



MEMORIA DESCRIPTIVA
=====

Correspondiente a un Patente de Introducción, por 10 años, para todo el territorio español y protectorados, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN FARMACO SÓLIDO DE ACCION RETARDADA"

A favor de Industrial Farmaceutica de Levante, S.A., domiciliada en Barcelona, calle de Mallorca nº 216.

=====

La Patente de introducción a que se refiere la presente memoria, está destinada a garantizar la explotación y la propiedad exclusivas, en España y sus colonias, de un procedimiento para la obtención de un fármaco sólido de acción retardada.

5

En el campo de la terapéutica es muy conveniente el conseguir preparados que, administrados por vía oral, rindan un suministro de drogas de manera lenta y sostenida.



10 Se han venido utilizando métodos físicos retardantes
del suministro de la droga, por ejemplo, confeccionan-
do comprimidos que se desintegran lentamente o bien
recubriendo píldoras con películas de sustancias lenta-
mente solubles, que no han sido las mejores soluciones
15 puesto que ha sido comprobado que se puede conseguir un
suministro más continuo y uniforme de la droga durante
un largo periodo de tiempo, si dicha droga está química-
mente unida a un vehículo sólido desde el cual es sumi-
nistrada lentamente por la acción de los contenidos nor-
males del tracto gastro-intestinal.

20 Las drogas o agentes terapéuticos que pueden
ser administrados útilmente por vía oral, pueden clasi-
ficarse como agentes básicos capaces de combinarse con
una resina catiónica apropiada, de aniones cambiados, pa-
ra formar lo que puede denominarse un resinato, o tam-
25 bién se pueden clasificar como un agente ácido capaz de
combinarse con una resina aniónica, de iones cambiados,
apropiada para formar un compuesto de resina-medicamento
que sería una sal de resina, actuando como base, y una
droga actuante como ácido.

30 El objeto de la presente patente consiste en
proporcionar un procedimiento para la obtención de un
cierto número de compuestos de resina-medicamento pre-
parados como sales de una resina actuante como base y
una droga actuante como ácido, los cuales muestran un
35 grado lento y uniforme de suministro de la droga cuando
sufren la acción de los contenidos normales del tracto
gastro-intestinal.

De acuerdo con el procedimiento de la inven-
ción, se consigue un fármaco sólido de acción retardada
40 combinando una resina básica apropiada, de iones cambia-

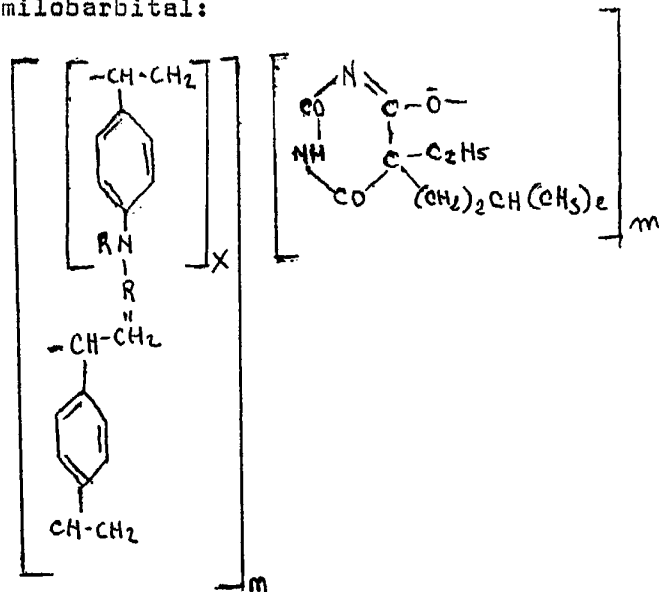


dos, por ejemplo una resina de cambio aniónico fuertemente básica consistente en un polímero de poliestireno enlazado en cruz con divinilbenceno y conteniendo grupos de amonio cuaternario, con un barbitúrico para formar una sal.

Son adecuadas para su uso en este procedimiento, las resinas iónicas básicas en las formas de cloruro e hidróxido y nominalmente enlazadas en cruz con diversas cantidades de divinilbenceno.

Los barbitúricos que pueden ser utilizados, comprenden: Amilobarbital, Fenobarbital, Tiobarbital, Quinalbarbital, Butobarbital, o Pentobarbital.

La sal formada se puede representar por la estructura de fórmula general siguiente, ejemplificada con Amilobarbital:



"X", el grado de enlace en cruz de la resina, puede hallarse dentro de la escala 5 a 100 inclusive, es decir que el enlace en cruz puede variar del 20% al 1%, o sea, una unidad molecular de divinilbenceno por cinco unidades de estireno (20%), por un lado, a una unidad de divinilbenceno por cien unidades moleculares de estireno (1%).



El valor m/n representa el grado de saturación de la resina con el Amilobarbital, y es variable. Por ejemplo, pueden obtenerse mayores grados de saturación mediante sucesivas reacciones con soluciones del Amilobarbital.

