



305820

305820

M E M O R I A D E S C R I P T I V A
= = = = = = = = = =

Correspondiente a una Patente de Introducción por 10 años, para todo el Territorio Español, a favor de Don José Cuevas Llandrés, de nacionalidad española, domiciliado en MADRID.- Av. de Manzanares nº 10, por :

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COMPUESTOS
DE TEOFILINA-NOSCAPINA DE ACCION RETARDADA"

= = = = =

5

La presente memoria se refiere, como indica su enunciado, a un procedimiento de obtención de un nuevo preparado terapéutico para el tratamiento del asma bronquial y del asma cardíaco en medicina humana y veterinaria. Este compuesto obtenido, presenta unas dosis determinadas de teofilina o de sus sales y complejos y un agente antitusígeno que no produce hábito, tal como la noscapina, alcaloide del grupo del opio con mayor efecto antitusígeno que la



codeína pero, con pocos ó ningún efecto secundario.

10 Ya hace años que la Teofilina (1,3-dimetilxantina)
se viene utilizando extensamente para el tratamiento en
el hombre enfermo del bronco espasmo, asma cardíaca, cefa-
leas hipertensivas, y como diurético, y en el campo veteri-
nario como un tratamiento del asma y un estimulante cardia-
co para los animales. Puede ser administrada por vía oral,
15 rectal, o parenteral. La Teofilina tiene dos inconvenientes
principales, uno de los cuales es su escasa solubilidad.
Por esto, con frecuencia, se administra en la forma de sa-
les dobles o complejos, como es por ejemplo la sal con eti-
lendiamina (aminofilina). El otro inconveniente importante
20 es que en numerosos enfermos, las dosis altas o incluso me-
dias de Teofilina o sus derivados pueden dar lugar a irri-
tación gástrica, vómitos y náuseas, de tal intensidad que
es necesario prescindir de su empleo. Estos vómitos pueden
25 dar lugar a la expulsión de producto activo antes de que se
haya absorbido una cantidad suficientemente grande para te-
ner los efectos terapéuticos deseados. La administración
rectal puede dar lugar a irritación local, y la administra-
ción parenteral es con frecuencia dolorosa o incluso peli-
30 grosa.

Debido a que la diuresis resultante de la administra-
ción de Teofilina se presenta rápidamente y cesa al supri-
mirse la medicación, resulta frecuentemente necesario ad-
ministrar a los enfermos de asma bronquial o cardíaco dosis
35 de Teofilina a intervalos frecuentes, a veces hasta de una
vez por hora mientras el enfermo está despierto. Al mismo
tiempo se sabe que inmediatamente después de la administra-
ción oral de Teofilina existe una tendencia para el nivel



30582

40 de Teofilina en la sangre, medido en microgramos por centímetros cúbico, se eleva al máximo en los primeros minutos y durante una hora, y a continuación se mantienen niveles relativamente altos durante unas cuatro horas. Los trabajos de R. Calesnick, J.C. Munch, J.R. Di Palma y V. R. Altarelli, "Bioassay of Theophylline Preparations Using

45 Human Subjects", publicado en el British Medical Journal, del 2 de Julio de 1.960, vol, 2, páginas 33-35, confirman que a este respecto las diversas sales y complejos se comportan de forma similar a como la hace la Teofilina, y sugieren que las concentraciones hemáticas y la eficacia clínica de los diversos preparados de Teofilina conocidos dependen de la dosis de Teofilina pura existente una vez que

50 los diversos agentes hayan sido sometidos a hidrólisis en el jugo gástrico. Por esto ha existido la tendencia en los preparados terapéuticos conocidos de Teofilina de buscar un nivel sanguíneo demasiado alto, lo que empeora estos estados. Cuando se ingiere una tableta de Teofilina, la absorción da lugar a un nivel sanguíneo excesivo durante un período de tiempo limitado, seguido de su eliminación a través del hígado o los riñones, lo que da lugar a una disminución del nivel en sangre por debajo de los niveles clínicamente eficaces. La acción deseada dura aproximadamente cuatro horas antes que el nivel hemático caiga por debajo de los niveles eficaces. Por tanto existe la necesidad de una forma de dosificación que libere una parte del ingrediente

55 activo para obtener una acción rápida y que dure por ejemplo cuatro horas, seguida de una segunda liberación que sirva para mantener niveles hemáticos apropiados para el resto del período de medicación.

