

300515

PATENTE DE INVENCION

U.S. 284.827

300515



Memoria Descriptiva

sobre:

"Método de producción de un preparado terapeutico
de acción sostenida"

Solicitante:

U.S. ETHICALS, INC., entidad norteamericana, residente
en 37-02 Forty-Eighth Avenue, Long Island City,
New York, EE.UU. de A.

Esta invención se relaciona con un prepara-
rado terapéutico de acción sostenida para su admi-
nistración oral. Mas particularmente, se relaciona la
invención con un preparado terapéutico de acción sos-
tenida para su administración oral en el que el ma-

5.

300515

- 2 -



terial terapéutico en forma finamente dividida se mezcla íntima y coherentemente con un material ingerible resistente a la desintegración en la vía gastrointestinal.

5. Los preparados terapéuticos de acción sostenida para administración oral son antiguos en el arte y se producen profusamente. En general, son de dos tipos, concretamente los que presentan un núcleo activo terapéuticamente, revestido con variables espesores de material ingerible, y los que tienen un núcleo inocuo revestido con números variables de capas de material terapéuticamente activo alternando con capas de material ingerible. Cada uno de estos tipos presenta una seria desventaja, en el sentido de que si accidentalmente se trituran en la boca, el material terapéuticamente activo, libre de su revestimiento protector de material ingerible, queda expuesto a los fluidos del canal alimentador, con el resultado de una liberación relativamente rápida de toda la dosis de material terapéuticamente activo. Tal liberación rápida, además del despilfarro de material terapéuticamente activo, puede tener en muchos casos por resultado un shock en el sistema, con los correspondientes efectos nocivos.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Mi invención proporciona un preparado terapéutico de acción sostenida para administración oral, exento de esta desventaja, en el sentido de que menos de la mitad de la dosis completa de material terapéuticamente activo queda expuesta a los fluidos del canal alimentador, en caso de trituración accidental en
- 30.

300515

- 3 -



- la boca. El preparado terapéutico de acción sostenida de mi invención es una unidad de dosificación en forma de cápsula o tableta, que contiene una serie de núcleos elásticos, consistente cada uno de ellos esencialmente en una mezcla coherente de un material terapéuticamente activo finamente dividido y un material ingerible resistente a la desintegración en la vía gastro-intestinal. La proporción entre material ingerible y material terapéuticamente activo en cada núcleo
5. varía entre 0,1 y 2,0:1 aproximadamente, con alguna variación entre los núcleos, para proporcionar variables ritmos de liberación en la vía gastrointestinal. Además, por lo menos una proporción menor de los núcleos están revestidos con capas alternantes de material
10. terapéuticamente activo y material ingerible, y la proporción entre material terapéuticamente activo y material ingerible en los núcleos y la cantidad de material terapéuticamente activo en la suma de las capas está de tal modo correlacionada que el porcentaje de
15. material terapéuticamente activo en las capas, mas el porcentaje de material terapéuticamente activo en los núcleos, liberando durante la primera hora en la vía gastrointestinal es inferior al 50% del contenido total de material terapéuticamente activo de la unidad
20. de dosificación. Aunque el material terapéuticamente activo de las capas queda inmediatamente expuesto a los fluidos del canal alimentador tras una trituración accidental, mas del 50% del material terapéuticamente activo de los núcleos íntima y coherentemente
25. mezclado con el material ingerible, no queda así ex-
- 30.

300515

- 4 -



puesto, siendo liberado en un momento ulterior seguro, después de tragarse.

- Además de ser mas seguro y eficiente que los preparados terapéuticos de acción sostenida actualmente disponibles, las unidades de dosificación de mi invención pueden prepararse de tal manera que la liberación de material terapéuticamente activo sea distribuida de un modo uniforme durante un período de tiempo determinado. Por ejemplo, variando la proporción de núcleos formados con porporciones variables de material terapéuticamente activo y material ingerible y variando de hecho el material ingerible usado, puede controlarse estrechamente el ritmo de liberación del material terapéuticamente activo.
5. Se obtiene un control adicional variando las proporciones de material terapéuticamente activo en los núcleos y en las capas, variando el número de estas últimas y variando el espesor o número de capas de material ingerible.
10. Los materiales terapéuticamente activos útiles en las unidades de dosificación de mi invención son en general los que normalmente se administran por vía oral y que se administran en dosis relativamente exactas. Incluyen antibióticos tales como penicilina, tetraciclina, terramicina, aureomicina, y cloromicetina; sedantes e hipnóticos tales como sodio y pentabarbital, fenobarbital, butabarbital, sodio de secorbabital, codina, Bromisovalum, cabromal y fenobarbital, sódico; hipotensivos, y vasodilatadores tales como pentaeritritol y tetranitrato de
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

