



208802

F.e. 19-6-1976

Int. Cl.²: *A61K*

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar MODELO DE UTILIDAD por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República Federal
Alemana.

por: "UNA GRAGEA DE LIBERACION RETARDADA"
(Clase Internacional A61k)

200



Numerosos fármacos son resorbidos rápidamente en el canal gastro-intestinal del hombre y de los animales y a continuación son eliminados de nuevo con rapidez. Esto significa que el efecto del medicamento tiene sólo corta duración.

5

Con el fin de lograr un efecto que se conserve durante el mayor tiempo posible, y de evitar que las tabletas deban ser ingeridas repetidamente a intervalos sucesivos cortos, se han desarrollado formas de liberación retardada. Estas están caracterizadas porque durante su paso a través del canal gastro-intestinal del paciente ceden sólo con lentitud el medicamento. En la preparación de dichas formas de liberación retardada se deberían tener en cuenta en el caso ideal los diferentes grados de resorción en los diversos tramos del canal gastro-intestinal. Dado que la resorción que tiene lugar dentro de un tramo del canal gastro-intestinal depende entre otras cosas de la velocidad de paso, de la superficie así como de numerosos criterios de permeabilidad, se puede comprender que estos factores no pueden ser tomados enteramente en consideración. Por estas razones, así como por razones tecnológicas, que conciernen a la producción en masa de tales formas de liberación retardada, hasta ahora uno se ha limitado principalmente a producir formas de liberación retardada que sólo liberen gradualmente la sus-

10

15

20

25

208802



19 FEB 1975

tancia activa durante largo tiempo.

5 A este respecto se conocen por ejemplo formas de liberación retardada que contienen el medicamento en una sustancia de soporte insoluble y están cubiertas por ambos lados por una capa de sustancia de soporte y de sustancia medicamentosa fácilmente soluble, dispuesta dentro de aquella (memoria de patente austriaca número 205.671). Tal como allí se indica y se confirmó por medio de ensayos, de este modo no es posible sin embargo una disolución de la sustancia activa constante por unidad de tiempo. La disolución muestra en lugar de ello una disminución exponencial en función del tiempo. Esto se puede comprender sin dificultades, si se piensa que la superficie de las tabletas que se encuentra en intercambio con el ambiente circundante se hace cada vez menor.

10

15

20 Otra forma de tabletas, que se desarrolló con la finalidad de lograr durante varias horas una liberación uniforme de sustancia por unidad de tiempo, está descrita en la memoria de patente USA número 3.146.169 y en la correspondiente memoria de patente alemana número 1.298.238. En este caso un núcleo de tabletas que contiene el medicamento es revestido por medio de revestimiento a presión con una envolvente insoluble e indigestible, que en un lugar tiene un rebajo de forma circular. Tal

25

200.002



5 como allí se describe y se demostró con ensayos "in vitro",
a través de este orificio se llega a una liberación tal de
la sustancia activa que en tiempos iguales pasan a solu-
ción cantidades de sustancia ampliamente iguales y de es-
te modo se encuentran a disposición para la resorción.
Esto significa que aumenta linealmente la cantidad de me-
dicamento liberada en total en función del tiempo. Sin
embargo, esta forma de liberación retardada es sólo uti-
lizable para medicamentos que son resorbidos en igual gra-
10 do en los diferentes tramos de los intestinos.

15 Sin embargo, existen numerosas sustancias
cuya resorción disminuye claramente en el transcurso del
canal gastro-intestinal y que especialmente en el trans-
curso del intestino delgado son resorbidas tanto peor cuan-
to más hacia abajo llegan partiendo del estómago. Con el
fin de lograr para estas sustancias medicamentosas un efec-
to uniforme y que se conserve durante largo tiempo, la re-
sorción decreciente en los tramos inferiores de los in-
testinos debe ser compensada por una liberación acrecen-
20 tada de sustancia activa, es decir la liberación de sus-
tancia activa debe aumentar continuamente en función del
tiempo. Esto es de significado equivalente a que aumente
exponencialmente la cantidad de medicamento liberada en
función del tiempo.

25 Por consiguiente, el presente invento tie-

10 FEB 1975

ne la misión de llegar de manera sencilla y realizable económicamente a formas de liberación retardada, que dentro de los intervalos de tiempo que interesan tengan una liberación de medicamento exponencialmente creciente. Además de ello, el grado de liberación de medicamento debe ser gobernado de manera sencilla en función del tiempo.

