

254048



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña

a la solicitud de una

PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA a FAVOR

de

la Entidad Norteamericana ABBOTT LABORATORIES, residente
te en 14th Street and Sheridan Road- NORTH CHICAGO, ILLI
-NOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA,

por

"METODO DE PROLONGACION DEL DESPRENDIMIENTO DE UNA DRO
GA DE UN EXCIPIENTE SOLIDO".

Inventor: Don Clarence James Endicott, de nacionalidad
norteamericana.

Prioridad: Solicitud norteamericana nº 781.433 del 19 de
diciembre de 1958.

254048



5.- Esta invención se relaciona con un nuevo método de prolongación del desprendimiento de una droga de un excipiente sólido. Más concretamente, la invención se relaciona con el tratamiento a vapor de una composición de droga dispersada en un excipiente plástico. Este tratamiento funde las partículas individuales de plástico en una red continua de plástico que impide el rápido desprendimiento de la droga del excipiente cuando tal composición se administra oralmente.

10.- Siempre se ha reconocido en la profesión médica que la administración de drogas por vía oral es la preferible y en los últimos años se ha insistido cada vez más en dicha forma de administración de las drogas. Existen razones por las cuales muchas drogas no pueden administrarse satisfactoriamente en su forma más simple. Por ejemplo, puede ser muy rápidamente absorbida, con el consiguiente peligro de una dosificación tóxica. En segundo lugar, puede ser excretada con excesiva rapidez y pasar al exterior del organismo antes de que puedan producirse los efectos terapéuticos, o bien pueden producirse efectos pero deseándose su prolongación para evitar múltiples dosificaciones.

15.- Se han realizado numerosos intentos para proporcionar una forma de dosificación que resuelva los problemas expuestos, pero hasta el presente ninguno de ellos ha resultado enteramente satisfactorio. Por ejemplo, se han aplicado recubrimientos entéricos durante muchos años a una amplia variedad de drogas con la intención de protegerlas contra las secreciones gástricas o de proteger al estómago del áspero efecto de la droga. En los recubrimientos entéricos se han empleado muchas clases de materiales, todos los cuales son resistentes a las secreciones gástricas, pero han de ser rápidamente desintegrados en el conducto intestinal a fin de que la droga resulte efectiva. En cada caso se constituye el recubrimiento entérico de manera que no se produzca el desprendimiento de la droga en el estómago y tenga lugar la destrucción o rotura de aquél en el conducto intestinal. Los recu-

20.-

25.-

30.-

254048



brimientos entéricos, como clase, dependen de algún tipo de acción o reacción químicas para su desintegración.

- 5.- Otra clase de recubrimiento protector de los medicamentos es el tipo conocido por recubrimientos de desintegración retardada. En estos recubrimientos se emplea una clase de materiales que se disuelve o desintegra lentamente al pasar la tableta a través del estómago e intestino, empleándose una cantidad de recubrimiento que permita el desprendimiento de la droga después de permanecer cierto período de tiempo en el organismo. Debido a las enormes diferencias en el funcionamiento del mecanismo gastro-intestinal de las diferentes personas, el recubrimiento de desintegración retardada no actúa de igual manera en cada persona, calculándose por ello para que produzca unos resultados basados en promedios.

- 10.- Una variación 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 lentamente disuelto o destruido por los flúidos gastrointestinales. En tal forma de dosificación, una porción de la droga tiene poco o ningún recubrimiento para una respuesta inicial, empleándose recubrimientos delgados para una rápida respuesta subsiguiente y unos recubrimientos de mayor espesor para una respuesta retardada.

- 15.- Los recubrimientos de desintegración retardada dependen, como clase, para su desintegración, de los efectos de agentes existentes en los flúidos gastro-intestinales. Las enzimas, solubilizadoras y emulsificadoras de grasas de esos flúidos, aceleran la rotura o desgaste de los revestimientos.