60

65



3 5820

70 Se han realizado esfuerzos en este campo de la terapia para reducir los efectos indeseables de la Teofilina y de sus derivados, y para controlar los niveles sanguíneos mediante la combinación del medicamento con antiácidos o mediante la aplicación de capas entéricas, pero no han tenido el éxito deseado por lo que las conocidas propiedades

75 `beneficiosas del medicamento no han sido utilizadas al máximo. También es conocido el empleo de la combinación de Teofilina con sedantes, tales como el Pentobarbital y el Fenobarbital, pero estos tienen el inconveniente de presentar el peligro del habituamiento.

80 De acuerdo con el invento aquí expuesto, se ha visto que la Teofilina, o sus sales o complejos, puede ser combinada con un agente antitusígeno que no produce hábito, de forma que queden reducidos al mínimo los efectos gástricos indeseables de la Teofilina, mientras que al mismo tiempo

85 quedan reforzados o aumentados sus efectos diuréticos. El invento estudia la preparación de combinados de Teofilina y sus derivados y del agente antitusígeno que en diversas formas farmacéuticas apropiadas, incluidos pellets, tabletas, cápsulas, etc..

90 De acuerdo con una forma de este invento, se prepara una tableta o pellet que comprende la dosis total de Teofilina y de agente antitusígeno para su liberación de una sola vez después de la ingestión. Esta forma puede llevar una capa de revestimiento retardadora.

95 De acuerdo con otra forma de este invento, se prepara una forma farmacéutica de tipo de liberación retardada en la que la dosis de los medicamentos se halla dividida en dos



o más fases, la primera fracción de la dosis actuando in-
mediatamente, y quedando las fracciones segunda y sucesi-
vas retardadas en su acción durante un período de tiempo
100 predeterminado.

De acuerdo con aún otro aspecto de este invento, se
preparan una tableta o una cápsula en la que se incluye
numerosos pellets del medicamento, suministrando la canti-
dad total del medicamento contenido en los pellets la do-
sis deseada, y siendo la distribución de los pellets indivi-
105 duales tal que una fracción determinada de dichos pellets
soltará su contenido medicamentoso en el curso de la prime-
ra hora después de su ingestión, y estando el resto de los
pellets divididos en otras fracciones, que pueden ser múl-
tiplos en número de la primera fracción, y estando adapta-
dos los pellets de cada fracción de forma que cedan su con-
tenido medicamentoso a intervalos cada vez más largos, dan-
do por resultado un mantenimiento continuo de la dosis de
110 medicamento en el enfermo, hasta utilización total de la
dosis completa. Esto elimina la necesidad de frecuente in-
gestión de medicamentos y permite la liberación y manteni-
miento de niveles terapéuticos deseables tanto en medicina
humana como en veterinaria.

120 El ingrediente activo para el tratamiento del asma
bronquial y cardíaco en las nuevas composiciones objeto de
este invento es la Teofilina, o una sal o complejo o underi-
vado de la Teofilina-silendiamina (aminofilina), la Teozina
soluble (acetato sódico de Teofilina), la Oxtrifilina (Teo-
125 filinato de colina) la Teofilina-colina, y la 7-hidroxietyl-
teofilina.



NOV. 1966

El antitusígeno no habituante puede ser cualquier sustancia que tenga propiedades supresoras de la tos pero que no produce hábito ni estreñimiento, como por ejemplo, los derivados no habituantes de los alcaloides del opio, o cualquier otro antitusígeno conocido que no produzca habituamiento, como puede ser el extracto de tomillo, el bromhidrato de dextrometorfano, y similares. Sin embargo, el compuesto de este tipo preferido para los fines del presente invento es la noscapina, un alcaloide del grupo del opio que tiene un mayor efecto antitusígeno que la codeína pero que tiene pocos o ningún efecto secundario.

