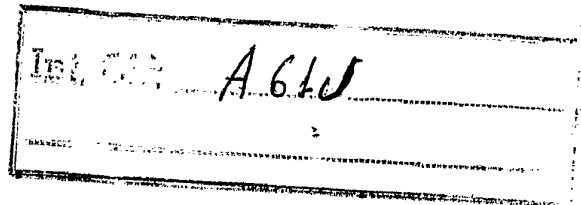


20  1974

428 171

P.- 58.038

F 001/Cas 6. Espagne



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de CHOAY S.A.
entidad francesa

establecida en 48 avenue Théophile Gautier, 75782
París Cedex 16, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE FABRICACION DE COMPRIMIDOS"
(Clase Internacional A61j)

20.100.1974

La presente invención se refiere a nuevos comprimidos que contienen en su masa microcápsulas retardantes, y al procedimiento de fabricación de tales comprimidos.

5 La industria farmacéutica ha tratado desde hace tiempo de resolver el problema de la prolongación de la duración del efecto de los medicamentos, principalmente cuando la duración de la acción de estos es breve, así como el problema del acondicionamiento en un mismo comprimido de dos sustancias o de dos mezclas de sustancias incompatibles entre sí, en el caso en que hay interés en administrarlas en asociación.

10 Así, se ha propuesto resolver este doble problema por realización de comprimidos de "capas múltiples", es decir comprimidos en los que varias sustancias medicinales se reparten en capas diferentes, superpuestas por compresiones sucesivas.

15 Los comprimidos de capas múltiples puestos a punto con el fin de constituir formas de acción prolongada, están constituidos por varias capas superpuestas (tres, lo más a menudo), cada una de las cuales tiene una composición tal que deja en libertad los medicamentos a intervalos de tiempo más o menos espaciados. Cuando los comprimidos de capas múltiples están destinados a separar constituyentes activos incompatibles entre sí, po-

20 188-107



seen generalmente tres capas: una capa central delgada de sustancia inerte que separa dos capas de espesor más grande que contienen los medicamentos incompatibles.

5 Sin embargo, los comprimidos de capas múltiples conocidos que constituyen formas "retardadas", es decir formas de acción progresiva en el tiempo, presentan el inconveniente de no asegurar un desprendimiento suficientemente regular, progresivo y programado en el tiempo, del constituyente activo.

10 Esta es la razón por la que se ha tratado de poner a punto otras formas que aseguren una acción prolongada en el tiempo: por esto se han propuesto las microcápsulas.

15 Las microcápsulas están constituidas por partículas elementales de pequeñas dimensiones (de algunas micras a algunos milímetros) en estado sólido o líquido, revestidas de una película protectora que constituye un "micro-embalaje" y que es susceptible de ser destruida, por ejemplo por una acción mecánica o bioquímica cualquiera, en el momento en que se desea utilizar la sustancia "microembalada", o cuya estructura es tal que
20 constituye una pared a través de la cual se libera progresivamente la sustancia activa.

25 La película protectora de revestimiento de las partículas elementales se obtiene, bien por procedimien-



20.10.1974

5 tos de encapsulamiento químicos, o por procedimientos
de encapsulación mecánicos. Las paredes de las micro-
cápsulas destinadas a ejercer una acción progresiva,
prolongada en el tiempo, obtenidas por los diversos pro-
cedimientos conocidos, permiten la liberación controla-
da del contenido de la cápsula; en particular, se pue-
de regular la velocidad de difusión hacia el exterior
del producto encapsulado por diferentes técnicas, y par-
ticularmente confiriendo a la pared de revestimiento un
10 espesor más o menos importante, y, sobre todo, una mi-
cro porosidad determinada.

15 Sin embargo, estas microcápsulas son construc-
ciones relativamente frágiles, que hasta ahora se había
renunciado a poner en forma de comprimidos, que sin em-
bargo es una forma de administración de empleo cómodo,
que permite reducir el volumen a administrar; en efecto,
en el curso del proceso de mezcla con coadyuvantes de
compresión, o eventualmente con otras sustancias asocia-
das, se produce una abrasión de las microcápsulas que
20 deteriora la capa exterior de estas últimas y conduce a
una destrucción más o menos parcial de la microcápsula,
y por tanto de la calidad del efecto retardante buscado.
Además, la compresión directa de las microcápsulas, se
trate o no de un revestimiento de doble núcleo, tiene por
25 efecto el destruir su estructura exterior e interior, y



hacer perder toda su acción al comprimido obtenido.

Esta imposibilidad de efectuar en condiciones satisfactorias la compresión de microcápsulas conservando la integridad de las mismas, ha conducido a presentar las microcápsulas en forma de sellos; esta forma farmacéutica, si bien conserva la integridad de las microcápsulas, es decir si bien asegura una liberación programada en el tiempo de una sustancia activa sin alteración de las microcápsulas, presenta no obstante el inconveniente de ser un formato que puede ser de tamaño importante, y por ello difícil de tragar, y no es conveniente cuando se pueden asociar las microcápsulas con otra u otras varias sustancias activas; en efecto, ésto no sólo implica el empleo de sellos de formato muy grueso, sino que además la operación que consiste en mezclar las microcápsulas con otros principios activos granulados tiene un efecto abrasivo, debido al rozamiento de unas cápsulas contra otras; la erosión resultante de las microcápsulas tiene como efecto el modificar indeseablemente su efecto retardante.

