

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19 ES

17	NUMERO	10	A1
21	461.020		
22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

Concedida en el Registro de Patentes de Invenciones el día 27 de Julio de 1976

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	9588/76		27 de julio de 1.976		SUIZA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES PARA LA LIBERACION CONTROLADA DE AGENTES CARDIACOS Y CIRCULATORIOS.

71	SOLICITANTE (S)
	SANDOZ, A.G.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea, Suiza.

72	INVENTOR (ES)
	Dragan Hazler., Dr. John Arthur Hersey., Jean-Pierre Nougaret.

73	TITULAR (ES)

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

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene una mezcla de

- 5
- i) un agente farmacológicamente activo seleccionado del grupo de arilalcanolaminas y ariloxialcanolaminas, y
  - ii) un agente tensioactivo aniónico, fisiológicamente tolerable, seleccionado del grupo de ésteres de ácido mono-sulfúrico de alcoholes grasos superiores.

10 Hemos encontrado, por lo tanto, que el uso del componente ii) aumenta ventajosamente la absorción entérica del componente i) en los intestinos.

Las composiciones de la invención pueden presentarse convenientemente en la forma final para  
15 la liberación controlada del agente activo en el conducto intestinal.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son particularmente adecuadas para la administración de agentes cardíacos y circulatorios,  
20 por ejemplo agentes bloqueadores de los  $\beta$ -adrenoreceptores y agentes antiarrítmicos.

Tales agentes son bien conocidos en el  
oficio. El arilo puede ser, por ejemplo, de hasta  
10 átomos de carbono, por ej. fenilo o naftilo, y puede  
contener uno dos heteroátomos, por ej. nitrógeno como  
5 en indolilo o nitrógeno y azufre como en tiazolilo.  
La parte alilo también puede tener uno o dos substitu-  
yentes en el anillo, por ej. los substituyentes acetilo,  
alilo, aliloxi, aminocarbonilmetilo, ciano, metilo,  
cloro, metoxi, metoxietilo, amido, hidroxilo, nitro,  
10 propiniloxi, -alcanoil(C<sub>1-4</sub>)amino, metilsulfamoilo,  
morfolino, metiltio y tetrahidrofurilmetiloxi.

La parte arilo también puede tener una  
cadena alquímica entre dos átomos de carbono adyacentes  
formando así un anillo saturado. Por ej. el núcleo  
15 de la parte arilo puede ser tetralona o tetralina.

La parte amino convenientemente tiene un  
substituyente alquilo de cadena ramificada conteniendo  
de 3 a 8 átomos de carbono, por ej. isopropilo o  
butilo terc.

20 La parte alcanolamina convenientemente es  
una parte 2-hidroxi-3-alquilaminopropilo.

Ejemplos de arilalcanolaminas son:-

Butidrina

Butoxamina

Dicloroisoproterenol

Labetalol

Nifenalol

5 Sotalol

Ejemplos de ariloxialcanolaminas son:-

Acebutolol

Alprenolol

Atenolol

10 Bufetolol

Bunitrolol

Bunolol

Bupranolol

Metoprolol

15 Nadoxolol

Oxprenolol

Pargolol

Practolol

Procinolol

20 Propranolol

Talinolol

Timolol

Tiprenolol

Tolamolol

Toliprolol

Trimepranol

Compuestos especialmente interesantes son:-

5 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)indol (Pindolol),  
4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxil)-2-metilindol,  
y otros compuestos que exhiben mala solubilidad en  
los jugos del conducto intestinal.

El agente activo puede tener la forma de  
10 sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.  
Sin embargo, es conveniente que el agente activo tenga  
la forma de base libre.

El agente tensioactivo preferentemente  
tiene un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico  
15 (número de grupo EHL) de aproximadamente 35 a aprox.  
45 [los números de grupo EHL son bien conocidos en el  
oficio, véase por ejemplo Pharm. Act. Helv. 44, 9  
(1969) y H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für  
Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, página  
20 263, Editio Cantor KG., 1971].

Además, es preferible que el agente tensio-  
activo tenga una concentración de micelas crítica  
(CMC) de aprox.  $10^{-2}$  a aprox.  $10^{-3}$ .

