

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A3
		21	451.001		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INTRODUCCION

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL
			A6L5

54	TITULO DE LA INVENCIÓN
	PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPOSICIONES DE LIBERACION CONSTANTE.

69	PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION
	Patente francesa nº 73.35731 presentada el 5 de octubre de 1.973.

71	SOLICITANTE (S)
	GIST-BROCADES N.V.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1, Wateringseweg, Delft, Holanda.

72	INVENTOR (ES)

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de composiciones sólidas de liberación controlada, tales como un comprimido.

5 Se conocen composiciones constituidas por un núcleo de una sustancia soluble en el medio líquido en el que se expone la composición y de un revestimiento poroso que rodea completamente el núcleo, que es permeable al medio líquido pero que es prácticamente insoluble y no se desintegra en el medio. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de América nº 3538214 describe comprimidos para la administración por vía oral que contienen, como sustancia soluble, un medicamento. La sustancia soluble del comprimido (preparado según procedimientos conocidos de por sí), que está envuelta por un revestimiento que forma una membrana en el medio líquido de las vías gastro-intestinales en el que se expone el comprimido, es lentamente liberada. Esta liberación lenta se produce bajo el efecto del líquido de las vías gastro-intestinales que atraviesa la membrana, disuelve la sustancia activa del núcleo y atraviesa de nuevo la membrana, por lo que la sustancia activa es liberada en las vías gastro-intestinales. Durante la totalidad del periodo de liberación, el revestimiento permanece prácticamente tal cual, aunque se produce una liberación lenta relativamente uniforme de la sustancia activa, lo que ocasiona una acción prolongada de la sustancia activa. El revestimiento que rodea al núcleo está constituido de una materia sintética tal como acetato de celulosa, etilcelulosa o nitrato de celulosa que tiene una débil permeabilidad para el vapor de agua y eventualmente de un plastificante y de un colorante; además, el revestimiento puede contener una sustancia auxiliar soluble en el líquido de las vías gastro-intestinales,

10

15

20

25

5 por lo que después de la disolución de esta sustancia (lo que ne-  
cesita un cierto tiempo) el revestimiento puede comportante como  
una membrana. Si se desea que la sustancia activa sea liberada  
en el estómago, la sustancia auxiliar debe disolverse en el estó-  
mago en condiciones ácidas; se puede citar como ejemplos de di-  
cha sustancia, el carbonato de calcio, la polivinilpirrolidona  
y los polietilenoglicoles de peso molecular superior. Sin em-  
bargo, si se desea que la sustancia activa sea liberada en las  
vías intestinales, la sustancia auxiliar debe disolverse en el  
10 medio básico de las vías intestinales; se puede citar como ejem-  
plos de dicha sustancia, los ácidos benzoico, propionico o sali-  
cilico. Cuando se fabrica el revestimiento, se mezclan todos es-  
tos componentes en un líquido tal como actona o alcohol metilico  
y después se pulveriza la mezcla en el núcleo del comprimido se-  
15 gún procedimientos conocidos de por sí, y se elimina el líquido  
del revestimiento formado por ejemplo por evaporación. Según la  
velocidad de difusión del núcleo a través del revestimiento que se  
desea dar a la sustancia activa, se conduce la pulverización du-  
rante un espacio de tiempo suficiente para conseguir una capa de  
20 espesor requerida.

Aunque se obtenga una liberación lenta de la sustancia  
activa, tal comprimido presenta una forma de liberación que no  
es constante, es decir que la relación entre el porcentaje en  
peso de la sustancia activa liberada en el medio líquido circun-  
25 dante y la velocidad de difusión no es lineal.

La invención se refiere a una composición de liberación  
constante en la que (a) la solución de la sustancia del núcleo  
soluble en el volumen ocupado por el núcleo permanece saturada  
durante la disolución y (b) la forma y (c) la superficie del re-

vestimiento y (d) la trayectoria de difución de la sustancia del núcleo soluble a través del revestimiento poroso permanecen constantes cuando la composición está en el medio líquido.

5 En los revestimientos conocidos tales como los anteriormente citados, las propiedades (a) a (d) no se presentan todas simultáneamente. Durante el transporte del medio líquido en el núcleo, no se forma siempre en el espacio ocupado por el núcleo, una solución saturada de la sustancia soluble del núcleo y la forma y la superficie del revestimiento en el medio líquido, así como la  
10 trayectoria de difusión de la sustancia del núcleo soluble a través del revestimiento no permanecen siempre constantes. Por ejemplo, en los comprimidos de la patente citada, la forma y la superficie del revestimiento en el medio líquido y la trayectoria de  
15 difusión de la sustancia soluble del núcleo a través del revestimiento no permanecen constantes, puesto que el revestimiento está constituido de una materia plástica no rígida y contiene sustancias auxiliares que deben disolverse en primer lugar en el medio líquido, antes de que la sustancia soluble del núcleo pueda ser liberada. Sin embargo, las sustancias auxiliares  
20 constituyen elementos esenciales del revestimiento, que impiden que este revestimiento sea impermeable en el medio líquido, lo que suprimirá la porosidad. Solo una solución saturada de la sustancia del núcleo en el volumen ocupado por el núcleo combinada con una superficie constante de un revestimiento rígido y con una  
25 trayectoria de difusión constante asegura una liberación constante de la sustancia soluble, por lo que la forma de liberación de la sustancia soluble es lineal.

Otra forma de obtención de una liberación prolongada de una sustancia soluble de un comprimido se describe en la  
30 patente británica nº 808.014 que describe un procedimiento de fa-

bricación de comprimidos en el que se moldea en comprimidos una mezcla de una resina insoluble y de una sustancia soluble en polvo. Los comprimidos no son revestidos. La resina puede, por ejemplo, estar constituida de cloruro de polivinilo, de acetato de polivinilo y de acetato de celulosa o de sus copolímeros.

5 Cuando se comprime la mezcla en polvo, la resina forma una matriz no porosa de estructura estable con canales porosos que contienen la sustancia soluble en forma apretada. Cuando se expone el medio líquido, la sustancia soluble es limpiada por estos canales. Después de la extracción completa de la sustancia soluble, la matriz de resina permanece. Esta matriz permanece prácticamente intacta o se desintegra lentamente y de forma uniforme, según por ejemplo el grado de compresión utilizado durante el moldeo del comprimido. La estructura de la matriz permanece intacta hasta que la sustancia soluble sea prácticamente disuelta de forma total.

10 La disolución de la sustancia soluble puede ser representada por una curva exponencial, como lo muestra la patente británica citada, puesto que la velocidad de disolución es máxima al comienzo de la disolución y disminuye progresivamente. La trayectoria de difusión aumenta cuando la disolución de la sustancia soluble progresa y la superficie de la matriz se modifica por elución de la sustancia soluble que abandona los poros. Por tanto, no hay relación lineal entre el porcentaje de sustancia soluble liberada en el medio líquido circundante y la duración de difusión.