Por consiguiente, la presente invención tiene por objeto proporcionar nuevos comprimidos que contienen en su masa microcápsulas retardantes, que responden mejor a las necesidades de la práctica que las formas retardadas antes conocidas, particularmente porque permi-



ten el empleo de microcápsulas que constituyen formas de acción prolongada óptimas, al permitir el desprendimiento progresivo, de manera controlada, regular y programada en el tiempo, de los constituyentes activos, permitiendo al mismo tiempo una reducción importante de las dimensiones de las presentaciones farmacéuticas que incluyen microcápsulas.

La presente invención tiene por objeto nuevos comprimidos que contienen en su masa microcápsulas retardantes, caracterizados porque están constituidos por asociación de varias capas superpuestas, de las que la capa intermedia está constituida esencialmente por microcápsulas que contienen una sustancia activa, mientras que las capas exteriores, que también pueden contener eventualmente sustancias activas idénticas o diferentes y que presentan una composición usual para la realización de comprimidos, constituyen medios de protección de las microcápsulas de la capa intermedia, particularmente frente al choque de la compresión.

Según un modo ventajoso de realización del objeto de la invención, los comprimidos según la invención muestran una dureza del orden de 10 a 20 kg sobre su superficie, y del orden de 8 a 16 kg sobre los bordes.

Según otro modo ventajoso de realización del objeto de la invención, la relación entre la suma del espesor de las capas exteriores y el espesor de la capa in



termedia que contiene las microcápsulas, está comprendida ventajosamente entre 0,8 y 4, y preferiblemente entre 1 y 2,4.

5 La presente invención tiene también por objeto un procedimiento de fabricación de comprimidos que contienen en su masa microcápsulas retardantes, caracterizado por realizar, en una máquina de fabricación de comprimidos, una primera capa exterior, que comprende esencialmente excipientes y eventualmente sustancias terapéuticas activas, someterla a un ligero apisonado, por simple enrase por ejemplo, realizar una capa interior su-
10 perpuesta sobre la primera capa exterior, y constituida esencialmente por microcápsulas, que contiene una sustancia activa, capa interior que se somete a un ligero
15 apisonado, por simple enrase por ejemplo, y por realizar una segunda capa exterior, cuya composición es idéntica a la de la primera capa exterior, o diferente de la misma, que se superpone sobre la capa interior de microcápsulas, y someter después las capas superpuestas a una
20 compresión en la máquina de fabricación de comprimidos, que ejerce una fuerza de compresión apta para obtener comprimidos cuya cohesión es suficiente para asegurar una
25 disgregación del comprimido conforme a las condiciones requeridas por la Farmacopea Francesa (Edición nº 8, página 325).



Según un modo ventajoso de realización del procedimiento conforme a la presente invención, las microcápsulas que contienen la sustancia activa están asociadas, en la capa intermedia, con un excipiente que favorece el deslizamiento de las microcápsulas.

Poniendo en práctica el procedimiento según la presente invención se obtienen comprimidos en los que las microcápsulas contenidas en la capa intermedia no se han deteriorado en el proceso de compresión, gracias a la presencia de capas exteriores de un espesor suficiente, que protegen por ambos lados a la capa intermedia.

Los ensayos efectuados en la invención han conducido a establecer que, para un espesor de la capa intermedia comprendido entre 0,6 y 3 mm, y preferiblemente comprendido entre 1 y 2 mm, el espesor de cada una de las capas exteriores debe estar comprendido entre 0,8 y 2 mm, y preferiblemente entre 1 y 1,2 mm.

Los comprimidos obtenidos según la presente invención reúnen las ventajas asociadas a la presentación en forma de comprimidos, que permite la administración de sustancias activas en un pequeño volumen, y las ventajas de las microcápsulas, es decir un desprendimiento de una o varias sustancias activas de manera programada en el tiempo.



20

La puesta en práctica del procedimiento según la presente invención comprende, ventajosamente, las operaciones siguientes:

1. Se prepara una composición destinada a formar las capas exteriores del comprimido final. Esta composición está constituida esencialmente por excipientes a los que eventualmente pueden añadirse sustancias activas; los excipientes comprenden, ventajosamente, un excipiente de carga apropiada, por ejemplo una alfa-celulosa microcristalina tal como la conocida con la denominación comercial de "AVICEL PH 102" (vendida especialmente por la Sociedad SEPIC), asociada con almidón de trigo y un lubricante, por ejemplo una mezcla de ésteres mono-, di- y tri-palmito esteáricos de glicerina, tal como el que se vende con la denominación comercial de "PRECIROL" (por los Establecimientos GATTEFOSSE). Se pueden introducir en una composición tal sustancias activas incompatibles con las contenidas en las microcápsulas, o sustancias activas de acción inmediata, contrariamente a las sustancias activas contenidas en las microcápsulas, cuya acción está programada en el tiempo, o incluso sustancias activas cuya acción se ejerce a un nivel del



