

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

~~27 MAYO 1978~~  
**CONCEDIDA**

**PATENTE DE INVENCION**

464460

(10) ES	(11) NUMERO	(10) A1
	<b>464460</b>	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	25.11.77	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

20 JUL 1979

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
745.325	26.11.76	EE.UU.
800.105	24.5.77	EE.UU.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARACIONES FARMACEUTICAS DE LIBERACION PROLONGADA"

(71) SOLICITANTE (S)
PENNWALT CORPORATION (IR 2259-A)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Three Parkway, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos de América

(72) INVENTOR (ES)
Yegnaswami Raghunathan

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 67.126)

1 La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas de liberación continua prolongada que contienen una resina cambiadora de ion que tiene un medicamento farmacológicamente activo adsorbido sobre ella para proporcionar un complejo resina-medicamento en el que al menos una porción del complejo se trata con un agente de solvatación y se provee de un revestimiento que actúa como barrera contra la difusión.

#### Técnica Anterior

10 La patente básica en cuanto al uso de complejos resina cambiadora de ion (sin revestimiento) - medicamento para retardar la liberación de un medicamento en el tracto gastrointestinal en la Patente de los EE.UU. Nº 2.990.322. Sin embargo, tales complejos sin revestimiento proporcionan sólo una retardación relativamente corta de la liberación del medicamento en comparación con las preparaciones de esta invención y no proporcionan medio alguno para modificar selectivamente el perfil de la liberación.

20 Se han anunciado diversas resinas revestidas y diversos complejos resina-medicamento (p.ej., en las Patentes de EE.UU. 3.138.525; 3.499.960; y 3.594.470; la Patente de Bélgica 729.827; la Patente de Alemania 2.246.037; y el artículo de Brodkins y otros, Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 60, páginas 1523-1527, 1971), pero se cree que ninguno de ellos emplea las preparaciones de la presente invención o proporciona la liberación continua y prolongada que puede obtenerse con las presentes preparaciones.

#### Resumen Breve de la Invención

30 La presente invención se refiere a preparaciones farmacéuticas constituidas por resinas cambiadoras de ion que

1 - tienen un medicamento farmacológicamente activo adsorbido  
en ellas para formar un complejo medicamento-resina en el  
que al menos una porción sustancial de las partículas del  
complejo ha sido tratada con un agente de solvatación y --  
5 se ha provisto de un revestimiento que actúa como barrera  
contra la difusión, permeable al agua, con lo que puede ob-  
tenerse una liberación continua prolongada del medicamen-  
to en las condiciones encontradas en el tracto gastrointes-  
tinal.

10

#### Descripción Detallada

Se ha encontrado ahora que una liberación continua --  
prolongada y selectiva de medicamentos farmacológicamente  
activos, en condiciones tales como las que se encuentran  
en el tracto gastrointestinal, puede conseguirse por la --  
15 aplicación de revestimientos que actúan como barrera con-  
tra la difusión a partículas de complejos resina cambiada  
ra de ion-medicamento que se han tratado con agentes de --  
solvatación.

20

En general, todos los medicamentos ácidos y básicos,  
especialmente aquéllos que tienen vidas medias biológicas  
cortas del orden de hasta aproximadamente 8 horas, son --  
candidatos potenciales para la inclusión en las presentes  
preparaciones. Son ejemplos fenilpropanolamina (PPA), dex-  
25 trometorfán, efedrina, pseudoefedrina, ácido paraaminosa-  
licílico, ácido acetilsalicílico, fentermina (fenil-terc.  
butilamina), y acetaminofén. La PPA, un medicamento amíni-  
co simpatomimético con una vida media biológica de 3,9 ho-  
ras en el hombre y un pKa, de 9,4, se seleccionó como un  
medicamento modelo para uso en la mayoría de los ejemplos  
30 ilustrativos. La concentración del medicamento en las --

1 -partículas de resina puede ser de aproximadamente 1 a 90%  
en peso, aunque el intervalo práctico normal es 15-50%.

5 Análogamente, puede utilizarse una amplia gama de re-  
sinas cambiadoras catiónicas (para los medicamentos básic-  
cos) o aniónicas (para los medicamentos ácidos) para for-  
mar el complejo medicamento-resina, estando comprendidos  
normalmente los tamaños de partícula entre aproximadamen-  
te 75 y 1000 micras. Los ejemplos ilustrativos emplean -  
Amberlite IR-120, una resina cambiadora catiónica consti-  
tuida por partículas esféricas de 590 a 840 micras, como  
10 resina modelo de partícula grande, y Amberlite XE-69, --  
que está constituida por partículas de la resina Amberli-  
te IR-120 trituradas a 149-74 micras, como resina modelo  
de partícula pequeña. La resina originaria de IR-120 y -  
15 XE-69 se describe por el fabricante como una resina cam--  
biadora de catión de ácido divinilbencenosulfónico, de ti-  
po gel, que se hincha en el agua con un intervalo de pH -  
de 0-14. Otros candidatos de resina cambiadora de ion --  
adecuados incluyen resinas cambiadoras de ion sintéticas  
20 con diferentes matrices polímeras (p.ej. metacrílicas, --  
acrílicas, de fenol-formaldehído), agentes cambiadores de  
ion con matrices polímeras celulósicas o de dextrana, y -  
matrices cambiadoras de ion inorgánicas. Las resinas no  
deben tener propiedades inherentes farmacológicas o tóxi-  
cas.  
25

La adsorción del medicamento sobre las partículas de  
la resina cambiadora de ion para formar el complejo medica-  
mento-resina es una técnica bien conocida como se muestra  
en la Patente de EE.UU. N° 2.990.332 y se demuestra en los  
30 ejemplos que se dan más adelante en esta memoria. En ge-

1 -neral, el medicamento se mezcla con una suspensión acuosa de la resina y el complejo se seca después. La adsorción del medicamento sobre la resina se detecta por un cambio en el pH del medio de reacción.

5           Como se muestra por los ejemplos ilustrativos que se dan a continuación, tales complejos resina-medicamento liberan rápidamente el medicamento en el tracto gastrointestinal, p.ej., un complejo Amberlite IR-120--fenilpropanolamina con una concentración del medicamento de 35% liberó el 61% del medicamento en 60 minutos en un medio de disolución constituido por ácido clorhídrico 0,1 normal - - (Ejemplo 1). Los intentos iniciales de retardar esta rápida liberación del medicamento por el uso de revestimientos que actúen como barreras contra la difusión fueron relativamente inefectivos como se muestra por los Ejemplos 1 y 2 a continuación, ya que el revestimiento tendía a desprenderse rápidamente y las partículas revestidas se hinchaban y tendían a fracturarse cuando entraban en contacto con agua o fluidos biológicos. Se ha descubierto ahora que la tendencia de las partículas del complejo resina cambiadora de ion-medicamento a hincharse y fracturarse - en medios biológicos puede vencerse por el uso de agentes de solvatación tales como polietilenglicol. El agente de solvatación puede añadirse como un ingrediente en la etapa de complejación entre la resina y el medicamento, o preferiblemente las partículas pueden tratarse con el agente - de solvatación después de la complejación. Se ha encontrado que este tratamiento no sólo contribuye a que las - partículas retengan su geometría, sino que permite la - - aplicación efectiva de revestimientos de barrera contra -

1 la difusión a tales partículas. Un agente de solvatación  
modelo seleccionado para uso en los ejemplos ilustrativos  
es polietilenglicol 4000, un agente hidrófilo normalmente  
5 sólido. Otros candidatos como agentes de solvatación (im-  
pregnantes) efectivos incluyen, por ejemplo, propilengli-  
col, manita, lactosa y metilcelulosa. Se ha encontrado -  
que son efectivas hasta aproximadamente 30 partes en peso  
(normalmente 10-25 partes) del agente de solvatación por  
10 cada 100 partes en peso de la resina. Como se muestra en  
el Ejemplo 3, tal pretratamiento de las partículas del --  
complejo medicamento-resina ha permitido la aplicación --  
efectiva a las mismas de revestimientos de barrera contra  
la difusión, dando como resultado la posibilidad de pro--  
longar efectivamente la liberación de los medicamentos de  
15 los complejos medicamento-resina.

Los materiales de revestimiento que actúan como ba--  
rrera contra la difusión permeables al agua pueden en ge-  
neral ser cualquiera de los materiales convencionales sin  
20 téticos o naturales formadores de película con propiedades  
de barrera contra la difusión y que carezcan por completo  
de propiedades farmacológicas o tóxicas inherentes. La -  
etilcelulosa, un agente formador de película insoluble en  
agua, se utilizó como material modelo de membrana que ac-  
túa como barrera contra la difusión en los ejemplos ilus-  
25 trativos. Se utilizó un plastificante, el aceite vegetal  
Durkex 500, para mejorar las características formadoras -  
de película de la etilcelulosa. La cantidad de revesti-  
miento utilizada depende del grado de prolongación desea-  
do para la liberación del medicamento.

30 Los disolventes (tales como etanol o una mezcla clo-

1 -ruro de metileno/acetona) y procedimientos de revestimien  
to convencionales pueden emplearse para revestir las par-  
tículas. En los ejemplos ilustrativos, los revestimien-  
5 tos se realizaron utilizando una técnica de revestimiento  
por pulverización en suspensión en aire, empleando un apa-  
rato de revestimiento Wurster. Técnicas de revestimiento  
por pulverización en lecho fluido se describen, por ejem-  
plo, en las Patentes de EE.UU. Nos. 3.089.824; 3.117.027;  
10 y 3.253.944. El revestimiento se aplica normalmente al -  
complejo medicamento-resina, pero alternativamente puede  
aplicarse a la resina antes de la complejación con el me-  
dicamento.

