

403435

15 JUN



P.- 50.907

Code Nº 807

MEMORIA DESCRIPTIVA

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I.P.C

CLASE \_\_\_\_\_

SUBCLASE \_\_\_\_\_

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de MUNDIPHARMA AG

entidad suiza

Int. Cl.: A61K

con domicilio en Bahnhofstrasse 26, CH 4310 Rheinfelden,  
Suiza

por: "METODO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION FAR-  
MACEUTICA DE LIBERACION LENTA"

(Clase Internacional A61k)

8.6.72

- 1 -

403435



Este invento se refiere a composiciones farmacéuticas que proporcionan una liberación lenta controlada de uno o más compuestos terapéuticamente activos durante un periodo de tiempo predeterminado y asimismo al método para producirlas. Se refiere además a combinaciones de un alcohol alifático superior y una hidroxialcohilcelulosa hidratada en una proporción de 2:1 a 4:1 partes (en peso), al método para producirlas y a su inclusión en formas de dosificación farmacéuticas proyectadas para administración oral con el fin de proporcionar una liberación lenta de un compuesto terapéuticamente activo durante un periodo de tiempo predeterminado de desde cinco hasta diez horas, después de ingestión oral por seres humanos y animales.

Es sabido en la técnica farmacéutica preparar composiciones farmacéuticas que, cuando son administradas por vía oral a seres humanos y animales, proporcionan una liberación retardada del ingrediente activo contenido en dicho preparado. El objeto de dichos preparados farmacéuticos de liberación lenta, que es asegurar que la liberación del medicamento no tenga lugar hasta que el preparado haya llegado a una cierta porción del tracto alimenticio y/o además proporcionar una liberación controlada del medicamento durante un periodo de tiempo, con lo cual se mantiene una concentración del



medicamento en la corriente sanguínea durante un período más largo que lo que ocurriría si el medicamento fuese administrado de un modo diferente que en dicha formulación de liberación lenta. Ejemplos de formulaciones de liberación lenta conocidas en la técnica incluyen formulaciones tales como tabletas y cápsulas con recubrimiento entérico y/o formulaciones en las cuales los ingredientes activos están dispersados en un medio que es totalmente insoluble en fluidos fisiológicos, y también en donde la liberación del medicamento se lleva a cabo por disgregación de la formulación debida a medios mecánicos.

Un objeto del presente invento es crear una composición mejorada para la producción de formulaciones de dosificación unitaria de liberación lenta, en particular tabletas y cápsulas que han de ser ingeridas por vía oral, teniendo dichas formulaciones un cierto número de ventajas en su utilización. El presente invento proporciona tabletas y cápsulas de liberación lenta que pueden ser utilizadas tanto para fines profilácticos, es decir con el fin de evitar la aparición de un estado fisiológico anormal, así como también con el fin de tratar dicho estado cuando éste aparezca.

Se ha encontrado, de acuerdo con el presente invento, que una cierta mezcla de un alcohol alifático superior y una hidroxialcoholcelulosa hidratada proporciona una

403435



composición particularmente apropiada para proporcionar una liberación lenta de un compuesto farmacológicamente activo desde una formulación farmacéutica. De acuerdo con un aspecto del invento, por lo tanto, se crea una de tales composiciones para utilizarse en la producción de formulaciones de liberación lenta que comprenden un alcohol alifático superior y una hidroxialcoholcelulosa hidratada.

Se ha encontrado inesperadamente que la proporción de la cantidad de alcohol alifático superior a alcoholcelulosa hidratada es crítica para controlar la velocidad de liberación del ingrediente activo en dicha formulación y que se prefiere una proporción de alcohol alifático superior a hidroxialcoholcelulosa de 2:1 a 4:1 partes (en peso) con el fin de obtener dicha liberación de medicamento prolongada y uniforme, siendo de 3:1 partes (en peso) la proporción óptima de los antedichos componentes. Por lo tanto, la liberación prolongada de un ingrediente activo se puede lograr durante un período de tiempo de al menos cinco horas, cuando la proporción de alcohol alifático superior a hidroxialcoholcelulosa hidratada es de 2:1 a 4:1, con una proporción preferida de 3:1 partes (en peso).