300515

- 5 -

2



- eritritilo, y nitroglicerina; anfetaminas tales como sulfato de dl anfetamina y sulfato de dextroanfetamina; hormonas tales como Dienestrol, Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Metil-testosterona y Progesterona; cortisona; vitaminas; y tranquilizadores tales como reserpina, hidrocloreuro de clorpromazina e hidrocloreuro de tioropazato, prednisolona; Fenileno, tetrazol, N-acetil p-aminofenol, alcaloides de belladona, sulfato de atropina, hidrobromuro de hioscina, hiosciamina SO_4 maleato de clorofenilamina, Fenilefrina, sales de quinidina, sales de teofilina, sales de efedrina, maleato de pirilamina, guaiacol-gliceril-éter-teofilinato.
5. Los materiales ingeribles útiles en las unidades de dosificación de mi invención son los convencionalmente empleados e incluyen celulosa metilica y etilica, acetato y ftalato de celulosa, goma laca, aceite de castor y aceite de castor hidrogenado, ceras tales como de abejas, cera de carnaúba
10. cera de candelilla, cera de Japón, parafina, cera de mirica, ácidos grasos superiores, tales como ácido oleico, ácido palmítico y ácido esteárico, ésteres de ácidos grasos superiores tales como triestearato de glicerilo, palmitato de cetilo, estearato de diglicol, miristato de glicerilo, monoestearato de trietileno glicol, alcoholes grasos superiores tales como alcohol cetílico y alcohol esteariló, y glicoles polietilénicos de elevado pesomolecular tales como las carbo-ceras, monoestearato de polietileno
15. glicol, diestearato de polietileno glicol, estearato
- 20.
- 25.
- 30.

300515

- 6 -

300515



- polioxietilénico, monoestearatos de glicerilo y mezclas de ellos. El material ingerible se selecciona o compone para formar un núcleo que sea elástico y plástico en su consistencia. Por ejemplo,
5. es bien sabido que las celulosas y películas en forma de goma laca, las ceras y el aceite de castor, comunican plasticidad y elasticidad a tales películas, y los ácidos grasos superiores y sus derivados son agentes plastificadores y dispersantes. El material
10. ingerible puede seleccionarse adicionalmente, o componerse, para proporcionar variables ritmos de liberación en la vía gastro-intestinal, para varias cargas de núcleos. El material ingerible se mezcla ordinariamente de modo íntimo con el material terapéuticamente activo finamente dividido, mientras se
15. disuelve el primero, por lo menos parcialmente, en un disolvente orgánico tal como alcohol metílico, alcohol isopropílico, tetracloruro de carbono, cloroformo o acetona.

20. La preparación de las unidades dosificadas que entran en el ámbito de mi invención se ilustra detalladamente con los siguientes ejemplos.

EJEMPLO I

25. El material terapéuticamente activo empleado en este ejemplo fué el hidrocloreto de fenil-propanolamina, al que se hará referencia como material activo.

30. En la primera operación, se mezclaron íntimamente 25,6 kg de material activo finamente dividido con 10,8 kg de azúcar en polvo y 2,26 kg de fé-