20 La patente británica citada describe igualmente otra forma de realización que consiste en preparar un núcleo que contiene la sustancia soluble y en revestir este núcleo de una mez-

5  
cla de resina y de sustancias solubles en el medio líquido, comprimiéndose la mezcla de tal forma que la resina forme una matriz de estructura coherente no porosa en la que la sustancia soluble está igualmente presente en los canales de los poros. El núcleo puede estar constituido de un comprimido normal, pero puede igualmente estar constituido de una mezcla comprimida de resina y de sustancias solubles, por lo que la matriz formada regula la forma de disolución del núcleo soluble según una curva exponencial.

10  
Cuando el núcleo es un comprimido normal y la velocidad de disolución no está influenciada por otros componentes del núcleo, que puede comportarse como una matriz, una de las condiciones citadas se cumple, es decir, que la forma del revestimiento permanece inalterada en el medio líquido (condición (b)). Sin embargo, las otras tres condiciones, es decir la saturación de la  
15  
solución de la sustancia soluble del núcleo en el espacio ocupado por el núcleo durante la disolución (condición (a)), el hecho de que la superficie del revestimiento permanezca inalterada en el medio líquido (condición (c) y que la trayectoria de difusión de la sustancia del núcleo soluble a través del revestimiento permanezca inalterada (condición (d)) no se cumplen. Los revestimientos de estos comprimidos deben, para garantizar la permeabilidad  
20  
en el medio líquido, encerrar sustancias solubles en este medio. Estas sustancias pueden ser sustancias solubles del núcleo. En este caso, la forma de disolución de la sustancia soluble del  
25  
revestimiento es exponencial, en tanto la sustancia soluble esté allí presente, puesto que la trayectoria de difusión aumenta y la superficie del revestimiento se modifica por lavado fuera de los poros de la sustancia soluble.

30  
Después de que la sustancia soluble ha sido limpiada del revestimiento, la sustancia soluble del núcleo se disuelve.

5 Cuando las dos sustancias solubles son idénticas, la forma de diso-  
lución resulta entonces lineal, y únicamente entonces se cumplen  
simultáneamente las cuatro condiciones. Cuando la sustancia so-  
luble del revestimiento difiere de la del núcleo, la sustancia  
soluble del núcleo no es liberada más que después de que las  
sustancias solubles han sido limpiada fuera del revestimiento y  
de nuevo no es más que en este momento que resulta lineal la forma  
de disolución de la sustancia soluble del núcleo. Antes de que  
10 la sustancia soluble sea limpiada del revestimiento, la sustancia  
soluble del núcleo no dispone de trayectoria de difusión, por lo  
que no puede existir solución saturada de la sustancia soluble  
del núcleo en el volumen ocupado por el núcleo; por tanto, en este  
caso igualmente, no se cumplen simultáneamente las cuatro condi-  
15 ciones.

En ambos casos, la forma de disolución total, evaluada  
a partir del momento en que el comprimido es expuesto al medio  
líquido y el momento en que la sustancia soluble del núcleo es  
prácticamente disuelta de forma total, no es lineal.

20 Por tanto, ninguno de los comprimidos anteriormente  
descritos cumple simultáneamente las cuatro condiciones.

La entidad solicitante a descubierto que las cuatro  
condiciones que permiten obtener una liberación prácticamente  
constante de la sustancia soluble en el medio líquido se cumplen  
25 por una composición sólida constituida por un núcleo de la sus-  
tancia soluble y por un revestimiento poroso rígido que rodea  
completamente al núcleo, que no comprende o prácticamente no com-  
prende sustancia soluble o hinchante en el medio líquido. Para  
preparar las composiciones, se mezcla cuidadosamente en seco los  
30 componentes del revestimiento de forma habitual y se reviste el  
núcleo de la mezcla así obtenida, por ejemplo en una máquina de

moldear los comprimidos.

La velocidad de liberación de la sustancia del núcleo fuera de la composición depende de las propiedades físico-químicas a la vez del núcleo y del revestimiento poroso. Aunque las cuatro condiciones sean satisfechas durante prácticamente la totalidad del periodo de difusión, desde el momento mismo que la cantidad de sustancia del núcleo es insuficiente para que exista una solución saturada en el espacio ocupado por el núcleo, es decir justo antes del final del proceso de difusión, la liberación de la sustancia del núcleo fuera de la composición se aleja en la práctica de la linealidad.

La entidad solicitante a descubierto que en algunos casos, al envejecer la composición durante algunos días, por ejemplo 3 a 10 días después de su preparación, en una atmósfera de humedad relativa constante de aproximadamente 45 a 60%, y preferentemente 50 a 55%, se mejora la reproductibilidad de las propiedades de liberación de la composición.

Sustancias de revestimiento apropiadas son sustancias insolubles en el medio en que se desea utilizarlas y capaces de ser comprimidas en polvo formando un revestimiento poroso inerte que no se desintegra ni que se corroe. Sustancias de revestimiento apropiadas son por ejemplo polímeros, tales como los copolímeros de cloruro de vinilo y de acetato de vinilo o de cloruro de vinilideno y de acrilonitrilo, el polietileno, el polimetacrilato de metilo, el poliestireno, sustancias minerales, tales como el fosfato dicalcico dihidratado, el fosfato tricalcico y el sulfato de calcio anhidro.

En algunos casos, se tiene ventaja en utilizar uno o varios aditivos, tales como lubricantes, como es corriente en el moldeo de los comprimidos, y agentes humectantes, en parti-

cular para los materiales de revestimiento que tienen malas propiedades de humectación en sí.

5 Las presiones que se aplica al material de revestimiento que rodea a la sustancia del núcleo, se permite obtener la solidez deseada, dependen de las circunstancias particulares y de los materiales utilizados. De forma general, presiones de 490 a 4.900 bares aproximadamente y preferentemente de 784 a 2.450 bares resultan convenientes aunque en casos particulares se ejercen presiones diferentes. Otros elementos que influyen el resultado final son por ejemplo el peso del revestimiento, la presión de moldeo de los comprimidos y el tamaño de las partículas de polvo. Un peso elevado del revestimiento se traduce generalmente por una velocidad de liberación más débil, una presión de moldeo más elevada se traduce generalmente en igual forma por una velocidad de liberación más débil y un tamaño elevado de las partículas tiende a aumentar la velocidad de liberación.