- 5 tracto gastro-intestinal diferente a aquél en que se ejerce la acción de las sustancias contenidas en las microcápsulas. Esta composición se pone en forma de gránulos que se calibran a una granulometría idéntica a la de las microcápsulas, para que el deslizamiento en la máquina de fabricar comprimidos sea idéntico para las dos composiciones.
- 10 2. Se prepara una composición destinada a formar la capa intermedia del comprimido final, por asociación de microcápsulas que contienen la sustancia activa con un excipiente de carga que favorece el deslizamiento y que facilita la desintegración y, por consiguiente, la disgregación de los comprimidos.
- 15 3. La mitad de la cantidad de la composición preparada en 1 se introduce en la matriz de la máquina de fabricación de comprimidos, en la que se somete a una ligera compresión del punzón justamente suficiente para enrasar esta primera capa exterior.
- 20 - Después del enrasado de la primera capa exterior, se superpone sobre esta última la composición preparada en 2, a la que se hace experimentar una ligera compresión del punzón justamente suficiente para efectuar el enrase.
- 25 - Sobre la capa de microcápsulas se superpone una

20 200.



segunda capa exterior, constituida por la otra mi
tad de la composición preparada en 1.

5 - El conjunto de las tres capas superpuestas se
comprime después en la máquina de compresión, ba-
jo una fuerza de compresión que es función, en par
ticular, de la naturaleza de los productos a com-
primir, con vistas a la obtención de un comprimido
cuya dureza, medida en un aparato de STOKES, puede
10 variar de 8 a 13 kg sobre la superficie y de 4 a 6
kg sobre los bordes; la dureza así obtenida es su
ficiente, desde el punto de vista del acondiciona-
miento farmacéutico, conservando al mismo tiempo
la integridad de las microcápsulas.

15 Los comprimidos son, ventajosamente, com-
primidos planos y biselados, del orden de 11 mm de
diámetro, cuyo peso final está comprendido entre
0,360 y 0,660 g, y cuyo espesor final total está
comprendido entre 3,3 y 5,65 mm, estando compren-
dido el espesor de cada una de las capas exteriores
20 entre 0,8 mm y 2 mm, para un espesor de la capa in
termedia del orden de 0,6 a 3 mm, y preferiblemen-
te está comprendido entre 1 y 2 mm.

Además de las disposiciones que anteceden, la in-
vención comprende también otras disposiciones, que se dedu-
25 cen de la descripción que sigue.

20.33.



5 La invención considera particularmente los nue
vos comprimidos según las disposiciones anteriores, así
como los medios propios para su realización, y para la
puesta en práctica de los procedimientos de fabricación
de estos nuevos comprimidos.

La invención podrá comprenderse mejor con ayu-
da del complemento de la descripción que sigue, que se re-
fiere a ejemplos de realización de los nuevos comprimidos
según la invención.

10 Ha de entenderse bien, sin embargo, que estos
ejemplos se dan únicamente a modo de ilustración del ob-
jeto de la invención, para la que no constituyen en modo
alguno una limitación.

15

EJEMPLO 1

20

1º. -Se prepara una composición destinada a formar las ca
pas exteriores del comprimido final, por mezcla de los
constituyentes siguientes en las proporciones concretadas
a continuación:

25

Constituyentes activos

Hesperidina-metil-chalcona	0,065 g
Aspirina	0,100 g
4-cloro-1-deshidro-metiltestoste- rona	0,00165 g

10.8.74

20 230.



Excipientes:

5 Lubricante tal como, por ejemplo, la mezcla de ésteres mono-, di- y tripalmitoesteáricos de glicerina, conocido en particular con la denominación comercial de "PRECIROL" 0,00175 g

Almidón de trigo 0,050 g

10 Excipiente de carga tal como, por ejemplo, alfa-celulosa microcristalina conocida con la denominación comercial de "AVICEL PH 102", c.s.p. 0,260 g

15 Esta mezcla se pone en forma de gránulos calibrados con una granulometría idéntica a la de las microcápsulas, de manera que el deslizamiento de esta composición sea idéntico, en la máquina de formación de comprimidos, a la de las microcápsulas; en la práctica, los

20 gránulos obtenidos tienen una granulometría inferior a 1000 micras.

2º- Se prepara una composición destinada a formar la capa intermedia del comprimido final, por mezcla de los constituyentes siguientes, en las

25 proporciones concretadas a continuación:

20 AGO 1974



Constituyente activo

Microcápsulas que contienen clorhidrato de papaverina, en proporción de 0,097 g.

5 Excipiente de carga que favorece el deslizamiento, tal como el "AVICEL PH 102", por ejemplo, c.s.p. 0,140 g.

3º- a) Se colocan en la matriz de la máquina de formación de comprimidos 0,130 g de la composición descrita en 1º, y se somete a un apisonado, por ejemplo por enrasado, con ayuda de medios apropiados tales como el punzón de la máquina por ejemplo, pero sin embargo sin conferir a este último una fuerza de compresión.

15 b) Sobre la capa exterior realizada de este modo se superpone la composición descrita en 2º, y se somete igualmente a un apisonado, por ejemplo por enrase con ayuda de medios apropiados, tales como el punzón de la máquina, de tal modo que el punzón no ejerza más que la fuerza de compresión debida a su propio peso.

20 c) Se superponen sobre la capa de microcápsulas 0,130 g de la composición descrita en 1º.

