



PATENTE DE INVENCION

B.A. Nº 8474.

282169

MEMORIA DESCRIPTIVA

sobre:

"Perfeccionamientos en los métodos de fabricación de tabletas de liberación sostenida".

=.=.=.=.=.=.=.=

Solicitante: PHILIPS ROXANE, INC., entidad norteamericana, residente en: 2400 Fredericks Avenue Saint Joseph, Missouri, EE. UU. de A.

=.=.=.=.=.=.=.=



282 169

5 La presente invención se refiere a una table-
ta de liberación sostenida. Más particularmente, la
presente invención se refiere a una tableta de este ca-
rácter que, sustancialmente, retiene su configuración
y forma, originales, según se disuelve, v.gr., según
pasa a través del estómago e intestinos, mientras que
permite, aún, la liberación gradual y uniforme de ingre-
dientes activos solubles.

10 Hasta ahora se han propuesto varios tipos de
tabletas de liberación sostenida. Sin embargo, en ge-
neral, estas tabletas han implicado el uso de varias ca-
pas entéricas separadas por un ingrediente activo, o el
uso de granulos discretos teniendo diferentes veloci-
dades de liberación. En general, las tabletas de estos
15 tipos no han dado una liberación prolongada, uniforme,

— / —



de ingredientes activos. En algunos casos, la velocidad de la liberación ha sido relativamente rápida por parte del período de tiempo involucrado y, en otros casos, la velocidad de la liberación ha sido, en conjunto, demasiado lenta.

De acuerdo con la presente invención, se ha hecho el sorprendente descubrimiento de que puede proporcionarse una tableta, relativamente homogénea, conteniendo un material graso, sustancialmente insoluble en agua, o material de retraso del tiempo, conjuntamente con rellenos, aglutinantes y lubricantes e ingredientes activos, solubles en agua. Semejante tableta tendrá una acción de liberación, sostenida y uniforme, de desde 8 a 12 horas, siempre y cuando los ingredientes activos y los otros ingredientes y sus solubilidades, estén proporcionados en una manera que se da a conocer específicamente en lo adelante.

En general, la tableta de liberación sostenida de la presente invención, debe tener un mínimo de alrededor de 10% de material graso, insoluble en agua, según se define en lo adelante. Preferiblemente, debiera contener desde 10 a 40% de tal material y desde 1 a 70% del ingrediente activo, soluble en agua, conjuntamente con rellenos, aglutinantes y lubricantes. Además, la tableta de liberación sostenida, de la presente

282169



invención, tiene, preferiblemente, una dureza de entre
3 Kg. y 10 Kg. cuando se le prueba en el bien conocido
probador Monsanto de dureza de tabletas, descrito en
la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica
5 2,041,689.

Se ha encontrado, de acuerdo con la presente
invención, que todos los ingredientes deben tener un
factor de solubilidad definido y que, cuando el factor
de solubilidad, de cada ingrediente, es multiplicado
10 por el peso, por ciento, de tal ingrediente y los tota-
les son, entonces, añadidos, el número resultante, que
en lo adelante se le denomina el número de retraso del
tiempo, está entre aproximadamente 250 y 350. En ge-
neral, si las composiciones con las cuales se hacen las
15 tabletas, tuvieran un número de retraso del tiempo de
250, entonces, debieran estar, correspondientemente, en
la escala más alta de dureza, v.gr., a alrededor de
10 Kg., y, si el número de retraso del tiempo está en
el extremo superior de la escala, v.gr., a alrededor de
20 350, entonces, las tabletas debieran tener una dureza
en el extremo inferior de la escala de dureza, v.gr., a
alrededor de 3 Kg. Al calcular el factor de solubili-
dad, los ingredientes son clasificados de acuerdo con
lo siguiente: los componentes que, corrientemente se
25 les considera muy solubles, de los que un gramo es so-

-5 NOV. 1962

282169

luble en menos de 1 a 10 ml. de agua, se les dá un factor de solubilidad de 1. Los componentes corrientemente considerados solubles, teniendo una solubilidad de 1 gramo en 10 a 100 ml. de agua, se les dá un factor
5 de solubilidad de 2. Los componentes, ligeramente solubles, teniendo una solubilidad de 1 gramo en 100 a 1,000 ml. de agua, son clasificados como 3. Los componentes muy ligeramente solubles, de los que un gramo es soluble en 1,000 a 10,000 ml. de agua, son clasificados
10 como 4, y, los componentes, prácticamente insolubles, que requieren más de 10,000 ml. de agua para disolver un gramo son clasificados como 5.

