





301636

aplicado de esta forma quizás 12 capas medicinales aumentando de esta forma el peso del núcleo en aproximadamente el 0'75% el núcleo o pelet ya trazado se reviste a continuación con 25 a 250 capas sucesivas de un material de acción sostenida  
20 o retardada, el espesor de estos revestimientos estando valorado de forma que produzca un factor de sostenimiento de aproximadamente una hora por cada 25 capas. Esto aumentará el peso de las tabletas en otro 1,5%. A continuación la décima parte de los pelets son retirados y se reviste las nueve  
25 décimas partes restantes con otras 25 capas lo que nos proporciona un producto que tiene un factor de sostenimiento de 2 horas. Si así se desea la novena parte de este último lote puede ser retirada y los 8/9 restantes recubiertos con otras 25 capas para conseguir un factor de sostenimiento de 3 ho-  
30 ras, y así sucesivamente. De esta forma se puede ir construyendo una grácea de hasta 250 capas que tenga una acción sostenida de 10 horas aproximadamente. El objeto es producir una tableta que aplazará o retardará la acción durante un periodo de varias horas durante las cuales la tableta atraviesa  
35 el estómago hasta el intestino, y que asegure a continuación la liberación del medicamento en el tracto intestinal durante un periodo de varias horas.

Para conseguir la impregnación del núcleo con medicamentos y aplicar las diversas capas de revestimiento, la patente  
40 precitada utiliza una mezcla de revestimiento que se compone de una solución en 85% de alcohol o en cloroformo de un éter o un ester de celulosa, como por ejemplo, 15% de metilcelulosa, etilcelulosa, o acetato-ftalato de celulosa. Se añade aproximadamente 10% de cera de abejas o de aceite de ricino



301636

45 para favorecer la plasticidad y elasticidad del revestimien-  
to, resultante. La operación de revestimiento se realiza pre-  
ferentemente en un bombo giratorio, aplicándose una capa de  
talco muy pulverizado a cada lote mientras el revestimiento  
está aún blando. De preferencia el revestimiento es sustan-  
50 cialmente neutro. De esta forma se proporciona un número su-  
ficiente de revestimientos para asegurar una acción retardan-  
te o sostenedora predeterminada aún en el caso de que los re-  
vestimientos individuales sean imperfectos o no homogéneos.  
Las capas disminuyen poco a poco de espesor según se alejan  
55 del núcleo, en proporción a su distancia desde el centro, -  
siendo generalmente no más aproximadamente 1/4 de esta distancia

También se sabe que utiliza como compuesto de revesti-  
miento entérico soluble en el tracto intestinal y no en los  
jugos gástricos, una capa interior de acetato ftalato de ce-  
60 lulosa y una capa exterior de cera de abejas como revesti-  
miento combinado de una tableta. Inversamente la cera puede servir  
de revestimiento interior y el acetato ftalato de celulosa co-  
mo revestimiento exterior. En ambos casos esta combinación  
evita la agresión a los medicamentos en el estómago. Sin em-  
65 bargo cuando se atraviesa el revestimiento se produce una li-  
beración total del medicamento. Estos revestimientos se apli-  
caban según el arte anterior en una cantidad de hasta el 8%  
del peso de la tableta.

La experiencia ha demostrado que en las tabletas multirevesti-  
70 das del tipo descrito un factor de liberación retardado basa-  
do sobre el número de capas de revestimiento no es siempre fi-  
dedigno. Además el tipo de revestimiento de la combinación  
acetato ftalato de celulosa-cera de abejas tal como se usa



301636

75 ahora en las tabletas multirevestidas no es eficaz debido a  
que se necesitan un número extraordinario elevado de revesti-  
mientos con el consiguiente proceso caro y complicado de fa-  
bricación de tabletas.

80 También se conoce la preparación de polvos de acción re-  
tardada mediante la aplicación al medicamento en polvo de un  
primer revestimiento de un material graso como un alcohol  
graso, un glicerido, o cera de abejas en una cantidad que os-  
cila entre el 25% y el 85% del peso del polvo, estando el ma-  
terial graso en solución en un disolvente orgánico tal como  
el alcohol o el cloroformo. Se puede aplicar también un se-  
85 gundo revestimiento del mismo material o de los mismos mate-  
riales.

