiaprid enthalten.

[0070] Als salzbildende Psychopharmaka kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Tranylecypromin, Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin, Clomipramin, Opipramol, Imipramin, Trimipramin, Lofepramin, Desipramin, Dibenzepin, Nortriptylin, Mianserin, Citalopram, Fluvoxamin, Fluoxetil, Trazodon, Paroxetin, Nefazodon, Sertralin, Viloxacin, Venlafaxin, Promethazin, Chlorprothixen, Zuclopenthixol, Pipamperon, Fluphenazin, Flupentixol, Melperon, Prothipendyl, Thioridazin, Levomepromazin, Quetiapin, Triflupromazin, Perazin, Fenetyllin, Methylphenidat, Hydroxyacin, Buspiron, Deanolace oder Memantin enthalten.

[0071] Als salzbildende Rhinologika/Sinusitismittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Diphenylpyralin, Xylometazolin, Oxymetazolin, Tramazolin, Indanazolin, Naphazolin oder Tetryzolin enthalten.

[0072] Als salzbildende Spasmolytika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Atropin, Phenamazid, Butylscopolaminium, Propiverin, Mebeverin, Pipenzolat, Oxybutynin, Flavoxat, Trosipium, Denaverin oder Glycopyrronium enthalten.

[0073] Als salzbildende Thrombocytenaggregationshemmer kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Tirofiban, Ticlopidin oder Clopidogrel enthalten.

[0074] Als salzbildendes Tuberculosemittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Ethambutol enthalten.

[0075] Als salzbildende Urologica kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Cholin, Tolterodin, Phenoxybenzamin, Atropin, Propiverin, Distigmin, Emepromium, Tamsulosin, Doxazosin, Terazosin, Alfuzosin, Barnethan, Yohimbin oder Sildenafil enthalten.

[0076] Als salzbildende Zytostatika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Aclarubicin, Nimustatin, Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Vincristin, Daunorubicin, Decarbazin, Vindesin, Epirubicin, Gemcitabin, Procarbazon, Mitoxantron, Bedamustin, Idarubicin, Aclarubicin, Irinotecan, Topotecan, Toremifen oder Tamoxifen enthalten.

[0077] Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Vorzugsweise werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze jeweils separat voneinander wenigstens ein Salz des jeweiligen Wirkstoffes und wenigstens ein Salz des jeweiligen Zuckerersatzstoffs in einer möglichst geringen Menge eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches ggf. unter Erwärmen gelöst.

[0078] Anschließend werden beide Lösungen zusammengegeben, gegebenenfalls vermischt und gegebenenfalls gekühlt. Sofern aus der ggf. gekühlten Lösung das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz aus dem Wirkstoff und dem Zuckerersatzstoff zumindest teilweise ausfällt, wird dieses nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Saugfiltration abgetrennt. Das abgetrennte pharmazeutische Salz wird dann, sofern erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise durch Umkristallisation, Waschen oder durch Rühren in einem geeigneten Lösungsmittel gereinigt.

[0079] Sofern das pharmazeutische Salz noch nicht vollständig ausgefallen ist, wird die verbleibende Lösung vorzugsweise am Rotationsverdampfer vollständig eingeeengt und das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz aus dem Rückstand nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden extrahiert und wie vorstehend beschrieben gereinigt.

[0080] Das jeweils zur Herstellung geeignete Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und die geeigneten Umsetzungsbedingungen, wie beispielsweise Temperatur oder Umsetzungsdauer, können vom Fachmann mit Hilfe von einfachen Vorversuchen ermittelt werden. Sofern sowohl das Wirkstoffsalz als auch das Salz des Zuckerersatzstoffs eine ausreichende Löslichkeit in Wasser aufweisen, wird als Lösungsmittel bevorzugt Wasser verwendet. Als Salz des jeweiligen Wirkstoffes wird bevorzugt dessen Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Hydrogenphosphat, Hydrogensulfat, Sulfat, Nitrat oder Metilsulfat eingesetzt. Als Salz des jeweiligen Zuckerersatzstoffes wird bevorzugt dessen Natrium-, Kalium-, Kalzium oder Ammoniumsalz eingesetzt.

[0081] Selbstverständlich ist auch möglich den jeweiligen Wirkstoff an sich mit der freien Säure eines Zuckerersatzstoffes in einem geeigneten Umsetzungsmedium miteinander umzusetzen und das so erhaltene pharmazeutische Salz nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden zu isolieren und ggf. zu reinigen.

[0082] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes pharmazeutisches Salz und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe. Die entsprechenden Arzneimittel können für die Behandlung der für die jeweiligen Wirkstoffe bekannten Indikationen verwendet werden.

[0083] Vorzugsweise werden erfindungsgemäße Arzneimittel zur Bekämpfung von Schmerzen eingesetzt, die wenigstens ein erfindungsgemäßes pharmazeutisches Salz aus einem salzbildenden Opioid, Opioid-Analogen, Ephedrin, Chloroquin, Lidocain, Ethaverin, Preglunetacin oder Triflupromazin oder eine salzbildende Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, II, III oder IV und einem Zuckerersatzstoff aufweisen. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel als pharmazeutische Salze dieser Wirkstoffe die entsprechenden Saccharinate.

[0084] Zur Behandlung von Harninkontinenz werden vorzugsweise erfindungsgemäße Arzneimittel eingesetzt, die wenigstens ein pharmazeutisches Salz aus einer salzbildenden Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, II, III oder IV, oder einer Verbindung aus der Gruppe Oxybutymin, Tolterodin, Propiverin und Trosipium und einem Zuckerersatzstoff aufweisen. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel als pharmazeutische Salze dieser Wirkstoffe die entsprechenden Saccharinate.

[0085] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können in fester, halbfester oder flüssiger Form vorliegen. Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur oralen Applikation.

[0086] In einer bevorzugten Ausführungsform liegt das erfindungsgemäße Arzneimittel als Gel, Kaugummi, Saft, Spray, Tablette, Kautablette, Dragée, Pulver ggf. in Kapseln abgefüllt, leicht rekonstituierbaren Trockenzubereitungen, vorzugsweise als Gel, als wäßriger oder ölgiger Saft, als Sublingualspray, Tabletten oder Kautabletten formuliert vor.

[0087] Ebenfalls bevorzugt kann das erfindungsgemäße Arzneimittel auch in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Granulaten, Wirkstoffkristallen oder Pellets, besonders bevorzugt in Form von Mikrotabletten, Granulaten oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, formuliert vorliegen.

[0088] Sofern das erfindungsgemäße Arzneimittel in Form von Granulaten oder Pellets vorliegt, können diese bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm aufweisen.

[0089] Liegt das erfindungsgemäße Arzneimittel in Form von Mikrotabletten vor, können diese bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von 0,5 bis 5 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 3 mm und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 2 mm aufweisen.

[0090] Liegt das erfindungsgemäße Arzneimittel in Form von Wirkstoffkristallen, Mikropartikeln, Mikropellets oder Mikrokapseln vor, so können diese bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von 10 µm bis 1 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 15 µm bis 0,5 mm und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 30 µm bis 200 µm aufweisen.

[0091] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können außerdem je nach Ausführungsform als weitere Bestandteile die üblichen, dem Fachmann bekannten physiologisch verträglichen Hilfsstoffe enthalten.

[0092] Sofern die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Tabletten oder Mikrotabletten vorliegen, können diese als physiologisch verträglichen Hilfsstoffe vorzugsweise mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Lactose, Stärke, Stärkederivate, Zuckeralkohole, Calciumhydrogenphosphat sowie die üblichen, dem Fachmann bekannten Bindemittel, Fließregulationsmittel, Gleitmittel und/oder Sprengmittel enthalten.

[0093] Sofern die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Gelen oder Kaugummis vorliegen, können diese als physiologisch verträgliche Hilfsstoffe vorzugsweise Methylparaben, Propylparaben, Xylitol und/oder Xanthangummi enthalten.

