

388698

P. 46.221.-

Dr. KAE/H1  
HOE 70/F 024



SECCION TECNICA

CLASIFICACION I.P.C.

CLASE 161

SUBCLASE 14

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal  
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PEQUEÑAS  
BOLITAS MEDICAMENTOSAS PARA ADMINISTRACION ORAL  
CON UN REVESTIMIENTO RETARDADOR DE LA LIBERACION  
DE SUSTANCIA ACTIVA"

388698



Ya es sabido aplicar medicamentos con ayuda de un líquido adherente sobre bolitas de soporte inertes, que esencialmente consisten en azúcar, lactosa y fécula de maiz (bolitas para espolvorear, "nonpareilles").

5 Dado que en estos preparados medicamentosos la sustancia activa está sometida directamente a los efectos de los líquidos digestivos, no se puede lograr una liberación controlada que se conserve durante más largo tiempo.

10 Además es sabido proveer a tabletas, granulados o bolitas que contienen medicamentos con revestimientos protectores, que se disuelven sólo en el tracto intestinal. Estos revestimientos conducen, en efecto, a un retraso temporal de la liberación de sustancia activa, pero no  
15 conducen a ninguna entrega continua, de modo que el grado de resorción y la entrega de sustancia activa no están ajustados uno a otro.

Otra desventaja más de estos revestimientos resistentes a los jugos estomacales consiste en que su di  
20 solución sólo tiene lugar en un determinado margen de pH y por consiguiente la liberación de la sustancia activa depende de las diversas condiciones fisiológicas individuales.

El intento de hacer tener lugar la liberación  
25 de sustancia activa desde preparados medicamentosos a lo largo de un espacio de tiempo más largo en pequeñas dosis uniformes se efectuó mediante un procedimiento también conocido, en el cual gránulos que contienen sustancia activa son provistos con diversos revestimientos retardadores de  
30 la liberación en diferentes gruesos de capa.

388698

27 FEB 1951



Aparte de lo costoso que resulta este procedimiento, que prevé la preparación y el mezclado de fracciones de gránulos recubiertos de modo diverso, también se ha de contar en este caso con que el efecto de liberación retardada depende de las condiciones fisiológicas (valor de pH, composición de fermentos) del tracto gastrointestinal.

Se ha encontrado ahora un procedimiento para la preparación de una forma medicamentosa administrable oralmente con efecto de liberación retardada, que no posee estas desventajas y que está caracterizado porque sobre pequeñas bolitas de soporte esencialmente esféricas e inertes se aplica la sustancia activa, se provee a las bolitas así recubiertas con un revestimiento retardador de la liberación de sustancia activa apropiado como membrana de diálisis, que como agente formador de película contiene poli(acetato de vinilo), preferiblemente en mezcla con etilcelulosa, y se combinan las bolitas así obtenidas en una unidad de dosificación.

Como tipos de poli(acetato de vinilo) entran en consideración los que tienen índices K (determinados de acuerdo con Wikentscher, Cellulosechemie 13 (1932), página 18) de aproximadamente 20 hasta 90, preferiblemente de aproximadamente 70 hasta 90. Si se combina poli(acetato de vinilo) con etilcelulosa, se utiliza preferiblemente poli(acetato de vinilo) con un índice K entre aproximadamente 20 y 40, preferiblemente uno con un índice K de aproximadamente 30.

Como etilcelulosa es apropiada una que tiene un contenido de etoxilo de aproximadamente 44 hasta 49,9%. Dentro de este margen se pueden emplear de acuerdo con el

388698

27



invento especialmente aquellas etilcelulosas que tienen un contenido de etoxilo de 45-46,5 y 48-49,5. La viscosidad de estas etilcelulosas se encuentra generalmente entre - aproximadamente 7 y 100 cps. Para la combinación entre poli 5 (acetato de vinilo) y etilcelulosa son bien apropiadas las etilcelulosas arriba citadas. Se pueden emplear especialmente bien para tal mezcla, no obstante, una etilcelulosa con un contenido de etoxilo de aproximadamente 48-49,5%.