- 20.- Un objeto principal de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de una forma de dosificación oralmente efectiva en la que la droga sea lenta pero uniformemente desprendida en el organismo.
- 25.-
- 30.-

254048



5.- Otro objeto de la invención es proporcionar un método para el tratamiento al vapor de una composición de droga dispersada en un excipiente plástico que funda las partículas individuales de éste para retardar el desprendimiento de la droga cuando se administra oralmente tal composición.

10.- Otro objeto de la invención es proporcionar un método para la preparación de una forma de dosificación oral de la que sea lentamente desprendida la droga mediante un proceso sustancialmente físico de disolución de aquélla de un cuerpo sólido e inerte, independientemente del proceso digestivo.

Otros objetos y muchas de las ventajas inherentes de la presente invención quedarán patentizados a lo largo de la siguiente descripción y adjuntas reivindicaciones.

15.- Para el cumplimiento de los objetos citados y de acuerdo con la práctica de esta invención, se establece un método para el tratamiento al vapor de una combinación de una droga y, si se desea, de un excipiente soluble en agua, dispersado uniformemente en un cuerpo de material plástico sintético y no tóxico. Tal tratamiento produce una red continua dentro del cuerpo portador que le hace menos susceptible a la desintegración cuando se ingiere oralmente tal combinación de droga. En general, el método consiste en exponer una mezcla comprimida (convenientemente en forma de tableta) de droga y plástico a los vapores de un disolvente orgánico volátil del plástico en un espacio cerrado por un período de tiempo suficiente para que se produzca el ablandamiento de la superficie de dicho plástico.

20.- Entre los disolventes adecuados figuran el cloruro de metileno, el acetato de etilo, el dicloruro de etileno y el tolueno. En un método preferente de operación, se emplea como disolvente la acetona. La mezcla comprimida de droga y plástico es expuesta en un espacio cerrado a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica por un período

254048



do de 3 a 24 horas. El tratamiento con vapor puede llevarse también a cabo a temperaturas de 100°F aproximadamente, a la presión atmosférica o a temperaturas considerablemente superiores y al vacío.

- 5.- Al secarse la tableta tratada, las partículas plásticas se adhieren entre sí más firmemente, formando un cuerpo poroso provisto de una red de intersticios continuos por toda la tableta. El cuerpo de plástico resiste la desintegración durante su exposición al agua. Antes del tratamiento con vapor disolvente, las partículas plásticas se mantienen juntas de una forma tan deleznable, que las tabletas se desintegran al cabo de muy poco tiempo. Así, se supone que el tratamiento da lugar a una parcial solubilización de las partículas individuales de plástico por el vapor disolvente y a la fusión de unas partículas con otras. Cuando tal composición se pone en contacto con un líquido acuoso, la droga es lixiviada o difundida fuera del cuerpo plástico.
- 10.- La cantidad de droga desprendida en las primeras fases del proceo de lixiviado es suficiente para proporcionar la deseada respuesta farmacológica inicial y la cantidad desprendida ulteriormente servirá para mantener la respuesta farmacológica durante un prolongado período de tiempo. Como la acción desprendedora es enteramente física en vez de química, los resultados son fácilmente predecibles.
- 15.-
- 20.-

- 25.- El término "droga" se emplea aquí en su más amplio sentido, indicando cualquier sustancia o composición que dé una réplica farmacológica. Cuando se dice que la droga es soluble en agua, se pretende indicar que ha de ser soluble en líquidos acuosos, por lo menos en cierto pequeño grado, pero naturalmente las drogas que sean fácilmente solubles en agua formarán el grupo preferente. Las sales de metanfetamina, el metilsulfato de exociclo, el ácido paraaminobenzoico, la efedrina, el exanitrato de manitol, la anfetamina, las sales de eritromicina, las sales de penicilina, el pentobarbital, fenobarbital, atropina, belladona,
- 30.- teofilina, hormonas sexuales, hidantoínas, trimetadiona, vitaminas solu-

254048



5.-

bles en agua, tales como la B y la C, la benzazolina, el azul O de toluidina y drogas relacionadas con los compuestos anteriores son representativos de la amplia clase de drogas que pueden incorporarse en composiciones adecuadas para el tratamiento mediante este nuevo método.