El presente invento resuelve la misión establecida por utilización de un núcleo de sustancia activa con forma de esfera o constituido por varias esferas, sobre cuya superficie se aplica un revestimiento insoluble. Un rebajo en el revestimiento, que preferiblemente es circular, hace posible la salida de material disuelto desde el núcleo de sustancia activa. El revestimiento de la gragea es producido preferiblemente a base de un material que es esencialmente insoluble, indigestible e incapaz de resorción en los juegos del canal gastro-intestinal humano y animal, y que es esencialmente impermeable con relación al medicamento encerrado dentro de él. Preferiblemente, éste mantiene su forma durante un tiempo considerable, por ejemplo durante al menos 6 horas y sólo se reblandece para la evacuación con el contenido del intestino grueso.

Mientras que en el proceso de liberación en el caso de tabletas perforadas centralmente así como



19 FEB 1975

5 en el caso de tabletas perforadas por un sólo lado (for-
ma cilíndrica), la cantidad liberada en iguales interva-
los de tiempo aumenta sólo linealmente, en la forma de
esfera la cantidad liberada en un intervalo de tiempo au-
menta exponencialmente con el tiempo.

10 Esto puede ser explicado por el hecho de
que la disolución transcurre en las tabletas a modo de
capas cilíndricas que se hacen cada vez mayores, mientras
que en la forma de esfera tiene lugar a modo de capas es
féricas - partiendo del orificio de perforación.-. Dado
que no obstante en la disolución en forma de capas esfé-
ricas el correspondiente radio de la capa esférica dismi-
nuye según una potencia de dos, la cantidad liberada por
cada periodo de tiempo debe aumentar exponencialmente con
15 el tiempo.

20 Para la preparación de dichas grageas de
liberación retardada se puede proceder según el procedi-
miento de revestimiento a presión, o perforar, facetear o
pulir, etc. las esferas de sustancia activa totalmente re
vestidas por una envolvente insoluble. El modo de proce-
der últimamente citado de la perforación tiene la venta-
ja especial de que el núcleo esférico de sustancia activa
puede ser afectado conjuntamente en el grado deseado.
El ajuste de la liberación de medicamento por unidad de
25 tiempo depende, en efecto, de la solubilidad de la por-

19 FEB 1974



ción de medicamento, y además, sobre todo, del diámetro y de la profundidad del orificio de perforación. Preferiblemente por variación del diámetro y de la profundidad del orificio de perforación se puede determinar antonces
5 por medio de simples ensayos el grado deseado de la liberación de medicamento que aumenta exponencialmente con el tiempo. En calidad de medicamento pueden encontrar utilización practicamente todas las sustancias que puedan ser llevadas a forma de esfera, con o sin sustancias auxiliares, de acuerdo con los principios de la tecnología galénica. En calidad de revestimiento se pueden utilizar materiales sintéticos, barnices y otros materiales que en lo esencial son insolubles, indigestibles, incapaces de resorción, esencialmente impermeables con relación al medicamento encerrado dentro de ellos y que no se fragmenten en lo posible al ser perforados.
10
15

En la preparación de tales grageas de liberación retardada es posible además rellenar o cerrar parcial- o totalmente el orificio de perforación por aplicación sobre la gragea global de un revestimiento adicional que contiene sustancia activa.
20

En las figuras I, II, III y IV se reproducen en sección vertical y en vista superior cuatro tipos de gragea preparados de acuerdo con el invento. La figura I muestra una esfera (a) que contiene medicamento, la cual
25



está revestida con una envolvente insoluble (b), que contiene un rebajo (c) de forma circular. A través de este rebajo puede salir el medicamento. La figura II muestra una gragea correspondiente, cuyo núcleo de sustancia activa (a) y cuyo revestimiento insoluble (b) han sido perforados de tal modo que el orificio de perforación (c) llega hasta el centro del núcleo de sustancia activa. La figura III muestra una gragea correspondiente a la de la figura II, en la cual sin embargo había sido aplicado un revestimiento adicional que contenía medicamento, el cual al mismo tiempo cierra el orificio de perforación (d). Este revestimiento que contiene medicamento pasa en primer lugar a solución y de este modo pone a disposición sustancia, por ejemplo en el estómago, para una resorción inicial. En el subsiguiente transporte a través de los intestinos se llega entonces a la deseada liberación de medicamento que aumenta exponencialmente con el tiempo. La figura IV muestra un núcleo de sustancia activa (a) "compuesto" por dos esferas, el cual está revestido por una envolvente insoluble (d), que ha sido perforada por los dos extremos (c) hasta dentro del núcleo de sustancia activa. La forma definitiva representada, de un cilindro con extremos de forma semiesférica, resulta del hecho de que el espacio intermedio existente entre las dos esferas apoyadas una en otra es rellenado bien sea

208302



con sustancia activa bien sea con material inerte.