10

15

Los efectos del medio líquido sobre la velocidad de liberación son igualmente muy pequeños, consistiendo estos efectos en el movimiento del medio y su pH. El pH del medio influye, bien entendido, la velocidad de liberación cuando la solubilidad de la sustancia soluble del núcleo varía con el pH. Los efectos de la temperatura son pequeños, salvo si la solubilidad de la sustancia soluble del núcleo varía considerablemente con la temperatura.

20

25

La composición de la invención permite liberar de forma prolongada y constante, o prácticamente constante, la sustancia soluble que allí está presente. Ejemplos de tales composiciones son comprimidos que contienen un medicamento para la administración por la administración por vía oral. Sin embargo,

30

5 la invención no se limita a formas de administración por vía oral, sino se aplica igualmente a otras formas de administración, por ejemplo comprimidos implantables o comprimidos vaginales. Otro ejemplo de composiciones de la invención está constituido por las composiciones contraceptivas. Además, la invención se refiere igualmente a comprimidos de reactivo que permiten realizar reacciones químicas o análisis o sustancias de acción fisiológica que permiten realizar operaciones microbiológicas.

10 Otras características y ventajas de la invención serán mejor comprendidas con el transcurso de la descripción que sigue de varios ejemplos de realización con referencia a los dibujos anexos, en los que:

15 La figura 1 representa curvas de liberación del cloruro de potasio en mg (ordenadas) en función del tiempo en minutos (en abscisas) que corresponden al ejemplo 2.

La figura 2 es una figura similar a la figura 1 que corresponde igualmente al ejemplo 2.

20 La figura 3 representa el caudal del cloruro de potasio en mg/h (ordenadas) en función de la inversa del peso del revestimiento expresado en  $g^{-1}$  (abscisas) que corresponde al ejemplo 3.

La figura 4 representa el caudal del cloruro de potasio en mg/h (ordenadas) en función de la presión de moldeo de los revestimientos en bares, representada en abscisas, que corresponde al ejemplo 4.

25 La figura 5 representa el caudal de cloruro de potasio (mg/h) en ordenadas en función del diámetro medio de las partículas en  $\mu m$  (abscisas) que corresponde al ejemplo 5.

La figura 6 representa el caudal del cloruro de potasio en mg/h (ordenadas) en función de la velocidad de rotación del

pestillo (en r.p.m.) que corresponde al ejemplo 6.

La figura 7 representa el caudal del cloruro de potasio (en mg/h) representado en ordenadas, en función de la duración de envejecimiento en días representada en abscisas.

5 La figura 8 representa el caudal del cloruro de potasio (en mg/h) representado en ordenadas, en función del pH del líquido circundante representado en abscisas, que corresponde al ejemplo 8.

#### EJEMPLO 1

#### 10 Preparación de comprimidos.

Se comprimen 380 mg de cloruro de potasio cristalino en una máquina giratoria de moldear comprimidos, a una presión de 2550 bares, utilizando matrices que tienen un diámetro de 9 mm, obteniendo núcleos de cloruro de potasio comprimidos. Se mezcla con un mezclador Planetary Mixer, un copolímero de cloruro de vinilo y de acetato de vinilo en partículas que miden 63 a 80  $\mu$ m, con 0,2% de laurilsulfato de magnesio como lubricante. Se aplican 300 mg de la mezcla obtenida en forma de un revestimiento, utilizando una máquina de comprimir giratoria, que está provista de accesorios que permiten moldear un revestimiento alrededor de un núcleo y cuyas matrices tienen un diámetro de 13 mm. Se comprime el revestimiento a una presión de 2840 bares. Se obtienen comprimidos de liberación prolongada, constituidos de un núcleo de cloruro de potasio que tiene un diámetro de 9 mm, rodeado de un revestimiento de copolímero que tiene un diámetro global de 13 mm.

#### EJEMPLO 2

#### Relación entre la liberación de la sustancia activa y el tiempo

Se comprime un núcleo de 280 mg de cloruro de potasio

a una presión de 2550 bares, obteniendo comprimidos que tienen un diámetro de 9 mm. Se añade un revestimiento constituido de un copolímero de cloruro de vinilo y de acetato de vinilo, utilizando una presión de 2840 bares para formar comprimidos que tienen un diámetro de 13 mm. Se preparan varias muestras cuyos revestimientos pesan 250, 300, 350 y 400 mg, utilizando cantidades correspondientes de lubricante. Se determina la liberación de la sustancia del núcleo según el método con un cestillo giratorio (United States Pharmacopoeia XVIII) y se determina la concentración en cloruro de potasio midiendo la conductividad. Los resultados aparecen en la figura 1, donde la cantidad de cloruro de potasio liberado en mg se representa en función de la duración en minutos a partir del momento en que el comprimido es puesto en contacto con el líquido. La figura 1 muestra que las curvas son rectilíneas, prácticamente a partir del comienzo hasta el momento aproximadamente en que el 90% del cloruro de potasio ha sido liberado del comprimido.

Se conduce una experiencia similar con un copolímero de cloruro de vinilideno y de acrilonitrilo como sustancia de revestimiento. Se preparan muestras cuyos revestimientos pesan 250, 300, 350, 400, 450 y 500 mg. Los resultados aparecen en la figura 2.

### EJEMPLO 3

#### Influencia del peso del revestimiento sobre la velocidad de liberación.

En este ejemplo, se estudia la influencia del peso del revestimiento sobre la velocidad de liberación de la sustancia activa de un comprimido según la invención.

El núcleo del comprimido está constituido por 380 mg

de cloruro de potasio moldeado a una presión de 2550 bares y que tiene un diámetro de 9 mm. El revestimiento está constituido por una fracción tamizada de un comómero de cloruro de vinilo y acetato de vinilo en partículas que miden 63 a 80  $\mu\text{m}$ . Se comprime el revestimiento a una presión de 2840 bares y su diámetro es de 13 mm. Se preparan varias muestras cuyos revestimientos pesan respectivamente 250, 300, 350, 400, 450 y 500 mg. Se determina la velocidad de liberación según el método de cestillo giratorio (United States Pharmacopoeia XVIII) y se determina la concentración en cloruro de potasio por medida de la conductividad. Los resultados aparecen en la figura 3 donde el caudal en cloruro de potasio en mg/h se representa en función de la inversa del peso del revestimiento en  $\text{g}^{-1}$ , y es deseable que las curvas sean rectas ya que, con tales revestimientos, el peso del revestimiento es prácticamente proporcional al espesor del revestimiento. La figura 3 muestra como la curva que representa el caudal de liberación en función de la inversa del peso de los revestimientos es prácticamente rectilínea.