Los datos de disolución en los Ejemplos 4-16 que fi-  
15 guran más adelante demuestran que la liberación continua  
y prolongada de los medicamentos a partir de las partícu-  
las del complejo medicamento-resina puede obtenerse ahora  
por el uso de agentes de solvatación y revestimientos que  
actúan como barreras contra la difusión, y que los perfi-  
les de disolución de tales complejos revestidos no son --  
20 afectados relativamente por las diversas condiciones en--  
contradas en el tracto gastrointestinal. Se demuestra --  
también que la variación en la cantidad de revestimiento  
y/o el uso de mezclas complejas revestidas/sin revestir -  
puede emplearse ahora para modificar selectivamente el --  
25 perfil de disolución según se desee. Los estudios de dis-  
ponibilidad biológica presentados en los Ejemplos 17 y 18  
confirman los resultados del perfil de disolución y demues-  
tran la administración práctica de las presentes prepara-  
ciones en forma de jarabe y de cápsulas. Además de la ad-  
30 ministración oral, las preparaciones de la presente inven

1 -ción son adecuadas también para administración tópica, --  
rectal, vaginal o nasal en dosis que varían dentro de un  
amplio intervalo, por ejemplo desde aproximadamente 0,1 a  
5 aproximadamente 1000 mg, dependiendo de la naturaleza del  
medicamento y de su uso propuesto. Las composiciones pue  
den tomar la forma de tabletas, polvos, cápsulas, suspen  
siones líquidas u otras formas de dosificación convencio  
nales.

#### EJEMPLOS ILUSTRATIVOS

10 En los ejemplos se utilizaron los aparatos y los pro  
cedimientos de ensayo de disolución siguientes para simu  
lar las condiciones encontradas en el tracto gastrointes  
tinal: 500 ml del medio de disolución seleccionado (HCl  
15 0,1N, pH = 1,2; ó HCl 0,1N más NaCl para mostrar el efec  
to de los iones cloruro; ó tampón de fosfato 0,1M, pH =  
= 7,5) se pusieron en un vaso de precipitados cilíndrico  
de 1 litro de capacidad, provisto de camisa. El medio de  
disolución se mantuvo a  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  haciendo circular --  
agua templada a través de la camisa, procedente de un ba  
20 ño de agua. Un agitador de polietileno de tres paletas --  
se dispuso excéntricamente en el vaso de precipitados em  
pleado para la disolución, y se hizo girar a 60 revolucio  
nes por minuto. Un borboteador cilíndrico de espuma de po  
25 límero que se extendía en el interior de un tubo de plás  
tico regular se colocó en posición diametralmente opuesta  
al agitador. El medio de disolución se filtró en el inte  
rior de este tubo, desde donde se bombeó por medio de una  
bomba de émbolo a través de un tubo de polietileno en un  
recorrido de célula de 5 cm a través de la célula y volvió  
30 al vaso de precipitados. Se utilizó un espectrofotómetro

1 ultravioleta de doble haz (Beckman, Modelo DK-2A) para com-  
probar los cambios en la absorción a la longitud de onda -  
ultravioleta seleccionada (257 nm para la fenilpropanolami-  
na) en función del tiempo sobre un gráfico móvil a medida  
5 que el medicamento se liberó de una muestra de complejo me-  
dicamento-resina (equivalente a 70 mg de medicamento) agi-  
tada en el medio de disolución. El medicamento liberado -  
se expresó después como porcentaje del medicamento total -  
presente en las partículas del complejo de resina.

10 Se realizaron exámenes microscópicos de las partícu--  
las de resina utilizando un microscopio binocular Bausch -  
and Lomb de baja potencia (objetivo X3 y ocular X10).

Los revestimientos de barrera contra la difusión se -  
aplicaron utilizando una técnica de revestimiento en sus--  
15 pensión en aire con el empleo de un aparato de revestimien-  
to Wurster (tal como el fabricado por Aeromatic U.S., Inc.,  
Glatt Air Techniques, Inc. y Dairy Equipment Corp.).

Los Ejemplos 1 y 2 ilustran el efecto de la omisión -  
del revestimiento de barrera contra la difusión (tal como  
20 etilcelulosa) y/o el uso de agentes de pretratamiento (ta-  
les como polietilenglicol), para los complejos medicamento-  
-resina basados en fenilpropanolamina (PPA).

#### EJEMPLO 1

25 a. Preparación del Complejo Amberlite IR-120--Fenilpropa-  
nolamina (concentración teórica del 35%):

Resina Amberlite IR-120-Ciclo de Hidrógeno (10%  
de humedad) 3611 g

Base de fenilpropanolamina 1750 g

Procedimiento:

30 La resina se puso en aproximadamente 10 litros de agua

1 desionizada. Se añadió la base de fenilpropanolamina con  
 agitación suave. Se continuó el mezclado durante 5 horas.  
 El pH inicial de la suspensión era 2,5. El pH de la sus-  
 5 pensión durante la adición de fenilpropanolamina fue 8,0.  
 El pH final de la suspensión fue 1,7. El complejo de re-  
 sina se recogió en un embudo de Buchner y se secó en ban-  
 dejas a 45°C en una estufa con tiro de aire. Se obtuvo -  
 la siguiente disolución para el complejo sin revestir re-  
 sina-medicamento:

10	% de Fenilpropanolamina liberada en	
	<u>Tiempo, minutos</u>	<u>HCl 0,1N</u>
	15	32
	30	48
	60	61

15 El examen al microscopio mostró algunas partículas -  
 de resina fracturadas.

b. Revestimiento de (a) anterior.

	Complejo de resina IR-120--PPA de (a)	
	anterior	100 g
20	Etilcelulosa	3 g
	Etanol al 95%	60 ml

Procedimiento:

25 La etilcelulosa se disolvió en etanol. El complejo -  
 de resina se introdujo en un aparato de revestimiento en  
 lecho fluido y se fluidizó. La solución de etilcelulosa  
 se aplicó lentamente a las partículas de resina fluidiza-  
 das a la temperatura ambiente. Una vez que se hubo apli-  
 cado toda la solución, las partículas se secaron ulterior-  
 mente durante unos cuantos minutos.

30 El examen al microscopio de las partículas reveló --

1 que el revestimiento se había aplicado uniformemente. Ha  
bía también algunas partículas fracturadas.

Se obtuvieron los datos de disolución siguientes:

5 Tiempo, minutos	% de Fenilpropanolamina liberada en	
	<u>HCl 0,1N</u>	
15	15	15
30	26	26
60	42	42

10 Los datos demuestran que se consigue una cierta re-  
tardación de la disolución del complejo medicamento-resi-  
na por el revestimiento de las partículas, aunque no en -  
un grado importante.

#### EJEMPLO 2

15 Se repitió sustancialmente el ejemplo 1 utilizando -  
550 g de complejo de resina Amberlite XE-69--Fenilpropano  
lamina (aproximadamente 25% de concentración del medica--  
mento) como material núcleo; 75 g de etilcelulosa (50 cps)  
y 30 g de aceite vegetal refinado Durkex 500 como los - -  
agentes de revestimiento; y 140 ml de acetona y 1260 ml -  
20 de cloruro de metileno como disolventes.

Los agentes de revestimiento se disolvieron en los -  
disolventes mezclados con agitación y se aplicaron cuanti-  
tativamente sobre el núcleo en un aparato de lecho fluido  
de 15 cm al ritmo de aproximadamente 8 ml/minuto (tiempo  
25 total = 205 minutos). El intervalo de temperatura del --  
aire de entrada era 60-71,1°C. El intervalo de temperatu-  
ra del aire de salida era 31,1-35°C.

30 El tamaño medio de partícula de las partículas reves-  
tidas era 96 micras. El examen al microscopio de las par-  
tículas demostró que el revestimiento de las partículas -

1 - se estaba desprendiendo.

Se obtuvieron los datos de disolución siguientes:

% de Fenilpropanolamina liberada en HCl 0,1N

	<u>Tiempo, minutos</u>	<u>Revestido</u>	<u>Sin revestir</u>
5	15	57	82
	30	76	88
	60	87	92
	90	91	95

10 Los datos muestran de nuevo que el revestimiento por sí solo conduce únicamente a una ligera retardación de la disolución.

Las repeticiones de los Ejemplos 1 y 2 produjeron resultados equivalentes, observándose que el revestimiento se desprendía rápidamente en todos los ensayos. Asimismo, cuando las partículas revestidas se ponían en contacto con el agua, se hinchaban considerablemente y tendían a fracturarse. Estos problemas se resolvieron cuando las partículas del complejo resina cambiadora de ion-medamento se trataron con polietilenglicol 4000 como se describe en el ejemplo siguiente:

EJEMPLO 3

a. Preparación del Complejo Amberlite IR-120--Fenilpropanolamina:

25	Resina Amberlite IR-120 (ciclo de hidrógeno, 10% de humedad)	2167 g
	Fenilpropanolamina	1050 g

30 La resina se puso en 7 litros de agua desionizada en un vaso de precipitados adecuado y se mezcló durante 20 minutos para que se hidratase. Se encontró que el pH inicial era 2,5. Se añadió gradualmente la base de fenilpro

1 panolamina, con mezclado. Se dejó luego aparte. El pH -  
final fue 1,7. El complejo de resina se recogió en un em-  
budo de Buchner y se secó en bandejas en una estufa con -  
tiro de aire a 45°C.