90 De acuerdo con la patente actual, se ha visto que median-  
te una cuidadosa selección de los ingredientes de revestimien-  
to, y las combinaciones de estos ingredientes para formar una  
mezcla especialmente útil, el énfasis en el grageado puede  
ser desplazado del número de capas a un aumento porcentual  
del peso del sostenedor que ha de ser grageado. Además, de  
acuerdo con esta patente el grado de liberación por hora pue-  
de ser predicho de acuerdo con dicho aumento de peso y no por  
95 la multiplicidad de cubiertas, introduciéndose un nuevo con-  
cepto en este campo. Este concepto nuevo hace posible la pro-  
ducción no solamente de portadores conteniendo un solo agente  
activo o medicamento, sino también de portadores conteniendo  
dos o más medicamentos, incluso si son incompatibles. Permite  
100 la liberación de cantidades predeterminadas de medicamento a  
partir de gránulos grageados que han sido preparados o bien  
con un solo medicamento revestido rodeando en núcleo central



201630

o pelet, o con capas adicionales de medicamento grageado, con la liberación paulatina de los medicamentos que pueden ser aditivos, sinérgicos, o antagónicos, después de un lapso de tiempo y sin peligro de que actuen unos sobre otros o de que disminuya su actividad en el sistema del enfermo.

Para la preparación de los portadores se utiliza como núcleo central, pelet, o gránulo, una mezcla de azúcar de caña o de almidón de maiz, o de almidón de trigo, patata, o arroz. La mezcla se pulveriza muy finamente y se le dá forma de gránulos aproximadamente redondos en un bombo giratorio en la forma usual para producir los gránulos o pelets básicos que tengan un tamaño de tamiz entre 10 y 20. También se pueden preparar como núcleo pequeños pelets del medicamento activo. Por tanto una cantidad de medicamento puede ser grageada mediante pulverización con una solución saturada de sacarosa, o con una solución de acetato ftalato de celulosa, o con una solución de una laca farmacéutica o de una goma vegetal y entonces rodado en un bombo giratorio mientras se procede a su secado mediante un chorro de aire frío, tamizándose a continuación al tamaño de 10 a 20 agujeros.

Los pelets del núcleo se colocan en un bombo giratorio y se tratan con una solución de un material adhesivo en un disolvente orgánico volátil en cantidad suficiente para recubrir la superficie de todos los pelets. Se puede utilizar a este fin cualquiera de los adhesivos o excipientes utilizados normalmente, tales como el acetato ftalato de celulosa o la goma laca. El disolvente volátil puede ser cualquier disolvente que se evapore rápidamente sin dejar residuos tóxicos, por ejemplo: alcohol, éter, acetona o cloroformo. Cuando la superficie de los



301636

pelets se ha vuelto pegajosa debido a la evaporación del disolvente, se añade una cantidad de ingrediente activo o medicamento bajo la forma de un polvo fino en cantidades suficientes para recubrir por igual y adherirse a la superficie del pelet. Se repite este procedimiento hasta que la dosis deseada del medicamento hasido impregnada por igual en la superficie de cada pelet. Se puede aplicar de esta forma cualquier tipo deseado de medicamento, incluso, por ejemplo, agentes simpaticomiméticos tales como la anfetamina o el isoproterenol (Isopropyl-Arterenol), antibióticos, vitaminas, minerales, drogas, agentes cardiacos, barbitúricos, etc. El peso total del medicamento utilizado puede aproximarse al peso total de los pelets que han de revestirse. Por tanto, cuando ha de aplicarse un solo medicamento, se utilizará en una cantidad aproximadamente igual al peso de los pelets, Si se utilizan varias drogas, el peso total de las drogas se aproximará al peso total de los pelets. La operación del grageado puede realizarse en cualquier aparato de tipo convencional tal como por ejemplo un bombo de gragear de 36 pulgadas de diámetro que gire por ejemplo a una velocidad de aproximadamente 30 revoluciones por minuto. El bombo va provisto de un accesorio para el suministro de un chorro de aire caliente o frío en su interior. Cuando el pelet que constituye el núcleo es un medicamento, se puede prescindir de alguna de las maniobras anteriores.