10.-

Los plásticos con que se relaciona esta invención pueden ser cualesquiera materiales resinosos sintéticos o poliméricos que sean sustancialmente inertes a los líquidos gastro-intestinales y que, naturalmente, sean esencialmente atóxicos y pueden ingerirse sin peligro. La masa o cuerpo plástico puede referirse a un excipiente plástico oralmente ingerible, en el que se dispersa la droga. Es conveniente que ésta sea uniformemente dispersada por todo el cuerpo o masa del excipiente a fin de obtener una uniformidad de resultados. En una forma preferente de la invención, es conveniente emplear un excipiente plástico que sea no sólo sustancialmente insoluble en agua sino que sea excretado en forma prácticamente inalterable, excepto con la pérdida de la droga en él contenida.

15.-

20.-

25.-

30.-

Los polímeros adecuados para su uso en esta invención han de ser resistentes al derretido, aglomeración o formación de bloques a temperaturas susceptibles de darse durante el almacenamiento de aquéllos. Aunque pueden emplearse materiales de consistencia elástica, la fabricación del producto final es más fácil si el polímero es duro, es decir, si presenta una consistencia vítrea o cristalina a la temperatura ambiente. Como la temperatura a que pueden almacenarse los productos farmacéuticos puede ascender hasta a 105°F, el punto vítreo de un polímero adecuado no debe ser muy inferior a esa temperatura. El punto vítreo se define en "Principles of Polymer Chemistry" de Flory, pág. 56, editado por Cornell University Press, 1953. Resumiendo, es el punto medio de la estrecha región de temperaturas por encima del cual un polímero amorfo existe en estado viscoso o elástico y por debajo del cual es duro y relativamente quebradizo.



254048

Hay numerosos polímeros y copolímeros que pueden utilizarse satisfactoriamente en esta invención, como resultará evidente para los especializados en el arte. Algunos ejemplos son el polietileno, polimetilmetacrilato, copolímeros del metacrilato de metilo y acrilatos de alquilo, acetato de polivinilo, adipamida de poliexametileno y similares.

5.-

Los polímeros pueden prepararse por polimerización de masa, solución, suspensión o emulsión. Si se emplea este último método, puede coagularse el polímero en partículas sólidas que sean fácilmente mezclables con una droga, o bien puede mezclarse una droga antes de la coagulación, según se expondrá con mayor detalle más adelante.

10.-

En el procedimiento de polimerización, es conveniente en algunos casos usar una fase o fases en las que se eliminan las impurezas, si se hallan presentes. Deben eliminarse el inhibidor, si se usa, el monómero o monómeros residuales y cualquier restante iniciador de polimerización. Los métodos para conseguir esos fines son conocidos en el arte, incluyendo la destilación en sus varios aspectos, tales como destilación con vapor de agua o bajo escasa presión, lavado y extractado.

15.-

La composición empleada en el método de esta invención puede describirse como poseedor de partículas desunidas de una droga dispersada en una matriz de un excipiente plástico. Esta composición ha de distinguirse de un recubrimiento de tableta plástico en el que el recubrimiento rodea completamente a la droga e impide el acceso de líquidos a ésta hasta queda destruido. En el presente caso, el plástico adopta la forma de un cuerpo horadado, con la droga contenida en los huecos o vacíos, pero siendo aquélla accesible a los líquidos y pudiéndose retirar del cuerpo plástico mediante una acción lixivadora o lavadora, sin afectar materialmente las condiciones físicas del cuerpo plástico.

20.-

25.-

30.-

A fin de que el plástico sea un eficaz excipiente de la droga,

254048



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 se halle retenido por el promedio de las personas. Debe indicarse que el grado de permeabilidad al agua puede ser bajo y no obstante eficaz. Por ejemplo, el polietileno tiene una permeabilidad al agua muy baja y sin embargo es satisfactorio para su uso en esta invención.