5 b. Preparación del Complejo Tratado con Polietilenglicol:

Complejo de resina de (a)	900 g
Polietilenglicol 4000	100 g

10 El complejo de resina se puso en un mezclador plane-  
tario adecuado provisto de camisa. Se añadió el polietilen-  
glicol 4000 y se mezcló suavemente con aplicación de un  
calor moderado. Cuando se fundió completamente el polie-  
tilenglicol 4000 (56°C) se retiró la fuente de calor. Se  
continuó el mezclado hasta que la temperatura volvió al-  
15 canzar el valor del ambiente. Las partículas de resina -  
se hicieron pasar sin forzarlas a través de un tamiz de -  
841 micras para separar cualesquiera posibles aglomerados.  
Se observó que estaban presentes muy pocos aglomerados. -  
Se obtuvieron los datos de disolución siguientes:

% de Fenilpropanolamina liberada en	
<u>Tiempo, minutos</u>	<u>HCl 0,1N</u>
15	26
30	39
60	47

25 c. Preparación del Complejo Revestido de b.

100 g del complejo de resina tratado con polietilen-  
glicol procedente de (b) anterior se pusieron en un apar-  
to de revestimiento por pulverización en lecho fluido y -  
se fluidizaron y revistieron con una solución de etilcelu-  
losa (10 cps) en etanol de 95% (6 g en 300 ml). Las partí-  
culas revestidas se secaron durante unos pocos minutos --

1 adicionales después que se hubo aplicado toda la solución. Las bolitas revestidas se examinaron al microscopio y se observó que poseían un revestimiento bastante satisfactorio.

5 Se obtuvieron los datos de disolución siguientes:

<u>Tiempo, minutos</u>	<u>% de Fenilpropanolamina liberada en HCl 0,1N</u>
15	9
30	18
10 60	28

Estos datos indican que se obtiene una retardación - satisfactoria de la velocidad de disolución de las partículas del complejo medicamento-resina por aplicación de - un revestimiento que actúa como barrera contra la difusión -  
15 cuando las partículas se tratan con agentes tales como polietilenglicol.

Los ejemplos siguientes (4-16) ilustran la aplicación del descubrimiento anterior para preparar formulaciones -- representativas de la presente invención:

20

Ejemplo 4

a. Preparación del Complejo de Resina Amberlite IR-120-- Fenilpropanolamina:

Resina de Amberlite IR-120 (ciclo de hidrógeno, húmeda)	600 g (288 g, seca)
25 Base de fenilpropanolamina	155 g
Polietilenglicol 4000	72 g
Agua desionizada	1000 ml

30

Se disolvieron 72 g de polietilenglicol 4000 en 1000 ml de agua desionizada. Se añadió la resina a esta solución con agitación suave. Se añadió gradualmente fenil--

1 propanolamina con mezclado suave. Se continuó el mezclado hasta que el pH bajó a 1,9. Se dejó luego aparte durante 24 horas. Se separó después por vertido la solución del complejo de resina.

5 b. Preparación de la Solución de Revestimiento

Etilcelulosa (50 cps)	5 g
Durkex 500 - aceite vegetal refinado	2 g
Etanol de 95%	200 ml

10 Se añadió el Durkex 500 al etanol de 95% con agitación. La solución se calentó a 45°C. Se disolvió etilcelulosa de 50 cps en aquélla, con mezclado. La solución se mantuvo a 45°C durante el revestimiento.

c. Revestimiento del Complejo de Resina Amberlite IR-120-

Fenilpropanolamina

15 178,6 g del complejo de resina de (a) (100 g de resina seca) se pusieron en el aparato de revestimiento en lecho fluido. El complejo de resina se fluidizó y se secó parcialmente (tiempo, 25 minutos) a la temperatura ambiente. La solución de revestimiento (b) se pulverizó después

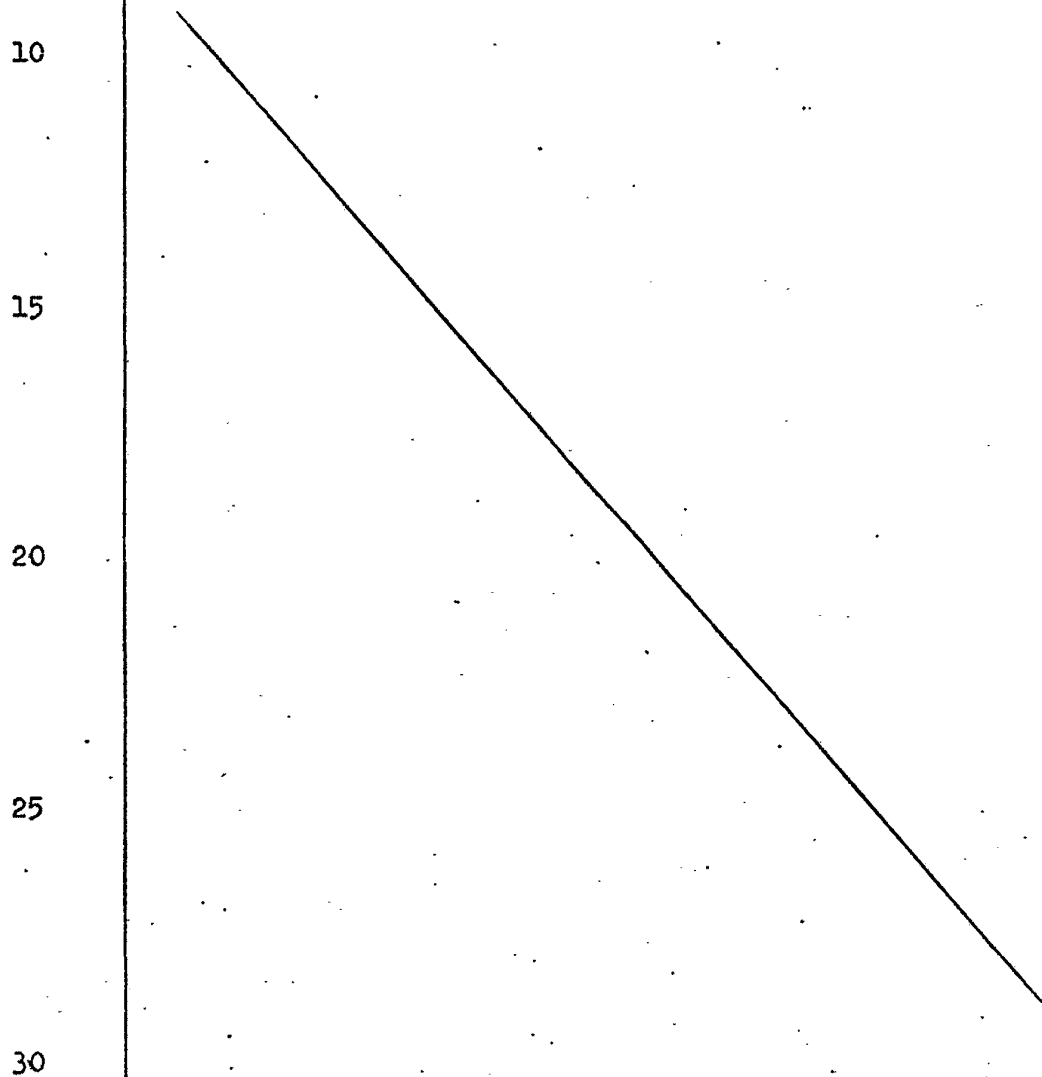
20 sobre el complejo de resina gradualmente hasta que se hubo aplicado toda la solución (tiempo, 90 minutos). El aire suministrado estaba a la temperatura ambiente. Las partículas revestidas se secaron durante 5 minutos más al final de la aplicación de la solución de revestimiento. -

25 Las partículas revestidas secas se tamizaron sin forzarlas a través de un tamiz de 841 micras. El examen al microscopio mostró que las partículas eran lisas y estaban revestidas uniformemente. No se observó que estuvieran presentes partículas fracturadas en absoluto.

30 Las partículas tenían un contenido de humedad de 4%.

1 El contenido de fenilpropanolamina era 31,6%.

5 Se obtuvo la disolución siguiente. Es evidente la -  
retardación satisfactoria de la velocidad de disolución -  
por comparación con el testigo sin revestir (datos de la  
segunda columna) con los datos de disolución correspon---  
dientes a las partículas revestidas (columnas tercera, --  
cuarta y quinta), cualquiera que fuese el pH de la concen  
tración iónica de los medios.



% de Fenilpropanolamina Liberada

Tiempo, horas	IR-120-PPA sin revestir, testigo		IR-120-PPA Revestido		Tampón de fosfato 0,1M, pH = 7,5
	HCl 0,1N	HCl 0,1N	HCl 0,1N + NaCl	HCl 0,1N	
0,25		2,5	2,5	2,2	
0,50	46	6,3	6,3	6,3	
1,0	64	15	13	14	
1,5	76	21	19	20	
2,0			27	27	
3,0			37	35	
4,0			46	44	
5,0			53	50	
6,0			60	59	
7,0			64	70	
8,0			69	73	

1

EJEMPLO 5

Se repitió el ejemplo anterior para averiguar la reproducibilidad.

5

a. Preparación del Complejo de Resina Amberlite IR-120--

Fenilpropanolamina:

Resina Amberlite IR-120 "húmeda"

(ciclo de hidrógeno) 600 g (288 g, seca)

Base de fenilpropanolamina 155 g

Polietilenglicol 72 g

10

Agua desionizada 1000 ml

Se disolvieron 72 g de polietilenglicol 4000 en 1000 ml de agua desionizada. Se añadió la resina a esta solución, con mezclado suave. Se agregaron gradualmente 155 g de fenilpropanolamina, con mezclado suave. Se continuó el mezclado hasta que el pH bajó a 2,0. Se dejó después aparte durante 24 horas. Se separó la solución del complejo de resina por vertido.

