

321779



MEMORIA DESCRIPTIVA

para  
una Patente de Invención  
por veinte años en España,

a favor de  
A.H. ROBINS COMPANY, INCORPORATED  
(sociedad norteamericana)

residente en  
Richmond, Virginia 23220 (EE.UU.)  
1407 Cummings Drive

por:

" UN METODO PARA ELABORAR COMPOSICIONES FARMACEUTICAS "

- - - - -

INVENTOR: Irwin Lippmann, de nacionalidad norteamericana.

- - - - -

PRIORIDAD: Solicitud Patente EE.UU. No. 428.210 del día 26 de  
Enero de 1965.

- - - - -

321779



5 Esta invención se refiere a un método para elaborar composiciones farmacéuticas y se relaciona más particularmente con una composición adecuada para ser preparada en forma de dosis que comprende un agente farmacéuticamente (farmacológicamente) activo y un portador del tipo aglomerante para el mismo, estando constituida la composición de modo que cuando se administra internamente, tiene lugar una liberación retardada o diferida del agente farmacéuticamente (farmacológicamente) activo durante un periodo de tiempo conveniente.

10 Al administrar oralmente los agentes medicinales, es conveniente a menudo proveer la dosis en una forma en la cual el ingrediente activo es liberado en el cuerpo con un régimen de velocidad retardado durante un periodo determinado.

15 Esto es conveniente por diferentes razones. En primer lugar, una gran dosis se puede administrar la cual mantiene al agente farmacéuticamente (farmacológicamente) activo en el sistema con un nivel predeterminado de actividad. En segundo lugar, el nivel deseado de actividad puede ser mantenido durante un periodo de tiempo conveniente aunque se administre una  
20 dosis menor, permitiendo de ese modo que los pacientes lleven a cabo sus actividades de rutina diaria sin preocuparse por una frecuente administración de la mediación.

25 La liberación retardada es también importante cuando pueda resultar perjudicial para el paciente molestarlo a intervalos frecuentes para administrarle drogas o cuando la condi-



321779

5 ción atestada de un hospital, en el cual la administración frecuente constituye una carga para el personal del hospital. Además, cuando se administran drogas muy potentes, la liberación retardada o diferida de tales drogas evita las concentraciones indeseables de la droga activa o concentraciones suficientes como para producir efectos laterales inconvenientes, de ser liberados en cualquier momento dado.

10 En la técnica ya conocida se ha desarrollado una cantidad de métodos para la liberación retardada de un agente medicinal administrado internamente.

15 Un método en el que una pluralidad de partículas relativamente inertes, a las cuales se le aplica la droga particular o el agente medicinal, se conforman en una dosis unitaria. Algunas de las partículas se preparan para liberar la droga inmediatamente después de ser administrada, mientras que las partículas restantes se preparan para liberar la droga después que se retardan los diversos intervalos de tiempo. Este tipo de dosis se prepara ya sea revistiendo los materiales retardadores de la acción de la droga en las partículas de la droga, variando el espesor controlado o granulado de las partículas de la droga con diferentes cantidades de materiales retardadores de la acción de la droga. Las mezclas finales de las porciones liberadoras inmediatas y las porciones diferentes retardadoras son luego medidas, preparándose posteriormente de las mezclas 20 las dosis unitarias. Este método tiene diversas desventajas. 25



321779

5 La preparación de las fracciones liberadoras en tiempos diferentes y sus subsiguientes mezclas son muy laboriosas. Además, el régimen de liberación del ingrediente activo de las dosis no siempre puede ser reproducible debido a la dificultad técnica en distribuir uniformemente los diferentes gránulos regulados en cada unidad de dosis particular y debido a las imperfecciones de los revestimientos o la falta de homogeneidad en las granulaciones.

