

MP/.



340677

## memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO una Patente de Invención, por veinte años en España,

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE Röhm & Haas GmbH.  
(sociedad alemana)

RESIDENCIA Y DOMICILIO 61 Darmstadt (Alemania)  
Mainzerstrasse, 42

OBJETO "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LACAS PARA REVESTIR GRAGEAS".

-----

INVENTORES: Klaus Lehmann, Gerhard Markert y Gerhart Rothgang, todos de nacionalidad alemana.

-----

PRIORIDAD: Solicitud Patente alemana R 43.904 Iva/30h del día 12 de Agosto de 1966.

-----



340677

1 El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de lacas para revestir grageas, mediante  
cuya aplicación se consigue sobre formas de medicamentos un re-  
vestimiento de solubilidad, respectivamente permeabilidad, inde-  
5 pendiente de los valores pH fisiológicos. Posibilita la envoltu-  
ra de las materias activas con un revestimiento, cuya solubili-  
dad, respectivamente permeabilidad, pueda ajustarse a una medi-  
da deseada en cada caso.

10 Los revestimientos de tabletas, gra-  
geas, granulados etc., se preparan en medida creciente a partir  
de polímeros sintéticos, porque estos, en contraposición a las  
materias naturales anteriormente utilizadas, permiten un ajuste  
dirigido de las propiedades de solubilidad. De las patentes ale-  
manas 859.931 y 1.090.381 se conocen revestimientos de tabletas  
15 de resinas acrílicas, que contienen grupos ácidos o básicos. Los  
revestimientos de tabletas con grupos básicos en la resina de po-  
limerizado se disuelven en el jugo gástrico y dejan libre allí  
la materia activa incluida, mientras que los grupos ácidos hacen  
resistente el revestimiento contra el jugo gástrico y permiten  
20 la disolución sólo en el medio alcalino del jugo intestinal.

Sin embargo, frecuentemente es desea-  
ble predeterminar, no el lugar de descomposición en el organismo,  
sino la duración de tiempo hasta la descomposición del revesti-  
miento de las tabletas o la duración de la liberación de la ma-  
25 teria activa, sin tener en cuenta las condiciones de pH cambian-  
tes durante el paso del tracto digestivo. Frecuentemente se de-  
sea solamente un revestimiento hermético al sabor para el trans-  
porte de la forma de medicamento hasta el estómago, sin tener



67

340677

- 2 -

1 que aceptar para este fin el considerable gasto de la formación  
de las grageas. Los resultados de los experimentos hasta ahora  
efectuados para influir sobre la velocidad de disolución de re-  
vestimientos de tabletas por una constitución especial y por una  
5 determinada composición, no han sido satisfactorios. Las mezclas  
heterogéneas, frecuentemente propuestas de masas de revestimien-  
to, naturales y sintéticas, solubles e insolubles en agua, re-  
quieren una técnica de aplicación elaborada para cada caso indi-  
vidual, ya que en otro caso no está garantizada una constitución  
10 uniformemente reproducible del revestimiento de las tabletas.  
Además estas mezclas se disuelven con una velocidad, dependien-  
te del valor pH del medio disolvente, cuando se utilizan simul-  
táneamente materias naturales o polimerizados con grupos ácidos  
o básicos. La velocidad de disolución de tales revestimientos  
15 generalmente sólo puede variarse en un estrecho alcance. La ma-  
yoría de las mezclas propuestas no pudo introducirse, ya porque  
la influencia mutua de los numerosos componentes de los revesti-  
mientos de las tabletas, de las materias activas incluidas y de  
los componentes de los jugos del cuerpo es difícil de comprender  
20 y en cada caso individual se hacían necesarios complicados tra-  
bajos de desarrollo.

Ahora se han encontrado lacas para for-  
mar grageas, que dan por resultado revestimientos de tabletas  
de solubilidad, respectivamente permeabilidad para las materias  
25 activas revestidas, elegibles entre amplios límites. Estas solu-  
ciones para formar grageas contienen polimerizados mixtos solu-  
bles en un disolvente orgánico, en cuya constitución participan  
aquellos compuestos (I) etilénicamente insaturados, que condu-



340677

1 cen a homopolimerizados insolubles en agua, y compuestos (II) cuaternarios de amonio polimerizables. Los monómeros I y II pueden participar en la proporción de 5 : 95 hasta 95 : 5% de peso en la constitución del polimerizado mixto.

