

30



220997  
220997

MEMORIA DESCRIPTIVA  
=====

que se acompaña a  
la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a fa-  
vor de MACLEANS LIMITED, de nacionalidad inglesa, residen-  
te en 68 Pall Mall, LONDON S.W.1 (Inglaterra), por: "PRO-  
CEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE TABLETAS".



La presente invención se refiere a tabletas y a la fabricación de las mismas.

5.- Sabido es que muchas personas experimentan dificultad al tragar tabletas que contienen medicamentos sólidos escasamente solubles, en especial el ácido acetilsalicílico, y que, por consiguiente, se ven obligadas a ayudar el paso de las tabletas por el esófago con agua u otros líquidos, lo cual no siempre resulta conveniente. Así pues, en el caso del ácido acetilsalicílico, si la

10.- tableta empieza a desintegrarse antes de ser tragada, las partículas de dicho ácido presentan marcada tendencia a adherirse a las paredes mucosas. Una vez establecido este contacto, se hace difícil hacer bajar las partículas, y en estas circunstancias el ácido acetilsalicílico produce en la boca un estado muy desagradable, debido a su

15.- elevado grado de acidez. Sin embargo, más importante resulta el efecto irritante de las partículas adheridas a las paredes mucosas, y el consumidor de ácido acetilsalicílico, a menudo, experimenta la persistencia de esta

20.- irritación en el esófago durante largo tiempo después de su administración.

25.- El hecho de que este efecto irritante pueda extenderse también al estómago fué demostrado por Douthwaite y Lintott (Lancet, 2, 1222, 1938) por observación gástrica efectiva, mostrando que el efecto irritante de las partículas del ácido acetilsalicílico lo experimenta también la pared del estómago. Las reacciones inflamatorias en torno de las partículas de ácido acetilsalicílico llegaron a producir hasta hemorragia submucosa. La confirmación de sus descubrimientos anteriores fué hecha pública por Douthwaite en 1954 (Practitioner, 173, 46, (1954)).

30.- La prolongada ingestión de tabletas de ácido acetilsalicílico corrientes, aun en pequeñas dosis, no permite que la mucosa gástrica se reponga de la irritación producida por el citado ácido. Este provoca pirosis, gastritis, náuseas, vómito, dolor epigástrico, hasta una hipermia más o menos intensa, inflamación, dispepsia y, finalmente, gastritis crónica. La hemorragia submucosa puede

35.- producir un declarado desangramiento que resulte en hema-



220997

40.- temesis o melena.

Douthwaite (Practitioner, Julio 1954, 46), del mismo modo, señala que el trauma químico o mecánico puede iniciar en la mucosa gástrica la úlcera gástrica. Cita varios autores que apoyan su punto de vista de que el ácido acetilsalicílico ordinario representa un irritante gástrico, y prosigue diciendo que esto ha sido también confirmado "por multitud de observaciones de necropsia".

45.-

La irritación constante del estómago después de prolongada ingestión de ácido acetilsalicílico ordinario puede producir también hiperacidez gástrica, y contribuir a la posibilidad de formación de úlcera péptica. Douthwaite concluye en que el consumo de tabletas de ácido acetilsalicílico ordinario constituye un peligro potencial.

50.-

El objeto de la presente invención es el de subsanar las mencionadas dificultades y desventajas y proporcionar una tableta que contiene uno o varios medicamentos de sólidos escasamente solubles que fácilmente se descompongan en la boca y que, en particular, aseguren que los ingredientes liberados pasen por el esófago de manera fácil y agradable sin necesidad de un trago de agua.

55.-

Se ha encontrado que por la inclusión de glicina en la tableta y por la observación de determinadas otras condiciones, según se especifica a continuación, se puede conseguir este objeto.

60.-

La glicina posee un elevado grado de solubilidad, por lo que resulta fácilmente soluble. Resulta también exenta de cualquier acción farmacológica indeseable y no posee propiedades irritantes o tóxicas. Además, tiene un sabor tolerable, es fácilmente asequible en su estado puro y en una condición cristalina apropiada, es compatible con los medicamentos sólidos escasamente solubles, generalmente presentes en las tabletas, es no deliquescente y estable y, asimismo, posee un agente regulador en presencia de ácido libre.

65.-

70.-

Además, se ha encontrado que, con el fin de obtener el resultado deseado, tanto la glicina como el medicamento sólido escasamente soluble empleado deberían estar constituidos por partículas que pasen por un tamiz de malla 18 B.S.S., pero que no pasen por un tamiz de malla 100 B.S.S.