Esta clasificación, arriba expuesta, está basada en la solubilidad en agua, en vista de que la forma de liberación del ingrediente activo de las tabletas
15 de la presente invención, no depende ni del pH ni de la actividad enzimica, según se dará a conocer en lo adelante.

En general, al preparar las tabletas, el ingrediente activo, el material graso, insoluble, o material de liberación retardada, los rellenos y aglutinantes, son mezclados en forma pulverizada y humedecidos,
20 preferiblemente con el uso de una mezcla de solvente acuoso y orgánico. Un material humedecedor, especialmente deseable, es una solución de agua y alcohol de
25

282189



5 uno a uno. La masa humedecida que sería apenas cohe-
rente, se le hace penetrar por la fuerza, a través de
un tamiz, tal como un No. 14 y se le seca en bandejas,
a la temperatura ambiente, o, en algunos casos, a una
temperatura algo más elevada que la temperatura am-
biente. Después del secado, los granulos son, nueva-
mente, cernidos y, en este punto, mezclados con el lu-
bricante. Después de eso, son comprimidos, convencio-
nalmente, en tabletas de la dureza anteriormente indi-
cada.

10 El ingrediente activo, que forma una parte
de la tableta de la presente invención, está presente
en una cantidad de 1 a 70% por peso. Cualquier sus-
tancia que sea muy soluble o soluble en agua, teniendo
15 un factor de solubilidad de 1 o 2, según lo definido
en lo que antecede, puede ser usada como parte de la
tableta. Ejemplos de tales sustancias incluyen amino-
filina, sales solubles en agua, tales como yoduro de
potasio, cloruro de amonio, gluconato ferroso, com-
20 puestos de efedrina, estimulantes cerebrales, tales co-
mo sulfato d-anfetamina, antihistaminas, tales como ma-
leato pirilamina, estimulantes de la respiración y de
la circulación, tales como una mezcla de pentilenote-
trazol y ácido nicotínico, sedativos o hipnóticos, ta-
25 les como sodio pento-barbital, antiespasmódicos, tales

282169



como sulfato hiosciamina o sulfato de atropina. También están incluidos antibióticos solubles en agua, tales como formas solubles de penicilina o sales de otros antibióticos.

5 MATERIALES GRASOS SOLIDOS, INSOLUBLES
O MATERIALES DE LIBERACION RETARDADA

10 Semejantes materiales deben estar presentes en la tableta en una cantidad aproximadamente igual a 10 a 40%, por peso, de la misma. Algunos de estos materiales, cuando se añaden a la granulación, son también, clasificados como lubricantes. Los materiales incluyen ácidos grasos de 12 a 22 átomos de carbono, v.gr., ácidos grasos teniendo una solubilidad baja y teniendo un factor de solubilidad de 4 o 5, tales como ácidos esteárico o palmítico, alcoholes grasos de cadena larga, v.gr., de 14 a 31 átomos de carbono, tales como alcohol estearilo o cetilo, aceites hidrogenados, 15 tales como aceite de semilla de algodón, hidrogenado, ceras, v.gr., ésteres de ácidos grasos teniendo de 12 a 31 átomos de carbono con un alcohol graso teniendo 20 de 12 a 31 átomos de carbono, tales como cera carnauba en polvo, o cera de abejas, sales alcalinotérreas de ácidos grasos de cadena larga, tales como estearatos de magnesio o de calcio, otros ésteres mono, di- o 25 tri-glicerilo de ácidos grasos de cadena larga, tales