5 Debe mencionarse como compuestos cuaternarios de amonio polimerizables, en primera línea, los aminoalquilésteres cuaternizados y aminoalquilamidas del ácido acrílico y metacrílico, por ejemplo, metosulfato de  $\beta$ -metacriloxietiltrimetilamonio, cloruro de  $\beta$ -acriloxipropiltrimetilamonio, metosulfato de trimetilamino-metilmecrilamida. El átomo de nitrógeno cuaternario también puede ser componente de un heterociclo, como en el cloruro de metacriloxietilmorfolio o en la correspondiente sal de piperidina o también puede estar enlazado con el resto de ácido acrílico o metacrílico o por medio de un grupo interrumpido por heteroátomos, por ejemplo, un grupo de poliglicoléter. Otros compuestos cuaternarios de amonio polimerizables son heterociclos de nitrógeno vinilsustituidos, cuaternizados, como, por ejemplo, sales de metilvinilpiridinio, además vinilésteres de ácidos aminocarboxílicos cuaternizados, sales de estiriltrialquilamonio, entre otras.

20 Los compuestos cuaternarios de amonio son bases fuertes, estando situadas, por lo tanto, en la totalidad del alcance del pH fisiológico como sales estables que son fácilmente solubles en agua. Las propiedades ventajosas de las lacas para formar grageas según el invento, residen ahora en que la velocidad de disolución de tales polimerizados, respectivamente la permeabilidad del revestimiento para las masas activas envueltas se reduce en la medida en que tales monómeros partici-

340677

18 MAR



- 4 -

1 pan en la constitución del polimerizado, que polimerizados por  
sí solos, dan por resultado polimerizados insolubles en agua.  
Tales monómeros son por ejemplo, los ésteres del ácido acrílico  
y metacrílico, estírol y sus homólogos, éster de vinilo y cloru-  
5 ro de vinilo. La velocidad de disolución de los polimerizados  
en agua se reduce por una adición de 10% de peso de un monómero  
hidrófugo, ya claramente. En una participación de los monómeros  
hidrófugos entre 80 y 95% los polimerizados en agua todavía só-  
lo son hinchables. Las propiedades de solubilidad pueden modifi-  
10 carse por adiciones de monómeros hidrofílicos todavía mas,  
en tanto su solubilidad no depende del vapor pH. Los monómeros  
más conocidos de esta clase son acrilamida y metacrilamida, és-  
teres de hidroxilalquilo del ácido acrílico y metacrílico y vi-  
nilpirrolidona. En general, sin embargo, es suficiente sin adi-  
15 ciones o con adiciones pequeñas que no sobrepasen de 20% de pe-  
so, referido al polimerizado.

La velocidad de disolución de los  
revestimientos preparados con las lacas para formar grageas se-  
gún el invento, resulta como prácticamente independiente de los  
20 valores pH reinantes en los diferentes sectores del tracto diges-  
tivo. Por la participación de los compuestos cuaternarios de amo-  
nio en el polimerizado pueden modificarse, dentro de amplios lí-  
mites, las propiedades de solubilidad. Los revestimientos, por  
una elevada participación de grupos cuaternarios, se disuelven  
25 en el plazo de pocos minutos. Con participación creciente de es-  
tos grupos, se disminuye la velocidad de solubilidad, hasta que  
se alcanza un estado, en el que el revestimiento ya no se disuel-  
ve, sino que sólo con hinchazón se hace permeable al agua y libe-



340677

1 ra paulatinamente por difusión la materia activa incluida.

5 En la práctica no es necesario tener preparado un polimerizado especial para ajustar cada regulación deseada de la velocidad de disolución, sino que es suficiente un número reducido de polimerizados con participación diferencial de grupos cuaternarios. La compatibilidad de estos polimerizados entre sí está garantizada por su constitución de igual clase, de modo que por establecimiento de mezcla de dos o más polimerizados puede ajustarse cualquier grado deseado de velocidad de disolución o de posibilidad de hinchazón.

10 Los polimerizados a emplear según el invento se disuelven fácilmente en disolventes orgánicos, como alcoholes, cetonas, ésteres, hidrocarburos halogenados o sus mezclas. Los polimerizados mixtos, que en una participación elevada se componen de compuestos cuaternarios de amonio, son solubles en agua. Preferentemente se emplean para la formación de grageas, soluciones de 10 a 20%. Entre los disolventes se prefieren isopropilalcohol, alcohol etílico y cloruro de metileno, respectivamente sus mezclas. la cantidad de la solución a emplear depende de la superficie a revestir y del contenido de polimerizado de la solución; 10 mg. de solución de laca: de la concentración arriba mencionada por centímetro cuadrado de superficie de tableta, producen en general una película de suficiente resistencia y espesor.