[0094] Liegen die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Pellets, Granulaten oder Mikropellets vor, können diese als physiologisch verträgliche Hilfsstoffe bevorzugt mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Lactose, Stärke und Stärkederivate, Zuckeralkohole, Calciumhydrogenphosphat, Fettalkohole, Ester des Glycerins oder Fettsäureester enthalten.

[0095] Liegen die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Mikrokapseln oder Mikropartikeln vor, so können diese je nach Art des zu ihrer Herstellung eingesetzten Verfahrens die üblichen, dem Fachmann bekannten physiologisch verträglichen Hilfsstoffe enthalten. Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

[0096] Sofern die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Tabletten vorliegen, werden vorzugsweise das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz und ggf. die physiologisch verträglichen Hilfsstoffe vorzugsweise homogen miteinander vermischt, mittels Feucht-, Trocken-, oder Schmelzgranulation zu Granulaten verarbeitet und zu Tabletten verpreßt oder durch direkte Tablettierung des pharmazeutischen Salzes mit weiteren Hilfsstoffen hergestellt. Desweiteren können die Tabletten bevorzugt durch Verpressen ggf. überzogener Pellets, Wirkstoffkristalle, Mikropartikel oder Mikrokapseln hergestellt werden.

[0097] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Pellets können vorzugsweise durch Mischen des pharmazeutischen Salzes und physiologisch verträglicher Hilfsstoffe, Extrusion und Spheronisation, durch Aufbaupelletisierung oder durch Direktpelletisierung in einem hochtourigen Mischer oder in der Rotorwirbelschicht hergestellt werden. Besonders bevorzugt ist die Herstellung der Pellets durch Extrusion feuchter Massen und anschließender Spheronisation.

[0098] Die Herstellung von Mikrokapseln erfolgt nach üblichen Mikroverkapselungsverfahren, wie z. B. durch Sprühtrocknung, Sprüherstarrung oder Koazervation.

[0099] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel in halbfester Form, wie beispielsweise Gele oder Kaugummis eignen sich bevorzugt zur Applikation des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salzes über die Mundschleimhaut, die erfindungsgemäßen Arzneimittel in fester oder flüssiger Form, wie beispielsweise ölige oder wäßrige Säfte, Tabletten oder multipartikuläre Formen eignen sich bevorzugt zur Applikation des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salzes über den Magen-trakt.

[0100] Sofern aus dem erfindungsgemäßen Arzneimittel in fester Form die Wirkstoffaufnahme erst über den Darmtrakt vorgesehen ist, müssen sie wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweisen. Durch diesen magensaftresistenten Überzug wird erreicht, daß sie den Magen-trakt unaufgelöst passieren und das pharmazeutische Salz erst im Darm-trakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

[0101] Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz auch teilweise oder vollständig in retardierter Form aufweisen.

[0102] Die Retardierung der Wirkstoffabgabe basiert vorzugsweise auf dem Anbringen eines retardierenden Überzugs, auf der Einbettung in eine retardierende Matrix, der Anbindung an ein Ionenaustauscherharz oder auf einer Kombination dieser vorstehend genannten Retardierungsmethoden.

[0103] Bevorzugt basiert der retardierende Überzug auf einem wasserunlöslichen, gegebenenfalls modifizierten natürlichen oder synthetischen Polymeren oder auf einem natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Wachs oder Fett oder Fettalkohol oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Komponenten.

[0104] Als wasserunlösliche Polymere werden zur Herstellung eines retardierenden Überzugs vorzugsweise Poly(meth)acrylate, besonders bevorzugt Poly(C₁₋₄)-alkyl(meth)acrylate, Poly(C₁₋₄)-dialkylamino-(C₁₋₄)-alkyl(meth)acrylate und/oder deren Copolymere, ganz besonders bevorzugt Ethylacrylat/Methylmethacrylat-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 2:1, Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniumethylmethacrylatchlorid-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1:2:0,1, Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniumethylmethacrylatchlorid-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1:2:0,2 oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Polymeren als Überzugsmat-

rial eingesetzt.

[0105] Diese Überzugsmaterialien sind als 30 Gew.-%-ige wäßrige Latexdispersionen unter den Bezeichnungen Eudragit RS30D[®], Eudragit NE30D[®] bzw. Eudragit RL30D[®] am Markt erhältlich und werden als solche auch als Überzugsmaterial bevorzugt eingesetzt.

[0106] Ebenfalls bevorzugt können als wasserunlösliche Polymere zur Herstellung des retardierenden Überzugs für die erfindungsgemäßen Arzneimittel Polyvinylacetate ggf. in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen eingesetzt werden. Diese sind als wäßrige Dispersion enthaltend 27 Gew.-% Polyvinylacetat, 2,5 Gew.-% Povidon und 0,3 Gew.-% Natriumlaurylsulfat (Kollicoat SR30D[®]) am Markt erhältlich.

[0107] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform basieren die retardierenden Überzüge der erfindungsgemäßen Arzneimittel auf wasserunlöslichen Cellulosederivaten, vorzugsweise Alkylcellulosen, wie z. B. Ethylcellulose, oder auf Celluloseestern, wie z. B. Celluloseacetat als Überzugsmaterial. Die Überzüge aus Ethylcellulose oder Celluloseacetat werden bevorzugt aus wäßriger Pseudolatexdispersion aufgebracht. Wäßrige Ethylcellulose-Pseudolatexdispersionen werden als 30 Gew.-%ige Dispersionen (Aquacoat[®]) oder als 25 Gew.-%ige Dispersionen (Surelease[®]) am Markt geführt und werden als solche auch bevorzugt als Überzugsmaterial eingesetzt.

[0108] Als natürliche, halbsynthetische oder synthetische Wachse, Fette bzw. Fettalkohole kann der retardierende Überzug in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel, vorzugsweise Carnaubawachs, Bienenwachs, Glycerinmonostearat, Glycerinmonobehenat (Compritol ATO888[®]), Glycerinditripalmitostearat (Precirol ATO5[®]), mikrokristallines Wachs, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Komponenten aufweisen.

[0109] Sofern der retardierende Überzug auf einem wasserunlöslichen, gegebenenfalls modifizierten natürlichen und/oder synthetischen Polymeren basiert, kann die Überzugsdispersion oder Lösung neben dem entsprechenden Polymer einen üblichen, dem Fachmann bekannten, physiologisch verträglichen Weichmacher aufweisen, um die notwendige Mindestfiltemperatur zu senken.

[0110] Geeignete Weichmacher sind beispielsweise lipophile Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C₆-C₄₀ und einem aliphatischen Alkohol mit C₁-C₈, wie z. B. Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Dibutylsebacat oder Diethylsebacat, hydrophile oder lipophile Ester der Zitronensäure, wie z. B. Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat oder Acetyltriethylcitrat, Polyalkylenglykole, wie z. B. Polyethylenglykole oder Propylenglykole, Ester des Glycerins, wie z. B. Triacetin, Myvacet[®] (acetylierte Mono- und Diglyceride, C₂₃H₄₄O₅ bis C₂₅H₄₇O₇), mittelkettige Triglyceride (Miglyol[®]), Ölsäure oder Gemische aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Weichmacher.

[0111] Vorzugsweise enthalten wäßrige Dispersionen von Eudragit RS[®] und gegebenenfalls Eudragit RL[®] Triethylcitrat als Weichmacher.

[0112] Vorzugsweise enthält der retardierende Überzug den/die Weichmacher in Mengen von 5 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 bis 40 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Menge des eingesetzten Polymeren.

[0113] In Einzelfällen, beispielsweise für Celluloseacetat können auch höhere Mengen an Weichmachern, vorzugsweise bis zu 110 Gew.-%, bezogen auf die Menge Celluloseacetat, eingesetzt werden.

[0114] Desweiteren kann der retardierende Überzug weitere übliche, dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe, wie z. B. Gleitmittel, vorzugsweise Talkum oder Glycerinmonostearat, Farbpigmente, vorzugsweise Eisenoxide oder Titandioxid, oder Tenside, wie z. B. Tween 80[®] aufweisen.