#### EJEMPLO 4

#### Influencia de la presión de moldeado sobre la velocidad de liberación.

El núcleo del comprimido está constituido por 380 mg de cloruro de potasio moldeado a una presión de 2550 bares y tiene un diámetro de 9 mm. El revestimiento está constituido de 300 mg de una fracción tamizada de un copolímero de cloruro de vinilo y de acetato de vinilo en partículas de 63 a 80  $\mu\text{m}$ . Se comprime el revestimiento a presiones variables, por ejemplo de 882, 1470, 1960, 2450, 2940, 3430 y 3920 bares. El diámetro del revestimiento es de 13 mm. Se determina la velocidad de liberación

como en el ejemplo 3. Los resultados aparecen en la figura 4 donde el caudal del cloruro de potasio en mg/h se representa en función de la presión de compresión del revestimiento. La figura 4 muestra como, cuando se comprime el revestimiento a una presión de 1960 a 3920 bares, la presión no tiene prácticamente efectos sobre la velocidad de liberación. No se comprueba una cierta influencia más que para pequeñas presiones.

#### EJEMPLO 5

Efecto del tamaño de las partículas sobre la velocidad de liberación.

El núcleo del comprimido está constituido por 380 mg de cloruro de potasio moldeado a una presión de 2550 bares y tiene un diámetro de 9 mm. El revestimiento está constituido de 300 mg de una fracción tamizada de un copolímero de cloruro de vinilo y de acetato de vinilo cuyo diámetro medio de las partículas es respectivamente de 70, 85, 95 y 112  $\mu$ m. Se comprime el revestimiento a una presión de 2840 bares y tiene un diámetro de 13 mm. Se determina la velocidad de liberación como en el ejemplo 3. Los resultados aparecen en la figura 5 donde el caudal del cloruro de potasio en mg/h está representado en función del diámetro medio de las partículas del polímero. La figura 5 muestra como en la región de las medidas, el tamaño de las partículas del revestimiento tiene poca influencia sobre la velocidad de liberación.

#### EJEMPLO 6

Efecto del movimiento del líquido circundante sobre la velocidad de liberación.

El núcleo del comprimido está constituido por 380 mg de cloruro de potasio moldeado a una presión de 2550 bares y tiene un diámetro de 9 mm. El revestimiento está constituido de 300

mg de una fracción tamizada de un copolímero de cloruro de vinilo en partículas que miden de 63 a 80  $\mu\text{m}$ . Se comprime el revestimiento a una presión de 2840 bares y tiene un diámetro de 13 mm. Se determina la velocidad de liberación, como en el ejemplo 3, haciendo girar el cestillo en el que se colocan los comprimidos a velocidades variables de 50, 75, 100 y 150 r.p.m. Los resultados aparecen en la figura 6 donde el caudal del cloruro de potasio en mg/h se representa en función de la velocidad de rotación del cestillo en r.p.m.

La figura 6 muestra como, en la región de las medidas, el movimiento del líquido alrededor del comprimido no tiene prácticamente efecto sobre la velocidad de liberación. Esto es importante en la práctica cuando se administra por ejemplo dicho comprimido por vía oral, puesto que las diferencias de agitación gástricas e intestinales, así como las diferencias individuales no tienen efecto sobre la velocidad de liberación.

#### EJEMPLO 7

##### Influencia del envejecimiento de los comprimidos.

Se preparan comprimidos que tienen un núcleo en cloruro de potasio, como en el ejemplo 2, que se rodea de A) 300 mg de una fracción tamizada de un copolímero de cloruro de vinilo y de acetato de vinilo en partículas que miden 63 a 80  $\mu\text{m}$  ó B), pero constituido por un copolímero de cloruro de vinilideno y de acrilonitrilo. Se comprime el revestimiento a una presión de 2840 bares, como se indica en el ejemplo 2. Se envejecen los comprimidos durante espacios de tiempo diferentes en una atmósfera que tiene una humedad relativa del 52 al 54% y se miden las velocidades de liberación como en el ejemplo 3. Los resultados aparecen en la figura 7 donde el caudal del cloruro de potasio en mg/h se representa en función del espacio de tiempo de envejecimiento

en días. En ambos casos, se observa una disminución del caudal con el tiempo, pero, para los comprimidos del tipo A) se observa un caudal constante después de 7 días aproximadamente, mientras que, para los comprimidos del tipo B), la velocidad de liberación constante aparece después de cuatro días aproximadamente.

#### EJEMPLO 8

#### Influencia del pH del líquido circundante sobre la velocidad de liberación.

El núcleo del comprimido está constituido por 380 mg de cloruro de potasio; se moldea el comprimido a una presión de 2550 bares y tiene un diámetro de 9 mm. El revestimiento está constituido de 300 mg de una fracción tamizada de un copolímero de cloruro de vinilo y de acetato de vinilo, en partículas que miden de 63 a 80  $\mu$ m. Se comprime el revestimiento a una presión de 2840 bares y su diámetro es de 13 mm. Se determina la velocidad de liberación como en el ejemplo 3, estando constituido el líquido de soluciones de pH diversos. Se conduce una experiencia con ácido clorhídrico 0,1N (pH 1) y otra experiencia con un líquido que tiene un pH de 3 (ajustado a este valor con una solución tampón de ácido cítrico y de fosfato); se conduce otra experiencia a un pH de 6,2 utilizando como líquido agua destilada que contiene trazas de dióxido de carbono, y una última experiencia a un pH de 8, utilizando una solución tampón de ácido cítrico y de fosfato. Los resultados aparecen en la figura 8 donde el caudal del cloruro de potasio en mg/h se representa en función del pH del líquido circundante, correspondiendo la curva A a comprimidos que no han sido envejecidos y la curva B a comprimidos envejecidos 7 días en un atmósfera que tiene una humedad relativa de 52 a 54%. La figura 8 muestra como se puede despre-

5 preciar la influencia del pH sobre la velocidad de liberación de los comprimidos. A este respecto, conviene hacer notar que la solubilidad del cloruro de potasio en soluciones de pH diversos es prácticamente constante. Se puede esperar que las sustancias activas que tienen solubilidades variables con el pH o que son ionizadas de forma diferente para diversos pH se comporten de otra forma.

EJEMPLO 9

10 Caudales de diversos compuestos solubles con diversos materiales de revestimiento.

15 Se moldean núcleos de 240 mg de cada uno de los compuestos solubles indicados en el cuadro siguiente para obtener comprimidos de 9 mm. Se añaden revestimientos constituidos por materiales de revestimiento que figura en el mismo cuadro, utilizando la presión indicada para formar comprimidos de 13 mm de diámetro. Se determina la velocidad de liberación constante según la técnica que utiliza un cestillo giratorio, como en el ejemplo 3. Los resultados figuran en la última columna del cuadro.

20 EJEMPLO 10

Preparación de un comprimido de glucosa.