130

135

La noscapina, debemos indicar, es el nombre aprobado elegido por la comisión de la Farmacopea Británica para la narcotina (C22 H23 NO7) o metoxihidrastina (1-alfa-2-metil-8-metoxi-6,7- metilendioxi-1-(6,7-dimetoxi-3-ftalidil), 1, 2,3,4-tetra, hidroisoquinolina, que se halla archivado bajo el número 6.753 en la oficina de investigación de marcas en la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, A continuación nos referimos a este medicamento unicamente con el nombre de noscapina.

140

145

Se puede incorporar además en las tabletas terapéuticas de este invento, si así se desea, cualquier agente analgésico o antipirético adecuado, como por ejemplo, la aspirina, o el N-acetil-P-aminofenol.

150

La dosis de Teofilina o de sus derivados utilizada en cada administración variará, en el caso de enfermos humanos, entre aproximadamente 200 mgr. y aproximadamente 400 mgr.. En los animales la cantidad puede oscilar entre 100 mgr. y 400 mgr., de acuerdo con el peso corporal del animal.

155

La proporción del agente antitusígeno no es crítica y puede variar por ejemplo, entre 10 mgr. aproximadamente y



60 mgr. aproximadamente por cada 200 mgr. de Teofilina, con buenos resultados.

160 Por tanto, y para los enfermos humanos, la dosis preferida y la que utilizaremos a fines ilustrativos en los ejemplos utilizados a continuación, es de 200 mgr. de Teofilina con 30 miligramos de Noscapina como agente antitusígeno.

165 En la forma más sencilla de este invento se prepara una tableta de acuerdo con los procedimientos usuales, consistiendo dicha tableta esencialmente de Teofilina o un derivado de la Teofilina y de un agente antitusígeno, tal como la Noscapina, en una proporción aproximada de 30 mgr. de
170 Noscapina por cada 200 mgr. de Teofilina, siendo estos ingredientes activos comprimidos para formar una tableta. Si se desea se puede aplicar a la superficie exterior de la tableta una capa retardadora o una capa entérica.

Una tableta de este tipo dá lugar a una liberación
175 única de la totalidad del medicamento después de su ingestión.

De acuerdo con el contenido preferido de este invento, la Teofilina por sus sales o derivados, sola o asociada a un agente antitusígeno no habituante, queda incorporada en
180 un pellet, una tableta o una cápsula de liberación sostenida, como se describe en la solicitud pendiente con número 63.736 presentada el 20 de Octubre de 1.960, ahora patente U.S. nº 3.080.294, por uno de los solicitantes actuales, en dos o más dosis que pueden ser liberadas sucesivamente durante un intervalo predeterminado de tiempo.
185

Un preparado farmacéutico de tipo de liberación sostenida de la clase adaptada a los fines de este invento se compone basicamente de un pellet interior compuesto o bien



190 de medicamento o de material inerte sobre el que va depo-
sitada una capa circundante de medicamento y por lo menos
una capa retardadora alrededor del mismo compuesta de una
mezcla de no menos de aproximadamente 95% en peso de dicha
capa de un glicerido, y cantidades menores de por lo menos
195 del revestimiento de aproximadamente 5 a 10% del peso del
pellet, lo que dá una acción retardada de una hora aproxi-
madamente. Si se desea se puede suministrar una capa de
revestimiento externa de tipo entérico que revista la tota-
lidad del pellet. En un pellet de este tipo la acción sos-
200 tenida depende de un aumento porcentual en peso del porta-
dor que ha de ser revestido y no de una multiplicidad de
las capas. Esto permite la liberación de cantidades prede-
terminadas de medicamento a partir de los gránulos revesti-
dos que han sido preparados o bien con un medicamento úni-
205 co que compone el núcleo central o pellet, o que lo rodea,
o con capas adicionales de medicamento grageado, con li-
beración sucesiva de los medicamentos después de un inter-
valo de tiempo y sin pérdida de su actividad en el sistema
del enfermo.