Para la comprobación experimental de las grageas preparadas de acuerdo con el invento se efectuaron los siguientes ensayos: grageas en forma de esferas, que además de la masa de relleno (glucosa 64,8%, azúcar en polvo 31,6%, ácido esteárico 2,6%) contenían en cantidad de 1% el colorante Azul de Evans y cuya superficie había sido revestida con una capa de barniz insoluble, fueron perforadas, de modo correspondiente a la representación de la figura I, por un sólo lado para la desintegración de la envolvente insoluble, o de modo correspondiente a la representación en la figura II por un lado a través del revestimiento hasta el centro del núcleo. El comportamiento de disolución de las grageas fue investigado en una máquina agitadora o sacudidora a temperatura constante ($37 \pm 1^{\circ}\text{C}$). Las grageas retiradas después de diferentes espacios de tiempo, que habían sido pasadas antes de los ensayos de disolución, fueron secadas, pesadas, luego disueltas totalmente, nuevamente secadas, y finalmente se determinó el peso de la envolvente insoluble. A partir de las correspondientes diferencias de peso se determinó la porción porcentual del material que había pasado a solución. Además, se midió de cada gragea, a partir de la concentración de colorante medida en la solución, la porción porcentual que se había disuelto. Para



1975

20.000

5 cada periodo de ensayo se utilizaron en cada caso 5 grageas en diversos recipientes individuales y se calcularon valores medios a partir de las mediciones de la disminucion del peso así como de las determinaciones de colorante. Las diferencias de los valores medios, obtenidos con los dos métodos, de la porción porcentual que se había disuelto eran muy pequeñas, de como máximo $\pm 2\%$.

10 En ensayos previos con grageas en forma de esfera de acuerdo con la figura I y la figura II, se mostró después del corte de las grageas secadas, un comportamiento de disolución que está reproducido en la figura 1. Se reconoce que en las grageas perforadas hasta el centro (fila A) tiene lugar una disolución comparativamente rápida y aproximadamente en forma de capas esféricas. En las grageas cuyo revestimiento insoluble solamente había sido perforado (fila B), el proceso de disolución tiene lugar, de acuerdo con lo esperado, con mayor lentitud y más en forma de capas semiesféricas. Como complemento a estas observaciones subjetivas, los resultados de las mediciones objetivas del comportamiento acumulativo de disolución, que están reproducidos en la figura 2, muestran que las grageas perforadas hasta el centro (curva A, diámetro de orificio 3 mm y curva B, diámetro de orificio 2 mm) así como las grageas perforadas sólo superficialmente para la eliminación de la envolvente

15

20

25



FEB. 1975

insoluble (curva C) se disuelven de modo exponencial en función del tiempo. Los valores de medición registrados en la figura 2 constituyen los valores medios de las determinaciones de peso y de las mediciones de concentración en cada caso de 5 grageas. La más rápida disolución de las grageas, que se manifiesta en la curva A en comparación con la curva B, es debida al hecho de que en la primera curva el orificio de perforación tenía un mayor diámetro (3 mm) que en el caso de la segunda curva (diámetro de orificio de perforación 2 mm). Lo mismo ocurre con la curva C, en la cual las grageas utilizadas sólo habían sido perforadas superficialmente para la eliminación del revestimiento insoluble. El comportamiento de disolución exponencial es evidente en cualquiera de los casos. Este se extiende en total hasta un margen de aproximadamente 80% de toda la masa de grageas solubles. Estos resultados muestran que el grado del curso exponencial puede ser hecho variar tanto por medio del diámetro como también por medio de la profundidad del orificio de perforación. Posibilidades adicionales de variación por todo el tiempo global del comportamiento de disolución se pueden lograr naturalmente por medio de modificaciones en la composición del núcleo de grageas comprimido o por variación de otros parámetros galénicos. Además es sencillo, por ejemplo, con el fin de aumentar al doble la cantidad de



5 sustancia liberada por unidad de tiempo, reunir de modo correspondiente a la figura IV dos esferas para formar un cilindro con extremos en forma semiesférica o producir un elipsoide de revolución adecuadamente configurado y perforar ambos extremos. En conjunto, estos ensayos muestran que es posible fundamentalmente, con ayuda del principio descrito, lograr cualquier comportamiento de liberación deseado que aumente de modo exponencial en función del tiempo.