300515

- cula de maiz finamente dividida. Esta mezcla seca se entremezcló homogéneamente con medio galón de una mezcla de barniz farmacéutico y aceite de castor formada con 3,63 kg de barniz farmacéutico (0,608 kg de goma laca por litro de alcohol metílico) y
5. 0,283 kg de aceite de castor. Fué necesario añadir una pequeña cantidad de alcohol, para obtener una mejor dispersión. Luego se colocó esta mezcla húmeda sobre bandejas planas y se dejaron secar usando aire
10. caliente. Después de que la masa se hubo secado parcialmente, se presionó a través de una criba de 16 mallas para obtener pequeños núcleos. Estos núcleos fueron secados de nuevo.
- En la segunda operación, se mezclaron íntimamente 25,6 kg de material activo finamente dividido con 10, 8 kg de azúcar en polvo y 2,26 kg de fé-
15. cula de maiz finamente dividida. Esta mezcla seca fue homogéneamente entremezclada con una mezcla líquida de 3,63 kg de barniz farmacéutico (0,608 kg de goma laca por litro de alcohol metílico) 47,17 kg de
20. aceite de castor hidrogenado y 1,8 kg de un glicol polietilénico de un peso molecular medio de 4.000. Se roció suficiente alcohol sobre la mezcla para humedecerla. Después del secado parcial, se presionó
25. la mezcla a través de una criba de 16 mallas para obtener pequeños núcleos, que fueron secados.
- Se repitió la segunda operación 3 veces mas usando en cada caso una incrementada cantidad de aceite de castor hidrogenado, concretamente en la
30. operación 3 se emplearon 5.4 kg, 59,45 kg en la ope-



ración 4 y 67,6 kg en la operación 5, siendo iguales los otros ingredientes y cantidades.

A fin de formar una mezcla íntima de los materiales secos, al emplear cantidades incrementadas de aceite

5. de castor hidrogenado, se calentaron primero el aceite de castor y el glicol politilénico a una temperatura de 68°C aproximadamente, se añadió a ellos la mezcla seca y se mezclaron conjuntamente, agregándose luego el barniz farmacéutico. Esta mezcla se vertió en bandejas y se dejó enfriar y solidificar antes de forzarse a través de una criba de 16 mallas.

Los núcleos obtenidos por las operaciones 1 a 5 fueron sometidos a ensayo para comprobar su desintegración media, que resultó ser la siguiente:

15. (original página 6, mitad superior)

Los núcleos obtenidos por las operaciones 1 a 5 se entremezclaron luego en un mezclador "pony" para obtener un ritmo medio de desintegración y se colocaron luego en un recipiente de revestimiento de 1 mm. revistiéndose con una serie de capas de jarabes de maiz para formar núcleos esféricos.

- 20.

La unidad de dosificación final de este ejemplo había de tener un ritmo de liberación aproximadamente como el siguiente:

25. (original página 6, 2ª mitad, véanse sustituciones de la tabla anterior).

Una comparación de los anteriores ritmos de liberación con los presentados para los núcleos obtenidos mediante las operaciones 1 a 5, indica que el material terapéuticamente activo adicional ha de

- 30.

300515



JUN 1964

- agregarse para proporcionar la liberación de un 8% adicional de la medicación total en la unidad final de dosificación en cada una de las horas 2 a 5 ó un total del 32% de la medicación total, que asciende a 50,8 kg .Los núcleos obtenidos por las operaciones 1 a 5 contendrían pues un 68% del material activo en la unidad final de dosificación. Se separaron las cuatro décimas partes del total de núcleos esféricos revestidos con jarabe, obtenidos mediante las operaciones 1 a 5, y se revistieron con capas alternantes de material activo y material ingerible para proporcionar una liberación del 8% de material activo después de cada período de una hora, durante 4 horas.
5. Asi, en la operación 6, se colocaron los 4/10 del total de núcleos, que pesaban aproximadamente 83,02 kg, en un recipiente de revestimiento, se humedecieron con una solución de barniz farmacéutico y alcohol, se espolvorearon con 12,7 kg de material activo y se secaron para conseguir una completa evaporación de disolventes .Después de secarse, se revistieron los núcleos espolvoreados con barniz farmacéutico y se volteraron en el recipiente de revestimiento aplicando aire caliente para secar el revestimiento. Se aplicaron de modo análogo 9 revestimientos adicionales de barniz farmacéutico para proporcionar una acción demorada en la vía gastrointestinal, de una hora aproximadamente.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

30. En la operación 7, se retiraron del recipiente la cuarta parte de los núcleos revestidos y los restantes núcleos fueron humedecidos con una

300515

- 10 -



1964

- solución de barniz farmacéutico y alcohol, se espolvorean con otras 12,7 kg de material activo y se secan para conseguir una completa evaporación de disolventes. Después de secarse, se revistieron los
5. núcleos espolvoreados con la solución de barniz farmacéutico y se voltearon en el recipiente de revestimiento, aplicando aire caliente para secar el revestimiento. Se aplicaron 9 revestimientos adicionales de barniz farmacéutico de modo similar para proporcionar una acción demorada de una hora aproximadamente.
- 10.