Un pelet preparado en la forma descrita, y sin cubiertas adicionales dará lugar una vez administrado por vía oral a la inmediata liberación del medicamento en el estómago del enfermo. Sin embargo si así se desea se puede aplicar una cubierta entérica, tal como una solución de acetato ftalato de



301636

165 celulosa en cloroformo para obtener una cubierta protectora sobre el pelet que no se afecta por los jugos del estómago pero que se disolverá en los jugos alcalinos intestinales, liberando el medicamento en el tracto intestinal. Si se aplica la solución de acetato ftalato de celulosa a los pelets impregnados de medicamentos en una cantidad de aproximadamente 0,946 litros por cada 22,650 Kg. de pelets, se producirá una cubierta que será resistente a la acción de los jugos gástricos durante una hora  
170 aproximadamente, lo que le dá un tiempo suficiente para el paso normal del portador hacia el tracto intestinal.

Con frecuencia es necesario en la terapéutica retrasar la liberación de las drogas durante un tiempo superior a la hora que se obtiene mediante el tipo descrito anteriormente de portador. En este caso el problema consiste en proveer al pelet  
175 con uno o varios revestimientos de un material retardador, en cantidad suficiente para retrasar la exposición del medicamento a los jugos intestinales durante periodos de 2 a 10 horas o más. Adicionalmente, con frecuencia resulta beneficioso hacer que dosis más elevadas se liberen a una velocidad más lenta mientras que al mismo tiempo, se controla la velocidad de liberación de forma que no se libere más que una proporción fina pre-  
180 determinada de las dosis en un número dado de horas. También puede ser deseable el facilitar un medio mediante el cual 2 o mas drogas pueden ser liberadas una tras otra a intervalos de tiempo tales que no se interferirán en su acción terapéutica. Las drogas liberadas una tras otra pueden ser tales que la segunda puede o contrarestar o reforzar a la que se liberó en primer lugar, por ejemplo un vaso dilatador y un vaso constrictor,  
185 o un soporífero y un estimulante.  
190



Estos objetivos se consiguen mediante la nueva composición y método de grageado objeto de la presente patente.

De acuerdo con la presente patente se describe una nueva composición de grageado que prácticamente no es aceptada por los jugos del estómago y que retarda la acción de los jugos intestinales. La nueva composición para el grageado es por tanto de carácter entérico, pero debido a un ligero grado de acidez también sirve para neutralizar el jugo intestinal alcalino y por tanto para retardar su acción sobre el grageado. Además los ingredientes del grageado dan al revestimiento un punto de fusión superior a la temperatura del cuerpo (54,04<sup>o</sup>) y por esto dan lugar adicionalmente a una acción retardadora al efecto del jugo intestinal.

Se ha visto que la aplicación del nuevo compuesto para grageados al núcleo puede ser regulado de forma para producir un aumento total de peso del pelet que resultará un efecto retardador - frente a la acción del jugo intestinal de una hora aproximadamente. El aumento de peso real que se da al pelet viene determinado por la velocidad conocida, de absorción del medicamento que ha de ser liberado en el tracto intestinal. Por tanto en el caso de un material de absorción lenta el aumento de peso de un grageado determinado debe ser del orden de magnitud de un 5% aproximadamente. En el caso de un material de rápida absorción el aumento de peso puede ser del orden del 10% aproximadamente. Sin embargo, para obtener un factor de retardación de una hora se ha visto en un aumento de peso medio de entre 7% aproximadamente y 8% aproximadamente, o sea de 7,5% aproximadamente es generalmente satisfactorios. Cada aumento de este tipo en el peso del pelet de 7,5% da lugar a una retardación de una hora más en el tracto intestinal de forma que mediante la aplicación de una serie de



220 capas cada una de las cuales representa el 7,5% en peso, se pueden obtener fácilmente efectos retardados de 2 a 10 o más horas. Si se aplica una sola droga al pelet del núcleo, la cantidad total puede quedar libre en un tiempo predeterminado de por ejemplo 4 horas. Si las capas de drogas están divididas en dos o más  
225 porciones, una parte puede quedar libre en una hora y el resto por ejemplo en otros intervalos de tiempos deseados. Lo mismo es aplicable en el caso de que 2 o más drogas diferentes sean utilizadas en un portador único.