Además, se encontró que dicha proporción crítica de tres partes en peso de alcohol alifático

403435



superior a una parte en peso de hidroxialcoholcelulosa hidratada da como resultado un efecto sinérgico para potenciar la actividad de control de la liberación lenta de dicho alcohol alifático en la antedicha combinación.

5 Cuando la cantidad de alcohol alifático superior y derivado de celulosa, tomados conjuntamente, es de 20% en peso del peso total de la forma de dosificación unitaria, y la proporción de los antedichos componentes es de 3:1, entonces el efecto de liberación lenta obtenido

10 es el mismo que si la composición hubiera contenido 45% en peso de dicho alcohol. Por lo tanto, la combinación de hidroxialcoholcelulosa hidratada con un alcohol alifático superior, de modo que la proporción de dicho alcohol a dicho componente de celulosa sea de 2:1 hasta

15 4:1, da como resultado una potenciación de las propiedades del alcohol alifático superior como un agente para producir la liberación lenta de un ingrediente activo seleccionado de dicha combinación.

Se ha encontrado además que con la cantidad

20 de la combinación de alcohol alifático superior e hidroxialcoholcelulosa hidratada, encontrándose dicha combinación de componentes dentro de la proporción crítica, la forma de dosificación unitaria tiene un efecto especial añadido de controlar el período de tiempo durante

25 el cual se realizará la liberación del ingrediente ac-

403435



tivo. Cuando la antedicha combinación de alcohol alifá-  
tico a componente de celulosa constituye 20% (en peso)  
del peso de la forma de dosificación unitaria, el perío  
do para la liberación de ingrediente activo será de cin  
5 co horas, pero cuando esta concentración es aumentada a  
25% del peso de la forma de dosificación unitaria, la  
duración de la liberación lenta de un medicamento incor-  
porado se extenderá desde seis hasta siete horas, y una  
forma de dosificación unitaria que contenga 30% (en pe-  
10 so) de la antedicha combinación de alcohol alifático  
superior e hidroxialcoholcelulosa hidratada proporcio-  
nará una liberación retardada de ingrediente activo du  
rante un período de nueve hasta diez horas.

La concentración de dicha composición de li-  
15 beración lenta utilizada para preparar la forma de dosi-  
ficación unitaria variará de acuerdo con el periodo de  
tiempo seleccionado durante el cual se desee la libera-  
ción del ingrediente activo. De esta manera, se pueden  
preparar tabletas y cápsulas farmacéuticas de liberación  
20 prolongada para proporcionar una liberación del ingre-  
diente activo durante un periodo de cinco hasta diez ho  
ras.

Para preparar las composiciones de liberación  
lenta del presente invento, es importante que los compo-  
25 nentes de alcoholcelulosa sean sometidos a hidratación.

403435



El grado de hidratación es crítico por el hecho de que una excesiva hidratación dará como resultado una masa granular no manejable, mientras que una hidratación in suficiente de la hidroxialcoholcelulosa dará como resul  
5 tado una velocidad de liberación de medicamento errática e inferior desde la matriz de la tableta final. El grado de hidratación utilizado en la práctica será preferiblemente el obtenido por la adición de una cantidad de agua que se encuentra entre dos y tres veces el peso  
10 en seco de la hidroxialcoholcelulosa utilizada. La hidroxialcoholcelulosa preferida en la práctica es hidroxistilcelulosa, aunque son satisfactorios los derivados de metil- y propil- celulosa análogos.

El alcohol alifático superior que se utiliza  
15 en la composición de acuerdo con el presente invento es preferiblemente un alcohol que contiene de 8 a 18 átomos de carbono, en longitud de cadena, y un alcohol particularmente preferido es el alcohol cetílico. Los alcoholes aquí descritos pueden estar sustituidos con un gru  
20 po alifático adicional que también contenga de 8 a 18 átomos de carbono y por lo tanto, por ejemplo, el alcohol cetoestearílico es otro alcohol que es preferido de acuerdo con el invento.

