



PATENTE DE INVENCION

332215

MEMORIA DESCRIPTIVA

Sobre:

"UN METODO PARA ELABORAR TABLETAS FARMACEUTICAS DE
LIBERACION LENTA"

Solicitantes: LØVENS REMISKE FABRIK PRODUKTIONS-
SÆLSKAB, de nacionalidad daneses,
con domicilio en BALLERUP (Dinamarca)

Inventores: Jørgen ROED JENSEN y
Morten BENTHIN.



Esta invención se refiere a un método para elaborar tabletas o píldoras que en contacto con el jugo gástrico o intestinal, liberan sólo lentamente su contenido de sustancia activa. La invención particularmente -

5. se propone producir tabletas o píldoras que tienen un contenido relativamente alto de sustancias activas o en las cuales la sustancia activa es muy fácilmente soluble en dicho medio y por una, otra o ambas razones son aptas para producir regiones locales donde la concentración de

10. las sustancias activas es relativamente alta y puede causar irritación de las mucosas del tracto gastrointestinal.

Además las preparaciones farmacéuticas en forma de píldoras o tabletas, a menudo cuando el contenido de sustancia activa es alto o esta sustancia es fácilmente soluble, dejan un gusto desagradable en la boca y por

15. esa razón son difíciles de tomar para muchos pacientes. También por otras razones puede ser deseable la liberación lenta de la sustancia activa.

Con el propósito de llevar a cabo una liberación lenta de la sustancia activa en píldoras o tabletas,

20. es conocido proveerles un recubrimiento superficial que se rompe sólo después de una prolongada presencia en el tracto gastrointestinal y da acceso a los jugos pancreáticos al núcleo de la tableta. Esta medida sola sin embargo,

25. no puede evitar la formación de concentraciones locales altas de la sustancia activa en el punto del tracto gastrointestinal donde la desintegración del recubrimiento superficial se ha completado.

Es también conocido producir píldoras o tabletas cuya sustancia activa se libera lentamente amasando

30. a la sustancia activa junto con una mezcla fundida de una



- o más sustancias insolubles en agua retardadoras de la liberación, preferiblemente ceras, grasas, parafinas y alcoholes superiores, como por ejemplo cera de abejas, espermaceti, cera de carnauba, parafina, alcohol cetílico, alcohol estearílico o mezclas de estas sustancias.
5. Cuando la mezcla se ha hecho homogénea ésta debe dejarse enfriar y para la producción de tabletas o píldoras, la mezcla enfriada debe ser triturada para ser pasada por una gasa de fineza de malla adecuada, después de lo cual se agrega un lubricante y se forman tabletas con la preparación. Es difícil obtener una distribución uniforme de la sustancia activa en la mezcla a menudo muy viscosa y se ha sugerido en consecuencia disolver la sustancia retardadora de la liberación en un disolvente orgánico volátil y suspender la sustancia activa en la disolución, luego de lo cual el disolvente orgánico se evapora y la masa seca se tritura por medio de una gasa, formándose luego las tabletas con la mezcla. Pero también este método acarrea importantes desventajas, necesitando el uso de líquidos orgánicos volátiles, medidas especiales de precaución en salvaguardia contra el peligro del fuego y el envenenamiento.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Después de formar las tabletas éstas deben ser recubiertas de cualquier manera conocida, inter alia para darles resistencia mecánica adecuada.
30. Una finalidad de esta invención es proveer un método con el cual puedan elaborarse de una manera mejor, más segura y más fácil, tabletas o píldoras farmacéuticas que en contacto con jugos gástricos e intestinales, liberen sólo lentamente una sustancia activa, aunque esta sustancia esté presente en grandes dosis o



sea fácilmente soluble en agua.

Otra finalidad de la invención es proveer un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta que comprenden un material adecuado para ser

5. formado en tabletas que incluye una sustancia activa, siendo los poros de dicho material para ser conformado en tabletas, penetrado por una sustancia retardadora de la liberación, método en el cual puede obviarse enteramente el complicado tratamiento del material para

10. tabletas granular con la sustancia retardadora de la liberación en estado de fusión o de disolución, para recubrir y envolver las partículas de la sustancia activa.