Los agentes tensioactivos preferidos tienen una constante de disociación alta y pueden producir complejos estables con el agente activo en medios fuertemente ácidos. Estos complejos preferentemente deberán ser capaces de disolverse muy lentamente a un valor pH inferior a tres, por ej. en los jugos gástricos, pero disolverse rápidamente al cambiar el valor pH de 3 a 7,5, particularmente superior a 5, por ej. en los jugos intestinales.

La selección exacta del agente tensioactivo dependerá naturalmente inter alia de su compatibilidad con el agente activo usado, por ej. en cuanto a tamaño molecular y forma, y basicidad y otros diluyentes y soportes farmacéuticos que se hallen presentes. Por ejemplo deberán evitarse los agentes tensioactivos que forman productos de precipitación insolubles, estables, con el agente activo a valores pH de 5 o superiores.

Los alcoholes grasos superiores pueden tener una cadena lineal o ramificada y pueden contener partes alicíclicas y/o aromáticas. El alcohol preferentemente es un alcohol primario y contiene de 8 a 18 átomos de carbono, especialmente de 12 a 14 átomos

de carbono.

Si se desea, el alcohol puede ser un alcohol graso etoxilado conteniendo, por molécula-gramo, aprox. una a aprox. 5 moléculas-gramo, y preferentemente 1 a 3 moléculas-gramo, de partes de óxido de etileno. Una variante preferida tiene 2,5 moléculas-gramo de partes de óxido de etileno por molécula-gramo de agente tensioactivo.

Se prefiere usar el agente tensioactivo en forma de una sal. Las formas de sal preferidas son las que son solubles en agua incluyendo las que son finamente dispersibles en agua con facilidad, especialmente las sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de magnesio, sales de amina orgánica, por ej. una sal de trietanolamina, o una sal de amonio. Sin embargo, se prefieren especialmente las sales de metal alcalino, por ej. una sal sódica.

El agente tensioactivo preferido, por lo menos para ser usado con los derivados indólicos antes mencionados, es el lauril-monosulfato sódico.

Naturalmente, si se desea, puede usarse más de un agente tensioactivo.

La proporción por peso de agente tensio-

activo y agente activo que se use y la cantidad total de agente tensioactivo que se use dependerá naturalmente inter alia de las propiedades químicas y físicas del agente tensioactivo, del tipo y cantidad de agente activo y de los demás soportes y diluyentes farmacéuticos que se hallen presentes, y de la duración deseada de la liberación de agente activo en el conducto intestinal.

El límite superior de la proporción por peso del agente tensioactivo en relación con el agente activo y de la cantidad total del agente tensioactivo que se use, dependerá naturalmente de la compatibilidad y aceptabilidad fisiológica del agente tensioactivo (o agentes tensioactivos cuando se halla presente más de uno) y también de la duración de aplicación y frecuencia de aplicación determinadas.

La proporción por peso de agente tensioactivo en relación con el agente activo en la mezcla puede ser de aprox. 0,2:1 a aprox. 2:1, preferentemente de aprox. 0,3:1 a aprox. 1:1.

Particularmente cuando el agente tensioactivo es una forma de sal de un éster de ácido monosulfúrico de un alcohol, por ej. laurilsulfato

de sodio, y el agente activo es un derivado indolilo preferido antes mencionado, entonces la proporción por peso preferida de agente tensioactivo en relación con el agente activo es de aprox. 0,25:1 a aprox. 1:1, especialmente de aprox. 0,4:1 a aprox. 0,7:1.

