

PATENTE DE INVENCION

C I B A. Case 3365/1 + 2

225530

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Procedimiento de obtención de un vehículo  
"para medicamentos".

=====

SOLICITANTE: C I B A, Sociéte Anonyme, entidad suiza,  
domiciliada en Basilea, Suiza.

=====

La presente invención se refiere a un nuevo  
vehículo de medicamentos para aplicación peroral, como  
píldoras, tabletas y similares, cuya materia activa reac-  
ciona, una vez en el intestino, en la cantidad fijada,  
5. es decir, total o parcialmente.

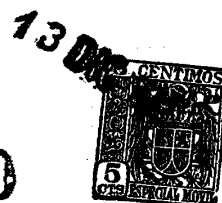
Ya se conocen los vehículos de medicamentos  
en los cuales las materias activas están provistas de un  
revestimiento resistente al jugo gástrico. Estos medica-  
mentos están rodeados de una capa protectora de resinas  
10. naturales, bálsamos, queratinas, salol, así como de



resinas sintéticas, ésteres de ácidos grasos o derivados de celulosa o mezclas de ellos.

- Detalladas investigaciones han demostrado que estos agentes protectores, hasta ahora utilizados, solamente
15. cumplen su cometido en forma limitada, bien sea porque no se consideran bastantes las proporciones pH en estómago-intestino y, por lo tanto, las materias activas se desarrollan demasiado pronto, demasiado tarde, o no llegan a desarrollarse, o bien porque el revestimiento con las
20. capas resistentes a los jugos gástricos presentan dificultades de índole técnica, por irregular aplicación de las capas, porque presenten agrietaduras, o bien sea, finalmente, porque los revestimientos, después de largo
- almacenamiento se hayan variado de tal forma, que bien
25. hayan perdido su resistencia contra los jugos gástricos o bien no se deshagan, ni en el estómago, ni en el intestino.

- Se ha descubierto que se pueden eliminar estos inconvenientes si los vehículos de medicamentos
30. sólidos se desarrollan de forma tal que una cantidad cualquiera determinada de materia activa se provea con un revestimiento de barniz sólido, no quebradizo, que contenga una resina alquídica de un ácido endoalquileno-tetrahidroftálico y un alcohol multivalente, especialmente bivalente, un
35. ácido graso líquido, insaturado y alto, así como goma laca. Los mencionados ácidos grasos son especialmente ácido oléico, además, por ejemplo, ácido linólico o linolénico. Como resinas alquídicas se utilizan preferentemente poli-éster tetrahydro-ácido ftálico-glicol endometilénico o
40. endoetilénico. Los componentes hidro-ácido ftálico pueden



llevar sustituyentes, por ejemplo, restos alquídicos, como restos metílicos o isopropílicos. Especialmente favorable ha demostrado ser la resina alquídica de 3-isopropilo-6-metilo-3,6 endoetileno- $\Delta^4$ -tetrahidro-ácido ftálico y glicol.

45. El mencionado barniz puede tener los componentes en cualquier proporción que dé un revestimiento sólido no quebradizo. Proporciones de mezcla adecuadas son, por ejemplo, 35-65% resina, 10-25% ácido graso y 25-40% goma laca. Una resistencia extraordinariamente grande contra los jugos gástricos, junto con una excelente solubilidad en el intestino, posée la mezcla de barniz de aproximadamente 50% de resina alquídica de 3-isopropilo-6-metilo-3,6-endoetileno- $\Delta^4$ -tetrahidro-ácido ftálico y glicol, aproximadamente 17% de ácido oléico (ácido 9-octadecénico) y aproximadamente 33% goma laca.

60. Los nuevos vehículos de medicamentos pueden tener cualquier forma adecuada para la administración peroral, por ejemplo, de píldoras, tabletas, grageas, polvos y similares, donde, como materia activa, se puede utilizar cualquier medicamento eficaz o absorbible en el intestino.

65. Los vehículos de medicamentos objeto de esta invención, se componen en primer lugar de un núcleo de materia activa que está provista del mencionado revestimiento de barniz. Pueden asimismo contener varias capas de medicamento; así pues, es posible que, sobre la capa de barniz que cubre una materia activa se encuentre otra capa de materia activa. De esta manera se obtiene un preparado que, además de la materia activa a proteger

70.



75. de los ácidos gástricos, contenga otra dosis de materia activa que, ya en el estómago, pueda desarrollar sus efectos. Para ello se puede utilizar , para la capa de materia activa exterior, una dosis del mismo medicamento utilizado en el núcleo o bien otra clase de medicamento.