25 Los polimerizados contenidos según el invento en las soluciones para formar grageas pueden haber sido preparados como polimerizado de solución, en el disolvente, en que se utiliza. Aunque según este procedimiento de pre-



340677

- 6 -

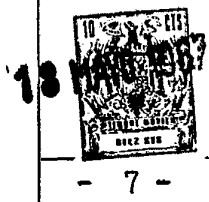
1 paración en un procedimiento de una fase, se obtiene la solución  
acabada para formar grageas, en la práctica frecuentemente se  
prefiere obtener el polimerizado como polimerizado de precipita-  
ción o polimerizado de sustancia en forma sólida y eventualmen-  
te, después triturar, se disuelve en un disolvente adecuado.

5 Las lacas para formar grageas según el  
presente procedimiento pueden contener los usuales materiales  
de relleno y colorantes. Son adecuadas para el revestimiento de  
granulados o como medios auxiliares de granulación. Las formas  
10 de medicinas, o bien pueden recubrirse sólo con soluciones para  
formar grageas según el invento o bien pueden aplicarse capas  
individuales, antes, después o entre las capas usuales para for-  
mar grageas.

Ejemplo 1

15 En una caldera para formar grageas, so-  
bre tabletas de glucosa se aplicó una solución al 15% de un po-  
limerizado mixto de 24% de peso de cloruro amónico de trimetil-  
metacriloxietilo, 56% de peso de metiléster de ácido metacríli-  
co y 20% de etiléster de ácido acrílico en una mezcla de isopro-  
20 pilalcohol-cloruro de metileno en una cantidad de aproximadamen-  
te 10 mg. de solución por cada centímetro cuadrado de superficie  
de tableta. Se obtuvo una película de laca coherente de aproxi-  
madamente 10 de espesor.

25 Las tabletas se descompusieron en agua  
de 37°C en el plazo de 3 a 5 minutos. En jugos digestivos arti-  
ficiales con el valor pH 2 (jugo gástrico), 5 y 8 (jugo intesti-  
nal) se midieron los mismos tiempos de descomposición.



340677

1

Ejemplo 2

5

Un copolimerizado de 10% de peso de cloruro de amonio de trimetil-metacriloxietilo, 60% de peso de metil-éster de ácido metacrílico y 30% de peso de etiléster de ácido acrílico, como solución al 15% en isopropilalcohol/cloruro de metileno, como se ha descrito en el ejemplo 1, se aplica sobre tabletas de glucosa.

10

Introducido en agua de 37°C se hinchó el revestimiento de las tabletas, pero no se disolvió. La cantidad de glucosa liberada por difusión desde el interior de las tabletas, aumentó constantemente y después de 120 minutos alcanzó el 80% de la cantidad contenida en el núcleo de la tableta.

Ejemplo 3

15

Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se formaron grageas con tabletas de glucosa con una mezcla de partes iguales de las soluciones descritas en el ejemplo 1 y el ejemplo 2.

20

Los revestimientos de las tabletas se disolvieron en agua de 37°C lentamente y dejaron libre la cantidad de glucosa encerrada, en el plazo de 20 minutos por encima de 80%.

N O T A

25

La presente patente de invención, comprende de las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de lacas para revestir grageas, mediante cuya aplicación se consigue sobre formas de medicamentos un revestimiento con solubilidad, respectivamente permeabilidad independiente de los valores

340677



1 de pH fisiológicos, cuyas lacas consistenten en la solución de  
un polimerizado mixto en un disolvente orgánico, eventualmente  
en agua, caracterizado porque se constituye el polimerizado mix-  
to desde un monómero (I) etilénicamente insaturado, formador  
5 de homopolimerizados insolubles en agua, respectivamente de va-  
rios de tales compuestos y de un compuesto cuaternario de amonio  
polimerizable (II).

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los monómeros I y II participan en  
10 la constitución del polimerizado mixto en una proporción de 5 :  
95 hasta 95 : 5 % de peso.

3.- Procedimiento para la preparación de lacas para revestir grageas.

Según se describe y reivindica en esta  
15 memoria descriptiva, que consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 13 JUNIO 1967

CARLOS ROEB  
*[Handwritten signature]*

20

25