

346507

27



346507

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

por DIEZ años

en España, a favor de SANOL-ARZNEIMITTEL DR. SCHWARZ GmbH, entidad alemana establecida en MONHEIM/RHLD. (Alemania), cuya Patente se refiere a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TABLETAS CON SUMINISTRO UNIFORMEMENTE RETARDADO DE LA SUSTANCIA ACTIVA"

-o-oOo-o-

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

Las tabletas y grageas con un suministro retardado de la sustancia activa son ya bien conocidas. Su obtención se hace según diferentes procedimientos. En algunos trabajos se utilizan envolturas resistentes al jugo gástrico y pueden componerse de

5.- ceras, grasas, resinas artificiales o ésteres de celulosa. En otros casos se mezcla un granulado de sustancia activa provista de una capa de protección con un granulado de sustancia activa no tratado y la mezcla es luego prensada para formar las tabletas. Además se acostumbra a unir las sustancias activas a intercambiables de iones o transformarlas en derivados poco solubles

10.- y por lo tanto poco absorbibles, por ejemplo sales o ésteres. Además se incrusta la sustancia activa en una estructura pesada o insoluble, del cual es absorbida lentamente. Para este fin se

346507

270



- 2 -

ha propuesto por ejemplo una mezcla de un éster de ácido poliacrílico con estearato de aluminio y cera de carnauba.

- Los procedimientos conocidos no han presentado hasta la fecha ninguna solución claramente satisfactoria. Las tabletas y grageas resistentes al jugo gástrico evitan, es cierto, la salida de la sustancia activa en el estómago, pero no tienen ningún efecto especialmente retardado en el intestino. La unión de la sustancia activa a intercambiadores de iones supone la existencia de ciertos grupos ionógenos, y resulta por ello limitado en cuanto a las posibilidades de aplicación. Además iones importantes fisiológicamente (p. ej. potasio) pueden ser extraídos del cuerpo mediante el intercambiador de iones. También en el caso de la transformación en sales y ésteres sólo determinados productos farmacéuticos resultan apropiados. Respecto a las tabletas de incrustación, puede observarse en las publicaciones científicas (Münzel, Arch. Pharm. 293, 766 (1960), BECKMANN y SPEISER, Pharm. Act. Helv. 37, 252 (1962)) que el suministro de materia activa depende aquí de las leyes de la difusión, es decir que al comienzo es más rápida y posteriormente cada vez más lenta, lo que no es aconsejable.
- 5.-
- 10.-
- 15.-
- 20.- El objeto de la presente invención trata de obtener tabletas con suministro retardado de la sustancia activa, en las que el suministro de la materia activa se realiza lo más uniformemente posible en el cuerpo humano. Hasta la fecha no se conoce una solución satisfactoria de esta tarea.
- 25.- El procedimiento de la presente invención para la obtención de tabletas con suministro uniformemente retardado está caracterizado porque la sustancia activa se mezcla con un producto conductor fácilmente soluble, sin riesgos fisiológicos, como azúcar, alcohol sacárico o sales anorgánicas y un conductor sin riesgos fisiológicos prácticamente insoluble en agua, como talco, cao
- 30.-

346507

27



- 3 -

- lín o ácido silícico en que el porcentaje del último, referido a todos los productos conductores es de 10-50 %, la mezcla así obtenida es humedecida muy bien con una solución de un producto para recubrimiento, que se compone de resinas o ceras sintéticas, semisintéticas o naturales, efectuándose uniformemente, siendo el peso del producto de recubrimiento de 5-20 % aproximadamente (calculado sobre el peso de la tableta), y la masa húmeda es luego granulada, secada y hecha tabletas. En un caso especial la proporción entre la sustancia conductora soluble en agua y la poco soluble según la solubilidad de las sustancias activas correspondientes. Mientras más soluble es la sustancia activa, mayor será el contenido a elegir de productos conductores poco solubles. La proporción de las sustancias activas respecto a las sustancias conductoras es de 1:10.000 hasta 1:2 aproximadamente, es decir que esta proporción se rige únicamente según la dosificación de las sustancias activas y es de poca importancia para la realización práctica de la invención.