15

b. Preparación de la Solución de Revestimiento

Etilcelulosa (50 cps) 5 g

20

Durkex 500 - aceite vegetal  
refinado 2 g

Etanol de 95% 200 ml

Se añadió el Durkex 500 al etanol de 95% con agitación. Se calentó la solución a 45°C. Se disolvió la etilcelulosa (50 cps) en aquella con mezclado. Se mantuvo la solución a 45°C durante el revestimiento.

25

c. Revestimiento del Complejo de Resina Amberlite IR-120--

Fenilpropanolamina:

178,6 g del complejo de resina procedente de (a) --  
(100 g de resina seca) se pusieron en el aparato de reves

30

15117

1 - timiento en lecho fluidizado. El complejo de resina se -  
 fluidizó y se secó parcialmente a la temperatura ambiente.  
 La solución de revestimiento (b) se pulverizó después so-  
 5 bre el complejo de resina gradualmente hasta que toda la  
 solución se hubo aplicado. El suministro de aire estaba  
 a la temperatura ambiente. Las partículas revestidas se  
 secaron durante 5 minutos más al final de la aplicación -  
 de la solución de revestimiento. Las partículas revesti-  
 das secas se tamizaron, sin forzarlas, a través de un ta-  
 10 miz de 841 micras.

El examen microscópico de las partículas mostró que  
 éstas eran lisas y estaban revestidas uniformemente. No  
 se observó que estuvieran presentes en absoluto partícu--  
 las fracturadas. La humedad final era 3,6%. El conteni-  
 15 do de fenilpropanolamina era 30,7%.

Se obtuvieron los datos de disolución siguientes en  
 HCl 0,1N y en tampón de fosfato 0,1M de pH 7,5.

	% de Fenilpropanolamina Liberada en		
	<u>Tiempo, horas HCl 0,1N Tampón de Fosfato 0,1M de pH 7,5</u>		
20	0,25	3,0	4,2
	0,50	6,3	8,9
	1,0	13	17
	1,5	18	24
	2,0	25	30
25	3,0	34	40
	4,0	42	49
	5,0	48	52
	6,0	55	62
	7,0	59	68

30 Como puede verse, los datos de disolución son simila

1 res a los datos obtenidos en el Ejemplo 4.

5 Ambos ejemplos anteriores muestran que la velocidad de disolución del medicamento desde un complejo resina-med<sub>dicamento</sub> tal como Amberlite IR-120--fenilpropanolamina - puede modificarse significativamente por la aplicación de un revestimiento que actúa como barrera contra la difusión tal como el de etilcelulosa y el uso de un agente de tratamiento tal como polietilenglicol.

10 Los ejemplos muestran también que la velocidad de liberación del medicamento desde las partículas revestidas con etilcelulosa no se ve afectada significativamente por el pH o por concentraciones iónicas elevadas.

15 Se han llevado a cabo también disoluciones en agua - destilada, tanto con estos complejos de resina revestidos como con complejos de resina sin revestimiento. No se ha observado liberación alguna del medicamento en ninguno de los dos casos.

#### EJEMPLOS 6-8

20 Se repitieron de nuevo los ejemplos 4-5 en cantidades de 500 g (Ejemplo 6) y 1000 g (Ejemplo 7). Los datos de disolución correspondientes a estos ejemplos, así como los de los Ejemplos 4-5 se resumen en la Tabla 1 a continuación.

25 El Ejemplo 8, cuyos datos se contienen también en la Tabla 1, ilustra cómo puede utilizarse el presente descubrimiento en la práctica para conseguir perfiles de disolución deseados para medicamentos, intermedios entre las velocidades correspondientes a los complejos medicamento-resina sin revestir y revestidos mediante el uso de mezclas de los mismos. El perfil de disolución del Ejemplo 8

1 - se obtiene preparando una mezcla de 30% del complejo de -  
resina IR-120--PPA sin revestir y 70% del complejo de re-  
sina revestido del Ejemplo 7.

5  
10  
15  
20  
25  
30

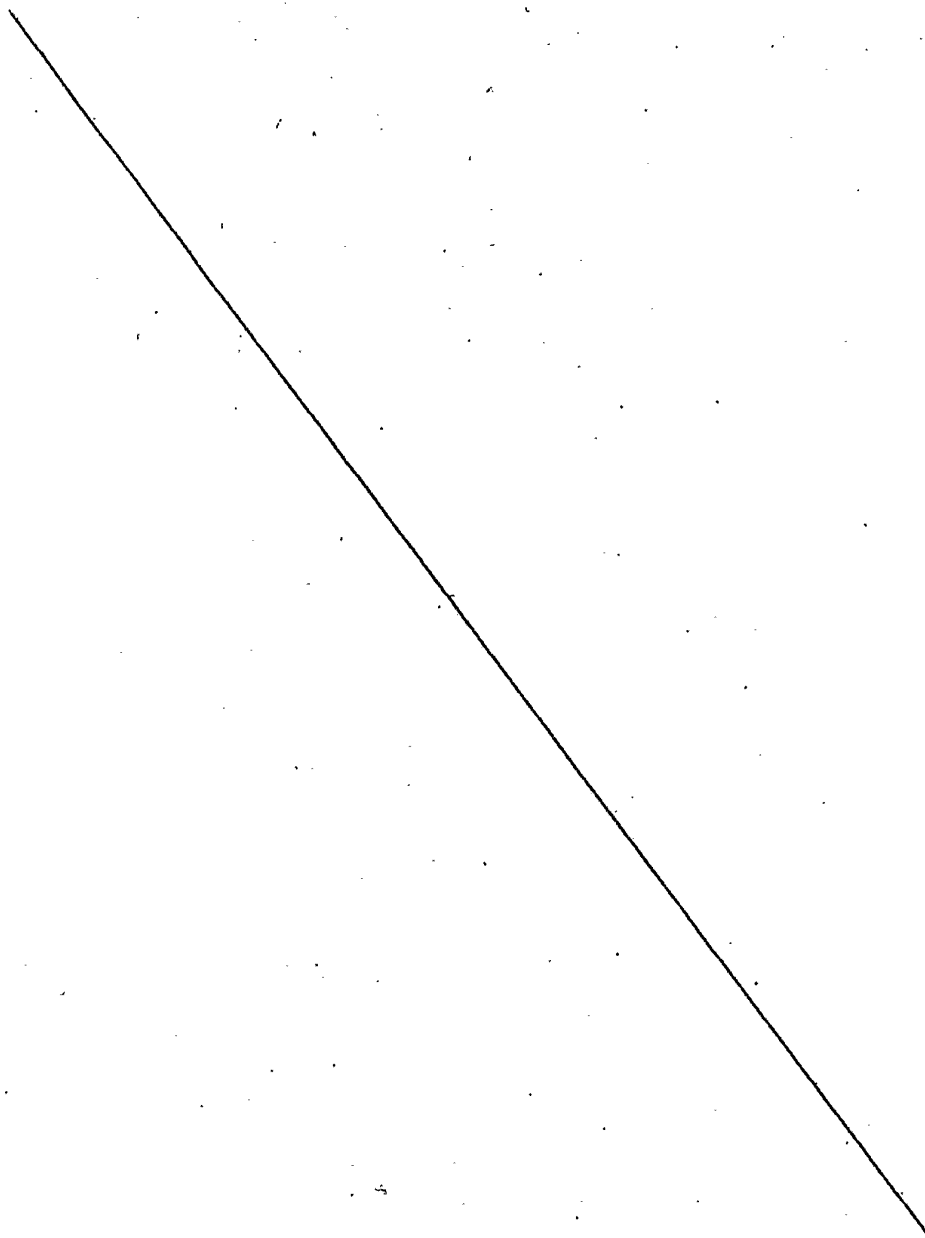


TABLA 1

% de PPA liberado en HCl O, IN (horas)

Ejemplo	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6	7	8
Testigo sin Re- vestir	46	64	76	-	-	-	-	-	-	-
4	-	13	19	27	37	46	53	60	64	69
5	-	13	-	25	34	42	48	55	59	-
6	-	12	-	22	30	41	49	56	60	-
7	-	14	-	25	36	45	-	-	-	-
8	21	33	40	47	55	60	64	69	74	-

1 Otro medio de ajustar el perfil de disolución que se  
 hace posible por el presente descubrimiento consiste en -  
 variar la cantidad de revestimiento. El ejemplo siguien-  
 te ilustra el resultado de la utilización de la mitad de  
 5 la cantidad de materiales de revestimiento empleados en -  
 los Ejemplos 4-5.

EJEMPLO 9

a. Preparación del Complejo de Resina AMBERLITE IR-120--  
 Fenilpropanolamina:

10	Resina Amberlite IR-120 "húmeda"	
	(ciclo de hidrógeno)	180 g (864 g seca)
	Base de fenilpropanolamina	465 g
	Polietilenglicol 4000	216 g
	Agua desionizada	3000 ml

15 Se disolvieron 216 g de polietilenglicol 4000 en - -  
 3000 ml de agua desionizada. Se añadió la resina a esta  
 solución con mezclado suave. Se añadieron gradualmente -  
 465 g de fenilpropanolamina, con mezclado suave. Se con-  
 20 tinuó el mezclado hasta que el pH bajó a 2,0. Se dejó --  
 luego en reposo. Se separó la solución del complejo de -  
 resina por vertido.

b. Preparación de la solución de revestimiento:

	Etilcelulosa de 50 cps	2,5 g
25	Durkex 500 - aceite vegetal refi-	
	nado	1 g
	Etanol de 95%	100 ml

30 Se añadió el Durkex 500 al etanol de 95% con agita--  
 ción. Se calentó la solución a 45°C. Se disolvió la - -  
 etilcelulosa (50 cps) en ella, con mezclado. Se mantuvo  
 la solución a 45°C durante el revestimiento.

