

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

Cl. no. C 08 A 61

SUBCLASE F K

AHP-4566/01



367431

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PASTILLAS FARMACEUTICAS DE ACCION SOSTENIDA", a favor de la firma estadounidense AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, residente en 685, Third Avenue, NEW YORK 17, (EE.UU.).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Este invento se refiere a una composición terapéutica para usar en la preparación de pastillas con acción de desprendimiento demorado, incluyendo la facultad de desprender un medicamento, o el ingrediente activo, gradualmente en períodos de tiempo relativamente prolongados, a las pastillas hechas con ella y a los métodos para preparar y usar composiciones de esta índole. Más particularmente, el invento se refiere a una composición dosificada de acción sostenida, que contiene un polímero carboxivinílico de peso molecular alto y polietilenglicol y que tiene una progresión
- 5.
- 10.



regulada de desprendimiento de un medicamento contenido, con independencia virtual del pH.

5. Se han propuesto diversos procedimientos y composiciones para demorar o prolongar el desprendimiento de medicamentos en forma oral. Una composición de este tipo es la que se expone en la patente norteamericana 3.074.852, en la que se combina un componente medicinal sólido con un polímero carboxivinílico, tal como el Carbopol 934.

10. Las composiciones de desprendimiento lento de la práctica anterior son dependientes del pH: Es decir, existe un desprendimiento demorado de un medicamento en un medio que tiene un pH de 4 aproximadamente a 11 aproximadamente, pero se produce un desprendimiento rápido del medicamento en un medio de pH bajo en el que el material polimérico no esté hidratado.
- 15.

20. Por ejemplo, las formulaciones de acción sostenida de oxazepam utilizando las composiciones de la práctica anterior demuestran un desprendimiento del medicamento que depende del pH. En un disolvente ácido (ácido clorhídrico 0,1-n) que represente el jugo gástrico, el polímero no se hidrata y en consecuencia no retarda en grado notable la disolución del componente activo contenido en la unidad de dosificación. Sin embargo, en una solución tampón (pH 7,5) que represente el fluido intestinal, la hidratación del polímero se produce con un enlentecimiento consecuente del desprendimiento de la droga.
- 25.



A causa de que el contenido de ácido del estómago varia considerablemente y varia también el intervalo de tiempo durante el cual una composición dosificada permanece en el estómago, idealmente un sistema de acción sostenida

5. debería ser independiente del pH, para que el desprendimiento de la droga fuera independiente de los factores anteriores.

Según este invento, se establece una composición para pastillas con desprendimiento sostenido de una droga, que comprende una droga, un polímero carboxivinílico y polietilenglicol, con tal relación de polímero carboxivinílico a polietilenglicol que se produzca una progresión regulada del desprendimiento de la droga que sea virtualmente independiente del pH.

10. En un aspecto, este invento proporciona una composición farmacéutica capaz de desprender droga inmediatamente y luego con uniformidad por períodos de tiempo prolongados.

15. En otro aspecto, este invento proporciona una composición farmacéutica en la que puede regularse la progresión de desprendimiento de drogas de diferentes solubidades.

20. Se ha descubierto que la progresión de desprendimiento de una droga en una composición terapéutica puede hacerse virtualmente independiente del pH cuando la composición
- 25.



- sición incluye un polímero carboxivinílico y un polietilenglicol. La droga es utilizable preferentemente en forma de polvo y comprende, a ser posible, de 1 a 90% en peso aproximadamente, y de preferencia 5 a 20% en peso, de la
5. composición de la pastilla. El total de polímero carboxivinílico y polietilenglicol comprende preferentemente de un 10 a 60% en peso, y preferentemente alrededor del 20 al 50% en peso, de la composición. El resto de la composición puede ser una droga de desprendimiento rápido, extensores,
10. lubricantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y similares, como es bien sabido en la especialidad.

- El polímero carboxivinílico se halla a ser posible presente en cantidad de un 4 a 30% en peso, y preferentemente de un 10 a 30%. Pueden lograrse resultados ventajosos cuando el polímero carboxivinílico se halla en cantidad de un 15 a 25% en peso.
- 15.

- Del mismo modo, el polietilenglicol se halla generalmente en cantidad de un 4 a 30% en peso, y de preferencia de un 10 a 30% en peso. Pueden lograrse resultados ventajosos cuando el polietilenglicol se halla en cantidad de un 15 a 25% en peso.
- 20.

- Se ha descubierto que la incorporación de un polietilenglicol y un polímero carboxivinílico en una formulación terapéutica da por resultado un producto que muestra un descenso importante en la progresión de desprendimien-
- 25.



5. N^o 2.909.462, siendo de particular interés la preparación producida en forma ácida. Una modalidad particularmente eficaz del polímero carboxivinílico de peso molecular alto es un polímero insoluble en agua de ácido acrílico reticulado con 1% de un éter polialifílico de sacarosa que tiene un promedio de 5,8 grupos alílicos aproximadamente por cada molécula de sacarosa (Carbopol 934) (conocido antes como "Good-rite K-934"). Debe entenderse que el polímero carboxivinílico utilizado en este invento no está vaporizado como requiere la patente norteamericana N^o 3.074.852.

10. El polietilenglicol empleado en este invento puede tener un peso molecular de 1000 a 20,000 aproximadamente, y de preferencia de 4000 a 6000. Los factores limitantes son el punto de fusión en los pesos moleculares más bajos y la solubilidad en los pesos moleculares más altos, mientras que los factores determinantes son la forma de dosificación, las condiciones de almacenamiento, etc. Pueden 15. lograrse resultados ventajoso con polietilenglicol que tenga un peso molecular de 4000 aproximadamente, que a 20. continuación se designará algunas veces como "PEG 4000".

El uso de este invento para regular el desprendimiento de drogas de pastillas que contengan una mezcla de polímero carboxivinílico y polietilenglicol se ha demostrado con una droga prácticamente insoluble, el 25. oxazepam, y con una sal de quinina, fármaco de fácil solu-



- bilidad. Oxazepam es el nombre genérico de la 7-cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. La dosis y el modo de administración del oxazepam y la quinina son bien conocidos; véase, por ejemplo, Physician's Desk Reference, 22ª edición, 1967, pág. 124, etc. Debe entenderse que el invento es aplicable asimismo a otras drogas, por ejemplo a penicilinas o derivados de éstas, como se expone más adelante.