Las sales de resina-barbitúrico formadas son totalmente resistentes a la acción de todos los disolventes, pero reaccionan con cloruro de hidrógeno (por ejemplo, en el estómago) y con cloruro de sodio (por ejemplo, en el intestino), rindiendo la resina en la forma de cloruro y el barbitúrico o sus derivados en la forma de sodio, según sea el caso. Esta reacción es lenta cuando está en contacto con la concentración de iones presente en el tracto gastro-intestinal del hombre o la mujer y, así, la sal puede usarse para producir un efecto terapéutico uniforme y sostenido durante un periodo, por ejemplo, de 8 a 10 horas.

A continuación, se da un cuadro típico de rendimiento; el del Amilobarbital desde la sal de resina:

-Cantidad de Amilobarbital en la sal de resina..... 37%
 -Cantidades de Amilobarbital cedidas:

-En 2 horas 39%
 -En 4 horas 69%
 -En 6 horas 78%
 -En 8 horas 80%

La preparación de resina-Amilobarbital puede ser tomada como representativa de la preparación de los correspondientes compuestos que comprenden los otros barbitúricos a los que nos hemos referido.

La sal se prepara de la manera siguiente:

Se prepara una solución al 5-20% de Amilobarbital de sodio en agua y se determina con precisión su



100 valor pH. Para 100 ml. de esta solución se agrega ex-
ceso de la apropiada resina, con iones cambiados, en
forma de cloruro; por ejemplo y nominalmente, 8% de
enlace en cruz, y el todo se agita lentamente durante
2 horas. El valor PH se ajusta a intervalos al valor
105 original con una solución de hidróxido de sodio. Cuando
el vañor pH. permanece constante durante una hora, se
decanta el líquido, y la sal formada se lava sucesiva-
mente con agua, alcohol y acetona. Entonces se seca a
una temperatura que, preferiblemente, no exceda de
110 80º C. hasta que la humedad contenida sea inferior al
2%.

El procedimiento descrito puede ser objeto de
las siguientes modificaciones:

- a) Se llevan a cabo las mismas fases, susti-
115 tuyendo la resina en la formada hidróxido.
- b) Se prepara una solución de Amilobarbital en
hidróxido de sodio u otra solución alcalina.
- c) Se prepara una solución de Amilobarbital
en acetona o en alcohol.
- 120 d) La sal de resina barbitúrica obtenida como
arriba se ha indicado, se somete además a reacción con
una nueva solución de Amilobarbital.

N O T A

=====

Se reivindica como objeto de esta Patente de
125 Introducción:

1º PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN FARMA-
CO SOLIDO DE ACCION RETARDADA, consistente en la incor-
poración, a una resina de poliestireno fuertemente básica,
de cambio aniónico enlazado en cruz, de un barbitúrico
130 absorbible por la misma (Amilobarbital, Fenobarbital,

./.



135 Tiobarbital, Quinabarbital, Butobarbital o Pentobarbital).

2ª PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN FARMACO SOLIDO DE ACCION RETARDADA, según la primera reivindicación, caracterizado porque, dicha resina básica, comprende grupos de amonio cuaternario así como también posee una base de poliestireno enlazada en cruz, entre 1% y 20 %, con divinilbenceno.

3ª PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN FARMACO SOLIDO DE ACCION RETARDADA, según las anteriores reivindicaciones, consistente en la preparación de una solución al 5-20 de barbitúrico en agua, con determinación precisa de su valor pH y, sobre 100 ml. de esta solución, agregar exceso de la apropiada resina en forma de cloruro, con, por ejemplo y nominalmente, 8% de enlace en cruz, agitando el todo lentamente y durante dos horas ajustando periódicamente el valor pH con una solución de hidróxido de sodio; cuando el valor pH permanece constante durante una hora, se decanta el líquido y la sal formada se lava sucesivamente con agua, alcohol y acetona, después de lo cual, se seca a una temperatura que, preferiblemente, no excede de 80° C, hasta que la humedad contenida sea inferior al 2%.

4ª PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN FARMACO SOLIDO DE ACCION RETARDADA, según las anteriores reivindicaciones, consistente en llevar a cabo las mismas fases sustituyendo la resina en la forma de hidróxido.

5ª PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN FARMACO SOLIDO DE ACCION RETARDADA, según las reivindicaciones anteriores, consistente en preparar la solución del barbitúrico en hidróxido de sodio u otra solución alcalina.



165 6ª PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN FARMA-
CO SOLIDO DE ACCION RETARDADA, según las anteriores rei-
vindicações, consistente en preparar la solución de
barbitúrico en acetona o en alcohol.

170 7ª PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN FARMA-
CO SOLIDO DE ACCION RETARDADA, según las reivindicaciones
anteriores, consistente en que, la sal de resina barbitú-
rica obtenida, se somete además a reacción con una nueva
solución de barbitúrico.

175 8ª. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN FARMA-
CO SOLIDO DE ACCION RETARDADA.

Todo ello tal y como se describe y reivindica
en la presente memoria que consta de siete hojas folia-
das mecanografiadas por una sóla de sus caras y debida-
mente numeradas.

Madrid, 17 de Noviembre de 1.967

VICENTE OCHOA
P. R.