10 Como medio de evitar algunas de las dificultades descritas, se retarda la acción de la droga por la interacción química de la droga con ciertos materiales inocuos. En un método la droga es preparada en la forma de tannatos. En otro método la droga es la interacción con resinas intercambiadoras de cationes. Una desventaja principal de este tipo de dosis de liberación retardada es que el método está restringido a drogas de bajo contenido iónico y la velocidad de liberación del ingrediente activo depende casi completamente del pH de los fluidos gastro-intestinales que pueden variar marcadamente en el estómago y en el intestino delgado.

20 Otro método para proveer la liberación retardada de las dosis orales se realiza mediante la preparación de tabletas en las cuales el material activo es retenido en un aglomerante. La velocidad de liberación es luego controlada mediante el control de la velocidad de desgaste del aglomerante, velocidad ó régimen de difusión del ingrediente activo desde el aglo-

25



14 ENE 1968

- 4 -

321779

merante o por ambos. De ese modo se puede utilizar una goma hidrófila como agente principal del aglomerante, pudiendo también utilizarse los materiales insolubles en agua o variándolos, es decir, se pueden utilizar tanto mezclas de gomas hidrófilas, como materiales insolubles en agua, como agentes principales en el aglomerante.

Es un objeto de la invención proveer una composición que comprende un agente farmacéuticamente activo que, cuando se administra internamente, liberará al agente activo a un régimen de velocidad retardado. Es un objeto adicional el de proveer una composición tal que pueda ser formada en tabletas por medios más o menos convencionales, pero no obstante, las tabletas proveerán una liberación más consistente y más pronosticablemente retardada o diferida del agente activo, con respecto al período de liberación de las tabletas conocidas. Es aún otro objeto el de proveer una composición en la cual la duración del período de liberación puede ser controlado exactamente. Es un objeto adicional proveer una composición, en la cual el régimen de velocidad y el período de liberación son reproducibles exactamente. Es un objeto adicional proveer una composición del tipo descrito que se adapte para ser usada con una amplia variedad de drogas y otros agentes medicinales de diferentes propiedades físicas o químicas. Es aún otro objeto proveer una composición tal que pueda ser fácil y económicamente fabricada y que requiera solo un pequeño número de operaciones de fabricación.



321779

Es un objeto adicional el de proveer un método para obtener dichas composiciones farmacéuticas que son activas con respecto a un período de liberación retardado.

5 Los objetos adicionales serán evidentes para aquellas personas capacitadas en la técnica y aún otros resultarán evidentes posteriormente.

De acuerdo a la presente invención, un agente farmacéuticamente activo tal como una droga u otro agente medicinal es incorporado en un aglomerante que comprende un gel o sílice contenido en un material lípido.

10

La composición formada de ese modo es luego comprimida en tabletas o provista en otras formas de dosis tales como cápsulas, polvo, como un líquido en suspensión, etc. El método de administración comprende el tratamiento en el cuerpo de un animal vivo administrando internamente las tabletas u otras formas de dosis de la invención descripto más arriba, que contengan el agente farmacéuticamente activo deseado. Cuando se administra de ese modo, las tabletas u otras formas de dosis proveen una liberación retardada del agente farmacéuticamente activo durante un período que puede ser precisamente controlado variando la composición del aglomerante. Si se desea proveer un medio para la liberación inmediata de una fracción del agente farmacéuticamente activo, las tabletas u otra forma de dosis provista de ese modo pueden ser utilizadas como núcleos y una cantidad adicional del agente activo aplicado sobre los nú-

15

20

25



321779

cleos en forma de un revestimiento concentrado.

La tableta revestida resultante, cuando se administra internamente, provee una inmediata dosis controlada del agente activo, siendo el resto del mismo liberado con un régimen de  
5 velocidad retardado con respecto al período de acción retardada determinado por la composición del núcleo.