210 En la preparación de pellets de liberación retardada
de acuerdo con este invento, se puede utilizar como núcleo
central, o pellet o gránulo, una mezcla de azúcar de caña
y de almidón de maíz, o del almidón de trigo o de patata
o de arroz. Se muele muy finamente la mezcla y se la traba-
215 ja de forma a obtener gránulos casi redondos en un bombo
giratorio en la forma convencional utilizada para producir
gránulos o pellets básicos de un tamaño de tamiz de entre
10 y 20 mallas. Sin embargo, si así se desea, también se



3. 5820

220 puede preparar el núcleo a base de hacer pequeños pellets
del ingrediente activo, Teofilina sola o asociada a la
Noscapina. De esta forma una cantidad determinada de mate-
rial que compone el núcleo puede ser revestida mediante
225 pulverización por una solución saturada de sacarosa, o con
una solución de acetato ftalato de celulosa, o con una so-
lución de una laca farmacéutica o de una goma vegetal, y
a continuación ser trabajada en un bombo rotatorio mien-
tras se seca mediante un chorro de aire frío, tamizándose
a continuación a través de un tamiz de 10 a 20 mallas.
Cuando se van a preparar tabletas de acción retardada úni-
230 ca de la combinación de Teofilina-Noscapina, se pueden uti-
lizar estos compuestos como núcleo.

En la preparación de tabletas de acción retardada, los
núcleos de azúcar-almidón o los núcleos de medicamento, pre-
parados en la forma descrita, se colocan en un bombo rota-
235 torio 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 núcleos. Se puede
utilizar para este fin cualquiera de los adhesivos utiliza-
dos normalmente o de los excipientes utilizados normalmen-
te, tales como el acetato-ftalato de celulosa, la polivinil
240 pirrolidona, acacia, o goma laca. El disolvente volátil
puede ser cualquier disolvente que se evapore rápidamente
sin dejar residuos tóxicos: por ejemplo, alcohol, eter, ace-
tona, o cloroformo. Cuando la superficie de los núcleos de
245 azúcar-almidón se han vuelto pegajosas por causa de la eva-
poración del disolvente, se añade la Teofilina o su deriva-
do, o la mezcla de estos con el agente antitusígeno no ha-
bituante, en forma de un polvo fino, en cantidad suficiente



250 para revestir por igual y adherirse a las superficies de los núcleos. Se continua este procedimiento hasta que la cantidad necesaria para la dosis requerida haya quedado impregnada por igual en la superficie de todos los pellets. La operación de revestimiento puede ser realizada en cualquier tipo convencional de máquina como, por ejemplo, un
255 bombo de gragear de tipo rotatorio de 36 pulgadas de diámetro que gire por ejemplo a velocidad de aproximadamente 30 revoluciones por minuto. El bombo está provisto de un dispositivo para admitir un chorro de aire caliente o frío.

260 Un pellet o núcleo preparado en la forma descrita, y sin revestimiento adicional, conteniendo 200 mgr. de Teofilina o de un derivado de la Teofilina y 30 mgr. de Noscapina por cada 200 mgr. de Teofilina puede ser preparado. Tras su administración oral proporcionará inmediatamente una liberación de los medicamentos en el estómago del enfermo.

265 Si así se desea se puede aplicar sobre el mismo una cubierta entérica, tal como una solución de acetato ftalato de celulosa en cloroformo para proporcionarle una capa protectora lisa que no queda afectada por los jugos gástricos, pero que se disolverá en los líquidos intestinales alcalinos,
270 dando salida a los medicamentos en el tubo intestinal. Si la solución de revestimiento se aplica en una proporción de aproximadamente un litro por cada 22 Kgr. 680 gr. de pellets se produce un revestimiento que resistirá a la acción de los jugos gástricos durante una hora aproximadamente lo que
275 dá un tiempo suficiente para el paso del portador hasta el tubo intestinal.

Cuando se desea preparar una forma farmacéutica del tipo de liberación sostenida, la dosis de los medicamentos



280 se divide en dos o más porciones, el pellet básico o núcleo previamente descrito conteniendo, por ejemplo, la mitad del medicamento. De esta forma se prepara un pellet básico o núcleo que contiene 100 mgrs. de Teofilina y 15 mgr. de Noscapina o bien como ingredientes sólidos o como revestimiento sobre un núcleo de azúcar y almidón como ya
285 se ha descrito. A continuación se reviste el pellet básico con un peso suficiente de material retardador del tipo glicerido-alcohol graso-cera de abejas previamente descrito para proporcionar un efecto retardado de tres horas, y finalmente se le aplica un revestimiento con la segunda mitad del medicamento.
290

