

AÑO 1.958

Expediente núm.

244650



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por **20** años, en España

a favor de

FABRIK BAYEY Aktiengesellschaft, de nacionalidad

Alemana domiciliado en **LEVERKUSEN (Alemania)**

calle de núm.

por:

Procedimiento para la obtención de medicamentos aplicables por vía oral con acción protraída*

Nº 10542

Agente Sr. **Fernandez Candelas.**



244659

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de invención a nombre de:
FARBENFABRIKEN BAYER Aktiengesellschaft, de
nacionalidad alemana, domiciliada en LEVER-
HUSEN, (Alemania); por "PROCEDIMIENTO PARA
LA OBTENCIÓN DE MEDICAMENTOS APLICABLES POR
VIA ORAL CON ACCION PROTRAIDA".

.....ooOOOoo.....

Los medicamentos aplicables por vía oral con acción
protraída se obtienen por regla general proveyendo los ele-
mentos medicinalmente activos con capas de una sustancia pro-
tectora, las cuales dejan libres las sustancias activas con
5 retardo poco a poco. Como sustancias protectoras se emplean
generalmente sustancias lipófilas, como grasas, ceras, dado
el caso en combinación con emulsionadores.

Pero estas cubiertas protectoras adolecen de diver-
sos inconvenientes. No permiten, por ejemplo, combinarse con
10 ellas más que sustancias activas muy determinadas, mientras que
no lo permiten con otras muchas. Muchas sustancias activas, por
ejemplo el ácido acetilsalicílico, pierden su actividad a conse-
cuencia de su reacción química recíproca con las sustancias
protectoras. Otras forman con estas sustancias protectoras



15 disoluciones de suerte que no se garantiza la cesión retar-
dada de la sustancia activa. Otro inconveniente se halla
en que las grasas constituyen sustancias de bajo peso mole-
cular descomponibles fácilmente en el organismo, de suerte
que solo se logra una protección suficiente cuando se apli-
20 ca relativamente mucha sustancia protectora en comparación
con la sustancia activa medicamentosa.

Ahora bien, sorprendentemente se ha descubierto
que pueden obtenerse medicamentos aplicables por vía oral
con acción protraída, gracias preferentemente a que se com-
25 binan las sustancias activas con policarbonatos lineales
de elevado peso molecular, particularmente con aquellos a
base de dioxidiarilalcanos.

Estos policarbonatos se prestan particularmente
por diversos motivos como sustancias protectoras para sus-
30 tancias medicinalmente activas. Permiten combinarse prácti-
camente con todas las sustancias activas en cuestión, pues
no contienen grupos reaccionables en las condiciones de la
elaboración, almacenaje y aplicación y, prescindiendo de
algunos disolventes especiales, solo son por regla general
35 muy poco o nada solubles. Fisiológicamente son inofensivos,
se toleran bien y carecen de color, olor y sabor. Por efecto
de su elevada resistencia a los influjos químicos y bioló-
gicos, se logra un efecto protraído más seguro ya con can-
tidades relativamente pequeñas. Además la duración de la
40 actividad de las sustancias activas puede regularse cómoda
y seguramente gracias a la relación de las sustancias emplea-
das entre sí y gracias a su elaboración en determinadas for-
mas de medicamentos.



244650

Pueden obtenerse policarbonatos adecuados de la clase indicada por ejemplo de:

Dioxidiarilalcanos según el procedimiento de la patente española Nº 217.864 o de mezclas de dioxidiarilalcanos y dioxicombinaciones alifáticas, cicloalifáticas o aromáticas según el procedimiento de la patente española Nº 227.058 o en general de mezclas de por lo menos una dioxicombinación alifática o cicloalifática y por lo menos de una dioxicombinación aromática, o de éteres dioxidiarílicos o de mezclas de éteres dioxidiarílicos y otras dioxicombinaciones o de sulfuros dioxidiarílicos o de mezclas de sulfuros dioxidiarílicos y otras dioxicombinaciones.

Una forma de ejecución del procedimiento según el invento consiste por ejemplo en concentrar por evaporación disoluciones o suspensiones de mezclas de sustancia activa y de policarbonatos por métodos conocidos, por ejemplo por secado mediante rociado. El material finamente disperso así obtenido puede emplearse seco o también por ejemplo en forma de una suspensión acuosa. Además, las mezclas de sustancia activa pueden mezclarse íntimamente con disoluciones, dispersiones o emulsiones de los policarbonatos y ponerse en forma de granulados de un modo conocido, eliminar los disolventes o dispersores y trabajar luego las masas en pildoras, tabletas o grajeas. Finalmente los granulados conteniendo la sustancia activa pueden también proveerse de cubiertas o capas de policarbonato. Así especialmente los granulados de materiales inertes absorbentes, por ejemplo los silicatos o carbones que contienen las sustancias activas, pueden rociarse con disoluciones o dispersiones de los policarbonatos y dejarse secar.



244659

14 OCT

Ejemplo 1.

