

RAN 4600/5



281704

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE FORMULACIONES
MEDICAMENTOSAS DE DESCARGA SOSTENIDA", a favor de la firma
suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIA. S.A., residente en BASILBA,
(Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a formulaciones de
medicamentos para descarga sostenida y a un procedimiento
para su preparación. Más particularmente este invento se
refiere a pastillas y cápsulas para descarga sostenida y
a un método para su formulación.

5.



001704

- Las formulaciones de descarga sostenida para formas solidas de dosificación unitaria, tales como pastillas y cápsulas, son actualmente bien conocidas en la especialidad. La mayoría de estas formulaciones dependen de
5. uno de tres principios para obtener la descarga sostenida: 1) difusión; 2) cambio de iones; y 3) adsorción. Sin embargo, como suele ser deseable dar al paciente una gran dosis inicial del medicamento y luego dosis menores para sostener el nivel del medicamento en el cuerpo, han tenido que emplearse
 10. técnicas especiales con aplicación de todos los principios de descarga sostenida mencionados antes, a fin de administrar al paciente una gran dosis inicial. Por ejemplo, la concentración del medicamento se gradua de modo que la máxima concentración se halle en las capas superficiales
 15. de las pastillas y pellas. La técnica utilizada para hacer pastillas y pellas, de este tipo implica una serie de desventajas, entre ellas la necesidad de múltiples pasos, cambio frecuente de la concentración del medicamento en el material de cobertura, etc. Otra técnica empleada con
 20. frecuencia implica el uso de cápsulas que contienen una mezola de pellas de descarga normal con pellas de descarga sostenida. Las desventajas de esta técnica incluyen la necesidad de formar dos tipos diferentes de pellas y mezclar



19 OCT 1962

281704

luego íntimamente las pellas en proporciones apropiadas.

- El invento que aquí se expone elimina las desventajas antes mencionadas porque proporciona pastillas y/o pellas uniformes de descarga sostenida, que tienen el medicamento disperso en ellas uniformemente. Estas pastillas y pellas obtienen la descarga sostenida por erosión, una teoría de la descarga completamente distinta. Una ventaja importante de las pastillas y pellas que aquí se exponen es que proporcionan inherentemente una gran descarga inicial de medicamento, con descarga sostenida de cantidades menores de medicamento en períodos de tiempo relativamente largos, por ejemplo hasta unas 4 a unas 12 horas, para mantener en el cuerpo el nivel sanguíneo deseado. La dosis inicial y mayor del medicamento, por ejemplo de un 20 a un 50% de este, se descarga por lo general en el curso de una hora y el resto se va descargando despacio a continuación. De ahí que no se requiera ninguna capa de descarga inmediata para las formas de pastillas y que no se requieran pellas de descarga inmediata para mezclar con las pellas de descarga sostenida de este invento en el uso en forma de cápsulas.

Una ventaja adicional de las pastillas aquí expuestas es que no requieren el uso de una cobertura de azúcar o de una cobertura entérica, pues el sabor de las pastillas no ofrece reparos ni siquiera cuando se emplean

19 OCT



281704

medicamentos algo amargos. Sin embargo, pueden emplearse esas coberturas si se desea.

- Las pastillas y pellas de este invento están compuestas por un 0,5 a un 30, y de preferencia por un 5 a un 15% de medicamento o de una mezcla de medicamentos; por un 5 a un 85%, de preferencia por un 30 a un 60%, de un éster carboxílico o de mezclas de ésteres carboxílicos con un punto de fusión superior a unos 65°C; y por un 1 a un 10% de mono- y/o di-ésteres polioxietilenglicólicos de ácidos grasos con C₁₂ a C₁₈. Otros ingredientes son deseables, pero no necesarios, tal como de un 1 a un 20% de almidón, de un 0,5 a un 3% de lubricante y de un 1 a un 50% de relleno. Los porcentajes anteriores se entienden porcentajes en peso basados en el peso total de la forma de dosificación unitaria, es decir, el peso de la pastilla o pella.