- En la operación 8, se retiró del recipiente un tercio de los núcleos revestidos y se repitió el procedimiento anterior, usando otros 12,7 kg de material activo para espolvorear los núcleos y aplicando otros 10 revestimientos de barniz farmacéutico.
- 15.

- En la operación 9, se retiró la mitad de los núcleos revestidos del recipiente y se repitió el procedimiento anterior, usando otras 12,7 kg de material activo para espolvorear los núcleos y aplicando otros 10 revestimientos de barniz farmacéutico.
- 20.

- Luego se entremezclaron cuidadosamente en una mezclador "pony" los 6/10 de los núcleos originales obtenidos por las operaciones 1 a 5 y los núcleos revestidos obtenidos por las operaciones 6 a 9 sometiéndose luego a ensayo para determinar el ritmo medio de liberación de medicación, que resultó ser el siguiente:
- 25.
- 30.

300515

- 11 -



(original página 8)

5. En el caso de una trituración accidental, el ritmo de liberación de medicación resultó ser del 46% al cabo de una hora, del 14% en los núcleos y del 32% en los revestimientos y de un 6% durante cada hora adicional a lo largo de 10 horas. Por consiguiente, se libera una cantidad segura de medicación en caso de trituración accidental, y no se desperdicia medicación. Los núcleos entremezcladores se colocaron luego en cápsulas de gelatina en cantidades calculadas para proporcionar las unidades de dosificación de mi invención.
- 10.

EJEMPLO II

15. El material terapéuticamente activo empleado en este ejemplo fué la nitroglicerina.

20. En la primera operación, se mezclaron 2,45 kg de un polvo que contenía un 10% en peso de nitroglicerina y un 90% en peso de beta-lactosa, con 12,7 kg de una mezcla de azúcares de caña y de maíz cuya mezcla seca se entremezcló homogéneamente con un cuarto de 842 cl. de una mezcla de barniz farmacéutico y aceite de castor formada con 3,63 kg de barniz farmacéutico (0,608 kg de goma laca por litro de alcohol metílico) y 0, 283 kg de aceite de castor.
25. Luego se colocó esta mezcla húmeda en bandejas planas para secar usando aire caliente. Después de que la masa se hubo secado parcialmente, se presionó a través de una criba de 16 mallas para obtener pequeños núcleos, que fueron secados luego.

30. En las operaciones 2 a 5, se empleó la mis-

300515

- 12 -



- ma cantidad de mezcla seca que en la operación, es decir 2,45 kg de un polvo que contenía un 10% en peso de nitroglicerina y un 90% en peso de beta-lactosa, mezclado con 9,97 kg de azúcar en polvo y 2,26 kg de azúcar de maíz. Se emplearon los mismos materiales ingeribles y procedimientos que en las operaciones 2 a 5 del ejemplo 1, pero en diferentes cantidades, como seguidamente se expone:

	<u>Operación 2</u>	<u>Operación 3</u>
10. Barniz farmacéutico	1 k, 70g,	1 k 190 g.
Aceite de castor hidrogenado	1K,303 g.	624 g.
Glicol polietilénico	1 k.303 g.	737 g.

	<u>Operación 4</u>	<u>Operación 5</u>
15. Barniz farmacéutico	1 k. 303 g.	1 k. 474 g.
Aceite de castor hidrogenado	1 k. 794 g.	851 g.
Glicol polietilénico	652 g.	624 g.

Los núcleos obtenidos por las operaciones 1 a 5 fueron ensayadas para comprobar su ritmo o medio de desintegración, que resultó ser el siguiente.

20. Después de una hora	Liberación 14% de medicación
" 2 - 5 horas	Liberación 24% de medicación
" 5 - 9 horas	Liberación 6% de medicación
" 6 - 8 horas	Liberación 12% de medicación
25. " 8 -10 horas	Liberación 12% de medicación

- Los núcleos obtenidos por las operaciones 1 a 5 se entremezclaron luego en una mezcladora "pony" para obtener un ritmo medio de desintegración y se colocaron luego en un recipiente de revestimiento de 1 m, y se revistieron con una serie de capas de

300515



- 13 -

jarabe para formar núcleos esféricos que contenían 1,226 kg de nitroglicerina.