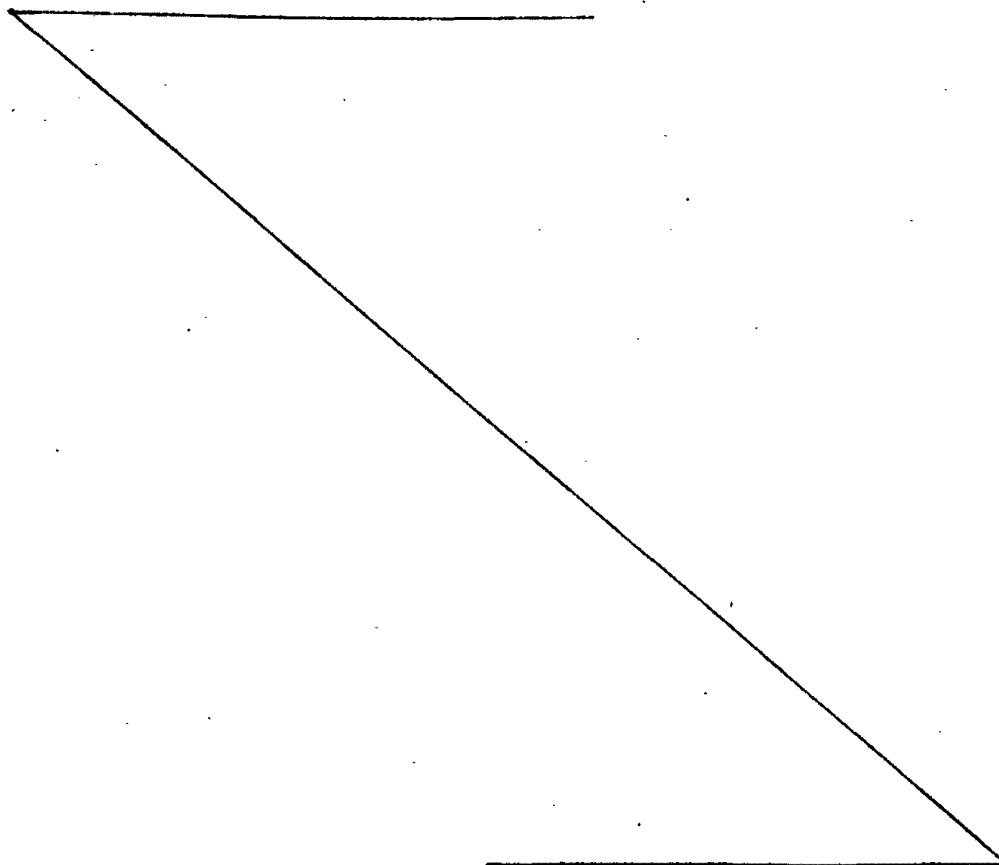
25 Se comprime con una máquina giratoria de moldear comprimidos 556 mg de una mezcla de glucosa y de 10% de estearato de magnesio a una presión de 1370 bares, obteniendo un comprimido que tiene un diámetro de 12 mm. Se aplica como revestimiento utilizando una máquina giratoria de moldear comprimidos, provista de accesorios que permiten realizar un revestimiento alrededor de un núcleo y cuyas matrices tienen un diámetro de 16 mm, 1200 mg de una mezcla de un copolímero de cloruro de vinilideno y de acrilonitrilo en partículas que miden menos de 330  $\mu$ m y

30

de 1% de politetrafluoroetileno. Se comprime el revestimiento a una presión de 980 bares obteniendo un comprimido de liberación prolongada que comprende un núcleo de glucosa que tiene un diámetro de 12 mm rodeado de un revestimiento de copolímero que tiene un diámetro global de 16 mm. Cuando se coloca el comprimido en un medio acuoso, el caudal de liberación de la glucosa es de 8,85 mg/h determinado según el método de cestillo giratorio del ejemplo 3.

Comprimidos de este tipo son muy útiles para realizar una liberación constante en los medios de fermentación.

Quede bien entendido que pueden aportarse diversas modificaciones por el experto a los dispositivos o procedimientos que acaban de describirse unicamente a título de ejemplos no limitativos sin salir por ello del marco de la invención.



Compuesto soluble	Material de revestimiento	Presión de moldeo del material de revestimiento (bares)	Caudal (mg/h)	
1. Orfenadrina, HCl	Copolímero de cloruro de vinilideno y de acrilonitrilo <sup>1)</sup>	980	30	
2. Efedrina, HCl		980	29	
3. Pentobarbital sódico		980	37	
4. Procaina, HCl		980	25	
5. Cloruro de potasio		980	40	
6. Cloruro de potasio <sup>2)</sup>		980	55	
7. Sulfanilamida		980	4,5	
8. Orfenadrina, HCl	Copolímero de cloruro de vinilo y de acetato de vinilo <sup>3)</sup>	2840	22	
9. Efedrina, HCl		2840	39	
10. Pentobarbital sódico		2840	20	
11. Procaina, HCl		2840	29	
12. Cloruro de potasio <sup>2)</sup>		2840	72	
13. Efedrina, HCl		Politereftalato de etileno <sup>4)</sup>	2840	41
14. Pentobarbital sódico			2840	41
15. Cloruro de potasio <sup>2)</sup>			2840	53