Los materiales lípidos adecuados para la preparación del aglomerante de la invención se pueden seleccionar del grupo que consiste de alcoholes grasos que tienen 16 a 44 átomos  
10 de carbono, ácidos grasos que tiene de 12 a 28 átomos de carbono, ésteres derivados de alcoholes que tiene de 2 a 44 átomos de carbono y ácidos que tienen de 2 a 28 átomos de carbono, ésteres de compuestos polihidroxílicos alifáticos que tienen de  
15 3 a 6 átomos de carbono con ácidos grasos que tienen de 10 a 28 átomos de carbono, ésteres de compuestos polihidroxílicos alifáticos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono con ácidos grasos que tienen de 10 a 28 átomos de carbono en los cuales por lo menos parte de los grupos hidroxílicos son esterificados con ácidos grasos que contienen de 2 a 4 átomos de carbono  
20 y ceras.

El material lípido debe tener preferiblemente un punto de fusión en la gama de aproximadamente 50° a 90° centígrados.

Entre los alcoholes grasos adecuados se hallan los  
25 alcoholes miristílicos, cetílicos, estearílicos, behenílicos,



321779

carnáubilicos, cerílicos, melisílicos y 12-hidroxiestearílicos.

Entre los ejemplos de ácidos grasos adecuados se hallan los ácidos mirísticos, palmíticos, esteáricos, araquídicos y 12-hidroxiestéaricos.

5                   Son ejemplos de ésteres adecuados miristato de cetilo, palmitato de cetilo, estearato de cetilo y estearato de estearilo.

10                   Son ejemplos de ésteres adecuados de compuestos polihidroxi-  
alifáticos con ácidos grasos el triestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, tripalmitato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo, monopalmitato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, aceite castor hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, diestearato de propileno glicol y triestearato de sorbitan.

15                   Como ejemplos de compuestos polihidroxi-  
alifáticos adecuados en los cuales algunos de los grupos hidroxi-  
alifáticos son esterificados con ácidos grasos se hallan el diestearato acetil-  
glicerílico y el monoestearato diacetilglicerílico.

20                   Como ejemplos de ceras adecuadas se hallan cera para-  
rafínica, cera de petrolato, ceras minerales tal como ozoque-  
rita, ceresina, cera de Utah, ceras producidas por insectos ta-  
les como las ceras de abejas o cera china y ceras vegetales ta-  
les como la cera carnauba o cera Japonesa.

25                   De los lípidos adecuados indicados más arriba, los  
miembros preferidos son el alcohol estearílico, alcohol cetili-



321779

co, ácido esteárico y ácido palmítico dado que estos materiales están comercialmente disponibles, tienen especificaciones reproductibles y proporcionan resultados reproductibles y son relativamente económicos.

5                    Aunque el sílice que tiene un tamaño máximo de partículas de 0,1 mm., se puede usar para ciertos fines, se obtiene mucho mejor resultado usando sílices extremadamente puros, tal como el sílice coloidal que tiene un tamaño máximo fundamental de partículas de aproximadamente 20  $\mu$ .

10                   El tamaño de partículas mínimo fundamental no es crítico y en realidad, se pueden obtener resultados superiores utilizando sílice que tenga partículas de tamaño fundamental tan pequeño como sea prácticamente obtenible. El sílice coloidal tiene tendencia a formar aglomerados débiles que consisten en grupos flojos de partículas que requieren solo una fuerza  
15 suave para efectuar su separación.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, la expresión "tamaño de partículas fundamental" indica el tamaño de las partículas individuales en los  
20 aglomerados o grupos. Los productos comerciales que tienen un tamaño de partículas fundamental de aproximadamente 2 a aproximadamente 20  $\mu$  se ha comprobado que son muy satisfactorios.

Además del tamaño de las partículas es muy conveniente una gran superficie. Los sílices coloidales que se pueden  
25 utilizar tiene superficies externas desde aproximadamente 0,1  $m^2$



321779

(metros cuadrados)/gm. a aproximadamente 3.000 m<sup>2</sup>/gm. La gama preferida es desde aproximadamente 100 a aproximadamente 400 m<sup>2</sup>/gm.