- En una modalidad preferida, el invento incluye una pastilla de desprendimiento sostenido en la que los componentes comprenden:

	Oxazepam	15 a 60 miligramos
	Polímero carboxivinílico	20 a 150 miligramos
	Polietilenglicol	20 a 150 miligramos
15.	Extensores, lubricantes aromatizantes y similares	5 a 450 miligramos.

En otra modalidad preferida, el invento establece una pastilla de desprendimiento sostenido en la que los componentes comprenden:

	Sal de quinina	15 a 50 miligramos
20.	Polímero carboxivinílico	20 a 150 miligramos
	Polietilenglicol	20 a 150 miligramos
	Extensores, lubricantes, aromatizantes y similares	5 a 450 miligramos.

Otra modalidad del invento establece una pastilla de desprendimiento sostenido en la que los componentes com-



prenden:

Porcentaje en peso

- | | | |
|----|---|-------|
| 5. | Acido 6-(1-aminociclohexan-carboxamido)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico | 5-20 |
| | Polímero carboxivinílico | 15-25 |
| | Polietylenglicol | 15-25 |
| | Diluentes, lubricantes, aromatizantes y similares | 5-65. |
10. El invento se ilustra con los ejemplos que siguen y los dibujos adjuntos, en los cuales la Figura 1 es una gráfica de las características de desprendimiento de la droga de una composición típica de desprendimiento de droga dependiente del pH y de una composición de este invento; ambas en un medio ácido y en un medio alcalino; la
15. Figura 2 es una gráfica del estudio de solubilidad de fase del Carbopol 934 y el polietylenglicol de peso molecular 4000 aproximadamente; y la Figura 3 es una gráfica de las características de desprendimiento de droga de composiciones que contienen droga con diversas relaciones de
20. polímero carboxivinílico y polietylenglicol.



EJEMPLO 1

El ejemplo que sigue ilustra el efecto sobre la rapidez de disolución de un compuesto relativamente insoluble.

5. Parte 1

Se prepararon pastillas a partir de la fórmula de control siguiente, que no contiene polietilenglicol.

Fórmula A

	<u>Ingrediente</u>	<u>Miligramos</u>	<u>Porcentaje en peso</u>
10.	Oxazepam	30	9,7
	Carbopol 934 (2,5% de carbosil)	62	20,0
	Lactosa	211	68,1
	Estearato de magnesio	<u>7</u>	<u>2,2</u>
		310	100,0

15. Se pesaron los ingredientes, se tamizaron y se mezclaron; luego se los densificó compactándolos en una máquina para formar pastillas.

Las pruebas de disolución de las pastillas se efectuaron con un procedimiento de agitación lenta. En este procedimiento, se coloca una pastilla en un matraz de fondo redondo y dos litros de capacidad, que contiene 1750 mililitros de un disolvente, y se agita. La agitación se lleva a cabo haciendo girar a 50 revoluciones por minuto



una pala de Teflon de 7,5 centímetros situada a 7,5 centímetros del fondo del matraz.

- En ácido clorhídrico 1/10 normal (HCl 0,1-n) se depositó un grupo de las pastillas de la fórmula A. El pH del ácido clorhídrico 1/10 normal es de 1,5 aproximadamente. Se registró a diversos intervalos de tiempo la cantidad de oxazepam en disolución. Se depositó un segundo grupo de las pastillas de la fórmula A en solución 0,2 molar de fosfato disódico y fosfato monosódico, amortiguada a pH de 7,5. Se retiraron muestras en los tiempos indicados por los trazos en la Figura 1, o sea a 1, 2, 3, 3.1/2, 4, 5 o 6 horas. Se filtraron las muestras y se analizaron para determinar el contenido de droga. Los resultados se exponen en la Figura 1, en la que se registra el porcentaje de droga en disolución.

Parte 2

Se prepararon como en la parte 1 pastillas en las que la porción de desprendimiento demorado tenía la fórmula siguiente, la cual incluye polietilenglicol.

	<u>Fórmula B</u>		
	<u>Miligramos</u>	<u>Porcentaje en peso</u>	
20.	Oxazepam	30	7,8
	Carbopol 934 (2,5% de Carbosil)	93	24,2
25.	PEG 4000	75	19,5
	Lactosa	180	46,7



Siguiendo el procedimiento de la Parte 1, se depositó un grupo de pastillas de la fórmula B en ácido clorhídrico 0,1-n y se introdujo otro grupo de pastillas de la fórmula B en una solución de fosfato amortiguada a pH de 7,5. A diversos intervalos de tiempo, como indican los trazos de la Figura 1, se determinó la cantidad de oxazepam en disolución. Los resultados se exponen en la Figura 1.

10. La curva A de la Figura 1 muestra la cantidad de oxazepam procedente de la fórmula A que se halla en disolución en un medio de pH 1,5 en diversos tiempos después de la sumersión.

15. La curva B de la Figura 1 muestra la cantidad de oxazepam procedente de la fórmula A en un medio de pH 7,5 en diversos tiempos después de la sumersión.

La curva C de la figura 1 muestra la cantidad de oxazepam procedente de la fórmula B en disolución en un medio de pH 1,5 en diversos tiempos después de la sumersión.

20. La curva D de la Figura 1 muestra la cantidad de oxazepam procedente de la fórmula B en disolución en un medio de pH 7,5 en diversos tiempos después de la sumersión

25. Como puede verse comparando las cirvas A y B con las curvas C y D, el oxazepam de las pastillas que contienen tanto Carbopol 934 como PEG 4000 se desprendió con una



progresión virtualmente independiente del pH. El oxazepam de las pastillas sin PEG 4000 se desprendió más rápidamente en una solución de pH 1,5 que en una solución de pH 7,5. El oxazepam de las pastillas que contenían tanto Carbopol 934 como PEG 4000 se desprendió con una progresión que fue virtualmente independiente del pH. Asimismo, se produce una progresión de desprendimiento virtualmente más lenta en un medio ácido como los jugos gástricos, de modo que el oxazepam no se desprende totalmente en el estómago, sino que continúa desprendiéndose en los intestinos y con una progresión virtualmente uniforme.