Si los dos agentes formadores de película se 10 deben emplear en una mezcla, se escoge convenientemente una proporción ponderal de 3 partes de poli(acetato de vi nilo) y 0,5 hasta 2 partes de etilcelulosa. Es muy espe cialmente apropiada una proporción de mezcla de aproxima damente 3 partes de poli(acetato de vinilo) y aproximada 15 mente 1 parte de etilcelulosa.

El revestimiento formador de película puede contener las sustancias auxiliares usuales, tales como - plastificantes, agentes humectantes y colorantes. Como - plastificantes son especialmente apropiados los plastifi 20 cantes generalmente conocidos de la serie de los ésteres de ácido ftálico, ésteres de ácido fosfórico, ésteres de ácido cítrico y ésteres de glicerina. Preferiblemente se utiliza citrato de trietilo. Como agente humectante o como agente auxiliar de dispersión entran en consideración 25 por ejemplo los compuestos conocidos para uno de tales - empleos, tales como polietilénglicol-ésteres de ácidos - grasos de sorbitano o sales del ácido dioctilsulfosuccíni co. Preferiblemente se utiliza dioctil-sulfosuccinato de sodio. Las películas pueden ser teñidas con barnices colo 30 rantes para alimentos insolubles. Para el ajuste de la in

388698

27



tensidad de color se puede añadir dióxido de titanio.

Como disolventes para el revestimiento entran en consideración, para la disolución de los agentes formadores de película, disolventes orgánicos de bajo punto de ebullición apropiados tales como especialmente hidrocarburos clorados. Se ha mostrado como especialmente apropiado el cloruro de metileno. Los agentes formadores de película son disueltos en el disolvente después de -  
5    previo hinchamiento, y a esta solución se añaden las sustancias auxiliares para barnices, tales como por ejemplo  
10   plastificantes, humectantes o colorantes. El barniz así obtenido está dispuesto para el empleo, después de molida en un molino basculante con bolas de porcelana o un molino de perlas o glolulos.

15                Para la disolución del barniz de revestimiento entran en consideración también combinaciones de disolventes.

En lo que se refiere a las sustancias activas no existe ninguna limitación. Sólo es necesario que éstas  
20   sean capaces de difundirse en grado suficiente a través del revestimiento que sirve como membrana de diálisis.

La preparación de la forma medicamentosa de acuerdo con el invento, que ha de ser administrada oralmente, tiene lugar en tres fases:

- 25   a) Aplicación de la sustancia activa sobre las bolitas de soporte
- b) Recubrimiento de las bolitas que contienen medicamento con la membrana de diálisis,
- c) Carga o envasado de la unidad de dosificación.

30                Estas tres fases pueden realizarse por ejem-



plo del siguiente modo:

Como soporte de medicamento pueden utilizarse por ejemplo las bolitas de azúcar utilizadas en la homeopatía (glóbulos de azúcar homeopáticos) o las bolitas para esparcir utilizadas en la industria del azúcar a base de azúcar, lactosa o fécula de maiz (Nonpareilles). Estas son esencialmente esféricas y deberán poseer un diámetro dentro del orden de magnitud de aproximadamente 0,1 hasta 2 mm, preferiblemente de aproximadamente 1 mm. Estas bolitas son humedecidas uniformemente en un recipiente de grageado rotatorio con una solución de revestimiento habitual en la preparación de grageas, Especialmente apropiadas para el humedecimiento son soluciones que consisten en sacarosa, gelatina y agua destilada y pueden contener por ejemplo también jarabe de almidón.

Después que las bolitas de soporte han sido humedecidas de modo uniforme, se añade medicamento en forma de polvo fino hasta que éste permanece precisamente adherido sobre la superficie de los gránulos. Luego, las bolitas son secadas con aire de ventilador y se repiten las etapas de procedimiento descritas, eventualmente hasta que se haya aplicado todo el medicamento.

Las sustancias que han de ser dosificadas en pequeñas cantidades (hasta de aproximadamente 150 mg) para las que es especialmente apropiado el procedimiento de acuerdo con el invento, pueden ser diluídas eventualmente, para lograr una distribución uniforme, con sustancias auxiliares habituales en procedimientos de grageado, tales como carbonato de calcio, azúcar en polvo, talco o goma arábiga.

