

AÑO 1959

Expediente núm.



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

247237

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por WILHELM BAÑOS, en España

a favor de

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED,

de nacionalidad

corporación domiciliado en 183-193 Easton Road, London E.C. 1, Inglaterra.

por:

«MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE COMPLEJOS DE ACCIÓN PROTEOLITICA»

Nº 12993

Agente Sr. ELZBURG

P.- 17.916.-

MPJ/CMS/A 91

REHECHA I.



24 7237

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra, por: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE GRANULOS DE ACCION PROLONGADA".

El presente invento se refiere a nuevas preparaciones farmacéuticas de acción prolongada para la administración por vía oral.

Es bien sabido en la práctica de la farmacia que las preparaciones farmacéuticas cuya acción está retrasada o es notable
5 solamente en determinadas regiones del aparato digestivo, pueden obtenerse recubriendo masas del medicamento apropiado con materiales como por ejemplo el acetato ftalato de celulosa.

Se ha descubierto ahora que puede obtenerse una acción pro-
10 longada con una preparación farmacéutica nueva que comprende alrededor de cada masa de medicamento un revestimiento que sea per-

24 7237



meable para el medicamento en solución y a través del cual se deje en libertad el medicamento.

De acuerdo con el presente invento, en uno de sus aspectos, la masa de medicamento es un gránulo del medicamento y el recubrimiento permeable comprende una sustancia no tóxica, impermeable, formadora de película, que sea muy débilmente soluble en los líquidos digestivos del aparato digestivo y una sustancia que sea fácilmente soluble en los fluidos digestivos del aparato digestivo. De preferencia, ambas sustancias son solubles en disolventes orgánicos. La sustancia fácilmente soluble es conveniente que sea también un plastificante de la sustancia formadora de películas del revestimiento y se halla presente de preferencia en un 5% a 30% en peso del revestimiento. Se ha descubierto que cuando se administran dichos gránulos recubiertos o preparaciones farmacéuticas que contengan dichos gránulos recubiertos, la sustancia fácilmente soluble se disuelve gradualmente por los fluidos digestivos del aparato digestivo y el medicamento se separa fácilmente a través del revestimiento, teniendo los gránulos una acción prolongada.

La sustancia formadora de películas puede ser natural, modificada o sintética o una mezcla de éstas, por ejemplo, colofonia, sandárica o resinas plásticas, éteres de celulosa, éteres de celulosa y éteres mixtos, éteres polivinílicos, polímeros acrílicos, polímeros de poliestireno y polímeros de poliamida.

La sustancia fácilmente soluble puede ser una o más de las siguientes: un polietilen-glicol, un derivado de polioxietilen-sorbitan, un sulfosuccinato sódico, un hidrato de carbono como la fructosa, sorbita, un glicol, glicerina, un derivado polivinílico soluble en agua.

Los gránulos del medicamento se preparan por cualquiera

24 7237



de los métodos bien conocidos en la práctica de la farmacia. El medicamento pulverizado se granula normalmente con una solución que produzca un gránulo estable, coherente. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico puede granularse con alcohol etílico o con una solución de acetato de celulosa en acetona. Cuando la dosis del medicamento sea pequeña, puede utilizarse un diluyente adecuado. Por ejemplo, el clorhidrato de efedrina puede diluirse con sacarosa o lactosa antes de granularlo.

Los gránulos se recubren haciéndolos girar en un recipiente ordinario de recubrimiento y pulverizando una solución de la sustancia formadora de películas y de la sustancia fácilmente soluble sobre ellos, secando cuando fuese necesario. El disolvente puede ser cualquier disolvente orgánico fácilmente volátil.

Los gránulos de acción prolongada puede presentarse para su administración directamente en forma de gránulos, o bien en cápsulas o sellos o pueden comprimirse en forma de tabletas.

Los gránulos recubiertos pueden mezclarse con gránulos sin recubrir del medicamento o de una sustancia terapéuticamente inerte o de ambas, con o sin agentes desintegrantes y lubricantes, y comprimirse en forma de tabletas. Los gránulos sin recubrir proporcionan una forma inmediata del medicamento y protegen asimismo los gránulos recubiertos de su deterioro cuando se comprimen. Los gránulos inertes pueden estar formados por materiales inocuos como la lactosa, sacarosa, glucosa, fosfato dicálcico o cualquier otro material utilizado normalmente como carga en la fabricación de tabletas.

El presente invento, en otro de sus aspectos, comprende, pues, tabletas que contengan los gránulos de acción prolongada y los métodos de preparación de los gránulos de acción prolongada y de las tabletas.