Puede hallarse presente otro material fisiológicamente aceptable aparte del agente tensioactivo. Así, los diluyentes y aglutinantes farmacéuticos, sólidos, pueden seleccionarse de modo que se provea una liberación igualmente distribuida del material activo durante un largo período de tiempo. Los diluyentes y aglutinantes preferidos contribuyen a la formación de una matriz en el conducto digestivo y son substancialmente resistentes a los jugos intestinales o atacados por los mismos solo lentamente. Ejemplos de tales diluyentes y aglutinantes incluyen a los que son insolubles en los jugos intestinales, por ej. sales de calcio fisiológicamente aceptables, tales como sulfato de calcio o dihidrato de hidrogenofosfato de calcio; derivados de celulosa, tal como etilcelulosa; polímeros sintéticos, tales como acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo; y copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;

o grasas naturales, sintéticas y semisintéticas, por ej. mono-, di- o tri-glicéridos de los ácidos esteárico y palmítico; aceite de castor hidrogenado y cera; y alcoholes grasos superiores, por ej.

5 alcohol cetilestearílico DAB 7.

Alternativamente, los diluyentes y aglutinantes pueden ser solubles en los jugos intestinales, por ej.:-

10 lactosa, manitol u otros azúcares;  
polivinilpirrolidona; y  
glicoles polietilénicos,  
fisiológicamente aceptables.

La expresión "soluble" tal como se usa aquí también incluye material fisiológicamente aceptable  
15 que es fácilmente dispersible en los jugos intestinales.

Puede hallarse presente otro material fisiológicamente aceptable, por ej. agentes de flujo tales como talco y estearato de magnesio.

20 Es conveniente que el material fisiológicamente aceptable se componga de una mezcla de material que sea insoluble en los jugos intestinales por un lado, y de material soluble en los jugos:

intestinales por el otro lado. La proporción por peso del material insoluble en relación con el material soluble variará naturalmente dependiendo inter alia de la cantidad y propiedades físicas y químicas del agente activo y del agente tensioactivo usado y, además, del grado de retardo que se desea en la liberación del agente activo.

Cuando la mezcla se aplica en una forma acabada de modo que sea trasladada a los intestinos en forma substancialmente intacta y luego es expuesta rápidamente a los jugos intestinales, y cuando se desea que la liberación del agente activo sea entre 40 y 80%, por ej. 50%, a través de todos los intestinos distribuido igualmente durante un período de 1 a 7 horas, entonces generalmente una proporción por peso adecuada del material insoluble (por ej. agentes de flujo, diluyentes y aglutinantes insolubles) en relación con el material soluble [por ej. agentes tensioactivos, diluyentes y aglutinantes solubles incluyendo el componente ii)] puede ser de aprox. 1:5 a aprox. 1:0,3.

Particularmente cuando el agente activo es un derivado indolílico antes mencionado y el agente

tensioactivo es laurilsulfato de sodio, entonces es adecuada una proporción de material insoluble en relación con material soluble de aprox. 1:3 a aprox. 1:1,5 con el fin de lograr una liberación de aprox. 40% del agente activo en los intestinos distribuída igualmente durante un período de 1 a 4 horas.

En una variante especialmente preferida de la invención, la mezcla de agente activo i) y agente tensioactivo ii) es un núcleo de medicamento revestido con una película fisiológicamente aceptable que es resistente a los jugos gástricos pero que se descompone en los jugos intestinales.

La selección del material para formar la película y su espesor dependerán, naturalmente, inter alia del agente activo, del agente tensioactivo y de la solubilidad de cualquier complejo de agente activo/ agente tensioactivo. Por lo general, es adecuado usar un polímero. Tal polímero puede seleccionarse de modo que la película se disuelva a un valor pH de 5 a 8, preferentemente de 5 a 7, en el conducto digestivo en aproximadamente 15 minutos a 2 horas, preferentemente en media hora a una hora. Preferentemente, la película no se disuelve durante por lo menos 3 horas

en jugos gástricos artificiales (U.S.P.) a un valor pH inferior a 5.

Tales películas pueden seleccionarse de polímeros macromoleculares conocidos usados para la producción de formas de dosificaciones resistentes a los jugos gástricos pero solubles en el intestino delgado. Los polímeros adecuados han sido mencionados por ej. en Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, cuarta edición, tomo 7a, páginas 739 a 742 y 776 a 778 (Springer Verlag, 1971) y Remington's Pharmaceutical Sciences, trigésima edición, páginas 1689 a 1691 (Mack Publ. Co., 1970), por ej. derivados de éster de celulosa, resinas acrílicas, tales como copolímeros de metilacrilato y copolímeros de derivados del ácido maleico y del ácido ftálico.