- Las tabletas presentan un sistema en que el producto de recubrimiento representa la fase cerrada y la mezcla de productos conductores y sustancias activas la fase dispersa. La última debe hallarse distribuida uniformemente en el producto de recubrimiento.

- Como medios auxiliares poco solubles, de acuerdo con la invención, interesan productos sin riesgos fisiológicos, que frente a las sustancias activas no tengan un efecto absorbible, como p. ej. talco, caolín o ácido silícico.

- Como medios auxiliares fácilmente solubles, los que han de tener efectos sin riesgos fisiológicos, se utilizan p.ej. azúcar, alcoholes sacáricos, urea o también sales anorgánicas.

- Lo inofensivo de la aplicación oral de urea en las do-

346507

270



- 4 -

sis correspondiente puede verse p.ej. en KLEMPERER y ROST "Manual de la Enseñanza General y Especial de prescripción de productos farmacéuticos para médicos" (1929), pág. 722.

- 5.- Como productos de recubrimiento pueden utilizarse resinas sintéticas, semi-sintéticas o naturales, o ceras, como el éster de alcohol polivinílico, polímero de estireno, éster de polisacáridos, colofonia, mástico, sandáracaa, goma laca, cera de carnauba, cera de abejas, y éster sintético de ácido graso de alcoholes superiores.
- 10.- Como medio disolvente se utilizan preferentemente medios disolventes fácilmente volátiles que al secarse la masa pueden separarse sin dificultades. Las soluciones utilizadas en el procedimiento de invención no deben ser demasiado viscosas, ya que de ser así es muy difícil técnicamente el humedecimiento uniforme de la masa. En general se usan soluciones con un 40 % aproximadamente de producto de recubrimiento. Sin embargo la concentración del producto de recubrimiento que se halla en la solución se rige principalmente según la cantidad de líquido necesaria en la granulación.
- 15.-
- 20.- Decisivo para la salida uniforme (continuada) de la sustancia activa es la proporción correcta de los productos conductores solubles e insolubles indiferentemente, así como la elección correspondiente de los productos de recubrimiento. Mediante una mezcla con dosis correcta se logra que la tableta se desintegre en el transcurso de 10 horas en granulación, con lo que después de este período se logra una salida de sustancia activa prácticamente uniforme.
- 25.-
- 30.- En el gráfico adjunto, la salida de la sustancia activa durante las primeras 10 horas después de tomar la tableta se puede ver en los productos de los ejemplos 1 y 2. La salida de la

346507

270



- 5 -

5.- sustancia activa se determinó de forma que algunas tabletas fueron movidas en botellas de cristal con ácido gástrico artificial y finalmente con jugo intestinal artificial en 37°C. Se sacaron en diferentes intervalos las tabletas para determinar el contenido. Los gráficos 1 a 3 muestran los resultados que se han logrado de este modo. Del gráfico se puede deducir que la salida de la sustancia activa se realiza en las tabletas obtenidas según la invención casi linealmente.

10.- El procedimiento según la invención es apropiado especialmente para sustancias activas poco solubles en agua. Cuando hay que usar sustancias muy solubles es conveniente transformarlas en derivados poco solubles. Así por ejemplo pueden transformarse hidroccloruros de alcaloide en los tanatos correspondientes.

Ejemplo 1:

15.- Se mezclan 20 g. dinitrato de isosorbita, 140 g. de azúcar láctea y 60 g. de talco y se humedece bien con una solución de 25 g. de acetato de polivino en 35 ml. de acetona. La mezcla se granula y se adiciona después del secado con 1 % de estearato de magnesio.


20.- Se obtienen tabletas de 250 mg. de peso (= 20 mg. de dinitrato de isosorbita).

La salida de la sustancia activa fue determinada de la forma ya descrita y se representa en la Fig. 1 y 2 del gráfico, a saber:

25.- Fig. 1:

Salida del dinitrato de isosorbita de tabletas de retard. El gráfico muestra aquella cantidad de dinitrato de isosorbita que es retenida en la tableta después de cierto tiempo de tratamiento en ácido gástrico e intestinal artificial.

