

63717

Int. Cl.:	A.6117
-----------	--------

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en l Berlin -
65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
men, Waldstrasse 14 (Alemania); por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE --
SUSTANCIAS MEDICAMENTOSAS SOBRE SOPORTE
LAMINAR DE NATURALEZA CELULOSICA".

-----000000000000-----

El invento concierne a un procedimiento para la fa-
bricación de sustancias medicamentosas sobre soporte laminar de
naturaleza celulósica para la administración por vía interna y
por vía externa.

5 De la memoria de patente belga número 637.363 se co-
nocen hojas o láminas de papel que, recubiertas con sustancia
activa, son apropiadas para la administración por vía oral. Las
láminas consisten en fibras celulósicas insolubles en agua y en
un aglutinante soluble en agua. Como aglutinante soluble en -
10 agua se utiliza preferiblemente carboximetilcelulosa sódica. La
sustancia activa es llevada sobre la lámina de papel por apli-
cación por goteo de la sustancia activa disuelta, por esparci-
do de la sustancia activa sólida, o haciendo pasar la lámina a



través de la solución de sustancia activa. El procedimiento discontinuo de la preparación por separado de la lámina y de la aplicación de la sustancia activa tiene la desventaja de - que no es muy buena la precisión de dosificación, lo cual, no obstante, es de gran importancia en el caso de las sustancias activas que hoy día son dosificadas en cantidades muy pequeñas. Las inexactitudes resultan no sólo al aplicar la sustancia activa, sino también en la producción y el tratamiento - previo del soporte portador y por alteraciones durante el almacenamiento del material de soporte. Así, por ejemplo, se ha puesto de manifiesto que, de acuerdo con la receta de la memoria de patente belga mencionada, en el caso de utilizarse máquinas estiradoras de láminas, no resulta ninguna capa laminar uniforme, y que la lámina se contrae al efectuar el secado. No obstante, puede verse con facilidad que en el caso de un material no uniforme tampoco puede ser uniforme la absorción o recogida de sustancia activa. Una sustancia activa fijada sólo superficialmente, además de ello, puede ser de nuevo desprendida parcialmente durante la manipulación de las láminas, tal como por ejemplo durante el envasado. La carboximetilcelulosa sódica utilizada como aglutinante es disuelta en el estómago y de este modo se pone en libertad la carboximetilcelulosa, que encierra parcialmente la sustancia activa y la libera sólo de modo retardado o no la libera de ningún modo.

Se ha encontrado ahora que se obtienen láminas con espesor constante y con distribución uniforme de la sustancia



activa, si se producen láminas con sustancia activa incorporada y se utilizan agentes formadores de láminas que son solubles en agua o en disolventes orgánicos. Son especialmente apropiados agentes formadores de láminas que se disuelven tanto en agua como también en disolventes orgánicos.

Como agentes formadores de láminas entran en consideración, por ejemplo, poli-N-vinilpirrolidona, vinilpirrolidona-acetato de vinilo, metilcelulosa y etilcelulosa, pero preferiblemente hidroxialcoholéteres de celulosa solubles en agua, no ionógenos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y metilhidroxipropilcelulosa.

Al agente formador de láminas se pueden añadir materiales de carga y sustancias activas, y convenientemente una pequeña cantidad de un agente de desprendimiento.

Agentes de desprendimiento apropiados son, entre otros, un polímero de polioxietilénpolioxipropileno (PLURONIC F 68 ^(R)) polioxilestearatos, productos de poliadicción de óxido de etileno sustituidos con alcohol o con acilo, por ejemplo CREMOPHOR EL ^(R), siliconas y emulsiones separadoras de silicona, glicerina, propilenglicol y jabones metálicos.

Como materiales de carga son apropiados, por ejemplo, celulosa, azúcares, tales como, por ejemplo, lactosa, dextrosa, azúcar de caña o sacarosa, almidones, alcoholes polivalentes tales como, por ejemplo, mannita, carbonato de calcio, fosfato de calcio, talco y colorantes, en forma soluble o en forma de pigmentos. Los materiales de carga pueden ser reemplazados de modo parcial o total por sustancias activas. Si



se utilizan materiales de carga o sustancias activas solubles, resulta una lámina lisa y transparente, y si se utilizan materiales de carga o sustancias activas insolubles, resulta una lámina a modo de papel, blanca o coloreada.