5 Entre los materiales comerciales adecuados disponibles se halla el sílice Quso F-20 que tiene un tamaño de partículas fundamentales de aproximadamente 12  $\mu$ m y una superficie de aproximadamente 325 m<sup>2</sup>/gm., Cabosil Grade M5, un sílice pirogénico (es decir: sílice obtenido mediante un procedimiento pirogénico) tiene un tamaño fundamental de partículas de  
10 aproximadamente 15  $\mu$ m y una superficie de aproximadamente 200 M<sup>2</sup>/gm. y Santocel-Z, un aerogel de sílice que tiene un tamaño fundamental de partículas de aproximadamente 10-20  $\mu$ m y una superficie de aproximadamente 325 M<sup>2</sup>/gm. Otros productos ya sean comerciales, como otros desde luego se pueden utilizar, siendo  
15 generalmente los preferidos aquellos que tienen un tamaño de partículas más pequeño y las superficies más grandes.

Una ventaja en usar sílice coloidal es que el mismo forma un gel dentro del aglomerante que es mucho más homogéneo que otras formas de sílice, produciendo de ese modo una composición mucho más uniforme que provee una liberación más uniforme. Debido a una mayor uniformidad, dichas dosis de liberación retardada tienen un margen más amplio de seguridad. Además, tienen mayor resistencia y dureza en tabletas, permitiendo de ese modo un proceso erosivo más uniforme.

25 Aunque la relación deseada por peso de lípido a sili-



321779

5 ce depende un tanto de la naturaleza de los materiales mismos,  
como así también de la naturaleza de medicamento, una gama pre-  
ferida de relación de material lípido a sílice coloidal por pe-  
so es de aproximadamente 1:1 a 100:1 y una variación óptima es  
la de aproximadamente 3:1 a 8:1.

10 Debido a que el método actual para proveer unidades  
de dosis de liberación retardada y las composiciones obtenidas  
de ese modo no están limitada por propiedades físicas o químicas  
de las drogas utilizadas, un gran número de drogas de dife-  
rentes propiedades físicas y químicas se pueden incluir en el  
mismo. A continuación se incluye una lista de drogas o produc-  
tos farmacéuticos representativos con nombre genérico o químico  
que se pueden utilizar para preparar dosis de liberación re-  
tardada de acuerdo a la presente invención:

15 Agentes analgésicos o antipiréticos

Aspirina

Acetaminofeno

Antibióticos

Penicilina

20 Tetraciclina

Clortetraciclina

Oxitetraciclina

Neomicina

Cloramfenicol

25 Antihistamínicos



321779

- Bromfeniramina
- Carbinoxamina
- Clorfeniramina
- Feniramina
- 5 Rotoxamina
- Agentes antispasmodicos
- Atropina
- Hiosciamina
- Glicopirolato
- 10 Poldina
- Escopolamina
- Agentes contra la tos
- Dextromethorphan
- Noscapina (Narcotina)
- 15 Diuréticos
- Aminophyllin
- Benzthiazida
- Hormonas
- Dienestrol
- 20 Dexamethasone
- Dietilestilbestrol
- Metiltestosterona
- Progesterona
- Hidrocortisona
- 25 Hipotensivos y vasodilatores



- 12 -

321779

Tetranitrato de pentaeritritil

Tetranitrato de eritritil

Nitroglicerina

Sedantes e hipnóticos

5

Pentobarbital

Fenobarbital

Secobarbital

Codeina

Bromisovalum

10

Carbromal

Barbital

Amobarbital

Butobarbital

Sulfonamidas

15

Sulfametoxidiazina

Sulfaethiodole

Agentes simpatomiméticos

Dextro-amfetamina

Amfetamina racémica

20

Metamfetamina

Fenilefrina

Fenilpropanolamina

Tranquilizantes

Butaperazina

25

Clorpromazina



321779

Reserpina

Tiopropazato

Vitaminas

Tiamina

Piridoxina

5 El material aglomerante se prepara fundiendo el lí-  
pido y agregando luego sílice coloidal a la fusión. El sílice  
coloidal se dispersa en la fusión para formar un gel claro óp-  
timo, cuya viscosidad se puede aumentar aumentando el conteni-  
do de sílice coloidal.