- En la práctica de este invento puede usarse cualquier medicamento que sea estable en las condiciones de elaboración del procedimiento de este invento y para el cual se desee descarga sostenida. Los medicamentos que pueden emplearse incluyen el bromhidrato de dextrometorfano, el bromuro de olidinio, el ácido acetilsalicílico, la fenacetina, el clorhidrato de fenilefrina, la fenindamina, el sulfato de anfetamina, el clorhidrato de efedrina, el clorhidrato de clordiazepóxido, etc., y sus mezclas.



281704

Los ésteres carboxílicos que pueden emplearse en las composiciones de este invento son los ésteres carboxílicos con punto de fusión superior a unos 65°C, de preferencia del orden de unos 65 a 80°C. Estos ésteres carboxílicos incluyen los siguientes, que pueden emplearse solos

5. o en cualquier combinación; a) ceras prácticamente saturadas, es decir, mezclas sólidas prácticamente saturadas de ésteres de ácidos grasos y alcoholes alifáticos y/o fitosteroles monohídricos superiores, por ejemplo cera carnauba, cera de abejas, etc.;
10. b) grasas prácticamente saturadas, es decir, un éster glicerílico mixto, prácticamente saturado, de ácidos grasos superiores, tal como el ácido esteárico, el ácido palmítico, etc., o cualquier mezcla de estos ésteres glicerílicos;
15. c) triestearato de glicerilo o tripalmítato de glicerilo; d) diglicéridos prácticamente saturados de ácidos grasos superiores, por ejemplo cera de ricino; o mezclas de mono-, di- y tri-glicéridos saturados de ácidos grasos superiores, por ejemplo del ácido esteárico. El éster de ácido carboxílico preferido es la cera de ricino.

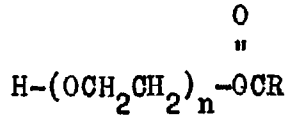
20. Los mono- y di-ésteres polioxietilenglicólicos de ácidos grasos utilizados en la práctica de este invento tienen un peso molecular de 2000 aproximadamente a 6000 aproximadamente y son los mono- y di-ésteres polietilenglicólicos de ácidos grasos de C_{12} a C_{18} , tales como el ácido esteárico, el ácido oléico y el ácido láurico. En la
25. práctica de este invento se prefiere el diestearato de

10 001



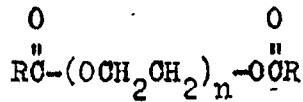
281704

polietilenglicol con peso molecular de 6000 aproximadamente. Otros que pueden emplearse incluyen el diestearato de polietilenglicol 4000, el dioleato de polietilenglicol 6000, el dilaurato de polietilenglicol 6000, el dilaurato de polietilenglicol 4000 y los monoésteres de ellos. Los compuestos anteriores tienen la fórmula



10.

y/o



en que $n = 43$ a 137 y

R es un grupo alquílico de cadena recta con

15.

C_{11} a C_{17} .

Los lubricantes empleados opcionalmente en las composiciones de este invento incluyen los estearatos metálicos de metal alcalinotérreo, por ejemplo el estearato de magnesio o el estearato cálcico; el talco, etc.

20.



19 OCT.

281704

Los lubricantes empleados opcionalmente en las composiciones de este invento incluyen los estearatos metálicos de metal alcalinotérreo, por ejemplo el estearato de magnesio o el estearato cálcico; el talco, etc.

5. El almidón se añade a voluntad a la composición de este invento y es particularmente útil cuando se forman pastillas porque el almidón contribuye a desintegrar las pastillas en muchas pellas, cada una de las cuales se va deshaciendo por erosión. Los almidones que pueden emplearse
10. incluyen el almidón de maíz, el almidón de patata, etc., con preferencia por el almidón de maíz.

- Los excipientes opcionalmente utilizados en las composiciones de este invento incluyen la lactosa, el manitol, la sacarosa, etc., con preferencia la lactosa. La
20. cantidad de excipiente empleado tiene efecto sobre la rapidez de descarga del medicamento. En general, cuanto mayor es la cantidad de excipiente empleado, tanto mayor la descarga de medicamento durante la primera hora.