Por el procedimiento anterior, pero substituyendo el xazepam por otros ingredientes activos, pueden prepararse otras pastillas que tienen características de desprendimiento sostenido. Dichos ingredientes activos incluyen:

- el sulfato de anfetamina
- el ácido acetil-salicílico
- la aminofilina
- el clorhidrato de antazolina
- los alcaloides de belladona
- la ampicilina
- el ácido ascórbico
- el sulfato de atropina
- la aureomicina
- el cloruro de betancol



- la cafeina
- el sulfato de codeina
- la colchicina
- la cortisona
- 5. el sulfato de dextroanfetamina
- la digitoxina
- la dihidroestreptomicina
- el dienestrol
- el citrato de dietil-carbamacina
- 10. la dietilpropiona
- el succinato de doxilamina
- el bromhidrato de d-metorfano
- el tetranitrato de eritritilo
- el sulfato de efedrina
- 15. el maleato de ergonovina
- la etisterona
- el metilsulfato de hexociclium
- la isoniacida
- el sulfato de morfina
- 20. el meprobamato
- la mercurofilina
- la metiltestosterona
- el clorhidrato de metanfetamina
- el bromuro de neostigmina
- 25. el ácido nicotínico



- la nicotinamida
- el N-acetil-p-aminofenol
- el pentobarbital
- el maleato de pirilamina
- 5. el clorhidrato de pilocarpina
- la progesterona
- la prednisona
- el propiltiouracilo
- el tartrato de piperacina
- 10. el fenobarbital sódico
- el clorhidrato de primacina
- la fenoximetil-penicilina potásica
- el maleato de feniramina
- el tartrato de piperacina
- 15. el sulfato de quinidina
- el sulfato de quinina
- la reserpina
- la penicilina sódica
- el salicilato sódico
- 20. la sulfadiacina
- la sulfanilamida
- la tolbutamida
- el clorhidrato de tolazolina

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente activas.



EJEMPLO 2

Este ejemplo ilustra el desprendimiento lento de un compuesto de fácil solubilidad en agua.

5. Se prepararon veinte pastillas según cada una de las fórmulas siguientes, en las que las cantidades se expresan en gramos.

	<u>Ingrediente</u>	A	B	C	D	E	F	G
	Clorhidrato de quinina	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
10.	Carbopol 934	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050
	Carbowax 4000	Nada	0,010	0,040	0,050	0,075	0,100	0,190
	Fosfato tricálcico	0,390	0,380	0,350	0,340	0,315	0,290	0,200
	Estearato de magnesio	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
15.	<u>Total</u>	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500

El fosfato tricálcico actua de diluente, mientras el estearato de magnesio actua de lubricante.

20. Los ingredientes se pesaron, se tamizaron y se mezclaron, y luego se desificaron compactándolos en una máquina para formar pastillas. Se trituraron las pastillas y se cernieron según necesidad para obtener gránulos. Los gránulos se compactaron en una máquina para formar pastillas, las cuales se destinaron a las pruebas.



Las pruebas de disolución de las pastillas de cada fórmula se efectuaron en un aparato Stoll-Gershberg (patente norteamericana) del modo siguiente: se depositaron dos pastillas en un vaso de una cesta sin discos que contenía 5000 mililitros de ácido clorhídrico 0,1-n. Se hizo oscilar la cesta y se retiraron muestras, con filtración, a intervalos de 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 90 minutos, 120 minutos y 180 minutos después de añadir la pastilla a la solución. Cada muestra retirada se diluyó con solución acuosa y se examinó espectrofotométricamente para averiguar el contenido de droga. Los resultados se exponen en la Figura 3.

Los resultados muestran que en ausencia de polietilenglicol no existe virtualmente retardo de la disolución del clorhidrato de quinina en el medio de pH 1,5. Las formulaciones B, C, D. y E, con cantidades progresivamente crecientes de PEG, mostraron un descenso escalonado en la disolución del clorhidrato de quinina, que alcanzó la cota más baja de disolución en la muestra E. En la muestra E el contenido de PEG fue del 15% en peso y la relación de Carbopol 934 a PEG fue de 1:1,5.

Las formulaciones F y G con otras concentraciones progresivamente crecientes de PEG mostraron un incremento escalonado en el ritmo de disolución del clorhidrato de quinina respecto a la cota mínima alcanzada con la fórmula E.



Se cree que esto se debe a la presencia de un exceso de PEG en presencia del complejo Carbopol-PEG, que actúa de mecanismo retardador. El exceso de PEG actuó de agente solubilizante para incrementar la disolución del clorhidrato de quinina.

5.

De los datos anteriores puede inferirse que el ritmo de disolución de un ingrediente activo puede regularse fácilmente variando el contenido de PEG y la relación de Carbopol a PEG en el sistema.

10.

De los datos anteriores resulta evidente que el uso de diversas cantidades relativas del polímero carboxivinílico y el polietilenglicol permite formular un sistema de acción sostenida que da un ritmo deseado de desprendimiento de una droga, virtualmente independiente del pH.

15.

Si se desea, puede incluirse de diversas maneras una porción de desprendimiento inmediato de una droga; por ejemplo, en una capa separada de una pastilla de dos capas o en el revestimiento de una pastilla revestida.

EJEMPLO 3

20.

En este ejemplo ilustra la preparación de una modalidad de pastillas de dos capas para una composición de este invento.

Capa 1 - Porción de acción sostenida.



	Oxazepam	30 mg
	Carbopol 934	75 mg
	Avicel (celulosa monocristalina)	150 mg
	Carbowax 4000 (PEG 4000)	75 mg
5.	Monohidrato de lactosa, de la Farmacopea norteamericana	162 mg
	Estearato de magnesio, de la Farmacopea norteamericana	<u>8 mg</u>
	Total	500 mg.
Capa 2 - Porción de desprendimiento rápido		
10.	Oxazepam	15 mg
	Metilcelulosa (400 CPS)	30 mg
	Amberlite IRPEA	3 mg
	Amarillo Nº 5 FDA, laca	1,9 mg
	Estearato de magnesio, de la Farmacopea norteamericana	1,5 mg
15.	Monohidrato de lactosa, de la Farmacopea norteamericana	<u>138,6 mg</u>
	Total	190,0 mg

El peso total de la pastilla fue de 690 mg,

Preparación de la capa 1

20. Se mezclaron todos los ingredientes, se tamizó la mezcla y luego se formó con ella trociscos en una máquina para formar pastillas. Se desmenuzaron los trociscos para producir gránulos de tamaño predeterminado y luego se comprimieron los gránulos como primera capa en una máquina para pastillas de capa doble.