La nueva composición para el grageado objeto de esta patente que es afectada solamente de forma lenta por los jugos intestinales, se compone de una mezcla de no menos del 95% en peso de un glicérido y de cantidades pequeñas de por lo menos un alcohol graso y de cera de abejas. Por tanto el glicérido normalmente oscilará entre el 95% y el 99% en peso de la mezcla, el  
235 alcohol graso entre el 0,1% y 0,3% aproximadamente, y el peso de la cera de abejas entre 0,01% y 0,05%. Cada uno de los ingredientes es disuelto en un disolvente orgánico volátil adecuado y conservado a una temperatura suficiente para mantener los ingredientes en solución.

240 El glicérido puede ser cualquier ester gliceril adecuado de un ácido graso o de un ácido alifático hidrogenado, tales como por ejemplo, el monoestearato de gliceril, el diestearato de gliceril, o el ester gliceril del aceite de ricino hidrogenado, pero se refiere el monoestearato de gliceril. El alcohol  
245 graso es cualquier alcohol de cadena larga adecuada tales como el cetil, miristil, o estearil alcohol. La cera de abejas de calidad purificada tal como la cera de abejas blancas.

Las proporciones de estos ingredientes van en relación con la velocidad de absorción del medicamento y con el peso final



301681

250 del portador está entre 300 y 600 mg. una composición preferida para el grageado de acuerdo con esta patente sería.

Ingrediente	Peso por portador, miligramo
=====	=====
Monoestearato de gliceril.....	45-55
255 Alcohol cetílico.....	0,25-0,75
Miristil alcohol.....	0,25-0,75
Cera blanca descolorida.....	0,005-0,24

Sin embargo si se utiliza un medicamento de absorción lenta también darían buenos resultados la siguiente composición

260 para grageado

Ingrediente	Peso por portador, miligramo
=====	=====
Glicerol ester del aceite de ricino	
Hidrogenado.....	65-70
265 Alcohol cetílico.....	0,25-0,75
Miristil Alcohol.....	0,1-0,5
Cera blanca descolorida.....	0,15-0,25

Estos ingredientes se disuelven en cloroformo y la solución se conserva al 65-67° C para mantener los ingredientes en solución.

270

La composición de grageado siguiente puede ser aplicada a los pelets revestidos con droga, si así se desea, de acuerdo con el procedimiento de poner a un lado porciones alícuotas de pelets grageados sucesivamente, como se hace según arte.

275

Los ejemplos que se describen a continuación son de carácter ilustrativo y no limitativo.

Una tableta que contiene 250.000 Unidades de penicilina (por ejemplo en la forma de bencilpenicilina sódica), se fabrica mediante el tratado de una cantidad previamente pesada de



301630

280 pelets básicos con una solución adhesiva que tiene la siguiente composición

Acetato ftalato de celulosa.....0,453 Kg.

Acetona.....3,785 litros

285 E impregnando dichos pelets con capas del medicamento de penicilina hasta que una cantidad predeterminada del medicamento ha sido colocada de forma regular sobre la superficie de cada pelet.