1 c. Revestimiento del Complejo de Resina Amberlite IR-120--

Fenilpropanolamina:

5 181,8 g del complejo de resina de (a) (100 g en base -  
seca) se pusieron en el aparato de revestimiento en lecho  
fluido. El complejo de resina se fluidizó y se secó par-  
cialmente a la temperatura ambiente. La solución de reves-  
timiento (b) se pulverizó luego sobre el complejo de resi-  
na gradualmente hasta que se hubo aplicado la totalidad de  
la solución. El suministro de aire estaba a la temperatu-  
ra ambiente. Las partículas revestidas se secaron durante  
10 5 minutos más al final de la aplicación de la solución de  
revestimiento. Las partículas revestidas y secas se tami-  
zaron a través de un tamiz de 841 micras.

15 El examen microscópico de las partículas mostró que -  
éstas eran lisas y estaban revestidas uniformemente. No -  
se observó que estuvieran presentes en absoluto partículas  
fracturadas. La humedad final era 6,5%. El contenido de  
fenilpropanolamina era 30,1%.

Se obtuvieron los datos de disolución siguientes:

	% de Fenilpropanolamina liberada en	
	<u>Tiempo, horas</u>	<u>HCl 0,1N</u>
	0,25	12
	0,50	23
	1,0	37
25	1,5	48
	2,0	54
	3,0	66
	4,0	73
	5,0	78
30	6,0	81
	7,0	85

15117

1 Los datos anteriores muestran que la retardación de la disolución es una función de la cantidad de revestimiento aplicada.

5 Los ejemplos que siguen (10-15) ilustran la presente invención utilizando Amberlite XE-69 en lugar de la Amberlite IR-120 empleada en los Ejemplos 4-9.

EJEMPLO 10

a. Preparación del Complejo de Resina Amberlite XE-69--Fenilpropanolamina tratado con Polietilenglicol

10 Complejo de resina Amberlite XE-69--Fenilpropanolamina (concentración de medicamento 24%) 3000 g  
 Polietilenglicol 4000 750 g  
 Agua desionizada 3000 ml

15 Se disolvió el polietilenglicol en el agua desionizada y se añadió el complejo Amberlite XE-69--fenilpropanolamina a la solución, con mezclado. La mezcla se dejó en reposo durante 1 hora, y se puso luego en una estufa con tiro de aire, dejándola secar a 58°C hasta que el contenido de humedad fue aproximadamente 10%. Se tamizó después a través de un tamiz de 149 micras, antes de proceder al revestimiento. Se observó que el tamaño medio de partícula era 82 micras.

b. Preparación de la solución de revestimiento:

25 Etilcelulosa de 50 cps 74,9 g  
 Dürkex 500 (aceite vegetal refinado) 29,7 g  
 Acetona 140 ml  
 Cloruro de metileno, cantidad suficiente para completar 1400 ml

30 La etilcelulosa y el aceite vegetal se disolvieron

1 en los disolventes.

c. Procedimiento de revestimiento

5 El material del núcleo del complejo resina-medica-  
to anterior se fluidizó en un aparato de lecho fluidizado  
adecuado que se había provisto de un lecho filtrante para  
retener los materiales constituidos por partículas finas.  
Se aplicó la solución de revestimiento continuamente a --  
las partículas a un ritmo de 8,5 ml/minuto. (Tiempo de -  
aplicación: 182 minutos). Se dejó evaporar el disolvente  
10 continuamente durante la aplicación. La temperatura del  
aire de entrada estaba comprendida entre 60º y 67,2º C. La  
temperatura del aire de salida estaba comprendida entre -  
30,6 y 36,1º C. Se efectuó un análisis de tamizado sobre  
las partículas revestidas. Se observó que el tamaño medio  
15 de partícula era 115 micras.

El examen microscópico mostró que las partículas es-  
taban revestidas uniformemente. Cuando se trataron con -  
agua, las partículas no se hinchaban tanto como las partí-  
culas sin revestir.

20 Se obtuvieron los datos de disolución siguientes: La  
retardación de la disolución es evidente en el producto -  
revestido.

25

30

15117

Tiempo, horas	% de Fenilpropanolamina liberado		pH = 7,5
	Partículas Testigo Sin Revestir Amberlite XE-69-PPA (HCl 0,1N)	Partículas Revestidas Amberlite XE-69-PPA Tampón de Fosfato 0,1M,	
0,25	82	24	24
0,50	88	34	35
1,0	92	45	50
1,5	95	52	58
2,0	97	57	63
3,0		64	71
4,0		68	
5,0		71	
6,0		74	
7,0		77	

1

EJEMPLOS 11-15

5

La Tabla 2 siguiente resume los datos de disolución --  
obtenidos a partir de cuatro operaciones adicionales (Ejem  
plos 11-14) de partículas XE-69-PPA revestidas preparadas  
como en el Ejemplo 10 en comparación con el testigo sin --  
revestir.

10

Como en el caso del Ejemplo 8, los datos del Ejemplo  
15 ilustran de nuevo el ajuste del perfil de disolución --  
utilizando una mezcla 30/70 de partículas sin revestir y --  
revestidas procedentes del Ejemplo 10.

15

20

25

30

15117

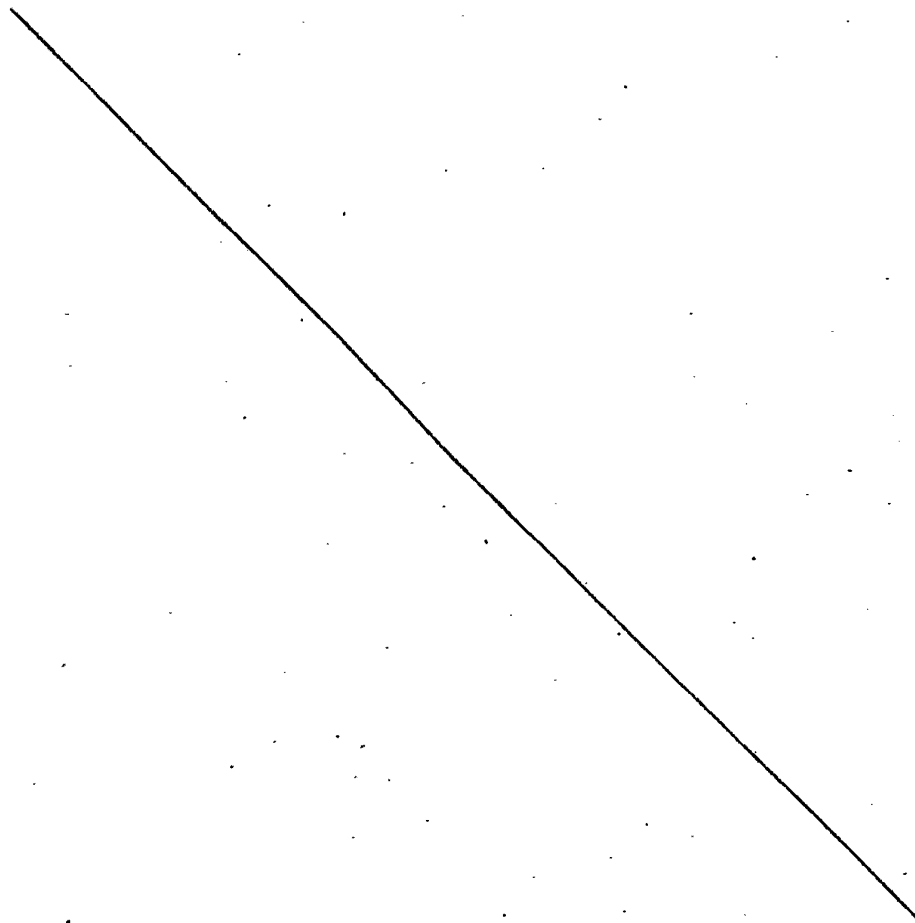


TABLA 2

% de FPA Liberado en HCl 0,1N (horas)

Ejemplo	0,25	0,5	1	1,5	2	3	4	5	6	7
Testigo sin Revestir	82	88	92	95	97	-	-	-	-	-
11	20	29	42	50	55	-	-	-	-	-
12	16	27	38	46	52	-	-	-	-	-
13	11	21	34	42	48	-	-	-	-	-
14	-	24	35	42	47	-	-	-	-	-
15	-	45	52	57	61	66	69	71	73	76

EJEMPLO 16

Este ejemplo muestra el uso de una concentración alta de medicamento en el complejo de resina de partículas finas. La retardación de la liberación del medicamento después del revestimiento de estas partículas de pequeño tamaño y alto contenido de medicamento es tan significativa -- como en los ejemplos con menor concentración de medicamento previamente descritos (Ejemplos 10-15). La resina Amberlite IRF-66 utilizada en este caso es la misma que la Amberlite KE-69 excepto que la IRF-66 tiene un límite de metales pesados más alto y por ello se le da un número de grado diferente. Esta carga particular de IRF-66 satisfacía el límite de metales pesados de la resina KE-69, por lo que de hecho se trataba del mismo producto.

a. Preparación del Complejo de Resina Amberlite IRF-66--  
Fenilpropanolamina de alta concentración.