[0115] Das Freisetzungsprofil des retardierten Wirkstoffanteils kann durch die üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden, wie z. B. durch die Dicke des Überzugs oder durch den Einsatz weiterer Hilfsstoffe als Bestandteile des Überzugs eingestellt werden. Geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise hydrophile oder pH-abhängige Porenbildner, wie z. B. Natrium-Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Lactose, Polyethylenglykol oder Mannitol oder wasserlösliche Polymere, wie z. B. Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulosen, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

[0116] Der retardierende Überzug kann auch unlösliche bzw. lipophile Hilfsstoffe, wie z. B. alkylisiertes Siliciumdioxid, das z. B. als Aerosil R972[®] am Markt geführt wird, oder Magnesiumstearat zur weiteren Verstärkung der Retardierung enthalten.

[0117] Die jeweilige Formulierung des erfindungsgemäßen Arzneimittels kann ggf. neben dem retardierenden Überzug auch mindestens einen weiteren Überzug aufweisen. Dies kann beispielsweise ein Überzug zur Geschmacksverbesserung oder ein magensaftresistenter Überzug sein.

[0118] Der magensaftresistente Überzug basiert vorzugsweise auf Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L[®]),

Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 (Eudragit S[®]),

Methacrylsäure/Ethylacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L30D-55[®]),

Methacrylsäure/Methylacrylat/Methylmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 7 : 3 : 1 (Eudragit FS[®]),

Schellack Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat oder einer Mischung aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Komponenten, die ggf. auch in Kombination mit den vorstehend genannten wasserunlöslichen Poly(meth)acrylaten, vorzugsweise in Kombination mit Eudragit NE30D[®] und/oder Eudragit RL[®] und/oder Eudragit RS[®] eingesetzt werden können.

[0119] Die Überzüge können nach üblichen, für den jeweiligen Überzug geeigneten, dem Fachmann bekannten Verfahren, wie z. B. durch Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden. Die Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen können in Form von wäßrigen und/oder organischen Lösungen oder Dispersionen eingesetzt werden. Dabei werden wäßrige Dispersionen bevorzugt eingesetzt. Als organische Lösungsmittel können bevorzugt Alkohole, beispielsweise Ethanol oder Isopropanol,

Ketone, wie z. B. Aceton, Ester, beispielsweise Ethylacetat, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Dichlormethan verwendet werden, wobei Alkohole oder Ketone besonders bevorzugt eingesetzt werden. Es ist auch möglich Mischungen aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Lösungsmittel einzusetzen.

- [0120] Sofern das Arzneimittel in multipartikulärer Form vorliegt, und der Wirkstoff zumindest teilweise retardiert abgegeben werden soll, wird der retardierende Überzug vorzugsweise so aufgebracht, daß man die multipartikulären Formen enthaltend das Wirkstoffsalz nach ihrer Herstellung mit den entsprechenden Polymeren und ggf. einem anderen Wirkstoff und/oder demselben Wirkstoffsalz und gegebenenfalls weiteren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen aus wässrigen und/oder organischen Medien, vorzugsweise aus wässrigen Medien, mit Hilfe des Wirbelschichtverfahrens überzieht und den Überzug vorzugsweise gleichzeitig bei üblichen Temperaturen in der Wirbelschicht trocknet und ggf. wenn nötig tempert.

[0121] Vorzugsweise erfolgt die Trocknung des Überzuges für Poly(meth)acrylatüberzüge bei einer Zulufttemperatur im Bereich von 30 bis 50°C, besonders bevorzugt im Bereich von 35 bis 45°C.

[0122] Für Überzüge auf Cellulosebasis, wie z. B. Ethylcellulose oder Celluloseacetat, erfolgt die Trocknung bevorzugt bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 80°C, besonders bevorzugt im Bereich von 55 bis 65°C.

- [0123] Wachsüberzüge können durch Schmelzüberziehen in der Wirbelschicht aufgebracht werden und bei Temperaturen unterhalb des jeweiligen Schmelzbereichs nach dem Überziehen zur vollständigen Verfestigung abgekühlt werden. Das Aufbringen von Wachsüberzügen kann auch durch Aufsprühen von deren Lösungen in organischen Lösungsmitteln erfolgen.

- [0124] Zur Modifizierung des Wirkstoff-Freisetzungsprofils kann das erfindungsgemäße Arzneimittel das zu retardierende pharmazeutische Salz auch in einer retardierenden Matrix, vorzugsweise gleichmäßig verteilt, enthalten.

- [0125] Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie z. B. deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

- [0126] Ebenfalls bevorzugt sind Matrixmaterialien aus hydrophoben Materialien, wie hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, langkettigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entsprechenden Estern oder Ethern oder Gemische aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Materialien. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von C₁₂-C₃₀-Fettsäuren und/oder C₁₂-C₃₀-Fettalkohole und/oder Wachse oder Gemische aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Materialien eingesetzt.

- [0127] Es ist auch möglich, Mischungen der vorstehend genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als retardierendes Matrixmaterial einzusetzen.

[0128] Die Herstellung der retardierenden Matrix kann nach den üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

- [0129] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung wenigstens eines erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salzes und ggf. physiologisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels. Die entsprechenden Arzneimittel können für die Behandlung der für die jeweiligen Wirkstoffe bekannten Indikationen verwendet werden.

- [0130] Bevorzugt ist die Verwendung wenigstens eines pharmazeutischen Salzes aus einem salzbildenden Opioid, Opioid-Analogen, Ephedrin, Chloroquin, Lidocain, Ethaverin, Preglumetacin, Triflupromazin oder einer salzbildenden Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, II, III oder IV zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen, wobei als Salze dieser Wirkstoffe bevorzugt deren Saccharinate verwendet werden.

- [0131] Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung wenigstens eines pharmazeutischen Salzes aus einer salzbildenden Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, II, III oder IV zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, wobei als Salze dieser Wirkstoffe bevorzugt deren Saccharinate verwendet werden.

- [0132] Die an den Patienten zu verabreichende Gesamtmenge des jeweiligen pharmazeutischen Salzes variiert z. B. in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Indikation sowie dem Schweregrad der Schmerzen bzw. der Erkrankung. Dem Fachmann ist aufgrund der Eigenschaften der jeweiligen Wirkstoffe bekannt, in welchen Dosierungen diese zu verabreichen sind, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze aus einem pharmazeutischen Wirkstoff und einem Zuckerersatzstoff zeichnen sich gegenüber den herkömmlich verwendeten Salzen dieser Wirkstoffe üblicherweise durch eine geringere Löslichkeit in Wasser aus. Vorzugsweise sind dies die Saccharinate der jeweiligen Wirkstoffe, deren Wasserlöslichkeit meistens 250 mg/ml Wasser beträgt und gegenüber der Wasserlöslichkeit der herkömmlichen Salze des entsprechenden Wirkstoffs meist um mindestens 50%, verringert ist.

- [0133] Hierdurch wird auch die Formulierung dieser pharmazeutischen Salze zu Arzneimitteln, beispielsweise die Herstellung von Granulaten durch Extrusion vereinfacht. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze ermöglichen ferner eine im Vergleich zu üblicherweise verwendeten Salzen auf Grund der geänderten Löslichkeit eine effektivere Retardierung des Wirkstoffes mit üblichen Retardierungsverfahren. Retardierte Arzneimittel, die diese erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze enthalten, können daher einfacher und kostengünstiger produziert werden. Dies gilt auch für andere Modifizierungen der erfindungsgemäßen Arzneimittel wie z. B. mit magensaftresistenten Überzügen.

- [0134] Aus den erfindungsgemäßen Arzneimitteln, die zur Applikation des jeweiligen pharmazeutischen Salzes über die Mundschleimhaut oder den Darmtrakt eingesetzt werden, wird darüber hinaus eine weitgehend kontrollierte Freisetzung des jeweiligen Wirkstoffes ohne den Einsatz einer retardierenden Matrix und/oder eines retardierenden Überzuges, ggf. aber mit einem magensaftresistenten Überzug erreicht.