290 Así pues 44,847 Kg. de pelets se combinan con 44,847 Kg. de penicilina mediante el empleo de 7,570 litros de la solución adhesiva descrita anteriormente, que contiene 0,906 Kg. de sólidos, lo que dará un peso total de los pelets tratados y grageados de 90,600 Kg..La acetona se evapora dejando el acetato ftalato de celulosa en la superficie del pelet. La décima parte (nº 1) en peso del lote tratado medicinalmente es retirada y guardada a parte en espera del tratamiento adicional a que ha de someterse el resto de los pelets. Otra parte (nº 2) cuyo peso asciende a 1/9 del resto de los pelets tratados se separa y guarda aparte. El resto de los pelets tratados medicinalmente son tratados nuevamente con una solución de contestura ceriforme como se describe anteriormente hasta que el peso haya aumentado en 7,5%. Completado esto, una parte equivalente al 1/8 (nº 3) de los pelets tratados medicinalmente y recubiertos con cera son separados y guardados aparte. Se sigue con tratamientos adicionales con la solución de grageado ceriforme que se aplica al resto del lote hasta que cada uno consigue otro aumento de peso del 7,5%: La solución cerea utilizada tiene la composición siguiente:

295

300

305

301036



- 310 Monoestearato de glicerilo.....900 gramos
- Alcohol cetílico.....25 gramos
- Miristil alcohol.....25 gramos
- Cera blanca descolorida.....10 gramos
- Cloroformo.....3,785 litros

315 Los ingredientes cereos se disuelven en el cloroformo y se conservan a una temperatura entre 65-67° C. Cuando el medicamento tiene una velocidad de absorción lenta se puede utilizar una solución cérea con la composición siguiente:

- 320 Glicerol ester del aceite de ricino hidrogenado.....900 gramos
- Alcohol cetílico.....25 gramos
- Miristil alcohol.....25 gramos
- Cera blanca descolorida.....10 gramos
- Cloroformo.....3,785 litros

Se separan, al completarse el aumento de peso del 7,5% sobre el peso anteriormente separado, porciones cuyos pesos representan 1/7, 1/6, 1/5, 1/4, 1/3, 1/2 y el sobrante.

325 Las diversas etapas seguidas se resuelven en el cuadro 1:

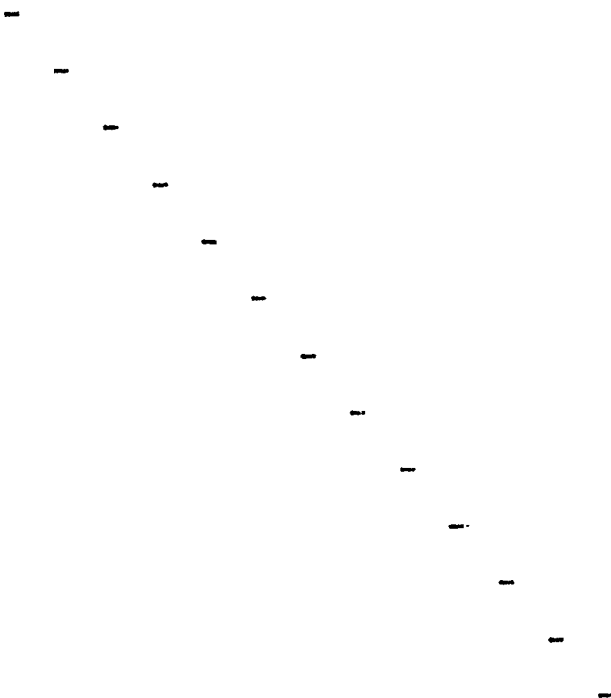




Tabla 1: ESQUEMA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PELETS

Porción No	Peso en Kg. al empezar cada opera- ción	Adición de Vapas		Peso después de dar reves- timiento	Pelets extraídos del bombo		Peso en Kg. que queda en el bombo
		Aumento de peso por 100	Peso en Kg.		Propor- ción	Peso en Kg.	
1.....	90,600	.....	.....	90,600	1/10	9,060	81,540
2.....	81,540	.....	.....	81,540	1/9	9,060	72,480
3.....	72,480	7,5	5,436	77,916	1/8	9,739	68,176
4.....	68,176	7,5	5,118	73,289	1/7	10,469	62,819
5.....	62,819	7,5	4,711	67,531	1/6	11,245	55,276
6.....	55,276	7,5	4,220	60,486	1/5	12,099	48,397
7.....	48,397	7,5	3,629	52,027	1/4	13,006	39,020
8.....	39,020	7,5	2,826	41,496	1/3	13,982	27,964
9.....	27,964	7,5	2,097	30,061	1/2	15,030	15,030
10.....	15,030	7,5	1,027	16,159	All	16,159	.....
Total.....				119,849			.....