- El procedimiento para la fabricación de las
25. formulaciones medicamentosas de descarga sostenida según este invento comprende el mezclar íntimamente entre sí el medicamento, el éster polietilenglicólico y el éster de ácido carboxílico y, si se desea, almidón y/o excipientes en los porcentajes expuestos antes y formar pastillas o
30. pellas. Un procedimiento preferido comprende el fundir el



281704

- éster polietilenglicólico y el éster o los ésteres de ácido carboxílico entre sí, a una temperatura de 85°C aproximadamente hasta 120°C aproximadamente y luego suspender en la fusión el medicamento, almidón y excipiente con mixturación, por ejemplo agitando. Luego se temple la masa fundida por cualquier técnica apropiada, tal como el temple en bandeja el temple en tambor o la congelación por rociado. Cuando la masa fundida se solidifica por temple en tambor o temple en bandeja, la masa conoca sólida resultante se desmenuza por medio de un molino apropiado, tal como una máquina desmenuzadora Fitzpatrick Modelo U, para formar pellas; por ejemplo, pellas de unas 16 a unas 40 mallas. Luego se añade el lubricante y se comprimen las pellas en pastillas, si se desea, en máquinas convencionales para hacer comprimidos.
- 5.
- 10.
- 20.
- 25.
- 30.
- Como alternativa, el lubricante puede añadirse directamente a la masa fundida. La congelación por rociado es particularmente apta para el procedimiento de este invento porque elimina la necesidad de moler luego. Si se desean cápsulas de cáscara dura en lugar de pastillas o comprimidos, se insertan simplemente las pellas en las cápsulas de cáscara dura por las técnicas corrientes en la especialidad de la encapsulación. Pueden emplearse otras variantes del procedimiento expuesto, tales como añadir el excipiente y/o el almidón después de enfriar la masa fundida, pero antes de hacer los comprimidos. Otro proce-



281704

dimiento para formar pastillas consiste simplemente en mezclar todos los ingredientes entre si en estado seco y luego comprimir la mezcla en forma de pastillas.

- Este invento se comprenderá mejor haciendo referencia a los ejemplos que siguen, los cuales se dan unicamente con fin ilustrativo y no implican limitación para el invento.

EJEMPLO 1.

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/pastilla</u>
Diesterato de polietilenglicol 5000	5,0
10. Cera de ricino	45,0
Lactosa	22,5
Bromuro de clidinio (bromuro de 1-metil-3-benciloiloxi-quinuclidinio)	7,5
Estearato de magnesio	1,0

15. Se funden conjuntamente, a 90°C, el diesterato de polietilenglicol y la cera de ricino. En ellos se suspenden, agitando, la lactosa y el bromuro de clidinio, ambos en forma de polvo. Luego se enfria en bandeja la masa fundida, y la masa sólida resultante se muele mediante
20. un molino de mazos Fitzpatrick. Se separan, por tamizado, los finos inferiores a 40 mallas y los gránulos superiores



281734

a 16 mallas. Al resto se añade el estearato de magnesio y luego se mezcla la masa en tambor y se la comprime en forma de pastillas.

Estas pastillas dan un coeficiente de descarga

- 5. del 33% en la primera hora, del 60% a la tercera hora y del 88% a la séptima hora, cuando se ensaya por el método del medio cambio, por ejemplo sometiendo las pastillas a jugos gástricos durante una hora, luego a una mezcla 1:1 de jugos gástricos e intestinales durante una hora, luego a
- 10. una mezcla de 1:4 de jugos gástricos e intestinales durante una hora, etc.

EJEMPLO 2.

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/pastilla</u>
15.	Acido acetilsalicílico	250,0
	Acetofenetidina	120,0
	Fenilefrina	7,5
	Fenindamina	11,25
	Cera de ricino	80,0
20.	Diestearato de polietilenglicol 6000	20,0
	Goma laca	20,4
	Acido esteárico	5,0
	Talco	15,0
25.	Estearato cálcico	5,0



281704

19 OCT

Las ceras y los polvos se mezclan y se granulan con una solución alcohólica de goma laca al 10%, y la mezcla resultante se seca a 40°C y se muele. Luego se añaden los lubricantes y se comprime la mezcla en pastillas.