282169



como monoestearato glicerilo. Puede notarse que, donde las sales alcalinotérreas de ácidos grasos de cadena larga están incluidas dentro del mínimo de 10%, las mismas no pueden constituir más de alrededor de 5% de los mismos, siendo el resto uno de los otros materiales grasos del carácter arriba expuesto. Según lo expuesto en lo que antecede, el material de liberación retardada puede ser incorporado en la granulación, o añadido a la granulación, conjuntamente con los lubricantes. Son los materiales de liberación retardada, conjuntamente con los otros materiales insolubles, los que facilitan que la tableta retenga su configuración original, mientras que los materiales solubles e ingredientes activos son, gradualmente, filtrados para formar una red de canales diminutos a través de la tableta. Materiales de liberación retardada, especialmente deseables, son el ácido esteárico y un aceite de semilla de algodón, muy hidrogenado, conocido como "Sterotex".

RELLENO

Como un material de relleno, puede usarse cualquiera de los bien conocidos materiales de relleno, comúnmente usados en fórmulas para tabletas. Sin embargo, el relleno debe ser seleccionado a fin de darle a la composición final el apropiado número de retraso



182100

del tiempo, dentro de la escala de 250 a 350. Por consiguiente, pueden ser usados, como rellenos, materiales solubles en agua, tales como sucrosa o manitol, materiales más insolubles, tales como fosfato de calcio, dibásico o carbonato de magnesio, y, rellenos insolubles, tales como talco o trisilicato de magnesio.

Otros rellenos, que pueden ser usados, son glucosa, lactosa, derivados de éter de almidón que son resistentes al hinchamiento en el agua y ésteres de almidón conteniendo grupos hidrofóbicos cuyo humedecimiento se dificulta. En general, no debiera usarse una proporción grande de almidón capaz de hincharse, en vista de que esto tendería a quebrar la tableta y promover solubilidad indeseada.

15

AGLUTINANTES

Los aglutinantes que pueden formar parte de la granulación, pueden ser los tipos usuales, solubles en agua, tales como acacia o gelatina, y, también, pueden incluir aglutinantes solubles en alcohol e insolubles en agua, tales como zeína. Pueden usarse otros aglutinantes, bien conocidos en el arte, tales como tragacanto, goma laca, metil celulosa, etil celulosa, goma guar o carboximetil-celulosa de sodio.

20

LUBRICANTES

25

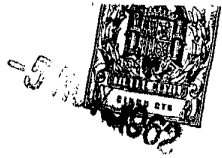
Los lubricantes incluyen la mayoría de los

282139



5 materiales previamente designados como materiales gra-
sosos sólidos e insolubles. La diferencia consiste en
que estos materiales son añadidos a la granulación
cuando se usan como lubricantes, a fin de evitar que
la granulación se pegue a los troqueles de las table-
tas. Lubricantes apropiados incluyen también, talco y
estearato de magnesio. En general, el lubricante de-
seable es insoluble, o, sólo ligeramente soluble, en
10 agua, a fin de aumentar el número de retraso del tiem-
po.

15 En general, por consiguiente, puede decirse
que la composición de la tableta incluye, por peso, de
1 a 70 por ciento de ingrediente activo, de 10 a 40
por ciento de material de liberación retardada o mate-
rial graso, insoluble, de 5 a 70 por ciento de relle-
no, de 5 a 10 por ciento de aglutinantes y de 5 a 20
por ciento de lubricante. También pueden estar in-
cluidos en la tableta, un agente tamponador o agente
neutralizante de, ácidos, capaz de modificar la velo-
20 cidad de liberación, inicial, de los ingredientes ac-
tivos. Por tanto, donde el ingrediente activo es una
sal de metal alcalino que puede ser convertida por el
ácido hidroclicórico en el flúido gástrico a la base me-
nos soluble, la tableta, preferiblemente, puede incluir
25 un compuesto neutralizador de, ácidos o compuesto de



282169

5 tamponación, tal como hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio. Esto formará parte del relleno de la tableta. Si, por otro lado, la solubilidad del ingrediente activo en el medio alcalino es baja, la tableta puede contener un material de tamponación de ácidos, tal como fosfato ácido de sodio, tamponador ácido citrato-cítrico de sodio, o fosfato de calcio, monobásico.

