



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 126 506**

② Número de solicitud: 9602765

⑤ Int. Cl.⁶: A61K 7/42
A61K 7/44

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **31.12.96**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.99**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.03.99

⑦ Solicitante/s: **CONSEJO SUPERIOR DE
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
Serrano 113
28006 Madrid, ES
Universidad de Salamanca**

⑧ Inventor/es: **Del Hoyo Martínez, Carmen;
Vicente Hernández, María Angeles y
Rives Arnau, Vicente**

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Procedimiento para la obtención de complejos fármaco-arcilla, y aplicaciones de los complejos así obtenidos.**

⑤ Resumen:

Procedimiento para la obtención de complejos fármaco-arcilla, y aplicaciones de los complejos así obtenidos.

El procedimiento puede llevarse a cabo por "vía seca o molienda" o por "fusión", comprendiendo la primera alternativa la molienda conjunta de la arcilla y el fármaco en un molino, durante un período de tiempo prolongado que se controla por espectroscopia ultravioleta siendo el producto resultante directamente de la molienda el citado complejo; y comprendiendo la segunda alternativa el contacto del fármaco y la arcilla en el interior de un horno a la temperatura de fusión del fármaco durante 24 horas aproximadamente.

Aplicación en Dermocosmética.

ES 2 126 506 A1

DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de complejos fármaco-arcilla, y aplicaciones de los complejos así obtenidos.

Campo técnico de la invención

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de los complejos interlaminares resultantes de la adsorción de moléculas orgánicas en las zonas interlaminares de las arcillas.

Este tipo de complejos tiene especial utilidad como soporte de fármacos.

Más concretamente, la presente invención proporciona nuevos sistemas fármaco-arcilla así como nuevos procesos para su obtención que aventajan a los procesos empleados en la actualidad.

Estado de la técnica anterior a la invención

Muchos minerales arcillosos adsorben moléculas orgánicas formando compuestos que se conocen con el nombre de "complejos interlaminares", dado que dichas moléculas orgánicas se localizan en la zona interlaminares de las arcillas [(1) M.M. Mortland, Adv. Agron., 22,75 (1.970). (2) B.K.G. Theng, "The Chemistry of Clay-Organic Reactions" Wiley New York, (1974), p221]. De hecho es uno de los métodos más utilizados para soportar algunos medicamentos.

Los minerales más ampliamente empleados para estas aplicaciones han sido, generalmente, silicatos laminares, por su apreciable capacidad de cambio. En ellos, como se ha dicho, la molécula orgánica se "inserta" en el espacio interlaminares de la arcilla, bien en estado neutro (sustituyendo a moléculas de agua) o, más generalmente, en estado catiónico, por intercambio con los cationes de cambio existentes en dicha zona de la estructura del silicato. De esta forma, cuando el compuesto arcilla-molécula orgánica así formado (es decir, el complejo interlaminares o compuesto de intercalación) se sitúa en una suspensión, se establece un equilibrio de desorción, liberándose lentamente la especie orgánica y manteniendo niveles de concentración de ésta óptimos en disolución.

Los procesos de adsorción de fármacos sobre arcillas han sido ampliamente estudiados con detalle en el campo de los fármacos administrados por vía oral, pero el creciente uso en Dermofarmacia de sistemas protectores de las denominadas "radiaciones duras", tanto para prevenir quemaduras solares como en labores de soldadura, trabajos bajo lámpara ultravioleta, etc., ha llevado a desarrollar también estudios sobre este tipo de sistemas, pero utilizando fármacos que presenten un alto poder de absorción de dichas radiaciones, actuando por tanto como filtros o protectores solares. La necesidad de protección frente a la radiación solar es un hecho cada vez más evidente. Se ha demostrado la incidencia directa de las radiaciones denominadas tipo "C" en la aparición del cáncer de piel; a corto plazo y, con exposiciones más o menos prolongadas, aparece eritema solar; a largo plazo, se produce un envejecimiento prematuro de la piel. Los mecanismos de que dispone la piel para defenderse de los efectos nocivos de dichas radiaciones son, entre otros:

- Formación de melanina

- Secreción de sudor conteniendo ácido uránico.
- Aumento de la capa córnea

5 De todos ellos, la formación de melanina es el mecanismo más conocido puesto que se manifiesta con la aparición del bronceado o pigmentación de la piel. La radiación solar está formada en un 50 % de rayos infrarrojos, un 47,5 % de rayos visibles portadores de luz y un 2 % de rayos ultravioleta, siendo éstos últimos los responsables de los efectos biológicos de eritema y bronceado.