Preparación de la capa 2

Se mezclaron todos los ingredientes, se tamizó la mezcla y luego se hicieron con ella trociscos en una máquina para formar pastillas. Se redujeron los trociscos a tamaño de partículas y los gránulos resultantes se volvieron a comprimir como la segunda capa de las pastillas anteriores, en una máquina para pastillas de capa doble.

El ritmo de disolución del medicamento contenido en la capa 1 es virtualmente el mismo que muestra la curva D de la Figura 1, cuando se le averigua con el procedimiento del Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

Este ejemplo ilustra la preparación de una pastilla por un método de granulación húmeda.

15. La capa de desprendimiento sostenido de la pastilla se preparó con:

	Oxazepam	30 mg
	PEG 4000	75 mg
	Carbopol 934	75 mg
20.	Avicel	150 mg
	Lactosa hidratada en polvo, de la Farmacopea norteamericana	162 mg
	Estearato de magnesio, de la Farmacopea norteamericana	<u>8 mg</u>
	Peso total	500 mg.



Todos los ingredientes sólidos, excepto el estearato de magnesio, se granularon en húmedo mezclándolos con éter etílico, depositando la mezcla en bandejas y secándola en una estufa de aire a 135°F. La mezcla desecada se pasó

5. por un tamiz de alambre Nº 12 (de la serie de tamices de las normas norteamericanas) y se añadió el estearato de magnesio pasándolo por un tamiz del Nº 30. Luego se mezclaron a fondo los ingredientes y se comprimieron en una prensa para pastillas.

10. La capa de desprendimiento rápido tenía la misma fórmula que la capa de desprendimiento rápido del Ejemplo 3 y se preparó por granulación seca como en el Ejemplo 3. Se formó, de la manera descrita en el Ejemplo 3, una pastilla de dos capas:

15. La disolución del ingrediente activo procedente de la porción de capa de desprendimiento sostenido resultó ser en un tampón de fosfato de pH 7,4 virtualmente igual a la que se muestra en la curva D de la Figura 1.

Se prepararon también pastillas siguiendo el procedimiento anterior, pero reemplazando el éter etílico por alcohol etílico absoluto en la solución de granulación o substituyendo el PEG 4000 por TEG 6000, PEG 10,000 o PEG 20,000.

20.



EJEMPLO 5

Se prepararon pastillas de desprendimiento sostenido por el procedimiento del Ejemplo 4, pero substituyendo la fórmula para la capa de desprendimiento sostenido por la fórmula siguiente:

5.	Sulfato de mefentermina en polvo	150 mg
	Carbopol 934	150 mg
	PEG 6000	150 mg
	Sacarosa en polvo	40 mg
10.	Talco	<u>10 mg</u>
	Total	500 mg.

La capa de desprendimiento rápido tenía la misma fórmula que la del Ejemplo 3, salvo que el oxazepam como droga estaba substituido por el sulfato de mefentermina.

15. EJEMPLO 6

Se prepararon pastillas de desprendimiento sostenido por el procedimiento del Ejemplo 1, pero reemplazando la fórmula por la siguiente

	Clorhidrato de promacina en polvo	25 mg
20.	Carbopol 934	125 mg
	PEG 20,000	125 mg
	Estearato cálcico, de la Farmacopea norteamericana	11 mg



Caolín	<u>214 mg</u>
Total	500 mg

EJEMPLO 7

Se prepararon pastillas de desprendimiento sostenido por el procedimiento del Ejemplo 1, pero substituyendo la fórmula por la siguiente, por pastilla:

5.	Acido 6-(1-aminociclohexancarboxamido)- -3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo [3,2.0]heptan-2-carboxílico	300 mg
	Carbopol	130 mg
10.	Carbowax 400 (PEG 4000)	130 mg
	Lactosa	75 mg
	Estearato de magnesio	<u>15 mg</u>
	Total	550 mg.

EJEMPLO 8

15. Se prepararon pastillas de desprendimiento sostenido por el procedimiento del Ejemplo 1, pero substituyendo la fórmula por la siguiente, por pastilla:

	Acido acetilsalicílico cristalino (40 mallas, Farmacopea norteamericana)	300 mg
	Carbopol 934	75 mg
20.	PEG 20,000	75 mg
	Aceite mineral blanco	10 mg



Almidón seco

40 mg

Total

500 mg

EJEMPLO 9

5. Se prepararon pastillas de desprendimiento sostenido por el procedimiento del Ejemplo 1, pero substituyendo la fórmula por la siguiente, por pastillas:

	Fenoximetil-penicilina potásica	250 mg
	Carbopol 934	75 mg
10.	PEG 4000	75 mg
	Benzoato sódico	10 mg
	Lactosa (azúcar de leche)	<u>90 mg</u>
	Total	500 mg.

15. El invento incluye un procedimiento para preparar pastillas farmacéuticas de acción sostenida, el cual comprende mezclar íntimamente un medicamento en polvo con un polímero carboxivinílico y polietilenglicol y luego comprimir, para formar pastillas para medicación oral, los ingredientes mezclados íntimamente. En un procedimiento preferido,

20. el medicamento en polvo se mezcla íntimamente con un polímero carboxivinílico de ácido acrílico copolimerizado con 0,75 a 2%, aproximadamente, de poliéter polialquénico y polietilenglicol de peso molecular 1000 a 20,000 aproximadamente, comprendiendo el medicamento alrededor de 1 a 90% en



peso de la mezcla y el polímero carboxivinílico, junto con el polietilenglicol, alrededor de 10 a 60% en peso de la composición, estando los últimos presentes en relación de 1:0,5 a 1:3,8 aproximadamente, y preferentemente de 1:0,5 a 1:3,0, uno respecto a otro, y luego se comprimen los ingredientes íntimamente mezclados, para formar pastillas para medicación oral.

El invento proporciona también un método para obtener el desprendimiento sostenido, en el tracto gastrointestinal, de un medicamento eficaz por vía oral, método que comprende administrar a un huésped una pastilla como las que aquí se describen.