5 De acuerdo con el invento, se pueden emplear todas -
las sustancias activas utilizadas en la medicina humana y ve-
terinaria. Para la utilización por vía interna entra en consi-
deración especialmente la administración por vía oral. Como -
utilización por vía externa deben entenderse especialmente la
10 administración por vía tópica sobre la piel y en cavidades cor-
porales tales como la nariz, los oídos, la vagina, etc. Como -
sustancias activas se mencionarán a modo de ejemplo: agentes -
gestágenos, estrógenos, mezclas de agentes gestágenos y estró-
genos, tranquilizantes, antidiabéticos, sulfonamidas, antibió-
15 ticos, agentes antitrichomonas, inhibidoras de la inflamación
tales como, por ejemplo, corticoides, etc.

La sustancia activa medicamentosa puede presentarse
disuelta en el material de soporte o suspendida homogéneamente
en el mismo. La proporción de sustancia activa en la lámina -
20 puede ser de aproximadamente 0 a 60%. Como dosis individual -
(por unidad) se cortan o perforan superficies que contienen -
cantidades de sustancias activas tal como usualmente están con-
tenidas también en tabletas, grageas, pomadas, supositorios,
etc. Así, la cantidad de sustancia activa por cada dosis indi-
25 vidual puede ser de cualquier magnitud deseada, dependiendo -
del tipo de utilización, y puede encontrarse entre aproximada



mente 1 μ g y 0,5 g, pudiendo pasarse con facilidad por encima y por debajo respectivamente de las dosis superior e inferior respectivamente. Evidentemente, se pueden producir también sopores libres de sustancia activa (placebos).

5 Para la producción del medicamento en forma laminar de acuerdo con el invento, se disuelven o suspenden la sustancia activa y/o el agente de desprendimiento, se incorporan el agente formador de láminas y eventualmente el material de carga, eventualmente se homogeneizan, y la solución o suspensión se extiende sobre una máquina estiradora de láminas para formar una
10 capa aplicada. La lámina obtenida por secado de la capa aplicada es dividida en tramos (unidades) cualesquiera deseados.

 En la solución o suspensión, el agente formador de láminas se emplea en cantidades ponderales de aproximadamente 6 a
15 20%, el material de carga se emplea en cantidades ponderales de aproximadamente 0-30% y el agente de desprendimiento se emplea preferiblemente en cantidades ponderales de 0,01 a 2%.

 El disolvente o agente de suspensión está contenido en cantidad de aproximadamente 48-84% (en peso/peso) y consta
20 de agua y/o de uno o varios disolventes orgánicos. Como disolventes orgánicos entran en consideración disolventes fisiológicamente compatibles o los disolventes que pueden ser eliminados al efectuar el secado hasta dejar un resto fisiológicamente in
25 cuido. Tales disolventes son, por ejemplo, alcohol etílico, isopropanol, cloruro de metileno, etc., y sus mezclas. De modo preferente se utilizan agua y alcohol etílico o mezclas de agua y alcohol etílico.



El espesor de capa de la capa aplicada húmeda es de aproximadamente 0,1 a 2 mm y el espesor de capa de la lámina seca es de aproximadamente 0,05 a 1 mm, preferiblemente de 0,07 a 0,3 mm.

5 El procedimiento para la producción del medicamento en forma laminar en una sola etapa de trabajo (procedimiento continuo) ofrece la ventaja de que la sustancia activa se presenta distribuida homogénea y uniformemente en el soporte portador de sustancia activa. Mediante la concentración de la sustancia activa en el soporte portador, el espesor de la lámina y la superficie de dicha lámina se puede hacer variar de manera muy sencilla la dosis individual.

10 Pueden producirse también láminas con una capa aplicada, en las cuales a lo largo de la anchura de la banda laminar estén incorporadas una junto a otra diferentes sustancias activas y/o diferentes concentraciones de sustancia activa. Con ayuda de una rasqueta especial, que conste de dos o varias cámaras, pueden extenderse diferentes soluciones o suspensiones sin mezclarse entre sí, para formar una capa aplicada coherente.

15 20 25 te. La anchura y el espesor de la capa aplicada es ajustable - por separado para cada cámara. En caso deseado se pueden hacer visibles determinadas zonas (tiras) con diferentes sustancias activas o diferentes concentraciones por medio de colorantes diferentes entre sí. Por secado de la capa aplicada húmeda se obtiene una lámina, que al ser dividida adecuadamente, por ejemplo por perforación, proporciona unidades con diferentes sustancias activas y/o con diferentes concentraciones de sus-



tancia activa, o bien unidades sin sustancia activa. Láminas con diferentes sustancias activas y/o con diferentes concentraciones de sustancias activas son necesarias para la producción de preparados de varias fases, por ejemplo para la producción de preparados para fines anticonceptivos. Por medio de la posibilidad de la separación geométrica de sustancias activas incompatibles entre sí en una misma unidad de lámina se mejora la estabilidad de las sustancias activas individuales. Láminas para la administración intravaginal pueden también ser enrolladas por ejemplo alrededor de un tampón usual en el comercio.

