



PATENTE DE INVENCION

Case SU 398

306805

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de tabletas de
composiciones farmacéuticas".

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME,
entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a un
procedimiento para la preparación de tabletas , por
ej. para administración oral, especialmente aquellas
con un material farmacológicamente activo, caracte-
5. rizado, porque las tabletas se preparan con un con-

306305

-2-



tenido de un polímero del tipo polifluorocarbonico como medio de deslizamiento.

- La adición de medios de deslizamiento en la fabricación de tabletas es necesaria para 1) facilitar la fluidez de la mezcla del granulado, 2) reducir la fricción entre el granulado y el punzón durante el prensado y expulsión de las tabletas prensadas y 3) para evitar la adherencia de la tableta prensada en el punzón.
- 5.
10. Los compuestos adecuados como medios de deslizamiento han de poseer un elevado punto de fusión, ser químicamente inertes y fisiológicamente no tóxicos, y no deben influenciar ni al material fisiológicamente activo ni a las propiedades físicas de las tabletas prensadas, por lo menos no por encima de cierta medida, tales como su desmoronamiento o dureza. Si bien un número de medios de deslizamiento cumplen las exigencias de reducir la fricción durante el prensado o durante la expulsión de la tableta y evitan en forma satisfactoria la adhesión de la tableta prensada contra el punzón, algunos medios de deslizamiento tienen la particularidad de variar las propiedades de la tableta; especialmente aumentan su tiempo de descomposición y reducen la dureza de la tableta. Así se puede demostrar en experimentos con una tableta que contiene material fisiológicamente activo que ciertos medios de deslizamiento, tal como las sales del ácido estearínico ampliamente difundidas, por ej. el estearato sódico, el estearato de magnesio o el esteara
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

306805

-3-

- 5 DIC



to de calcio, así como el aceite de ricino endurecido, la sal sódica del sulfato laurílico o los glicoles polietilénicos, producen una destacada e indeseada prolongación del tiempo de descomposición de la

5. tableta. Además ciertos medios de deslizamiento, especialmente el estearato de magnesio, tienden a reblandecer las tabletas.

Además, los distintos medios de deslizamiento tienen desventajas individuales, Así por ej.

10. el ácido estearínico, aunque está libre de cualquier efecto importante sobre el tiempo de descomposición de la tableta, tiene otras desventajas debido a su carácter ácido; por ej. no se puede emplear para la fabricación de tabletas que contienen materiales fisiológicamente

15. activos influenciados por ácidos, tal como por ej. reserpina, sin reducir la estabilidad del medicamento. Hasta sus sales metálicas no son compatibles con ciertos compuestos estéricos, tal como el ácido acetilsalicílico, que se saponifican en presencia de

20. estearato de metal. Los medios deslizantes de glicol polietilénico no se pueden emplear por ej. para la fabricación de tabletas que contienen sirosingopina. Está dada por lo tanto la necesidad hacia un medio que cumpla satisfactoriamente las funciones de un

25. medio de deslizamiento y no varíe en exceso las propiedades físicas de la tableta o que no influya en la estabilidad de un material fisiológicamente activo.

La presente invención se refiere a un

30. procedimiento para la obtención de tabletas según



5 DIC. 1967

306005 -4-

los métodos conocidos, que se caracteriza, porque como medio de deslizamiento se emplea un polímero del tipo polifluorocarbónico o una mezcla del mismo.

- 5. Se ha descubierto que los polímeros del tipo polifluorocarboxílico (es decir los llamados polifluorocarburos o polímeros de fluorocarburos) poseen las propiedades exigidas de un medio de deslizamiento para la fabricación de tabletas, es decir,
- 10. que facilitan la fluidez de la mezcla de granulados, reducen la fricción entre el granulado y el punzón, evitan la adhesión de las tabletas prensadas al punzón, y reducen la fuerza necesaria para la expulsión después del prensado de las tabletas. Además
- 15. los polímeros del tipo polifluorocarbónico tienen un punto de fusión suficientemente elevado y son químicamente inertes; por lo tanto se pueden emplear en presencia de materiales de tabletas que en otro caso se disocia fácilmente en presencia de medios de
- 20. deslizamiento conocidos y no representan ningún problema fisiológico o tóxico.

Además se ha comprobado que las substancias polímeras del tipo polifluorocarbónico, empleadas como medio de deslizamiento, influyen en las propiedades físicas de las tabletas prensadas en una

- 25. escala mucho más reducida que la mayoría de los medios de deslizamiento conocidos. Así por ej. el tiempo de descomposición de una tableta con un polímero de la serie de los polifluorocarbonos, como medio de
- 30. deslizamiento, es inferior a aquél de una tableta