388698

27F



También es posible disolver o suspender el medicamento en el líquido adherente y aplicar éste del modo arriba descrito de manera uniforme sobre la superficie de los gránulos.

5 El barniz que forma la membrana de diálisis es pulverizado con ayuda de un equipo pulverizador en forma finamente dividida sobre la superficie de las bolitas que contienen sustancia activa. En este caso la distancia entre la tobera de pulverización y los gránulos se ha de  
10 escoger de tal modo que el disolvente se evapore en el momento mismo de la incidencia sobre la superficie. De este modo se hace posible una aplicación continua sin que las bolitas se aglomeren. Un secado intermedio con aire de ventilador calentado no es necesario, a diferencia de los procedimientos conocidos. En la fase final se espolvorea convenientemente talco. El grueso de capa del revestimiento se  
15 encuentra generalmente entre 20 y 100  $\mu$ . No obstante, además de ello, este puede ser hecho variar ampliamente, dado que constituye un factor esencial en la liberación de la  
20 sustancia activa.

Las bolitas recubiertas con sustancia activa y con la membrana de diálisis son combinadas para formar unidades de dosificación. Convenientemente son cargadas en cápsulas, preferiblemente en cápsulas enchufables de gelatina.  
25 tina.

La liberación de la sustancia activa desde las bolitas se basa en el principio de la difusión prolongada del medicamento a través de la membrana semipermeable envolvente. El líquido del tracto gastro-intestinal se  
30 funde a través de la membrana de diálisis dentro de las mi

388698

27 FEB



5 crocápsulas y genera una solución concentrada de la sustan-  
cia activa, que se renueva continuamente hasta el consumo  
de la sustancia. La sustancia activa disuelta se difunde  
entonces de modo prolongado a través de la membrana den-  
tro del tracto gastro-intestinal.

10 El procedimiento de acuerdo con el invento  
y las bolitas obtenidas mediante el mismo tienen, en com-  
paración con el estado conocido de la técnica, considera-  
bles ventajas, de las cuales se enumerarán algunas en lo  
que sigue.

15 Para lograr el grado de liberación neces-  
ario no deben ser producidas primero fracciones de gránu-  
los preparadas de modo diferente y ser mezcladas, tal co-  
mo ocurre por ejemplo en el caso de preparados pertenecien-  
tes al estado conocido de la técnica, sino que se envasan  
20 cargas uniformes en cápsulas enchufables. El líquido gas-  
tro-intestinal penetra a través de la membrana de diálisis  
en las microcápsulas y genera una solución concentrada de  
la sustancia activa. La sustancia activa se difunde enton-  
ces no de modo discontinuo o intermitente, tal como en las  
grageas de varias capas antes conocidas, sino que lo hace,  
de acuerdo con el principio de ósmosis, de modo continuo  
a través de la membrana. El mecanismo de la liberación es  
independiente de las condiciones de pH y enzimáticas fre-  
25 cuentemente diferentes para cada individuo, a diferencia  
de los preparados barnizados de modo resistente a los ju-  
gos estomacales, en los cuales en los jugos intestinales  
alcalinos la envolvente protectora es disgregada o disuel-  
ta o por ejemplo en otros preparados pertenecientes al es-  
30 tado conocido de la técnica, cuya liberación de sustancia

388698

27 FEB



activa es dependiente de la descomposición enzimática de las capas protectoras lipófilas. La velocidad de liberación es gobernable por variación del grueso de capa de la película o, en el caso de utilizar la combinación de agentes formadores de película, también por modificación de la proporción ponderal mutua de ambos agentes formadores de película. Al aumentar la proporción de poli(acetato de vinilo) en relación con la proporción de etilcelulosa se inhibe la liberación de la sustancia activa. Un grueso de capa creciente de la película también disminuye la velocidad de difusión de la sustancia activa. Esta puede ser influida también por el tamaño molecular y la solubilidad de la sustancia activa. La velocidad de difusión es proporcional a la sección transversal de difusión, Por consiguiente, el grado de liberación de la sustancia activa, referido a la unidad de dosificación, puede ser afectado también por las dimensiones de los glóbulos de soporte. Las bolitas de acuerdo con el invento pueden ser preparadas de modo sencillo y sin consumir tiempo. A diferencia de procedimientos anteriormente conocidos, no es necesario ningún secado intermedio del revestimiento. Otra ventaja más que se desprende de esto se refiere a la estabilidad de medicamentos termoinestables, los cuales experimentan pérdidas de contenido por causa de la utilización de ventiladores de aire caliente, tal como es usual en los procedimientos conocidos. En la preparación desaparecen los procesos de granulación o de compresión, que influyen sobre la liberación. Dado que la sustancia activa está distribuida sobre numerosas microbolitas, aparecen "in vivo" menores oscilaciones de la liberación, a