1) 400 mg fracción de 63 - 80  $\mu$ m

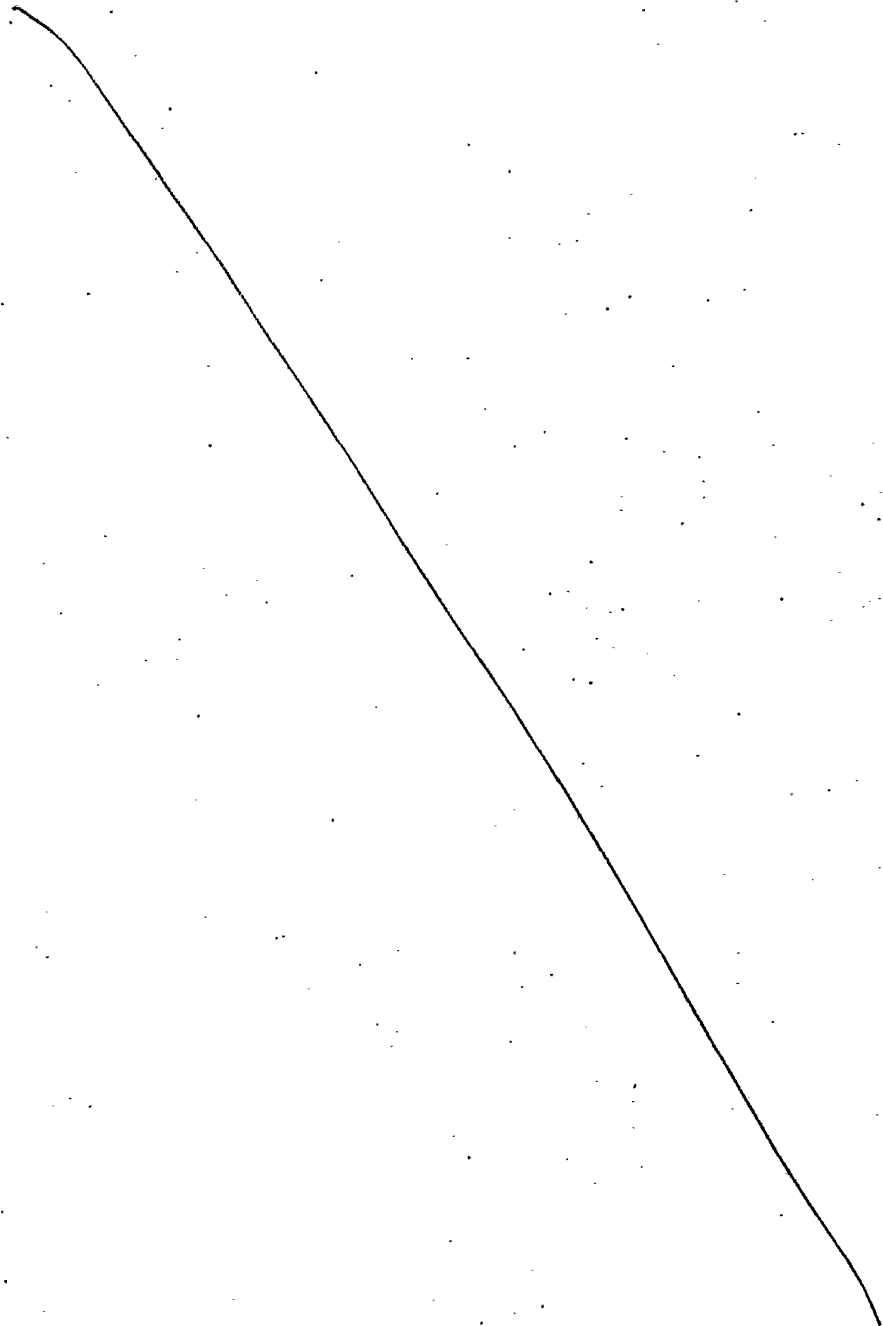
2) núcleo de 385 mg

3) 300 mg, fracción de 63 - 80  $\mu$ m

4) 400 mg, no fraccionado, con 0,5% de carboxipolimetileno.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5



REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de composiciones de liberación constante, caracterizado porque comprende las etapas de: (a) formar un núcleo de un ingrediente activo soluble; (b) 5 revestir el núcleo obtenido totalmente de un componente de revestimiento pulverulento capaz de formar una estructura rígida; y (c) comprimir el revestimiento por medio de aplicación de una fuerza de compresión, de forma que el revestimiento se convierte en una estructura rígida en la que quedan poros de tamaño pre- 10 determinado.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ingrediente activo soluble es una medicina, un reactivo para procedimientos químicos, o una sustancia fisiológicamente activa para procesos microbiológicos.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el componente de revestimiento es un polímero tal como un copolímero de cloruro de vinilo y vinilacetato, un copolímero de cloruro de vinilideno y acrilonitrilo, polietileno, polimetilmetacrilato, poliestireno, dihidrato de fosfato 20 dicálcico, fosfato tricálcico ó sulfato cálcico anhidro.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque se aplica el revestimiento con una máquina para fabricar tabletas.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la fuerza de compresión aplicada al componente de revestimiento es de aproximadamente 25 500 - 5000 Kg/cm<sup>2</sup>, preferentemente entre 800 y 2500 Kg/cm<sup>2</sup>.

6. Procedimiento de preparación de composición de liberación constante, tal y como queda sustancialmente descrito

en la presente Memoria., y dibujos adjuntos.

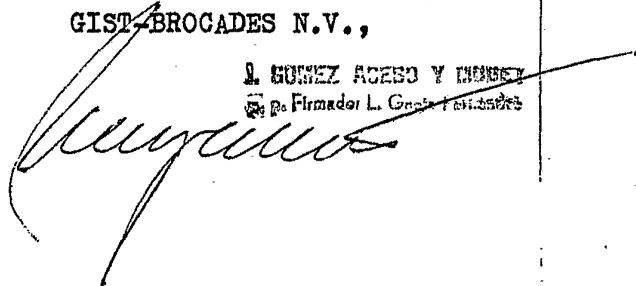
Esta Memoria consta de 21 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 1911

