

A. 55.974
Case U.S. 33.896 AMS/IJ (AMS)

267532



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 20 de Mayo de 1.961, con el Número 267.532

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 22 East 40th Street, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA HACER UN PREPARADO FARMACEUTICO"

Esta invención se refiere a un método para la producción de composiciones terapéuticas con acción de liberación retardada, que incluyen la facultad de liberar la medicación gradualmente a lo largo de un periodo de tiempo relativamente largo.

5 En general la invención se realiza mezclando una droga triturada con un polímero ácido de carboxi-vinilo difícilmente soluble y comprimiendo a continuación dicha mezcla, para formar tabletas o pastillas. Cuando se han formado las pastillas, se trituran éstas, se tamizan y, a continuación, se vuelve a comprimir a tabletas.
10 Si se desea, las tabletas se pueden recubrir con un polímero de

267532



carboxi vinilo adicional. Un procedimiento alternativo es formar un núcleo de la droga y a continuación recubrir entericamente el núcleo con dicho polímero.

5 De acuerdo con la invención, se combina un componente medicinal sólido con un material polímero especial que es, sustancialmente, insoluble en agua. El material polímero utilizado, es la forma ácida de un polímero preparado como se describe en la patente U.S.A. número 2.798.053, concedida el 2 de Julio de 1.957, utilizando selectivamente, aproximadamente, un 1% a un 10 2% en peso de poliéter polialquénflico, por ejemplo, polial sacarosa como material de entrecruzamiento, siendo el resto esencialmente ácido acrílico o su equivalente, y realizándose la polimerización en un diluyente hidrocarbonado con un catalizador de radicales libres, por ejemplo, peróxido de benzilo. 15 El polímero particularmente preferido, se puede identificar como "Carbopol 934", bajo cuyo nombre comercial vende éste polímero ácido, la B.F. Goodrich Chemical Company.

20 Cuando el polímero carboxivinílico, sustancialmente insoluble en agua como se ha descrito anteriormente, se combina íntimamente con los ingredientes, debe tenerse cuidado de que estos últimos no se descompongan, se desintegren o se combinen químicamente con el polímero. Esto se puede evitar mezclando en seco los ingredientes y, cuando sea posible la reacción química, utilizando sales relativamente neutras de los ingredientes deseados. 25

La droga que se va a combinar con el polímero carboxi vinílico, puede ser cualquier medicamento, cuando se desee un efecto retardado o continuado y que cumpla los criterios previamente mencionados. Debe ser preferiblemente un ácido o una 30 sal, que no cambie el pH de las porciones materiales del políme-

267532



ro carboxílico o de la tableta misma. Esto significa que, si una droga que se va a utilizar en la composición, tiene reacción básica, debe utilizarse en forma de sal y, preferiblemente, en forma de sal neutra como se ha mencionado previamente. Esto excluye las sales fuertemente alcalinas, tales como los carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos y metales alcalino-térreos, pero permite el uso de compuestos básicos relativamente suaves, por ejemplo amins simpatomiméticas o compuestos de fenotiazina, preferiblemente en forma de sales. Entre las medicinas consideradas como de empleo útil para mantener la liberación, se pueden mencionar los analgésicos, antiespasmódicos, agentes hipotensores, simpatomiméticos, relajadores de los músculos, atarácicos, antibióticos, anticonvulsivos, antihismínicos, vasodilatadores coronarios y periféricos, agentes fungiestáticos, antinaúsea, estimulantes centrales, inhibidores parasimpáticos y antipruríticos, para nombrar las más conocidas e importantes clases terapéuticas, en las que es deseable una acción de liberación prolongada o retardada.

Las composiciones de la invención son utilizadas en forma de tabletas, que se preparan bien en forma de tabletas recubiertas o no recubiertas, y preferiblemente las últimas.