5. EJEMPLO 3.

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/pastilla</u>
Bromhidrato de dextrometorfano	15,0
Diesterato de polietilenglicol 6000	7,0
10. Cera de ricino	28,0
Lactosa	19,3
Estearato de magnesio	0,7

Se funden conjuntamente, a 95°C, la cera de
15. ricino y el diesterato de polietilenglicol 6000 y en ellos se suspenden, con agitación, la lactosa y el bromhidrato de dextrometorfano, en polvo. La fusión resultante se temple por rociado, con lo que se obtienen esferas de 20 mallas aproximadamente. Luego se añade y mixtura el
20. estearato de magnesio, y la mezcla resultante se comprime en tabletas con un peso de compresión de 70 mg.

Estas tabletas dan una descarga de bromhidrato de dextrometorfano del 40% durante la primera hora, del 65% al final de la tercera hora y del 92% al final de la
25. hora séptima.



281704

EJEMPLO 4.

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/pastilla</u>
7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-ona	10,0
5. Lactosa	9,1
Almidón de maiz	6,5
Estearato de magnesio	0,7
Diestearato de polietilenglicol 6000	11,7
Cera de ricino	28,2

10. Con estos ingredientes se hacen pastillas según el procedimiento del ejemplo 1. Las pastillas resultantes desprenden 39,9% del medicamento durante la primera hora, 61,3% al final de la tercera hora y 70,4% al final de la séptima hora.

15. EJEMPLO 5.

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/pastilla</u>
1-(4'-cloro-fenetil)-2-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina	30,0
Cera de ricino	36,0
20. Diestearato de polietilenglicol 6000	4,0
Estearato de magnesio	0,35



281704

Con estos ingredientes se hacen pastillas según el procedimiento del ejemplo 1. El coeficiente de descarga durante la primera hora es del 30%, y del 42% al final de la sexta hora.

5. EJEMPLO 6.

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/pastilla</u>
	Bromhidrato de dextrometorfano	15,0
	Cera de ricino	21,0
	Diestearato de polietilenglicol 4000	14,0
10.	Estearato de magnesio	0,7
	Lactosa	19,3

Se procede como en el ejemplo 1. Las pastillas resultantes manifiestan un coeficiente de descarga de bromhidrato de dextrometorfano del 48% durante la primera hora, del 94% al final de la tercera hora y del 100% al final de la séptima hora.

= . =

19 OCT. 1962



281 704

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones con prioridad de la patente estadounidense serial n° 146.422 del 20 de Octubre de 1961.

5. 1. Un procedimiento para la fabricación de formulaciones medicamentosas de descarga sostenida, caracterizado por el hecho de que comprende el mezclar entre sí íntimamente de un 0,5 a un 30% de un medicamento, de un 1 a un 10% de un éster polietilenglicólico de un ácido graso con
10. C₁₂ a C₁₈, y de un 5 a un 85% de un éster de ácido carbónico con un punto de fusión superior a unos 65°C, estando estos porcentajes basados en el peso total de la formulación, y el formar pastillas o pellas.
15. 2. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el éster polietilenglicólico es el diestearato de polietilenglicol 6000.

19 OCT



281704

3. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el éster de ácido carboxílico es la cera de ricino.
4. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende el fundir el éster de ácido carboxílico y el éster polietilenglicólico conjuntamente, a una temperatura de unos 85°C a unos 120°C, y luego suspender el medicamento en la fusión, con mixturación, templar la masa fundida obtenida y desmenuzar la masa sólida resultante para formar pellas.
5. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que los pasos del temple y del desmenuzamiento se efectúan en un solo paso, mediante congelación por rociado.
15. 6. Un procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que se añade de un 0,5 a un 3% de un lubricante, ya sea a la masa fundida, ya sea a las pellas, y se comprimen las pellas formando pastillas.
20. 7. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquier-

19 OCT.



281704

ra de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que comprende el mezclar adicionalmente de un 1 a un 20% de almidón y/o de un 1 a un 50% de excipiente con el medicamento, el éster polietilenglicólico y el éster de ácido

5. carboxílico.

8. Un procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado por el hecho de que comprende la ulterior etapa de añadir de un 1 a un 20% de almidón y/o de un 1 a un 50% de excipiente a la

10. masa enfriada.

9. Un procedimiento para la fabricación de formulaciones medicamentosas de descarga sostenida.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 16 hojas foliadas y escritas a

15. máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 19 de Octubre de 1962

F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIA. S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P.P.