GIST-BROCADES N.V.,

J. GOMEZ ACEBO Y COMEY  
Firmado: L. Gomez Acebo y Comey



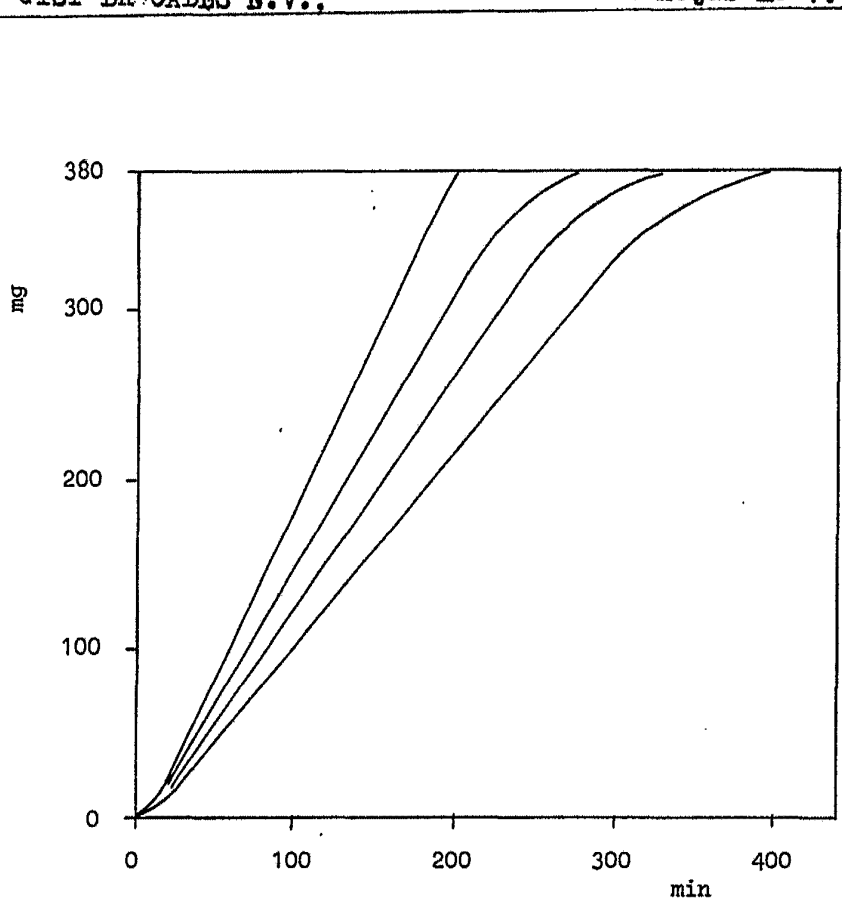


FIG. I

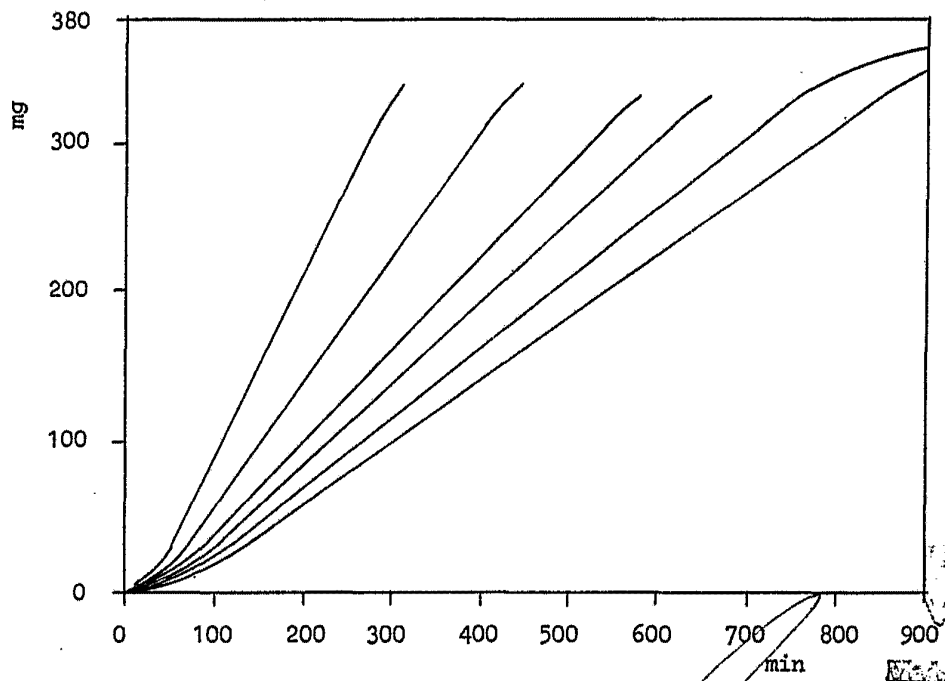


FIG. II

180  
VAT  
E. GONZALEZ  
I. GONZALEZ  
GIST-BROCADES N.V.

*[Handwritten signature]*

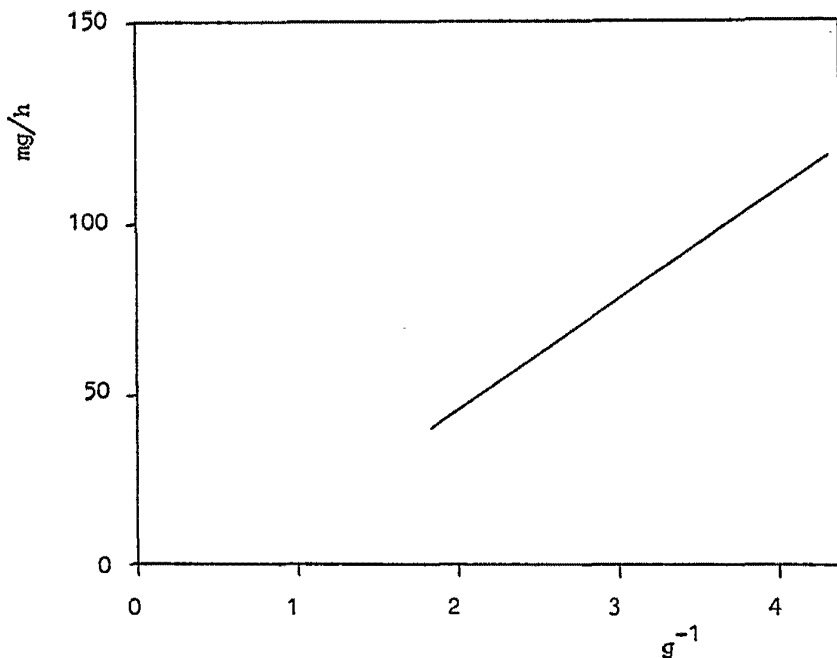


FIG. III

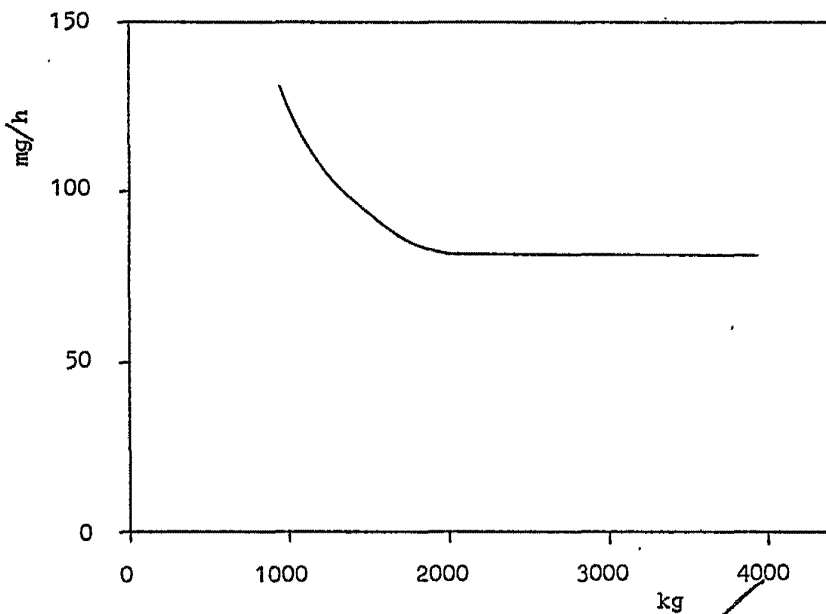


FIG. IV

ESPANOLA  
VARIABLE  
- 9 JUN 1977  
Madrid  
R. GARCIA GONZALEZ Y CA  
S. de Ingenieros Industriales