27 00



346507

Fig. 2:

Salida del dinitrato de isosorbida de tabletas de Retard. El gráfico muestra la cantidad de dinitrato de isosorbida que es liberada por las tabletas en el curso de 2 horas cada vez.

5.- La cantidad entregada es de 4 mg. aprox., en dos horas.

Ejemplo 2:

Según el principio mostrado en el ejemplo 1 las tabletas son obtenidas con la siguiente composición:

	Reserpina	0,5 g.	acetato de polivilino	25,0 g.
10.-	azuc. lact.	154,0 g.	estearato de magnesio	1 %
	talco	66,0 g.		

Cada tableta contenía 0,5 mg. de reserpina. Analíticamente la reserpina fue identificada con tropeolina según el método de Häussler. Los resultados se han transmitido en el gráf. 3.

15.- La Fig. 3 muestra la salida de reserpina de las tabletas de Retard. En el gráfico se ha aplicado aquella cantidad de reserpina que después de un tiempo determinado de tratamiento en ácido gástrico e intestinal artificial no se halla en ninguna tableta. La línea articulada representa el curso ideal de una salida lineal, cuando la sustancia activa debe salir dentro de 10 horas.

20.-

Ejemplo 3:

Para la obtención técnica de una preparación grande se ponen 20 kg de dinitrato de isosorbida con 140 kg. de azúcar láctea y 60 kg. de talco en una máquina adecuada de mezcla y amasamiento (p. ej. amasadora ZETT de la Firma Weissert, Losert & Sohn o también la mezcladora DRAIS de Dreias - Werke, Mannheim). Después de una mezcla de diez minutos se añade en el mezclador una solución de 25 kg. de acetato de polivino en 35 l. de acetona. Para la obtención de la solución se deja la mezcla de los dos componentes en un recipiente cerrado algunos días, removiendo de vez

25.-

30.-

346507

27



- 7 -

5.- en cuando. Después de la adición de la solución para la mezcla de los polvos se conecta en "amasamiento" y se trabaja continuamente durante 30 minutos. Finalmente se granula la masa de las tabletas en una máquina granuladora mediante una criba con una luz de malla de 1-1,5 mm. El granulado se seca en 30-35°C y después de añadir 1% de estearato de magnesio se prensa para formar las tabletas con el peso de 250 mg. El diámetro de las tabletas será de unos 8 mm. aproximadamente.

N O T A

10.- Se declara como de novedad para todo el territorio español el contenido de las siguientes

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

15.- 1. Procedimiento para la obtención de tabletas con su ministro uniformemente retardado de la sustancia activa, caracterizado porque la sustancia activa es mezclada con una sustancia conductora sin riesgo fisiológico, fácilmente soluble en agua, como azúcar, alcoholes sacáricos o sales anorgánicas y una sustancia conductora sin riesgos fisiológicos, prácticamente insoluble, como talco, caolín o ácido silícico, en que el porcentaje del último, referido a todos los productos conductores es de 10-15%, la mezcla obtenida así con una solución de un producto de recubrimiento, compuesto por ceras o resinas sintéticas, semisintéticas o naturales, es humedecida uniformemente, siendo el peso del producto de recubrimiento de 5-20% aproximadamente

20.- (calculado sobre el peso de la masa) y la masa húmeda es luego granulada, secada y convertida en tabletas.

25.-

2. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE TABLETAS CON SU MINISTRO UNIFORMEMENTE RETARDADO DE LA SUSTANCIA ACTIVA.

30.- El procedimiento de esta patente de introducción corresponde a la patente alemana S 88 481 IVa/30h de fecha 29 de

noviembre de 1.963.