El compuesto terapéuticamente activo proyectado para la terapia puede ser incorporado en el alcohol .  
25

403435



superior antes de que éste sea mezclado con la hidroxial-  
coholcelulosa hidratada, o puede ser incorporado en la hi-  
droxialcoholcelulosa hidratada antes de que ésta sea in-  
corporada en el alcohol superior, o puede ser dividido en  
5 tre ambos agentes. El ingrediente activo puede ser incor-  
porado en la mezcla parcial o totalmente formada de modo  
previo de los dos componentes, o finalmente puede ser in-  
cluido en el excipiente, tal como lactosa o talco, e in-  
corporado en la mezcla. Cada uno de los métodos de añadir  
10 el ingrediente activo tiene sus propias ventajas particu-  
lares para utilizarse en la producción de una forma de de  
sificación particular.

Ni el margen de concentraciones ni la naturale-  
za farmacológica del ingrediente terapéutico activo a in-  
15 corporar en la presente composición de liberación lenta  
prolongada, son críticos para el presente invento. Sin em-  
bargo, ciertos medicamentos que requieren frecuente admi-  
nistración en dosis repetidas para mantener un nivel en  
la sangre, terapéuticamente activo, son particularmente  
20 apropiados para la inclusión en la presente composición  
de liberación lenta. Ejemplos de dichos ingredientes far-  
macológicamente activos son nitroglicerina y otros com-  
puestos de nitrato, agentes vasodilatadores, compuestos  
de salicilato y acetilsalicilato, sustancias antibióti-  
25 cas, drogas de sulfonamida; compuestos anticolinérgicos,

403435



agentes sedantes, tranquilizantes e hipnóticos, medicamentos elevadores del estado de ánimo psicotrópicos, compuestos esteroides antiinflamatorios, agentes broncodilatadores, agentes cardiotónicos, agentes cardio-antiarrítmicos, metabolitos iónicos y vitaminas solubles en agua. Por lo tanto, se observará que el alcance de aplicación de la antedicha composición de liberación lenta no está limitado a ningún ingrediente activo particular, y que tampoco la acción de liberación retardada se logra sólo con una clase de compuesto terapéuticamente activo, sino que se debe a las propiedades de la nueva composición farmacéutica formada.

Las formas de dosificación unitaria preferidas para la administración de medicamentos de liberación retardada son tabletas y cápsulas. Cuando se desea preparar tabletas que contengan la composición de liberación lenta, se prefiere utilizar un diluyente inerte tal como lactosa o talco, con el fin de lograr la apropiada concentración de composición de liberación lenta dentro de dicha forma de dosificación unitaria. Otros ingredientes tales como aglutinantes para tabletas, agentes auxiliares de granulación, colores y materiales saporíferos, que son bien conocidos en la técnica de formación de tabletas, también pueden ser incluidos en la formulación terminada. Una mezcla para granulación es preparada y

403435



comprimida para formar tabletas de tamaño y forma apropiados, que contienen la cantidad deseada de composición de liberación lenta prolongada con el fin de lograr una liberación lenta del ingrediente activo durante un periodo de tiempo predeterminado.

Cápsulas de liberación lenta pueden ser preparadas cargando la cantidad apropiada de la mezcla para granulación de tabletas arriba descrita, dentro de cápsulas de gelatina de una forma y un tamaño apropiados. Las modificaciones de la formulación de tabletas que se estimen necesarias, por ejemplo para la eliminación del lubricante para tabletas o del aglutinante para tabletas, se puede lograr sin afectar a las propiedades de liberación lenta de la cápsula resultante. Además, la preparación de una mezcla de granulación para tabletas puede no ser requerida, en ciertas circunstancias, para preparar cápsulas de liberación lenta. Por lo tanto, una cápsula de liberación lenta puede contener la mezcla de la cantidad apropiada de la combinación de alcohol alifático superior e hidroxialcoholcelulosa hidratada, tal como se describe aquí, juntamente con un ingrediente activo y un diluyente. El diluyente es necesario para lograr la concentración apropiada de la composición de liberación lenta dentro de la forma de dosificación unitaria. En cuanto a los preparados para tabletas de liberación lenta, el intervalo de

