



248340

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a

la solicitud de

una PATENTE de INVENCIÓN por VELENTS AEROS en ESPAÑA, a favor de Rohm & Haas Company, Entidad norteamericana, residente en Washington Square - PHILADELPHIA, Pennsylvania (U.S.A.),

por

"MÉTODO PARA OBTENER UNA COMPOSICIÓN EN FORMA DE DOSIFICACIÓN ORAL".

INVENTOR: Charles Louis Levesque, de nacionalidad norteamericana.

PRIORIDAD: Sol. norteamericana, Ser. 736.496, del 10-10-58

?)



248340

Esta invención se relaciona con una nueva composición de droga y con un método para la administración de éstas. Más concretamente, se relaciona la invención con una nueva composición de una droga dispersada en plástico y adecuada para su administración oral.

5.-

Se ha reconocido siempre en la ciencia médica que la administración de drogas por vía oral es preferible, habiéndose insistido cada vez más en los años recientes en tal forma de administración. Existen razones por las cuales muchas drogas no pueden ser administradas satisfactoriamente en su forma más sencilla. Por ejemplo,

10.-

la droga puede ser irritante del conducto gastro-intestinal y particularmente del estómago. En segundo lugar, puede ser destruida en el estómago. En tercer lugar, puede ser absorbida con excesiva rapidez, con el consiguiente peligro de una dosificación tóxica, o bien puede ser excretada prematuramente y salir del organismo antes de que pueda obtenerse un efecto terapéutico.

15.-

Se han realizado numerosas tentativas para proporcionar una forma de dosificación que resuelva los problemas expuestos, pero hasta el presente ninguna de ellas ha resultado enteramente satisfactoria. Por ejemplo, se han aplicado durante muchos años recubrimientos entéricos a una amplia variedad de drogas en un intento de protegerlas contra las secreciones gástricas o de proteger al estómago contra el áspero efecto de la droga. Para los recubrimientos entéricos se han empleado muchos tipos de materiales, todos los cuales están ideados para que ofrezcan resistencia a las secreciones gástricas, pero han de ser rápidamente desintegradas en el conducto intestinal a fin de que la droga resulte eficaz. En cada caso el recubrimiento entérico está destinado a su destrucción o separación en el conducto intestinal. Los recubrimientos entéricos, comúnmente dependen en su preparación de algún tipo de acción química o reacción para su desintegración.

20.-

25.-

30.-

Otra clase de recubrimientos protector para los medicamen-



248340

5.- tos es el tipo conocido por recubrimientos de desintegración retardada. En estos recubrimientos se emplea una clase de materiales que se disuelven o desintegran lentamente al pasar de la tableta a través del estómago e intestino, utilizándose una determinada cantidad de recubrimiento destinada a permitir el desprendimiento de la droga después de cierto período de tiempo en el organismo. Debido a las enormes diferencias de funcionamiento del mecanismo gastro-intestinal en las diferentes personas, el recubrimiento de desintegración retardada no actúa de igual modo en todas ellas, destinándose por el contrario a proporcionar unos resultados basados en el mecanismo del individuo medio.

10.- Una variante de la forma de dosificación de desintegración retardada descrita es aquella en la que las partículas de un medicamento son recubiertas con un número variable de capas de un material que sea eliminado o destruido lentamente por los flúidos gastro-intestinales. En tal forma de dosificación, una porción de la droga posee poco o ningún recubrimiento para un efecto inicial, empleándose recubrimientos delgados para una respuesta inmediata del organismo y otros más gruesos para una respuesta retardada.

15.- 20.- Los recubrimientos de desintegración retardada dependen, como clase, para su desintegración de los efectos de los agentes existentes en los flúidos gastro-intestinales. Las enzimas, solubilizadoras, emulsionadoras de las grasas, existentes en esos flúidos, aceleran la disolución o desgaste de los recubrimientos.

25.- Es, por consiguiente, un objeto principal de la presente invención proporcionar una forma de dosificación oralmente eficaz en la que la droga sea lenta, pero uniformemente desprendida en el organismo.

30.- Otro objeto de la invención es proporcionar una forma de dosificación que desprenda una cantidad eficaz de la droga dentro de

248340



un corto espacio de tiempo después de su ingestión y que continúe desprendiéndola durante un prolongado período.

5.- Otra finalidad de la invención es proporcionar una forma de dosificación oral mediante la cual la droga sea lentamente desprendida por un proceso sustancialmente físico de disolución de la misma en forma de cuerpo sólido e inerte, independientemente del proceso digestivo.

10.- Otros objetos y muchas de las ventajas inherentes de la presente invención se apreciarán con mayor facilidad mediante la siguiente descripción, considerada en relación con los adjuntos dibujos, en los cuales:

La figura 1 es un dibujo esquemático de una tableta comprimida que comprende un portador plástico 10 en el que se dispersan uniformemente partículas de una droga sólida 11.

15.- La figura 2 es un dibujo esquemático que muestra los huecos 12 desde los que la droga es físicamente lixiviada del portador plástico 10 por los flúidos gastro-intestinales después de su ingestión.

20.- La figura 3 es un dibujo esquemático de una tableta completamente lixiviada, que muestra al portador plástico 10 intacto y las cavidades 13 desde las que la droga ha sido lixiviada.