10 Las radiaciones ultravioleta procedentes del Sol se han clasificado en tres tipos, A, B y C. Las radiaciones C (290-190 nm) se hallan a 15-25 Km de la Tierra y quedan anuladas por la capa de ozono. Se denominan radiaciones "duras" y son las responsables de la aparición de cáncer de piel. La protección de la piel debe darse principal-
15 mente en esta zona. Los especialistas han dado la voz de alarma y han manifestado que dicha zona de la atmósfera se está destruyendo de manera progresiva e irreversible bajo la acción de agentes contaminantes medioambientales. Las consecuencias de dicha destrucción son imprevisibles y han empezado a notarse en el aumento del cáncer de piel durante los últimos años. Las radiaciones B son capaces de llegar a la epidermis y provocan eritemas y pigmentación indirecta, por la formación de melanina (melanogénesis). Por último, las radiaciones A, más penetrantes, llegan hasta la dermis y provocan pigmentación directa sin eritema. En este caso, la pigmentación es directa ya que se produce por la oxidación de la melanina ya
25 existente en la piel. La protección frente a estas radiaciones se efectúa mediante filtros y pantallas. Los filtros permiten el oscurecimiento de la piel, sin el padecimiento de quemaduras y actúan absorbiendo las radiaciones tipo B; se utilizan como tales ésteres derivados del ácido cinámico, oxibenzofenona y derivados del ácido p-amino-benzoico. Las pantallas impiden el paso de las radiaciones tipo A y B y actúan reflejando, y en menor medida absorbiendo, estas radiaciones; para tales fines se utilizan óxidos de titanio y zinc, de alto poder cubriente debido a su elevado índice de refracción; las esmectitas, utilizadas también como excipiente, pueden actuar asimismo como pan-
30 talla.

50 Los complejos fármaco-arcilla, en los que el fármaco es un filtro solar o una pantalla, constituyen una excelente alternativa como protectores de la piel frente a las radiaciones.

55 El procedimiento convencional para la obtención de estos complejos se basa en la impregnación de la arcilla con una disolución del fármaco.

60 La presente invención propone un procedimiento alternativo para la obtención de estos complejos, en una doble realización: por "vía seca" y por "adsorción por fusión" que conduce a un abaratamiento y a una disminución de las dificultades técnicas, al tiempo que permite la utilización de fármacos insolubles en agua y la restricción del uso de otros disolventes que pudieran ser perjudiciales para la fisiología de la piel.
65

Descripción detallada de la invención

La presente invención, tal y como se indica en su enunciado se refiere a un nuevo procedimiento para la obtención de complejos fármaco-arcilla y a las aplicaciones de los complejos así obtenidos.

Los fármacos que se pueden utilizar en el procedimiento de la presente invención pertenecen todos ellos al grupo de los filtros solares. A continuación se hace una descripción de los más utilizados.

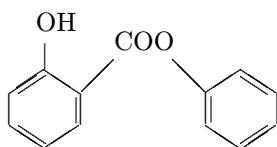
El metil-sulfato de N-metil-8-hidroxi-quinolina (MSHQ) es un fármaco utilizado en colirios de color amarillo en estado puro y con una intensa banda de absorción entre 500 y 300 nm; en medio básico y en forma de compuesto de intercalación su color es naranja brillante y su capacidad de absorción de energía se intensifica en la zona ultravioleta, extendiéndose también hasta \approx 500 nm. Posee un punto de fusión de 147-148°C. La desorción del fármaco desde el espacio interlamina de la arcilla hasta disoluciones salinas de composición próxima a la del sudor humano es muy lenta, lo que permite suponer un tiempo de permanencia, cuando está aplicado sobre la piel, suficientemente adecuado. El compuesto presenta, pues, unas propiedades idóneas para su utilización como protector solar. El fármaco no es comercial, pero su síntesis ha sido descrita en (3) J.W. Faller, A. Mueller, J.P. Phillips, *Talanata*, 11, 641 (1.964).