La unidad de dosificación final de este ejemplo había de tener un ritmo de liberación aproximadamente como se expone a continuación:

5. (copien original página 10)

Una comparación de los anteriores ritmos de liberación con los presentados para los núcleos obtenidos por las operaciones 1 a 5, indica que ha de añadirse material terapéuticamente activo adicional para proporcionar una liberación del 32% de la medicación total en la unidad de dosificación final durante las horas 2^a a 8^a en cantidades decrecientes.

10. Los núcleos obtenidos por las operaciones 1 a 5 contendrían pues un 68% de material activo en la unidad de dosificación final.

15. Se separaron 7/10 del total de núcleos esféricos revestidos de jarabe, obtenidos mediante las operaciones 1 a 5, y se revistieron con capas alternantes de material activo y material inerte para proporcionar una liberación del 32% de material activo, ó 0,581 kg adicionales, en la unidad de dosificación final, en cantidades decrecientes.

20. Así, en la operación 6, se colocaron los 25. 7/10 del total de núcleos, que pesaban aproximadamente 60,78 kg en un recipiente de revestimiento y se humedecieron con una solución de barniz farmacéutico y alcohol.

30. Luego se aplicó 1/7 del material activo adicional, es decir 0,830 kg de la mezcla de nitroglice-



- rina al 10% y beta-lactosa, a los 7/10 de los núcleos separados en 5 revestimientos alternantes con revestimientos de barniz farmacéutico. Se aplicaron 5 revestimientos adicionales de barniz farmacéutico para producir un efecto de liberación demorada. El procedimiento fué similar al descrito en la operación 6 del ejemplo 1, es decir se aplicó el polvo en forma seca, se secaron completamente los revestimientos intermitentes de barniz farmacéutico antes del siguiente espolvoreado y se empleó aire caliente para secar.
- 5.
- 10.
- En la operación 7, se retiró 1/7 de los núcleos revestidos del recipiente y se repitió el procedimiento anterior, usando otras 1,83 libras de la mezcla de nitroglicerina al 10% y beta-lactosa, aplicada en 5 revestimientos alternantes con revestimientos de barniz farmacéutico y con 5 revestimientos adicionales de barniz farmacéutico.
- 15.
- En cada una de las operaciones 8 a 12, se repitió el procedimiento de la operación 7, retirándose 1/6 de los núcleos revestidos después de la operación 7, 1/5 después de la operación 8, 1/4 después de la operación 9, 1/3 después de la operación 10 y 1/2 después de la operación 11.
- 20.
- Luego se entremezclaron cuidadosamente en una mezcladora "pony" los 3/10 de los núcleos originales obtenidos mediante las operaciones 1 a 5 y los núcleos revestidos obtenidos por las operaciones 6 a 12, y se ensayaron para determinar el ritmo medio de liberación de medicación, que resultó ser el si-
- 25.
- 30.



güentes:

(original página 12)

5. En caso de trituración accidental, el ritmo de liberación de medicación resultó ser del 46% después de una hora, del 14% en los núcleos del 32% en los revestimientos, y del 6% durante cada hora adicional a lo largo de 10 horas. Los núcleos entremezclados se mezclaron luego en cantidades calculadas con un polvo consistente en fécula y azúcar para formar unidades de dosificación tabletas de mi invención.

10. La fabricación de los núcleos usados para formar las unidades de dosificación de mi invención está sujeta a variaciones que dependen del deseado ritmo de liberación para la particular medicación. Así, la cantidad de material terapéuticamente activo puede variarse en la preparación de los núcleos como asimismo el tipo y proporciones de material ingerible. La cantidad de material terapéuticamente activo en los núcleos puede variar del 50 al 95% aproximadamente en peso del material terapéuticamente activo presente en la unidad de dosificación final. Por consiguiente, la cantidad de material terapéuticamente activo en los revestimientos puede variar del 5% a
15. algo menos del 50% en peso del material terapéuticamente activo presente en la unidad de dosificación final. Asimismo, los tipos y proporciones de material ingerible usados en la formación de los revestimientos pueden variarse. Las proporciones de material terapéuticamente activo y material ingerible en los
- 20.
- 25.