10 Los siguientes ejemplos, específicos, sirven para ilustrar, pero no se pretende que limiten la presente invención.

EJEMPLO I

15 Se mezcló muy bien, como polvo seco, 4.8 partes, por peso, de sulfato d-anfetamina (ingrediente activo), 24.7 partes, por peso, de fosfato de calcio, dibásico (relleno), 26 partes, por peso, de aceite de semilla de algodón, hidrogenado, (material graso insoluble en agua), 26 partes, por peso, de sucrosa en polvo (relleno), 5.2 partes, por peso, de acacia (aglutinante), y 5.2 partes, por peso, de zeína (aglutinante).

20 Se añadió alcohol etilo y agua, en partes iguales, a los polvos secos, mezclándolos hasta que la masa estuvo humedecida, uniformemente, hasta un grado suficiente para coherirse cuando se le comprimió en la palma de la mano. A la masa humedecida se le hizo, entonces, pasar a la fuerza a través de un tamiz de ma-

25



282169

11as No. 14 y se le secó en bandejas a 60° C. durante 20 minutos, después de lo cual se le secó a la temperatura ambiente. Después del secado, los granulos fueron de nuevo cernidos a través de un tamiz de mallas No. 14, mezclados con 4.6 partes, por peso, de talco (lubricante) y 4.2 partes, por peso, de estearato de magnesio (lubricante) y comprimidos en tabletas teniendo una dureza, de acuerdo con una prueba en un probador Monsanto de Dureza de Tabletadas, (Patente de los E.U.A. No. 2,041,689) de 5.0 Kg. Las tabletas tenían un tamaño para contener, aproximadamente, 15 mg. de sulfato d-anfetamina.

La anterior composición tenía un número de retraso del tiempo de 331. Esto fué calculado como sigue:

<u>Material</u>	<u>Por Ciento</u>		<u>Factor de Solubilidad</u>	<u>Total</u>
Sulfato d-anfetamina	4.8	X	1	4.8
Fosfato de calcio, dibásico	24.0	X	4	96.0
Acelte de semilla de algodón hidrogenado	26.0	X	5	130.0
Sucrosa	26.0	X	1	26.0
20 Acacia	5.2	X	1	5.2
Zeína	5.2	X	5	26.0
Talco	4.6	X	5	23.0
Estearato de magnesio	4.2	X	5	<u>21.0</u>

Número del Retraso del Tiempo 331.0

25 Cuando a las anteriores tabletas se les hizo una prueba regular de solubilidad, v.gr., exposición a

-5 NOV. 1962

282169

flúido gástrico, artificial, durante una hora, seguida por la exposición al flúido intestinal, artificial, durante siete horas, en un aparato de prueba de desintegración U.S.P., (Farmacopea de los E.U.A.) a una temperatura de 37° C., el sulfato d-anfetamina liberado fué 38% al final de una hora, 68% al final de 4 horas y 88% al final de 8 horas. Al finalizar una hora, la tableta perdió 18% de su peso, al finalizar 4 horas, 30% de su peso, y, al finalizar 8 horas, 38% de su peso. Tras una prueba de 8 horas en jugo gástrico solo se obtuvieron los mismos resultados. En agua, la liberación de anfetamina fué de 33% en una hora, 62% en 4 horas y 80% en 8 horas.

EJEMPLO II

Las tabletas del Ejemplo I se hicieron exactamente según lo descrito, excepto que un 26% de la cera carnauba fué sustituido por el aceite de semilla de algodón hidrogenado. Estas tabletas tuvieron el mismo número de retraso del tiempo y tras la prueba que se les efectuó, según lo descrito en el Ejemplo I, la liberación de anfetamina fué de 46% al final de una hora, 79% al final de cuatro horas y 95% al final de ocho horas. Las tabletas perdieron 20% de su peso en una hora, 41% en cuatro horas y 79% en ocho horas. Aunque la pérdida de peso fué algo más alta que en el Ejemplo I, no obs-

-5 NOV. 1959



282169

tante eso, las tabletas mantuvieron su forma.