10 En la comparación de las grageas de liberación retardada en forma de esfera aquí descrita, con las tabletas de liberación retardada descritas en la memoria de patente USA número 3.146.169 se puede observar en primer lugar la importante diferencia de que las formas de liberación retardada aquí descritas consisten en
15 esferas, en cuerpos compuestos por esferas o en disposiciones tridimensionales que se aproximan mucho a la forma de esferas, mientras que las tabletas de liberación retardada constituyen disposiciones tridimensionales en forma de cilindros de extremos planos o que se asemejan mucho a la forma cilíndrica. Las grageas de liberación retardada de acuerdo con el invento y las formas de tabletas descritas en la memoria de patente USA antedicha tienen en común solamente el hecho de que el núcleo que contiene la sustancia activa está revestido con una envol



1975

5 vente esencialmente insoluble en el canal gastro-intesti-
nal, que posee un rebajo a través del cual puede salir en
forma disuelta el medicamento contenido en el interior.
La diferencia fundamental arriba citada en la forma tri-
dimensional entre las dos formas de liberación retardada
constituye al mismo tiempo la base del diferente compor-
tamiento de liberación en función del tiempo. Una compa-
ración de los experimentos aquí descritos efectuados con
las grageas en forma de esferas con los resultados de en-
10 sayo citados en la memoria de patente USA, especialmente
los valores allí reproducidos en las tablas I y II para
el comportamiento de liberación en función del tiempo,
confirman además las diferencias de los dos procedimientos.
Los valores en la tabla I de la memoria de patente USA in-
15 dican, tal como la representación gráfica del comporta-
miento de disolución en función del tiempo deja reconocer
con claridad aquí en la figura 3, al sumar las cantidades
disueltas en los diversos periodos de medición, un trans-
curso de la curva ampliamente lineal. Esta comprobación
es confirmada todavía adicionalmente por medio de ensayos
20 propios de la firma solicitante con tabletas, es decir
con cuerpos cilíndricos de extremos planos, que, de acuer-
do con la figura V, han sido perforados por un lado o,
tal como se representa en la figura VI, han sido perfora-
dos en el centro de su superficie mayor. La figura 4,
25



19 FEB. 1975

5 cuyos valores de medición se habían obtenido de modo co
rrespondiente al de los resultados descritos para gra-
geas en forma de esfera, muestra tanto para las table-
tas sólo perforadas superficialmente (curva A) como tam
bién para las tabletas perforadas en toda su longitud
(curva B) un comportamiento de liberación manifiestamen-
te lineal.

10 Si, por el contrario, para las grageas en
forma de esfera así como para las tabletas descritas en
la memoria de patente USA, además de los valores sumados
de la liberación en función del tiempo que se representan
aquí en las figuras 2 y 3, se toma en consideración la
disolución por periodo de ensayo en función del tiempo,
que es lo más importante, se llega a resultados tal como
15 se representan en la figura 2a o en la figura 3a. En este
caso la figura 2a contiene los valores determinados a par
tir de las curvas A, B y C de la figura 2 y la figura 3a
contiene los valores obtenidos a partir de las curvas a
hasta e de la figura 3. Una comparación de los resulta-
dos representados en la figura 2 y en la figura 2a mues-
tra para las grageas en forma de esfera investigadas, que
también la cantidad de sustancia liberada por periodo de
tiempo aumenta exponencialmente en función del tiempo.
A diferencia de esto, la comparación de la figura 3 con
25 la figura 3a muestra que en los ensayos que constituyen



la base de la memoria de patente USA - de modo correspon-
diente a las comprobaciones allí efectuadas - la canti-
dad de sustancia liberada por periodo de tiempo es cons-
tante en el mejor de los casos en función del tiempo. De
5 este modo, finalmente, la comparación decisiva entre las
curvas de la figura 2a y las de la figura 3a demuestra
la fundamental diferencia en cuanto al comportamiento de
liberación entre las grageas en forma de esfera de acuer-
do con el invento y las tabletas en forma de cilindro des-
critas en la memoria de patente USA.
10