- [0135] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel in oral zu verabreichender Form, die den jeweiligen Wirkstoff bereits bei oder unmittelbar nach der Applikation freisetzen, haben weiterhin den Vorteil, daß ihr stark bitterer oder ekelregender Geschmack durch die gleichzeitige Freisetzung des Zuckerersatzstoffes kompensiert wird. Hierdurch verbessert sich die Einhaltung der Dosierungsvorschrift bei den Patienten und die Arzneimittel, die den jeweiligen Wirkstoff als Salz enthalten, erfahren eine größere Akzeptanz. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel sind zudem auch für Diabetiker geeignet.

[0136] Für eine Vielzahl der vorstehend aufgeführten Wirkstoffe ist die Wasserlöslichkeit der herkömmlichen Wirkstoffsalze bekannt, beispielsweise aus Pharmazeutische Stoffliste, 12. Auflage ABData Pharma-Daten-Service, 65735 Eschborn/Taunus. Die entsprechende Offenbarung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

[0137] Sofern die Wasserlöslichkeit eines Wirkstoffsalzes nicht bekannt ist, kann sie gemäß der nachstehend angegebenen Methode bestimmt werden, nach der auch die Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze bestimmt wurde:

In einem klaren farblosen Gefäß aus durchsichtigem Material, wie beispielsweise Glas oder Kunststoff wird bei einer Temperatur von 20°C 1 ml ionenfreies Wasser oder ein Bruchteil (Menge A in ml) davon vorgelegt. Unter Rühren mit einem Magnetrührstab wurde dann das zu prüfende herkömmliche Wirkstoffsalz bzw. das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz portionsweise zugegeben.

[0138] Sofern sich die zugegebene Salzmenge B (in mg) vollständig aufgelöst hat, wurden langsam weitere Mengen des jeweiligen Salzes zugegeben. Jede weitere Zugabe wurde dokumentiert und das Lösungsverhalten beobachtet. Sobald die erste Trübung durch ungelöstes Salz durch Beobachtung gegen einen geeigneten Hintergrund festgestellt wurde, wurde weitere 10 Minuten nachgerührt. Sofern anschließend ungelöste Bestandteile zurückblieben, wurde die Summe C (in mg) der eingesetzten Menge an Substanz bestimmt. Entstand beim Rühren wieder eine klare Lösung, wurden solange weitere geringe Mengen des jeweiligen Salzes zugegeben und jeweils erneut für 10 Minuten gerührt, bis eine erste Trübung aufgrund von ungelöstem Salz zurückblieb. Anschließend wurde die überschüssige Menge an ungelöster Substanz durch Zugabe von geringen Mengen Wasser unter Rühren in Lösung gebracht. Nach Erhalt einer klaren Lösung wurde die Summe D (in ml) der eingesetzten Wassermenge ermittelt. Die Löslichkeit des jeweiligen Salzes pro 1 ml Wasser wurde dann nach folgender Formel berechnet:

Wasserlöslichkeit des Wirkstoffsalzes in mg/ml Wasser = $\frac{(C/A) + (C/D)}{2}$

[0139] Sofern sich die zugegebene Menge B (in mg) des jeweiligen Salzes nicht sofort aufgelöst hat und eine Trübung entstand, wurde nach der Zugabe des Salzes weitere 10 Minuten lang gerührt. Blieb anschließend immer noch ungelöstes Salz zurück, wurde der nicht gelöste Anteil durch Zugabe von geringen Wassermengen unter Rühren in Lösung gebracht. Nach Erhalt einer klaren Lösung wurde die Summe E (in ml) der eingesetzten Wassermengen ermittelt. Die Löslichkeit des jeweiligen Salzes pro 1 ml Wasser wurde dann nach folgender Formel berechnet:

Wasserlöslichkeit des Wirkstoffsalzes in mg/ml Wasser = $\frac{B}{E}$

[0140] Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele

Beispiel 1

[0141] Die Herstellung und die anschließende Abtrennung der optisch reinen Verbindung (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol erfolgte gemäß der DE-A-44 26 245. Der entsprechende Teil der Offenbarung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

[0142] Zur Herstellung von (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenolsaccharinat wurden 2,58 g (10 mmol) (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenolhydrochlorid und 2,42 g (10 mmol) Saccharin-Natrium-Dihydrat jeweils unter Erwärmen in einer möglichst geringen Menge Wasser vollständig gelöst. Anschließend wurden beide Lösungen unter Rühren miteinander vermischt und dann über Nacht kühl gestellt. Das ausgefallene (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenolsaccharinat wurde von der überstehenden Mutterlauge abgetrennt, mit Ethanol gereinigt und nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Beispiel 2

[0143] Zur Herstellung von Diphenhydraminsaccharinat wurden 5,0 g (17,1 mmol) Diphenhydraminhydrochlorid und 4,13 g (17,1 mmol) Saccharin-Natrium-Dihydrat jeweils unter Erwärmen in einer möglichst geringen Menge Wasser vollständig gelöst. Anschließend wurden beide Lösungen unter Rühren miteinander vermischt und dann über Nacht kühl gestellt. Das ausgefallene Diphenhydraminsaccharinat wurde von der überstehenden Mutterlauge abgetrennt, mit Ethanol gereinigt und nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Beispiel 3

[0144] Zur Herstellung von Verapamilsaccharinat wurden 415 mg (0,845 mmol) Verapamilhydrochlorid und 204 mg (0,845 mmol) Saccharin-Natrium-Dihydrat jeweils unter Erwärmen in einer möglichst geringen Menge Wasser vollständig gelöst. Anschließend wurden beide Lösungen unter Rühren miteinander vermischt und dann über Nacht kühl gestellt. Das ausgefallene Verapamilsaccharinat wurde von der überstehenden Mutterlauge abgetrennt, mit Ethanol gereinigt und nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Beispiel 4

[0145] Zur Herstellung von Morphinsaccharinat wurden 285 mg (0,76 mmol) Morphinhydrochlorid-Trihydrat und 183 mg (0,76 mmol) Saccharin-Natrium-Dihydrat jeweils unter Erwärmen in einer möglichst geringen Menge Wasser vollständig gelöst. Anschließend wurden beide Lösungen unter Rühren miteinander vermischt und dann über Nacht kühl gestellt. Das ausgefallene Morphinsaccharinat wurde von der überstehenden Mutterlauge abgetrennt, mit Ethanol gereinigt und nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Beispiel 5

[0146] Zur Herstellung eines oralen Gels wurden zunächst 0,33 g Methylparaben, 0,05 g Propylparaben und 75,0 g Xylitol bei einer Temperatur von 80°C in 198,0 g gereinigtem Wasser gelöst und die Mischung anschließend auf 40°C abgekühlt. Dann wurden unter Rühren zunächst 0,94 g gemäß Beispiel 2 erhaltenes Diphenhydraminsaccharinat und anschließend 2 g Xanthangummi zugegeben, eine Stunde nachgerührt und verdunstetes Wasser ersetzt. Nach dem Abkühlen auf eine Temperatur von 20 bis 25°C wurde die Mischung unter Rühren mit 0,625 g Tutti Frutti 9/008897 (Dragoco Gerberding & Co. AG, 37603 Holzminden) aromatisiert.

Beispiel 6

[0147] 5 g zerkleinerte Kaugummimasse (Popeye Amural Confections, Yorkville, Illinois, USA) wurden in einer Fantaschale auf eine Temperatur von 30 bis 40°C erwärmt. In die zähflüssige Kaugummimasse wurden dann mit einem Pistill 187,9 mg gemäß Beispiel 2 erhaltenes Diphenhydraminsaccharinat eingearbeitet. Die homogene Masse wurde dann in teflonisierten Formen zu Portionen von je 1 g portioniert.

[0148] Der Geschmackstest ergab, daß die Kaugummis, die das Diphenhydraminsaccharinat enthielten, zu Anfang einen ausgezeichneten Geschmack aufwiesen und auch nach längerer Kauzeit noch genießbar waren.