Las porciones 2-10 han de ser tratadas más una vez mezcladas. El peso de las porciones 2-10 será 110,789

301036



301635

Por la tabla 1 se verá que comenzando con 90,600 Kg, las porciones 1/10 y 1/9 pasan 9,060 Kg. cada una se las separa, dejando 72,480 Kg. de pelets medicados que han de ser tratados con la solución cérica. Una vez completado este tratamiento las 72,480 Kg. total de las porciones 3 al 10 inclusive habrán aumentado de peso en aproximadamente 28,992 Kg. dando un peso total de aproximadamente 101,472 K. A continuación se mezcla la porción 2 y la totalidad de las porciones 2 al 10 son tratadas con 3,785 litros de solución de acetato ftalato de celulosa, dando en este momento un peso total de 101,472 Kg, más 9,060 Kg. de la porción 2 más 0,453 Kg. del acetato de ftalato de celulosa contenido en 3,785 litros de esta solución, o sea un total de 110,985 litros. A continuación la primera porción separada, de 9,060 Kg. que no había sido tratada, es añadida lo que da un total de 120,045 litros de pelets terminados, que pueden ser utilizados en esta forma o convertidos en comprimidos o cápsulas según se desee. Por tanto, de acuerdo con este procedimiento, las porciones 2-10 son tratadas con solución de acetato ftalato de celulosa solamente una vez aplicada la solución cérica a las porciones 3-10. La cantidad de solución de acetato ftalato de celulosa utilizada para la aplicación de las capas finales en las porciones 2-10 es de 3,785 litros, lo que añade solamente 0,453 Kg. al peso total de los pelets tratados. Para su transformación en tabletas se pueden mezclar porciones seleccionadas o todas las porciones juntas con una cantidad adecuada de material rellenan- te, material de unión, y lubricantes y comprimirse en forma de tabletas.

Al ingerir la tableta se desintegrará y liberará los pelets en ella comprendidos. Los pelets de la porción nº 1 liberarán



301636

355 penicilina inmediatamente después de su inyección. Los pelets  
contenidos dentro de la tableta y pertenecientes a las porcio-  
nes nº 2-10 atravesarán el estómago (contacto con el medio gas-  
trico) sin cambios apreciables hasta su entrada en el tracto in-  
testinal donde los pelets de las porciones 2-10 verán disolver-  
360 se su revestimiento superficial (acetato ftalato de celulosa y  
acetona) dejando expuestos sus revestimientos ceriformes.

Los pelets de la porción nº 2 dejarán al descubierto la pe-  
nicilina para su absorción al no tener resistencia ceriforme fren-  
te a los alcalis (medio intestinal) como lo tienen los pelets nº  
365 3 al 10. En estados posteriores del proceso digestivo, los pe-  
lets de la porción nº 3 liberarán penicilina para su absorción  
en el curso de la hora siguiente y cada hora después de esta du-  
rante el proceso digestivo habrá nuevas descomposiciones de las  
sustancias de revestimiento ceriforme permitiendo la libera-  
370 ción de la penicilina de acuerdo con la cantidad pesada de mate-  
rial ceriforme que reviste cada pelet individual.

EJEMPLO II  
=====

Utilizando el método descrito en el ejemplo I, pueden in-  
375 corporarse dos medicamentos en la estructura del pelet. Los me-  
dicamentos generalmente antagónicos uno frente al otro pueden  
ser utilizados e incorporados en un vehículo común, bien sea  
tableta, cápsula o pelet.

Después de revestir el pelet básico con un medicamento tal  
380 como el sulfato de dextro-anfetamina, los pelets medicados son  
tratados con soluciones de revestimiento ceriformes para mante-  
ner su actividad después de la inyección durante un tiempo pre-  
determinado. Cada determinación horaria se consigue por cada  
aumento de peso del 7,5% de los revestimientos ceriformes que  
385 se añaden a los pelets.