La capa de revestimiento grasa-cera practicamente no es afectada por los jugos gástricos y tiene acción retardadora frente a los líquidos intestinales. Es por tanto de tipo entérico, debido a un ligero grado de acidez, sirve
295 para neutralizar el líquido intestinal alcalino y por consiguiente para retardar su acción sobre el revestimiento. Además los ingredientes del revestimiento le dan un punto de fusión superior al de la temperatura corporal (36, 5º C). proporcionando por tanto una acción retardada adicional
300 frente a los efectos del líquido intestinal. Se ha visto que para cada aplicación de composición retardante al núcleo que suponga una cantidad entre el 5% y el 10% en peso del núcleo, y preferentemente con un promedio de 7,5% en peso del núcleo, se obtiene un efecto retardador de una hora aproximadamente en el tubo intestinal.
305

Por tanto mediante la aplicación de tres capas de compuesto retardante una encima de otra, cada una de las cuales representa el 7,5% en peso del núcleo, se obtiene un retraso



310 de cuatro horas. Por tanto se puede preparar un pellet bá-
sico que contenga o esté revestido con Teofilina y Noscapina,
aplicándole luego tres capas de retardante y a conti-
nuación una capa adicional de medicamento y finalmente un
revestimiento exterior de tipo entérico tal como el aceta-
to ftalato de celulosa. Las capas de medicamento represen-
315 tan un total de 200 mgr. de Teofilina y 30 miligramos de
Noscapina, diluídas en dos partes iguales. El pellet re-
quiere el tiempo de una hora para liberar la primera mitad
de la medicación y para llegar a la capa retardante, y el
resto de la medicación queda liberado después de otras tres
320 horas.

En una modificación de este aspecto del invento se
pueden preparar tabletas en las que la mitad de la dosis
queda repartida en un gran número de pequeños pellets bá-
sicos provistos de una capa retardadora y el resto de la
325 dosis queda incorporado en una mezcla para hacer tabletas
que servirá de aglomerante, quedando todo ello comprimido
junto para formar la tableta terminada. El aglutinante pue-
de ser acacia, carbonato cálcico o cualquier otra sustancia
convencional para tabletas.

330 La composición preferida para revestimientos que queda
afectada solamente de forma lenta por los líquidos intesti-
nales, se compone de una mezcla de por lo menos el 95% apro-
ximadamente en peso de un glicerido y cantidades menores de
por lo menos un alcohol graso y de cera de abejas. El gli-
335 cerido normalmente oscilará entre el 95% y el 99% en peso
de la mezcla, el alcohol graso pesará entre aproximadamente
el 0,1% y 0,3%, y el peso de la cera de abeja estará entre
aproximadamente el 0,01% y el 0,05%. Los ingredientes se



340 disuelven en un disolvente orgánico volátil adecuado y se
mantienen a una temperatura suficiente para que los ingre-
dientes permanezcan en solución. El glicerido puede ser
cualquier gliceril ester de un ácido graso adecuado o de
un ácido alifático hidrogenado, como por ejemplo el mono-
estearato de glicerilo, el diestearato de glicerido, o el
345 glicerilo ester del aceite de ricino hidrogenado, si bien
se prefiere el monoestearato de glicerido. El alcohol gra-
so es cualquier alcohol de cadena larga adecuado, tal como
el alcohol cetílico, mirístico, o estearílico. La cera de
abejas es de tipo purificado, como por ejemplo la cera blan-
ca descolorida.
350

Para un medicamento que se absorbe rápidamente tal co-
mo la Teofilina o sus derivados, un compuesto de revesti-
mientos de elección de acuerdo con este invento comprende:

	Ingrediente	Peso por portados, miligramos
355	Monoestearato de glicerilo	45 - 55
	Alcohol cetílico	0.25 - 0.75
	Alcohol mirístico	0.25 - 0.75
	Cera de abejas blanca descolorida	0.005 - 0.24

360 Estos ingredientes se disuelven en cloroformo y la solución
se mantiene a 65-67° C. para conservar los ingredientes en
solución.