La existencia de un complejo de polímero carboxivinílico y polietilenglicol puede demostrarse así: se añade una solución de polietilenglicol a una solución de polímero carboxivinílico, en diversos grados de pH. Por debajo de pH 4 aproximadamente, se forma un precipitado, mientras que cuando el pH es de 4 aproximadamente o más alto no se forma ningún precipitado. Los resultados indican la formación de un complejo insoluble por debajo de pH 4 aproximadamente, pero no por encima de pH 4 aproximadamente.

La Figura 2 es una gráfica de un estudio de solubilidad en fase del Carbopol 934 y el PEG 4000. Para efectuar el estudio, se añadieron cantidades conocidas de diversas concentraciones en peso de PEG 4000 a cantidades



conocidas de una solución acuosa de 0,5% en peso de Carbopol 934. Se determinó la cantidad de PEG 4000 que quedaba en solución y se la restó del total de PEG 4000 añadido, para determinar la cantidad de PEG 4000 en el complejo. El gradiente de la curva de la Figura 2 indica que la acción recíproca de los dos polímeros Carbopol 934 y PEG 4000 es de 1:1,5 aproximadamente, en relación ponderal. La proporción puede variar en un intervalo de 1:0,5 a 1:3,0.

- Los términos y las expresiones que se han empleado
10. se utilizan con fines de descripción y no de limitación, y por lo tanto no se pretende con el uso de tales términos y expresiones excluir ningún equivalente de las características que se han mostrado y descrito o porciones de ellas, sino que se reconoce que caben diversas modificaciones
 15. dentro del ámbito del invento reivindicado.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses seriales núms. 730.742 del 21.5.68 y 800.827 del

5. 13.2.69.

1. Un procedimiento para preparar pastillas farmacéuticas de acción sostenida, que comprende mezclar íntimamente un medicamento en polvo con un polímero y comprimir luego la mezcla para formar pastillas destinadas a medicación oral, caracterizado en que el polímero es un polímero carboxivinílico y que en la mezcla se incluye también polietilenglicol; siendo tal la relación de polímero carboxivinílico o polietilenglicol que se establece una progresión regulada de desprendimiento del medicamento,
10. progresión que es virtualmente independiente del pH.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que los ingredientes se mezclan para formar pastillas que contienen de 1 a 90% en peso de un medicamento, de 4 a 30% en peso de un polímero carboxivinílico y de 4 a 30% en peso de polietilenglicol.
- 20.



3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que los ingredientes se mezclan para formar pastillas en las que el total de polímero carboxivinílico y polietilenglicol comprende de 10 a 60% en peso de la composición.
5. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 3, caracterizado en que los ingredientes se mezclan para formar pastillas en las que el total de polímero carboxivinílico y polietilenglicol comprende de 20 a 50% en peso de la composición.
10. 5. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado en que el polietilenglicol utilizado en la mezcla tiene un peso molecular de 1000 a 20.000.
15. 6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado en que el polietilenglicol utilizado en la mezcla tiene un peso molecular de 4000 a 6000.
20. 7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 5, caracterizado en que el polietilenglicol utilizado en la mezcla tiene un peso molecular de 4000 aproximadamente.
8. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado en que el polímero carboxivinílico utilizado en la mezcla es un polímero

367481



= 28 =

insoluble en agua de ácido acrílico reticulado con un 0,75 a 2% en peso de un éter polialfílico de sacarosa que tiene un promedio de 5,8 grupos alílicos, aproximadamente, por cada molécula de sacarosa.

5. 9. Un procedimiento como se define en la reivindicación 8, caracterizado en que el polímero insoluble en agua de ácido acrílico que se utiliza en la mezcla es un polímero reticulado con 1% en peso, aproximadamente, del citado éter polialfílico.
10. 10. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado en que el medicamento utilizado en la mezcla comprende de 5 a 20% en peso de la composición.
15. 11. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado en que el medicamento utilizado en la mezcla es el oxazepam.
12. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que el medicamento utilizado en la mezcla es una sal de quinina.
20. 13. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; caracterizado en que el medicamento utilizado en la mezcla es una penicilina o un derivado respectivo.



14. Un procedimiento como se define en la reivindicación 13, caracterizado en que el medicamento utilizado en la mezcla es el ácido 6-(1-aminociclohexancarboxamido)-3,3-dimetil-7-oxo-4-tio-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxílico.
15. Un procedimiento como se define en la reivindicación 13, caracterizado en que el medicamento utilizado en la mezcla es la fenoximetil-penicilina potásica.
16. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que el medicamento utilizado en la mezcla es una sal de mefentermina.
17. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que el medicamento utilizado en la mezcla es una sal de promacina.
15. 18. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado en que el medicamento utilizado en la mezcla es el ácido acetil-salicílico.
20. 19. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado en que el polímero carboxivinílico se utiliza en la mezcla en cantidad de 10 a 30% en peso de la composición.
20. Un procedimiento como se define en la reivindi-



ción 19, caracterizado en que el polímero carboxivinílico se utiliza en la mezcla en cantidad de 15 a 25% en peso de la composición.

5. 21. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado en que el polietilenglicol se utiliza en la mezcla en cantidad de 10 a 30% en peso de la composición.

10. 22. Un procedimiento como se define en la reivindicación 21, caracterizado en que el polietilenglicol se utiliza en la mezcla presente en cantidad de 15 a 25% en peso de la composición.

15. 23. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado en que la relación de polímero carboxivinílico a polietilenglicol en la mezcla es de 1:0,5 a 1:3,8.

24. Un procedimiento como se define en la reivindicación 23, caracterizado en que la relación de polímero carboxivinílico a polietilenglicol en la mezcla es de 1:0,8 a 1:3,0.

20. 25. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado en que la relación de polímero carboxivinílico a polietilenglicol en la mezcla es de 1:0,5 a 1:3,0.



26. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por incluirse en las pastillas una porción de desprendimiento rápido de un medicamento.