346507

27 0



- 8 -

Todo ello, conforme se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de OCHO hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 27 de octubre de 1.967

E. GONZALEZ VACAS^{de}
P. P.

346507

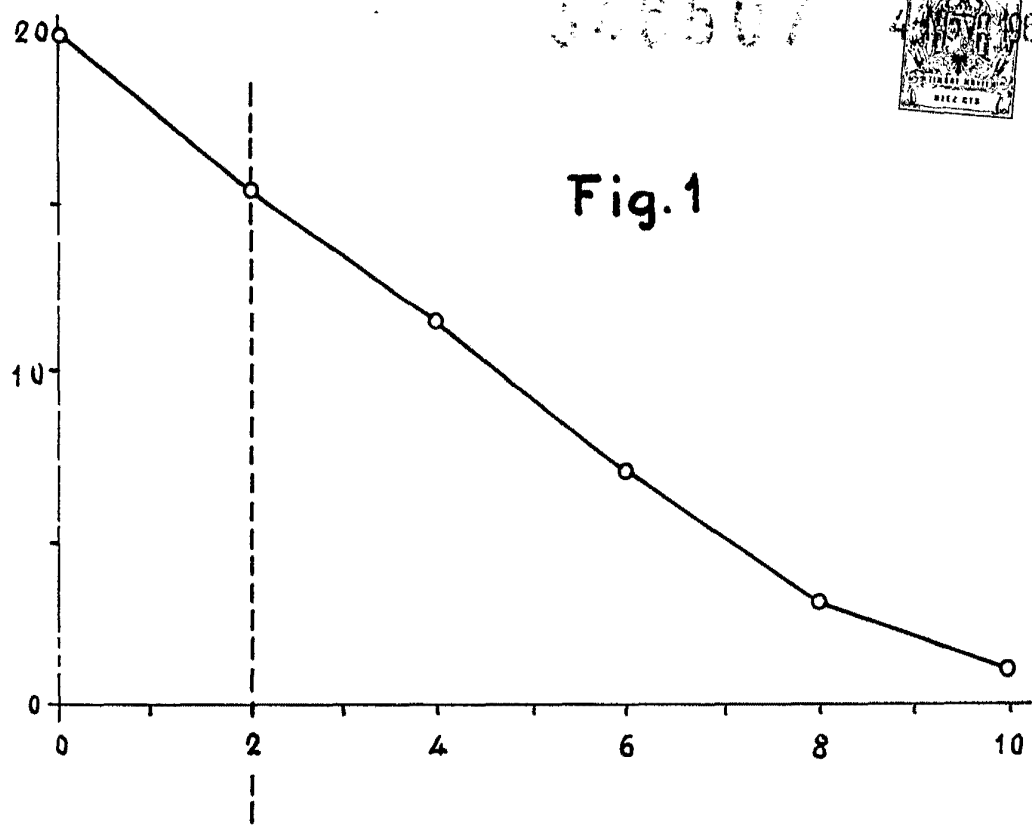
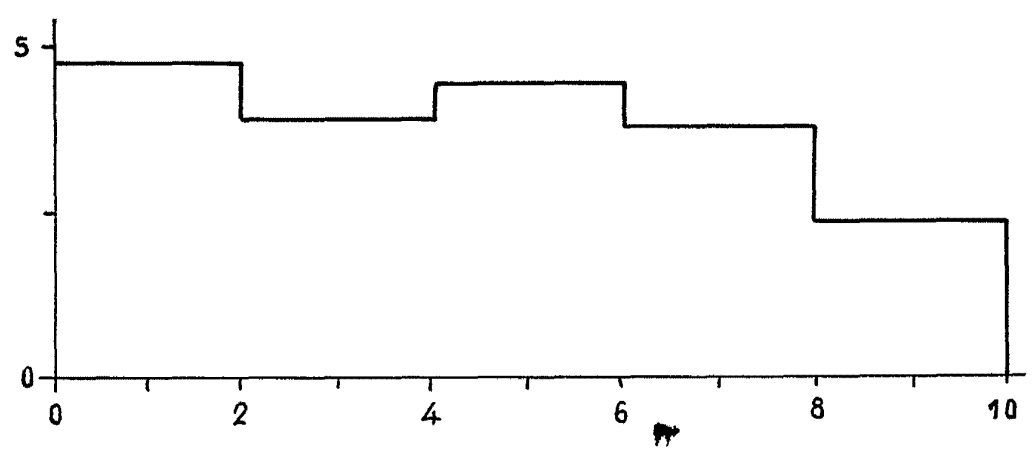