Una finalidad adicional de la invención es -

15. proveer un método para elaborar tabletas de liberación lenta recubiertas, que comprenden un material conformable en tabletas que incluye una sustancia activa, siendo los poros de dicho material para tabletas penetrado por una sustancia retardadora de la liberación, método

20. en el cual el recubrimiento de las tabletas y la penetración de la sustancia retardadora de la liberación en los poros de la tableta, puede llevarse a cabo en una operación.

De acuerdo con la invención estas finalidades

25. se han llevado a cabo por un método que comprende las etapas de mezclar un material para tabletas granular que contiene la sustancia activa por lo menos con una sustancia retardadora de la liberación en forma sólida, preferiblemente en polvo, formar las tabletas con la

30. mezcla formada y someter las tabletas resultantes a calentamiento a una temperatura a la cual la sustancia -



retardadora de la liberación fundirá en la tableta, y posteriormente enfriar.

- Procediendo de esta manera la sustancia retardadora de la liberación llenará todos los espacios
5. huecos en la tableta y el mismo efecto se lleva a cabo en los métodos conocidos donde la sustancia activa se mezcla con la sustancia retardadora de la liberación en estado de fusión o de disolución hasta que se logra la homogeneidad, siguiéndose por el enfriamiento o eva-
10. poración del disolvente. La preparación y formación de tabletas con la masa puede pues ser realizada de cualquier manera convencional, es decir como si la sustancia retardadora de la liberación fuera un constituyente normal de la tableta, por ejemplo un material de -
15. relleno cuya mezcla no requiera medidas específicas.

En una realización particularmente ventajosa y deseable de la invención, pueden elaborarse tabletas de liberación lenta por un método que comprende las etapas de mezclar un material para tabletas granular que

20. contiene la sustancia activa por lo menos con una sustancia retardadora de la liberación en forma sólida, preferiblemente en polvo, formar las tabletas con la mezcla formada, recubrir las tabletas resultantes en un aparato convencional de recubrimiento por suspen-

25. sión en aire y someter las tabletas, mientras están - suspendidas en la corriente de aire de dicho aparato, a calentamiento a una temperatura a la cual la sustancia retardadora de la liberación fundirá en la tableta y posteriormente enfriar.

30. El recubrimiento de las tabletas y la penetración de la sustancia retardadora de la liberación



en los poros de la tableta, lo que permite a la tableta, en contacto con los jugos gástricos e intestinales liberar lentamente la sustancia activa, puede luego ser llevado a cabo en una operación y sólo requiere una permanencia ligeramente prolongada en el aparato de recubrimiento.

5. En una realización particular de la invención, la fase de calentamiento sigue luego de completarse la fase de recubrimiento. De este modo se consigue que la lisura superficial de la tableta no se reduzca y no se malgaste sustancia retardadora de la liberación.

10. El ensayo descrito a continuación ilustrará la liberación homogénea y pareja del componente activo en los jugos gástricos e intestinales, lograda con una tableta producida de acuerdo con la invención.

15. Se colocaron tabletas que contenían 573 mg de cloruro de potasio y producidas de acuerdo con esta invención, en un aparato de desintegración como el descrito en la farmacopea norteamericana XVII y se trataron primero durante una hora con jugo gástrico artificial y luego con jugo intestinal artificial, el que se completaba cada hora.

20. La liberación del componente activo se produjo como se muestra en el diagrama más abajo, el que también muestra los resultados de los ensayos comparativos obtenidos con tabletas de cloruro de potasio producidas de manera convencional, sin la adición del componente de liberación lenta. La columna designada "liberación lenta" contiene las cantidades liberadas de una tableta producida por el método de acuerdo con la invención.