25.- La figura 4 es una perspectiva de una tableta comprimida con partes separadas, en sección transversal, que muestra al portador plástico 10 y las partículas dispensadas de la droga 11. Debe advertirse que algunas de las partículas de la droga se tocan entre sí, según se indica en 14, mientras que otras partículas se hallan presentes en la superficie del portador plástico, como se señala en 15.

La figura 5 es un gráfico que muestra la cantidad acumulativa de droga desprendida durante un período de ocho horas después de su ingestión.

30.- En cumplimiento de los precedentes objetos y de acuerdo

248340



5.- con la práctica de esta invención, se ofrece ahora una combinación de una droga y, si se desea, un excipiente soluble en agua uniformemente dispersado en un cuerpo de material plástico sintético no tóxico. Cuando tal composición entra en contacto con un líquido acuoso, la droga es lixiviada o difundida fuera del cuerpo plástico. La cantidad de droga desprendida en las primeras fases del proceso de lixiviado es suficiente para proporcionar la deseada respuesta farmacológica inicial y la cantidad de droga desprendida seguidamente mantendrá la respuesta farmacológica durante un prolongado período de tiempo. Como la acción desprendedora es enteramente física, en lugar de química, los resultados son fácilmente predecibles.

10.- El término "droga" se emplea aquí en su más amplio sentido, indicando cualquier sustancia o composición que proporcione una réplica farmacológica. Cuando se dice que la droga es soluble en agua, quiere decirse que ha de serlo en líquidos acuosos por lo menos en pequeño grado, pero las drogas que sean fácilmente solubles en agua formarán, naturalmente, el grupo preferente. Como representación de la amplia clase de drogas que pueden administrarse en esta nueva forma de composición, figuran las sales de metanfetamina, el metilsulfato de hexociclo, ácido paraaminobenzoico, efedrina, exnitrato de manitol, anfetamina, sales de eritromicina, sales de penicilina, pentobarbital, fenobarbital, atropina, belladona, teofilina, hormonas sexuales, hidantoínas, trimetadiona, vitaminas solubles en agua tales como la B y la C, benzazolina, azul O de toluidina y drogas relacionadas con todas ellas.

15.- Los plásticos a que se refiere esta invención pueden ser cualquier material sintético resinoso o polimérico que sea sustancialmente inerte a los líquidos gastro-intestinales y que, naturalmente, sea esencialmente no tóxico y pueda ingerirse sin peligro alguno. Puede hacerse referencia a la masa o cuerpo plástico como un portador plástico ingerible oralmente, en el que es dispersada la droga. Es conve-

20.-
25.-
30.-

248340



5.- niente que la droga esté uniformemente dispensada por todo el cuerpo o masa del portador a fin de que se pueda obtener una uniformidad de resultados. En una forma preferente de la invención es conveniente emplear un portador plástico que no sólo sea sustancialmente insoluble en agua sino que además sea excretado sustancialmente intacto, a excepción de la pérdida de la droga en él contenida.

10.- Los polímeros adecuados para este uso han de ser resistentes al flujo, a la aglomeración o "agelotonamiento" a temperaturas susceptibles de producirse en su almacenamiento. Aunque pueden emplearse materiales gomosos, es más fácil la fabricación del producto acabado si el polímero es duro, es decir de una consistencia vítrea o cristalina a la temperatura ambiente. Como la temperatura a que pueden almacenarse los productos farmacéuticos puede ascender hasta 105°F., el punto vítreo de un polímero adecuado no debe ser, preferiblemente, muy inferior a 105°F. El punto vítreo queda definido en "Principles of Polymer Chemistry", de Flory, página 56, Cornell University Press, 1953. Sucin-
15.- tamente, es el punto medio de la región de estrechas temperaturas por encima del cual un polímero amorfo existe en estado viscoso o gomoso y por debajo del cual es duro y relativamente quebradizo.

20.- Hay numerosos polímeros y copolímeros que pueden emplearse satisfactoriamente en esta invención, como resultará evidente para aque-
llos que estén versados en esta materia. Algunos ejemplos de ellos son el polietileno, polimetilmetacrilato, copolímeros de metilmetacrilato y acrilatos de alquilo, polivinilacetato, poliε-caprolactona y simi-
25.- lares. Los monómeros empleados para preparar los copolímeros pueden hallarse presentes en una relación de 60-40 a 40-60.

30.- Los polímeros pueden prepararse sueltos, en solución, sus-
pensión o mediante polimerización de emulsiones. Si se emplea el último método, puede coagularse el polímero en partículas sólidas que puedan mezclarse fácilmente con una droga o ésta pueda agregarse antes de la

248340



coagulación, según se expondrá seguidamente con mayor detalle.

5.- En el procedimiento de la polimerización, es conveniente en algunos casos usar una fase o fases en las que sean eliminadas las impurezas, si las hay. Deben eliminarse el inhibidor, si se usa, monómero o monómeros residuales y cualquier restante iniciador de la polimerización. Los métodos destinados a lograr estos fines son ya conocidos en esta técnica. Incluyendo la destilación en sus diversos aspectos, tales como destilación con vapor o a baja presión, lavado y extracción.