25 d) La composición de capas múltiples así obtenida, constituida por una capa intermedia de microcápsulas protegida por dos capas exteriores,

20 100. 1074

5 se somete a una fuerza de compresión apropiada en la máquina de formación de comprimidos, de manera que se obtengan comprimidos de una dureza suficiente para ser farmacéuticamente satisfactorios, permitiendo al mismo tiempo una desintegración conforme a las normas establecidas en la "Farmacopea Francesa", y conservando el desprendimiento programado de los constituyentes ac tivos.

10 El comprimido obtenido según el modo operatorio que acaba de describirse es un comprimido plano, biselado, de 11 mm de diámetro, de 3,8 mm de espesor final, y de 0,400 g de peso final, que se deshace o desintegra en 35 minutos; el espesor de cada una de las capas exteriores de 15 1,07 mm mientras que el espesor de la capa de microcápsulas es de 1,65 mm.

La dureza de este comprimido, medida en el aparato de Stokes, es de 10 kg sobre su superficie y de 5 kg sobre los bordes.

20 El comprimido según la presente invención que se acaba de describir realiza la liberación inmediata de los agentes terapéuticos contenidos en sus capas exteriores, y la liberación programada, durante un tiempo prolongado, que llega hasta 8 horas, de la papaverina contenida en las mi cro cápsulas de la capa intermedia; esta realización presen 25

20 AGO 1974



5 ta un interés particular en el caso de medicamentos cuya acción terapéutica es fugaz, como es el caso de la papaverina, ya que permite una liberación progresiva de la papaverina en el organismo, y el mantenimiento en éste de un nivel constante del medicamento. La aplicación de la nueva forma farmacéutica según la presente invención a la administración de otros medicamentos cuya acción terapéutica es fugaz, tales como la adrenalina, la trinitrina, presenta un interés fundamental.

10 También presenta un gran interés en el caso en que se desee administrar una sustancia de la que se quiere mantener un nivel regular en el organismo durante un tiempo prolongado, sin tener que multiplicar las tomas o administrar dosis demasiado importantes; este es
15 el caso, por ejemplo, de sustancias hipnóticas o de acción tranquilizante.

20 La forma de administración según la presente invención es también particularmente interesante porque permite la asociación de las microcápsulas a otras sustancias terapéuticas, y particularmente porque permite la asociación de dos o varias sustancias cuyas acciones se completan o se potencian, como es el caso por ejemplo de la asociación de un producto retardante y de un producto no retardante, de la asociación de un hipnótico
25 de acción inmediata con un hipnótico de acción retardada, etc.



EJEMPLO 2

Además del "AVICEL PH 102", descrito en el Ejemplo 1, se han experimentado otros excipientes en asociación con las microcápsulas de la capa intermedia que contienen un constituyente activo, tal como el clorhidrato de papaverina como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Se ha estudiado la efectividad de estos excipientes. El criterio de efectividad elegido en el estudio que se describirá a continuación está constituido por el tiempo de liberación in vitro del clorhidrato de papaverina microencapsulado, en función del excipiente asociado a las microcápsulas. Este estudio ha hecho aparecer en primer lugar el papel del excipiente, que efectúa una acción complementaria de protección de las microcápsulas, que impide que estas últimas se peguen y se aplasten en el curso del proceso de preparación de los comprimidos, lo que tendría como resultado el alterar el efecto retardante.

En segundo lugar ha mostrado la importancia de la elección del excipiente, que no debe estar dotado de una adhesividad demasiado grande que pudiera conferir a las microcápsulas una cohesión demasiado grande al ser comprimidas, impidiendo así una desintegración

10
20 AGO. 1974

satisfactoria; por el contrario, la elección del excipiente debe dirigirse a sustancias que favorezcan la desintegración.

5 En el estudio que se describe a continuación se compara el tiempo de liberación in vitro del clorhidrato de papaverina microencapsulado asociado a diferentes excipientes, a saber:

- I. "AVICEL" + almidón de trigo
- II. Almidón de maíz
- 10 III. Alginato
- IV. Polioxietilenglicol (POEG) + "AVICEL"

El ensayo de liberación del clorhidrato de papaverina consiste en colocar la muestra en un aparato de desintegración del tipo descrito en la Farmacopea Americana, Edición XVIII, y en simular el paso progresivo del medio gástrico al medio intestinal a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Las composiciones de los medios gástrico e intestinal son las descritas en las páginas 1026 y 1027, respectivamente, de esta Farmacopea. El medio gástrico está ajustado a pH 1,6 y el medio intestinal está ajustado a pH 5,0, pero no contiene pancreatina, que es inactiva a este pH. La muestra se sumerge durante la primera hora en un baño constituido únicamente por el medio gástrico a 37°C . Cada hora se retira la mitad del volumen del baño para su dosificación y se sustituye por un volumen