De acuerdo con aún otro aspecto de este invento, se
preparan tabletas de liberación retardada, en las que la
dosis está dispuesta de tal manera que se obtiene un soste-
365 nimiento continuo de la medicación, quedando fracciones pre-
determinadas de la dosis total libres a intervalos de tiem-
po preestablecidos, hasta que la totalidad de la dosis haya
quedado a disposición del enfermo. Esto se consigue subdi-
vidiendo las fracciones individuales en una serie de pellets



370 básicos. Una serie de los pellets proporciona una liberación durante el período de una hora por ejemplo, mediante la acción de los jugos gástricos. Una segunda serie de pellets queda libre durante una segunda hora, una tercera serie durante la tercera hora, una cuarta serie durante

375 la cuarta hora y así sucesivamente. Por tanto mediante la inclusión de tantas series como se desee se puede obtener una combinación de pellets que proporcionen un suministro continuo de medicamentos al enfermo, bien sea en el estómago o en el tubo intestinal. Para su liberación en el tu-

380 bo intestinal se utiliza el revestimiento graso cáreo retardador previamente descrito. Por regla general la liberación del medicamento durante un período de cuatro horas proporcionará los efectos deseados de una dosis de Teofilina o de sus derivados.

385 Preparando por ejemplo cuatro series de pellets, en las que cada serie contiene aproximadamente la misma concentración de Teofilina por pellet pero en la que cada serie tiene un tiempo de liberación distinto, y a continuación mezclando a la perfección las cuatro series de pellets lo

390 más homogéneamente posible e incorporando a continuación una cantidad de esta mezcla de pellets que represente una dosis de 200 mgr. de Teofilina y 30 mgr. de Noscapina a un aglutinante para formar una tableta, se obtiene, de acuerdo con este invento, una preparación terapéutica de acción re-

395 tardada que contiene dosis totales que se liberará en una cuarta parte en el estómago, y el resto durante un período de tres horas en el tracto intestinal, en tres porciones sucesivas a intervalos de aproximadamente una hora. Esto



1964

37 500

400 hace posible el mantener unos niveles sanguineos bastante uniformes del medicamento, y elimina la necesidad de administraciones todas las horas como se venía haciendo hasta ahora. Estas series de pellets también pueden ser mezcladas y preparadas para proporcionar dosis totales en la forma descrita, bajo la forma farmacéutica de cápsulas o similares.

405

Los ejemplos descritos a continuación sirven para ilustrar este invento, pero no se debe considerar que este invento queda limitado a los ejemplos citados.

EJEMPLO nº 1

410 Se mezclan 200 mgrs. de Teofilina y 30 mgrs. de Noscapina con 230 mgrs. de Acacia y se comprimen para obtener una tableta.

EJEMPLO nº 2

415 Se mezclan completamente 100 mgrs. de Teofilina y 15 mgrs. de Noscapina y se comprimen para formar el núcleo de una tableta en una máquina de comprimir normal. El núcleo se trata con una solución graso-cerea retardante que tiene la composición siguiente:

	Monoestearato de glicerilo.	900	grs.
420	Alcohol cetílico	25	"
	Alcohol mirístico	25	"
	Cera blanca descolorida	10	"
	Cloroformo	4	litros

425 aplicándole tres capas sucesivas hasta conseguir un aumento del peso total de 22,5%, y un período de retardación de tres horas. A continuación se trata el núcleo con una solución adhesiva que tiene la composición siguiente:



Acetato ftalato de celulosa 454 grs.
Acetona 4 litros
430 hasta conseguir una superficie pegajosa. Se añade una cantidad adicional de 100 mgrs. de Teofilina y 15 mgrs. de Noscapina sobre esta superficie en un bombo de gragear y a continuación se terminan y secan las tabletas. Si así se desea se puede aplicarles una última capa de Acetato ftalato de celulosa. La tableta resultante tiene un período de
435 retardación de cuatro horas.