Las películas preferidas son de ftalato de acetato de celulosa; los copolímeros derivados del ácido metilacrílico y ésteres del mismo, conteniendo por lo menos 40% de ácido metilacrílico; y especialmente el ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa.

El espesor de la película puede depender del grado de permeabilidad de la película al agua y a los ácidos. Preferentemente el espesor de la capa de

película es de aprox. 5 a aprox. 100  $\mu\text{m}$  y, especialmente de aprox. 20 a aprox. 80  $\mu\text{m}$ . Por lo general, sin embargo, el peso de la película no deberá exceder el 15% del núcleo de medicamento revestido, y preferentemente es de 3 a 10% del núcleo de medicamento revestido.

La película puede rodear una pluralidad de perlas o gránulos separados, conteniendo cada uno el agente activo i) y el agente tensioactivo ii) todo circundado por a lo menos un diluyente o soporte farmacéutico. Alternativamente, la película puede rodear un núcleo que tiene el agente activo i) y el agente tensioactivo ii) dispersados homogéneamente de parte a parte.

Se prefiere formular una forma de unidad de dosis que, adicionalmente, libera el agente activo i) en los jugos gástricos ácidos a partir de una capa de medicamento externa que contiene tal agente activo y diluyentes o soportes farmacéuticos solubles en los jugos gástricos. El agente activo puede ser absorbido rápidamente a través de las paredes estomacales de modo que se logra rápidamente una alta concentración inicial de agente activo en la sangre. El

nivel de agente activo en la sangre puede luego ser mantenido por la liberación retardada y sostenida de agente activo a partir del núcleo en los jugos más alcalinos de los intestinos.

5                    Así, por ejemplo, la capa de película puede ser cubierta por tal capa de medicamento.

                  La proporción por peso de arilalcanolamina o ariloxialcanolamina en el núcleo de medicamento revestido por la película en relación con la capa de medicamento al exterior de la película puede ser, 10 por ejemplo, de aprox. 0,75:1 a 1,25:1, por ej. 1:1.

                  Si se desea, pueden hallarse presentes otros agentes farmacológicamente activos, particularmente en la capa de medicamento externa, de ser usada. 15 Tales agentes que pueden tomarse en consideración son los que influyen sobre las funciones cardíacas y circulatorias tales como antihipertensivos, diuréticos, bloqueadores  $\alpha$ , etc., particularmente los diuréticos de acción prolongada. Así, una ariloxialcanolamina, 20 tal como 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)indol, puede ser combinada con un diurético de acción prolongada, por ej. 2-metil-3-o-tolil-6-sulfamil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-(3H)-quinazolinona o una



prepararse en forma de por sí conocida. Así, por ejemplo, el componente i) puede ser mezclado con el componente ii), por ej. formando perlas o granulando la mezcla mediante los métodos de granulación en seco o en húmedo de por sí conocidos y comprimiendo las perlas o los gránulos resultantes para formar un núcleo de tableta, o alternativamente, comprimiendo directamente sin granulación o formación de perlas, y formulando en forma de una preparación galénica adecuada.

10 Como ya se ha indicado anteriormente, una variante preferida es cuando la mezcla está rodeada de una película que es resistente a los jugos gástricos pero se descompone en los jugos intestinales. Tal película puede ser aplicada a la mezcla de los componentes i) y ii) en forma de por sí conocida, por ejemplo a partir de una solución de la misma a una temperatura de 10° a 60°C.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

20 Los materiales usados en los ejemplos son todos materiales de por sí conocidos usados en en el arte galénico.

En particular:-

El ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa es, por ejemplo HPMCP HP50 (marca de fábrica registrada) que puede obtenerse de la firma Shinetsu Chem. Co., Tokio;

5 La etilcelulosa es, por ejemplo Ethocel N (marca de fábrica registrada) 7 cps que puede obtenerse de la firma Dow Chemical Co., Midland, Michigan, EE.UU.A.;

Polivinilpirrolidona/acetato de polivinilo es un macrocopolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo (proporción molar 6:4), conocido como Luviskol VA 64, 10 que puede obtenerse de la firma BASF, Ludwigshafen, Alemania Occidental:

La celulosa microcristalina es, por ejemplo Avicel (marca de fábrica registrada) que puede obtenerse de la firma FMC Corp., Marcus Hook, Palo Alto, EE.UU.A.;

15 La polivinilpirrolidona es, por ejemplo Kollidon 90 (marca de fábrica registrada) que puede obtenerse de la firma BASF, Ludwigshafen.