15

20

25

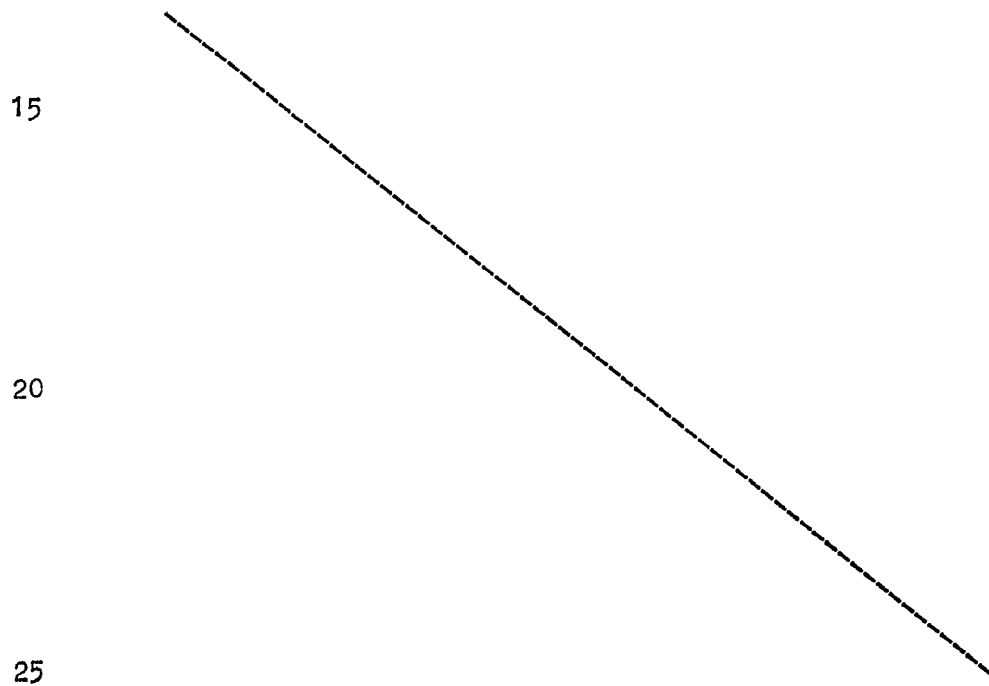


20 AGO. 1974

igual de medio intestinal.

Los resultados obtenidos con estos diferentes excipientes se comparan por otro lado con el tiempo de liberación del clorhidrato de papaverina microencapsulado asociado a "AVICEL" en comprimidos normalizados (es decir, fabricados según los métodos usuales en farmacotecnia para la obtención de comprimidos clásicos que no son de capas múltiples; en el resto del texto, la expresión "comprimidos normalizados" se emplea siempre en este sentido).

Los resultados de este estudio se indican en la Tabla I siguiente, así como en la Figura anexa.



5
10
15
20
25

TABLA I

Tiempo de liberación in vitro del clorhidrato de papaverina microencapsulado. Comparación con comprimidos normalizados y con microcápsulas solas. Incidencia de la naturaleza de los excipientes.

% de papa verina	Microcápsulas solas	Comprimidos normalizados de "AVICEL" Curva S	Comprimidos de capas múltiples según la invención			
			AVICEL + almidón Curva I	Almidón de maíz Curva II	Alginato Curva III	POEG + AVICEL Curva IV
25	2 h 25'	0h 30'	0h 40'	1h 15'	1h 35'	2h 00'
50	6 h 00'	1h 00'	2h 00'	2h 25'	1h 45'	3h 15'
75	más de 10 h	1h 40'	3h 00'	3h 50'	4h 05'	4h 30'
90	"	2h 15'	5h 00'	5h 15'	5h 30'	7h 00'
100	"	2h 30'	8h 00'	8h 00'	más de 8h	más de 8 h

20





La figura anexa representa las curvas correspondientes a la Tabla I, a saber:

5 - La curva S corresponde a los comprimidos de tipo normalizado, es decir a los comprimidos constituidos por microcápsulas que contienen clorhidrato de papaverina, fabricados, como se ha indicado anteriormente, según los métodos usuales en farmacotecnia para la obtención de comprimidos clásicos sin capas múltiples.

10 - Las curvas I a IV se refieren a los comprimidos de capas múltiples según la invención, en las que

Curva I: el constituyente activo de la capa intermedia está asociado con "AVICEL" y almidón de trigo.

15 Curva II: el constituyente activo de la capa intermedia está asociado a almidón de maíz.

Curva III: el constituyente activo de la capa intermedia está asociado a alginatos.

Curva IV: el constituyente activo de la capa intermedia está asociado a "AVICEL PH 102" y polioxietilenglicol.

20 La Tabla I anterior, lo mismo que las curvas de la figura anexa, pone de manifiesto de manera muy clara la acción retardante prolongada y progresiva en el tiempo de los comprimidos que contienen microcápsulas; además, se pone también de manifiesto la superioridad de
25 ciertos excipientes (particularmente el "AVICEL PH 102"



20 AGO 1974

+ polioxietilenglicol).

EJEMPLO 3

5 Con las composiciones descritas en el Ejemplo
 1, y empleando el procedimiento descrito en el mismo
 Ejemplo, se han preparado comprimidos de pesos diferen-
 tes que presentan diversos espesores de capas, y parti-
 cularmente:

10 Comprimidos B:

Diámetro	11 mm
Peso	0,660 g
Espesor total	6,20 mm
Capa intermedia (mi- crocápsulas)	1,67 mm
Capas exteriores, ca da una	2,25 mm

15

Comprimidos C:

Diámetro	11 mm
Peso	0,270 g
Espesor total	2,90 mm
Capa intermedia (mi- crocápsulas)	1,68 mm
Capas exteriores, ca da una	0,61 mm

20

25



20 ABO. 1974

Después se ha estudiado el tiempo de liberación in vitro del clorhidrato de papaverina microencapsulado, en función del espesor respectivo de las dos capas exteriores y de la capa intermedia.