247237

El invento se describirá ahora mediante los ejemplos siguientes:

EJEMPLO I

- 5 Acido acetilsalicílico (4000 g) en forma de polvo de 80 mallas se granuló con alcohol etílico (750 ml) y los gránulos húmedos se tamizaron a 20 mallas y se secaron a 50°C. Los gránulos secos se tamizaron hasta 20 mallas y se apartaron los menores de 22 mallas.
- 10 Los gránulos (2500 g) se colocaron en un recipiente ordinario de recubrimiento y mientras éste se hizo girar, los gránulos se pulverizaron intermitentemente con una solución (8 litros) formada por:
- | | | |
|----|--------------------------|------|
| | Etil-celulosa | 6% |
| 15 | Poli-etilen-glicol 1000 | 1,5% |
| | Alcohol industrial hasta | 100% |
- Los gránulos se secaron cada vez después de aplicar 500 ml de la solución.
- 20 Los gránulos contenían finalmente 17% en peso de los materiales de recubrimiento.
- 25 Gránulos recubiertos (2.080 g), gránulos solubles sin recubrir de ácido acetilsalicílico (1.305 g), fécula de patata (182 g) y estearato magnésico (18 g) se mezclaron y se comprimieron en tabletas (0,717 g), de modo que cada tableta contenga 0,16 g de ácido acetilsalicílico en forma soluble sin recubrir y 0,32 g en la forma recubierta.
- 30 Cuando las tabletas se extrajeron en forma continua con soluciones ácidas (N/20 HCl), neutra (NaCl al 0,9%) y alcalina (NaHCO₃ al 1,5%), el ácido acetilsalicílico se liberó en la forma que sigue:

24 7237



<u>Solución</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Porcentaje</u> <u>Partida 1</u>	<u>liberado</u> <u>Partida 2</u>
Acida	1 hora	33,4	38,1
Acida	2 "	13,1	10,4
5 Acida	3 "	8,0	6,9
Neutra	4 "	8,5	5,6
Neutra	5 "	6,0	6,4
Alcalina	6 "	6,1	8,1
Alcalina	7 "	8,0	8,3
10 Alcalina	8 "	5,5	3,7

EJEMPLO II

Clorhidrato de efedrina (500 g), cloruro sódico (750 g), y sacarosa (750 g) se granularon con agua (100 ml), y los gránulos húmedos se tamizaron a 20 mallas y se secaron a 50°C. Los 15 gránulos secos se tamizaron por 20 mallas y se eliminaron los fines inferiores a 30 mallas.

Los gránulos (1.500 g) se colocaron en un recipiente de recubrimiento y mientras éste se hizo girar, se pulverizaron in-
termitentemente con una solución (5 litros) formada por:

20	Acetato de celulosa	6%
	Poli-etilen-glicol 1000	1,5%
	Monolaurato de polioxietilen- -scbitan	0,15%
	Acetona hasta	100%

25 Los gránulos se secaron a intervalos.

Los gránulos contenían finalmente 20,4% en peso de los ma-
teriales de recubrimiento.

Gránulos recubiertos (800 g), gránulos sin recubrir de clor-
hidrato de efedrina (320 g), fécula de patata (110 g) y estearato
30 magnésico (10 g) se mezclaron y comprimieron en tabletas (0,124 g),



247237

de modo que cada tableta contuviera 32,4 mg de clorhidrato de efedrina en forma sin recubrir y 64,8 g de clorhidrato de efedrina en forma recubierta.

EJEMPLO III

5

Acido acetilsalicílico (15.000 g) en forma de polvo de 80 mallas se granuló con alcohol etílico (2.800 ml) y los gránulos húmedos se tamizaron por un tamiz de 20 mallas y se secaron a 50°C. Los gránulos secos se tamizaron a 20 mallas y se separaron los más finos de 22 mallas.

Estos gránulos (10.000 g) se colocaron en un recipiente de recubrimiento ordinario y mientras éste se hizo girar, se pulverizaron intermitentemente con una solución (30 litros) formada por:

15	Etil-celulosa	6,0%
	Dioctil-sulfosuccinato sódico	1,5%
	Alcohol industrial hasta	100%

Los gránulos se secaron a intervalos.

20 Los gránulos contenían finalmente 15% en peso de los materiales de recubrimiento.

p-etoxiacetanilida (11.000 g) en forma de polvo de 80 mallas y metilteobromina (2.200 g) en forma de polvo de 80 mallas se mezclaron y granularon con alcohol etílico (2,0 litros) y los gránulos húmedos se tamizaron a 20 mallas y se secaron a 50°C. Los gránulos secos se tamizaron a 20 mallas y se separaron los finos por debajo de 22 mallas.