5.-

Se puede añadir cloruro sódico u otro componente o ingrediente soluble en agua para aumentar la permeabilidad al agua de la composición. Entre otros excipientes o coadyuvantes solubles en agua que pueden emplearse, figuran la dextrosa, acacia, sacarosa, polietileno-glicoles, sorbitol, urea, polivinilpirrolidona, inositol, lactosa, manitol, metocel, cloruro cálcico, pectina y similares.

10.-

La composición empleada en el método de esta invención puede prepararse de una serie de maneras que serán evidentes para los especialistas en plásticos. Una de ellas consiste en mezclar minuciosamente un plástico en forma pulverizada o granular con la droga en forma cristalina o granular y someter luego la mezcla a calor y presión de manera que la composición se convierta en un cuerpo o masa sólida con la droga dispersa en ella. Mediante el uso de proporciones seleccionadas de partículas de diferentes tamaños, es posible conseguir cualquier grado deseado de difusión o lixiviado. Este es un aspecto importante y muy deseable, puesto que permite al preparador ajustar el grado de desprendimiento de la droga a una serie determinada de condiciones.

15.-

20.-

Otro método consiste en dispersar la droga en un monómetro líquido y polimerizar la masa, consiguiendo así una excelente dispersión de la droga en la masa plástica, que puede desmenuzarse entonces en el tamaño deseado. Este método puede variarse utilizando mezclas de monómeros y añadiendo monómeros polifuncionales, que da lugar a un plástico ligado transversalmente, insoluble en la mayoría de los disolventes.

25.-

30.-

254048



Por medio de esta última técnica, pueden emplearse en la invención po límeros normalmente solubles en agua y polímeros muy hidrofílicos, tales como el ácido poliacrílico.

- 5.- También se toman en consideración otros métodos. Además de la incorporación de la droga mediante el molido o mediante la mezcla y extrusión de la combinación droga-plástico, puede molerse finamente una droga de limitada solubilidad en agua y suspenderse en un látex o dispersión acuosa de un plástico adecuado. Luego se puede coagular el látex mediante conocidos procedimientos para formar una "miga" finamente dividida, en la que el plástico y la droga se hallan íntimamente asociados. También puede secarse por pulverización o al tambor una dispersión o solución de una droga en tal látex y molerse y cernirse el producto sólido, formándose así un artículo adecuado. En otro método, se disuelve el plástico en una solución disolvente, se dispersa la droga o disuelve en ella y se funde la suspensión o solución en forma de película mediante técnicas conocidas. La película puede ser molida y cernida en el tamaño adecuado.
- 10.-
- 15.-

- 20.- La cantidad de droga que se suspende o dispersa en la masa plástica puede variarse a voluntad desde una pequeña pero significativa cantidad capaz de dar una réplica farmacológica, hasta el punto de saturación, más allá del cual la composición no tendrá ya sus propiedades características como masa plástica. En un caso se observó la posibilidad de emplear 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 partícula de la composición y la permeabilidad al agua de la masa plástica proporcionan un gran control sobre la réplica de la droga, pudiendo interrelacionarse de tal forma que el preparador cuente con un gran margen de recursos para la formación de composiciones según las necesidades de cada persona.
- 25.-

- 30.- La composición empleada en el método de tratamiento al vapor de



254048

esta invención puede prepararse moliendo o desmenuzando de otra forma la masa plástica que contiene la droga a un tamaño de partícula, o tamaños diversos, deseados, y mezclándola, combinándola o incorporándola a un excipiente farmacéutico. El tamaño de partícula es un importante aspecto de la invención, puesto que el grado de difusión o lixiviado de la droga de un determinado plástico después del tratamiento al vapor será menor, más lento, de una pequeña partícula que de una grande. Las partículas pueden combinarse de nuevo con coadyuvantes formadores de las tabletas farmacéuticas comunes.