La presente solicitud, que corresponde a
la presentada en República Federal Alemana, el 23 de Di-
ciembre de 1970, bajo el N° P 20 63 409.7, se acoge a los
beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
piedad Industrial.
15

REIVINDICACIONES

20

Los puntos que como característica de nove-
dad se presentan para que sean objeto de esta solicitud
de Modelo de Utilidad en España, por VEINTE años, son los
25



19 FEB 1975

que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Una gragea de liberación retardada, con liberación de sustancia activa que varía exponencialmente, caracterizada porque el núcleo de sustancia activa posee forma de esfera o está compuesto por varias esferas, que están revestidas por una envolvente insoluble e indigestible, que en uno o en varios lugares tiene rebajos, que pueden penetrar en forma de un orificio en el núcleo de sustancia activa.

10 2ª.- Una gragea según la reivindicación 1ª, caracterizada porque sobre la envolvente insoluble e indigestible está aplicada una capa adicional que contiene sustancia activa, la cual eventualmente rellena parcial o totalmente el rebajo o rebajos.

15 3ª.- Una gragea de liberación retardada. Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,
P.A.

19 FEB. 1975

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

9.2.75
JGM/.

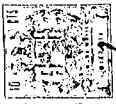


Fig.I

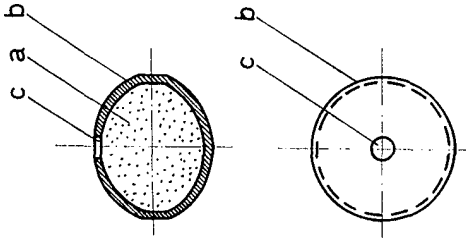


Fig.II

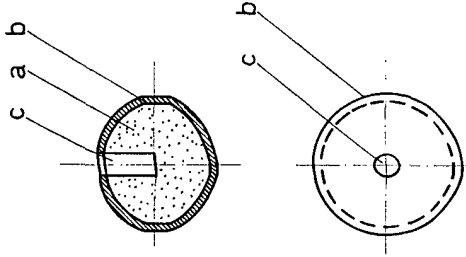


Fig.III

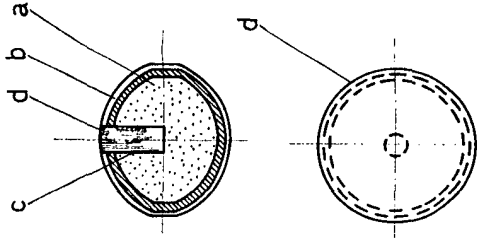


Fig.IV

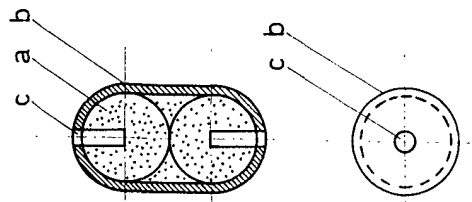


Fig.V

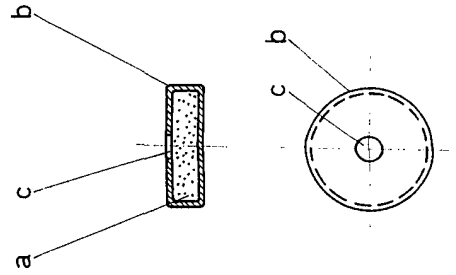
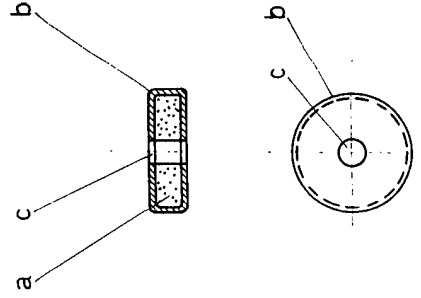


Fig.VI



Handwritten mark or signature in the top right corner.