10 El agente farmacéuticamente activo deseado, tal como  
una droga, es pulverizado hasta obtener un polvo fino, conve-  
nientemente menos de sesenta mallas y mezclado en el gel fundi-  
do. La masa es luego coagulada, cortada ó desmenuzada en gránu-  
los adecuados y comprimida en tabletas o preparada en otras  
15 formas de dosis.

El ensayo in vitro del régimen de velocidad de libe-  
ración de drogas de la presente composición, demuestra una ve-  
locidad de liberación uniforme durante un período de tiempo  
prolongado. Además, cuando se repiten los experimentos utili-  
zando las mismas composiciones, se duplican exactamente los re-  
20 sultados originales.

La presente invención tiene muchas ventajas con res-  
pecto a otros medios y métodos de producir formas de dosis de  
liberación retardada, aún sobre aquellas que utilizan el con-



321779

cepto aglomerante.

Una ventaja principal es la facilidad de elaboración. El presente método hace innecesarias las soluciones granuladas húmedas, cuyas preparaciones son tediosas y llevan bastante tiempo. La presente invención elimina el uso de solventes orgánicos, conjuntamente con sus problemas de inflamabilidad y toxicidad.

Además, se elimina la pérdida de tiempo y costo involucrados en la separación del solvente.

Una ventaja adicional de la presente composición es que las tabletas formadas de ésta, tienen propiedades físicas muy mejoradas con respecto a las formadas de composiciones conocidas. Por ejemplo, cuando se forman las tabletas, utilizando los materiales aglomerantes de la técnica conocida, la tableta terminada a menudo tiene propiedades de fluencia escasas. Además, el calor generado durante la operación continua de las máquinas para fabricar las tabletas da lugar a que los materiales empleados en la técnica conocida se peguen a los punzones. Además, las composiciones conocidas a menudo forman tabletas blandas que pueden partirse.

El agregado de lubricante a los gránulos conocidos no ha resultado siempre exitoso para evitar las dificultades de fabricación. Por el contrario, las composiciones que comprenden las presentes composiciones de sílice coloidal-lípido forman tabletas compactas extremadamente sólidas. Las propiedades de



321779

fluencia son excelentes y los problemas resultantes de partirse y pegado no existen.

5 Los lípidos de fusión relativamente baja, que funden rápidamente y con pérdidas de calor bajas son los principales componentes del aglomerante. El número de operaciones de fabricación puede ser conservado a un mínimo absoluto.

10 La granulación húmeda y el secado se eliminan, como también la distribución de lubricante en la granulación final. Debido a las buenas propiedades de fluencia resultantes de la granulación las tabletas se pueden elaborar a un régimen de velocidad extremadamente rápido. Esto no sucede así con los materiales formadores de aglomerantes conocidos.

15 La resistencia de las tabletas resultantes es mayor que la de las tabletas formadas a base de otros materiales formadores de aglomerantes. De ese modo, los mismos pueden ser sometidos a cualquier otro tratamiento farmacéutico.

20 Otra ventaja principal de la presente invención es la precisión de reproducibilidad de los ejemplares de liberación. En la técnica conocida se utilizan materiales aglomerantes de diferentes puntos de fusión. Esto produce algunas veces condiciones no homogéneas debido a la separación de los diferentes materiales. En la presente invención los aglomerantes resultantes son homogéneos.

25 Aún otra ventaja reside en el hecho de que los líquidos usados para preparar los aglomerantes de la presente inven-



321779

5 ción, son mucho menos costosos que los aglomerantes utilizados en la técnica conocida. Además, dado que la temperatura de elaboración requerida es mucho menor que la de los otros matrices aglomerantes, se pueden emplear en la invención las drogas termolábiles. Asimismo, aún cuando estas gamas bajas de calor son perjudiciales a la droga, se dispone de un método alternativo de elaboración en el cual el aglomerante se puede preparar formando una masa similar a una pasta partiendo del lípido agregando un solvente adecuado tal como el n-propanol. El agregado de sílice coloidal a esta masa similar a la pasta produce una formación de geles.