80. De acuerdo con otra forma de ejecución contienen los nuevos vehículos para medicamentos granulados y/o partes en polvo de la substancia activa que están provistos con el mencionado barniz. En este caso los granulados y/o partes en polvo, cuyo revestimiento de barniz puede tener diferente grosor, pueden estar mezclados

85. entre sí, con lo que se influye considerablemente sobre el tiempo de eficacia. Si la iniciación de la eficacia ha de ser rápida se utilizarán preferentemente aquellos vehículos de medicamentos que, además de las partes recubiertas de barniz, contenga también materia activa libre de barniz, bien en forma de polvo o de granulado o como revestimiento de las partículas barnizadas. En este caso las diferentes partes de materia activa pueden estar

90. compuestas del mismo o de diferentes medicamentos.

95. Estos preparados se pueden elaborar por métodos en sí ya conocidos. Así, se puede disolver la mezcla del barniz en un disolvente adecuado como cloroformo-alcohol, y aplicarse por inmersión del núcleo de materia activa , vertiendo o rociando. Aplicando esta capa de barniz varias veces o en mayor grosor es también posible influir sobre el tiempo de duración de la disolución en el intestino y por lo tanto variar el tiempo de duración del desarrollo de la eficacia del núcleo en el intestino. Para

100. aumentar la duración del tiempo de eficacia también es





polvo de grageado para evitar que se peguen las tabletas prensadas. Estas tabletas prensadas se tratan, en porciones, con solución de barniz hasta que las tabletas prensadas, secas, tengan un peso bruto de 105 mg., que será cuando, de acuerdo con la experiencia, el grosor de la capa de barniz será de  $160 \mu \pm 10\%$ .

135.

A continuación se gragean estas tabletas prensadas, como es costumbre al gragear con una solución de goma arábiga y azúcar hasta que tengan un peso bruto de 110 mg.; a continuación se sigue grageando con una solución del mencionado material activo y azúcar en agua, que, con talco, se preparó en forma de emulsión, hasta que cada gragea tenga en el revestimiento exterior un total de 5 mg. de fenilo-ciclohexilo-oxi-ácido acético-dimetilamino-etanol-éster-bromometilato. Finalmente se termina de gragear con azúcar como es costumbre.

140.

145.

En esta clase de medicinas, se libera, inmediatamente después de su administración, la materia eficaz de la capa exterior de la gragea, mientras que la materia es eficaz en el interior, el núcleo de la tableta protegido por la capa de barniz, se libera después de 2 1/2 - 4 horas después de haber pasado el pilorus, como se ha podido comprobar por rayos X después de muchos ensayos en personas.

150.

Un resultado similar se obtiene si, en lugar de utilizar el barniz mencionado, se usa un barniz compuesto de 38% de resina alquídica de 3-isopropilo-6-metilo-3,6-endoetileno- $\Delta^4$ -tetrahidro-ácido ftálico y 1,2-diol propánico, 24% de ácido oléico y 38% de goma laca.

155.

160.

Las tabletas prensadas, utilizadas como



materia inicial, se pueden obtener, por ejemplo, en la forma siguiente:

- 125 g. de fenilo-ciclohexilo-oxi-ácido acético-dimetilamino-éster etanólico-bromometilato se mezclan homogéneamente con 850 g. de lactosa y se tamiza. Se disuelven 25 g. de gelatina en 200 cm<sup>3</sup> de agua, se añaden 75 g. de fécula de trigo y se hace engrudo. Al engrudo se incorporan 550 g. de fécula de trigo. A continuación se granula, a través de un tamiz, y se seca el granulado. Añadiendo 12,5 g. de estearato de magnesio, 200 g. de fécula de maranto y 162,5 g. de talco se sigue elaborando el material en forma usual hasta formar tabletas prensadas de un diámetro de 6 mm. y un peso medio de 80 mg.

EJEMPLO 2.

175. Tabletetas prensadas con un contenido de materia eficaz de 250 mg. de  $\alpha$ -fenilo-ácido etiloglutárico, un diámetro de 10 mm. y un peso bruto de 335 mg., se barnizan, en porciones, con una solución de barniz alcohólico clorofórmico de la composición mencionada en el ejemplo 1, vertido sobre ellas, más adelante por rociado en una caldera de grageado. Entre las diferentes aplicaciones de barniz se deberá espolvorear con pequeñas cantidades de polvo de grageado para evitar que las tabletetas prensadas se peguen. Se trata con solución de barniz hasta que las tabletetas prensadas secas tengan un peso de 425 mg. habiendo quedado demostrado por la práctica que el grosor de la capa de barniz es de 200  $\mu$   $\pm$  10%.
- Ahora se sigue grageando en forma usual, con una suspensión de goma arábiga-azúcar-talco hasta obtener un peso bruto de 545 mg. y finalmente se gragea



195. como de costumbre con azucar. La materia activa dentro del núcleo protegido por el barniz resistente al jugo gástrico se liberará después de 2 1/2 - 4 horas de haber pasado el pilorus, como se ha demostrado en radiografias en muchas personas donde se hizo la prueba.