5

En la Tabla II que sigue se muestran los tiempos de liberación,

10

- en el caso de los comprimidos B anteriores (columna 7)
- en el caso de los comprimidos C anteriores (columna 5), comparándolos con el tiempo de liberación del clorhidrato de papaverina obtenido

15

- por un lado con microcápsulas sólo que contienen clorhidrato de papaverina (columna 2),
- por otro lado, con comprimidos de tipo normalizado, es decir comprimidos constituidos por microcápsulas que contienen clorhidrato de papaverina realizados según los métodos usuales para la obtención de comprimidos clásicos sin capas múltiples (columna 3)

20

- y en tercer lugar, con una asociación de los constituyentes citados en el Ejemplo 1, en forma de una simple mezcla, y no en forma de comprimidos de capas múltiples según la presente invención (columna 4).

25



20 AGO. 1974

5

10

15

20

25

TABLA II

tiempo de liberación in vitro de clorhidrato de papaverina microencapsulado.
Incidencia del espesor de las capas.

Tanto por % de pa- paverina. ClH libe- rado	Microcáp- sulas sólas más de 10h " "	Compri- midos nor- malizados	Asociación no compri- mida	Comprimidos de capas múltiples se- gún la invención.		
				Capa exte- rior 0,6 mm	Capa exterior 2,25 mm	
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
25%	2h 25'	0h 30'	1h 00'	0h 35'	0h 40'	0h 50'
50%	6h 00'	1h 00'	2h 20'	1h 15'	2h 00'	2h 00'
75%	más de 10h	1h 40'	5h 00'	2h 15'	3h 00'	3h 00'
90%	"	2h 15'	8h 00'	3h 30'	5h 00'	5h 00'
100%	"	2h 30'	10h 00'	4h 00'	8h 00'	8h 00'



1º Columna relativa a las microcápsulas sólas:

Se trata del estudio del tiempo de liberación in vitro del clorhidrato de papaverina para las microcápsulas tal cual están. Se advierte que, a partir de 10 horas, la liberación de papaverina es extremadamente lenta.

2º Columna relativa a los comprimidos normalizados:

Se trata de comprimidos que han sido sometidos a una compresión clásica. En este caso, en el curso de la compresión, las microcápsulas de la capa superficial sufren un deterioro que les da un aspecto en cierto modo "parafinado", en el curso del proceso de compresión, lo que impide la humectación necesaria para la desintegración.

Para permitir efectuar el ensayo de liberación del clorhidrato de papaverina, los comprimidos han tenido que romperse a mano para permitir la desintegración y la dosificación in vitro: los resultados obtenidos indican que no hay retardo en la liberación y que los microgránulos encapsulados han sido deteriorados por la compresión.

3º Columna relativa a la asociación no comprimida:

Este estudio ha demostrado la incidencia de los excipientes y de otras sustancias asociadas eventuales en el tiempo de liberación de la papaverina. Se

20 AGO 1974

ha podido comprobar que las demás sustancias que entran en la composición de la especialidad disminuyen el tiempo de liberación de la papaverina (compárense las columnas 2 y 4).

5 Es necesario, pues, comparar los resultados obtenidos con los comprimidos de capas múltiples según la invención con los obtenidos con la asociación de las microcápsulas y de los demás excipientes (comparación de las columnas 5, 6 y 7 con la columna 4).

10 El estudio de los elementos antedichos conduce a la conclusión de que el espesor de las capas exteriores no ha de ser inferior a 0,8 mm; ha de estar comprendido entre 0,8 y 2, y preferiblemente entre 1 y 1,2 mm.

15 Para las fuerzas de compresión tales como las empleadas, es decir, que conducen a una desintegración del comprimido según las condiciones de la Farmacopea Francesa, la parte superficial de la capa intermedia, es decir alrededor de 0,2 mm de cada lado de esta capa intermedia, se deteriora en el momento de la compresión por
20 capas exteriores que van, como se ha indicado anteriormente, de 0,8 a 1,07 mm.

 Por lo tanto, la capa intermedia tendrá ventajosamente un espesor comprendido entre 0,6 mm y 3 mm, y
25 preferiblemente entre 1 y 2 mm.



EJEMPLO 4

Se han comprobado las características principales de los comprimidos según la invención, y particularmente:

5

- su dureza
- su velocidad de desintegración
- los tiempos al cabo de los cuales el principio activo se libera del comprimido,

10

con comprimidos fabricados en máquinas industriales de tipo LAYER-PRESS realizadas por la Sociedad MANESTY, siendo la siguiente composición de estos comprimidos:

15

- . Capas exteriores de almidón de maíz STARX 1500 0,06 g
- Colorante: cochinilla 0,0005 g
- "AVICEL PH 102", c.s.p. 0,600 g

20

- . Capa intermedia de microcápsulas de clorhidrato de papaverina 0,112 g
- Polioxietilenglicol 4000 0,05 g
- "AVICEL PH 102"/almidón (gránulos) c.s.p. 0,400 g

haciéndose variar:

25

- la velocidad de rotación de la máquina de 600 comprimidos por minuto a 1400 comprimidos por minuto;

20 AGO 1974

- la presión del compensador, es decir la presión que compensa la presión ejercida sobre los punzones superiores, de 2,8 toneladas a 4 toneladas.