Fig. 1

22 DEC 1971

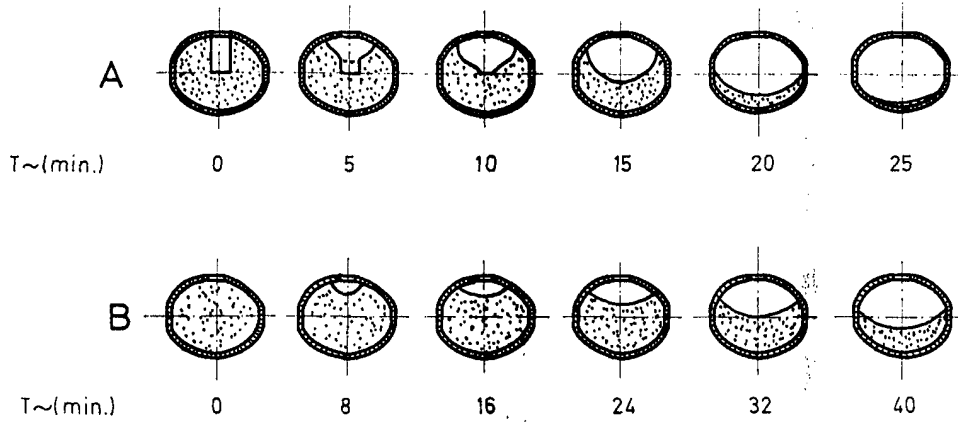
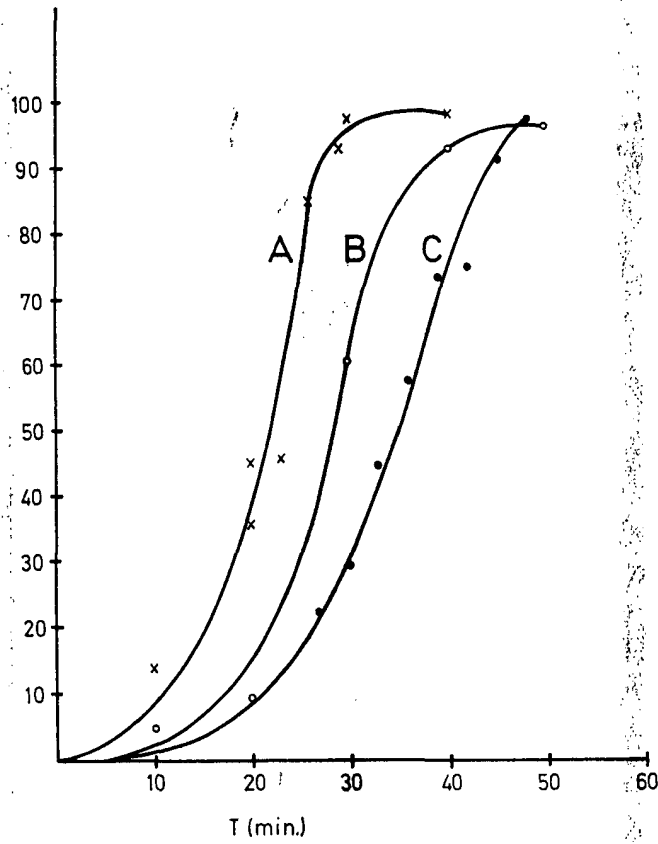