diferencia de aquellos preparados que contienen el medicamento en una tableta o en una gragea.

Dado que en general el poli(acetado de vinilo) no puede ser combinado con acetato de celulosa, no se podía esperar que esta combinación de agentes formadores de película pudiera ser apropiada como capa protectora para bolitas que contienen medicamento para lograr un efecto de liberación retardada.

Ejemplo 1. 2 kg de bolitas de azúcar homeopáticas (Nonpareilles) con un diámetro medio de aproximadamente 1 mm son humedecidos uniformemente en un recipiente de grageado rotatorio con una solución adherente de la siguiente composición:

|    |                   |          |
|----|-------------------|----------|
| 15 | Sacarosa          | 1,000 kg |
|    | Gelatina          | 0,050 kg |
|    | Jarabe de almidón | 0,375 kg |
|    | Agua destilada    | 0,500 kg |

20 Se puede utilizar también una solución de la misma composición, que no contenga nada de jarabe de almidón.

La aplicación de la solución adherente y de la sustancia activa tienen lugar del siguiente modo:

25 Sobre las bolitas humedecidas uniformemente con aproximadamente 10 ml de la solución adherente, se espolvorea una cantidad de los 400 g a aplicar del hidrógenoaleato de 1-fenil-1-(2-piridil)-3-dimetil-aminopropano finamente pulverizado, tal que las bolitas que se adhieren mutua-

388698

27 FEB 1961



mente rueden de nuevo libremente (son suficientes por cada aplicación aproximadamente 40-50 g de sustancia activa). Luego se añade aproximadamente la misma cantidad de talco, de manera que éste se adhiere precisamente a la superficie de las bolas. A continuación, las bolitas son secadas con aire de ventilador. Este proceso es repetido hasta que toda la sustancia activa a aplicar está distribuida uniformemente sobre la superficie de las bolitas.

Para la aplicación de 400 g de sustancia activa en total son necesarios aproximadamente 400 g de talco y aproximadamente 100 ml de solución adherente.

A continuación, con ayuda de un equipo pulverizador se pulverizan 5 litros del barniz formador de la membrana de diálisis, en forma finamente dividida sobre la superficie de las bolitas que contienen sustancia activa. El barniz posee la siguiente composición:

|    |  |         |
|----|--|---------|
|    | Poli(acetato de vinilo), índice K (Mowilith 30)                                      | 30 g    |
|    | Etilcelulosa (Ethocel Standard 50 cps de la firma Dow) Contenido de etoxilo= 48-49,5 | 10 g    |
| 20 | Ester trietilico de ácido cítrico (Citroflex (R) 2 de la firma Pfizer)               | 5 g     |
|    | Diocilsulfosuccinato de sodio  | 0,5 g   |
|    | Barniz rojo para alimentos Z IT 1 (firma Siegle)                                     | 3 g     |
|    | Dióxido de titanio   | 4 g     |
| 25 | Cloruro de metileno hasta  | 1000 ml |

Al pulverizar se escoge la distancia entre la tobera de pulverización y los gránulos de tal modo que el



cloruro de metileno se evapora en el momento mismo de incidir sobre la superficie de los gránulos.

El envasado de las bolitas tiene lugar en cápsulas enchufables de gelatina del tamaño O, correspondiente a un contenido de sustancia activa de 67 mg.