403435



tiempo para la liberación del ingrediente activo en la formulación para cápsulas dependerá de la concentración de la composición de liberación lenta dentro del peso total de la formulación para cápsulas. Por  
5 lo tanto, cuando la formulación para cápsulas contiene 20% (en peso) de la nueva composición de liberación lenta, el ingrediente activo será liberado durante un periodo de cinco horas, pero cuando esta concentración es aumentada a 25% (en peso) el intervalo  
10 de liberación del ingrediente activo es aumentado hasta seis a siete horas y cuando la concentración de la composición de liberación lenta es de 30% (en peso) de la formulación, el intervalo de tiempo para la liberación del ingrediente activo será desde nueve  
15 hasta diez horas.

Quando se desea utilizar la antedicha composición de liberación lenta para terapia en la forma de dosificación de tabletas o cápsulas de liberación lenta prolongada, la frecuencia de administración de  
20 la dosificación unitaria variará con las propiedades del ingrediente activo seleccionado así como también con las necesidades del paciente individual. Por lo tanto, un compuesto proyectado para proporcionar una liberación lenta de un agente hipnótico será administrado  
25 preferiblemente de una sola vez, a la hora de

403435

15 JUN



acostarse, mientras que un compuesto elevador del estado de ánimo psicotrópico será administrado al levantarse. Un compuesto proyectado para producir broncodilatación o vasodilatación periférica puede ser administrado a intervalos apropiados a lo largo del día.

De una manera similar, la duración del periodo de liberación lenta seleccionado dependerá de la naturaleza del ingrediente activo utilizado y del ente que esté siendo tratado. Un preparado proyectado para ser administrado durante las horas en que se está despierto, tendrá comunmente dos dosis distanciadas a intervalos de cinco horas, mientras que un preparado proyectado para ser utilizado para una terapia prolongada durante 24 horas, puede tener tres dosis distanciadas entre sí en aproximadamente ocho horas. En la práctica, las exigencias terapéuticas particulares determinarán la proporción seleccionada que se haya de utilizar.

Una ventaja especial de los presentes medicamentos de acción prolongada consiste en que permite ahora la administración de medicamentos a animales durante la práctica médica veterinaria. Aquí, los problemas de administrar una forma de dosificación sólida son tales que hacen de máxima dificultad el método y, por lo tanto, se evitan medicaciones de acción corta que re

403435



quieran una frecuente administración. La utilización de las formas de dosificación de acción prolongada anteriormente descritas da como resultado un equipaje terapéutico mejorado para el tratamiento de afecciones veterinarias.

5

Los siguientes Ejemplos ilustran el invento pero no se pretende que éste esté limitado por ellos.

10

EJEMPLO 1

En un recipiente apropiado, una parte (en peso) de hidroxietilcelulosa es hidratada con tres partes (en peso) de agua. La mezcla es agitada hasta que se forma una pasta granular. En otro recipiente, tres partes (en peso) de alcohol cetílico son fundidas y se les añaden nueve partes (en peso) de un diluyente, tal como lactosa o talco. El conjunto es granulado a través de un tamiz de acero inoxidable de tamaño de mallas normalizado número 16 (apertura de mallas 1,19 mm).

15

20

Los gránulos de alcohol cetílico son añadidos a la hidroxietilcelulosa hidratada en una proporción de concentración de alcohol cetílico a hidroxietilcelulosa de 3:1. El conjunto es bien mezclado

25

403435

15



5 y se le añade el ingrediente activo seleccionado así como un diluyente adicional con el fin de lograr la composición ponderal apropiada de la formulación, con el fin de permitir la compresión para la formación de tabletas de tamaño y forma apropiados, para lograr la liberación lenta predeterminada de ingrediente ac tivo.

10 Si se desea utilizar una forma de dosificación unitaria de cápsula, la mezcla para granulación antedicha, obtenida antes de la etapa de formación de tabletas, es cargada en cápsulas de tamaño y forma apropiados.