10 El subsiguiente agregado de la droga, separación del solvente y la elaboración final por las mismas técnicas que han sido descriptas más arriba, produce resultados idénticos.

15 Aún otra ventaja es que la variación en la velocidad de liberación puede ser fácilmente regulada mediante el método de la invención. El agregado de sales inorgánicas solubles en agua u otros compuestos farmacológicamente inertes solubles en agua tal como la glicina, urea o polietilenglicol acelera la liberación de la droga.

20 Además, las gomas solubles en agua, tales como metilcelulosa, polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico o rellenos hidrófilos insolubles en agua, tal como celulosa microcristalina, aumentan la velocidad de liberación de la droga. Asimismo, la velocidad de liberación de la droga se puede aumentar

25



321779

mediante el aumento de la solubilidad de la droga incluyendo un aditivo adecuado o por la alteración química de la droga. Si se desea disminuir la velocidad de liberación de la droga, ésta puede ser químicamente modificada disminuyendo la solubilidad. Por lo tanto, esto puede ser cumplido mediante el agregado al aglomerante de un polímero insoluble en agua, soluble en el lípido. La etil-celulosa en concentraciones por debajo de 15% es conveniente para este objeto.

Las formas de dosis farmacéuticas terminadas pueden ser preparadas en cualquier cantidad de formas. Generalmente es conveniente tener una porción de la droga fácil y rápidamente disponible. Los núcleos de las tabletas se pueden revestir en recipientes por las técnicas convencionales con una dosis inicial de droga aplicada en el revestimiento. Alternativamente, los núcleos de las tabletas se pueden revestir con película con agentes formadores de película solubles en agua de modo que la dosis de droga inicial esté incluida dentro de la película.

Otra alternativa es el revestimiento por compresión de los núcleos de las tabletas con un revestimiento que contenga la dosis inicial de droga.

Los siguientes ejemplos son proporcionados a título ilustrativo únicamente y no deben ser considerados como una limitación.

Ejemplo 1: Preparación de tabletas de fenobarbital.

Se provee de una composición para preparar tabletas



321779

midiendo en primer lugar los siguientes ingredientes en las cantidades establecidas:

	<u>Gm/10.000 Tabletass</u>
Hidrocloruro de metanfetamina	67
5 Fenobarbital	432
Fosfato sódico, tribásico, monohidrato	225
Cabosil M-5 (Silice)	230
Alcohol estearílico	<u>1046</u>
Peso de la tanda	2000

10 Los primeros tres ingredientes se mezclan y se muelen hasta lograr un polvo fino. El alcohol estearílico se funde en una taza de Hobart. El Cabosil se agrega al material fundido. Finalmente la mezcla pulverulenta se agrega a la mezcla fundida. La masa se coagula por enfriamiento. Los gránulos se prepa-

15 ran utilizando un granulador oscilante con un tamiz malla 12.

Los gránulos se comprimen en una máquina giratoria elaboradora de tabletas, usando punzones cóncavos con una profundidad de 8,73 mm. El acabado de las tabletas se realiza por el revestimiento en recipientes convencionales, aplicándose el

20 hidrocloreuro de metanfetamina y fenobarbital al revestimiento de modo que la tableta final contiene 1/3 parte de la cantidad de estos ingredientes en el revestimiento.

Ejemplo II: Preparación de tabletas de bromfeniramina.

25 Se prepara un núcleo de tableta con los siguientes ingredientes en las cantidades establecidas:



321779

	<u>Gm./10.000 Tabletas</u>
Maleato de bromfeniramina	80
Cloruro de sodio	100
Cabosil M-5 (silice)	300
5 Alcohol cetílico	<u>1120</u>
Peso de la tanda	1600

El núcleo se prepara con el mismo método que se ha descrito más arriba en el ejemplo 1. Los núcleos se forman en un dispositivo Manesty Dry Cota usando punzones de 8,73 mm.