El invento concierne también a la utilización de agentes formadores de láminas, solubles en agua y/o en disolventes orgánicos, para la producción de soportes portadores de sustancias activas medicamentosas, especialmente a la utilización de hidroxialcohiléteres de celulosa solubles en agua, no ionógenos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxiethylcelulosa y/o metilhidroxipropilcelulosa.

Con excepción de los Ejemplos 5 y 16, los preparados descritos en los ejemplos son apropiados predominantemente para la administración por vía oral.

EJEMPLO 1

Preparación de 1.000 unidades

0,25 g de D-Norgestrel
0,05 g de etinilestradiol, y
0,84 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno som disueltos con agitación en



95,00 g de alcohol etílico, en esta solución se incorpora una mezcla en forma de polvo de

16,93 g de hidroxipropilcelulosa y

16,93 g de celulosa.

5 La suspensión obtenida es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 500 μm y a continuación es secada.

Composición para una unidad:

0,25 mg de D-Norgestrel

10 0,05 mg de etinilestradiol

0,84 mg de polímero de polioxietileno-polioxipropileno

16,93 mg de hidroxipropilcelulosa

16,93 mg de celulosa

35,00 mg

15 Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 3 cm^2 .

Aspecto de la lámina: blanco, a modo de papel.

La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 170 μm .

EJEMPLO 2

20 Preparación de 1.000 unidades.

1,10 g de Cremophor EL^(R) son disueltos en

152,00 g de agua. En esta solución se suspenden

0,25 g de D-Norgestrel reducido a tamaño de micras y

25 0,05 g de etinilestradiol reducido a tamaño de micras y eventualmente se homogeneizan. En la suspensión se incorporan

22,10 g de hidroxipropilcelulosa y

16,50 g de celulosa.



La suspensión obtenida es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 500 μm y a continuación es secada.

Composición para una unidad:

- 5 0,25 mg de D-Norgestrel
 0,05 mg de etinilestradiol
 1,10 mg de Cremophor EL (R)
 22,10 mg de hidroxipropilcelulosa
 16,50 mg de celulosa
10 40,00 mg

Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 3 cm^2 .

Aspecto de la lámina: blanco, a modo de papel.

La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 170 μm .

EJEMPLO 3

15 Preparación de 1.000 unidades.

- 0,03 g de D-Norgestrel y
 0,84 g de polioxil-40-estearato son disueltos con agitación en
25 95,00 g de alcohol etílico.

 En esta solución se incorpora una mezcla en forma de
20 polvo a base de

- 16,93 g de hidroxipropilcelulosa y
 17,20 g de celulosa.

La suspensión obtenida es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 500 μm .

25 Composición para una unidad:



- 0,03 mg de D-Norgestrel
- 0,84 mg de polioxil-40-estearato
- 16,93 mg de hidroxipropilcelulosa
- 17,20 mg de celulosa
- 5 35,00 mg

Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 3 cm².

Aspecto de la lámina: blanco, a modo de papel.

La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 170 µm.

10 EJEMPLO 4

Preparación de 1.000 unidades.

- 1,10 g de polímero de polioxietilénpolioxipropileno son disueltos en
- 152,00 g de agua desmineralizada.
- En esta solución se suspenden
- 15 0,03 mg de D-Norgestrel reducido a tamaño de micras y eventualmente se homogeneizan.
- En la suspensión se incorporan
- 22,10 g de hidroxipropilcelulosa y
- 16,77 g de celulosa.

20 La suspensión obtenida es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 500 µm y a continuación se seca.

Composición para una unidad:

- 0,03 mg de D-Norgestrel
- 1,10 mg de polímero de polioxietilénpolioxipropileno
- 22,10 mg de hidroxipropilcelulosa
- 16,77 mg de celulosa
- 25 40,00 mg



Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 3 cm².

Aspecto de la lámina: blanco, a modo de papel.

La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 170 μm.