15 Si una liberación prolongada de ingrediente activo desde la tableta se desea durante un periodo de cinco horas, deberá añadirse suficiente cantidad de diluyente de manera que la cantidad total de componentes de alcohol cetílico-hidroxiethylcelulosa sea de 20% (en peso) del peso de la formulación para tabletas o cápsulas, pero si la liberación de ingrediente act ivo se desea a lo largo de un periodo de desde seis 20 hasta siete horas, entonces la combinación antedicha de alcohol cetílico e hidroxiethylcelulosa deberá constituir el 25% (en peso) del peso de la formulación y si se desea que la liberación de ingrediente activo 25 transcurra durante un periodo de nueve hasta diez ho-

403435

15



ras, los componentes combinados antedichos deberán constituir el 30% (en peso) de la formulación respectiva.

5

EJEMPLO 2

Cuando se desea preparar una tableta que contenga nitroglicerina como un ingrediente activo a utilizar en el tratamiento profiláctico contra la angina de pecho, se encontrará deseable la siguiente formulación:

10

15

20

Alcohol cetílico	15,0 % en peso/peso
Hidroxietilcelulosa	5,0 % en peso/peso
Lactosa	45,5 % en peso/peso
Talco	15,0 % en peso/peso
Nitroglicerina 1:10	16,0 % en peso/peso
Talco y estearato de magnesio	
(lubricantes para tabletas)	c.s. para 100,0% en peso/peso.

La tableta de nitroglicerina es preparada del siguiente modo:

25

Etapa 1: Se funde el alcohol cetílico en un

403435

15 JUN 1972



depósito con camisa envolvente de agua equipado con un agitador; se añade la lactosa y se mezcla. Se granula la masa libremente fluyente a través de un tamiz de acero inoxidable número 16 (abertura de mallas 1,19 mm).

5

Etapa 2: Se hidrata la hidroxietilcelulosa con tres volúmenes de agua por cada parte en peso de hidroxietilcelulosa, y se agita hasta que se obtiene una pasta granular.

10

Etapa 3: Se añaden los gránulos procedentes de la etapa 1 a la pasta. Se continúa el mezclado y se añade el talco y el polvo de nitroglicerina. Se mezcla hasta que se obtiene una masa granular uniforme.

15

Etapa 4: Luego los gránulos son secados a 45°C durante 30 minutos y, después de secado, son granulados a través de un tamiz de malla normalizada número 16 (abertura de mallas 1,19 mm).

20

Etapa 5: Los lubricantes para tabletas (estearato de magnesio y talco) son añadidos luego en cantidad apropiada y la mezcla es comprimida para formar tabletas.

Datos de compresión:

25

El peso de las tabletas es de 400 mg.

403435



El tamaño del troquel es de 10 mm. Borde bi  
selado plano.

5 Las tabletas preparadas de la manera antedi-  
cha, cuando son ensayadas "in vitro", presentan la si-  
guiente velocidad de liberación lenta de nitroglice-  
rina.

	<u>Después de</u>	Liberación de nitro glicerina
10		<u>Porcentaje (en peso)</u>
	1 hora en medios gástricos artificiales	8%
	2 horas en medios pancreáticos artificiales	17%
	3 horas en medios pancreáticos artificiales	20%
15	4 horas en medios pancreáticos artificiales	30%
	5 horas en medios pancreáticos artificiales	<u>25%</u>
	Total	100%

20 La concentración de alcohol cetílico y com-  
ponente de celulosa en la formulación para tabletas  
arriba descrita, es de 20% (en peso) del peso de la for-  
mulación. Aumentando la antedicha concentración de al-  
cohol y derivado de celulosa de modo que ésta sea de  
25% (en peso) de la formulación para tabletas, entonces  
25 la liberación de la nitroglicerina desde dicha tableta  
se extenderá durante un periodo de seis a siete horas,

403435



5 y aumentando la antedicha concentración de alcohol y derivado de celulosa en la formulación para que llegue a 30%, la liberación de nitroglicerina desde la tableta se prolongará durante un periodo de nueve a diez horas.