10.- La composición de esta invención puede describirse como poseedora de discretas partículas de una droga dispersada en una matriz de un portador plástico. Esta composición no se distingue de un recubrimiento plástico de tableta en el que aquél rodea por completo a la droga e impide el acceso de líquidos hasta ésta mientras el recubrimiento no sea abierto o destruido. En el presente caso el plástico adopta la forma de un cuerpo perforado con la droga contenida en las cavidades, cuya droga es sin embargo accesible a los líquidos y puede ser extraída del cuerpo plástico mediante una acción de lixiviado o lavado sin afectar materialmente las condiciones físicas del cuerpo plástico.

15.- A fin de que el plástico sea un eficaz portador de la droga, puede ser permeable a los flúidos gastro-intestinales, por lo menos en un pequeño grado suficiente para permitir el lixiviado de gran parte de la droga durante el tiempo que el plástico es retenido por el tipo medio de persona. Debe advertirse que aunque el grado de permeabilidad al agua sea bajo, puede ser sin embargo efectivo; por ejemplo, el polietileno tiene una permeabilidad al agua muy baja y sin embargo, es satisfactorio para su empleo en esta invención.

20.- Se puede añadir cloruro sódico u otro componente o ingrediente soluble en agua para incrementar la permeabilidad al agua de la composición. Entre otros excipientes o coadyuvantes solubles en agua que pueden emplearse figuran la destrosa, acacia, sacarosa, glicoles de

25.-

30.-

243340



polietileno, sorbitol, urea, polivinilpirrolidona, inositol, lactosa, manitol, metocel, cloruro cálcico, pectina y similares.

- 5.- La nueva composición de este invento puede realizarse de diversas maneras, las cuales serán evidentes para los especializados en la técnica de los plásticos. Una forma adecuada es la de mezclar minuciosamente un polvo plástico con la droga en forma cristalina o granular y luego someter la mezcla a calor y presión de modo que el plástico quede convertido en un cuerpo o masa sólida que posea dispersada en ella a la droga. Luego se muele la masa plástica, se corta o se reduce de cualquier otra forma a partículas del tamaño deseado. El tamaño de las partículas es un aspecto importante de la invención, puesto que el grado de difusión o lixiviado de una droga en un plástico determinado será más rápido en una partícula pequeña que en una grande. Es posible, mediante el empleo de proporciones seleccionadas de partículas que tengan diferentes tamaños, llegar a cualquier grado deseado de difusión o lixiviado. Esto es un detalle importante y muy deseable, puesto que permite al confeccionador ajustar el grado de desprendimiento de la droga a una determinada serie de condiciones.

- 20.- Otro método consiste en dispersar la droga en un monómero líquido y polimerizar la masa, logrando así una excelente dispersión de la droga en el plástico, que puede luego reducirse al tamaño deseado. Este método puede variarse usando mezclas de monómeros y añadiendo monómeros polifuncionales, lo que da lugar a un plástico enlazado en cruz, insoluble en muchos disolventes. Por medio de esta última técnica, pueden emplearse en la invención polímeros normalmente solubles en agua y polímeros muy hidrófilos, tales como el ácido poliacrílico.

- 30.- También se toman en consideración otros métodos. Además de la incorporación de la droga mediante molido o mediante mezcla y extrusión de la combinación droga-plástico, una droga de limitada solubilidad en agua puede ser finamente molida y suspendida en un látex o disper-

240340



- 5.- sión acuosa de un plástico apropiado. Luego puede coagularse el látex mediante conocidos procedimientos para producir una "matija" en la que el plástico y la droga estén íntimamente asociados. También, una dispersión o solución de una droga en tal látex puede ser secada mediante pulverización o tamboz y molarre y cribarac al producto sólido para obtener el adecuado producto. En otro método se disuelve el plástico en una solución, dispersándose o disolviéndose la droga en ella y reduciéndose la suspensión o solución a una película mediante conocidas técnicas. La película puede molarre y cribarse en el tamaño adecuado.
- 10.- La cantidad de droga que es suspendida o dispersada en la masa plástica puede variarse a voluntad desde una pequeña, pero significativa, cantidad capaz de ofrecer una réplica farmacológica, hasta el punto de saturación, más allá del cual la composición no poseerá ya sus propiedades características como masa plástica. En un caso se observó
- 15.- que puede emplearse hasta un 90% por peso de droga, basado en el peso total de la composición. Es evidente que la concentración de la droga, el tamaño de las partículas de la composición y la permeabilidad al agua del plástico proporcionan grandes medios de control sobre la réplica de la droga, pudiendo combinarse entre sí de tal forma que se dé al con-
- 20.- feccionador grandes recursos en la preparación de composiciones para las necesidades de cada individuo.
- 25.- La composición de esta invención se administra preferiblemente moliendo o desmenuzando de cualquier otra forma la masa plástica con la droga embutida en ella hasta el deseado tamaño de partículas o variedad de tamaños y mezclando, combinando o incorporando aquélla a un portador farmacéutico. Pueden volverse a combinar las partículas con coadyuvantes para la formación de las convencionales tabletas farmacéuticas.
- 30.- En un método preferente de operación, pueden fundirse la droga, las partículas plásticas individuales y el excipiente soluble en



248340

5.- agua mediante la exposición de las tabletas comprimidas a vapor de acetona hasta que resulten completamente blandas y flexibles. Después de secar la tableta tratada, el plástico forma una red de continuos intersticios a través de toda aquélla, que resiste la desintegración durante su exposición al agua por tiempo prolongado. Tal tratamiento con acetona puede llevarse a efecto a la temperatura ambiente en un recipiente cerrado por un período de unas 24 horas, pero el proceso puede acelerarse si se desea mediante el uso de calor y/o vacío, tal como se describe en una solicitud igualmente pendiente.