La mezcla de triglicéridos de palmitato/ácido esteárico es, por ejemplo Precirol (marca de fábrica registrada) 20 que puede obtenerse de la firma Etablissements Gattefossé, St. Priest, Francia;

El aceite de castor hidrogenado es, por ejemplo Cutina HR (marca de fábrica registrada) que puede obtenerse de la firma Henkel, Düsseldorf, Alemania Occidental.

EJEMPLO 1: Tableta con revestimiento de acción retardada

Núcleo

	<u>Componente</u>	<u>Composición (mg/tableta)</u>
5	<u>Agente activo</u>	
	4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)-indol	5,0
	<u>Agente tensioactivo</u>	
	Laurilsulfato de sodio <sup>2)</sup>	2,5
10	<u>Diluyentes y aglutinantes farmacéuticos</u>	
	Etilcelulosa <sup>1)</sup>	4,5
	Celulosa microcristalina <sup>1)</sup>	7,0
	Manitol <sup>2)</sup>	27,5
15	Polivinilpirrolidona-acetato de <sup>1)</sup> polivinilo	2,5
	<u>Agentes de flujo</u>	
	Talco <sup>1)</sup>	0,5
	Estearato de magnesio <sup>1)</sup>	0,5
20		<u>50,0 mg</u>

1) = material insoluble

2) = material soluble

	<u>Película</u>	
	Hidroxipropil-metilcelulosa	3,0
	<u>Capa de medicamento</u>	
	<u>Agente activo</u>	
5	4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)indol	5,0
	<u>Diluyentes y aglutinantes farmacéuticos y agentes de flujo</u>	
	Talco	7,9
10	Celulosa microcristalina	27,5
	Estearato de magnesio	1,3
	Manitol	110,1
	Polivinilpirrolidona	5,2
		<hr/>
		157,0
15	Peso total de la tableta 210 mg.	

Producción

Los componentes del núcleo se mezclan, se granulan y se comprimen en núcleos de tableta usando un punzón para tabletas cóncavo con un diámetro de 5 mm.

Los núcleos de tableta se revisten luego mediante rociado con una solución al 10% (peso/volumen) de hidroxipropil-metilcelulosa en etanol/acetona (1:1

volumen/volumen). La capa de medicamento externa se aplica luego en forma de por sí conocida, mediante mezclado del agente activo para la capa externa con los demás componentes de la capa externa con excepción  
5 de los lubricantes (talco y estearato de magnesio), granulación de los componentes húmedos, adición de los lubricantes y finalmente compresión de los granulados junto con los núcleos de medicamento revestidos con película en forma de tabletas.

10 En forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, pueden obtenerse tabletas revestidas con las composiciones del núcleo (50 mg) indicadas a continuación en la tabla.

15 Los núcleos se revisten luego con una película de ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa (3 mg/tableta) y con una capa de medicamento (157 mg/tableta) en la forma descrita en el ejemplo 1.





1) = agentes fisiológicamente aceptables insolubles

2) = agentes fisiológicamente aceptables solubles

5 Siguiendo el procedimiento usado en los ejemplos 1 y 1A a 1R, puede reemplazarse el agente activo 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)indol por una cantidad equivalente de una arilalcanolamina o ariloxialcanolamina específicamente mencionada con anterioridad.