EJEMPLO 5

5 Preparación de 1.000 unidades.

0,025 g de trimetilacetato de fluocortolona y

0,183 g de glicerina son disueltos en

30,000 g de alcohol etílico.

En esta solución se incorporan

10 7,292 g de hidroxipropilcelulosa.

La solución obtenida es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 500 μm y a continuación se seca.

Composición para una unidad:

15 0,025 mg de trimetilacetato de fluocortolona

0,183 mg de glicerina

7,292 mg de hidroxipropilcelulosa

7,500 mg

Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 1 cm².

20 Aspecto de la lámina: transparente.

La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 70 μm.

La lámina es apropiada para la administración por vía tópica.

EJEMPLO 6

Preparación de 1.000 unidades.

25 10,00 g de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido y



- 0,84 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno son disueltos en
- 95,00 g de alcohol etílico.
- En esta solución se incorpora una mezcla en forma de polvo de
- 5 16,93 g de hidroxipropilcelulosa y
7,23 g de celulosa.

La suspensión obtenida es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 500 μm y a continuación se seca.

- 10 Composición para una unidad:

10,00 mg de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-óxido

0,84 mg de polímero de polioxietileno-polioxipropileno

16,93 mg de hidroxipropilcelulosa

7,23 mg de celulosa

- 15 35,00 mg

Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 3 cm^2 .

Aspecto de la lámina: amarillo, a modo de papel.

La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 170 μm .

EJEMPLO 7

- 20 Preparación de 1.000 unidades.

1,00 g de acetato de noretisterona

10,03 g de etinilestradiol y

0,84 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno son disueltos en

95,00 g de alcohol etílico.

- 25 En esta solución se incorpora una mezcla en forma de polvo de



16,93 g de hidroxipropilcelulosa y

16,20 g de celulosa

La suspensión obtenida es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 500 μm , y a continuación se seca.

5

Composición para una unidad:

1,00 mg de acetato de noretisterona

0,03 mg de etinilestradiol

0,84 mg de polímero de polioxietilénpolioxipropileno

10

16,93 mg de hidroxipropilcelulosa

16,20 mg de celulosa

35,00 mg

Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 3 cm^2 .

Aspecto de la lámina: blanco, a modo de papel.

15

La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 170 μm .

EJEMPLO 8

Preparación de 1.000 unidades:

1,00 g de acetato de noretisterona

0,03 g de etinilestradiol y

20

0,84 g de propilenglicol son disueltos en una mezcla de 101,60 g de cloruro de metileno y

26,40 g de alcohol etílico.

En esta solución se incorpora una mezcla en forma de polvo de

25

8,47 g de hidroxipropilcelulosa

8,47 g de hidroxietilcelulosa y

16,19 g de celulosa.



sor de 500 μm y a continuación se seca.

Composición para una unidad:

- 1,00 mg de acetato de noretisterona
- 0,03 mg de etinilestradiol
- 5 0,84 mg de polímero de polioxietilénpolioxipropileno
- 16,93 mg de hidroxietilcelulosa y
- 16,20 mg de almidón
- 35,00 mg

Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 3 cm^2 .

10 Aspecto de la lámina: blanco, a modo de papel.

La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 170 μm .

EJEMPLO 10

Preparación de 1.000 unidades

- 1,00 g de acetato de noretisterona
- 15 0,03 g de etinilestradiol y
- 0,84 g de polioxil-40-estearato son disueltos en
- 95,00 g de alcohol etílico.

En esta solución se incorpora una mezcla en forma de polvo de

- 20 16,93 g de hidroxipropilcelulosa
- 8,10 g de lactosa y
- 8,10 g de fécula de maíz

La suspensión obtenida es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 500 μm y a continuación se seca.

25

Composición para una unidad:



- 1,00 mg de acetato de noretisterona
0,03 mg de etinilestradiol
0,84 mg de polioxil-40-estearato
16,93 mg de hidroxipropilcelulosa
5 8,10 mg de lactosa
8,10 mg de fécula de maíz
35,00 mg

Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 3 cm².

Aspecto de la lámina: blanco, a modo de papel.

- 10 La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 170 µm.

EJEMPLO 11

Preparación de 1.000 unidades

- 1,00 g de noretisterona (17α-etinil-19-nor-testosterona)
0,03 g de etinilestradiol y
15 0,22 g de polímero de polioxietileno polioxipropileno son disueltos en una mezcla de
84,75 g de alcohol etílico y
4,00 g de agua.

En esta solución se incorpora una mezcla en forma de polvo de

- 16,00 g de hidroxipropilcelulosa y
20 16,00 g de celulosa, eventualmente homogeneizada.