5 En la misma forma, la sustitución de 26% de alcohol estearilo dió 41% de liberación al final de una hora, 77% al final de cuatro horas, y, aproximadamente, 100% al final de ocho horas. La pérdida de peso de las tabletas fué en una hora 20%, cuatro horas 42%, ocho horas 79%. La sustitución del ácido palmítico dió una liberación de 38% al final de una hora, 68% al final de cuatro horas, 97% al final de ocho horas. La pérdida de peso, en este caso, fué de 18% al final de una hora, 45% al final de cuatro horas y 90% al final de ocho horas. La sustitución de tri-estearín dió una liberación de 47% al final de una hora, 80% al final de cuatro horas y 97% al final de ocho horas, la pérdida de peso fué de 22%, 37% y 45%, respectivamente.

10

15

EJEMPLO III

Se repitió el procedimiento del Ejemplo I, excepto que se reemplazó 26% del aceite de semilla de algodón, hidrogenado, por 26.6% de ácido esteárico (factor de solubilidad 4.) y el 4.6% de talco por 4% de talco. Se siguió el mismo procedimiento, usando 10.8% de ácido esteárico y 19.9% de talco.

20

Se obtuvieron los siguientes resultados:



282169

Descarga de Anfetamina
Cuatro Horas Ocho Horas

Acido Esteárico Una Hora

26.6%
10.8%

35%
47%

65%
77%

92%
93%

5 Se hizo una tableta de sulfato d-anfetamina
en la misma manera del Ejemplo I, excepto que se usaron
los siguientes ingredientes y proporciones:

<u>Materiales</u>	<u>% por Peso</u>	<u>Factor de Solubilidad</u>	<u>Total</u>
<u>Ingrediente Activo</u>			
Sulfato d-anfetamina	5.7 X	1	5.7
10 <u>Rellenos</u>			
Fosfato de calcio, dibásico	6.2 X	4	24.8
Azúcar en polvo	32.5 X	1	32.5
Glucosa	32.5 X	1	32.5
<u>Aglutinantes</u>			
Zeína	3.6 X	5	18.0
Acacia	2.1 X	1	2.1
<u>Material Graso</u>			
15 Acido esteárico	10.4 X	4	41.6
<u>Lubricante</u>			
Talco	7.0 X	5	35.0

Número de Retraso del Tiempo 192.2

20 Estas tabletas se disolvieron, completamente,
en agua o flúido gástrico artificial en una hora.

EJEMPLO V

25 Una tableta, conteniendo en un peso de 4.8 gra-
nos, .3111 mg. de sulfato hiosciamina, .0582 mg. de sul-
fato de atropina, .0195 mg. de hidrobromuro de hioscina
y 48.6 mg. de sodio pentobarbital, se le hizo en la mis-

-5 NOV 1954

282169

ma manera del Ejemplo I, con los ingredientes siguientes:

	<u>Material</u>	<u>% por Peso</u>	<u>Factor de Solubilidad</u>	<u>Total</u>
	<u>Ingrediente Activo</u>			
5	Sulfato hiosciamina) Sulfato de atropina) Hidrobromuro hioscina) Sodio pentobarbital	0.12 X 16.1 X	1 1	0.12 16.1
	<u>Rellenos</u>			
	Fosfato de calcio, dibásico Azúcar en polvo	24.7 X 15.48 X	4 1	98.8 15.48
	<u>Material Graso</u>			
10	Aceite de semilla de algodón hidrogenado	15.0 X	5	75.0
	<u>Aglutinantes</u>			
	Zeína Acacia	5.2 X 5.2 X	5 1	26.0 5.2
	<u>Lubricantes</u>			
15	Estearato de magnesio Talco	3.9 X 14.3 X	5 5	19.5 71.5