*[Handwritten signature]*

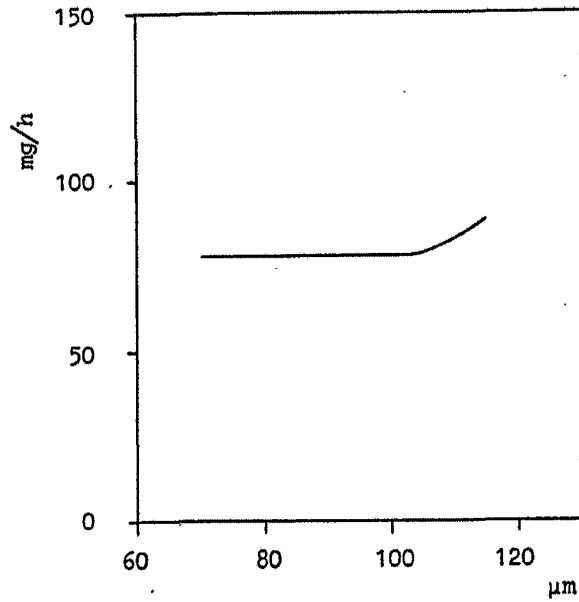


FIG. V

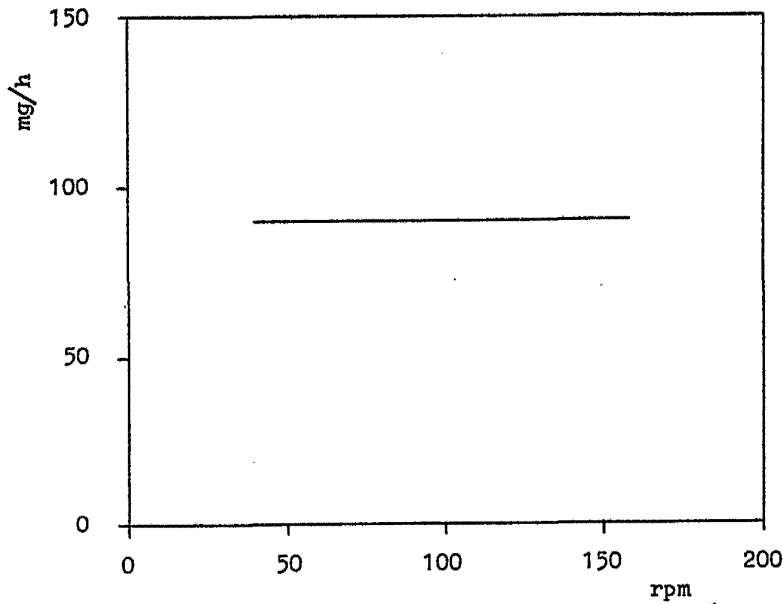


FIG. VI

ESCALA  
VARIABLE

Madrid

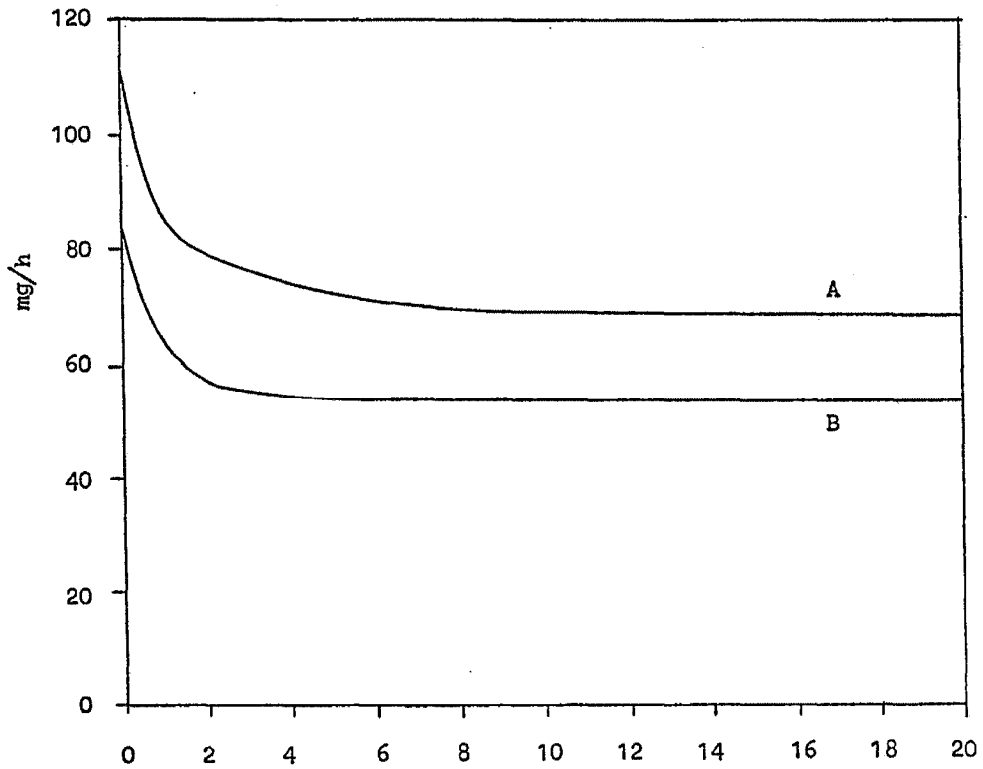


FIG. VII

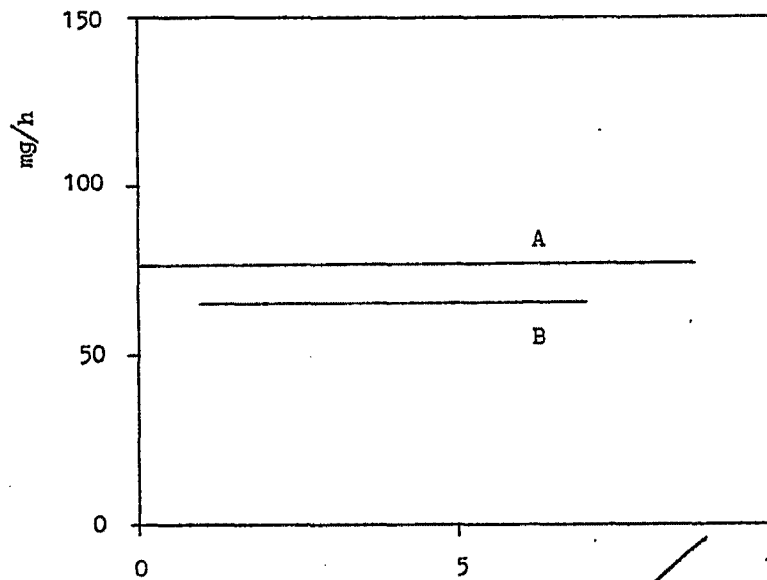


FIG. VIII

ESCALA  
VARIABLE

Madrid

*[Handwritten signature]*