El ácido p-aminobenzoico (AB) es el segundo fármaco utilizado. Su peso molecular es de 137. Cristaliza en forma de prismas del sistema monoclinico en alcohol. Puede cambiar a color amarillo si está expuesto a la luz y al aire. Su punto de fusión puede oscilar ligeramente entre 187-187,5°C. La absorbancia máxima la presenta en el UV, si está disuelto en agua a 266 nm y en isopropanol a 288 nm. Un gramo se disuelve en 170 ml de agua a temperatura ambiente.

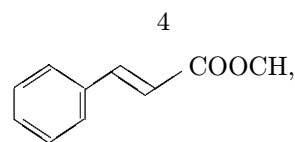
El salicilato de fenilo (SØ) posee un peso molecular de 214,21. Se sintetiza por acción de oxocloruro de fósforo sobre una mezcla de fenol y ácido salicílico [(4) *The Merch Index* 1.989. 11th ed. Centennial Edition. Merck and Co., Inc. Rahway, N.J. USA.]. Su punto de fusión oscila entre 41 y 43°C. Un gramo de este producto se disuelve en 6670 ml de agua. Se utiliza en la fabricación de varios polímeros en la industria de plásticos, también para la preparación de lacas y adhesivos. Se encuentra en la composición de cremas protectoras solares.

El cinamato de metilo (CM) tiene un punto de fusión muy bajo, 34-36°C [(5) *Handbook of Chemistry and Physics* 1980-1981. 61st ed. CRC Press, Inc. Boca Ratón, Florida]. Es insoluble en agua. Posee un peso molecular de 162,19.

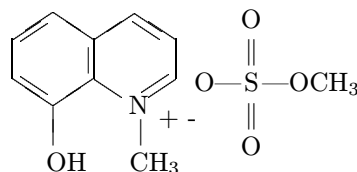
En el siguiente Esquema I se incluyen las fórmulas de algunos de estos fármacos:



Salicilato de fenilo



Cinamato de metilo



Metilsulfato de N-metil-8-hidroxiquinolina

Las arcillas empleadas en el procedimiento de la presente invención son silicatos laminares, siendo especialmente adecuada la esmectita.

La esmectita es una arcilla perteneciente al grupo de los hidrosilicatos de aluminio. En un producto muy plástico de gran capacidad absorbente.

La esmectita (sintética Albagel-4444, de Drug and Chemicals, Inc. Philadelphia. ref. 65659) fue caracterizada por [(6) M.T. Vicente-Hernández, M. Sánchez-Camazano, M.J. Sánchez Martín, A. Domínguez-Gil., *Ciencia e Ind. Farm.*, 2,335 (1983)]. Su capacidad de intercambio fue determinada por el método descrito por González-Zapatero [(7) M. González-Zapatero, Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca, 1966] obteniéndose un valor de 80mEq/100 g.

Para el procedimiento de la presente invención se ha utilizado esmectita en forma homoiónica (Na).

La esmectita queda englobada dentro de los productos que complementan la acción de los filtros solares actuando sobre el desarrollo de la pigmentación.

Otro silicato que puede utilizarse en la práctica de la presente invención es la sepiolita, que es un silicato fibroso apto como soporte en los sistemas de adsorción. Sin embargo debido a la polémica que está suscitando últimamente este producto (especialmente en Francia) por considerarse potencialmente cancerígeno, la invención se ha centrado principalmente en la esmectita.

La presente invención propone un nuevo procedimiento para la obtención de los complejos fármaco-arcilla mencionados anteriormente, que representa importantes ventajas frente al procedimiento convencional por vía húmeda, implicando la impregnación de la esmectita con una disolución del fármaco. Este procedimiento que se encuentra descrito en (8) J.W. McGinity, J.L. Lach, *J. Pharm. Sci.*, 65,896 (1.976). (9) M.J. Sánchez-Martín, M. Sánchez-Camazano, M.T. Vicente-Hernández, A. Domínguez-Gil, *J. Pharm. Pharmacol.*, 33,408 (1981); y (10) M. Sánchez-Camazano, M.J. Sánchez-Martín, M.T. Vicente-Hernández, A. Domínguez-Gil., *Clay Min.*, 22,121 (1987), requiere al menos las siguientes operaciones:

- (a) Preparación de la disolución de fármaco;
- (b) Impregnación de la esmectita con la disolución preparada en (a);

- (c) Agitación;
- (d) Filtrado de la suspensión;
- (e) Secado;

Tiene, además, el problema adicional de que el fármaco remanente en la disolución tras el intercambio se pierde.