La suspensión obtenida es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 600 µm y se seca.

Composición para una unidad:



- 1,00 mg de noretisterona (17 α -etinil-19-nor-testoterona)
- 0,03 mg de etinilestradiol
- 0,22 mg de polímero de polioxietilenpolioxipropileno
- 16,00 mg de hidroxipropilcelulosa
- 5 16,00 mg de celulosa
- 33,25 mg
- Superficie por unidad: aproximadamente 3 cm².
- Aspecto de la lámina: blanco, a modo de papel.
- La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 230 μ m

10 EJEMPLO 12

Preparación de 1.000 unidades:

- 4,00 g de glisoxepida (4-{4- β -(5-metil-isoxazol-3-carboxa
mido)-etil γ -bencenosulfonil}-1,1-hexametilen-semi
cerbazida) en forma reducida a tamaño de micras son
disueltos en
- 15 0,9 g de polioxil-40-estearato, suspendidos en
152,0 g de agua y eventualmente homogenizados.
En la suspensión se incorporan
- 15,0 g de hidroxietilcelulosa y
- 15,1 g de carbonato de calcio.
- 20 La suspensión obtenida es extendida sobre un aparato estirador
de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espe
sor de 500 μ m y se seca.
- Composición para una unidad:
- 4,00 mg de glisoxepida (4-{4- β -(5-metil-isoxazol-3-carbo
xamido)-etil γ -bencenosulfonil}-1,1-hexametilden-
semicarbazida.
- 25 0,90 mg de polioxil-40-estearato
- 15,00 mg de hidroxietilcelulosa



15,10 mg de carbonato de calcio

35,00 mg

Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 3 cm².

Aspecto de la lámina: blanco, a modo de papel.

5 La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 170 µm.

EJEMPLO 13

Preparación de 1.000 unidades

0,030 g de D-Norgestrel son disueltos en

40,000 g de cloruro de metileno y

10 55,000 g de etanol.

En esta solución se incorporan

0,840 g de aceite de silicona

6,930 g de metilcelulosa y

10,000 g de poli-N-vinilpirrolidona así como

15 17,200 g de almidón y eventualmente se homogeneiza

La suspensión obtenida es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 500 µm y se seca.

Composición para una unidad

20 0,030 mg de D-Norgestrel

0,840 mg de aceite de silicona

6,930 mg de metilcelulosa

10,000 mg de poli-N-vinilpirrolidona

17,200 mg de almidón

25 35,000 mg

Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 3 cm².



Aspecto de la lámina: blanco, a modo de papel.

La lámina seca tiene un espesor de aproximadamente 170 μm .

EJEMPLO 14

Preparación de 1.000 unidades

- 5 0,84 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno son disueltos en
- 95,00 g de alcohol etílico con agitación, en esta solución se incorpora una mezcla en forma de polvo de
- 17,08 g de hidroxipropilcelulosa y
- 17,08 g de celulosa
- 10 La suspensión obtenida es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 500 μm y a continuación se seca.

Composición para una unidad:

- 0,84 mg de polímero de polioxietileno-polioxipropileno
- 15 17,08 mg de hidroxipropilcelulosa
- 17,08 mg de celulosa
- 35,00 mg

EJEMPLO 15

Preparación de 1.000 unidades:

- 20 0,04 g de sacarina
- 0,04 g de esencia de nata y
- 0,40 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno son disueltos en una mezcla de
- 79,00 g de alcohol etílico y
- 4,00 g de agua
- 25 En esta solución se incorporen



30,00 g de fumarato de hierro divalente
15,00 g de hidroxipropilcelulosa
5,52 g de cacao y
4,00 g de celulosa y eventualmente se homogeneizan

5 La suspensión obtenida de este modo es extendida sobre un aparato estirador de láminas apropiado para formar una capa aplicada con un espesor de 0,5 mm y a continuación se seca.

Composición para una unidad:

30,00 mg de fumarato de hierro divalente
10 15,00 mg de hidroxipropilcelulosa
4,00 mg de celulosa
0,40 mg de polímero de polioxietileno-polioxipropileno
5,52 mg de cacao
0,04 mg de sacarina

15 0,04 mg de esencia de nata

55,00 mg de peso por unidad

Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente 3 cm².

Aspecto de la lámina: pardo rojo claro

EJEMPLO 16

20 Láminas para la administración por vía intravaginal

La preparación de la lámina se efectúa de acuerdo con el Ejemplo 11.

