

35207



Case 4-2669/MA 1289⁺

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PREPARADO FARMACEUTICO APTO PARA ADMINISTRACION ORAL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a productos medicinales y, más particularmente, a preparados farmacéuticos en forma líquida que proporcionan el desprendimiento inmediato y rapido del agente terapéutico.

5. Conocidos son los preparados farmacéuticos líquidos que contienen combinaciones de agentes terapéuticos ionizables con resinas cambiadoras de iones y que proporcionan una medicación sostenida al producir, como resultado de la acción del contenido normal del tracto gastrointestinal,
10. un desprendimiento lento y uniforme del agente terapéutico



- por un período de tiempo relativamente prolongado. Nosotros hemos descubierto que los preparados farmacéuticos líquidos que contienen 5-(3-dimetilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina (que en los que sigue se referirá como
5. "imipramina base") y ciertas bases policíclicas no ionizables químicamente semejantes, según se define más adelante, en combinación con resinas cambiadoras de iones que se hallan en forma de polímeros de metacrilato que contienen grupos carboxílicos y presentan un grado de reticulación transversal entre 1% y 10% proporcionan el desprendimiento inmediato y rápido del agente terapéutico, como lo indican los experimentos in vitro (jugo gástrico simulado) e in vivo (estudio de los niveles sanguíneos).
- 10.
- Las bases policíclicas no ionizables que se comportan de manera semejante a la imipramina base son la cloroimipramina base, la cetoimipramina base, la 5-(3-metilaminopropil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]acepina (que en lo que sigue se designa como "desimipramina base") y la 4-[3-(5H-dibenzo[b,f]acepin-5-il)-propil]-1-(2-hidroxi-etil)-piperacina (que en lo que sigue se designa como "opipramol base").
- 15.
- 20.
- Se gún este invento, se proporciona un preparado farmacéutico apto para la administración oral, que comprende una suspensión o dispersión, en un líquido de vehículo que esté esencialmente exento de iones o de material ionizable.
- 25.
- de un compuesto sólido formado a partir de una base policí-



clica no ionizable como las que se han definido antes y una resina cambiadora de iones en forma de un polímero de metacrilato que contiene grupos carboxílicos y que presenta un grado de reticulación transversal entre 1% y 10%.

5. Aunque puede usarse cualquiera de las bases policíclicas no ionizables que se han mencionado antes, se prefiere en particular la imipramina base.

10. La base utilizada en la preparación del compuesto sólido formado a partir de la base y una resina cambiadora de iones tiene la forma de una base libre de grado farmacéutico. La base, si se desea, puede liberarse de la sal respectiva por un método convencional, tal como la extracción con disolvente después de alcalinización, o por paso por una columna cambiadora de aniones. La base se convierte luego en el compuesto sólido de medicamento y resina por reacción con una resina cambiadora de cationes.

15. Las sales a partir de las cuales pueden prepararse las bases utilizadas en este invento pueden ser, por ejemplo, los clorhidratos que constituyen las sustancias activas de los preparados farmacéuticos, o sea el clorhidrato de imipramina, el clorhidrato de cloroimipramina, el clorhidrato de cetoimipramina, el clorhidrato de desimipramina y el diclorhidrato de opipramol.

20. La resina cambiadora de aniones utilizada en la conversión de la sal a la base puede elegirse entre una
- 25.



amplia gama de resinas cambiadoras de aniones. Son particularmente ventajosas las resinas cambiadoras de aniones fuertes y pueden usarse, por ejemplo, la "Deacidite FF (IP)" en la forma de hidróxido, la "Amberlite IRA 400" o la

5. "Dowex 1", que son polímeros del tipo del poliestireno que contienen grupos amónicos cuaternarios y están reticulizados con divinil benceno. (Deacidite, Amberlite y Dowex son marcas comerciales registradas).