El procedimiento de la presente invención se materializa en dos realizaciones alternativas, a saber, "vía seca o molienda" y "fusión", para conseguir la incorporación de las especies orgánicas en el espacio interlaminar de los silicatos laminares.

En la realización del procedimiento por "vía seca o molienda" se muelen conjuntamente el silicato y el fármaco, empleando un molino adecuado, por ejemplo, un molino planetario. El producto resultante de la molienda es directamente el complejo fármaco-arcilla deseado, que ni tan siquiera se somete a una operación ulterior de lavado para evitar la redistribución de las moléculas de fármaco en la zona interlaminar en suspensión acuosa.

El tiempo de molienda necesario para obtener el complejo se controla normalmente por espectroscopia UV.

En la realización del procedimiento por "fusión" hay que tener presente que si el punto de fusión del fármaco a emplear es mayor que la temperatura a la cual el silicato pierde su agua de hidratación (190-200°C), el proceso de fusión puede provocar alteraciones estructurales en el mismo.

El procedimiento se lleva a cabo poniendo en contacto el fármaco con el silicato en un horno, calentando a la temperatura de fusión del fármaco, durante un período de tiempo de aproximadamente 24 horas.

Modos de realización de la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos, los cuales no pretenden ser limitativos de su alcance.

Ejemplo 1

En este primer Ejemplo se ilustra, a título comparativo, el procedimiento convencional "por vía húmeda" para la obtención de un complejo interlaminar esmectita-MSHQ (metilsulfato de N-metil-8-hidroxiquinolina).

Se suspende una cantidad dada de esmectita (típicamente 100 mg en estudios de laboratorio), a 40°C, en 50 ml de una disolución 4×10^{-3} M del fármaco. La suspensión se agita continuamente y, tras un tiempo predeterminado (que se calcula tras realizar esta experiencia manteniendo constantes los otros parámetros, tales como concentración, relación esmectita disolución, temperatura, pH, etc., pero variando el tiempo de agitación), se centrifuga y se retira una alícuota de líquido, midiéndose por espectrometría visible-ultravioleta la concentración de fármaco en la disolución. A partir de ésta se calcula, por balance de materia, la cantidad de fármaco incorporado a la interlámina. La experiencia se repite modificando las cantidades relativas de disolución y de fármaco y también controlando el pH de la disolución, pues éste controla la disociación del fármaco, lo que, a su vez, afecta a la concentración de la especie catiónica (que es la que se intercambia por los cationes originalmente

existentes en la zona interlaminar de la esmectita) procedente de dicha disociación [(11) M.A. Vicente, M.S. Camazano, M.J. Sánchez-Martín, J. Vicente-Hernández, Abstracts 8th. International Clay Conference, Denver, Colorado (U.S.A.), p.249, 1985.

Por este procedimiento, se obtienen complejos de intercalación esmectita-MSQH con una máxima capacidad de adsorción para un valor de pH=6,5, para el que la cantidad de fármaco adsorbido corresponde a 102 mEq/100 g. Este valor está ligeramente por encima de la capacidad de cambio de la esmectita, debido a que la adsorción del fármaco no sólo tiene lugar en la zona interlaminar de la esmectita, sino también sobre la superficie externa de la misma.

Cuando se forma un compuesto de intercalación, la incorporación del fármaco no tiene lugar exclusivamente sobre la superficie externa de la esmectita. Esto se comprueba por el aumento en el espaciado interlaminar de la esmectita, medido por difracción de rayos X en un difractor Philips PW-1730. Mientras que en la esmectita original el espaciado es de 9,6 Å para esmectita deshidratada, en la muestra preparada a pH=6-7 el valor es de 16,98 Å, que desciende hasta 16,35 Å tras lavar para eliminar el exceso de fármaco no adsorbido fuertemente.

Ejemplo 2

En este Ejemplo se ilustra el procedimiento "por vía seca" de la presente invención para la obtención de un complejo interlaminar esmectita-MSHQ.