Número de Retraso del Tiempo 327.7

Las tabletas producidas tenían una dureza de 3.7 kg. (Monsanto). Cuando se les sometió a flúido gástrico artificial, durante una hora, y, flúido intestinal artificial, durante siete horas, se obtuvieron los siguientes resultados:

	<u>Una Hora</u>	<u>Cuatro Horas</u>	<u>Ocho Horas</u>	
25	Sodio pentobarbital liberado	19%	80%	100%
	Alcalóides liberados	22%	65%	88%
	Pérdida de peso	8%	42%	55%

282 169



EJEMPLO VI

Similarmente, tabletas conteniendo 300 mg. de pentilenotetrazol y 150 mg. de ácido nicotínico y teniendo una dureza (Monsanto) de 9.3 kg. se prepararon con lo siguiente:

	<u>Material</u>	<u>% por Peso</u>	<u>Factor de Solubilidad</u>	<u>Total</u>
	<u>Ingredientes Activos</u>			
	Pentilenotetrazol	40.3 X	1	40.3
	Acido nicotínico	20.1 X	2	40.2
	<u>Relleno</u>			
10	Fosfato de calcio, dibásico	12.5 X	4	50.0
	<u>Material Graso</u>			
	Aceite de semilla de algodón hidrogenado	10 X	5	50.0
	<u>Aglutinantes</u>			
	Zeína	3.8 X	5	19.0
	Acacia	2.2 X	1	2.2
15	<u>Lubricantes</u>			
	Talco	10 X	5	50.0
	Estearato de magnesio	1.1 X	5	<u>5.5</u>

Número de Retraso del Tiempo 257.2

El peso total de la tableta fué de 11.5 gramos y la dureza fué de 9.3 Kg. (Monsanto). Se obtuvieron los siguientes resultados por la exposición a jugo gástrico, artificial, durante una hora, seguido por flúido intestinal, artificial, durante siete horas:

	<u>Una Hora</u>	<u>Cuatro Horas</u>	<u>Ocho Horas</u>	
	Acido nicotínico liberado	40%	75%	95%
	Pentilenotetrazol liberado	45%	77%	91%
25	Pérdida en peso	37%	70%	87%

282100



La exposición al agua dió, sustancialmente, resultados similares.

EJEMPLO VII

5 La velocidad inicial de liberación de un ingrediente activo, tal como el del Ejemplo V, puede ser modificada usando un compuesto neutralizador de ácidos, según lo ilustrado por lo siguiente:

	<u>Material</u>	<u>% por Peso</u>	<u>Factor de Solubilidad</u>	<u>Total</u>
	<u>Ingredientes Activos</u>			
10	Sulfato hiosciamina	0.12 X	1	0.12
	Sulfato de atropina			
	Hidrobromuro de hioscina)			
	Sodio pentobarbital	16.1 X	1	16.1
	<u>Relleno y Neutralizador</u>			
	Hidróxido de magnesio	24.7 X	5	123.5
	Azúcar en polvo	15.48 X	1	15.48
	<u>Material Graso</u>			
15	Aceite de semilla de algodón hidrogenado	16.1 X	5	80.5
	<u>Aglutinantes</u>			
	Zeína	5.2 X	5	26.0
	Acacia	5.2 X	1	5.2
	<u>Lubricantes</u>			
	Talco	13.2 X	5	66.0
20	Estearato de magnesio	3.9 X	5	<u>19.5</u>

Número de Retraso del Tiempo 352.4

Se obtuvo la siguiente velocidad de liberación:

	<u>Una Hora</u>	<u>Cuatro Horas</u>	<u>Ocho Horas</u>	
	Sodio pento barbital liberado	28%	68%	82%
	Alcalóides liberados	30%	65%	74%
25	Pérdida de peso	11%	28%	35%

-5 NOV.



282169

Puede notarse que el número de retraso del tiempo de esta composición es algo alto, bajando, por tanto, la velocidad total de liberación. Esto puede ser ajustado, sustituyendo cierta parte del talco con azúcar.