5. 27. Un procedimiento para componer pastillas farmacéuticas sostenidas tal como se define en la reivindicación 1, caracterizado por mezclarse íntimamente un medicamento en polvo, un polímero carboxivinílico de ácido acrílico copolimerizado con 0,75 a 2%, aproximadamente, de poliéter polialquénico y polietilenglicol de peso molecular 1000 a 20,000 aproximadamente, medicamento que comprende alrededor de 1 a 90% en peso de la mezcla, mientras el citado polímero carboxivinílico junto con el citado polietilenglicol comprenden alrededor de 10 a 60% en peso de la composición, estando estos últimos presentes en relación entre si de 1:0,5 a 1:3,0 aproximadamente, y comprimirse luego los ingredientes mezclados íntimamente, para formar pastillas destinadas a medicación oral.
10. 28. Un procedimiento como se define en la reivindicación 27, caracterizado en que los ingredientes se mezclan en un líquido.
15. 29. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que los ingredientes se mezclan para formar pastillas que contienen:



Oxazepam	15 a 60 miligramos
Polímero carboxivinílico	20 a 150 miligramos
Polietilenglicol	20 a 150 miligramos
Extensores, lubricantes, aromatizantes y similares	5 a 450 miligramos.

5. 30. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que los ingredientes se mezclan para formar pastillas que contienen:

	Sal de quinina	15 a 60 miligramos
	Polímero carboxivinílico	20 a 150 miligramos
10.	Polietilenglicol	20 a 150 miligramos
	Extensores, lubricantes, aromatizantes y similares	5 a 450 miligramos.

15. 31. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que los ingredientes se mezclan para formar pastillas que contienen:

		<u>Porcentaje en peso</u>
	Acido 6-(1-aminociclohexan- carboxamido)-3,3-dimetil-7- -oxo-4-tio-1-azabicyclo[3. 2.0]heptan-2-carboxílico	5-20
20.	Polímero carboxivinílico	15-25
	Polietilenglicol	15-25
	Diluentes, lubricantes, aromatizantes y similares	5-65



32. Un procedimiento para preparar pastillas farmacéu-
ticas de acción sostenida.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 33 hojas foliadas y es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 MAY. 1969

p.a.