10 Se prepara una formulación para el revestimiento mezclando los ingredientes de la manera siguiente:

	<u>Gm./10.000 Tabletas</u>
Maleato de bromfeniramina	40
15 Avicel (celulosa cristalina muy purificada; P.M. 30.000-50.000; tamaño de partículas 10-50 micrones)	1525
Cabosil M-5 (silice)	5
Acido esteárico	30
Color	<u>c.s.</u>
Peso de la tanda	1600

20 Los revestimientos se aplican a los núcleos utilizando punzones de caras planas de 11,11 mm. para el revestimiento. En los siguientes ejemplos las tabletas fueron preparadas con los ingredientes establecidos en las proporciones mencionadas y de acuerdo al procedimiento ya descrito.

25 Ejemplo III: Cápsulas de liberación retardada a base de alca-



321779

loides de belladona.

	<u>Gm./10.000 Cápsulas</u>
Sulfato de hiosciamina	2,074
Sulfato de atropina	0,388
5 Bromhidrato de hioscina	0,130
Santocel-Z (silice)	297,5
Aceite castor hidrogenado	<u>2200,0</u>
Peso de la tanda	2500,0

10 Los primeros tres ingredientes se muelen con aproximadamente 50 gramos de santocel-Z. El aceite castor hidrogenado se funde posteriormente y el santocel-Z restante se agrega al material fundido.

15 Finalmente el material molido que fue preparado previamente se agrega a la mezcla. La mezcla se agita luego para dispersar los ingredientes y permitir que la mezcla coagule. La masa coagulada es luego pulverizada para obtener gránulos de malla 8 y llenada en cápsulas de gelatina N° 1

Ejemplo IV: Descongestionante-antihistamina de liberación retardada.

	<u>Gm./10.000 Tabletas</u>
20 Fenilefrina HCl	100
Fenilpropanolamina HCl	100
Maleato de clorfeniramina	80
Silice coloidal	400
25 Aceite coco hidrogenado	<u>1620</u>
Peso de la tanda	2300



321779

Los tres primeros ingredientes son molidos juntos.

El aceite de coco hidrogenado es luego fundido y se agrega el silice coloidal al mismo. Los materiales molidos son luego dispersados en el material fundido el cual es sometido a coagulación. La composición coagulada es triturada para producir gránulos de aproximadamente de malla-12. El material granular es utilizado para preparar tabletas de una curvatura normal de 9,52 mm. Las tabletas se terminan revestiéndolas en recipientes convencionales con suficiente cantidad de droga aplicadas al revestimiento de modo que 1/3 de la cantidad total de cada una de las drogas esté presente en el revestimiento.

Ejemplo V: Tabletatas a base de sulfato de quinidina de liberación retardada.

	<u>Gm./10.000 Tabletatas</u>
15 Sulfato de quinidina malla-60	1500
Etil celulosa	200
Alcohol estearílico	2000
Silice coloidal	<u>300</u>
Peso de la tanda	4000

El alcohol estearílico se funde y se agrega el silice coloidal al mismo. Luego se agrega la etil celulosa al material fundido. Finalmente el sulfato de quinidina es dispersado en la preparación fundida y ésta es coagulada. La masa coagulada es hecha pasar a través de un granulador oscilante provisto con un tamiz de malla-10. Se comprimen los gránulos



# 321779

usando punzones de caras planas de 10,32 mm. para formar las tabletas.

Ejemplo VI: Tabletado a base de glicopirrolato-fenobarbital de liberación retardada.

	<u>Gm./10.000 Tabletado</u>
5	Glicopirrolato 20
	Fenobarbital 130
	Fenobarbital sódico 570
	Acido 12-hidroxiesteárico 730
10	Silice coloidal 250
	Celulosa microcristalina <u>100</u>
	Peso de la tanda 1800

Se mezclan los primeros tres ingredientes y se muele la mezcla para formar un polvo de malla-60. Fundiéndose luego el ácido 12-hidroxiesteárico. Se agrega en primer término el silice coloidal, luego las drogas molidas y finalmente la celulosa microcristalina y se mezclan con el material fundido. El compuesto se hace coagular y la masa coagulada es hecha pasar a través de un conjunto triturador provisto con un tamiz de malla-10.