Composición de una unidad:

100,0 mg de 5-morfolinometil-3-(5-nitro-1-metil-2-imidezolil)-metilenamino-2-oxazolidinona. HCl
25 8,4 mg de Cremophor EL^(R)
169,2 mg de metilhidroxipropilcelulosa
72,4 mg de celulosa
350,0 mg de peso de una unidad



1975

Una unidad corresponde a una superficie de aproximadamente
8 x 4 cm.

Aspecto de la lámina: amarillo claro.

5 La lámina (1 unidad) es enrollada alrededor de un tampón usual
en el comercio o sobre sí misma para formar un estrecho tubo.

EJEMPLO 17

Preparado de dos fases:

Parte 1: 21 unidades con sustancia activa;

Parte 2: 7 unidades sin sustancia activa.

10 Preparación de 3.000 unidades de Parte 1.

0,75 g de D-Norgestrel

0,15 g de etinilestradiol y

0,54 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno son di
sueltos en una mezcla de

15 237,00 g de alcohol etílico y

12,00 g de agua

En esta solución se incorporan

44,28 g de hidroxipropilcelulosa y

44,28 g de celulosa y eventualmente se homogeneizan.

20 Preparación de 1.000 unidades de Parte 2.

0,18 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno son di-
sueitos en una mezcla de

79,00 g de alcohol etílico y

4,00 g de agua

En esta solución se incorporan

25 14,91 g de hidroxipropilcelulosa y

14,91 g de celulosa y eventualmente se homogeneizan.



5 Las suspensiones obtenidas de este modo son extendidas sobre un aparato estirador de láminas apropiado con una rasqueta - especial de dos cámaras (anchuras de las cámaras: 1 = 54 mm; 2 = 18 mm) para formar una capa aplicada de 0,5 mm y a conti-
nuación se seca.

10 Dividiendo adecuadamente en unidades de 18 mm x 18 mm, por ejemplo por perforación, se pueden dividir a lo largo de la anchura de la lámina tres unidades con sustancia activa y una unidad libre de sustancia activa. A partir de la banda laminar se puede preparar entonces un número cualquiera de tramos en la proporción de tres unidades con sustancia activa y una unidad sin sustancia activa.

Composición para cada una de las unidades:

	Parte 1 (que contiene sustan- cia activa)		Parte 2 (libre de sus- tancia activa)
15	0,25 mg	D-Norgestrel	-
	0,05 mg	Etinilestradiol	-
	14,76 mg	Hidroxi propilcelu- losa	14,91 mg
	14,76 mg	Celulosa	14,91 mg
	0,18 mg	Polímero de polioxi- etilenpolioxipropi- leno	0,18 mg
20	30,00 mg	Peso por unidad	30,00 mg

Superficie por unidad: aproximadamente 3 cm².

Aspecto: blanco

EJEMPLO 18

25 Preparado de tres fases (preparado escalonado de dos sustan-
cias activas)



Parte 1: 11 unidades con 0,05 mg de D-Norgestrel y
0,050 mg de etinilestradiol;

Parte 2: 10 unidades con 0,125 mg de D-Norgestrel y
0,050 mg de etinilestradiol;

5 Parte 3: 7 unidades sin sustancia activa.

Preparación para 1.100 unidades de Parte 1:

0,055 g de D-Norgestrel
0,055 g de etinilestradiol y
0,198 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno son disueltos en una mezcla de
10 86,900 g de alcohol etílico y
4,400 g de agua. En esta solución se incorporan
16,346 g de hidroxipropilcelulosa y
16,346 g de celulosa y eventualmente se homogeneizan.

Preparación de 1.000 unidades de Parte 2:

15 0,125 g de D-Norgestrel
0,050 g de etinilestradiol y
0,180 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno son disueltos en una mezcla de
79,000 g de alcohol etílico y
4,000 g de agua. En esta solución se incorporan
20 14,823 g de hidroxipropilcelulosa y
14,822 g de celulosa y eventualmente se homogeneizan.