10.- Seguidamente se ofrecen unos ejemplos ilustrativos de determinadas variantes específicas detalladas de la invención. Sin embargo no se pretende en modo alguno que tales ejemplos constituyan una limitación del invento.

EJEMPLO I

15.- Se mezclan minuciosamente unas 50 partes por peso de ácido paraaminobenzoico y 50 partes por peso de polietileno, prensándose la mezcla en láminas de un espesor de unas 35 a 75 milésimas de pulgada en hormas a 220-260°F. y con una presión media de 200 a 600 lpc (libras por pulgada cuadrada). Una muestra de 75 milésimas de pulgada de espesor se cortó en trozos de 1 centímetro de longitud (393 milésimas de pulgada) y 8 mp (milésimas de pulgada) de anchura. Otra muestra de 75 mp de espesor se cortó en trozos de 393 mp de longitud y 22 mp de anchura.

20.-
25.- Los estudios de las excreciones en seres humanos que emplearon la descrita composición de 8 mp de anchura mostraron, en comparación con controles paraaminobenzoicos, que se requiere 2,1 veces más tiempo para la excreción del 50% de la dosis de ácido paraaminobenzoico de la composición que el requerido para la excreción del 50% de la dosis de control de la misma droga. Esta proporción es sustancialmente independiente del volumen de la dosis.
30.-



248340

5.- Con la composición de 22 mp de anchura (por 75 x 393 mp), se requiere de 2,8 a 3,0 veces más tiempo para la excreción del 50% de la dosis de ácido paraaminobenzoico de aquella que para la excreción del 50% de la dosis de control. Esta comprobación apoya la teoría de que el tamaño de las partículas es un importante factor en el grado de desprendimiento de la droga del plástico, siendo dicho grado inversamente proporcional al tamaño de las partículas.

10.- El material de 8 mp (por 75 x 393 mp) tenía aproximadamente 2,75 veces el área superficial del material de 22 mp (por 75 x 393 mp) para un peso igual, desprendiendo unas 3,1 veces más ácido paraaminobenzoico en agua en seis minutos que el material de 22 mp.

EJEMPLO II

Se prepararon tabletas de acuerdo con las siguientes indicaciones, figurando las cantidades de cada componente por tableta:

15.-	Hidrocloreuro de metanfetamina	5,00 mg.
	Poliivinilpirrolidona	26,41 mg.
	Copolímero de metilacrilato-metilmetacrilato (30 mallas)	77,37 mg.
	Talco	5,36 mg.
	Estearato de magnesio	2,50 mg.

20.- Mezclar el hidrocloreuro de metanfetamina con la polivinilpirrolidona y moler con martillo de picar, empleando una criba de 30 mallas. Cargar esta mezcla con el plástico, talco y estearato de magnesio en una mezcladora y mezclar bien. Comprimir en forma de tabletas y fundir mediante calor o exposición de dichas tabletas a vapor de acetona.

EJEMPLO III

25.- Se disponen 75 mg. de una composición plástica consistente en partículas de polietileno, con un 20% por peso de metanfetamina dispersada en aquélla, en una pequeña cápsula de gelatina dura adecuada para su administración a un ser humano.

EJEMPLO IV

30.- Se muele con molino de bola una mezcla que comprende un



248340

10% de metanfetamina y un 90% de polietileno granular y se seca. La
mezcla se moldea por compresión en láminas de unas 5 pulgadas cuadradas
de espesores variables, en una prensa Carver 6 x 6 (10.000 lpc en un
pilón de 1-1/4 pulgadas a 130°C. durante 2 minutos). Se hicieron mues-
5.- tras similares de modo análogo empleando un 20% de metanfetamina con
un 80% de polietileno y un 40% de metanfetamina con un 60% de polieti-
leno. En general puede decirse que el desprendimiento de droga de es-
tas composiciones es directamente proporcional a la concentración de
aquella e inversamente proporcional al tamaño de partícula del mate-
10.- rial obtenido con el desmenuzado de las citadas láminas.

EJEMPLO V

Se mezcla minuciosamente una masa que comprende un 10% de
metanfetamina y un 90% de un copolímero 1:1 de metilmetacrilato-meti-
lacrilato y se comprime en la prensa Carver (Véase ejemplo IV) a 150°C.
15.- durante 3 minutos. Se hicieron muestras similares en forma análoga em-
pleando un 20% de metanfetamina y un 80% de dicho copolímero, y un 40%
de metanfetamina y un 60% del copolímero. El desprendimiento de droga
de las partículas obtenidas por el desmenuzado de las muestras sigue
la pauta general expuesta en el ejemplo IV.

EJEMPLO VI

Se troqueló una barra con una troqueladora de 1 pulgada de
la National Rubber Machinery Co. a temperaturas entre 265 y 335°F. El
material era una mezcla de un 40% de metanfetamina, un 59% de polieti-
leno y un 1% de ácido esteárico. Esta barra se desmenuzó en partículas
25.- de pequeño tamaño, mostrando el producto igual desprendimiento de dro-
ga que en el ejemplo IV.