Cloruro de potasio liberado

<u>Período</u>	<u>Liberación lenta</u>	<u>Tableta normal</u>
1 hora (jugo gástrico)	140	573
2 " (jugo intestinal)	158	0
5. 3 " "	102	0
4 " "	81	0
5 " "	52	0
6 " "	22	0
7 " "	11	0

10. El método puede aplicarse no sólo cuando las sustancias activas son fácilmente solubles tales como las sales inorgánicas, sino que también con otras preparaciones medicinales en las que se desea una acción prolongada de la sustancia activa. Es particularmente
15. adecuado para tabletas que se desea que contengan una dosis relativamente grande de medicamento, por ejemplo de 0,3 a 1 g y cuyo tamaño deba mantenerse al mismo tiempo en un mínimo. Luego el método permite que los medicamentos que debido al peligro de las influencias
20. locales indeseables sobre las mucosas del tracto gastrointestinal, han tenido que ser previamente provistos en una forma sólo ligeramente soluble, ser administrados en una forma más fácilmente soluble, por ejemplo como sales fácilmente solubles, con lo cual se logra una absorción más completa sin implicar el riesgo mencionado. Como ejemplos de medicamentos que pueden administrarse ventajosamente en forma de píldoras o tabletas preparadas de acuerdo con esta invención, pueden mencionarse las drogas psico-farmacológicas, diuréticos, antibióticos, vitaminas, analgésicos, antipiréticos, tales como
- 30: ácido acetilsalicílico, además de las sales inorgánicas



mencionadas en los ejemplos que se dan más abajo.

La cantidad de sustancia de retardo de la liberación, ejemplos de las cuales se dan en lo que sigue, y que pueden ser suplementadas con compuestos tales como

5. por ejemplo ácidos grasos, cera de abejas y ésteres parciales de ácidos grasos, puede ser muy pequeña en el método aquí explicado, normalmente por debajo de 20% y como se indica más abajo, puede ser tan pequeña como uno

10. o algo más por ciento. De esta manera se obtienen tabletas o píldoras que son muy pequeñas de tamaño en proporción con el contenido de ingrediente activo. La invención se ilustrará por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

15. 1500 g de sal de sodio de sulfamerazina se granularon con una disolución al 20% de polivinil pirrolidona en alcohol. Después de tamizar el granulado se agregaron 100 g de cera montana secada por rociado, 10 g de estearato de magnesio y 60 g de talco. El granulado se comprimió en tabletas de un peso bruto de 550 mg.

20. Las tabletas se suspendieron en una corriente de aire y se calentaron a 85°C por medio del aire circulante. Luego las tabletas se enfriaron bajando la temperatura del aire mientras se mantenían las tabletas suspendidas en la corriente de aire.

25.

Ejemplo 2

30. 2040 g de cloruro de potasio se granularon con una disolución de gelatina al 10%, se secaron y tamizaron. El granulado se mezcló con 200 g de alcohol cetílico secado por rociado y 45 g de talco, luego de lo cual la mezcla se comprimió en forma de tabletas de un peso -



- bruto de 0,650 g. Las tabletas se recubrieron con una máquina de recubrir tabletas que trabajaba por el principio de suspensión en aire, con una disolución de 70 g de metil celulosa en 1100 ml de cloroformo y 900 ml de metanol.
5. Luego de haberse completado este proceso de recubrimiento, las tabletas se mantuvieron suspendidas y circulando en la corriente de aire mientras la temperatura se aumentaba a 60°C y luego se bajaba. La temperatura aumentada puede lograrse aumentando la temperatura del aire, por radiación, calentamiento a alta frecuencia o de otro modo.
- 10.

Ejemplo 3

- 1800 g de cloruro de amonio se mezclaron con 100 g de alcohol estearílico pulverizado, luego de lo cual la mezcla se comprimió en forma de tabletas de un peso bruto de 0,580 g. Las tabletas se recubrieron de la misma manera que en el Ejemplo 1, pero la temperatura se elevó a 75°C.
- 15.

Ejemplo 4

- 2500 g de sulfato de magnesio se granularon con 200 ml de una disolución al 20 % de polivinil pirrolidona en isopropanol. Después de tamizar se mezcló con 350 g de cera de carnauba atomizada por rociado y 20 g de estearato de magnesio, luego de lo cual la mezcla se comprimió en forma de tabletas de un peso bruto de 650 mg. Las tabletas se recubrieron de la misma manera que en el Ejemplo 1, pero la temperatura se aumentó a 100°C.
- 20.
- 25.