Beispiel 7

[0149] Zur Herstellung eines Saftes auf wäßriger Grundlage wurden 0,33 g Methylparaben, 0,05 g Propylparaben und 75,0 g Xylitol bei einer Temperatur von 80°C in 199,22 g gereinigtem Wasser gelöst. Die Mischung wurde auf 40°C abgekühlt und unter Rühren wurden 78,5 mg gemäß Beispiel 1 erhaltenes (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenolsaccharinat zugegeben. Anschließend wurden 0,25 g Xanthangummi zugegeben, eine Stunde nachgerührt und verdunstetes Wasser ersetzt. Nach dem Abkühlen auf Temperatur von 20 bis 25°C wurde die Mischung unter Rühren mit 0,075 g Orange-Mandarine Flavor 10888-56 (Givaudan Roure Flavors Ltd. CH 8600 Dübendorf) aromatisiert.

Beispiel 8

[0150] In diesem Beispiel wurde die Wasserlöslichkeit von bestimmten pharmazeutischen Salzen sowie von herkömmlichen Salzen des entsprechenden Wirkstoffs nach der obenstehend angegebenen Methode bestimmt. Die so erhaltenen Löslichkeitswerte sind in der nachfolgenden Tabelle 1 wiedergegeben:

Tabelle 1

[0151] Vergleich der Wasserlöslichkeiten von bestimmten erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salzen und entsprechenden herkömmlichen Salzen dieser Wirkstoffe. Das jeweils eingesetzte herkömmliche Salz ist in Klammern angegeben.

Wirkstoff	Löslichkeit des Wirkstoffsalzes in mg/ml Wasser	Löslichkeit des Wirkstoffsaccharinats in mg/ml Wasser
(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol	261 (Hydrochlorid)	31
(1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol	500 (Hydrochlorid)	71
(+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol	650 (Hydrochlorid)	55
(-)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-fluoro-2-methyl-propyl)-phenol	568 (Hydrochlorid)	130
(-)-(2S,3S)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol	2000 (Hydrochlorid)	90
(+)-(1R,2R,4S)-2-Dimethylaminomethyl-4-(4-fluoro-benzyloxy)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol	33 (Hydrochlorid)	10

Wirkstoff	Löslichkeit des Wirkstoffsalzes in mg/ml Wasser	Löslichkeit des Wirkstoffsaccharinats in mg/ml Wasser
Morphin	52 (Hydrochlorid- Trihydrat)	25
Amezinium	25 (metilsulfat)	8
Phenylephrin	1250 (Hydrochlorid)	380
Verapamil	200 (Hydrochlorid)	7
Diphenhydramin	1000 (Hydrochlorid)	7
Benzalkonium	500 (Hydrochlorid)	< 2
Codein	250 (Phosphat- hemihydrat)	200
Hydromorphon	330 (Hydrochlorid)	130
Buprenorphin	14 (Hydrochlorid)	2

[0152] Wie aus den Löslichkeitswerten gemäß Tabelle 1 hervorgeht, ist die Löslichkeit der jeweiligen Wirkstoffsaccharinate gegenüber den entsprechenden herkömmlichen Wirkstoffsalzen verringert.

Patentansprüche

- Ein pharmazeutisches Salz aus einem pharmazeutischen Wirkstoff und wenigstens einem Zuckerersatzstoff mit Ausnahme von pharmazeutischen Salzen aus Tramadol und einem Zuckerersatzstoff.
- Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Löslichkeit des Salzes in Wasser ≤ 250 mg/ml Wasser, vorzugsweise ≤ 200 mg/ml, besonders bevorzugt ≤ 150 mg/ml, ganz besonders bevorzugt ≤ 100 mg/ml beträgt.
- Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Zuckerersatzstoff Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, vorzugsweise Saccharin ist.
- Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, Antiadiposita, Analeptika, Antihypoxämika, Antirheumatika, Opioid-Antagonisten, Anthelminika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Antidementiva (Nootropica), Antidiabetika, Antiemetika, Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika, Antimykotika, Antiphlogistika, Antitussiva, Expectorantia, Arteriosklerosemittel, β -Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Broncholytika, Antiasthmata, Cholinergika, Diuretika, durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Geriatrika, Hypnotika, Sedativa, Immunmodulatoren, Mundtherapeutika, Rachentherapeutika, Koronarmitel, Lipidsenker, Lokalanästhetika, Neuraltherapeutika, Magenmittel, Darmmittel, Migränemittel, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Neuropathiepräparate, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel, Psychopharmaka, Rhinologika, Sinusitismittel, Spasmolytika, Thrombocytenaggregationshemmer, Tuberculosemittel, Urologica und Zysto-

statika.

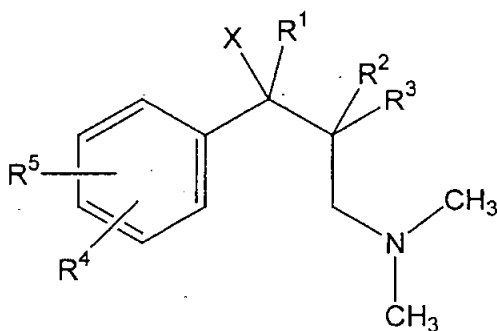
5. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, Analeptika, Antihypoxämika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antiemetika, Antivertiginosa, Antihypertonika, Antihypotonika, Antitussiva, Expectorantia, β -Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Ophthalmika, Otologika, Spasmolytika und Urologika, vorzugsweise aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika.

6. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das salzbildende Analgetikum ausgewählt ist aus der Gruppe der salzbildenden Opioide, der salzbildenden Opioid-Analoga, Ephedrin, Chloroquin, Lidocain, Ethaverin, Preglumentacin und Trifluorpromazin.

7. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das salzbildende Opioid oder Opioid-Analogon ausgewählt ist aus der Gruppe Morphin, Codein, Äthylmorphin, Diacetylmorphin, Dihydrocodein, Etorphin, Hydrocodon, Hydromorphon, Levorphanol, Oxycodon, Oxymorphon, Pethidin, Ketobemidon, Fentanyl, Alfentanil, Remifentanyl, Sufentanyl, Levomethadon, Levomethadyl, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Diphenoxylat, Piritramid, Tilidin, Buprenorphin, Butorphanol, Dezozin, Nalbuphin, Nalorphin, Pentazocin, Nefopam, Flupirtin und Meptazinol.

8. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das salzbildende Opioid ausgewählt ist aus der Gruppe Morphin, Codein, Hydrocodon, Hydromorphon, Oxycodon, Tilidin, Fentanyl und Buprenorphin.

9. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I ist,



worin

X für OH, F, Cl, H oder eine OCOR⁶-Gruppe steht,

R¹ eine C₁₋₄-Alkylgruppe ist,

R² für H oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe und R³ für H oder eine geradkettige C₁₋₄-Alkylgruppe bedeuten oder die Reste R² und R³ zusammen einen C₄₋₇-Cycloalkylrest bilden, und

wenn R⁵ H ist, R⁴ meta-O-Z bedeutet mit Z gleich H, C₁₋₃-Alkyl, PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO-C₆H₄-R⁷, wobei R⁷ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder meta- oder para-CH₂N(R⁸)₂ mit R⁸ gleich C₁₋₄-Alkyl oder 4-Morpholino ist, oder R⁴ meta-S-C₁₋₃-Alkyl, meta-Cl, meta-F, meta-CR⁹R¹⁰R¹¹ mit R⁹, R¹⁰ und R¹¹ H oder F, ortho-OH, ortho-O-C₂₋₃-Alkyl, para-F oder para-CR⁹R¹⁰R¹¹ mit R⁹, R¹⁰, R¹¹ gleich H oder F bedeutet, oder

wenn R⁵ para-ständiges Cl, F, OH oder O-C₁₋₃-Alkyl bedeutet, R⁴ meta-ständiges Cl, F, OH oder O-C₁₋₃-Alkyl bedeutet, oder