La liberación de sustancia activa después de un tiempo de carga de 6 semanas a 40°C y a 60°C, en comparación con muestras no cargadas, muestra que prácticamente no ha aparecido ninguna modificación. La liberación ha aumentado sólo de modo no esencial en las muestras almacenadas. También la calidad exterior de las bolitas o de las cápsulas no se ha modificado después de este tiempo.

Ejemplo 2. Sobre 2 Kg de bolitas de azúcar homeopáticas con un diámetro medio de aproximadamente 1 mm se aplican uniformemente del modo descrito en el Ejemplo 1, 400 g en total de clorhidrato de 1-(2-feniletil)-biguanida finamente pulverizada, aproximadamente 400 g de talco, así como aproximadamente 100 ml de la solución adherente especificada en el ejemplo 1.

La pulverización del barniz, el consumo de barniz y la composición del barniz corresponden a los datos del Ejemplo 1, Solamente, en lugar del colorante citado en el Ejemplo 1, 1000 ml de barniz contienen 3 g de barniz de color naranja para alimentos ZLT 1 (Firma Siegle),

Las bolitas que contienen sustancia activa, provistas con una membrana de diálisis, son envasadas en cápsulas enchufables de gelatina del tamaño O, correspon

388698

27 FEB 1971



diente a un contenido de sustancia activa de 65 mg.

Las propiedades de la forma medicamentosa en lo que se refiere a la liberación de sustancia activa corresponden a las de la forma medicamentosa según el Ejemplo 1.

Ejemplo 3. Sobre 2 Kg de Nonpareilles con un diámetro medio de aproximadamente 1 mm se aplican, del modo descrito en el Ejemplo 1, 400 g de cafeína finamente pulverizada, aproximadamente 400 g de talco así como aproximadamente 100 ml de la solución adherente indicada en el Ejemplo 1.

La pulverización del barniz, el consumo de barniz y la composición del barniz, corresponden a los datos del Ejemplo 1. Solamente, en lugar del colorante citado en el Ejemplo 1, 1000 ml de barniz contienen 3 g de barniz amarillo para alimentos ZLT (firma Siegle).

Las bolitas que contienen sustancia activa, provistas con una membrana de diálisis, son envasadas en 20 cápsulas enchufables de gelatina del tamaño 1, correspondiente a un contenido de sustancia activa de 70 mg.

Ejemplo 4. Sobre 2 kg de Nonpareilles con un diámetro medio de aproximadamente 1 mm se aplican uniformemente del modo descrito en el Ejemplo 1, 400 g de 7-(beta-hidroxipropil)-teofilina finamente pulverizada, aproximadamente 400 g de talco, así como aproximadamente 100 ml de la solución adherente descrita en el Ejemplo 1.

388698

27 FEB 1971



5 La pulverización del barniz, el consumo de barniz y la composición del barniz corresponden a los datos del Ejemplo 1. Solamente, en lugar del colorante citado en el Ejemplo 1, 1000 ml de barniz contienen 3 g de barniz azul para alimentos ZLT 2 (firma Siegle).

10 Las bolitas que contienen sustancia activa, provistas con una membrana de diálisis, son envasadas en cápsulas enchufables de gelatina del tamaño 1, correspondiente a un contenido de sustancia activa de 70 mg.

15 Ejemplo 5. Sobre 2 kg de Nonpareilles con un diámetro medio de aproximadamente 1 mm, se aplican uniformemente del modo descrito en el Ejemplo 1, 400 g de cloruro de 1-efedrinio finamente pulverizado, aproximadamente 400 g de talco, así como aproximadamente 100 ml de la solución adherente descrita en el Ejemplo 1.

20 La pulverización del barniz, el consumo de barniz y la composición del barniz corresponden a los datos del Ejemplo 1. En lugar del colorante citado en el Ejemplo 1, 1000 ml de barniz contienen 3 g de barniz de color naranja para alimentos ZLT 2 (firma Siegle).

25 Las bolitas que contienen sustancia activa, provistas con una membrana de diálisis, son envasadas en cápsulas enchufables de gelatina del tamaño 1, correspondiente a un contenido de sustancia activa de 75 mg.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, el 5 de Marzo de 1.970, bajo el número P 20 10 416.9, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propie-

388698



dad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5  
10  
15  
19  
26.6.73.