- núcleos y la cantidad de material terapéuticamente activo en los revestimientos han de estar de tal modo correlacionados que el porcentaje de material terapéuticamente activo en los revestimientos mas el porcentaje de material terapéuticamente activo en los núcleos, liberado durante la primera hora en la via gastro-intestinal sea inferior al 50% del total de material terapéuticamente activo presente en la unidad de dosificación. Así, en unidades de dosificación destinadas a una liberación sostenida de medicación durante 10 horas, por ejemplo, los núcleos pueden prepararse de manera que liberen del 0 al 45% aproximadamente del total de material terapéuticamente activo presente en la unidad de dosificación en la primera hora, y aproximadamente del 2 al 20% del total de material terapéuticamente activo en cada una de las 9 horas siguientes. En la siguiente table se muestran ejemplos adicionales de correlación entre los ritmos de liberación en el núcleo y en los revestimientos. Aunque en los ejemplos el material terapéuticamente activo usado para formar los revestimientos fué espolvoreado, puede pulverizarse de manera convencional.
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.

300515



Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6				
En núcleo	En re-vesti- miento	El núcleo	En re-vesti- miento	En nú- cleo	En re-vesti- miento	El nú- cleo	El re-vesti- miento

Después de 1 hora

.....

(original, página 14)

Libera- ción nor- mal	Libera- ción ac- ciden- tal	Libera- ción normal	Liberación accidental	Libera- ción nor- mal	Libera- ción ac- ciden- tal	Libera- ción nor- mal	Libera- ción acci- dental
-----------------------------	--------------------------------------	---------------------------	--------------------------	-----------------------------	--------------------------------------	-----------------------------	------------------------------------

Después de 1 hora
etc.

(original página 14)

EJEMPLO 7

El material terapéuticamente activo/ empleado en este ejemplo fué sulfato de quinidina. Los procedimientos y cantidades de materiales fueron iguales a los del ejemplo 1, con la excepción de emplearse sulfato de quinidina en lugar de hidrocloreuro de fenilpropanolamina.

N O T A

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. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en EE.UU. de A. con fecha 3 de junio de 1963, bajo el número 284.827, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Interna-



5. cionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo se solicita Patente de Invencion por 20 en España sobre: "Método de producción de un preparado terapéutico de acción sostenida"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Método de producción de un preparado terapéutico de acción sostenida, que comprende las operaciones de formar una serie de núcleos coherentes mezclando íntimamente y consolidando material terapéuticamente activo finamente dividido y un material ingerible resisitente a la desintegración en la vía gastro-intestinal, variando la proporción entre material ingerido y material activo entre 0,1 y 2,0:1, la formación de por lo menos otra serie similar de núcleos
10. en los que la proporción entre material ingerible y material activo es diferente pero del mismo orden, el revestimiento de por lo menos una proporción menor de una serie por lo menos de núcleos con revestimientos alternantes y revestidos en los que la proporción entre material terapéuticamente activo y material ingerible en los núcleos y la cantidad total de material terapéuticamente activo en la suma de los revestimientos, están de tal modo correlacionadas que el porcentaje del material terapéuticamente activo en los revestimientos, mas el porcentaje de dicho material en
20. los núcleos liberado durante la primera hora en la vía gastro-intestinal sea inferior al 50% del contenido total terapéuticamente activo de los núcleos seleccionados y la constitución de los núcleos seleccionados en una
25. unidad de dosificación por lo menos.
- 30.



300515

5. 2.- Método según reivindicación 1, caracterizado porque el porcentaje de material terapéuticamente activo en los núcleos, liberado durante la primera hora, es del 0 al 20% del contenido total terapéuticamente activo de la unidad de dosificación.

10. 3.- Método según reivindicación 2, caracterizado porque el porcentaje de material terapéuticamente activo en los revestimientos es del 20 al 35% del contenido total terapéuticamente activo de la unidad de dosificación.

4.- Método según reivindicación 1, caracterizado porque el material terapéuticamente activo es nitroglicerina.

15. 5.- Método según reivindicación 1, caracterizado porque el material terapéuticamente activo es hidrocloreuro de fenilpropanolamina.

6.- Método según reivindicación 1, caracterizado porque el material terapéuticamente activo es sulfato de quinidina.

20. 7.- Método de producción de un preparado terapéutico de acción sostenida; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado con los adjuntos dibujos.

25. Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid.

U.S. ETHICALS, INC

J. GOMEZ ACEBO Y MODES

JUL 1964