Fig. 2

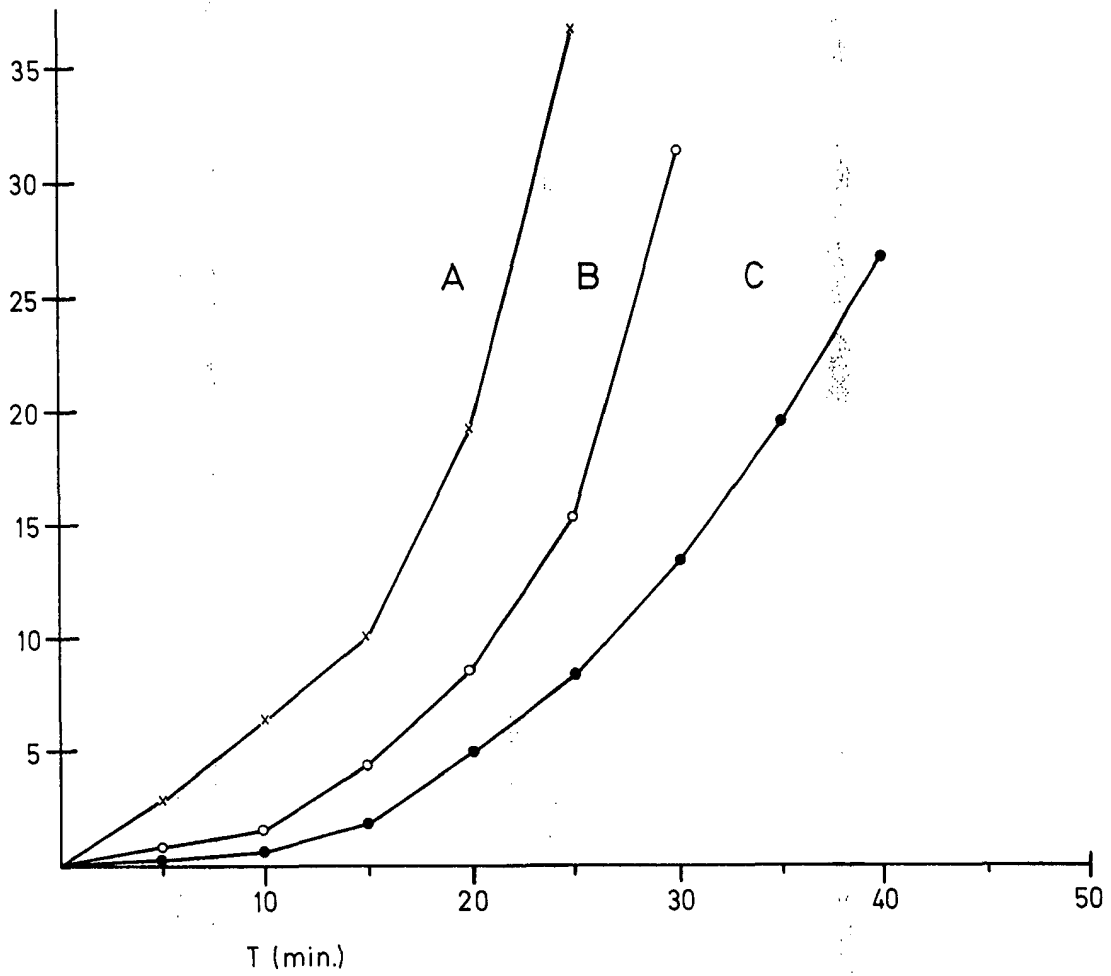


Albert
for Roden

[Handwritten signature]



Fig. 2a



All
For

Fig.3

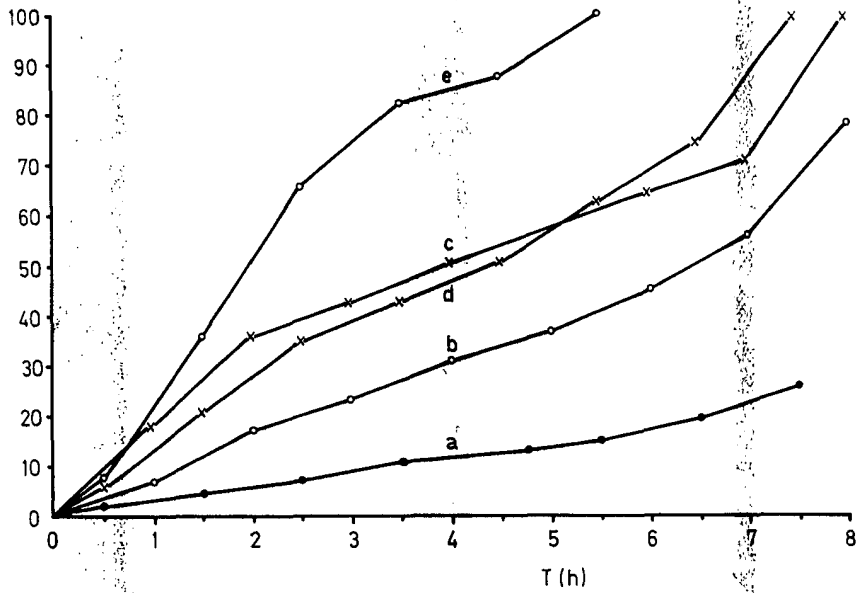
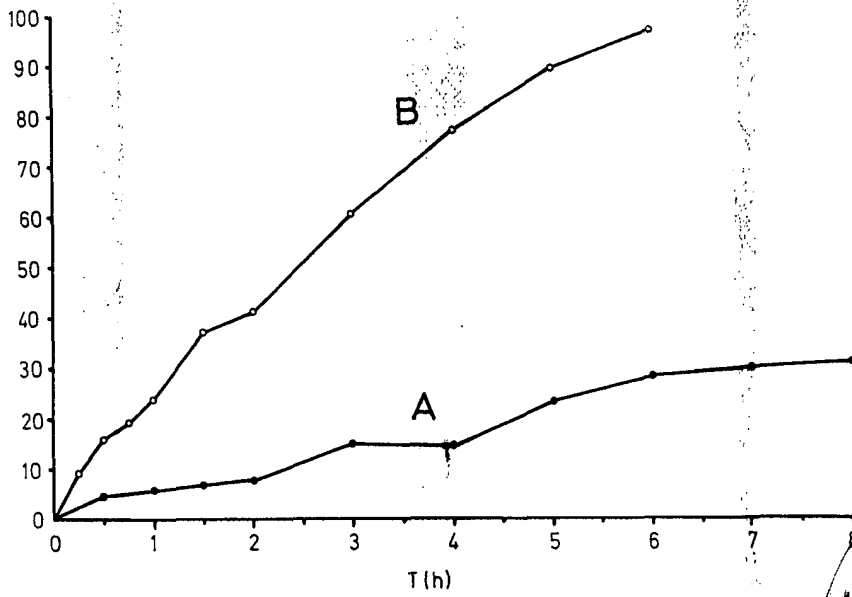