Preparación de 700 unidades de Parte 3:

0,189 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno son disueltos en una mezcla de
82,950 g de alcohol etílico y
25 4,200 g de agua. En esta solución se incorporan



15,656 g de hidroxipropilcelulosa y

15,655 g de celulosa y eventualmente se homogeneizan

Las suspensiones obtenidas de este modo son extendidas sobre un aparato estirador de láminas apropiado con una rasqueta especial de tres cámaras (anchura por cámara 18 mm) para formar una capa aplicada y se seca. Con una división apropiada, por ejemplo por perforación, para formar unidades de 18 x 18 mm para la Parte 1, de 18 x 19,8 mm para la Parte 2 y de 18 x 28 mm para la Parte 3 se pueden repartir a lo largo de la anchura de la lámina tres unidades con diferente contenido de sustancia activa. A partir de la banda laminar se pueden separar preparados con 11 unidades de Parte 1, 10 unidades de Parte 2 y 7 unidades de Parte 3.

Composición por unidad:

Parte 1	Parte 2	Parte 3	Constituyentes
0,050 mg	0,125 mg	-	D-Norgestrel
0,050 mg	0,050 mg	-	Etinilestradiol
0,180 mg	0,180 mg	0,270 mg	Polímero de polioxietileno polioxipropileno
14,860 mg	14,823 mg	22,366 mg	Hidroxipropil celulosa
14,860 mg	14,822 mg	22,364 mg	Celulosa
30,000 mg	30,000 mg	45,000 mg	Peso por unidad
aprox. 3 cm ²	aprox. 3,5 cm ²	aprox. 5 cm ²	Superficie por unidad
Blanco	Blanco	Blanco	Aspecto

EJEMPLO 19

Preparado de tres fases:

Parte 1: 11 unidades con 0,05 mg de D-Norgestrel



0,05 mg de etinilestradiol

Parte 2: 10 unidades con 0,125 mg de D-Norgestrel

0,050 mg de etinilestradiol

Parte 3: 7 unidades con 50,00 mg de fumarato de hierro divalente.

5 Preparación de 1.100 unidades de Parte 1:

0,066 g de color amarillo para alimentos N° 2 (Tartrazín; E 102) son disueltos en

4,400 g de agua y a continuación son incorporados en

86,900 g de alcohol etílico. En esta solución se disuelven

0,055 g de D-Norgestrel

10 0,055 g de etinilestradiol y

0,198 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno. En esta solución se incorporan

16,313 g de hidroxipropilcelulosa y

16,313 g de celulosa y eventualmente se homogeneizan

15 Preparación de 1.000 unidades de Parte 2:

0,065 g de color naranja para alimentos N° 2 (Sunset Yellow; E 110) son disueltos en

4,000 g de agua y a continuación son incorporados en

79,000 g de alcohol etílico. En esta solución se disuelven

0,125 g de D-Norgestrel

20 0,050 g de etinilestradiol y

0,180 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno.

En esta solución se incorporan

14,790 g de hidroxipropilcelulosa y

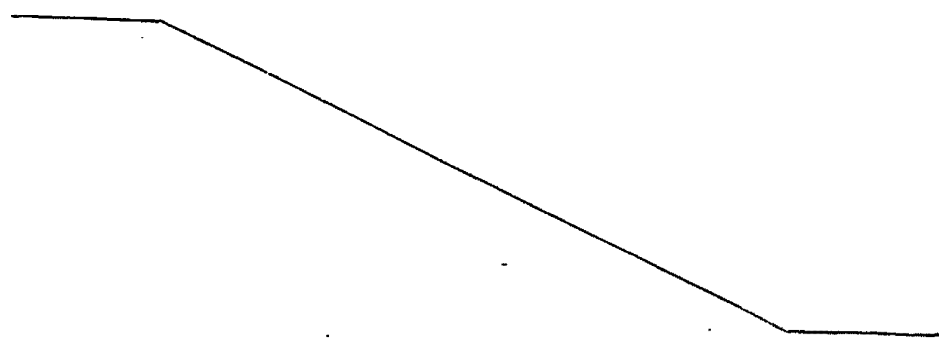
14,790 g de celulosa y eventualmente se homogeneizan



Preparación de 700 unidades de Parte 3:

- 0,042 g de sacarina
- 0,042 g de esencia de nata y
- 5 0,406 g de polímero de polioxietileno-polioxipropileno son disueltos en una mezcla de
- 55,300 g de alcohol etílico y
- 2,800 g de agua. En esta solución se incorporan
- 35,000 g de fumarato de hierro divalente
- 17,500 g de hidroxipropilcelulosa
- 10 5,950 g de cacao y
- 4,060 g de celulosa y eventualmente se homogeneizan.