Resina Amberlite IRF-66H, ciclo de hidrógeno, de partículas finas	1740 g
Base de fenilpropanolamina	1260 g
Agua desionizada	6 litros

Se suspendió la resina Amberlite IRF-66H en aproximadamente 6 litros de agua desionizada, con agitación. Se añadió gradualmente la base de fenilpropanolamina. Se continuó la agitación hasta que se completó la reacción, lo que se notó por la estabilización del pH. Se recogió luego el complejo de resina en un embudo de Buchner, se lavó con agua desionizada y se secó. El producto seco se tamizó a través de un tamiz de 250 micras y se analizó. Se encontró que el contenido de fenilpropanolamina era 37,7%. Se observó que el tamaño medio de partícula era 82 micras.

- 1 b. Preparación del Complejo de Resina Amberlite IRF-66--  
Fenilpropanolamina  
revestido:
- 5 Complejo de Resina Amberlite IRF-66--Fenil  
propanolamina (concentración de medicamen-  
to, 37,7%) 440 g  
Polietilenglicol 4000 110 g  
Agua purificada 176 ml

10 Se puso el complejo de resina Amberlite IRF-66--Fenil  
propanolamina en un mezclador adecuado. Se disolvió el po  
lietilenglicol 4000 en la cantidad especificada de agua --  
desionizada y se añadió gradualmente al complejo de resina  
en el mezclador. Se mezcló bien la masa y se secó en un -  
secador de lecho fluido. El material seco se tamizó des--  
15 pués a través de un tamiz de 250 micras. Las partículas -  
tamizadas se revistieron después en un aparato de revesti-  
miento en lecho fluidizado con la solución de revestimien-  
to siguientes:

20	Etilcelulosa de 50 cps	75 g
	Durkex 500 (aceite vegetal refinado)	30 g
	Acetona	140 ml
	Cloruro de metileno	1400 ml

25 Las condiciones del revestimiento fueron las siguien-  
tes: temperatura de entrada 30-38,9°C, temperatura de sa-  
lida 23,3-31,1°C, tiempo de revestimiento 160 minutos. --  
Ritmo de aplicación de la solución de revestimiento: 8,75  
ml/minuto. El material revestido se tamizó a través de un  
tamiz de 420 micras para desechar cualesquiera partículas  
anormalmente grandes. Se observó que el tamaño medio de -  
30 partícula era 155 micras. El examen microscópico mostró -

1 que las partículas estaban revestidas satisfactoriamente.  
 Se obtuvieron los datos de disolución siguientes sobre el  
 complejo de resina Amberlite IRF-66--fenilpropanolamina -  
 5 sin revestir y revestido. Es evidente la retardación de  
 la disolución en el producto revestido.

Como se describe en los otros ejemplos, pueden prepa  
 rarse mezclas revestido/sin revestir de estos complejos de  
 resina-medicamento de alta concentración que exhiben cual  
 quier perfil de disolución deseado.

10

% de Fenilpropanolamina Liberada en HCl 0,1N

<u>Tiempo, horas</u>	<u>Partículas de complejo sin revestir</u>	<u>Partículas de complejo revestidas</u>
0,25	79 <sup>±</sup>	14 <sup>±</sup>
0,50	85 <sup>±</sup>	22 <sup>±</sup>
1,0	87 <sup>±</sup>	28 <sup>±</sup>
1,5	89 <sup>±</sup>	32 <sup>±</sup>
2,0	--	34 <sup>±</sup>
3,0	--	39 <sup>±</sup>
4,0	--	43 <sup>±</sup>

15

20

EJEMPLO 17

Se llevaron a cabo estudios de biodisponibilidad so  
 bre perros utilizando las partículas del complejo resina-  
 medicamento revestido y sin revestir como operación pre  
 via al ensayo de las mismas en el hombre:

25

a. Complejo de Resina Amberlite IR-120--PPA: En un estu  
 dio cruzado en que se utilizaron cuatro perros, se compa  
 raron la recuperación de orina y los niveles de PPA en --  
 sangre obtenidos después de la administración del comple  
 jo de resina IR-120--PPA revestido o sin revestir (proce  
 dente del Ejemplo 4) en dosis de 10 mg de PPA/kg de peso

30

15117

1 corporal. Los resultados mostraron diferencias importan-  
tes en el perfil de concentración del medicamento en la -  
sangre para las dos formulaciones empleadas en los anima-  
les. Se observó que la vida media de eliminación aparen-  
5 te de la PPA en la muestra revestida era de 13,3 horas, -  
mientras que para la muestra sin revestir era de 8,6 ho-  
ras.

b. Complejo de Resina Amberlite XE-69--PPA: Se repitió  
el estudio cruzado utilizando el complejo de resina XE-69-  
10 PPA revestido y sin revestir (procedente del Ejemplo 10)  
con resultados semejantes. Se observó que la vida media  
de eliminación aparente de la PPA en la muestra revestida  
era de 9,5 horas, mientras que para la muestra sin reves-  
tir el valor era de 4,4 horas.

15 EJEMPLO 18

Sobre la base de los datos procedentes de los estu-  
dios de biodisponibilidad realizados sobre perros, se for-  
mularon preparaciones de dosificación de liberación pro-  
longada para el estudio sobre seres humanos, que contenían  
20 mezclas de partículas revestidas y sin revestir tales que  
una fracción de la mezcla estuviera fácilmente disponible  
como dosis inicial (las partículas sin revestir) y la - -  
fracción restante como dosis de efecto prolongado (las --  
partículas revestidas). Inicialmente, se seleccionó un -  
25 perfil de disolución deseable para la PPA, y todas las --  
mezclas de complejo medicamento-resina se prepararon de -  
tal modo que satisficieran este perfil de disolución - --  
ideal.

30 En este estudio de biodisponibilidad cruzado partici-  
paron diez voluntarios sanos. Se evaluaron las 5 formula

1 ciones siguientes en cuanto a las dosis dadas para cada -  
formulación:

5 A. 10 ml cada 12 horas de una suspensión de comple-  
jo resina-medicamento constituida por (1) la mezcla 70/30  
revestida/sin revestir del complejo XE-69--PPA del Ejem-  
plo 15 en una cantidad equivalente a 37,5 mg de clorhidra-  
to de PPA por cada 5 ml; (2) complejo de resina Amberlite  
XE-69--clorfeniramina sin revestir, en una cantidad equi-  
valente a 4,0 mg de maleato de clorfeniramina por cada 5  
10 ml; y (3) base de jarabe aromatizado suficiente para cons-  
tituir los 5 ml restantes.

15 B. 5 ml cada 6 horas de una formulación equivalente  
a la formulación A excepto que la base de jarabe contiene  
los medicamentos como sus sales en solución en lugar de -  
las partículas del complejo medicamento-resina.

C. 2 cápsulas cada 12 horas de una cápsula de com-  
plejo resina-medicamento que contiene los mismos ingredien-  
tes que en la formulación A excepto que se emplea almidón  
de maíz en sustitución de la base de jarabe aromatizada.

20 D. 2 cápsulas cada 12 horas de una cápsula de comple-  
jo resina-medicamento como en la formulación C excepto --  
que la resina del complejo de resina es Amberlite IR-120  
en vez de XE-69, siendo la mezcla de complejo de resina -  
IR-120--PPA la que se ha descrito en el Ejemplo 8.

25 E. 1 cápsula cada 6 horas de una formulación como -  
la descrita en la formulación B excepto que se emplea al-  
midón de maíz en sustitución de la base de jarabe.

30 Se recogieron muestras de sangre heparinizada de ca-  
da voluntario al cabo de 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10,  
12 y 24 horas. Se efectuó una recogida al cabo de 6,5 y

1 -7 horas para aquellos pacientes que recibieron los regímenes B y E. Asimismo, se efectuaron dos recogidas de orina de 24 horas de cada paciente. Se separó el plasma de cada muestra de sangre y se analizó respecto al contenido  
5 de medicamento.

Los datos muestran que:

1. Los niveles máximos en plasma derivados de las formulaciones de complejo de resina Amberlite XE-69 revestido A y C son equivalentes a los obtenidos a partir de las formulaciones de sales solubles B y E. Los de la preparación de Amberlite IR-120 (D) son menores que los producidos por (E).  
10

2. Los niveles en plasma a las 12 horas obtenidos a partir de todas las formulaciones de resina son equivalentes a o mayores que el nivel mínimo alcanzado a las 6 horas por las formulaciones de sales.  
15

3. Se aprecia que la velocidad de absorción de fenilpropanolamina es ligeramente mayor cuando la misma se ha administrado como la formulación de sal. Correspondientemente, los niveles máximos se retrasan para el medicamento derivado de las formulaciones del complejo de resina.  
20

4. A partir de las determinaciones del área bajo la curva representada, la biodisponibilidad del medicamento procedente de las formulaciones con Amberlite XE-69 es -- equivalente a (o mayor que) la obtenida con las formulaciones de sal. Los datos se ven confirmados por los resultados de la recuperación de orina. Si bien la recuperación de orina parece indicar que la formulación con IR-120 es bioequivalente a la formulación de sal, la medición del --  
25  
30 área bajo la curva sugiere que aquélla no puede ser tan --

1 grande. Los resultados del estudio de biodisponibilidad  
indican que las formulaciones de Amberlite XE-69--Fenil--  
propanolamina preparadas como se ha descrito en esta in--  
vención poseen las propiedades deseables de un sistema de  
5 dosificación de liberación prolongada, esto es (a) propie-  
dades de liberación rápida como se demuestra por la rápi-  
da aparición de niveles en plasma; y (b) retrasos de los  
niveles máximos y prolongación de los niveles en plasma,  
que indican liberación prolongada.