EjemPlo 3.

Una determinada cantidad de bolitas de azucar con un peso medio de 50 mg., se tratan en una caldera de grageado con una solución alcohólica de fenilo-ciclo-hexilo-oxi-ácido acético-dimetilamino-éster etanólico-bromoetilato, de manera que, finalmente, cada bolita tenga un contenido de 0,25 mg. de esta materia activa. Se extrae de la caldera una cuarta parte de las bolitas obtenidas y se gragean las restantes tres cuartas partes con una solución alcohólica clorofórmica de 50% de resina alquídica de 3-isopropilo-6-metilo-3,6-endoetileno- $\Delta^4$ -tetra-hidro-ácido ftálico y glicol, 17% de ácido linólico (ácido 9,12-octadecadiénico) y 33% de goma laca, hasta que las capas de laca, aplicadas por igual y secas sobre las bolitas, tengan un grosor de aproximadamente 60  $\mu$ , lo que corresponde a una resistencia de unos 30 minutos en jugo gástrico artificial. A continuación se extrae la segunda cuarta parte de bolitas y el resto se sigue elaborando en forma similar con barniz resistente a los jugos gástricos, hasta que el grosor de la capa sea de 110  $\mu$  lo que corresponde a un tiempo de resistencia de aproximadamente 1 hora en jugo gástrico artificial, A continuación se retira el tercer cuarto de las bolitas barnizadas de la caldera de grageado y se barniza el restante cuarto, en forma usual, hasta que la capa de barniz tenga un grosor de 160  $\mu$  lo que correspon-



de a aproximadamente un tiempo de resistencia de 2 horas en el jugo gástrico artificial a 37°.

225. Las bolitas sin revestimiento, así como las bolitas con los diferentes grosores de revestimiento se mezclan y se introducen en cápsulas u obleas de gelatina natural o endurecida o fécula, pudiéndose graduar la proporción cuantitativa del material activo al tipo de efecto deseado.

EJEMPLO 4.

230. Con fécula, gelatina, lactosa,  $\alpha$ -fenilo-d-piperidilo-(2) éster etílico de ácido acético-hidrocloreuro y poca agua se prepara, de la manera usual, un granulado, que por cada 10 g. de granulado seco contenga 10 mg. de materia activa. Se reparte a continuación el granulado en varias porciones, de las cuales una se deja sin barnizar.

235. Una segunda parte se provée con una capa delgada resistente a los jugos gástricos en la forma siguiente:

240. 100 g. de granulado se elaboran con una solución alcohólica clorofórmica del barniz descrito en el Ejemplo 1, que contiene en total 7,5 g. de partes resinosas sólidas, en manera tal que el granulado obtenido de esta manera tenga un tiempo de resistencia de aproximadamente 30 minutos en jugos gástricos artificiales de 37°. Una tercera parte del granulado, por ejemplo 100 g.

245. se barniza con una solución de barniz que en total contenga 12,5 partes de resina sólida. El granulado obtenido de esta manera tiene un tiempo de resistencia de aproximadamente 2 horas en los jugos gástricos artificiales de 37°. Finalmente se elabora una cuarta parte del granulado, por ejemplo 100

250. g. con una solución alcohólica clorofórmica del mencionado



225530

barniz que en total contenga 18 partes sólidas de resina.

El granulado así tratado tiene una resistencia de aproximadamente 4 horas en los jugos gástricos artificiales de 37°. Se mezclan ahora los granulados sin barnizar con los de diferente grosor de revestimiento y se llenan con ellos cápsulas o cualquier otro recipiente donde se puede ajustar la cantidad de las diferentes partes, así como la cantidad de materia activa, a las diferentes necesidades fisiológicas.

255.

Mezclas de granulados análogas se obtienen si, en lugar del barniz mencionado, se utiliza uno compuesto de 55% de resina alquídica de 3-isopropilo-6-metilo-3,6-endoetileno- $\Delta^4$ -tetrahidro-ácido ftálico y glicerina, 16,7% de ácido linolénico y 28,3% de goma laca.

260.

EJEMPLO 5.

265.