301636

En el caso de un factor de retardación de 8 horas, la cantidad de revestimientos ceriformes aplicados daría un aumento de peso del 60%. En el caso de un factor de retardación de 4 horas la cantidad de revestimientos cereos aplicados daría por resultado un aumento de peso del 30% sobre los pelets originales.

390 Cuando se consigue el factor de tiempo intestinal, se aplican varias capas de solución C.A.P.-acetona por encima de los pelets recubiertos de cera y se aplica el segundo medicamento a la superficie del pelet (fenobarbital u otro tipo de sedante). Los pelets son secados antes de ser incorporados en el vehículo de elección.

Una vez ingerido bien sea tableta, cápsula o pelet, este último medicamento quedará libre inmediatamente (fenobarbital u otro tipo de sedante) y al quedar expuesto el revestimiento C.A.P.-acetona de los pelets en el estómago, no se produciría cambio notable alguno hasta que los pelets llegaran al tracto intestinal.

400 El revestimiento C.A.P.-acetona se disuelve en contacto con los jugos intestinales alcalinos y queda expuesto su revestimiento ceriforme que se disolverá de acuerdo con el factor horario dado por los aumentos de capas ceriformes de 7,5% de peso.

405 Cuando se llega al intervalo de tiempo adecuado, los pelets existentes liberaran el primer medicamento (sulfato de dextroanfetamina) y tendrá lugar la actividad terapéutica resultante, actividad que es antagónica a la actividad debida al primer medicamento liberado.

410 Este procedimiento puede ser invertido y el intervalo de tiempo entre las actividades antagónicas puede ser controlado de acuerdo con el número de series de revestimientos ceriformes utilizados para el tratamiento del pelet.



415

EJEMPLO III

=====

Los medicamentos tales como los salicilatos, compuestos fe-  
rrosos, Zoxazolamina, y fenilbutazona, que tienden a producir  
molestias en contacto con el estómago y que con frecuencia han  
420 de ser ingeridos cada 4 horas para tener efectos terapéuticos,  
caen de lleno en el campo de esta patente.

El medicamento se gragea sobre el núcleo del pelet o inclu-  
so el pelet puede llevar medicamento y es tratado con series de  
4 horas de duración de revestimiento de contextura cérica. Otra  
425 dosis de medicamento puede ser aplicada en este momento sobre el  
pelet medicamentoso tratado con cera y una nueva serie de revestimientos  
céricos pueden ser aplicados para obtener otra de duración  
de 4 horas.

Este pelet soltará medicamento a intervalos de 4 horas se  
430 añaden además nuevas series de cuiertas ceriformes a la super-  
ficie del pelet para prolongar la actividad durante 4 horas más  
en el intestino. La última dosis de medicamento se aplica sobre  
este revestimiento cérico y se encierra el pelet con una solu-  
ción C.A.P.-acetona. A continuación se secan los pelets y se les  
435 coloca en vehículos apropiados. (tabletas, cápsulas o pelets).

Al ingerirlo el vehículo liberará los pelets. Los pelets  
atravesarán el estómago sin sufrir cambio y entrarán en el trac-  
to intestinal.

En el área intestinal se disuelve la capa C.A.P.-acetona y  
440 se libera una dosis de medicamentos para su absorción quedando  
expuestas las series exteriores de revestimientos ceriformes que  
se disolverán lentamente y dejarán al descubierto la segunda ca-  
pa o dosis de medicamentos para su absorción en el periodo de 4





301636

475 van revestidos con suficiente medicamento para preparar una tableta o cápsula, o una cantidad fija de pelet, que totalice 40 mg. de medicamento activo. (clorhidrato de isopropil arterenol).

480 Al ingerirlo, los pelets revestidos de medicamento, sin proteger que componen el 1/10 de la totalidad del lote de pelets tratados liberan su parte de medicamento para su absorción (4 mg. durante la primera hora. Los restantes 9/10 de los pelets (36 mg.) atraviesan el estómago sin modificación debido a su cubierta entérica (cubierta C.A.P.-acetona) y al penetrar en el tracto intestinal dicha cubierta se disuelve.