P. R.

JAIME ISERN

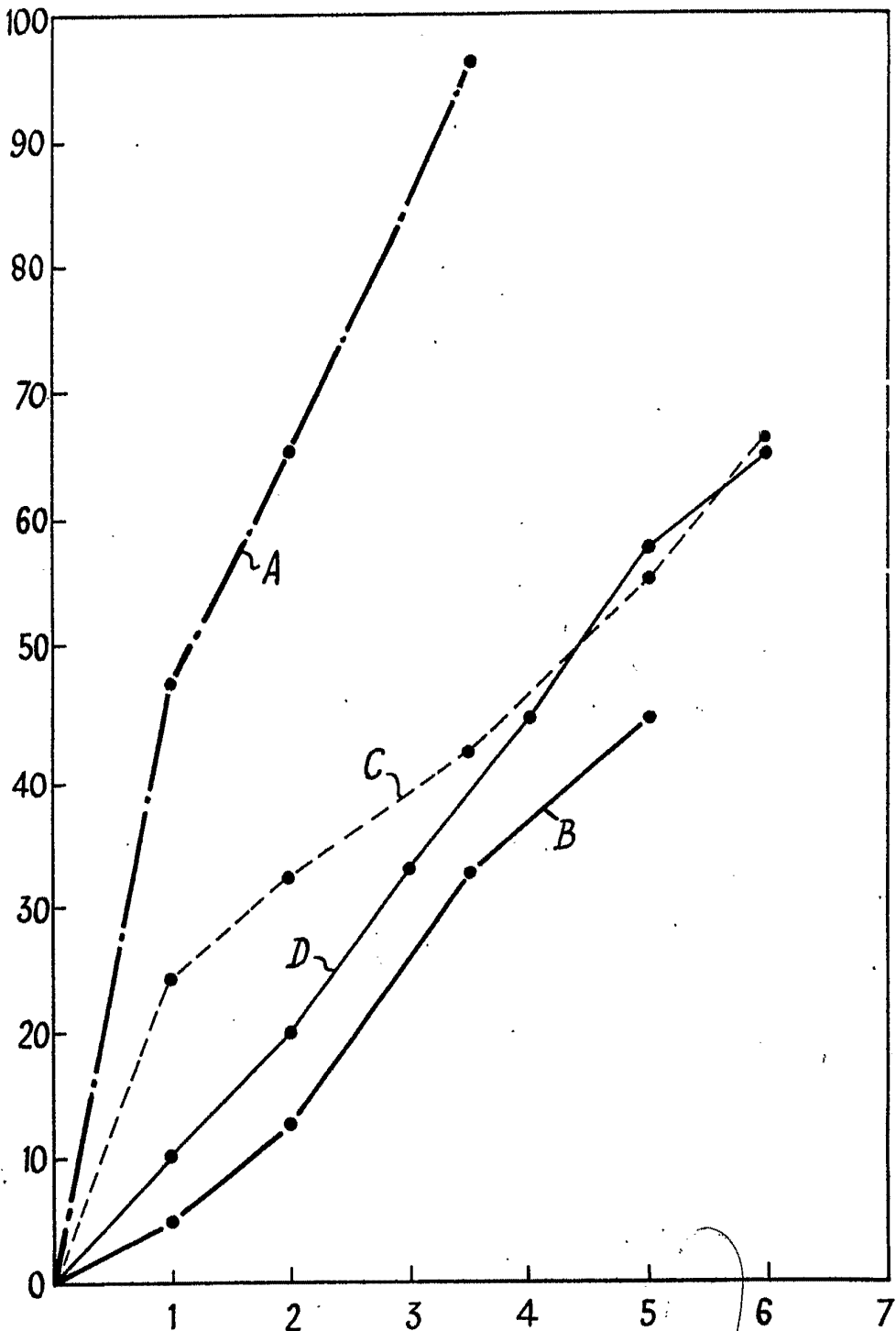
firmado: JOSÉ RODRIGUEZ

367431



Case AHP-4566/ce

FIG. 1



Madrid, a 20 MAY. 1969

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ

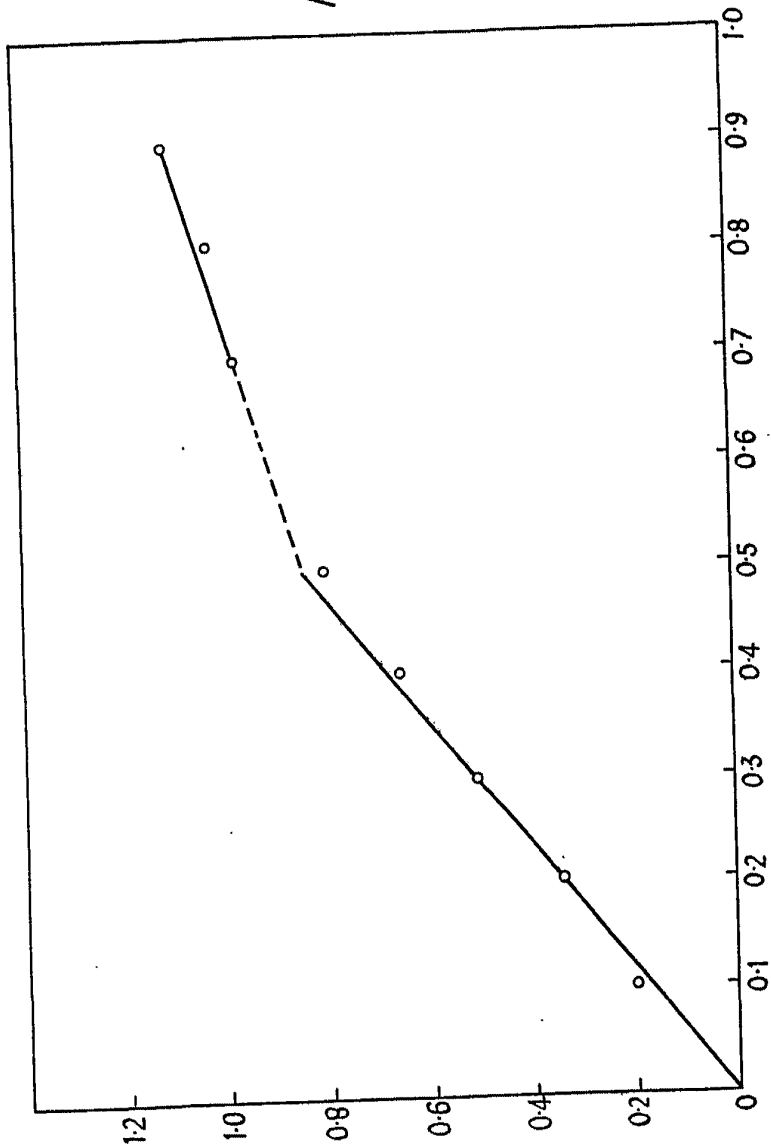


Fig. 2

Madrid, a 20 MAY. 1969

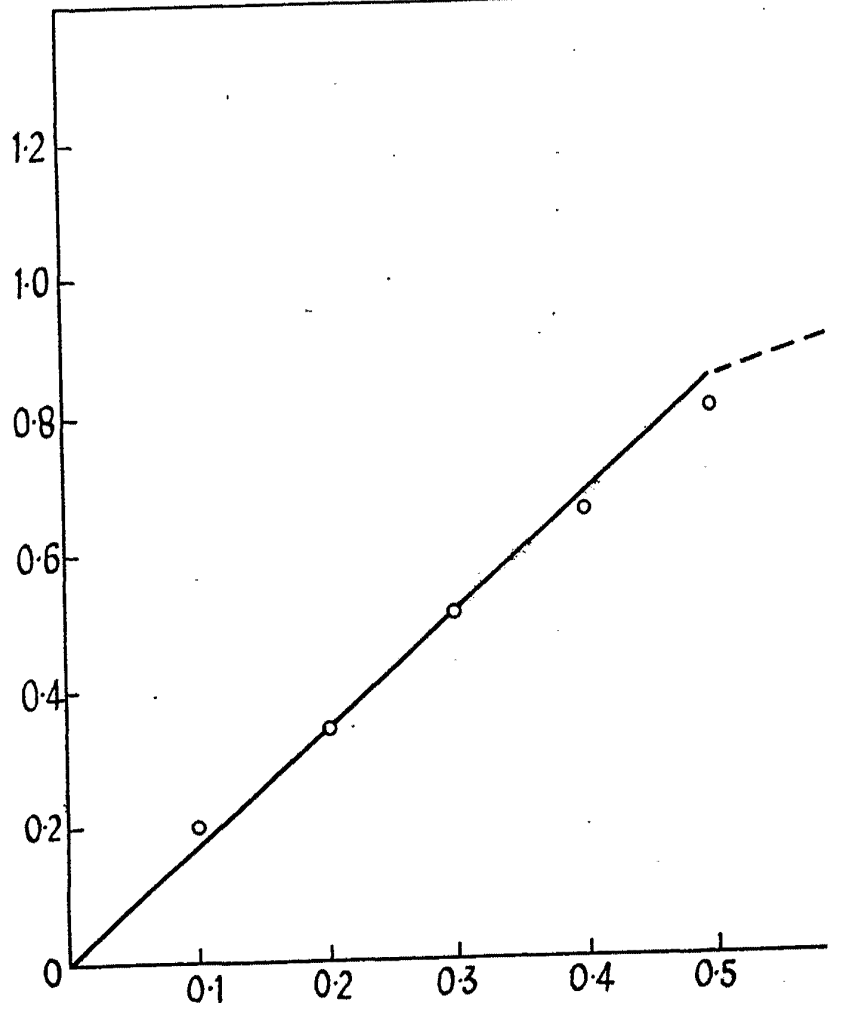
P.O. JAIME ISERN

Empresa: J.S. - NUBIAJUS

Case AHP-4566/C2