10 5. La comparación del medicamento recuperado en la  
orina demuestra la bioequivalencia de estas formulaciones  
de resina modificadas y las formulaciones de sal. Adicio-  
nalmente, estas formulaciones de resina modificadas daban  
15 como resultado el mantenimiento de niveles en sangre du-  
rante un intervalo de 12 horas después de la administra-  
ción de una dosis simple. Los niveles en sangre en el mo-  
mento máximo no eran mayores que los niveles en sangre --  
aceptados como seguros para la sal de PPA. Asimismo, al  
cabo de 12 horas, los valores son iguales o mayores que -  
20 los niveles mínimos observados 6 horas después de la ad-  
ministración del régimen de dosis de sal aceptado general-  
mente como eficaz.

25 6. Los datos confirman los resultados de perfil de  
disolución que indican que se consigue una liberación pro-  
longada efectiva de los medicamentos empleando las formu-  
laciones de la presente invención.

Los ejemplos que siguen ilustran el uso de otros me-  
dicamentos dentro del alcance de la presente invención:

---

30

1

EJEMPLO 19

5

10

\*\*

15

25

30

15117

Dextrometorfán: El dextrometorfán (pKa 8,25) no posee propiedad anagésica o de creación de hábito alguno. Dicho medicamento actúa centralmente para elevar el umbral de tos. Su efectividad en pacientes con tos patológica se ha demostrado que es aproximadamente la misma que para la codeína. Al contrario que la codeína, rara vez produce somnolencia. Su toxicidad es muy baja. La dosis media para adultos es 10-20 mg, tres a cuatro veces al día, o sea cada 6 a 8 horas al día. Así, el dextrometorfán es un medicamento candidato para la forma de dosificación de liberación prolongada.

a. Preparación del Complejo de Resina Amberlite XE-69--

Dextrometorfán:

Se preparó el complejo de resina Amberlite XE-69--Dextrometorfán con una concentración del medicamento de 23,5%. Se obtuvo el perfil de disolución siguiente para el complejo de resina de dextrometorfán sin revestir:

<u>Tiempo, minutos</u>	<u>% de Dextrometorfán liberado en HCl 0,1N</u>
15	21
30	43
60	60
90	71
120	73
180	76
240	79
300	80

Se aprecia que el complejo de resina sin revestir es ligeramente más rápido en perfil de disolución que lo co-

1 rrespondiente al ideal deseable, a saber, aproximadamente  
 un 50% de liberación en aproximadamente 2 horas. Por es-  
 ta razón, podría ser beneficioso tener una mezcla de com-  
 plejo de resina revestido/sin revestir para proporcionar  
 5 la disolución "ideal".

b. Preparación del Complejo de resina Amberlite XE-69--  
 Dextrometorfán tratado con Polietilenglicol:

Complejo de resina Amberlite XE-69--dex-  
 trometorfán

1840 g

10 Polietilenglicol 4000

460 g

Agua desionizada

736 ml

El complejo de resina se pesó en un vaso de un mez-  
 clador planetario. Se disolvió el polietilenglicol en el  
 agua y la solución final se añadió al complejo de resina  
 15 lentamente y con mezclado. El material se secó en una es-  
 tufa a 50°C y luego se tamizó a través de un tamiz de 250  
 micras.

c. Preparación del Complejo de Resina Amberlite XE-69--  
 Dextrometorfán revestido (revestimiento de bajo ni-  
 vel):

20

Núcleo:

Complejo de resina Amberlite XE-69--dextrometorfán  
 tratado con polietilenglicol (d b anterior) 550 g

Revestimiento:

25 Etilcelulosa de 50 cps

37,5 g

Durkex 500 (aceite vegetal refinado)

15,0 g

Disolvente

Acetona

70 ml

Cloruro de metileno

700 ml

30

Los agentes de revestimiento se disolvieron en los

15117

1 -disolventes como se describe en los ejemplos anteriores y  
 la solución se aplicó sobre el material del núcleo en un  
 aparato de lecho fluido. La temperatura del aire de entra  
 5 da estaba comprendida entre 48,9º y 54,4º C y la temperatu  
 ra del aire de salida estaba comprendida entre 25 y 33,3º C.

Se observaron los datos de disolución siguientes:

	% de Dextrometorfán liberado en HCl	
	<u>Tiempo, minutos</u>	<u>0,1N</u>
	15	7
10	30	14
	60	22
	90	29
	120	34

15 Puede verse fácilmente por los datos anteriores que  
 la disolución se ha retardado de modo importante.

d. Preparación del Complejo de Resina Amberlite XE-69--  
 Dextrometorfán revestido (revestimiento de alto ni--  
 vel):

Núcleo:

20 Complejo de resina XE-69--dextrometorfán  
 revestido, de c anterior 301,5 g

Revestimiento:

Etilcelulosa de 50 cps 9,37 g  
 Durkex 500 (aceite vegetal refinado) 3,75 g

25 Disolvente:

Acetona 17,5 ml  
 Cloruro de metileno 175 ml

30 Se continuó el revestimiento del núcleo de (c) ante-  
 rior adicionalmente en este experimento con la solución -  
 de revestimiento indicada arriba. Esta fórmula proporcio

1 -no un nivel de revestimiento doble que el proporcionado -  
en (c).

Se obtuvieron los datos de disolución siguientes:

5	% de Dextrometorfán liberado en	
	<u>Tiempo, minutos</u>	<u>HCl 0,1N</u>
	15	2
	30	5
	60	11
	90	15
10	120	19

Es evidente, por los datos anteriores, que al aumen-  
tar el nivel de revestimiento disminuye la velocidad de -  
disolución de dextrometorfán a partir de las partículas -  
del complejo de resina. Así pues, pueden prepararse mez-  
clas revestido/sin revestir de complejo de resina-dextro-  
metorfán que exhiban cualquier perfil de disolución desea-  
ble como se ha ilustrado en los ejemplos de empleo de fe-  
nilpropanolamina.

#### EJEMPLO 20

20 Pseudoefedrina: La pseudoefedrina es un agente sim-  
patomimético. Se utiliza en el intervalo de dosificación  
de 25-60 mg. Se ha empleado como un descongestivo nasal  
y bronquial en dosis de 60 mg dos o tres veces al día. -  
Tiene un pKa de 9,7 y una vida media biológica de 5-7 ho-  
ras en el hombre. La pseudoefedrina es por tanto un can-  
didato para la forma de dosificación de liberación prolon-  
gada.

a. Preparación del Complejo de Resina Amberlite XE-69---

Pseudoefedrina:

30 Clorhidrato de d-pseudoefedrina 317,4 g

15117

1 Amberlite XE-69 sódica (anhidra) 776,0 g  
 Agua desionizada 3240 ml

5 Se disolvió el clorhidrato de pseudoefedrina en agua y se añadió la Amberlite XE-69, mezclándose el todo durante 6 horas. El complejo de medicamento-resina se lavó, se secó, y se tamizó a través de un tamiz de 250 micras.

Se obtuvieron los datos de disolución siguientes:

<u>Tiempo, minutos</u>	<u>% de Pseudoefedrina liberado en</u>	
	<u>HCl 0,1 N</u>	
10 15		64
30		66
60		67
90		68

15 Como se deduce de los datos, es evidente que la liberación inicial del medicamento es muy rápida y, por tanto, el revestimiento del complejo resina-medicamento debe ser ventajoso para prolongar la disolución del medicamento.

b. Preparación del Complejo de Resina Amberlite XE-69--  
 Pseudoefedrina tratado con Polietilenglicol:

20 Complejo de resina Amberlite XE-69--  
 pseudoefedrina 950 g  
 Polietilenglicol 4000 216,1 g  
 Agua desionizada 345 ml

25 Se pesó el complejo de resina en un vaso de mezclador planetario. Se disolvió el polietilenglicol en el agua y se añadió la solución al complejo de resina lentamente y con mezclado. El material se secó en una estufa a 45°C y se pasó por un tamiz de 420 micras. Se tamizó posteriormente empleando un tamiz de 250 micras, antes del  
 30 revestimiento.

- 1 c. Preparación del Complejo de resina Amberlite XE-69--  
pseudoefedrina revestido:

Núcleo:

5 Complejo de resina XE-69--pseudoeфе-  
drina tratado con polietilenglicol,  
producto de (b) anterior 550 g

Revestimiento:

Etilcelulosa de 50 cps 75 g  
Durkex 500 (aceite vegetal refinado) 30 g

10 Disolvente:

Acetona 140 ml  
Cloruro de metileno, suficiente para  
completar a 1400 ml

15 Los agentes de revestimiento se disolvieron en los -  
disolventes como se ha descrito en los ejemplos previos,  
y la solución se aplicó sobre el material del núcleo en -  
un aparato de lecho fluidizado. La temperatura del aire  
de entrada era de 48,3-62,2°C, y la temperatura del aire  
de salida era de 20-26,7°C.

20 Se obtuvieron los datos de disolución siguientes:

	% de Pseudoefedrina liberada en	
<u>Tiempo, minutos</u>	<u>HCl 0,1N</u>	
15	12	
30	17	
25 60	23	
90	27	
120	31	

30 Es evidente, por los datos anteriores, que el reves-  
timiento retarda la disolución de la pseudoefedrina a par  
tir de las partículas del complejo resina-medicamento. -

1 Así, pueden prepararse mezclas revestido/sin revestir de  
 complejo de pseudoefedrina-resina que exhiben cualquier -  
 perfil de disolución deseable como se ha ilustrado en los  
 ejemplos correspondientes a la fenilpropanolamina.

5 EJEMPLO 21

Efedrina: La efedrina es también un agente simpato-  
 mimético. Se utiliza en el intervalo de dosificación de  
 15-60 mg por vía oral tres o cuatro veces al día. Tiene  
 valor para la prevención de los espasmos en el asma. Tie  
 10 ne un pKa de 9,5 y una vida biológica media de aproximada  
 mente 6 horas en el hombre.