5.-

10.-

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no han de considerarse como limitativos de la misma:

EJEMPLO 1

Se prepararon en forma convencional tabletas comprimidas conteniendo los siguientes ingredientes, por tableta:

15.-

P-aminobenzoato sódico	8.26 mg
Cloruro sódico	24.80 mg
Copolímero de metilmetacrilato-metilacrilato	48.6 mg

20.-

Estas tabletas fueron expuestas al vapor de acetona en un recipiente cerrado durante 24 horas a la temperatura ambiente y, después del secado, fueron probados sus desprendimientos de droga mediante exposición al agua, con los siguientes resultados:

<u>Tiempo de exposición en minutos</u>	<u>% desprendimiento droga antes del tratamiento</u>	<u>% desprendim.droga después del tratam.</u>
5	29	12
30	56	23
60	73	36
120	82	49
240	89	67
480	90	81

25.-

30.-

Es evidente por los datos anteriores que la droga es desprendida por un período de tiempo más prolongado después de un tratamiento

254048



con acetona. Además, las partículas plásticas en que se ~~hace~~ uniformemente dispersa la droga forma una red continua de espacios huecos por toda la tableta que resisten la desintegración y permiten un lixiviado gradual de la droga desde el cuerpo plástico. Este queda completamente intacto, formando una sola unidad al final del proceso de lixiviado.

5.-

EJEMPLO 2

Se prepararon en la forma normal tabletas comprimidas en las que todos los ingredientes y cantidades señalados son por tableta:

10.-

Metilsulfato de exociclo	75 mg
Copolímero de metilacrilato- metilmetacrilato	90 mg
Talco	6.6 mg
Estearato magnésico	3.3 mg

15.-

Se expusieron las tabletas al vapor de acetona en un recipiente cerrado durante 24 horas a la temperatura ambiente. Luego se probó el desprendimiento de droga de las tabletas secadas, mediante su exposición a agua, con los siguientes resultados:

20.-

Tiempo de exposición en minutos	% desprendimiento droga antes del tratamiento	% desprendimiento droga después del tratamiento
5	23	21
30	86	49
60	86	59
120	86	70
240	86	87
480	86	87

25.-

Los anteriores datos ilustran claramente el efecto del tratamiento con acetona sobre el desprendimiento de la droga del excipiente plástico. Con una tableta no tratada, prácticamente se desprende la totalidad de la droga en 30 minutos. Después del tratamiento con acetona, se produce un buen desprendimiento inicial de la droga, que proporciona el nivel de dosificación necesario para el deseado efecto terapéutico. Des

30.-

- 1
254048



5.- pués de esta dosis inicial, la liberación de la droga desciende a un ritmo más uniforme durante las siguientes horas. En este caso también, las partículas plásticas se adhieren entre sí más tenazmente para impedir la desintegración y proporcionar el desprendimiento gradual de la droga.

EJEMPLO 3

La siguiente formulación fué comprimida en tabletas en las que todos los ingredientes y cantidades siguientes se refieren a las contenidas en una tableta:

10.-	Metilsulfato de exociclo	100 mg
	Carbowax 6000	117 mg
	Copolímero de metilacrilato- metilmetacrilato	117 mg
	Talco	13.3 mg
15.-	Estearato magnésico	6.6 mg

Las tabletas fueron seguidamente sometidas a los vapores de acetona en un recipiente cerrado durante 3 horas a una temperatura de 25° C. Luego se secaron al aire y se determinó el desprendimiento de la droga de las tabletas in vitro, poniéndolas en contacto con agua. Seguidamente se indican los resultados.

	<u>Tiempo de exposición en minutos</u>	<u>% de desprendimiento de la droga después tratamiento</u>
	5	15
	30	33
25.-	60	41
	120	47
	240	69
	480	82

30.- Antes del tratamiento con vapor de acetona, estas tabletas desprenden hasta un 80% de la droga en una hora o menos, cuando se expo-



nen al agua. Además, las tabletas se desintegran rápidamente antes del tratamiento, pero permanecen intactas después de él, aun cuando toda la droga sea lixiviada del excipiente plástico.