Fig. 2



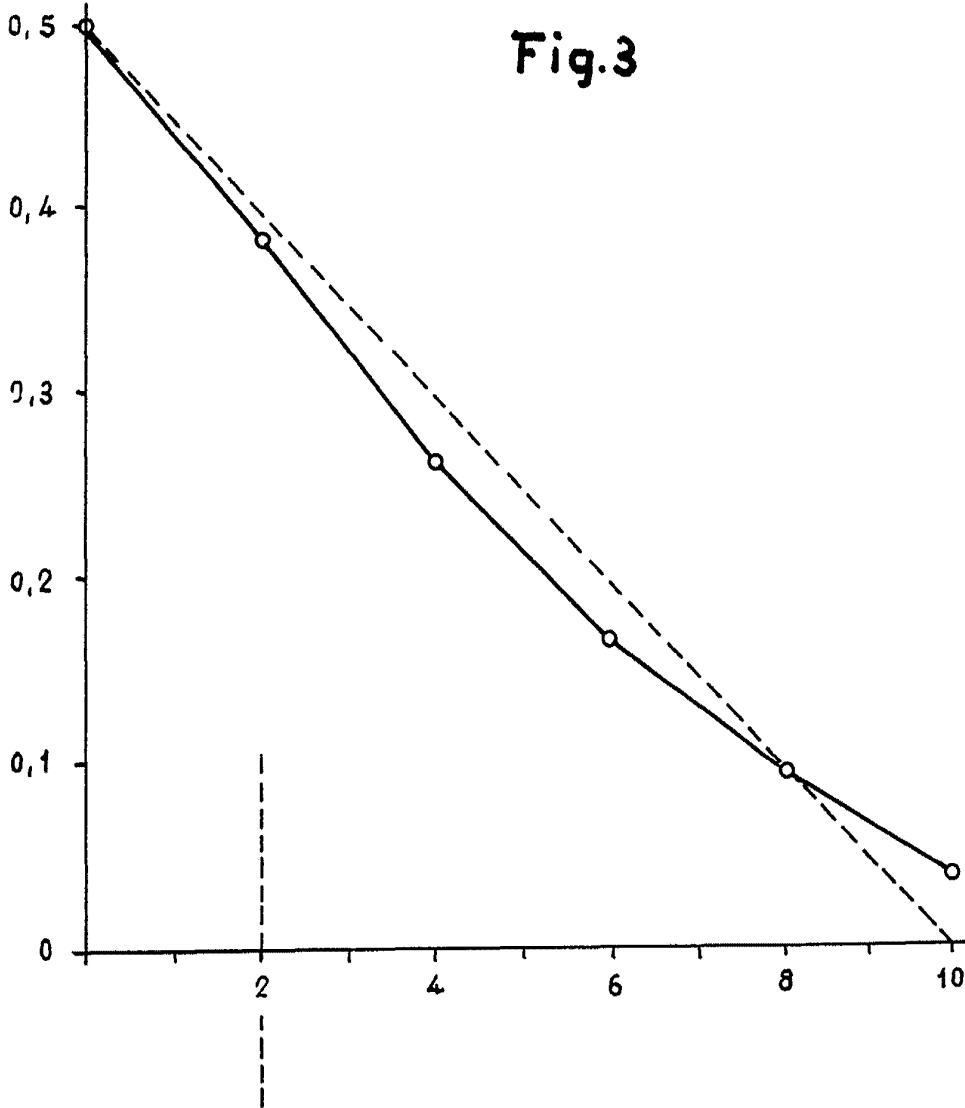
MADRID 27 OCTUBRE 1967
E. GONZALEZ VACA
P. P.

Escola: variable

346507



Fig.3



MADRID 27 OCTUBRE 1967
E. GONZALEZ VAGA
F. P.

Escala: variable