La efedrina es, por esta razón, un candidato para la  
 forma de dosificación de liberación prolongada.

a. Preparación del Complejo de Resina Amberlite XE-69--

15 Efedrina:

Se preparó el complejo de resina Amberlite XE-69--efe  
 drina como se ha descrito en el Ejemplo 20.

Se obtuvieron los datos de disolución siguientes:

	% de Efedrina liberada en	
20 <u>Tiempo, minutos</u>	<u>HCl 0,1N</u>	
15	63	
30	66	
60	68	
90	69	

25 Como resulta evidente por los datos, la liberación -  
 inicial del medicamento es muy rápida y, por consiguiente,  
 el revestimiento de las partículas del complejo resina-me  
 dicamento debe ser ventajoso para la prolongación de la -  
 disolución del medicamento.

30 b. Preparación del Complejo de Resina Amberlite XE-69--

1	Efedrina tratado con Polietilenglicol:	
	Complejo de resina Amberlite XE-69--efe	
	drina	978,0 g
	Polietilenglicol 4000	225,0 g
5	Agua desionizada	359 ml

El complejo de resina se pesó en un vaso de mezclador planetario. Se disolvió el polietilenglicol en el agua y se añadió la solución al complejo de resina lentamente y con mezclado. Se secó el material en una estufa a 45°C y se pasó por un tamiz de 420 micras. Posteriormente, se tamizó a través de un tamiz de 250 micras, antes de proceder al revestimiento.

c. Preparación del Complejo de Resina Amberlite XE-69--Efedrina revestido:

15	Complejo de resina XE-69--efedrina tratado con polietilenglicol, producto de (b) anterior	550 g
----	---	-------

Revestimiento:

	Etilcelulosa de 50 cps	75 g
20	Durkex 500 (aceite vegetal refinado)	30 g

Disolvente:

	Acetona	140 ml
	Cloruro de metileno, suficiente para completar a	1400 ml.

25 Los agentes de revestimiento se disolvieron en los disolventes como se ha descrito en los ejemplos previos, y se aplicó la solución al material del núcleo en un aparato de lecho fluido. La temperatura del aire de entrada era de 49,4° a 60°C, y la temperatura del aire de salida era de 20° a 28,9°C.

1 Se obtuvieron los datos de disolución siguientes:

	% de Efedrina liberada en	
	<u>Tiempo, minutos</u>	<u>HCl 0,1N</u>
	15	11
5	30	16
	60	22
	90	26
	120	29

10 Es evidente, por los datos anteriores, que el revestimiento retarda la disolución de la efedrina a partir de las partículas del complejo resina-medicamento. Así, pueden prepararse mezclas revestido/sin revestir del complejo efedrina-resina que exhiban cualquier perfil de disolución deseable, como se ilustra en los ejemplos correspondientes a la fenilpropanolamina.

#### EJEMPLO 22

20 La fentermina (o fenil-terc.butilamina) es un agente simpatomimético. Se utiliza como medicamento anorético. Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal en la forma libre. Los niveles en sangre obtenidos en seres humanos con la sal clorhidrato en dosis de 15 mg y 30 mg han producido concentraciones máximas rápidamente. Un -- complejo fentermina-resina, de acuerdo con la Patente de EE.UU. 2.990.332, se ha utilizado para retardar la liberación del medicamento en el tracto gastrointestinal. Los  
25 experimentos siguientes indican que la liberación de la fentermina puede prolongarse adicionalmente cuando el complejo fentermina-resina se prepara de acuerdo con la doctrina de esta invención. Estas partículas de complejo --  
30 fentermina-resina tienen una granulometría comprendida en

1 -tre 250 y 840 micras.

a. Preparación del Complejo de Resina Amberlite IR-120--  
Fentermina Revestido, nivel de revestimiento bajo:

Complejo de resina Amberlite IR-120--fen

5 termina (concentración del medicamento,  
20,93%)

270 g

Polietilenglicol 4000

30 g

Agua desionizada

96 ml

10 El complejo de resina Amberlite IR-120--fentermina --  
se puso en un mezclador adecuado. El polietilenglicol --  
4000 se disolvió en la cantidad especificada de agua desio  
nizada y se añadió gradualmente al complejo de resina en  
el mezclador. La masa se mezcló bien y se secó en un se  
cador de lecho fluido. El material seco se pasó luego a  
15 través de un tamiz de 1,19 mm. Las partículas tamizadas  
se revistieron después en un aparato de lecho fluido con  
la solución de revestimiento siguiente:

Etilcelulosa de 50 cps 10 g

Durkex 500 (aceite vegetal refinado) 4 g

20 Acetona 40 ml

Cloruro de metileno, cantidad suficiente

para completar a 400 ml

25 Condiciones de revestimiento: temperatura de entrada,  
34,4-38,3°C. Temperatura de salida 24,4-30°C. Tiempo de  
revestimiento, 49 minutos. Ritmo de aplicación de la so  
lución de revestimiento, 8,1 ml/minuto. Se separaron 20  
g de las partículas revestidas. Se encontró que el conte  
nido de fentermina en las partículas era 17,53%. Los re  
sultados de disolución se resumen en la tabla que figura  
30 al final del ejemplo.

15117

- 1 b. Preparación del complejo de resina Amberlite IR-120--  
fentermina revestido, nivel de revestimiento más alto:

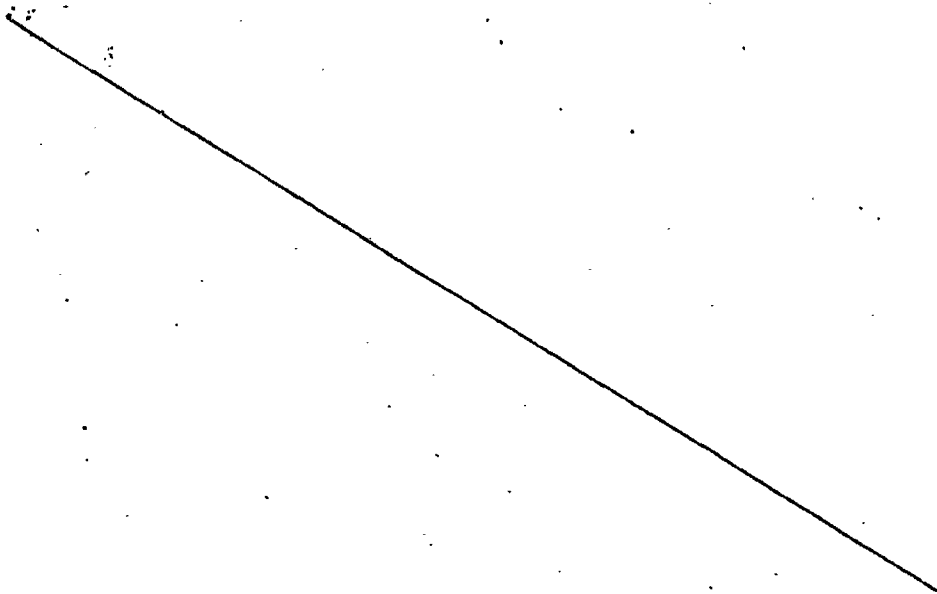
5 El resto del complejo de resina Amberlite IR-120--fen-  
termina revestido procedente de (a) anterior (aproximada-  
mente 294 g) se revistió adicionalmente con la solución -  
siguiente:

Etilcelulosa de 50 cps	5 g
Durkex 500 (aceite vegetal refinado)	2 g
Acetona	20 ml
Cloruro de metileno, suficiente para completar hasta	200 ml

10 Las condiciones de revestimiento fueron: temperatura  
de entrada, 31,1-39,4°C; temperatura de salida, 25,6-30,6°C;  
tiempo de revestimiento, 65 minutos. Se encontró que el -  
15 contenido de fentermina en el producto acabado era 16,14%.  
Los resultados de disolución se resumen en la tabla siguien-  
te. Es evidente una cierta retardación en la liberación -  
de fentermina debida al revestimiento. El nivel más alto  
de revestimiento proporciona más retardación que el nivel  
20 de revestimiento más bajo.

25

30



1

% de Fentermina Liberada en HCl 0,1N

Tiempo, horas	Complejo sin revestir	Complejo Revestido (nivel de revestimiento más bajo)	Complejo Revestido (nivel de revestimiento más alto)
1,0	30	28	27
1,5	40	35	32
2,0	44	40	38
3,0	51	45	41
4,0	55	48	-
5,0	60	50	-

5

10

Así pues, pueden prepararse mezclas revestido/sin revestir de complejo fentermina-resina que exhiben cualquier perfil de disolución deseable.

15

20

25

30



1

REIVINDICACIONES

5

10

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

15

1ª.- Un procedimiento para la obtención de preparaciones farmacéuticas de liberación prolongada, que comprende: (a) adsorber un medicamento farmacológicamente activo sobre una resina cambiadora de iones, mezclando el medicamento con una suspensión acuosa de la resina; (b) tratar las partículas complejas de medicamento-resina mezclándolas con un agente solvatante en forma líquida; y (c) revestir las partículas tratadas pulverizándolas con un revestimiento que actúa como barrera contra la difusión.

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el agente de solvatación es polietilenglicol.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, en el que el revestimiento está constituido por etilcelulosa.

25

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que el medicamento es fenilpropanolamina.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, en el que el medicamento es dextrometorfán.

30

6ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARACIONES FARMACEUTICAS DE LIBERACION PROLONGADA".

15117

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

Esta Memoria consta de cuarenta y nueve hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 25. NOV. 1977

P.A.

Alberto Elzoburu  
Por Poder.



10

15

20

25

30

ARS/.

15117