EJEMPLO VII

Se prepararon tabletas de acuerdo con las siguientes indi-
caciones, empleando las cantidades de los siguientes ingredientes por
30.- unidad de tableta:

248340



	Hidrocloruro de metanfetamina	15,00 mg.
	Polivinilpirrolidona	14,00 mg.
	Tinte "Lazo Amarillo"	0,03 mg.
	Talco	4,66 mg.
	Copolímero de metilacrilato- metilmetacrilato (60 mallas)	19,85 mg.
	Copolímero de metilacrilato- metilmetacrilato (30 mallas)	60,65 mg.
5.-	Estearato de magnesio	2,47 mg.

Mezclar el hidrocloruro de metanfetamina con la polivinilpirrolidona y moler con un martillo de picar, empleando una criba de 30 mallas. Mezclar el tinte o colorante con parte del talco y moler con martillo de picar a través de una criba de 60 mallas. Cargar ambas mezclas con todo el plástico, estearato de magnesio y el resto del talco en una mezcladora y mezclar bien. Comprimir en tabletas y fundir dichas tabletas mediante calentamiento o exposición a vapor de acetona. El tipo de desprendimiento de droga de esta formulación es similar a la curva mostrada en la figura 5.

10.-

EJEMPLO VIII

Se preparó una formulación empleando los siguientes componentes, cuyas cantidades son por cada tableta:

	Metilsulfato de hexociclo	50,0 mg.
	Copolímero de metilacrilato- metilmetacrilato (20 mallas)	48,4 mg.
	Talco	5,2 mg.
20.-	Estearato de magnesio	0,4 mg.

Mezclar concienzudamente el plástico y el metilsulfato de hexociclo. Añadir luego el talco y el estearato magnésico, mezclar durante 45 minutos, comprimir en tabletas y fundir éstas mediante exposición al vapor de acetona. La droga será desprendida gradualmente sobre un período de 8 a 12 horas después de haber sido ingerida la tableta.

25.-

EJEMPLO IX

Se preparó otra formulación como se muestra más abajo, en la que todos los ingredientes y cantidades son por tabletas:



248340

Metilsulfato de hexociclo	50,0 mg.
Sodio fenobarbital	33,0 mg.
Carbowax 6000	22,0 mg.
Copolímero de metilacrilato- metilmetacrilato	54,0 mg.
Talco	8,5 mg.
Estearato magnésico	2,1 mg.

5.- Todos los ingredientes son cargados en una adecuada mezcla
 seca y mezclados bien. Luego se pasa la mezcla a través de una criba
 de 40 mallas y se vuelve a mezclar, seguido todo ello por la compre-
 sión en tabletas. La droga de esta composición será desprendida lenta-
 mente sobre un período de 8 horas después de la administración oral de
 10.- una tableta.

EJEMPLO X

Se preparó una tableta con los siguientes componentes:

15.- Hidrocloruro de metanfetamina	15,0 mg.
Calcio pentobarbital	90,0 mg.
Copolímero metilacrilato-metilmeta- crlato (80 mallas)	9,5 mg.
Cloruro cálcico	4,6 mg.
Talco	9,3 mg.
Estearato magnésico	4,6 mg.

20.- Se pasan el hidrocloruro de metanfetamina, el calcio pento-
 barbital y el cloruro cálcico a través de una criba de 40 mallas y se
 mezclan. El plástico es disuelto en acetona y añadido a la mezcla ante-
 rior. Se evapora la acetona y los sólidos restantes son molidos para
 25.- que pasen a través de una criba de 20 mallas. Se añade estearato mag-
 nésico y talco y la totalidad de la mezcla se mezcla bien antes de com-
 primirla en tabletas, que son seguidamente expuestas a vapor de aceto-
 na durante una hora a 105°F. Tales tabletas desprenden las drogas con-
 tenidas en ellas de acuerdo con el patrón ilustrado en la figura 5.

EJEMPLO XI

Se prepararon tabletas conteniendo los siguientes ingredien-
 tes por peso:

30.- Tartrato de piperazina	209 mg.
Copolímero de metilacrilato- metilmetacrilato (80 mallas)	104 mg.



Talco 248340
Estearato magnésico

12 mg.
3 mg.

5.- Mezclar todos los ingredientes y pasarlos a través de una criba de 40 mallas. Comprimir la mezcla en lingotes y moler éstos primeramente a través de una criba de 4 mallas y luego a través de otra de 20 mallas. Mezclar bien y comprimir en tabletas. El modelo de desprendimiento de estas tabletas es como el que aparece en la figura 5.

EJEMPLO XII

Se preparó una tableta como se describe en el ejemplo XI, conteniendo las siguientes cantidades de cada componente enumerado:

10.-	Ácido nicotínico	400 mg.
	Copolímero de metilacrilato- metilmetacrilato (30 mallas)	100 mg.
	Talco	20 mg.
	Estearato magnésico	5 mg.

Tras la ingestión de tal tableta, el ácido nicotínico es gradualmente desprendido del plástico sobre un período de 8 horas.

EJEMPLO XIII

15.- Empleando el procedimiento del ejemplo XI, se prepararon unas tabletas conteniendo los siguientes ingredientes en las cantidades especificadas:

20.-	Sodio fenobarbital	72 mg.
	Copolímero de metilacrilato- metilmetacrilato (30 mallas)	72 mg.
	Talco	5,7 mg.
	Estearato magnésico	1,4 mg.