EJEMPLO 3

Alcohol cetílico	18,75 % en peso/peso
Lactosa	40,50 % en peso/peso
10 Hidroxietilcelulosa	6,25 % en peso/peso
Talco	15,00 % en peso/peso
Nitroglicerina 1:10	16,00 % en peso/peso
Lubricantes para tabletas	c.s. para 100,00% en peso/peso

15 Método de preparación: Los métodos descritos en los Ejemplos 1 y 2 son seguidos, para producir una mezcla para granulación de tabletas que luego es comprimida para formar tabletas de tamaño y forma apropiados. La liberación de nitroglicerina desde dicha tableta se realizará a lo largo de un periodo de desde seis a siete ho-  
20 ras. Si la formulación arriba descrita es cargada en cápsulas de gelatina de tamaño y forma apropiados, se observará una liberación lenta prolongada similar de nitroglicerina desde la cápsula ingerida.

25 Por medio de ajuste apropiado de la concentra-

403435



ción de la mezcla de alcohol cetílico e hidroxietilcelu  
losa de modo que su peso combinado constituya 30% del  
peso de la fórmula total, entonces la liberación de nitro  
glicerina será de nueve hasta diez horas.

5

EJEMPLO 4

	Alcohol cetílico	20,00 % en peso/peso
	Aminofilina	73,00 % en peso/peso
10	Hidroxietilcelulosa	5,00 % en peso/peso
	Lubricantes para tabletas, c.s.	para 100,00 % en peso/peso

Método de preparación :

15 Etapa 1: Se funde el alcohol cetílico en un de-  
pósito con camisa envolvente de agua. Se mantiene la masa  
fundida de alcohol cetílico a 60-70°C y se incorpora la ami  
nofilina con agitación. Se granula la masa resultante a  
través de un tamiz de malla normalizada número 16 (abertu  
ra de mallas 1,19 mm). Se endurecen los gránulos secando  
20 a la temperatura ambiente.

Etapa 2: Se hidrata la hidroxietilcelulosa en  
un recipiente apropiado equipado con un mezclador utilizan-  
do dos volúmenes de agua por cada parte en peso de hidro-  
xietilcelulosa.

25

Etapa 3: Se incorpora la mezcla procedente de

403435

15 JUN 1972



la Etapa 1. El tiempo de mezclado total es de tres horas.

5            Etapa 4: Se seca la masa granular resultante procedente de la Etapa 3 a 40°C y se hace pasar a través de un tamiz de malla normalizada número 16 (abertura de mallas 1,19 mm).

10           Etapa 5: Se añade lubricante para tabletas y se comprime para formar tabletas de tamaño y forma apropiados o se carga en cápsulas de gelatina apropiadas.

EJEMPLO 5

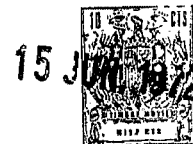
	Alcohol cetílico	14,00 g
	Cloruro de potasio	82,00 g
15	Hidroxietilcelulosa	4,50 g
	Talco	1,50 g

Método de preparación:

20           Etapa 1: A 10 cm<sup>3</sup> de agua a 50°C, contenidos en un recipiente apropiado, equipado con un agitador, se añade la hidroxietilcelulosa. Se mezcla hasta que se forma una masa granular uniformemente hidratada.

25           Etapa 2: A los gránulos de celulosa se añade, con agitación constante, el cloruro de potasio. Se continúa el mezclado hasta que se obtiene una mezcla de grá

403435



nulos uniforme y libremente fluyente.

5            Etapa 3: Se secan los gránulos de cloruro de potasio y celulosa durante 30 minutos a 50°C. Se granulan los gránulos secos a través de un tamiz de acero inoxidable de malla normalizada número 16 (abertura de mallas 1,19 mm).

10           Etapa 4: Se funde el alcohol cetílico en un depósito con camisa envolvente de agua equipado con un agitador eficaz. Se mantiene la masa fundida a 60-70°C y se incorporan los gránulos procedentes de la Etapa 3. Se continúa la agitación hasta obtenerse una masa granular libremente fluyente. Se permite que la masa se enfríe y se granula a través de un tamiz de acero inoxidable de malla normalizada número 16 (abertura de mallas

15           1,19 mm).

Etapa 5: Se lubrican los gránulos con talco y se comprime para formar núcleos.

Datos de compresión de los núcleos.

20           Peso de lo núcleos                    750,0 mg  
            Tamaño del troquel        11 mm. Concavidad profunda

Etapa 6: Los núcleos son luego recubiertos en bandeja utilizando técnicas de recubrimiento normales.