30 Estos gránulos (8.800 g) se colocaron en un recipiente de recubrimiento ordinario, y mientras éste se hizo girar, se pulverizaron intermitentemente con una solución (26,5 litros) formada por:

247237



Etil-celulosa	6,0%
Diocetil-sulfosuccinato sódico	1,5%
Alcohol industrial hasta	100,0%

5 Los gránulos se secaron a intervalos.

Los gránulos contenían finalmente 15% en peso de los materiales de recubrimiento.

Los gránulos recubiertos de ácido acetilsalicílico (8.000 g) gránulos recubiertos de p-etoxiacetanilida y metilteobromina, 10 (6.857 g), gránulos de ácido acetilsalicílico sin recubrir (3.400 g), gránulos sin recubrir de p-etoxiacetanilida y metilteobromina (2.914 g), fécula de patata (10,52 g) y estearato magnésico (210,5 g) se mezclaron y se comprimieron dando tabletas (0,749 g) de forma que una tableta contuviera 0,2270 g de ácido acetilsalicílico, 0,162 g de p-etoxiacetanilida y 0,0324 g de metilteobromina, todo en la forma recubierta, y 0,1135 g de ácido acetilsalicílico, 0,081 g de p-etoxiacetanilida y 0,0162 g de metilteobromina, todo en forma sin recubrir. 15

EJEMPLO IV

20

Acido acetilsalicílico (15.000 g) en forma de polvo de 80 mallas, p-etoxiacetanilida (10.714 g) en forma de polvo de 80 mallas y metilteobromina (2.143 g) en forma de polvo de 80 mallas se mezclaron y comprimieron dando productos duros, que se trituraron y tamizaron a 20 mallas separando los finos menores de 22 mallas. 25

Los gránulos así formados se colocaron en un recipiente ordinario de recubrimiento y, mientras éste se hizo girar, se pulverizaron con una solución (55 litros) formada por:

247237

ABH.



Etil-celulosa 6,0%
Dioctil-sulfosuccinato sódico 1,5%
Alcohol industrial hasta 100,0%

Los gránulos se secaron a intervalos.

5 Los gránulos contenían finalmente 15% en peso del material recubierto.

Gránulos recubiertos (14.740 g), gránulos sin recubrir (6.265 g), fécula de patata (1.050 g) y estearato magnésico (210 g) se mezclaron y comprimieron dando tabletas (0,748 g) de forma que una tableta contuviera 0,2270 g de ácido acetilsalicílico, 0,1620 g de p-etoxiacetanilida y 0,0324 g de metilteobromina, todos en forma recubierta, y 0,1135 g de ácido acetilsalicílico, 0,0810 g de p-etoxiacetanilida y 0,0162 g de metilteobromina, todos en forma sin recubrir.

15 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, con fecha 18 de febrero de 1958, bajo el número 5233/58, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

25 12. - Un método para la preparación de gránulos de acción prolongada de un medicamento, que comprende el recubrimiento de los gránulos de medicamento con una composición que contiene una sustancia no tóxica, impermeable, formadora de película que sea muy débilmente soluble en los fluidos digestivos del aparato digestivo.

30



22. - Un método como el reivindicado en la reivindicación 1, en el que la sustancia fácilmente soluble es un plastificante de la sustancia formadora de película.

5 32. - Un método como el reivindicado en las reivindicaciones 1 o 2, en el que la sustancia fácilmente soluble se halla presente en un 5 a 30% en peso del recubrimiento.

42. - Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sustancia formadora de película es etil-celulosa y la sustancia fácilmente soluble es polietilen-glicol 1000.

52. - Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la sustancia formadora de película es acetato de celulosa y la sustancia fácilmente soluble es una mezcla de polietilen-glicol 1000 y monolaurato de polioxietilen sorbitan.

62. - Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la fase posterior de comprimir los gránulos de acción prolongada en tabletas.

72. - Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende las fases posteriores de mezclar los gránulos de acción prolongada con gránulos sin recubrir del medicamento o de una sustancia terapéuticamente inerte o de ambos, y comprimir la mezcla en tabletas.

82. - Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el medicamento comprende ácido acetil-salicílico.

92. - Un método como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el medicamento comprende clorhidrato de efedrina.

30 102. - Un método como el reivindicado en cualquiera de las



247237

reivindicaciones 1 a 7, en el que el medicamento comprende p-
etoxiacetanilida.

112. - Un método para la preparación de gránulos de ac-
ción prolongada.

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

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por
una sola de sus caras.

Madrid,

23 APR 1959
P.A.