Estas tabletas desprenden el fenobarbital de acuerdo con el patrón ilustrado en la figura 5 cuando tales tabletas son ingeridas por vía oral.

EJEMPLO XIV

25.- Se mezclan los siguientes componentes y se comprimen en tabletas mediante métodos previamente descritos. Las cantidades que se indican lo son por cada tableta:

30.-	Nicotinamida	20 mg.
	Mononitrato de tiamina	3 mg.
	Hidrocloreto de piridoxina	0,5 mg.
	Pantotenato cálcico	5 mg.
	Ascorbato sódico	50 mg.



248340

Vitamina B ₁₂	0,002 mg.
Copolímero de metilacrilato- metilmetacrilato (80 mallas)	50, mg.
Talco	2,6 mg.
Estearato magnésico	1,4 mg.

5.- Las vitaminas de esta formulación son lentamente lixiviadas del portador plástico sobre un prolongado período de tiempo, unas 12 horas, después de haber sido administrada oralmente la tableta.

10.- Pueden introducirse en las anteriores formulaciones otros excipientes solubles en agua y otros plásticos antes enumerados con resultados igualmente efectivos respecto al desprendimiento de la droga del portador plástico sobre un prolongado período de tiempo.

Esta solicitud es una continuación parcial de la solicitud copendiente con número de serie 533.504, depositada el 9 de septiembre de 1953.

15.- Otros pueden practicar esta invención en cualquiera de las numerosas formas que les serán sugeridas a los expertos en la materia tras la lectura de esta exposición. Toda tal práctica de la invención se considera como parte de la misma, siempre que entre dentro del ámbito de las adjuntas reivindicaciones.

↓ NOTA

20.- En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita, recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

25.- 1. Método para obtener una composición en forma de dosificación oral, caracterizado porque comprende, (a) un cuerpo plástico poroso que es sustancialmente inerte a los flúidos gastro-intestinales, teniendo dicho plástico un punto vítreo de por lo menos unos 105°F., y (b) una cantidad de una droga sólida suficiente para proporcionar una réplica farmacológica tras su ingestión, estando uniformemente dispersada dicha droga dentro de los poros del cuerpo plástico y adaptada para ser sustancial y completamente lixiviada de aquel cuerpo plástico dentro de las doce horas, aproximadamente, siguientes a la ingestión.

30.-



248340

5.- 2. Método acorde con la reivindicación 1, caracterizado por que la composición en forma de dosis oral comprende, (a) un cuerpo poroso plástico que es sustancialmente inerte a los flúidos gastro-intestinales, teniendo dicho plástico un punto vítreo de por lo menos unos 105°F., (b) una cantidad de una droga sólida suficiente para proporcionar una réplica farmacológica tras su ingestión, y (c) un excipiente soluble en agua uniformemente dispersado dentro de los poros de dicho cuerpo plástico y adaptado para ser sustancial y completamente lixiviado del citado cuerpo plástico dentro de las doce horas, aproximadamente, 10.- siguientes a su ingestión.

15.- 3. Método acorde con las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque la composición en forma de dosis oral comprende, (a) de 7 a 90 partes por peso de un plástico que tiene un punto vítreo de por lo menos unos 105°F., que es sustancialmente inerte a los flúidos gastro-intestinales, y (b) de 90 a 10 partes por peso de un componente soluble en agua, parte del cual al menos es una droga sólida, uniformemente dispersada en dicho plástico.

20.- 4. Método acorde con las anteriores reivindicaciones, caracterizado porque una composición en forma de dosis oral comprende aproximadamente de 10 a 90 partes por peso de una mezcla de metanfetamina y polivinilpirrolidona uniformemente dispersada en unas 90 a 7 partes por peso de un copolímero de metilacrilato-metilmetacrilato, en la que la metanfetamina es lentamente desprendida de dicha composición en un período de unas doce horas.

25.- 5. Método acorde con las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque una composición en forma de dosis oral comprende aproximadamente 30 partes por peso de una mezcla de metanfetamina y polivinilpirrolidona uniformemente dispersada en unas 70 partes por peso de un copolímero de metilacrilato-metilmetacrilato, en la que la metanfetamina es lentamente desprendida de dicha composición en un período 30.-



348340

de unas doce horas.

5.- 6. Método acorde con las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque una composición en forma de dosis oral comprende unas 50 partes por peso de una mezcla de metilsulfato de hexociclo y polivinilpirrolidona uniformemente dispersada en unas 50 partes por peso de un copolímero de metilacrilato-metilmetacrilato, en la que el metilsulfato de hexociclo es lentamente desprendido de dicha composición en un período de unas doce horas.

10.- 7. Método acorde con las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque una composición en forma de dosis oral comprende unas 10 a 90 partes por peso de una mezcla de metilsulfato de hexociclo y polivinilpirrolidona uniformemente dispersada en unas 90 a 7 partes por peso de un copolímero de metilacrilato-metilmetacrilato, en la que el metilsulfato de hexociclo es lentamente desprendido de dicha composición en un período de unas doce horas.