R/s American Home Products Corporation

3 ha



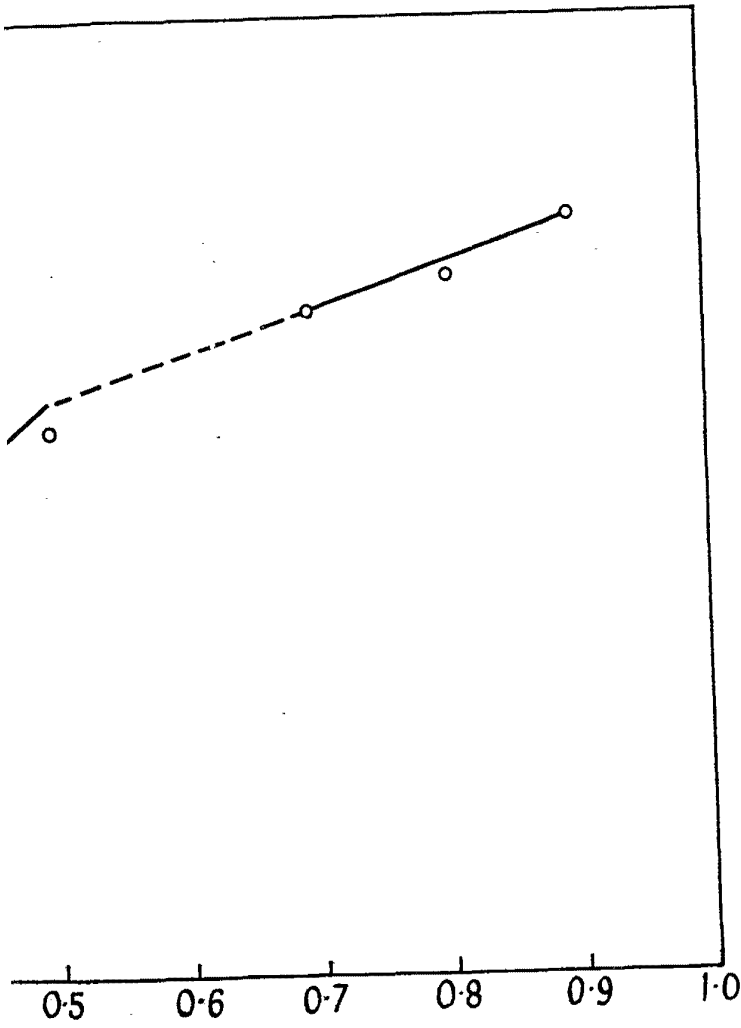
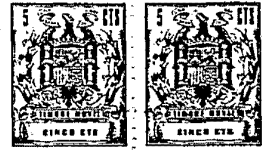


Fig. 2

Madrid, a 20 MAY. 1969

p.a.

JAIME ISERN

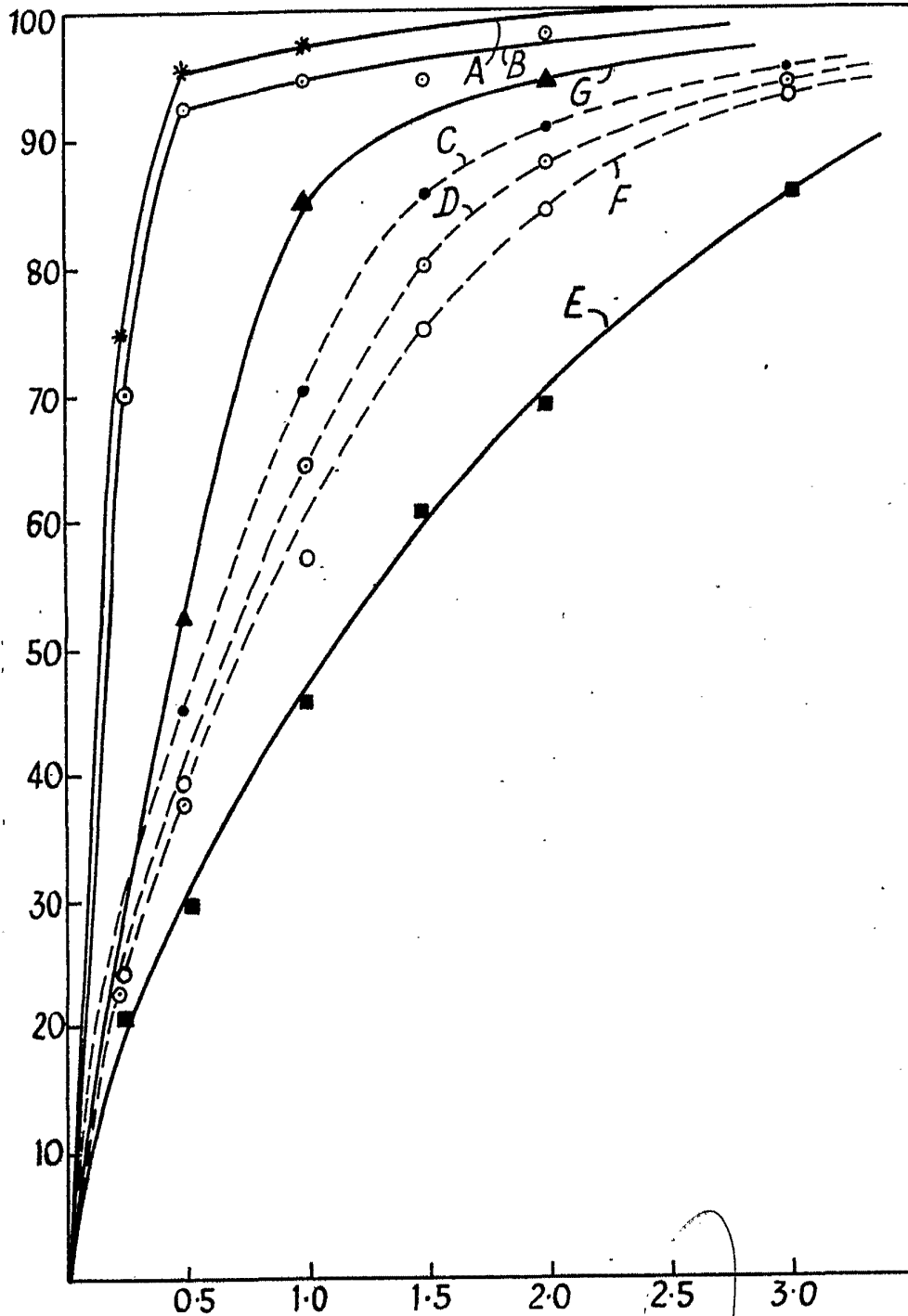


Firmado: JOSE RODRIGUEZ

Core AHP-4566/CE



FIG.3



Madrid, a 20 MAY. 1969

p.a.

JAME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