EJEMPLO nº 3

La preparación de tabletas o cápsulas de acción sostenida continua, de acuerdo con este invento, se realiza en
440 la forma siguiente: Para empezar se utilizan pellets básicos hechos con 20% de azúcar y 80% de peso de almidón de maiz, y que tengan un tamaño de tamiz de entre aproximadamente 60 y 80 mallas, secándolos al máximo. Para preparar
445 1.000 tabletas o cápsulas de acción sostenida cada una de las cuales contiene una dosis de 200 mgrs. de Teofilina y 30 mgrs. de Noscapina, se prepara una mezcla de 200 grs. de Teofilina y 30 grs. de Noscapina. Se colocan 230 grs. de los pellets básicos en un bombo de gragear que gire lentamente, al que se le vá añadiendo a medida que se necesitan,
450 porciones de un lote de solución de revestimiento de Acetato ftalato de celulosa preparada en la forma descrita en el Ejemplo nº 2. Cuando los pellets se han vuelto pegajosos, se espolvorean la mezcla medicamentosa en el bombo que está girando y se mueve además la masa manual o mecánicamente
455 hasta que la totalidad de los medicamentos forman una capa de revestimiento sobre los pellets básicos. La cara interior



del bombo puede ser revestida con un lubricante adecuado como por ejemplo un aceite de silicona para evitar que se adhieran los pellets. Cuando queda terminada la operación de revestimiento y se han evaporado el disolvente, los pellets tienen un peso de 560 grs. de medicamentos y de materiales base de los pellets, más el peso de los sólidos recogidos durante la operación de revestimiento, con concentraciones aproximadamente iguales de medicamento en cada pellet, distribuido de forma uniforme. Los pellets básicos comprenden en este momento una matriz de Acetato ftalato de celulosa en la que se hallan distribuidos los medicamentos, repartida sobre la superficie de la porción interna o núcleo de azúcar-almidón, y quedando algunas porciones de los medicamentos por fuera de la superficie de la matriz. Si así se desea se puede aplicar una ligera capa final de Acetato ftalato de celulosa. Los pellets preparados de esta forma son capaces de liberar los medicamentos durante un período de una hora o menos en el estómago.

475 Se separa la cuarta parte del peso total de las grageas precitadas.

480 Los tres cuartos restantes de los pellets deben ir revestidos de forma a (A) pasar a través del estómago, y (B) liberar medicamentos a intervalos sucesivos de aproximadamente una hora el uno del otro. Las tres cuartas partes de los pellets se revisten con Acetato ftalato de celulosa en la forma descrita para asegurarnos de que no queda medicamento alguno expuesto, pudiéndose esto comprobar por examen microscópico, y para suministrar una retardación de una 485 segunda hora y para garantizar que todos llegarán a la zona



intestinal sin haber sufrido cambios.

Una tercera parte del lote de pellets mencionado se reviste con un 7,5% en peso de una capa retardadora graso-cerea mediante la aplicación de la solución retardante

490 graso-cerea descrita en el Ejemplo nº 2. Esta porción no se disolverá en el jugo intestinal hasta que haya pasado una hora más, es decir, tendrá una retardación de tres horas. Se separa y guarda aparte la mitad de los pellets revestidos de esta forma con solución graso-cerea. La otra mitad

495 es tratada nuevamente para proporcionarle un 7,5% adicional en peso de retardante cereo-graso en la misma forma que anteriormente. Así se obtiene cuatro lotes de pellets diferentes. Las porciones 3 y 4 se someten a varias capas de Acetato ftalato de celulosa que se aplican en la forma

500 descrita anteriormente para asegurar su paso a través del estómago sin que sufran variación. Los diversos lotes de pellets se combinan a continuación y se mezclan homogéneamente. Pueden ser colocados en cápsulas de gelatina u otras cápsulas, en cantidades que representen una dosis total de

505 200 mgrs. de Teofilina y 30 mgrs. de Noscapina por cápsula.

Si los pellets han de ser preparados en forma de tabletas, se añade a la mezcla de pellets una cantidad suficiente de aglutinante, tal como la acacia, junto con lubricantes y otros materiales inertes de forma que el peso

510 total de tabletas sea tal que las 1.000 tabletas tendrán un peso por tableta de 200 mgrs. de Teofilina y 30 mgrs. de Noscapina.

EJEMPLO nº 4

Se preparan tabletas o cápsulas de liberación sostenida del mismo tipo descrito en el ejemplo nº 3 utilizando

515 como pellets básicos una mezcla de 200 grs. de Teofilina y



305820

520 30 grs. de Noscapina para preparar pequeños pellets de un tamaño de 60 - 80 mallas o un poco mayores. Estos se dividen en porciones y se revisten con retardantes en la forma descrita en el ejemplo nº 3 y a continuación se tabletean.