La resina cambiadora de cationes que se utiliza

10. en la preparación del compuesto de medicamento y resina tiene preferentemente un grado de reticulación transversal entre 2% y 6%. El tamaño de partículas de la resina se halla de preferencia en la escala de 1 a 150 micras, y en particular de 5 a 80 micras. Puede usarse una amplia gama de resina cambiadoras de cationes; por ejemplo, "Zeo-Karb 226", que es un ácido polimetacrílico, o "Amberlite IRC 50", que es un copolímero de ácido metacrílico y divinilbenceno. ("Zeo-Karb" es una marca comercial registrada).

La proporción de base a resina puede variar del

20. 10% al 50%; pero preferentemente es del 20% al 30%, en relación de peso a peso en seco.

El compuesto base de resina y medicamento se halla preferentemente en suspensión fina en un medio líquido del que el agua es el componente principal. La proporción

25. de base presente en el medio líquido se halla preferentemente



en la escala de 0,001 a 0,25 partes en peso por volumen.

- El medio líquido puede contener coadyuvantes de los que se usan convencionalmente, tales como edulcolorantes, agentes gustativos, agentes espesantes coloides, colorantes, y preservadores que no ionicen.
- 5.

Los preparados farmacéuticos de este invento producen el desprendimiento inmediato y rápido del medicamento en un período de tiempo relativamente breve.

- Los agentes terapéuticos que normalmente se administran en forma de sus sales clorhidrato son anestésicos para la boca; pero el preparado líquido de este invento da por resultado el oscurecimiento de esta anestesia. El preparado líquido asimismo oscurece el sabor amargo de estos compuestos. Además, el compuesto de resina y medicamento se forma con mejor rendimiento, por un método más rápido y más fácil, cuando se usan las bases libres de este invento.
- 10.
- 15.

Los ejemplos que siguen ilustran este invento con más detalle.

20. EJEMPLO 1

- Se preparó una columna cambiadora de aniones suspendiendo 50,0 gramos de "Deacidite FF (IP)", resina cambiadora de aniones en forma de cloruro, en 500 mililitros de agua destilada y vertiendo la suspensión en una columna de
- 25.



Pyrex con una longitud efectiva de 30 cm y 18 milímetros de calibre. Se lavó la columna con 2 volúmenes de lecho de solución de hidróxido sódico al 3%, equivalente a 136 mililitros, para convertir la resina a la forma de hidróxido.

5. Luego se lavó la columna con 2 litros de agua destilada, exenta de anhídrido carbónico, para eliminar el exceso de álcali y a continuación se efectuó un lavado final con etanol al 7% en volumen en agua destilada.

Se disolvieron en 100 mililitros del etanol al 70%

10. en volumen en agua destilada 5,0 gramos de clorhidrato de imipramina y se dejó fluir esta solución lentamente columna abajo, ajustando la corriente de modo que la solución emergiera al promedio de 2 gotas por segundo. Luego se lavó la columna con etanol al 70% en volumen en agua destilada y
15. 500 mililitros de solución y se recogieron las lavazas. Este volumen contenía toda la imipramina en forma de base. Se añadió a esta solución "Zeo-Karb 226" (resina cambiadora de cationes de 200 mallas) suficiente para producir un compuesto de resina y medicamento al 25% y se agitó la resina en la
20. solución por una hora, para permitir la reacción entre la solución de la base y la resina carboxílica.

Transcurrido dicho tiempo, se separó por filtración el compuesto de resina y medicamento y se le lavó con agua destilada hasta que se hubo eliminado todo el disolvente.

25. El compuesto, si se desea, puede secarse a temperatura



que no exceda de 40°C.

EJEMPLO 2

Se disolvieron en 4 litros de agua 400 gramos de clorhidrato de imipramina y se ajustó la solución a pH 8 por adición de bicarbonato sódico sólido. Se extrajo por medio de 600, 400 y 200 mililitros de éter la base liberada, se lavaron con agua en porciones de 100 mililitros los extractos etéreos combinados, hasta que las lavazas salieron libres de cloruro, y luego se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente por evaporación. El residuo dio en el análisis 99,9% de $C_{19}H_{24}N_2$.