BA-8471
8474
8476
JDR:np
10/26/62

5 NOV 1959

282189

NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento

así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España; "PERFECCIONAMIENTOS EN LOS METODOS DE FABRICACION DE TABLETAS DE LIBERACION SOSTENIDA"; caracterizándose por lo siguiente:

- 5.
- 10.

1.-"Perfeccionamientos en los métodos de fabricación de tabletas de liberación sostenida", caracterizados por tener del 1 al 70% en peso, de un ingrediente activo, soluble en agua, de 10 a 40% en peso de un material graso, sustancialmente insoluble en agua, rellenos y aglutinantes y/o lubricantes; el número de retraso del tiempo de dichas tabletas oscila entre 250 y 350, y su dureza entre 10 kg. y 3 kg., según el probador Monsanto; el número de retraso del tiempo se obtiene sumando los productos de los pesos en tantos por ciento de cada componente por su respectivo factor de solubilidad; el criterio para obtener los factores de solubilidad se funda en lo siguiente, un componente soluble en la proporción de 1 grano en 1 a 10 ml. de agua tiene un factor de solubilidad 1; un componente, soluble en la proporción de 1 g. en 10 a 100 ml. de agua, tiene

- 15.
- 20.
- 25.

282169



- un factor de solubilidad 2; un componente soluble en la proporción de 1 g en 100 a 1000 ml. de agua tiene un factor de solubilidad 3; un componente soluble en la proporción de 1 g. en 1000 a 10.000 ml. de agua tiene un factor de solubilidad de 4; y un componente que requiere más de 10.000 ml. de agua para disolver un g. del componente tiene un factor de solubilidad 5.
5. 2a.- Perfeccionamientos, de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizados en que el ingrediente activo es sulfato hiosciamina, sulfato de atropina, bromuro de hiosciamina y pentobarbitalato de sodio.
10. 3a.- Perfeccionamientos, de acuerdo con la reivindicación 1a o la 2a, caracterizados porque el relleno incluye un agente de tamponación.
15. 4a.- Perfeccionamientos, de acuerdo con la reivindicación 1a, 2a o 3a, caracterizados porque el ingrediente activo es insolubilizado por ácido clorhídrico y los rellenos incluyen un material neutralizante de ácidos.
20. 5a.- Perfeccionamientos, de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizados porque el ingrediente activo es sulfato de d-anfetamina.
25. 6a.- Perfeccionamientos, de acuerdo con la reivindicación 1a, caracterizados porque el ingrediente activo es pentilenotetracól y ácido nicotínico.
- 7a.- Perfeccionamientos, de acuerdo con cualquiera



282169

de las reivindicaciones 1ª a la 6ª, caracterizados porque el material graso insoluble en agua, es aceite de semilla de algodón hidrogenado o ácido esteárico.

5. 8ª.- Perfeccionamientos, según reivindicaciones anteriores, caracterizados por machacar los componentes de la tableta en forma pulverizada con un solvente, secar la mezcla y comprimirla hasta que tenga una dureza en el probador Monsanto de entre 10 kg. y 3 kg., las proporciones de dichos componentes siendo seleccionadas para proveer a la tableta con un índice de retrazo del tiempo de entre aproximadamente 250 y aproximadamente 350.

15. 9ª.- Perfeccionamientos, de acuerdo con la reivindicación 8ª, caracterizados porque se hace pasar formada a través de un tamiz de mallas N° 14 antes de secarla y, preferiblemente, también, después de secarla.

10ª.- Perfeccionamientos, de acuerdo con la reivindicación 8ª o la 9ª, caracterizados porque el solvente es una mezcla de alcohol y agua de 1:1, preferiblemente alcohol etílico.

20. 11ª.- "Perfeccionamientos en los métodos de fabricación de tabletas de liberación sostenida"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de veintinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 5 de noviembre 1962.
PHILIPS ROYALTY, INC.-

GÓMEZ ACEBO Y MOJER