Las tabletas se preparan de la masa pulverizada usando moldes y punzones de curvatura normal de 10,32 mm.

Debe comprenderse que la invención no está limitada a los detalles exactos de funcionamiento o compuestos, composiciones o procedimientos exactos ilustrados y descriptos, ya que

321779

14 FNE 1966



es obvio que las modificaciones y los equivalentes resultarán evidentes para aquellas personas capacitadas en la técnica y la invención está por lo tanto solamente limitada por el alcance de las reivindicaciones que se acompañan.

5

- - - - -

N O T A.-

= = = = =

10

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

15

1.- Un método para elaborar composiciones farmacéuticas, especialmente una composición adecuada para el tratamiento de un cuerpo animal viviente, mediante la administración interna de la misma a dicho cuerpo animal, cuya composición cuando es así administrada provee una liberación retardada de un agente farmacéuticamente activo contenido en la misma, que comprende dispersar dicho agente farmacéuticamente activo en un aglomerante que contiene un lípido y sílice farmacéuticamente aceptable que tiene un tamaño fundamental máximo de partículas de aproximadamente 0,1mm.

20

2.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho sílice es sílice coloidal.

25

3.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho lípido es seleccionado del grupo que consiste de alcoholes grasos que tienen de 16 a 44 átomos de carbono, ácidos grasos que contienen de 12 a 28 átomos de carbono, ésteres

321779



- 24 -

derivados de alcoholes que tienen de 2 a 44 átomos de carbono y ácidos que tienen de 2 a 28 átomos de carbono, ésteres de compuestos polihidroxialifáticos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono con ácidos grasos que tienen de 10 a 28 átomos de carbono, ésteres de compuestos polihidroxialifáticos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono con ácidos grasos que tienen de 10 a 28 átomos de carbono en los cuales por los menos parte de los grupos hidroxílicos son esterificados con ácidos grasos que contienen de 2 a 4 átomos de carbono y ceras.

10 4.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho lípido es alcohol cetílico, alcohol estearílico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido 12-hidroxiesteárico, aceite de castor hidrogenado o aceite de coco hidrogenado.

15 5.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicho silice tiene un tamaño fundamental máximo de partículas de aproximadamente 20  $\mu$  y una superficie de aproximadamente 100-250  $M^2/g$ .

20 6.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la relación por peso de lípido a silice es de aproximadamente 1:1 a 100:1, siendo preferible aproximadamente 3:1 a 8:1.

25 7.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual dicha composición se provee en forma de un núcleo y en la cual un revestimiento que contiene a dicho agente farmacéuticamente activo en un portador farmacéuticamente activo provee una rápida liberación de dicho agente farmacéuticamente activo está provisto sobre dicho núcleo.



8.- Un método según reivindicaciones anteriores,  
que comprende dispersar dicho agente farmacéuticamente activo en  
un aglomerante que comprende un lípido y sílice farmacéuticamente  
aceptable y normalmente sólido que tiene un tamaño fundamental  
5 máximo de partículas de aproximadamente 0,1 mm., las etapas que  
comprenden mezclar los ingredientes mencionados mientras el lípi-  
do es calentado llevándolo al estado fluído, coagular la mezcla,  
granular la mezcla y si se lo desea comprimir la mezcla coagula-  
da en tabletas o núcleos.

10 9.- Un método para elaborar composiciones farmacéu-  
ticas.

Según se describe y reivindica en la presente memo-  
ria descriptiva, consta dicha memoria de veinticinco hojas folia-  
das y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 ENE. 1966

CARLOS ROEM

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "Carlos Roem", written over the typed name.