5 Los ensayos se han realizado empleando cuatro fracciones, o sublotes, numeradas de I a IV, de un mismo lote de fabricación, el lote 74056 PP, correspondiendo cada una de estas fracciones a uno de los parámetros que se hacen variar, y que se han citado anteriormente.

10 Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla III siguiente, de la que se deduce que los comprimidos según la presente invención presentan una gran dureza y una gran cohesión, al mismo tiempo que se desintegran rápidamente.

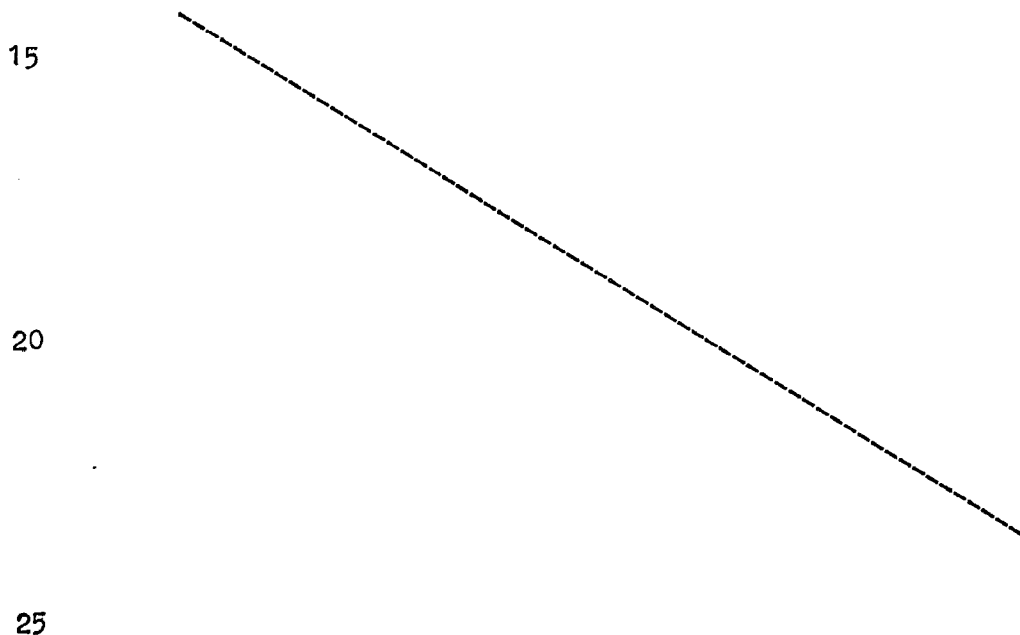


TABLA III

COMPRIMIDOS DE CAPAS MÚLTIPLES QUE CONTIENEN MICROCAPSULAS RE-
TARDANTES SEGUN LA INVENCIÓN.

Frac- ciones	Peso uni- tario	Espe- sor mm	Veloci- dad rpm	Presión en el Compen- sador	Dureza en los bordes	Dureza en las caras	Desinte- gración	25% de P.A. liberado en:	50% de P.A. liberado en:	75% de P.A. liberado en:
I	1,05 g	5,8	600	3 t	≥ 13 k	14,5 k	30"	2 H 45	5 H	7 H 15
II	1,12 g	5,8	800	4 t	≥ 15 k	19 k	1,7"	2 H 30	4 H 30	8 H
III	1,09 g	5,7	1000	4 t	≥ 16 k	19,5 k	46"	2 H 30	3 H 45	5 H
IV	1,09	5,6	1400	2,8 t	≥ 14 k	17 k	1"	2 H	5 H 45	8 H

Compresión realizada en máquina "Manesty" tipo Layer-press-
Funzones de 16 mm planos biselados

P.A. = Principio activo = Clorhidrato de papaverina microencapsulado

20 AGO. 1974



20 NOV 1974

De la descripción que antecede se deduce que la presente invención permite obtener nuevos comprimidos que contienen en su masa microcápsulas retardantes, que presentan ventajas importantes con relación a la técnica anterior, y en particular la de permitir la administración, en un pequeño volumen, de una o varias sustancias activas cuya liberación en el organismo está programada.

Si bien esto se deduce de lo que antecede, la invención no se limita en modo alguno a estos modos de puesta en práctica, de realización y de aplicación que se acaban de describir de modo más explícito anteriormente; por el contrario, comprende todas las variantes que pueda imaginar un experto en la técnica, sin apartarse del campo ni del alcance de la invención. En particular, se comprenderá fácilmente que, aunque los Ejemplos que se han dado en lo anterior se refieren a la liberación programada en el tiempo de la papaverina, sólo se trata de un ejemplo de realización que da resultados óptimos, entendiéndose que también otros medicamentos microencapsulados puestos en la forma según los principios de la presente invención dan resultados igualmente satisfactorios. Asimismo, el empleo de los comprimidos de capas múltiples que contienen microcápsulas en su masa puede extenderse a otros campos distintos de la te-



rapéutica (liberación progresiva de insecticidas, desinfectantes, materias colorantes, etc, por ejemplo).