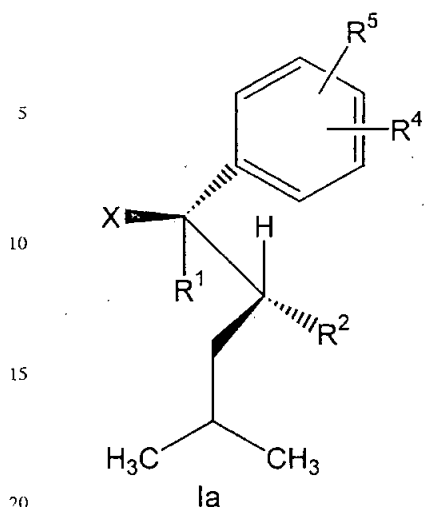
R⁴ und R⁵ zusammen 3,4-OCH=CH- oder 3,4-OCH=CHO- bedeuten,

R⁶ C₁₋₃-Alkyl bedeutet,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomeren-Mischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

10. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß X für OH, F, Cl oder H steht, R¹ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, R² gleich H oder CH₃ und R³ gleich H oder CH₃ bedeuten und wenn R⁵ H ist, R⁴ meta-O-C₁₋₃-Alkyl, meta-OH, meta-S-C₁₋₃-Alkyl, meta-F, meta-Cl, meta-CH₃, meta-CF₂H, meta-CF₃ oder para-CF₃ bedeutet oder wenn R⁵ ein para-ständiges Cl oder F ist, R⁴ meta-ständiges Cl oder F bedeutet, oder R⁴ und R⁵ zusammen 3,4-OCH=CH- bedeuten.

11. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R² und R³ unterschiedliche Bedeutungen haben und die Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 9 in Form ihrer Diastereomeren mit der Konfiguration Ia

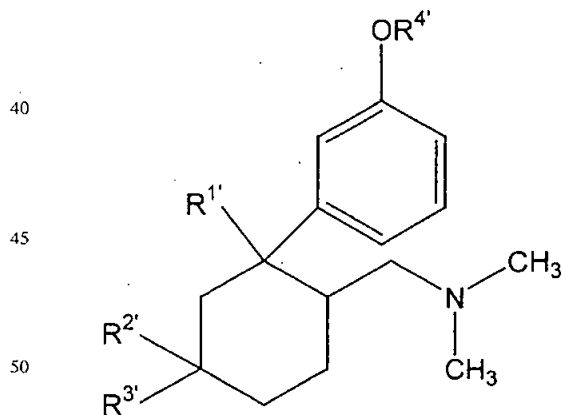


vorliegen.

12. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die salzbildende 1-Phenyl-3-dimethylaminopropanverbindung ausgewählt ist aus der Gruppe

(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)phenol,
 (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
 (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
 (2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
 (-)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-fluoro-2-methyl-propyl)-phenol,
 (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
 (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol und
 (-)-(2S,3S)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol.

13. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexanverbindungen der allgemeinen Formel II



II

ist, worin

R^{1'} für H, OH, Cl oder F steht,

R^{2'} und R^{3'} gleich oder verschieden sind und für H, C₁₋₄-Alkyl, Benzyl, CF₃, OH, OCH₂-C₆H₅, O-C₁₋₄-Alkyl, Cl oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste R^{2'} oder R^{3'} H bedeutet,

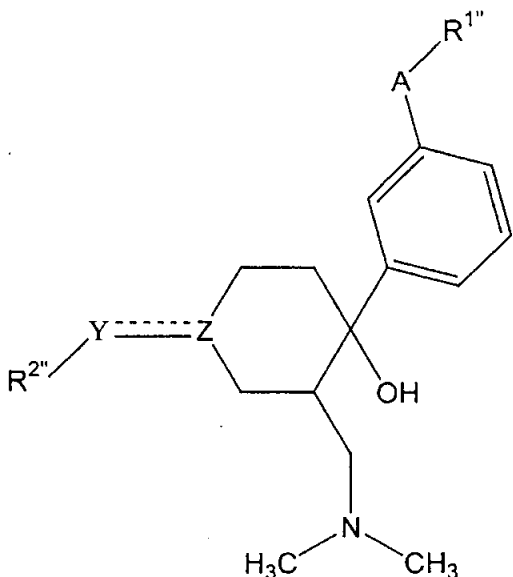
R^{4'} H, CH₃, PO(OC₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl), CO-NH-C₆H₄-C₁₋₃-Alkyl, CO-C₆H₄-R^{5'}, CO-C₁₋₅-Alkyl, CO-CHR^{6'}-NHR^{7'} oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet, R^{5'} OC(O)C₁₋₃-Alkyl in ortho-Stellung oder CH₂-N(R^{8'})₂ in meta- oder para-Stellung, wobei R^{8'} C₁₋₄-Alkyl oder beide Reste R^{8'} zusammen mit N den 4-Morpholino-Rest darstellen, bedeutet, und

R^{6'} und R^{7'} gleich oder verschieden sind und H oder C₁₋₆-Alkyl bedeuten,

mit der Maßgabe, daß wenn beide Reste R^{2'} und R^{3'} H bedeuten, R^{4'} nicht CH₃ ist, wenn R^{1'} H, OH oder Cl bedeutet oder R^{4'} nicht H ist, wenn R^{1'} OH bedeutet,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomeren-Mischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

14. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 für H, OH oder F steht.
15. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel II eine Konfiguration aufweisen, in der der Phenylring und die Dimethylaminomethylgruppe jeweils in equatorialer Position zueinander angeordnet sind.
16. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die salzbildende 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexanverbindung ausgewählt ist aus der Gruppe
- (-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,
 (1RS,3RS,6RS)-6-(-Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol und
 (1RS,3RS,6RS)-6-(-Dimethylaminomethyl)-1-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol.
17. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III



III

ist, worin jeweils
 A für O oder S steht,
 R^1 H, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{5-7} -Cycloalkyl oder halogeniertes C_{1-6} -Alkyl bedeutet,

die Gruppierung $\text{---Y} \equiv \text{Z}$

für

$\text{---CH}_2\text{---CH}$, ---CH= oder ---O---CH steht,

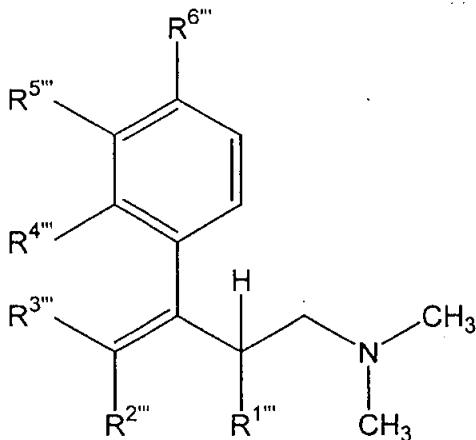
- R^2 C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{5-7} -Cycloalkylmethyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl bedeutet,
- in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomeren-Mischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.
18. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 H, C_{1-4} -Alkyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentyl oder Fluorethyl bedeutet mit der Maßgabe, daß R^1 C_{1-4} -Alkyl ist, wenn A für S steht, R^2 C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkenyl, Cyclopentylmethyl, Phenyl, C_{1-4} -Alkoxyphenyl, Benzyl, C_{1-4} -Alkylbenzyl, einfach oder doppelt halogeniertes Phenyl oder einfach oder doppelt halogeniertes Benzyl bedeutet.
19. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 H, Methyl, Ethyl, Isopropyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentyl oder Fluorethyl bedeutet, mit der Maßgabe, daß R^1 Methyl ist, wenn A für S steht, R^2 Methyl, Propyl, 2'-Methyl-propyl, Allyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentylmethyl, Phenyl, 3-Methoxyphenyl, Benzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Chlorbenzyl, 4-Fluorbenzyl oder 3,4-Dichlorbenzyl bedeutet.
20. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel III eine Konfiguration aufweisen, in der der Phenylring und die Dimethylaminomethyl-

gruppe jeweils in equatorialer Position zueinander angeordnet sind.

21. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die salzbildende 1-Phenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexan-1-ol-Verbindung der allgemeinen Formel III ausgewählt ist aus der Gruppe

- (+)-(1R,2R,4S)-2-(Dimethylaminomethyl)-4-(4-fluorobenzoyloxy)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol,
 (+)-(1R,2R,4S)-2-Dimethylaminomethyl-4-(4-chlorobenzoyloxy)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol und
 (+)-(1R,2R,4S)-3-[2-Dimethylaminomethyl-4-(4-fluorobenzoyloxy)-1-hydroxy-cyclohexyl]phenol.

22. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Wirkstoff eine salzbildende Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindung der allgemeinen Formel IV ist, worin



IV

der Rest R^{1'''} C₁₋₅-Alkyl ist und R^{2'''} H oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet oder R^{1'''} und R^{2'''} zusammen -(CH₂)₂₋₄-, -(CH₂)₂-CHR^{7'''} oder -CH₂-CHR^{7'''}-CH₂- darstellen,

R^{3'''} H oder C₁₋₅-Alkyl bedeutet,

R^{4'''} H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CF₃, O-CF₃, Cl, F oder OR^{8'''} bedeutet,

R^{5'''} H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CHF₂, CF₃, O-CF₃, Cl, F oder OR^{8'''} darstellt und

R^{6'''} H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CF₃, O-CF₃, Cl, F oder OR^{8'''} bedeutet,

mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R^{4'''}, R^{5'''} oder R^{6'''} H sind, oder

R^{4'''} und R^{5'''} zusammen -CH=C(R^{9'''})-O- oder -CH=C(R^{9'''})-S- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R^{6'''} H ist, oder

R^{5'''} und R^{6'''} zusammen -CH=CH-C(OR^{10'''})=CH- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R^{4'''} H ist,

R^{7'''} C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CF₃, Cl oder F bedeutet,

R^{8'''} CO-C₁₋₅-Alkyl, PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO-C₆H₄-R^{11'''}, CO(O-C₁₋₅-Alkyl), CO-CH₂-NHR^{13'''}, CO-NH-C₆H₃-(R^{14'''})₂ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

R^{9'''} H oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet,

R^{10'''} H oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet,

R^{11'''} OC(O)-C₁₋₃-Alkyl in ortho-Stellung oder CH₂-N-(R^{15'''})₂ in meta- oder para-Stellung, wobei R^{15'''} C₁₋₄-Alkyl oder beide Reste R^{15'''} zusammen mit N den 4-Morpholino-Rest bilden, bedeutet,

R^{12'''} und R^{13'''} gleich oder verschieden sind und H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl oder R^{12'''} und R^{13'''} zusammen -(CH₂)₃₋₈- bedeuten,

R^{14'''} H, OH, C₁₋₇-Alkyl, O-C₁₋₇-Alkyl, Phenyl, O-Aryl, CF₃, Cl oder F bedeutet, mit der Maßgabe, daß die beiden Reste R^{14'''} gleich oder verschieden sind,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomeren-Mischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

23. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß

R^{1'''} C₁₋₃-Alkyl ist und R^{2'''} H oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet, oder R^{1'''} und R^{2'''} zusammen -(CH₂)₂₋₄- oder -(CH₂)₂-CHR^{7'''} bedeuten,

R^{3'''} H oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet,

R^{4'''} H, OH, CF₃, Cl, F oder OR^{8'''} bedeutet,

R^{5'''} H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CHF₂, CF₃, Cl, F oder OR^{8'''} darstellt und

R^{6'''} H, OH, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CF₃, Cl, F oder OR^{8'''} bedeutet,

mit der Maßgabe, daß zwei der Reste R^{4'''}, R^{5'''} oder R^{6'''} H sind, oder

R^{4'''} und R^{5'''} zusammen -CH=C(R^{9'''})-O- oder -CH=C(R^{9'''})-S- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R^{6'''} H ist, oder

R^{5'''} und R^{6'''} zusammen -CH=CH-C(OR^{10'''})=CH- bedeuten, mit der Maßgabe, daß R^{4'''} H ist, und

R^{7'''} C₁₋₄-Alkyl, CF₃, Cl oder F bedeutet.

24. Pharmazeutisches Salz gemäß Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß R^{1'''} CH₃ oder C₃H₇ und R^{2'''}

H, CH₃ oder CH₂CH₃ darstellen, oder R^{1'''} und R^{2'''} zusammen -(CH₂)₂₋₃- oder -(CH₂)₂-CHR^{7'''} bedeuten,

R^{3'''} H, CH₃ oder CH₂CH₃ bedeutet,

R^{4'''} H oder OH, R^{5'''} H, OH, OCH₃, CHF₂ oder OR^{8'''} und R^{6'''} H, OH oder Cl₃ bedeuten, mit der Maßgabe, daß zwei

- der Reste $R^{4''}$, $R^{5''}$ oder $R^{6''}$ H sind, oder
 $R^{4''}$ und $R^{5''}$ zusammen $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{S}-$ darstellen, mit der Maßgabe, daß $R^{6''}$ H ist, oder
 $R^{5''}$ und $R^{6''}$ zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$ bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{4''}$ H ist, und
 $R^{8''}$ $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{11''}$ mit $\text{R}^{11''}$ $\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-3}-\text{Alkyl}$ in ortho-Stellung darstellt.
25. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß
 $R^{1''}$ CH_3 und $R^{2''}$ H oder CH_3 bedeuten oder $R^{1''}$ und $R^{2''}$ zusammen $-(\text{CH}_2)_{2-3}-$ oder $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ darstellen,
 $R^{3''}$ H oder CH_3 bedeutet,
 $R^{4''}$ H ist, $R^{5''}$ OH oder $\text{OR}^{8''}$ bedeutet, $R^{6''}$ H ist, und $R^{8''}$ $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{11''}$ mit $\text{R}^{11''}$ $\text{OC}(\text{O})-\text{CH}_3$ in ortho-Stellung be-
 deutet. 5
26. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß als salzbildende Di- 10
 methyl-(3-aryl-but-3-enyl)aminverbindung $\text{trans-}(-)-(1R)-3\text{-}\{1-(2\text{-Dimethylamino-1-methylethyl})\text{-propenyl}\}\text{-phenol}$ vorliegt.
27. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 26 und gege-
 benfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
28. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 6 bis 26 zur Bekämp- 15
 fung von Schmerzen.
29. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 9 bis 26 zur Behand-
 lung von Harninkontinenz.
30. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Gelen, Kau-
 gummis, Säften, Sprays, Tabletten, Kautabletten, Dragees, Pulver ggf. in Kapseln abgefüllt, leicht rekonstituierba- 20
 ren Trockenzubereitungen, vorzugsweise in Form von Gelen, wäßrigen oder öligen Säften, Sublingualsprays, Ta-
 bletten oder Kautabletten formuliert vorliegen.
31. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß es in multipartikulärer Form,
 vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Granulaten, Wirkstoffkristallen oder Pellets, besonders
 bevorzugt in Form von Mikrotabletten, Granulaten oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten ver- 25
 preßt, formuliert vorliegt.
32. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 27 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz zumindest teilweise in
 retardierter Form vorliegt.
33. Arzneimittel nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Retardierung durch Aufbringen eines retar-
 dierenden Überzugs, Einbettung in eine retardierende Matrix, Anbindung an ein Ionenaustauscherharz oder durch 30
 eine Kombination von wenigstens zwei dieser Methoden erfolgt ist.
34. Arzneimittel nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß der retardierende Überzug auf einem wasserun-
 löslichen ggf. modifizierten natürlichen oder synthetischen Polymeren ggf. in Kombination mit einem üblichen
 Weichmacher oder auf einem natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Wachs oder Fett oder Fettalkohol
 oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser Komponenten basiert. 35
35. Arzneimittel nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix auf einem hydrophilen Matrixmate-
 rial, vorzugsweise hydrophilen Polymeren, besonders bevorzugt auf Celluloseethern, Celluloseestern und/oder
 Acrylharzen, ganz besonders bevorzugt auf Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellu-
 lose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Salzen, Amiden und/oder Estern basiert. 35
36. Arzneimittel nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix auf einem hydrophoben Matrixmate-
 rial, vorzugsweise hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, langkettigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entspre-
 chenden Estern oder Ethern oder deren Gemischen, besonders bevorzugt auf Mono- oder Diglyceriden von $\text{C}_{12}-\text{C}_{30}$ -
 Fettsäuren und/oder $\text{C}_{12}-\text{C}_{30}$ -Fettalkoholen und/oder Wachsen oder deren Gemischen basiert. 40
37. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 27 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Schutzüberzug, vor-
 zugsweise einen magensaftresistenten Schutzüberzug aufweist. 45
38. Verwendung wenigstens eines pharmazeutischen Salzes nach einem der Ansprüche 6 bis 26 zur Herstellung ei-
 nes Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.
39. Verwendung wenigstens eines pharmazeutischen Salzes nach einem der Ansprüche 9 bis 26 zur Herstellung ei-
 nes Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz. 50