20.- 8. Método acorde con la reivindicación 1, caracterizado por comprender una tableta la comprimida combinación de partículas de una composición que consiste esencialmente en una droga sólida dispersada uniformemente en los poros de un portador plástico poroso que es sustancialmente inerte a los flúidos gastro-intestinales, teniendo dicho plástico un punto vítreo de por lo menos unos 105°F.

25.- 9. Método acorde con la reivindicación 1, caracterizado porque una composición en forma de dosis de tableta comprende por lo menos unos 5 miligramos de metanfetamina uniformemente dispersada en los poros de un cuerpo plástico poroso que consiste esencialmente en un copolímero de metilmetacrilato-metilacrilato.

30.- 10. Método acorde con la reivindicación 1 y la 9, caracterizado porque una composición en forma de dosis de tableta comprende por lo menos unos 25 miligramos de metilsulfato de hexociclo uniformemente dispersado en los poros de un cuerpo plástico poroso que consiste esen-



248340

cialmente en un copolímero de metilmetacrilato-metilacrilato.

5.- 11. Método acorde con la reivindicación 1, caracterizado porque la obtención de la forma de dosis oral comprende la mezcla de una droga sólida finamente dividida con partículas de un portador plástico que es sustancialmente inerte a los flúidos gastro-intestinales y el moldeado de dicha pasta mezclada en un cuerpo plástico que tiene dispersada en él dicha droga.

10.- 12. Método acorde con las reivindicaciones 1 y 11, caracterizado porque la preparación de una forma de dosis oral comprende la mezcla de (a) de 10 a 90 partes por peso de una droga sólida finamente dividida con (b) partículas de un portador plástico que es sustancialmente inerte a los flúidos gastro-intestinales y tiene un punto vítreo de por lo menos unos 105° F., y el moldeado de dicha pasta mezclada en una masa plástica sólida que tiene uniformemente dispersada en ella dicha droga.

15.- 13. Método acorde con la reivindicación 1, caracterizado porque para la administración a un ser humano, la composición comprende una cantidad farmacológicamente respondiente de una droga sólida uniformemente dispersada en los poros de un cuerpo poroso que es sustancialmente inerte a los flúidos gastro-intestinales, teniendo dicho plástico un punto vítreo de por lo menos 105° F., hallándose adaptada la citada composición para desprender dicha droga lentamente en un período de unas 12 horas.

25.- 14. Método acorde con las reivindicaciones 1 y 13, caracterizado porque para la administración al cuerpo humano, la composición comprende de 10 a 90 partes por peso, sobre la base del peso total de la composición, de una droga sólida uniformemente dispersada en los poros de un cuerpo plástico poroso, siendo dicho plástico sustancialmente inerte a los flúidos gastro-intestinales y teniendo un punto vítreo de por lo menos unos 105° F., hallándose adaptada dicha composición pa-

30.-



248349

na desprender la citada droga lentamente en un período de unas doce horas.

5.- 15. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita: "METODO PARA OBTENER UNA COMPOSICION EN FORMA DE DOSIFICACION ORAL".

Todo conforme queda descrito en la presente memoria que consta de veinte páginas escritas a máquina, por una sola cara, y dibujos adjuntos.

Madrid, 31 de marzo de 1959

ALFONSO UNGRIA

[Handwritten signature]