250 gramos de la base libre se disolvieron en 3,5 litros de acetona/agua al 80% en volumen y se agitó la solución con el equivalente de 750 gramos (peso en seco) de "Zeo-Karb 226" en forma de hidrógeno, por 2 horas. Luego se filtró la suspensión, se lavó el residuo con acetona y se le secó.

EJEMPLO 3

Se preparó un jarabe de imipramina por el método siguiente:

En un recipiente apropiado se depositaron 50 gramos



de jarabe de sorbitol y 20 mililitros de agua, se añadieron a ésto 12,5 gramos de sacarosa y 0,1 gramo de parahidroxibenzoato de metilo y se agitó la mezcla hasta disolución, con eventual calentamiento.

5. Después de enfriamiento hasta 40°C, se añadieron en pequeñas cantidades 0,8 gramos de tragacanto en polvo, utilizando un agitador de gran dispersión y continuando la agitación por 2 horas. A este jarabe se añadió 0,1 mililitro de compuesto gustativo y se agitó la mezcla hasta homogeneidad.

10. Se añadieron luego 1,77 gramos (calculado como peso en seco) del compuesto de resina y medicamento de imipramina base preparado en el Ejemplo 1, se agrego agua suficiente para completar 100 mililitros y se agitó la suspensión hasta homogeneidad.

EJEMPLO 4

20. Se disolvieron 250 gramos de desimipramina base en 3,5 litros de isopropanol/agua al 70% y se agitó durante una hora con el equivalente de 750 gramos (peso en seco) de "Zeo-Karb 226" en la forma de hidrógeno. Se filtró la suspensión, se lavó el residuo con isopropanol y se le secó. Con este compuesto de resina y medicamento se preparó un jarabe por un procedimiento esencialmente semejante al que se ha descrito en el Ejemplo 3.



EJEMPLO 5

Se disolvieron 250 gramos de cloroimipramina base en 3,5 litros de isopropanol/agua al 70% y se agitó la solución durante una hora con el equivalente de 70 gramos

5. (peso en seco) de "Zeo-Karb 226" en la forma de hidrógeno. Se filtró la suspensión, se lavó el residuo con acetona y se le secó. Con este compuesto de resina y medicamento se preparó un jarabe por un procedimiento esencialmente semejante al que se ha descrito en el Ejemplo 3.

10. EJEMPLO 6

Se disolvieron en 1 litro de agua 50 gramos de diclorhidrato de opipramol y se alcalinizó la solución con 300 mililitros de una solución acuosa de bicarbonato sódico que contenía 20 gramos de bicarbonato sódico sólido. Se

15. precipitó la base y se la separó por filtración con un embudo de Buchner. Luego se disolvió el precipitado en 500 mililitros de etanol, se reprecipitó por adición de 2 litros de agua y se filtró con un embudo de Buchner. Luego se lavó el precipitado con agua y se le secó durante la
20. noche a la temperatura ambiente.

Se disolvieron 25 gramos de opipramol en 0,35 litros de isopropanol/agua al 70% y se agitó la solución



- durante una hora con el equivalente de 75 gramos (peso en seco) de "Zeo-Karb 226" en la forma de hidrógeno. Luego se filtró la suspensión, se lavó el residuo con acetona y se le secó: Con este compuesto de resina y medicamento se
5. preparó un jarabe por un procedimiento esencialmente igual al que se ha descrito en el Ejemplo 3.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente inglesa nº 37136/67 del 12 de Agosto de 1967.

5. 1. Un procedimiento para la obtención de un preparado farmacéutico apto para administración oral, caracterizado porque comprende una suspensión o dispersión, en un líquido de vehículo que está esencialmente exento de iones o de material innizable, de un compuesto sólido formado a partir de una base policíclica no ionizable tal como las que aquí se han definido y una resina cambiadora de iones en forma de un polímero de metacrilato que contiene grupos carboxílico y presenta un grado de reticulación transversal entre 1% y 10%.
10. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que la base utilizada se halla en forma de una base libre de grado farmacéutico.
15. 3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que la base se libera a partir de la sal correspondiente.
- 20.