N O T A

30. La Patente de Invención, que se solicita, por veinte años, para España, de acuerdo con la vigen-



- te Legislación, deberá recaer sobre: "UN METODO PARA ELABORAR TABLETAS FARMACEUTICAS DE LIBERACION LENTA", con Prioridad de la demanda de Patente en Dinamarca nº 5.222/65, de fecha 12 de Octubre de 1.965, según las
5. características esenciales de las siguientes:

REIVINDICACIONES

10. 1ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, que comprende una sustancia activa que será liberada gradualmente en contacto con jugos gástricos e intestinales, comprendiendo dicho método las etapas de mezclar un material para tabletas granular que contiene la sustancia activa con por lo menos una sustancia retardadora de la liberación en forma sólida, preferiblemente en polvo, formar tabletas
15. con la mezcla formada y someter las tabletas resultantes a calentamiento a una temperatura a la cual la sustancia retardadora de la liberación fundirá en la tableta, y posteriormente enfriar.

20. 2ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, según la reivindicación 1, caracterizado porque las tabletas se calientan mientras están suspendidas en una corriente de aire.

25. 3ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, según la reivindicación 1, caracterizado porque el material para tabletas granular comprende además lubricantes.

30. 4ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, según la reivindicación 1, caracterizado porque el material para tabletas granular comprende además ligantes.

- 5ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, según la reivindicación



1, caracterizado porque el material para tabletas granular comprende además materiales de relleno.

6ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, según la reivindicación
5. 1, caracterizado porque la sustancia retardadora de la liberación se elige del grupo que consiste en ceras, grasas, parafinas y alcoholes superiores.

7ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, que comprende una sustan-
10. cia activa que se liberará gradualmente en contacto con jugos gástricos e intestinales, comprendiendo dicho método las etapas de mezclar un material para tabletas granular que contiene la sustancia activa por lo menos con una sustancia retardadora de la liberación
15. en forma sólida, preferiblemente en polvo, formar tabletas con la mezcla así formada, recubrir las tabletas resultantes en un aparato convencional de recubrimiento por suspensión en aire, y someter las tabletas mientras están suspendidas en la corriente de aire de
20. dicho aparato, a calentamientos de temperatura a la cual la sustancia retardadora de la liberación fundirá en la tableta y posteriormente enfriar.

8ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, según la reivindicación
25. 7, caracterizado porque la fase de calentamiento sigue a la terminación de la fase de recubrimiento.

9ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, según la reivindicación
30. 7, caracterizado porque el material para tabletas granular comprende además lubricantes.

10ª.- Un método para elaborar tabletas far-



macéuticas de liberación lenta, según la reivindicación 7, caracterizado porque el material para tabletas granular comprende además ligantes.

5. 11ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, según la reivindicación 7, caracterizado porque el material para tabletas granular comprende además materiales de relleno.

10. 12ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, según la reivindicación 7, caracterizado porque la sustancia retardadora de la liberación se elige del grupo que consiste en ceras, grasas, parafinas y alcoholes superiores.

15. 13ª.- Un método para elaborar tabletas farmacéuticas de liberación lenta, que comprenden una sustancia activa que ha de liberarse gradualmente en contacto con jugos gástricos e intestinales, comprendiendo dicho método las etapas de mezclar un granulado de cloruro de potasio como sustancia activa, con alcohol superior pulverizado como sustancia retardadora de la liberación y con estearato de magnesio como lubricante, comprimir la mezcla así formada en forma de tabletas, recubrir las tabletas resultantes con metil celulosa en un aparato convencional de recubrimiento que trabaja por el principio de suspensión en aire, y luego mantener 20. las tabletas suspendidas en la corriente de aire de dicho aparato mientras se aumenta la temperatura por encima del punto de fusión del alcohol superior, y posteriormente disminuirla.

30. 14ª.- "UN METODO PARA ELABORAR TABLETAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACION LENTA".

Según queda sustancialmente descrito en la -



presente memoria, que consta de trece hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 de octubre de 1.966

LØVENS REMISKE FABRIK PRODUKTION-
SAKTIESELSKAB.

P.P.