Fig.4

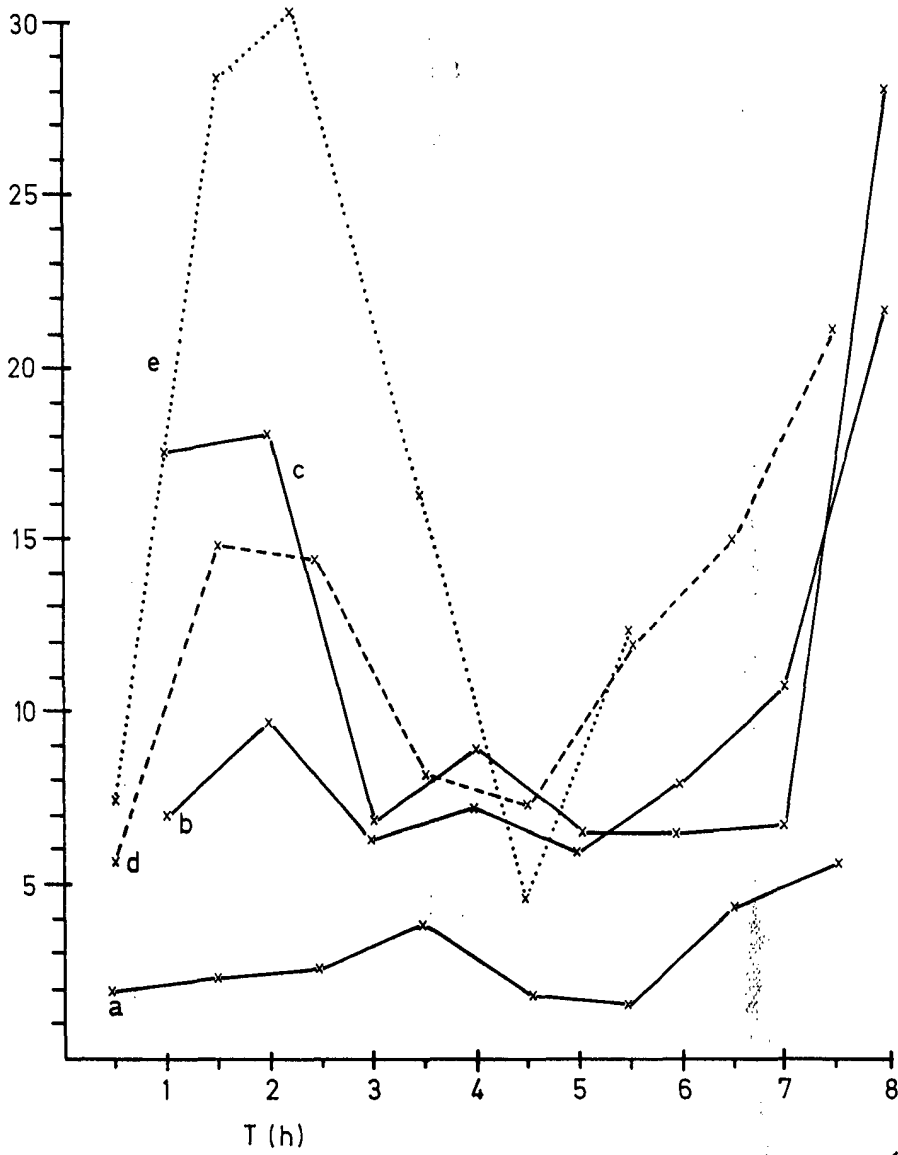


Alberti
Per Feder.

22 DEC



Fig.3a



Albert
Per ...