Se barniza una parte de un granulado obtenido, por ejemplo, como en el ejemplo 1, con una solución alcohólica clorofórmica de un barniz compuesto de 45% de resina alquídica de 3,6-endometileno- $\Delta^4$ -tetrahidro-ácido ftálico y glicol, 15% de ácido oléico y 40% de goma laca, donde el grosor de la capa del barniz se puede nuevamente adaptar a la resistencia en el estómago y en el intestino con el barniz objeto de esta invención. A continuación se provee el granulado barnizado con las demás materias auxiliares para la fabricación de tabletas como materias deslizantes, de relleno, dispersores, etc. y de acuerdo con el principio de "Layered Tablets" se prepara una tableta de varias capas.

270.

275.

Los granulados pueden contener, opcionalmente, la misma materia activa o diferentes materias activas, para lo cual, preferentemente, una capa se compondrá de un granulado revestido con un barniz más resistente a los jugos gástricos,

280.

otra capa de un granulado con barniz menos resistente a



estos jugos, mientras que otra capa de la tableta se compondrá de un granulado que no haya sido tratado con el barniz objeto de esta invención.

285. En lugar del barniz descrito en este ejemplo, se puede utilizar tambien un barniz compuesto de 60% de resina alquídica de 3-isopropilo-6-metilo-3,6-endoetileno- $\Delta^4$ -tetrahidro-ácido ftálico y glicol, 10% de ácido oléico y 30 % de goma laca.

EJEMPLO 6.

290. 1 kg, de materia activa, por ejemplo 2-(N-fenilo-N-bencilo-aminometilo)-imidazolina-hidrocloruro se mezclan homogéneamente con 3 kg. de lactose y 4/5 de la mezcla se extiende en una capa fina. Con una pistola se rocian 100 g. de la solución de barniz descrita en el ejemplo 1 que se ha diluido con 250 cm<sup>3</sup> de alcohol, sobre la mezcla, durante lo cual hay que cambiar a menudo la posición de la capa.

295. A continuación se seca en un armario de vacío o secador de circulación a 40-50° y el material aglutinado se vuelve a separar mediante un molino de golpes o pasadores. El polvo se trata con barniz, como antes se ha descrito, retirando cada vez 1/5 del polvo ya barnizado hasta conseguir tiempos de resistencia a los jugos gástricos artificiales de aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 - 2 horas, así como de dos horas.

300.

305. Con la mezcla adecuada de polvo no barnizado ligeramente barnizado y fuertemente barnizado se consigue que la substancia activa, al ser ingerida, parcialmente sea absorbida inmediatamente, parcialmente ya en el estómago y parcialmente una vez se encuentre en el intestino.

310. Los polvos mezclados sin barnizar y los



barnizados con diferentes grosores se introducen en cápsulas. Pero tambien se pueden seguir elaborando en forma conocida en granulados o en tabletas o grageas.

N O T A

315.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo

320.

que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de un vehículo para medicamentos"; caracterizándose por lo siguiente:

325.

1<sup>a</sup>.- Procedimiento de obtención de un vehículo para medicamentos, de aplicación peroral, caracterizándose porque una cantidad cualquiera determinada de una materia activa está provista de un revestimiento de barniz sólido, no quebradizo, que contiene una resina alquídica de un ácido endoalquileno-tetrahidroftálico y un alcohol multivalente, un ácido graso líquido, insaturado alto y goma laca.

330.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizándose porque el barniz contiene una resina alquídica de un ácido endoalquileno-tetrahidro-ftálico y un alcohol bivalente, un ácido graso líquido, insaturado, alto y goma laca.

335.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup>, caracterizándose porque el barniz contiene una resina alquídica de un ácido endoalquileno-tetrahidroftálico y un alcohol bivalente, ácido oléico y goma laca.

340.



345. 4<sup>o</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 3<sup>a</sup>, caracterizándose porque el barniz contiene una resina alquídica de 3-isopropilo-6-metilo-3,6-endoetileno- $\Delta^4$ -tetrahidro-ácido ftálico y glicol, ácido oléico y goma laca.
- 5<sup>o</sup>.- Procedimiento según reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 4<sup>a</sup>, caracterizándose porque el barniz se compone de resina alquídica en proporción de 35-65%, ácido graso 10-25% y 25-40% de goma laca.
350. 6<sup>o</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 5<sup>a</sup>, caracterizándose porque el barniz se compone de aproximadamente 50% de resina alquídica, de 3-isopropilo-6-metilo-3,6-endoetileno- $\Delta^4$ -tetrahidro-ácido ftálico y glicol, aproximadamente 17% de ácido oléico y aproximadamente 33% de goma laca.
355. 7<sup>o</sup>.- Procedimiento según reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 6<sup>a</sup>, caracterizándose porque el núcleo de materia activa está provisto con el mencionado revestimiento de barniz.
- 8<sup>o</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 7<sup>a</sup>, caracterizándose porque sobre la capa de barniz que cubre la materia activa, se encuentra otra capa de materia activa.
360. 9<sup>o</sup>.- Procedimiento según reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 6<sup>a</sup>, caracterizándose porque granulado y/o polvo de sustancia activa está provisto del mencionado barniz,
365. 10<sup>o</sup>.- Procedimiento según reivindicaciones 1<sup>a</sup> - 6<sup>a</sup> y 9<sup>a</sup>, caracterizándose porque se encuentran mezclados entre sí granulado y/o polvo de sustancia activa, cuyos revestimientos de barniz tienen diferente espesor.
370. 11<sup>o</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones

13 DIC 1941  
5 CENTIMOS  
6  
CASA REAL NOT.

- 14 -

225530

1ª - 6ª y 9ª - 10ª caracterizándose porque además de las partes revestidas contienen también materia activa libre de barniz.

375. 12ª.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizándose porque una cantidad cualquiera determinada de un agente activo se provee con un revestimiento de barniz sólido, no quebradizo, que contiene una resina alquídica de un ácido endoalquileno-tetrahidroftálico y un alcohol polivalente, un ácido graso líquido, insaturado, alto y goma laca.

380. 13ª.- Procedimiento, según reivindicación 12ª, caracterizándose porque una cantidad cualquiera determinada de un agente activo está provista de un revestimiento de barniz sólido, no quebradizo, que contiene una resina alquídica de un ácido endoalquileno-tetrahidroftálico y un alcohol bivalente un ácido graso líquido, insaturado, alto y goma laca.

385. 14ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 12ª y 13ª, caracterizándose porque una cantidad cualquiera determinada de agente activo está provista de un revestimiento de barniz sólido, no quebradizo, que contiene una resina alquídica de un ácido endoalquileno-tetrahidroftálico y un alcohol bivalente, ácido oleico y goma laca.

390. 15ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 12ª - 14ª, caracterizándose porque una cantidad cualquiera determinada de agente activo está provista de un revestimiento de barniz sólido, no quebradizo, donde el barniz contiene una resina alquídica de 3-isopropilo-6-metilo-3,6-endoetileno- $\Delta^4$ -tetrahidro-ácido ftálico y glicol, ácido oléico y goma laca.

395. 400.



405. 16<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 12<sup>a</sup> - 15<sup>a</sup>, caracterizándose porque una cantidad cualquiera, determinada de agente activo está provista de un revestimiento de barniz sólido, no quebradizo, donde el barniz se compone de 35-65% de resina alquídica, 10-25% de ácido graso y 25-40 % de goma laca.

410. 17<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 12<sup>a</sup> - 16<sup>a</sup>, caracterizándose porque una cantidad cualquiera determinada de agente activo está provista de un revestimiento de barniz sólido, no quebradizo, donde el barniz se compone de aproximadamente 50% de resina alquídica de 3-isopropilo-6-metilo-3,6-endoetileno- $\Delta^4$ -tetrahydro-ácido ftálico y glicol, aproximadamente 17% de ácido oléico y aproximadamente 33% de goma laca.

415. 18<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 12<sup>a</sup> - 17<sup>a</sup>, caracterizándose porque se obtiene un núcleo de materia activa provisto del mencionado revestimiento de barniz,

420. 19<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 12<sup>a</sup> - 18<sup>a</sup>, caracterizándose porque sobre la capa de barniz de revestimiento que cubre el núcleo de materia activa, se encuentra otra capa de materia activa.

425. 20<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 12<sup>a</sup> - 17<sup>a</sup>, caracterizándose porque el granulado y o polvo de sustancia activa está provisto del barniz mencionado.

430. 21<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicaciones 12<sup>a</sup> - 17<sup>a</sup> y 20<sup>a</sup>, caracterizándose porque el granulado y/o polvos de sustancia activa están provistos del mencionado barniz cuyo revestimiento de barniz tiene diferentes espesores.



- 16 - 225530

435. 22<sup>a</sup>.- Procedimiento de obtención de un vehículo para medicamentos, según lo especificado en las reivindicaciones 12<sup>a</sup> - 17<sup>a</sup> y 20<sup>a</sup> - 21<sup>a</sup>, caracterizándose porque además de las partes revestidas de barniz contienen partes de materia activa libre de barniz.

23<sup>a</sup>.- Procedimiento de obtención de un vehículo para medicamentos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

C. I. B. A., Société Anonyme.

13 DIC 1955

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET  
P. P.