La forma preferida de tabletas de liberación sostenida, se prepara mezclando primero íntimamente la droga seleccionada y el polímero carboxi vinílico en estado seco. Se utiliza suficiente polímero para proporcionar una liberación sostenida de la droga, a lo largo de un periodo de por lo menos 5 horas, y, preferiblemente, a lo largo de un periodo de unas 12 a 14 horas. En general, cuando se emplea una droga relativamente insoluble en agua, o cuando la dosis de la droga está en las proximidades de unos 200 mg., la proporción de polímero a droga, debe ser

267532



aproximadamente 1:1 sobre una base en peso. Donde se requie-
ren grandes cantidades de droga, sustancialmente por encima de
los 200 mg. por ejemplo, se utiliza una proporción menor de
1:1, hasta una tan baja como aproximadamente 0,5:1 de políme-
5 ro a droga. Por otra parte, si la droga es relativamente so-
luble en agua, o si la dosis considerada es inferior a unos 10
mg., la proporción de polímero a droga deberá ser sustancialmen-
te mayor de 1:1 por ejemplo, llegando a ser tan alta como, apro-
ximadamente 100:1. En cualquier caso, el peso total de la ta-
10 bleta no deberá ser sustancialmente mayor de, aproximadamente
1000 mg.

Debe entenderse, por lo tanto, que aún con grandes canti-
dades de una droga, se obtiene el efecto deseado de liberación
sostenida del polímero, con una cantidad tan pequeña como,
15 aproximadamente, 0,5:1 de polímero a droga. Dentro de los lí-
mites dados, la proporción de polímero a droga, puede cambiarse
algo para producir un cambio en la velocidad de liberación en
donde ésto se desee.

En la preparación de tabletas sin recubrir, la droga
20 considerada en la cantidad de dosis deseada, se mezcla íntima-
mente con el polímero de ácido carboxi vinílico y lubricante de
formación de tabletas, como por ejemplo estearato de magnesio,
talco o material semejante. Se pueden añadir también, si se
desea, excipientes y/o aglutinantes conocidos. La mezcla se
25 comprime a continuación en tabletas acabadas o, si se desea un
elevado grado de uniformidad, se comprime la mezcla en formas
grandes y no acabadas, conocidas como pastillas o tacos. Las
últimas se machacan, a continuación, y las partículas se pasan
a través de un tamiz de una abertura de malla aproximadamente
30 del número 10 a 30.



257532

Las partículas de la droga o drogas íntimamente mezcladas con el polímero carboxi vinílico, producidas por la operación de machacado, son mezcladas de nuevo con lubricante adicional, y la mezcla seca, se transforma en tabletas en una típica máquina de hacer tabletas, para formar tabletas que contienen una muy pequeña cantidad de la droga o drogas en la superficie, con el resto íntima y uniformemente dispersado en el interior de la tableta.

Cuando se desea empezar la liberación uniforme de la droga, solamente después de que la composición de la tableta, ha entrado en el tramo intestinal, se puede recubrir la tableta no recubierta, como se ha preparado anteriormente, con un polímero ácido carboxi vinílico. Así, a las partículas tamizadas, obtenidas como previamente se ha descrito, se les da la forma de un núcleo por medio de una máquina formadora de tabletas y se prepara un recubrimiento, mezclando el polímero carboxi vinílico con, aproximadamente, un 0,5% en peso de lubricante. La mezcla de recubrimiento se forma en tacos, se granula y se pasa a través de un tamiz del tamaño indicado anteriormente. Se añade más lubricante (aproximadamente un 0,5%) y, utilizando una máquina que aplica un recubrimiento sobre un núcleo, se aplica la mezcla de recubrimiento sobre el núcleo preparado previamente.

Cuando se desea solamente una tableta recubierta por entero, la cual tiene buenas propiedades de almacenamiento y proporcionará una acción sustancial de la droga, sólo después de que la medicación ha llegado al tramo intestinal, se combina la droga seleccionada con uno o más excipientes tales como lactosa o carbonato cálcico. A continuación se granula esta mezcla y se hace pasar a través de un tamiz de un tamaño comprendido en el



267532

intervalo previamente indicado. Las partículas se combinan con un lubricante, por ejemplo, talco o estearato de magnesio. La mezcla se comprime a continuación, para formar un núcleo, que se recubre seguidamente con un recubrimiento de polímero carboxi-
5 vinílico, de la manera previamente descrita.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención previamente descrita, sin intentar limitarla.

Ejemplo I

10 Se mezclan 50 g. de sulfato de mefentermina en polvo, con 445 g. de Carbopol 934 en polvo y 2,5 g. de estearato de magnesio. La mezcla en polvo se comprime en tabletas, que se machacan a continuación y cuyas partículas se hacen pasar a través de un tamiz del número 20. A los gránulos así obtenidos, se añaden 2,5 g.
15 de estearato de magnesio y la mezcla se comprime seguidamente en forma de tabletas, que pesan aproximadamente 500 mg. y que tienen un diámetro de, aproximadamente, 1,3 cm. Las tabletas tienen una dureza de 22 hilos, ensayadas en un aparato Strong-Cobb para ensayos de dureza.