Las suspensiones así obtenidas son extendidas sobre un aparato estirador de láminas apropiado con una rasqueta - especial de tres cámaras (anchura por cámara 18 mm) para formar una capa aplicada y a continuación se seca. Con una división apropiada, por ejemplo por perforación, para formar unidades de 18 x 18 mm para la Parte 1, 18 x 19,8 mm para la Parte 2 y 18 x 28 mm para la Parte 3 se pueden distribuir a lo largo de la anchura de la lámina tres unidades con diferentes contenidos de sustancia activa. A partir de la banda laminar se pueden separar preparados con 11 unidades de Parte 1, 10 unidades de Parte 2 y 7 unidades de Parte 3.





Composición por unidad.

	Parte 1	Parte 2	Parte 3	Constituyentes
	0,050 mg	0,125 mg	-	D-Norgestrel
	0,050 mg	0,050 mg	-	Etinilestradiol
5	-	-	50,000 mg	Fumarato de hierro di- valente
	0,180 mg	0,180 mg	0,580 mg	Polímero de polioxieti- lenpolioxipropileno
	0,060 mg	-	-	Color amarillo para ali- mentos N° 2
	-	0,065 mg	-	Color naranja para ali- mentos N° 2
	14,830 mg	14,790 mg	25,000 mg	Hidroxipropilcelulosa
10	14,830 mg	14,790 mg	5,800 mg	Celulosa
	-	-	8,500 mg	Cacao
	-	-	0,060 mg	Sacarina
	-	-	0,060 mg	Esencia de nata
	30,000 mg	30,000 mg	90,000 mg	Peso por unidad
15	aprox.3 cm ²	aprox.3,5 cm ²	aprox.5 cm ²	Superficie por unidad
	Amarillo	Naranja	Pardo	Aspecto

EJEMPLO 20

Preparación de 1.000 unidades:

	0,15 g	de D-Norgestrel
20	0,03 g	de etinilestradiol y
	0,84 g	de polímero de polioxieti- lenpolioxipropileno son di- sultos con agitación en
	95,00 g	de alcohol etílico, en esta solución se incorpora una mezcla en forma de polvo de
	16,99 g	de hidroxipropilcelulosa y
25	16,99 g	de celulosa



mar una capa aplicada con brocha con un espesor de capa de 600 μm , y es secado.

Composición para una unidad:

- 0,15 mg de D-norgestrel
- 5 0,03 mg de etinilestradiol
- 8,81 mg de hidroxipropilcelulosa
- 8,86 mg de celulosa
- 0,15 mg de polímero de polioxietileno
polioxipropileno
- 18,00 mg
- 10 Superficie por unidad: 144 mm^2
- Aspecto de la lámina: blanco, a modo de papel
- Espesor de la lámina: 260 - 280 μm .

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

- 15 1.- Procedimiento para la producción de un medicamento con forma laminar, caracterizado porque se disuelve o suspende la sustancia activa y/o el agente de desprendimiento, se incorpora un agente formador de láminas y eventualmente un material de carga, eventualmente se homogeneiza, la solución o
- 20 suspensión se extiende sobre una máquina estiradora de láminas para formar una capa aplicada y la lámina obtenida por secado de la capa aplicada se divide en tramos, unidades, de cualquier tamaño deseado.

2.- Procedimiento, según la reivindicación anterior,



caracterizado porque los agentes formadores de láminas se emplean en cantidades de 6 a 20%, el material de carga se emplea en cantidades de aproximadamente 0 a 30% y el agente de desprendimiento se emplea preferiblemente en cantidades de 0,01 a 2%.

5

3.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de disolvente o agente de suspensión se utiliza agua y/o un disolvente orgánico.

4.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, careacterizado porque el disolvente o agente de suspensión está contenido en una cantidad de aproximadamente 48-84%.

10

5.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el espesor de capa de la capa aplicada es de aproximadamente 0,1 a 2 mm y el de la lámina seca es aproximadamente 0,05 a 1 mm.

15

6.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se utilizan agentes formadores de láminas solubles en agua y/o en disolventes orgánicos.

20

7.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de agentes formadores de láminas se utilizan hidroxialcohiléteres de celulosa no ionógenos, solubles en agua.

8.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en calidad de agentes formadores de láminas se utilizan hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y/o metilhidroxipropilcelulosa.

25



9.- "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE SUSTANCIAS MEDICAMENTOSAS SOBRE SOPORTE LAMINAR DE NATURALEZA CE-LULOSICA".

Tal como se describe y reivindica en la presente
5 Memoria Descriptiva, que consta de treinta y una hojas, es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 de Julio de 1975

CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
D. P.