= 12 =

4. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base se libera a partir de la sal clorhidrato correspondiente.
5. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base se libera a partir de la sal correspondiente por extracción con disolvente después de alcalinización.
6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la base se libera a partir de la sal correspondiente por paso a través de una columna cambiadora de aniones.
7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 6, en el que la resina cambiadora de aniones es un polímero del tipo del poliestireno que contiene grupos amónicos cuaternarios y está reticulizado con divinilbenceno.
8. Un procedimiento como se define en la reivindicación 7, en el que la resina cambiadora de aniones es "Deacidite FF(IP)" en la forma de hidróxido, "Amberlite IRA 400" o "Dowex 1".
9. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base se convierte al compuesto de resina y medicamento por reacción con una resina cambiadora de cationes.



10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 9, en el que la resina cambiadora de cationes tiene un grado de reticulación transversal entre 2% y 6%.
5. 11. Un procedimiento como se define en la reivindicación 9, en el que el tamaño de las partículas de la resina cambiadora de cationes se halla en la escala de 1 a 150 micras.
10. 12. Un procedimiento como se define en la reivindicación 11, en el que el tamaño de partículas de la resina cambiadora de cationes se halla en la escala de 5 a 80 micras.
13. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la resina cambiadora de cationes es un ácido polimetacrílico.
15. 14. Un procedimiento como se define en la reivindicación 13, en el que la resina cambiadora de cationes es "Zeo-Karb 226".
20. 15. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la resina cambiadora de cationes es un copolímero de ácido metacrílico y divinilbenceno.
16. Un procedimiento como se define en la reivindicación 15, en el que la resina cambiadora de cationes es "Amberlite IRC-50".



= 14 =

17. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la proporción de base a resina se halla entre 10% y 50% en relación de peso a peso en seco.
5. 18. Un procedimiento como se define en la reivindicación 17, en el que la proporción de base a resina se halla entre 20% y 30% en la reacción de peso a peso en seco.
19. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores; en el que el compuesto de resina y medicamento se halla en suspensión fina en un medio líquido de vehículo del cual el agua es el componente principal.
10. 20. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción de base presente en el medio líquido está en la escala de 0,001 a 0,025 partes en peso por unidad de volumen.
15. 21. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medio líquido contiene uno o más edulcorantes, agentes gustativos, agentes espesantes coloides, colorantes y preservadores.
- 20.



= 15 =

22. Un procedimiento, como se define en las reivindicaciones precedentes para obtener un preparado farmacéutico apto para administración oral, caracterizado porque comprende una suspensión o dispersión, en un líquido de vehículo que está
5. esencialmente exento de iones o de material ionizable, de un compuesto sólido formado a partir de imipramina base y una resina cambiadora de iones en forma de un polímero de metacrilato que contiene grupos carboxílicos y presenta un grado de reticulación transversal entre 1% y 10%.
10. 23. Un procedimiento como se define en la reivindicación 22, en el que la imipramina base utilizada está en forma de una base libre de grado farmacéutico.
15. 24. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 22 o 23, en el que la imipramina base se libera a partir de la sal correspondiente.
25. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, en el que la imipramina base se libera a partir del clorhidrato.
20. 26. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, en el que la imipramina base se convierte en el compuesto de resina y medicamento por reacción con una resina cambiadora de cationes.



= 16 =

27. Un procedimiento como se define en la reivindicación 26, en el que la resina cambiadora de cationes tiene un grado de reticulación transversal entre 2% y 6%.

5. 28. Un procedimiento como se define en la reivindicación 27, en el que el tamaño de las partículas de la resina cambiadora de cationes se halla en la escala de 1 a 150 micras.