25

403435



EJEMPLO 6

	Alcohol cetílico	10 g
	Hidroxietilcelulosa	5 g
5	Clorhidrato de papaverina	75 g
	Talco	10 g

Método de preparación:

Etapa 1: Se funde el alcohol cetílico en un recipiente con camisa envolvente y se incorpora el clorhidrato de papaverina, se mezcla bien y se granula a través de un tamiz de malla normalizada número 16 (apertura de mallas 1,19 mm). Se seca a la temperatura ambiente.

Etapa 2: Se hidrata la hidroxietilcelulosa con 15 cm<sup>3</sup> de agua y se incorporan los gránulos obtenidos como resultado de la Etapa 1. Se mezcla bien.

Etapa 3: Se granula el conjunto a través de un tamiz de malla normalizada número 16 (apertura de mallas 1,19 mm) y se seca.

Etapa 4: Se comprime para formar tabletas de tamaño y forma apropiados.

EJEMPLO 7

25 Cuando se desea incorporar un compuesto farma-

403435



cológicamente activo en la composición de liberación lenta del Ejemplo I anterior, dicho ingrediente activo puede ser añadido al componente de alcohol o al componente de celulosa o puede ser dividido entre los dos componentes. La incorporación de agente farmacológicamente activo se puede lograr también después de que se haya formado la composición de liberación lenta.

El método particular utilizado para incorporar dicho ingrediente activo dependerá de la naturaleza del compuesto y del tamaño de la carga que sea producida. La cantidad de dicho ingrediente activo a incorporar, dependerá de la respuesta terapéutica que se desee y también del espectro de excreción del compuesto seleccionado. Un compuesto que sea excretado con rapidez requerirá una mayor cantidad a incluir en una forma de dosificación unitaria, que un compuesto que es excretado con lentitud. Sin embargo, estos factores influirán también sobre la distancia entre dosis del régimen diario.

Los siguientes ejemplos de compuestos farmacológicamente activos son particularmente apropiados para ser administrados a seres humanos y animales en la forma de medicaciones de liberación lenta:

Nitroglicerina y otros compuestos de nitrato, agentes vasodilatadores, compuestos de salicilatos y acetilsalicilatos, sustancias antibióticas, drogas de sulfo-



403435

5 namida, compuestos anticolinérgicos, agentes sedantes, tranquilizantes e hipnóticos, medicamentos elevadores del estado de animo psicotrópicos, compuestos esteroides antiinflamatorios, agentes broncodilatadores, agentes cardiotónicos, agentes cardio-antiarrítmicos, metabolitos iónicos y vitaminas solubles en agua.

10 Ejemplos de compuestos farmacológicamente activos particulares y de sus intervalos de concentraciones por forma de dosificación unitaria son los siguientes:

	<u>Ingrediente activo</u>	<u>Intervalo de dosificación de concentración por tableta/cápsula</u>
	Aspirina	324-648 miligramos
	Salicilato de meglumina	324-648 miligramos
15	Sulfato de quinidina	194-324 miligramos
	Clorhidrato de quinidina	194-324 miligramos
	Poligalacturonato de quinidina	194-324 miligramos
	Cortisona	1-5 mg
	Acetato de cortisona	1-5 mg
20	Prednisolona	1-5 mg
	Penicilina sódica	100-500 mg
	Penicilina potásica	100-500 mg
	Eritromicina	100-500 mg
25	Torazina	10-50 mg

403435



5 Para preparar la forma de dosificación unitaria de liberación lenta apropiada, que contenga el ingrediente farmacológicamente activo arriba descrito, cualquier miembro de las clases de compuestos terapéu-  
10 te activos y de los compuestos farmacológicamente activos particulares que arriba se indican, se puede mezclar con una cantidad apropiada de la composición según la reivin-  
15 dicación 1. A esta mezcla se añade una cantidad apropiada de diluyente para proporcionar la concentración prede-  
terminada de 20% hasta 30% (en peso) del peso de la composición de liberación lenta, con el fin de proporcionar el intervalo de tiempo deseado para la liberación del in-  
10 grediente activo. Se pueden utilizar diluyentes tales como talco y lactosa. Se pueden utilizar los métodos de pre-  
15 paración descritos en los Ejemplos 1 hasta 6.