1ª.- Procedimiento para la preparación de pequeñas bolitas medicamentosas para administración oral con un revestimiento retardador de la liberación de sustancia activa, caracterizado porque sobre pequeñas bolitas de soporte inertes, esencialmente esféricas, se aplica la sustancia activa, se provee a las bolitas así recubiertas con un revestimiento retardador de la resorción, apropiado como membrana de diálisis, que como agente formador de película contiene poli(acetato de vinilo), preferiblemente en mezcla con etilcelulosa, y se combinan las bolitas así obtenidas en una unidad de dosificación.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación

ME

388698



ción 1ª, caracterizado porque en calidad de poli(acetato de vinilo) se emplea uno con un índice K entre 20 y 90, preferiblemente entre 70 y 90.

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque en calidad de poli(acetato de vinilo) empleado en mezcla con etilcelulosa se emplea uno con un índice K entre 20 y 40, preferiblemente de 30.

10 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª hasta 3ª, caracterizado porque en calidad de etilcelulosa se emplea una que tiene un contenido de etoxilo que se encuentra entre 44 y 49,5%.

15 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque el contenido de etoxilo de la etilcelulosa se encuentra entre 45-46,5% o 48-49,5%.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5ª, caracterizado porque la etilcelulosa con un contenido de etoxilo entre 48 y 49,5% posee una viscosidad de 50 cps.

20 7ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª hasta 6ª, caracterizado porque los dos agentes formadores de película son empleados en una proporción ponderal de 3 partes de poli(acetato de vinilo) por 0,5 hasta 2 partes de etilcelulosa, preferiblemente una de 3 partes de poli(acetato de vinilo) y 1 parte de etilce-

25  
26.6.73.

*MGE*

388698



lulosa.

5                   8ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª hasta 7ª, caracterizado porque el revestimiento retardador de la liberación de sustancia activa contiene además sustancias auxiliares de barniz usuales tales como plastificantes, agentes humectantes y colorantes.

10                   9ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª hasta 8ª, caracterizado porque el revestimiento, antes de su aplicación, es disuelto en un hidrocarburo clorado.

10ª.- Procedimiento según la reivindicación 9ª, caracterizado porque en calidad de hidrocarburo clorado se emplea cloruro de metileno.

15                   11ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª hasta 10ª, caracterizado porque en calidad de bolitas de soporte se emplean glóbulos de azúcar homeopáticos, Nonpareilles o bolitas de espolvoreo utilizadas en la industria del azúcar a base de azúcar, lactosa o fécula de maíz.

12ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª hasta 11ª, caracterizado porque las bolitas de soporte tienen un diámetro de 0,1 hasta 2 mm, preferiblemente de 1 mm.

25                   13ª.- Procedimiento según las reivindicaciones  
26.6.73.

ME

388698

30



5 ciones 1<sup>a</sup> hasta 12<sup>a</sup>, caracterizado porque las bolitas de soporte para la adherencia de la sustancia activa son humedecidas con una solución de gelatina-azúcar usual para el grageado, eventualmente con adición de jarabe de almidón.

14<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 13<sup>a</sup>, caracterizado porque la sustancia activa ya esta contenida en la solución adherente.

10 15<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> hasta 14<sup>a</sup>, caracterizado porque el revestimiento posee un grueso de capa de aproximadamente 20-100  $\mu$ .

15 16<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1<sup>a</sup> hasta 15<sup>a</sup>, caracterizado porque se combinan las bolitas obtenidas en una cápsula soluble en el tracto digestivo para formar una unidad de dosificación.

17<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 16<sup>a</sup>, caracterizado porque en calidad de cápsula se utiliza una cápsula enchufable de gelatina.

20 18<sup>a</sup>.- Procedimiento para la preparación de pequeñas bolitas medicamentosas para administración oral con un revestimiento retardador de la liberación de sustancia activa.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

26.6.73.

MCE

388698



Esta Memoria consta de diecinueve hojas  
escritas a máquina por una sola cara.

30 JUN. 1973

Madrid,

P. A.

*[Handwritten signature]*  
ALBERTO G. LINER  
P. A.

G.D.S.-  
26.6.73.

*[Handwritten initials]*