El procedimiento consiste en la molienda conjunta de la esmectita y el MSHQ. Se utiliza un molino planetario, a 400 r.p.m., equipado con un vaso de 300 c.c. y conteniendo 20 bolas de 20 mm de diámetro cada una. Tanto las bolas como la vasija estaban fabricadas en ágata.

El espaciado basal para el complejo de adsorción así preparado, medido asimismo por difracción de rayos X, es de 16,98 Å, valor que coincide con el medido para las muestras preparadas por el método convencional anteriormente descrito, a pH=6-7. El complejo así preparado no se lavó para eliminar el exceso de fármaco, con objeto de evitar la redistribución de las moléculas de fármaco en la zona interlaminar en suspensión acuosa.

Aplicaciones

La utilidad de este complejo esmectita-fármaco radica en su poder absorbente de radiaciones solares en la zona visible y ultravioleta próximo. Para comprobarlo, se han registrado los espectros de absorción de luz en el intervalo de longitudes de onda 190-500 nm, en un espectrofotómetro de doble haz Shimadzu UV-240, utilizando bien la propia esmectita como referencia o bien óxido de magnesio, y una apertura de rendija de 5 nm. La esmectita presenta una absorción ligeramente por debajo de 300 nm. El fármaco puro absorbe entre 300 y 500 nm (y presenta, como se ha señalado, un color amarillo). Tanto el complejo de adsorción esmectita-fármaco preparado por el método convencional de vía húmeda como por el aquí propuesto de vía seca contienen la misma cantidad de fármaco, 60 mEq/100 g. Los espectros son sensi-

blemente análogos. Presentan una extensión de la absorción hacia la zona ultravioleta, si se compara con la absorción del fármaco puro y de la esmectita pura, y su poder de absorción en el intervalo 450-600 nm también es superior. Quedan mejor definidas las absorciones alrededor de 280-290 nm y de 400 nm.

Estos resultados indican que el poder de absorción de luz en el intervalo visible y ultravioleta próximo es mucho mayor en el caso del complejo de adsorción que en el caso de la esmectita y el fármaco por separado, a pesar de la menor cantidad de fármaco existente en los complejos de adsorción.

Se ha efectuado un seguimiento del espectro del complejo de adsorción con el tiempo de molienda de la mezcla esmectita/fármaco. Se ha seguido la evolución de la intensidad de las bandas a 250 y 390 nm.

Para la mezcla no sometida a molienda sólo se registra una banda a 280 nm con un hombro ancho, débil a 350-450 nm. Al aumentar el tiempo de molienda, la banda próxima a 300 nm se intensifica rápidamente, así como el hombro a mayores longitudes de onda, hasta que tras unos 30 minutos de molienda se obtiene un espectro idéntico al del complejo preparado por el método convencional de vía húmeda. Se concluye, por tanto, que no se precisa un medio acuoso de un pH determinado para conseguir el intercambio del fármaco con los cationes interlaminares de la esmectita, siendo suficiente con una molienda prolongada. Se consiguen así concentraciones de fármaco del mismo orden que los máximos valores alcanzados por el método convencional de vía húmeda.

Ejemplo 3

En este ejemplo se ilustra el procedimiento "por fusión" de la presente invención para la obtención de un complejo interlaminares esmectita-MSHQ.

Se pusieron en contacto 100 g de esmectita con 25 gr. de MSHQ y se introdujeron en un horno (SELECT-HORN P. Selecta) a una temperatura de 146°C durante 24 horas. Dicha temperatura es la temperatura de fusión del MSHQ medida en un aparato Gallenkamp.

Después se procedió de la misma manera que con el procedimiento por vía seca. Se registraron los espectros UV-V de reflectancia difusa de todas las muestras en el intervalo 190-500 nm en un espectrofotómetro Shimadzu UV-240 provisto con

un accesorio para reflectancia difusa y una impresora Shimadzu PR-1, empleando rendijas de 5 nm y MgO, como referencia.

La incorporación del fármaco al espacio interlaminares de la esmectita se observa por el desplazamiento del mismo desde los 9,6 Å de la esmectita original hasta 16,35 Å.