EJEMPLO 8

20 Cuando se desea tratar a un paciente que presente los síntomas de angina de pecho, la composición de liberación lenta obtenida como resultado de los Ejemplos 2, 3, 6 y 7 es administrada oralmente dos o tres veces por día dependiendo de la gravedad de la enfermedad o afección.

25 Cuando se desea obtener una broncodilatación en seres humanos y animales, el preparado de liberación len-

403435

15 JUN 1972



ta obtenido como resultado de los Ejemplos 4 a 7 es administrado oralmente de dos a tres veces por día.

5 Cuando se desea proporcionar un suplemento de ión potasio para seres humanos o animales, el preparado de liberación lenta obtenido como resultado de los Ejemplos 5 y 7 es administrado dos a tres veces al día.

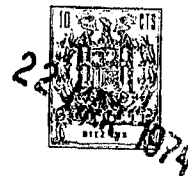
EJEMPLO 9

10 En lugar del alcohol cetílico utilizado según se describe en los Ejemplos 1 a 7, éste puede ser sustituido, en una cantidad equivalente, por uno cualquiera de los alcoholes alifáticos superiores que tienen de 8 a 18 átomos de carbono en longitud de cadena, y mezclas de estos. Alcoholes alifáticos superiores tales como alcohol ceto-estearílico pueden sustituir en cantidades iguales al alcohol cetílico arriba descrito. Entre el grupo de alcoholes alifáticos superiores, se encontrará que el alcohol laurílico, el alcohol miristílico y el alcohol estearílico son alcoholes particularmente deseables alternativos del alcohol cetílico arriba descrito.

20 En lugar de la hidroxietilcelulosa arriba descrita, ésta puede ser sustituida, en cantidades iguales, por hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y mezclas de éstas.

25

403435



Cuando se utilizan los componentes alternativos arriba descritos, la proporción de alcohol alifático superior a hidroxialcoholcelulosa permanece entre 2:1 y 4:1, siendo la proporción óptima la de 3:1 (en peso).  
5 El resto de las etapas de preparación son idénticas a las descritas para los preparados que contienen alcohol cetílico e hidroxietilcelulosa en los Ejemplos 1 a 7 anteriores.

10 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la Gran Bretaña, el 3 de Junio de 1971, bajo el Nº 18839/71 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

#### REIVINDICACIONES

20

25 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

403435



1ª.- Método para la preparación de una composición farmacéutica de liberación lenta que comprende un alcohol alifático superior seleccionado del grupo que consiste en alcoholes alifáticos con la fórmula ROH, en que  
5 R es un grupo alcohilo que tiene de 8 a 18 átomos de carbono en longitud de cadena, alcohol cetó-estearílico y mezclas de éstos, y un compuesto de hidroxialcoholcelulosa seleccionado del grupo que consiste en hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y mezclas de éstos, encontrándose la proporción de dicho alcohol alifático a dicho compuesto de celulosa dentro del  
10 margen de desde 2:1 hasta 4:1 partes en peso, comprendiendo dicho método las operaciones de: a) fundir dicho alcohol alifático superior; b) granular dicho alcohol alifático a través de un tamiz de malla normalizada número  
15 16 (abertura de mallas 1,19 mm); c) hidratar dicha hidroxialcoholcelulosa con dos a tres volúmenes de agua por cada parte en peso de compuesto de celulosa; d) granular dicho compuesto de celulosa hidratada a través de un tamiz de malla normalizada número 16 (abertura de mallas  
20 1,19 mm); e) mezclar el granulado de la etapa b) con el granulado de la etapa d); y f) secar la mezcla para obtener la composición farmacéutica de liberación lenta formada.

25

2ª.- Método para la preparación de una com

403435<sup>22</sup>



posición farmacéutica de liberación lenta.

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

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

22 MAR. 1974

Madrid,

P. A.


Alberto de Azavedo  
Por Poder

10

15

20

25

  
13.3.74

EAS.-