248343



Fig. 1^a

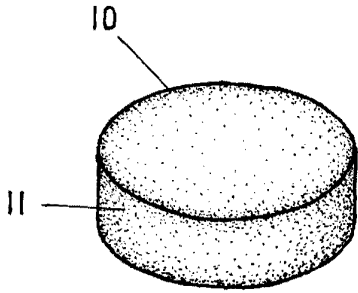


Fig. 2^a

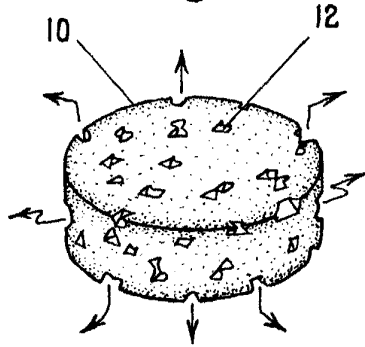


Fig. 3^a

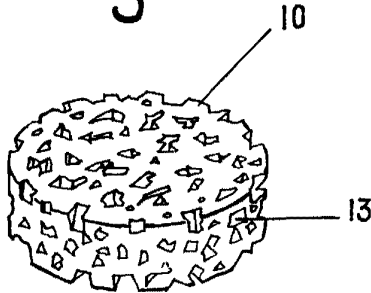


Fig. 4^a

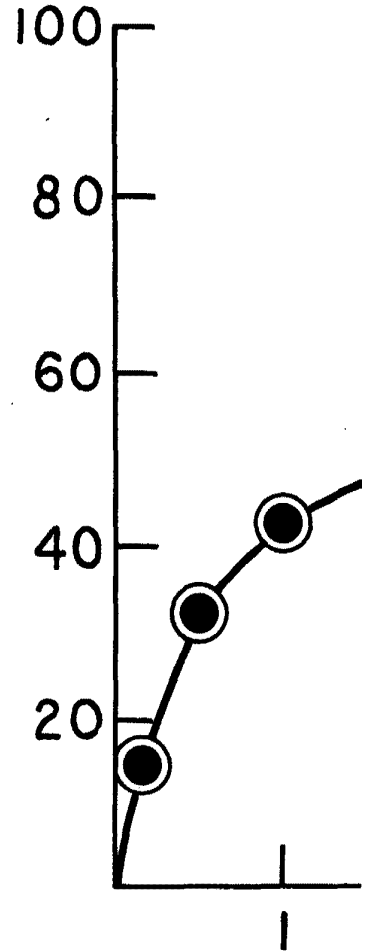
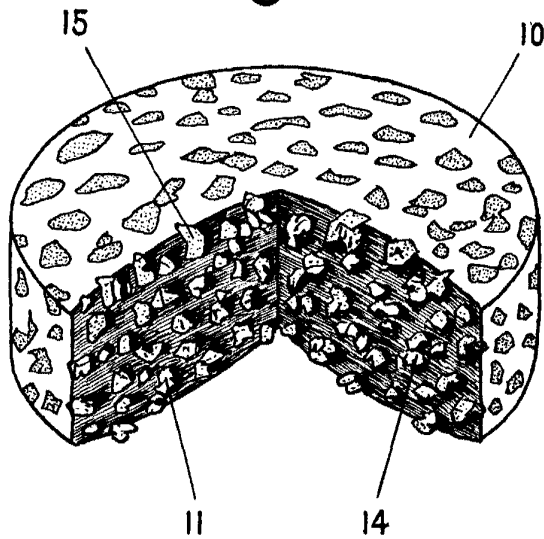
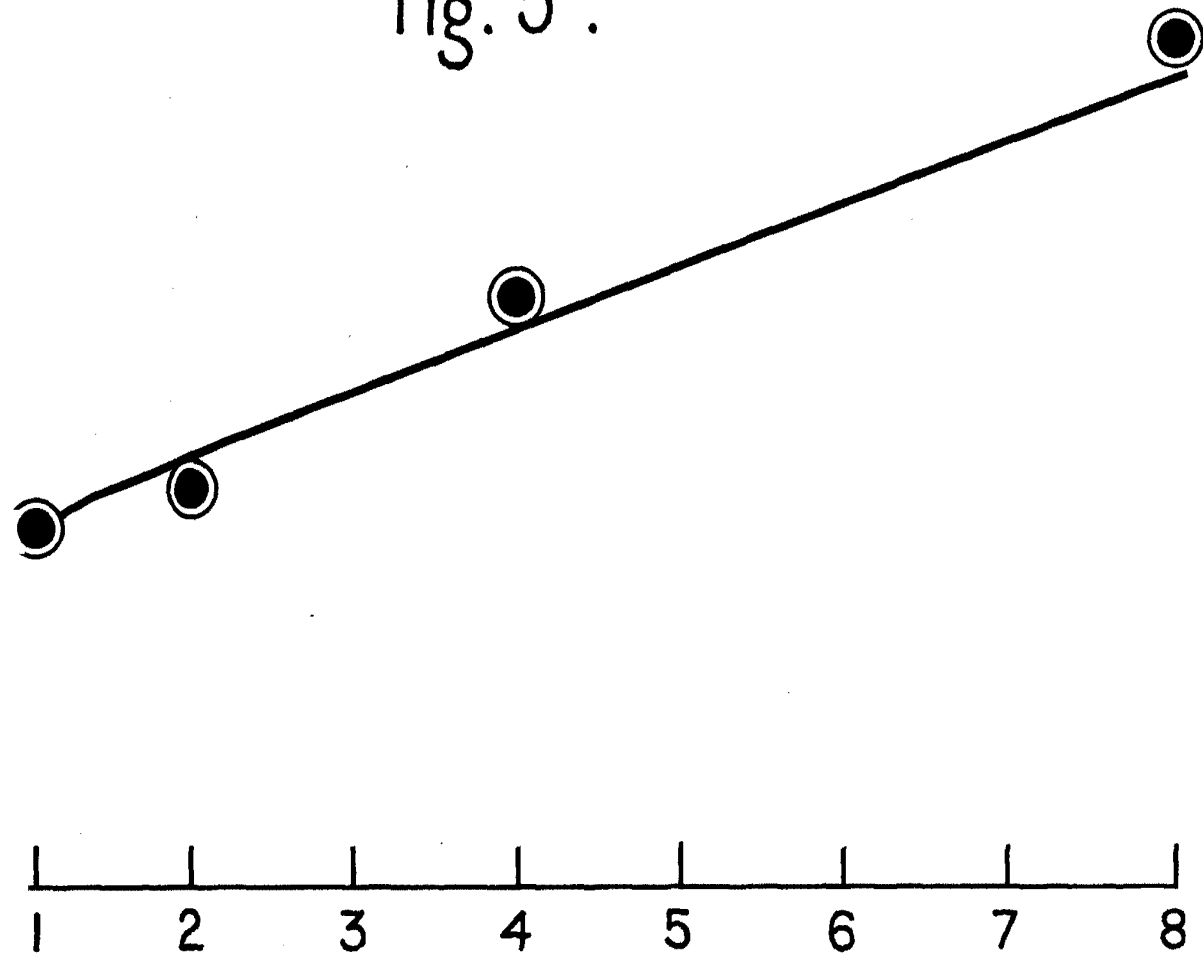




Fig. 5^a.



ESCALA VARIABLE
MADRID, 2 DE abril DE 1940
ALFONSO UNGRÍA