Aplicaciones

La utilidad de este complejo esmectita-fármaco radica en su poder absorbente de radiaciones solares en la zona visible y ultravioleta próximo. Para comprobarlo, se han registrado los espectros de absorción de luz en el intervalo de longitudes de onda 190-500 nm, en un espectrofotómetro de doble haz Shimadzu UV-240, utilizando bien la propia esmectita como referencia o bien óxido de magnesio, y una apertura de rendija de 5 nm. La esmectita presenta una absorción ligeramente por debajo de 300 nm. El fármaco puro absorbe entre 300 y 500 nm. Tanto el complejo de adsorción esmectita fármaco preparado por el método convencional de vía húmeda como por el aquí propuesto de fusión presentan una extensión de la absorción hacia la zona ultravioleta que, si se compara con la absorción del fármaco puro y de la esmectita pura, y su poder de absorción en la zona del ultravioleta "C" (190-290 nm) aumenta considerablemente con respecto a los componentes del sistema de adsorción por separado.

Los espectros V-UV de las muestras obtenidas por adsorción por fusión presentan dos bandas: Una estrecha centrada a 250 nm y otra ancha con máximo a 375 nm. La cantidad de fármaco para superar la absorción en el UV de fármaco y esmectita por separado, tanto en el método de molienda como en el de fusión, es mínima (1% del fármaco).

Por lo tanto, aunque el método convencional de impregnación de la esmectita con una disolución del fármaco es el método más habitual para la preparación de complejos de adsorción, los resultados aquí incluidos señalan que la molienda y la fusión, sin utilizar ningún disolvente, son suficientes para preparar el complejo de intercalación.

Consecuentemente, los métodos de adsorción por molienda y fusión resultarán más convenientes que el método convencional debido a que conllevan un aprovechamiento total del fármaco, un menor gasto energético y una mayor rapidez y simplificación del procedimiento experimental.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de complejos fármaco-arcilla destinado a conseguir la incorporación del fármaco en el espacio interlamina-
 5 r de la arcilla, **caracterizado** porque puede llevarse a cabo por "vía seca o molienda" o por "fusión", comprendiendo la primera alternativa la molienda conjunta de la arcilla y el fármaco en un molino, durante un período de tiempo prolon-
 10 gado que se controla por espectroscopia ultravioleta siendo el producto resultante directamente de la molienda el citado complejo; y comprendiendo la segunda alternativa el contacto del fármaco y la arcilla en el interior de un horno a la temperatura de fusión del fármaco durante 24 horas aproxima-
 15 damente.

2. Procedimiento según la reivindicación 1,

caracterizado porque la arcilla se selecciona entre sepiolita y esmectita.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque la arcilla es esmectita.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el fármaco es un filtro protector de la radiación ultravioleta seleccionado entre metilsulfato de N-metil-8-hidroxiquinolina, ácido p-amino-benzoico, salicilato de fenilo y cina-
 10 namato de metilo.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque el fármaco es metilsulfato de N-metil-8-hidroxiquinolina.

6. Aplicación de los complejos fármaco-arcilla obtenidos por el procedimiento de la reivindi-
 15 cación 1 en Dermocosmética, para la fabricación de productos destinados a la protección de la piel de las radiaciones solares.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



① ES 2 126 506

② N.º solicitud: 9602765

③ Fecha de presentación de la solicitud: 31.12.96

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁶: A61K 7/42, 7/44

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 720844 A (MITSUBISHI PENCIL KABUSHIKI) 10.07.1996, todo el documento.	1-6
A	US 4129645 A (BARNETT et al.) 12.12.1978, todo el documento.	1-6
A	WO 9221325 A (UNION METROPOLITAINE PHARMACEUTIQUE) 10.12.1992, todo el documento.	1-6
A	EP 685231 A (THE WELLCOME FOUNDATION LTD) 06.12.1995, todo el documento.	1-6
A	SANCHEZ-MARTIN, M.J. et al.: Interaction of propanolol hydrochloride with montmorillonite. J. Pharm. Pharmacol. 1981, Vol. 33, páginas 408-411, todo el documento.	1-6
A	McGINITY, J.W. y LACH, J.L. In vitro absorption of various pharmaceuticals to montmorillonite. J. Pharm. Sci. 1976, Vol. 65, páginas 896-902, todo el documento.	1-6

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
29.01.99

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/1