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 12 de Julio de 1973, bajo el N^o 73 25 531, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

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 que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1^a.- Procedimiento de fabricación de comprimidos que contienen en su masa microcápsulas retardantes, caracterizado por realizar, en una máquina de fabricación de comprimidos, una primera capa exterior, que comprende esencialmente excipientes y eventualmente sustancias terapéuticamente activas, someterlas a un ligero api

25

27-6-75



sonado, por simple enrasado por ejemplo, realizar una capa interior superpuesta sobre la primera capa exterior, constituida esencialmente por microcápsulas que contienen una sustancia activa, someter dicha capa interior a un ligero apisonado, por simple enradado por ejemplo, y realizar una segunda capa exterior, cuya composición es idéntica a la de la primera capa exterior o diferente de ella, superponerla sobre la capa interior de microcápsulas, y someter después de las capas superpuestas a una compresión en la máquina de fabricación de comprimidos, que ejerce una fuerza de compresión apta para dar lugar a comprimidos cuya cohesión es suficiente para asegurar la desintegración del comprimido según las condiciones requeridas por la Farmacopea Francesa.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque las microcápsulas que contienen una sustancia activa están asociadas, en la capa intermedia, a un excipiente que favorece el deslizamiento de las microcápsulas.

3ª.- Procedimiento de fabricación de comprimidos.

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





Esta Memoria consta de treinta y tres ho-
jas escritas a máquina por una sola cara.

5

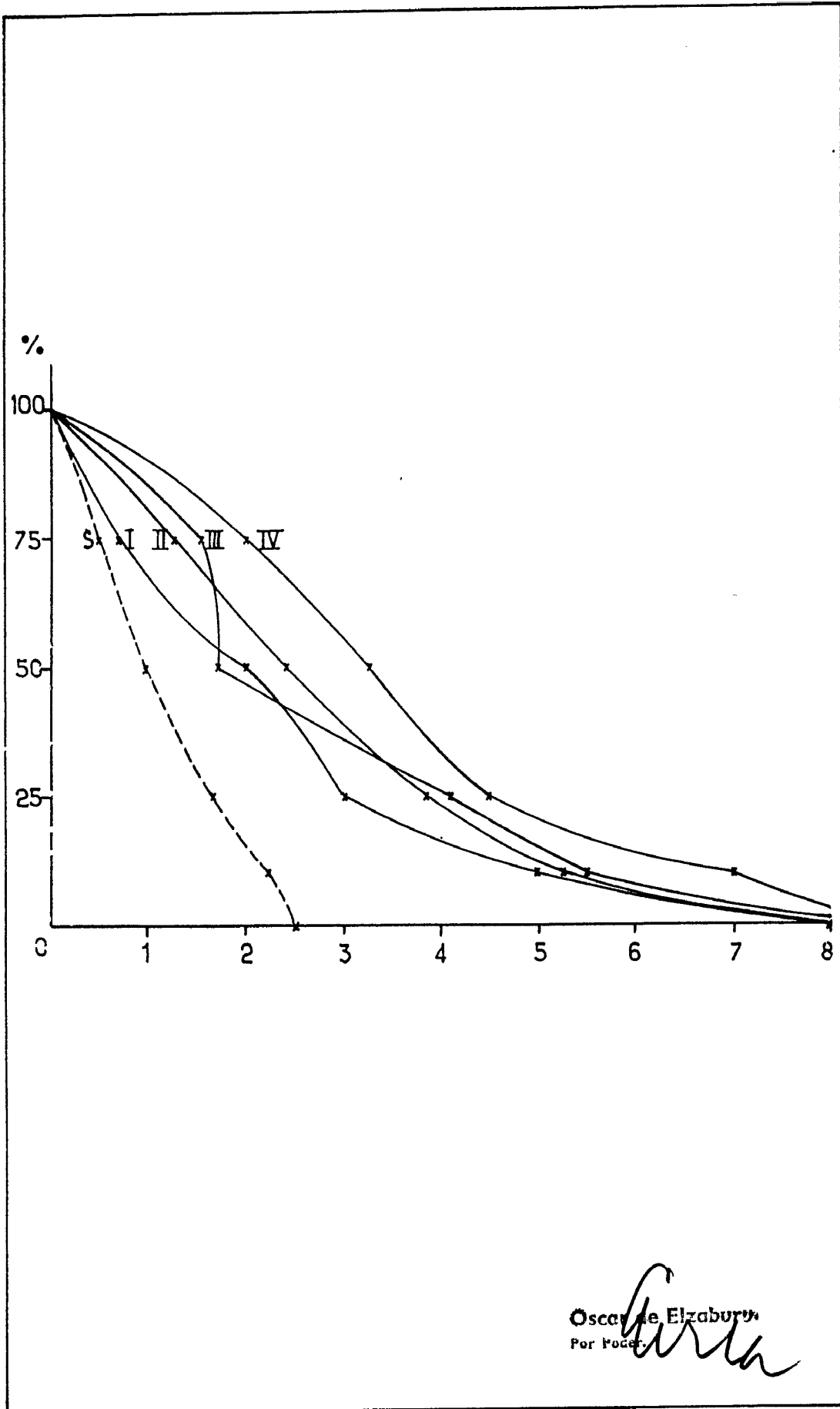
Madrid, -8 JUL. 1975
P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder.

27-6-75

ecv.

- 33 -



Oscar de Elzaburu
Per Forcer.