EJEMPLO 4

5.- En otro experimento se prepararon tabletas comprimidas en la forma ordinaria, en las que las cantidades de cada componente se indican seguidamente por tableta:

	Hidrocloruro de metanfetamina	5 mg
	Polivinilpirrolidona	26.41 mg
10.-	Copolímero de metilacrilato- metilmetacrilato	77.37 mg
	Talco	5.36 mg
	Estearato magnésico	2.50 mg

15.- Estas tabletas fueron tratadas con vapores de acetona en una cámara al vacío durante 5 horas a una temperatura de 30°C y una presión de 240 mm de mercurio. Luego se secaron al aire durante la noche y finalmente se secaron en un horno a 140°F durante 48 horas para eliminar todos los vestigios de acetona. Las tabletas tratadas fueron lixiviadas con agua, observándose que desprendían la droga gradualmente por un período de unas 12 horas, permaneciendo intacto el excipiente plástico después que toda la droga había sido eliminada. Antes del tratamiento al vapor, las tabletas comprimidas se desintegraban rápidamente en agua y desprendían la droga en 30 a 60 minutos.

25.- En otros experimentos se observó la posibilidad de obtener satisfactorios resultados en lo que respecta al desprendimiento gradual de la droga y resistencia a la desintegración del excipiente plástico, cuando el tratamiento con vapor de las tabletas comprimidas, conteniendo otras drogas y plásticos anteriormente enumerados, se llevó a cabo con disolventes orgánicos volátiles tales como el cloruro de metileno, el acetato de etilo, y el dicloruro de etileno. Aunque la acetona es

30.-



el disolvente preferido, es evidente para los especializados la posibilidad de emplear cualquier disolvente o mezcla de ellos en el presente método, siempre que sea volátil en razonables condiciones de operación y sea disolvente del plástico determinado que se emplee como excipiente de la droga.

REIVINDICACIONES

En resumen: La Patente de Invención que se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

10.- 1ª.- Método de prolongación del desprendimiento de una droga de un excipiente sólido, caracterizado porque comprende la exposición de dicha mezcla comprimida de droga y plástico a los vapores de un disolvente orgánico volátil de dicho plástico en un espacio cerrado y durante un período de tiempo suficiente para producirse el ablandamiento de la superficie de dicho plástico.

15.- 2ª.- Método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el plástico es un copolímero de metilacrilato y metilmetacrilato.

3ª.- Método según la reivindicación 2ª, caracterizado porque el disolvente empleado es escogido del grupo consistente en acetona, cloruro de metileno, acetato de etilo, dicloruro de etileno y tolueno.

20.- 4ª.- Método, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la prolongación del desprendimiento de una droga de un excipiente plástico comprende la exposición de una píldora comprimida de dicha droga y dicho excipiente a los vapores de la acetona en un espacio cerrado y por un período de tiempo suficiente para ablandar y fundir las partículas individuales en el excipiente plástico.

25.- 5ª.- Método según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la droga es escogida del grupo consistente en metilsulfato de exociclo, hidrocloreuro de metanfetamina, ácido nicotínico, fenobarbital sodio y paraaminobenzoato sódico.

30.- 6ª.- Método según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el excipiente plástico es escogido del grupo consistente en polietileno, ace

254048



tato de polivinilo, metacrilato de polimetilo y copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo.

5.- 7ª.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque la prolongación del desprendimiento de hidrocioruro de metanfetamina de un copolímero de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, comprende la exposición de una mezcla comprimida de dicho hidrocioruro y dicho copolímero a los vapores de la acetona en una cámara al vacío, durante unas 5 horas, a una temperatura de unos 30°C y a una presión de unos 240 mm de mercurio.

10.- 8ª.- Método según reivindicación 1, caracterizado porque el desprendimiento de metilsulfato de exociclo de un copolímero de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, comprende la exposición de una mezcla comprimida de dicho sulfato y del citado copolímero a los vapores de acetona en un recipiente cerrado durante unas 24 horas, a la temperatura ambiente.

15.- 9ª.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "MÉTODO DE PROLONGACION DEL DESPRENDIMIENTO DE UNA DROGA DE UN EXCIPIENTE SOLIDO".

20.- Todo conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince páginas mecanografiadas.

Madrid, 9 Diciembre 1959

ALFONSO UNGRIA