10. 29. Un procedimiento como se define en la reivindicación 28, en el que el tamaño de partículas de la resina cambiadora de cationes se halla en la escala de 5 a 80 micras.

30. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, en el que la resina cambiadora de cationes es un ácido polimetacrílico.

15. 31. Un procedimiento como se define en la reivindicación 30, en el que la resina cambiadora de cationes es "Zeo-Karb 226".

20. 32. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 22 a 31, en el que el compuesto de resina y medicamento está en suspensión fina en un medio líquido de vehículo del cual el agua es el componente principal.



= 17 =

33. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 22 a 32, en el que la proporción de imipramina base presente en el medio líquido se halla en la escala de 0,001 a 0,025 partes en peso por unidad de volumen.
5. 34. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 22 a 33, que da desprendimiento inmediato y rápido del medicamento en un período de tiempo relativamente breve.
10. 35. Un procedimiento como se define en la reivindicación 22, siempre que se prepare según los Ejemplos 1 a 3.
15. 36. Un procedimiento, como se define en las reivindicaciones precedentes para la obtención de un preparado farmacéutico apto para administración oral, caracterizado porque comprende una suspensión o dispersión, en un líquido de vehículo que está esencialmente exento de iones o de material ionizable, de un compuesto sólido formado a partir de cloroimipramina base y una resina cambiadora de iones en forma de un polímero de metacrilato que contiene grupos carboxílicos y presenta un grado de reticulación
20. transversal entre 1% y 10%.
37. Un procedimiento como se define en la reivindicación 36, en el que la cloroimipramina base utilizada se halla en forma de una base libre de grado farmacéutico.
38. Un procedimiento como se define en las reivin-



dicaciones 36 o 37, en el que la cloroimipramina base se libera a partir de la sal correspondiente.

5. 39. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 36 a 38, en el que la cloroimipramina base se libera a partir del clorhidrato.

40. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39, en el que la cloroimipramina base se convierte en el compuesto de resina y medicamento por reacción con una resina cambiadora de cationes.

10. 41. Un procedimiento como se define en la reivindicación 40, en el que la resina cambiadora de cationes tiene un grado de reticulación transversal entre 2% y 6%.

15. 42. Un procedimiento como se define en la reivindicación 41, en el que el tamaño de las partículas de la resina cambiadora de cationes se halla en la escala de 1 a 150 micras.

20. 43. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 36 a 42, en el que la proporción de cloroimipramina base presente en el medio líquido se halla en la escala de 0,001 a 0,025 partes en peso por unidad de volumen.

44. Un procedimiento como se define en cualquiera



= 19 =

de las reivindicaciones 36 a 43, en el que el preparado farmacéutico da desprendimiento inmediato y rápido del medicamento en un período de tiempo relativamente breve.

5. 45. Un procedimiento, como se define en las reivindicaciones precedentes para la obtención de un preparado farmacéutico apto para administración oral, caracterizado porque comprende una suspensión o dispersión, en un líquido de vehículo que está esencialmente exento de iones o de material ionizable, de un compuesto sólido formando a partir de cetoimipramina base y una resina cambiadora de iones en forma de un polímero de metacrilato que contiene grupos carboxílico y presenta un grado de reticulación transversal entre 1% y 10%.

15. 46. Un procedimiento como se define en la reivindicación 45, en el que la cetoimipramina base utilizada se halla en forma de una base libre de grado farmacéutico.

47. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 45 o 46, en el que la cetoimipramina base se libera a partir de la sal correspondiente.

20. 48. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47, en el que la cetoimipramina base se libera a partir del clorhidrato.

49. Un procedimiento como se define en cual-



quiera de las reivindicaciones 45 a 48, en el que la cetoimipramina base se convierte en el compuesto de resina y medicamento por reacción una resina cambiadora de cationes.