20 Ejemplo II

Para preparar un medicamento analgésico enterámicamente recubierto, se preparó un núcleo granulado con los ingredientes y las cantidades siguientes:

25	Salicilato sódico USP	325	g.
	Lactosa USP	65	g.
	Gelatina USP	qs	
	Almidón USP	15,6	g.
30	Talco USP	15,6	g.

267532



5 Se preparó un granulado húmedo a partir de salicilato sódico y lactosa con la solución de gelatina. El granulado húmedo se hizo pasar a través de un tamiz del número 14, y se dejaron secar los gránulos. Los gránulos secos se mezclaron seguidamente con el almidón y el talco, y esta mezcla se comprimió a continuación, para formar el núcleo de las tabletas.

10 Se preparó una formulación de recubrimiento, utilizando 100 g. de Carbopol 934 en polvo y 0,5 g. de estearato de magnesio USP. La mezcla se comprimió en forma de "tacos", que se granularon a continuación y se pasaron a través de un tamiz del número 20. A los gránulos así formados, se añadieron 0,5 partes en peso de estearato de magnesio y, utilizando una máquina que aplica un recubrimiento sobre un núcleo, se comprimió el granulado recubierto como un recubrimiento sobre la preparación de núcleo original. Utilizando un troquel plano, biselado, de un tamaño de 0,9 cm., se obtuvo un núcleo para una tableta que pesaba aproximadamente 388 mg y, utilizando un troquel plano, biselado, de 1,1 cm. de tamaño, se obtuvo un recubrimiento para la tableta que pesaba 280 mg.

20 Ejemplo III

25 Se preparó una tableta combinada de liberación sostenida y recubrimiento entérico, formando primero núcleos de liberación sostenida, conteniendo el medicamento y el polímero carboxi víniclico, y recubriéndola con el último. El material para el núcleo fue aminofilina, utilizando 150 g. que se mezclaron íntimamente con 75 g. de Carbopol 934 y 1,25 g. de estearato de magnesio. La mezcla en polvo se formó en tabletas o "tacos", se machacó seguidamente y se pasó a través de un tamiz del número 20.

30 Los gránulos se mezclaron con 1,25 g. de estearato de magnesio,

267532



y se comprimieron y formaron en núcleos, que pesaban aproximadamente 380 mg. conteniendo aproximadamente 250 mg. de aminofilina, empleando un troquel alargado, en forma de cápsula. Se comprimió un recubrimiento de Carbopol 934 sobre los núcleos de la manera previamente descrita, para proporcionar un recubrimiento de 240 mg. por núcleo.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 6 de Junio de 1.960, bajo el Número 33.896, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- 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:

1º.- Un procedimiento para hacer un preparado farmacéutico de liberación retardada, en forma dosificada para administración oral, caracterizado por mezclar íntimamente una droga desmenuzada con un polímero ácido carboxi vinílico, difícilmente soluble, y comprimir luego dicha mezcla para formar tabletas, o comprimir partículas de la droga para formar un núcleo y recubrir luego dicho núcleo con dicho polímero ácido carboxi vinílico difícilmente soluble.

2º.- Un procedimiento según el punto 1º, caracterizado porque la mezcla íntima de droga en polvo y polímero ácido carboxi vinílico se forma como tabletas que luego se trituran y tamizan, siendo luego las partículas combinadas con lubricante para la formación de tabletas y comprimidas a la forma de tabletas.

267532



3º.- Un procedimiento según el punto 2º, caracterizado porque las tabletas finales que comprenden la mezcla uniforme de droga y polímero se recubren con más polímero ácido carboxi vinílico.

5 4º.- Un procedimiento según cualquiera de los puntos 1º a 3º, caracterizado porque el polímero carboxi vinílico se forma por la copolimerización de ácido acrílico o su equivalente con un polieter polialquénico de un alcohol polivalente.

10 5º.- Un procedimiento según el punto 4º, caracterizado porque la copolimerización se lleva a cabo en presencia de aproximadamente 1 a 2% de polialil sacarosa como polieter polialquénico.

15 6º.- Un procedimiento para hacer un preparado farmacéutico. Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

At: de E. G. S. S. S.