75.-



- 80.- Preferentemente, la gama de tamaño de partículas es tal que pasen por un tamiz de malla 36 B.S.S., pero no por un tamiz de malla 85 B.S.S. Desde luego, se comprenderá que la presión necesaria para convertir la mezcla de una tableta puede reducir el tamaño de partícula, pero se debe tener cuidado de no utilizar una presión tan elevada que se destruya el efecto deseado. La presión variará de acuerdo con los ingredientes empleados, sus proporciones y condición física. Sin embargo, un experto en la materia, tras algunos ensayos, podrá fijar la presión conveniente en cada caso.
- 85.-
- 90.- Por consiguiente, la presente invención proporciona una tableta que contiene:
- (a) uno o varios medicamentos sólidos escasamente solubles, y
  - (b) glicina,
- 95.- siendo la relación de peso de (a) a (b) entre 3 : 1 y 1 : 3, y siendo la tableta de naturaleza que se descompone en la boca y cuyos ingredientes pasan fácilmente y sin molestia por el esófago sin requerir la ayuda de un trago de líquido.
- 100.- La presente invención, asimismo, incluye un procedimiento para la fabricación que comprende hacer una mezcla seca de:
- (a) uno o varios medicamentos sólidos escasamente solubles, y
  - (b) glicina,
- 105.- teniendo cada uno un tamaño de partícula que pase por un tamiz de malla 18 B.S.S., pero no por un tamiz de malla 100, siendo la proporción de peso de (a) a (b) entre 3 : 1 y 1 : 3, y una pequeña proporción de un lubricante y desintegrador, v.g., almidón, y comprimiendo la mezcla para formar tabletas que se descomponen en la boca y que fácilmente y sin molestia pasan por el esófago sin requerir la ayuda de un trago de líquido.
- 110.-
- 115.- Como ya se ha indicado, preferentemente los medicamentos sólidos escasamente solubles y la glicina poseen un tamaño de partícula que pasa por un tamiz de malla 36 B.S.S., pero no por un tamiz de malla 85 B.S.S.
- La inclusión en las tabletas de gomas, sustancias mucilaginosas o sustancias comunmente utilizadas por sus



120.- propiedades de enlace no cumple función útil alguna, y no es necesaria. Las concentraciones bajas (v.g., 0.1%) de tales sustancias no afectan notablemente al comportamiento característico de la tableta en la boca; las concentraciones moderadas (v.g., 1%) no destruyen el efecto, mientras que las concentraciones elevadas (v.g., 5%) producen una sensación mucilaginoso poco deseable e innecesaria en la boca.

125.- Ejemplos de medicamentos sólidos escasamente solubles que pueden ser utilizados en la presente invención son ácido acetilsalicílico, salicilamida y fenacetina.

130.- Se comprenderá que otros ingredientes pueden estar presentes en menores proporciones, v.g. cafeína, codeína, ácido nicotínico, sacarinas solubles y materias gustativas, como menta.

135.- Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En estos ejemplos, el ácido acetilsalicílico, glicina, fenacetina y salicilamida poseían todos un tamaño de partícula que pasaba por un tamiz de malla 36 B.S.S., pero no por un tamiz de malla 85 B.S.S. Los ingredientes se mezclaron íntimamente y se comprimieron para formar tabletas en una máquina para fabricar tabletas Manesty, teniendo cuidado de que la presión no fuese tan elevada que destruyese el efecto deseado, es decir, que la tableta se descomponga en la boca y los ingredientes pasen por el esófago fácilmente y sin molestias, sin requerir la ayuda de un trago de líquido.

140.- Ejemplo 1

Acido acetilsalicílico	0.325 gm.
Glicina	0.162 gm.
Almidón	0.048 gm.

145.- Ejemplo 2

Fenacetina	0.162 gm.
Glicina	0.162 gm.
Almidón	0.032 gm.

150.- Ejemplo 3

Salicilamida	0.325 gm.
Glicina	0.162 gm.
Almidón	0.048 gm.

220997



160.-

Ejemplo 4

Salicilamida	0.162 gm.
Fenacetina	0.162 gm.
Glicina	0.162 gm.
Almidón	0.048 gm.

165.-

Ejemplo 5

Acido acetilsalicílico	0.227 gm.
Fenacetina	0.162 gm.
Cafeína	0.032 gm.
Glicina	0.325 gm.
Almidón	0.065 gm.

170.-

Ejemplo 6

Acido acetilsalicílico	0.227 gm.
Fenacetina	0.162 gm.
Codeína	0.008 gm.
Glicina	0.195 gm.
Almidón	0.065 gm.

175.-

Ejemplo 7

Acido acetilsalicílico	0.487 gm.
Glicina	0.243 gm.
Acido nicotínico	0.025 gm.
Sacarina soluble	0.001 gm.
Gustativo de menta	0.005 gm.
Almidón	0.075 gm.

180.-

185.-

N O T A

En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

190.-

1) Procedimiento para la fabricación de tabletas, caracterizado porque se hace una mezcla seca de:

- (a) uno o varios medicamentos sólidos escasamente solubles, y
- (b) glicina,

195.-

teniendo cada uno un tamaño de partícula que pase por un tamiz de malla 18 B.S.S., pero no por un tamiz de malla 100, siendo la proporción de peso de (a) a (b) entre 3 : 1 y 1 : 3, y una pequeña proporción de un lubricante y desintegrador, v.g., almidón, y comprimiendo la mezcla para formar tabletas que se descomponen en la boca y que fácil-



200.- mente y sin molestia pasan por el esófago sin requerir la ayuda de un trago de líquido.

205.- 2) Procedimiento, según la Reivindicación 1), caracterizado porque los medicamentos sólidos escasamente solubles y la glicina poseen un tamaño de partícula que pasa por un tamiz de malla 36 B.S.S., pero no por un tamiz de malla 85 B.S.S.

210.- 3) Procedimiento, según la Reivindicación 1) ó la 2), caracterizado porque el medicamento sólido escasamente soluble es ácido acetilsalicílico.

215.- 4) Procedimiento, según la Reivindicación 1) ó la 2), caracterizado porque el medicamento sólido escasamente soluble es fenacetina.

220.- 5) Procedimiento, según la Reivindicación 1) ó la 2), caracterizado porque el medicamento sólido escasamente soluble es salicilamida.

6) Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE TABLETAS".

220.- Todo conforme queda descrito en la presente Memoria, que consta de siete páginas escritas a máquina.

Madrid, a 30 de marzo de 1955

ALFONSO UNGRIA