### Ejemplo 2

#### Tabletas con revestimiento de acción retardada

10 Se preparan de forma análoga a la descrita en el ejemplo 1.

#### Núcleo

	<u>Componente</u>	<u>Composición (mg./tableta)</u>
	<u>Agente activo</u>	
15	4-(2-hidroxi-3-isopropilamino propoxi)indol	10
	<u>Agente tensioactivo</u>	
	Lauril sulfato de sodio <sup>2)</sup>	5
	<u>Diluyentes y aglutinantes farmacéuticos</u>	
20	Etilcelulosa <sup>1)</sup>	9
	Celulosa microcristalina <sup>1)</sup>	14
	Manitol <sup>2)</sup>	55
	Polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo <sup>1)</sup>	5
25	<u>Agentes de flujo</u>	
	Talco <sup>1)</sup>	1
	Estearato de magnesio <sup>1)</sup>	1

1) = material insoluble; 2) = material soluble

	<u>Componente</u>	<u>Composición mg/tableta</u>
	<u>Película</u>	
	Hidroxiopropil-metilcelulosa	6,0
	<u>Capa de medicamento</u>	
5	Agente activo	
	4-(2-hidroxi-3-isopropilamino-propoxi)indol	10
	<u>Diluyentes y aglutinantes farmacéuticos y agentes de flujo</u>	
	Almidón	20,0
10	Celulosa microcristalina	168,6
	Acido silícico	0,4
	Estearato de magnesio	<u>1,0</u>
	Peso total de la tableta	306,0 mg

Ejemplo 315 Tabletas con revestimiento de acción retardada

Se preparan de forma análoga a la descrita en el ejemplo 1.

Núcleo

	<u>Componente</u>	<u>Composición mg por tableta</u>
20	<u>Agente activo</u>	
	4-(2-hidroxi-3-isopropilamino propoxi)indol	15
	<u>Agente tensioactivo</u>	
	Lauril sulfato de sodio 2)	7,5
	<u>Diluyentes y aglutinantes farmacéuticos</u>	
25	Etilcelulosa <sup>1)</sup>	21
	Dihidrato de fosfato dicálcico	13,5
	Manitol 2)	82,5
	Polifinilpirrolisona-acetato de polivinilo <sup>1)</sup>	7,5

	<u>Componente</u>	<u>Composición mg por tableta</u>
	<u>Agentes de flujo</u>	
	Talco <sup>1)</sup>	1,5
5	Estearato de magnesio <sup>1)</sup>	1,5
	1) = Material insoluble	
	2) = material soluble	
	<u>Película</u>	
	Ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa	10
10	<u>Capa de medicamento</u>	
	<u>Agente activo</u>	
	4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropo- xi) indol	15
	<u>Diluyentes y aglutinantes farmacéu- ticos y agentes de flujo</u>	
15	Almidón	30
	Celulosa microcristalina	253
	Acido silícico	0,5
	Estearato de magnesio	<u>1,5</u>
	Peso total de la tableta =	460,0 mg

20 Describa suficientemente la naturaleza del in  
vento, 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.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de composiciones para la liberación controlada de agentes cardiacos y circulatorios, en el conducto intestinal, caracterizado porque se mezcla (a) un agente farmacológicamente activo seleccionado del grupo de arilalcanolaminas y ariloxialcanolaminas, y (b) un agente tensioactivo aniónico fisiológicamente tolerable seleccionado del grupo de ésteres de ácido mono-sulfúrico de alcoholes grasos superiores, porque se produce facultativamente un núcleo de medicamento a partir de la misma, se reviste el núcleo de medicamento con una película que es resistente a los jugos gástricos pero que se descompone a un pH superior a 5, y porque se aplica facultativamente sobre el núcleo de medicamento revestido una capa de medicamento que se disuelve en los jugos gástricos.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se reviste el núcleo de medicamento conteniendo la mezcla de (a) y (b) con la citada película que es resistente a los jugos gástricos pero que se descompone a un pH superior a 5, y porque se aplica facultativamente sobre el núcleo de medicamento revestido una capa de medicamento que se disuelve en los jugos gástricos.

3.- Procedimiento para la preparación de composiciones para la liberación controlada de agentes cardiacos y circulatorios, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 1 ENE 1976

SANDOZ, A.G.

J. M. GÓMEZ ACEVO Y POMBO  
p. p. Firmador J. Sandoz Díaz