50

55

60

65

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 October 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/086361 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/20**, 31/4178, 31/5513
- (21) International Application Number: **PCT/IB02/01272**
- (22) International Filing Date: 18 April 2002 (18.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): **DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.** [IN/IN]; P.O. Box No. 15, Kukatpally, 500 072 Hyderabad (Andhra Pradesh) (IN).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): **DIVI, Muralikrishna** [IN/IN]; Dr. Reddy's Laboratories Ltd., P.O. Box No. 15, Kukatpally, 500 072 Hyderabad (Andhra Pradesh) (IN). **DESHMUKH, Abhijit, Mukund** [IN/IN]; Dr. Reddy's Laboratories Ltd., P.O. Box No. 15, Kukatpally, 500 072 Hyderabad (Andhra Pradesh) (IN). **DHANORKAR, Vipin, Tatyasaheb** [IN/IN]; Dr. Reddy's Laboratories Ltd., P.O. Box No. 15, Kukatpally, 500 072 Hyderabad (Andhra Pradesh) (IN). **MOHAN, Mailatur, Sivaraman** [IN/IN]; Dr. Reddy's Laboratories Ltd., P.O. Box No. 15, Kukatpally, 500 072 Hyderabad (Andhra Pradesh) (IN).
- (74) Common Representative: **DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.**; P.O. Box No. 15, Kukatpally, 500 072 Hyderabad (Andhra Pradesh) (IN).
- (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declaration under Rule 4.17:**
— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*
- Published:**
— *with international search report*
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 03/086361 A1

(54) Title: **RAPIDLY DISPERSING SOLID ORAL COMPOSITIONS**

(57) **Abstract:** The present invention relates to the rapidly dispersing solid oral compositions comprising Olanzapine or Ondansetron. The present invention further discloses the wet granulation or direct compression method of producing such rapidly dispersing compositions. The pharmaceutically accepted solvate, salts, enantiomers or mixtures thereof including racemic mixture of Olanzapine and Ondansetron are contemplated to be within the scope of the present invention.

WE CLAIM:

1. Rapidly dispersing solid oral composition comprising Ondansetron or a pharmaceutically accepted salts, solvates, enantiomers or mixtures thereof including racemic mixture, in an amount of 1 mg to 25 mg, with at least one pharmaceutically accepted excipients selected from the group consisting of an at least one binder in an amount of 2% to 10%, an at least one dispersing agent in an amount of 5% to 15%, an at least one filler in an amount of 50% to 75%, an at least one glidants or lubricant in an amount of 0.5% to 5% and an at least one sweetener in an amount of 1% to 6%.
2. The composition of claim 1 comprising the binders selected from the group consisting of gelatin, pregelatinized starch, starch paste, starch DC, starch 1500, acacia, tragacanth, guar gum, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, glucose, sucrose, sorbitol, polyvinylpyrrolidone or plasdane S-630.
3. The composition of claim 1 comprising the dispersing agent selected from the group consisting of crosscarmellose sodium, sodium carboxymethyl cellulose, crosspovidone, sodium starch glycolate, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, xanthan gum, alginic acid, alginates or bentonite.
4. The composition of claim 1 comprising the fillers selected from the group consisting of one or more starch derivatives selected from corn starch, potato starch or corn starch one or more polysaccharides selected from the group consisting of dextrans, maltodextrin, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, mixture of microcrystalline cellulose and guar gum; one or more polyhydric alcohols selected from the group consisting of mannitol, xylitol or sorbitol.
5. The composition of claim 1 comprising the lubricants selected from talc, magnesium stearate, stearic acid or glyceryl behenate.
6. The composition of claim 1 comprising glidants selected from colloidal silicon dioxide or talc.
7. The composition of claim 1 comprising the sweeteners selected from group consisting of sugars such as sucrose, lactose or glucose; cyclamate or salts thereof; saccharin or salts thereof; or aspartame.
8. Rapidly dispersing solid oral pharmaceutical composition comprising ondansetron as free base, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, mannitol, crosspovidone, aspartame, mixture of microcrystalline cellulose and guar gum, sodium lauryl sulphate, colloidal silicon dioxide and magnesium stearate.

9. Rapidly dispersing solid oral pharmaceutical composition comprising Ondansetron as free base, crosspovidone, aspartame, mixture of microcrystalline cellulose and guar gum, sodium lauryl sulphate and magnesium stearate.
10. Rapidly dispersing solid oral composition comprising Olanzapine or a pharmaceutically accepted salts, solvates, enantiomers or mixtures thereof including racemic mixture, in an amount of 1 mg to 25 mg, with at least one pharmaceutically accepted excipients selected from the group consisting of an at least one binder in an amount of 2% to 10%, an at least one dispersing agent in an amount of 5% to 15%, an at least one filler in an amount of 50% to 75%, an at least one glidants or lubricant in an amount of 0.5% to 5% and an at least one sweetener in an amount of 1% to 6%.
11. The composition of claim 10 comprising the binders selected from the group consisting of gelatin, pregelatinized starch, starch paste, starch DC, starch 1500, acacia, tragacanth, guar gum, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylcellulose, glucose, sucrose, sorbitol, polyvinylpyrrolidone or plasdane S-630.
12. The composition of claim 10 comprising the dispersing agent selected from the group consisting of crosscarmellose sodium, sodium carboxymethyl cellulose, crosspovidone, sodium starch glycolate, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, xanthan gum, alginic acid, alginates or bentonite.
13. The composition of claim 10 comprising the fillers selected from the group consisting of one or more starch derivatives selected from corn starch, potato starch or rice starch one or more polysaccharides selected from the group consisting of dextrans, maltodextrin, microcrystalline cellulose, powdered cellulose, mixture of microcrystalline cellulose and guar gum; one or more polyhydric alcohols selected from the group consisting of mannitol, xylitol or sorbitol.
14. The composition of claim 10 comprising the lubricants selected from talc, magnesium stearate, stearic acid or glyceryl behenate.
15. The composition of claim 10 comprising glidants selected from colloidal silicon dioxide or talc.
16. The composition of claim 10 comprising the sweeteners selected from group consisting of sugars such as sucrose, lactose or glucose; cyclamate or salts thereof; saccharin or salts thereof; or aspartame.
17. Rapidly dispersing solid oral pharmaceutical composition comprising Olanzapine as free base, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, mannitol, crosspovidone, aspartame,

- 5 mixture of microcrystalline cellulose and guar gum, sodium lauryl sulphate, colloidal silicon dioxide and magnesium stearate.
18. Rapidly dispersing solid oral pharmaceutical composition comprising Olanzapine as free base, croscopolidone, aspartame, mixture of microcrystalline cellulose and guar gum, sodium lauryl sulphate and magnesium stearate.

10

54

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Álvaro Correa Ordóñez
Apoderado

Oficio N°: ^{Nº} 0 7 5 8 6

ASUNTO:	Radicación PCT N°	08-478
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	113

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado del Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, 10 JUL. 2009.

202021