5. 50. Un procedimiento como se define en la reivindicación 49, en el que la resina cambiadora de cationes tiene un grado de reticulación transversal entre 2% y 6%,

10. 51. Un procedimiento como se define en la reivindicación 50, en el que el tamaño de las partículas de la resina cambiadora de cationes se halla en la escala de 1 a 150 micras.

15. 52. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 45 a 51, en el que la proporción de cetoimipramina base presente en el medio líquido se halla en la escala de 0,001 a 0,025 partes en peso por unidad de volumen.

53. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 45 a 52, que da desprendimiento inmediato y rápido del medicamento en un periodo de tiempo relativamente breve.

20. 54. Un procedimiento, como se define en las reivindicaciones precedentes, para la obtención de un preparado farmacéutico apto para administración oral, caracterizado porque comprende una suspensión o dispersión, en un líquido



= 21 =

- de vehículo que está esencialmente exento de iones o de material ionizable, de un compuesto sólido formado a partir de desimipramina base y una resina cambiadora de iones en forma de un polímero de metacrilato que contiene
5. grupos carboxílicos y presenta un grado de reticulación transversal entre 1% y 10%.
55. Un procedimiento como se define en la reivindicación 54, en el que la desimipramina base utilizada se halla en forma de una base libre de grado farmacéutico.
10. 56. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 54 o 55, en el que la desimipramina base se libera a partir de la sal correspondiente.
57. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, en el que la desimipramina
15. base se libera a partir del clorhidrato.
58. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 54 a 57, en el que la desimipramina base se convierte en el compuesto de resina y medicamento por reacción con una resina cambiadora de cationes.
20. 59. Un procedimiento como se define en la reivindicación 58, en el que la resina cambiadora de cationes tiene un grado de reticulación transversal entre 2% y 6%.



= 22 =

60. Un procedimiento como se define en la reivindicación 59, en el que el tamaño de las partículas de la resina cambiadora de cationes se halla en la escala de 1 a 150 micras.
5. 61. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 54 a 60, en el que la proporción de desimipramina base presente en el medio líquido se halla en la escala de 0,001 a 0,25 partes en peso por unidad de volumen.
10. 62. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 54 a 61, que da desprendimiento inmediato y rápido de medicamento en un período de tiempo relativamente breve.
15. 63. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones precedentes, para la obtención de un preparado farmacéutico apto para administración oral, caracterizado porque comprende una suspensión o dispersión, en un líquido de vehículo que está esencialmente exento de iones o de material ionizable, de un compuesto sólido formado a
20. partir de opipramol base y una resina cambiadora de iones en forma de un polímero de metacrilato que contiene grupos carboxílicos y presenta un grado de reticulación transversal entre 1% y 10%.



64. Un procedimiento como se define en la reivindicación 53, en el que el opipramol base utilizado está en forma de una base libre de grado farmacéutico.
65. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 63 o 64, en el que el opipramol base se libera a partir de la sal correspondiente.
66. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 63 a 65, en el que el opipramol base se libera a partir de clorhidrato.
10. 67. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 63 a 66, en el que el opipramol base se convierte en el compuesto de resina y medicamento por reacción con una resina cambiadora de cationes.
15. 68. Un procedimiento como se define en la reivindicación 67, en el que la resina cambiadora de cationes tiene un grado de reticulación transversal entre 2% y 6%.
20. 69. Un procedimiento como se define en la reivindicación 68, en el que el tamaño de las partículas de la resina cambiadora de cationes está en la escala de 1 a 150 micras.
70. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 63 a 69, en el que la proporción de



opipramol base presente en el medio líquido está en la escala de 0,001 a 0,025 partes en peso por unidad de volumen.


71. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 63 a 70, en el que el preparado farmacéutico da desprendimiento inmediato y rápido del medicamento en un período de tiempo relativamente breve.

72. Un procedimiento para la obtención de un preparado farmacéutico apto para administración oral.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 9 de Agosto de 1968

p.a.


D. F.
Firmado: JOSE RODRIGUEZ