Se preparan grajeas de medicamentos con los siguientes elementos:

- 75 750 g de acetilbromodietilacetilcarbamida
- 300 g de policarbonato de 2,2-(4,4'-dioxidifenil)-butano
- 50 g de parafina líquida
- 80 900 g de bolus alba
- 200 g de fécula de maíz
- 90 g de talco
- 10 g de estearato de magnesio

El policarbonato se disuelve en unos 1800 cc de cloruro de metileno y a continuación la parafina líquida y la acetilbromodietilacetilcarbamida, dado el caso calentando ligeramente. Con esta disolución se trabaja bien poco a poco el bolus en una caldera agitadora o amasadora calentada a 50°. El conjunto se mezcla íntimamente hasta que el disolvente se evapora en alto grado y se origina una masa granulable. La masa se criba por un tamiz con un ancho de mallas de 3 mm y el granulado originado se seca completamente a 50° en un armario secador al vacío. El granulado seco se tamiza por un tamiz con un ancho de mallas de 1,5 mm y luego se mezcla muy íntimamente con la fécula de maíz, con el talco y el estearato de magnesio. De la mezcla ya prensable se obtienen por presión tabletas (=núcleos) abombadas con un diámetro de 9 mm y un peso de 0,230 g.

Sobre estos núcleos se ha de aplicar luego la mis-



244659, 14 OCT

100 ma cantidad de sustancia activa que ha de actuar inmediatamente, según los métodos conocidos con auxilio de una disolución a 10% de gelatina y jarabe simple. Inmediatamente los trozos se grajean definitivamente del modo usual. El peso final de la grajea es de 0,600 g.

105 Ejemplo 2.

Otras grajeas de medicamentos se preparan con los siguientes elementos:

- 400 g de ácido silícico altamente disperso
- 200 g de fécula de maíz.
- 110 150 g de bolus alba.
- 250 g de ácido feniletilbarbitúrico.
- 150 g de fécula nativa
- 100 g de policarbonato de 2,2-(4,4'-dioxidifenil)-propano
- 115 20 g de ftalato dioctilo
- 420 g de fécula de maíz
- 100 g de talco
- 10 g de estearato de magnesio

La fécula nativa se revuelve con 750 cc de agua destilada y luego se calienta al baño maría hasta que se origina una disolución casi clara. Con esta disolución se trabajan bien en una amasadora el ácido feniletilbarbitúrico, el ácido silícico altamente disperso, la fécula de maíz y la bolus alba. La mezcla humedecida se tritura groseramente y se seca a 40° durante unas 10 horas en un armario secador y con circulación de air

120

125

244658
21859



14 OCT

Los trozos secos se trituran groseramente con auxilio de un ra-
llador con instalación de tamiz de 3 mm y el granulado obtenido
se tamiza por un tamiz con un ancho de mallas de 2 mm. Luego se
separan las porciones finas con auxilio de un tamiz con un
130 ancho de mallas de 1,0 mm. El granulado obtenido se seca en
un armario secador al vacío a 50° hasta que el contenido de
humedad es inferior a 1%. Sobre el granulado puesto en una
caldera grapeadora rotatoria se rocía o proyecta lentamente
la disolución del policarbonato y del dioctilftalato en unos
135 600 cc de cloruro de metileno y 300 cc de 1,2-dicloro-etile-
no, eliminándose preferentemente entre tanto los disol-
ventes por secado en un armario secador al vacío a 60°. La di-
solución de policarbonato se aplica hasta que el peso del
granulado secado ha aumentado en unos 120 g. El granulado así
140 obtenido se tamiza por un tamiz con un ancho de mallas de 1,5
mm y luego se mezcla intimamente con el resto de la fécula de
maíz, talco y estearato de magnesio. De la mezcla preparada
para el prensado se prensan tabletas abombadas (= núcleos)
de un diámetro de 9 mm y un peso de 0,200 g.
145 La ulterior elaboración de los núcleos se realiza
como en el ejemplo 1.

----- N O T A -----

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la obtención de medicamentos
150 aplicables por vía oral con acción protraída, caracterizado
porque, hechos de sustancias activas y sustancias protectoras,
las sustancias activas se combinan con policarbonatos lineales
de elevado peso molecular, particularmente con aquellos a base
de dioxidiarilalcanos.



244659 14 OCT

155 2.- Procedimiento según lo reivindicado en el
punto 1, caracterizado porque las sustancias activas o las
mezclas que contienen sustancias activas se mezclan en es-
tado finamente disperso con los policarbonatos, se envuel-
ven con ellos o se envuelven los policarbonatos con los
160 granulos que contienen las sustancias activas.

3.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE MEDICAMEN-
TOS INIECCIONALES POR VIA ORAL CON ACCION PROLONGADA.

Tal como se describe y reivindica en la presente
memoria Descriptiva que consta de siete hojas escritas a
165 máquina por una sola cara.

Madrid, 14 de Octubre de 1.968

Carlos J. J. J.