485 La porción original 1/9 pelets que no ha sido tratada con capas céricas retardadoras libera su medicamento para su absorción (1/9 de 36 mg. = 4 mg.) durante la segunda hora.

490 La tercera hora después de la ingestión permite al 1/8 parte de los pelets que contienen una sola serie de factor retardador de revestimiento cérico 7,5% disolver su revestimiento en el intestino y libera su contenido de medicamento para que sea absorbido (1/8 de 32 mg. = 4 mg.).

La hora siguiente de actividad intestinal permitirá a la porción de 1/7 liberar su medicamento (1/7 de 28 mg. = 4 mg.)

495 Nuevamente la hora siguiente de actividad intestinal permitirá a la porción 1/6 de pelets tratados originalmente soltar su medicamento (1/6 de 24 mg. = 4 mg.).

500 Continúa la actividad intestinal y cada hora de dicha actividad hará posible el que otra porción de pelets suelte su medicamento. La sexta hora libera 1/5 (1/5 de 20 mg. = 4 mg.). La séptima hora deja expuesto el medicamento de la porción 1/4 original del pelet (1/4 de 16 mg. = 4 mg.). La octava hora deja expuesta el medicamento de la porción 1/3 de los pelets originales



301636

505 (1/3 de 12 mg. = 4 mg.). La novena hora liberará la porción 1/2 del lote original para su absorción (1/2 de 8 mg. = 4 mg.). Y en la décima hora permitirá al resto de los pelets (4 mg.) el ser absorbidos.

510 Este procedimiento permite que sean incorporados dosis mayores del medicamento en la forma farmacéutica a partir de los pelets que serán convertidos en tabletas, cápsulas o pelets, en cantidades pesadas y calculadas y que en cambio se libera de forma que en una hora dada no se sobrepasa la dosis recomendada usual.

N O T A

515 Se declaran de novedad en España las siguientes

R E I V I N D I C A C I O N E S

520 1ª.- Procedimiento para preparar vehículos farmacéuticos de tipo liberación retardada, caracterizado porque para un tipo de pelets farmacéutico de acción retardada se forma un núcleo interior revestido con un producto del grupo que componen la sacarosa, el acetato ftalato de celulosa, lacas farmacéuticas, y gomas vegetales y que tiene por lo menos una capa circundante de medicamento, una capa sobre cada capa de medicamento que  
525 lleva una mezcla de por lo menos el 95% aproximadamente en peso de dicha capa de un glicerido de un ácido carboxílico alifático de cadena larga, y cantidades pequeñas de por lo menos un alcohol grado de cadena y de cera de abejas, el peso de cada revestimiento siendo entre el 5% aproximadamente y el 10% aproximadamente del peso de aquella porción de dicho pelet por ello  
530 revestido, cada una de estas cubiertas suministrando un incremento de la acción retardadora de aproximadamente una hora.



301636

535 2ª.- Procedimiento para preparar vehículos farmacéuticos de tipo liberación retardada, caracterizado porque para un pelet farmacéutico del tipo de acción retardada se forma por un núcleo interior recubierto con un producto del grupo compuesto por sacarosa acetato ftalato de celulosa, lacas farmacéuticas, y gomas vegetales y teniendo por lo menos una capa exterior de medicamento y por fuera de esta capa de revestimiento compuesta de una mezcla de no menos del 95% en peso de dicha capa de un glícerido de un ácido carboxílico alifático de cadena larga y cantidades menores de por lo menos un alcohol grado de cadena larga y de cera de abejas, siendo el peso de cada cubierta el 7,5% de aquella porción de dichos pelets recubiertos con el mismo, suministrando cada una de 540 estas cubiertas una acción retardadora de aproximadamente una hora.

3ª.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR VEHICULOS FARMACEUTICOS DE TIPO LIBERACION RETARDADA.

550 Todo ello según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de veintiuna hojas mecanografiadas por una sola de sus caras debidamente numeradas.

Madrid, 2 de Julio de 1.964.-

VICENTE OCHOA