EJEMPLO nº 5

525 Se prepara una tableta que comprende un aglutinante que contiene numerosos pellets, siendo los pellets del tipo en el que una mitad de la dosis del medicamento se halla contenida en el pellet básico , y la segunda mitad está aplicada por encima de una capa retardante de tres horas de duración. Una mezcla de 100 grs. de Teofilina y 15 grs. de Noscapina queda formada en pellets pequeños como se describe en el ejemplo nº 4. Se proporciona un período de sostenimiento de tres horas a estos pellets mediante aplicación a los mismos de capas sucesivas de 7,5% de peso cada una de una mezcla de revestimiento retardante graso-cerea, mezcla descrita en el ejemplo nº2. Los pellets se revisten de una solución de Acetato ftalato de celulosa como se describe en

530 el ejemplo nº 2 hasta que se vuelven pegajosos, y se aplica a los pellets una mezcla de 100 grs. de Teofilina y 15 grs. de Noscapina. A continuación se aplica más Acetato ftalato de celulosa pero solamente en cantidades suficientes para solidificar el pellet, pero no para englobarlo totalmente.

535 Los pellets terminados se mezclan para formar cápsulas que contienen la dosis de 200 mgrs. de Teofilina y 30 mgrs. de Noscapina por cápsula, o para formar tabletas que contengan la misma dosis por tableta como se ha descrito anteriormente. Una vez ingerida la tableta se desintegra, la capa externa de medicamento queda expuesta y se absorbe en el estómago, la capa retardante proporciona tres horas de sos-

540

545



tenimiento y a continuación queda expuesto el resto del medicamento.

550 Descrito suficientemente el procedimiento objeto de esta Patente de Introducción, se declaran de novedad en España las siguientes:

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

555 1ª.- Procedimiento de obtención de compuestos de Teofilina-Noscapina de acción retardada, caracterizado por verificarse la mezcla y acondicionamiento previo de Teofilina, Noscapina y un agente aglutinante, en proporciones aproximadas de 10 á 60 mgrs de Noscapina por cada 200 de Teofilina, ó de uno de sus derivados terapéuticamente activos, a fin de obtener un producto para el posterior recubrimiento del núcleo de cada elemento en que ha de presentarse el medicamento.

565 2ª.- Procedimiento de obtención de compuestos de Teofilina-Noscapina de acción retardada, según reivindicación primera, caracterizado por haberse previsto la formación de un núcleo revestido por un producto del grupo compuesto por la sacarosa, el acetato ftalato de celulosa, lacas farmacéuticas y gomas vegetales, y sobre él una capa al menos del compuesto anteriormente citado de Teofilina y Noscapina, procediéndose después al recubrimiento de dicha capa de medicamento, por una mezcla de no menos de un 95% en peso de dicho recubrimiento, de un glicérido de un ácido carboxílico alifático de cadena larga y el resto de un alcohol graso de cadena larga y cera de abejas, siendo el peso de este recubrimiento entre el 5 y 10% del conjunto, a fin de proporcionar un incremento del tiempo de sostenimiento de

575



3 520

aproximadamente una hora.

580 3^a.- Procedimiento de obtención de compuestos de Teofilina-Noscapina de acción retardada, según anteriores reivindicaciones, caracterizado por procederse a la reunión de un número variable de núcleos conforme a la anterior reivindicación, revestidos de diversas capas alternas de los compuestos citados, efectuándose la mezcla de forma que fracciones enteras del número total empleado liberen sus elementos a intervalos de tiempo sucesivos de 585 una hora y múltiplos de una hora siendo el período de sostenimiento de cada fracción de cada uno de ellos, correspondiente a uno de dichos intervalos de tiempo.

4^a.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE COMPUESTOS DE TEOFILINA-NOSCAPINA DE ACCION RETARDADA.

590 Según queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de 21 hojas, mecanografiadas por una sola de sus caras debidamente numeradas.

Madrid, 9 de Noviembre de 1.964.-

PLATE OCHO