306005

-5-

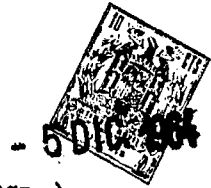
-5



- que como medio de deslizamiento contiene una sal metálica del ácido estearínico, por ej. estearato de magnesio, o aceite de ricino endurecido. Se ha observado asimismo que, contrario a los medios de deslizamiento conocidos, tales como los arriba mencionados, el tiempo de descomposición de una tableta con un polímero de la serie de los polifluorocarbonos como medio de deslizamiento se influencia solo en forma insignificante por distintas cantidades del mismo. Estos tipos de medio de deslizamiento le dan además a la tableta prensada una mayor fuerza de cohesión; esta propiedad está en oposición a los medios de deslizamiento conocidos que ejercen un efecto reblandecedor sobre la tableta prensada.
15. Los polímeros de la serie de los polifluorocarbonos, es decir, los polifluorocarburos, pertenecen a un grupo conocido de sustancias polímeras y copolímeras que químicamente se componen de carbono y fluoro y, en caso dado, pueden contener hidrógeno y/o cloro. Un medio de deslizamiento especialmente adecuado es el politetrafluoroetileno de fórmula $(-\text{CF}_2-\text{CF}_2)_n$; otros polifluorocarburos que son adecuados como medio de deslizamiento en la fabricación de tabletas son el copolímero de tetrafluoroetileno y hexafluoropropileno de fórmula $(\text{CF}_2\text{CF}_2-\text{CF}_2\text{CFCF}_3)_n$ el fluoruro polivinilidénico de fórmula $(-\text{CH}_2\text{CF}_2)_n$, el copolímero de fluoruro vinilidénico y hexafluoropropileno de fórmula $(-\text{CF}_2\text{CH}_2-\text{CF}_2\text{CFCF}_3)_n$, el politrifluorocloroetileno de fórmula $(-\text{CF}_2\text{CFCl})_n$ o el copolímero del fluoruro vinilidénico y del trifluoro-

706005

-6-



cloroetileno de fórmula $(-\text{CF}_2\text{CH}_2-\text{CF}_2\text{CFCl}-)_n$ así como mezclas de tales sustancias polimeras.

5. Estos polifluorocarburos, sus propiedades y su obtención son conocidas y están descritos por ej. en Simonds and Church, A Concise Guide to Plastics, 45-52 y 137-138 (2nd Edition, 1963, Reinhold Publ. Corp. New York).

10. Los polímeros de la serie de los polifluorocarbonos se emplean para la finalidad como medios de deslizamientos en forma de polvos con un tamaño de partícula desde 1 μ hasta aprox. 150 μ , especialmente desde 1 μ hasta unas 25 μ . Las tabletas que, según métodos conocidos, se fabrican con ayuda de estos medios de deslizamiento contienen desde
15. aproximadamente 1% hasta aproximadamente 15%, especialmente desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 10% de polímero de la serie de los polifluorocarbonos.

20. Asimismo dentro del alcance de la presente invención están incluidas las tabletas que se caracterizan por un contenido en un polímero del tipo de los polifluorocarbonos o una mezcla de los mismos como medio de deslizamiento.

25. Además de un material fisiológicamente activo y el polímero de la serie de los polifluorocarbonos como medio de deslizamiento contienen tales tabletas los materiales de relleno usuales, tales como azúcar, por ej. lactosa, glucosa o sucrosa, sales anorgánicas, por ej. fosfato de calcio, sulfato de calcio o lactato de calcio, u otros materiales
- 30.



- de relleno adecuados, medios de solución tales como féculas por ej. fécula de maíz, fécula de trigo o de arroz, ácido algínico o sus sales, por ej. alginato amónico o alginato de calcio, celulosa microcristalina u otras substancias que aumentan la descomposición de una tableta, así como otros materiales adecuados para facilitar la fabricación y el uso de tabletas, tales como medios repeladores de agua o colorantes.
- 5.
10. Las tabletas se fabrican según métodos en sí conocidos, generalmente mediante formación de una mezcla de granulado adecuada para ser prensada. El polímero del tipo polifluorocarburo empleado como material de deslizamiento se agrega bien antes o después de la granulación a la mezcla de los componentes de la tableta. Normalmente se prepara el granulado mezclando el material fisiológicamente activo, el material de relleno, el medio de descomposición u otros ingredientes y, si se desea se agrega el polímero del tipo del polifluorocarburo como medio de deslizamiento, si es necesario después de tamizar los componentes a tamaño de partícula unitaria y humectar la mezcla con diluyente líquido o una pasta. La masa húmeda se elabora entonces para desmenuzar las partículas en un molino, se seca a un grado de humedad más reducido, y, si es necesario, se moltura de nuevo en un molino.
- 15.
- 20.
- 25.

- La formación del granulado se puede lograr también según el método de briquetado, es decir,
30. el material fisiológicamente activo, el material de

306805

-8-

-5



- relleno, los medios de descomposición o los demás componentes, y si se desea el polímero del tipo de los polifluorocarbonos, empleado como medio de deslizamiento, todos ellos con el tamaño de partícula deseado, se mezclan en un aparato mezclador adecuado, la masa en polvo se comprime mediante apisonado o en una prensa de compresión y, si es necesario, la masa comprimida se criba y se pasa a través de un molino quebrantador. Si el granulado no contuviese aún el polímero de la serie de los polifluorocarbonos como medio de deslizamiento, entonces éste se mezcla con la mezcla de granulado que entonces se prensa a las tabletas deseadas.
- 5.
- 10.

- Las tabletas se utilizan en la forma obtenida o, si se desea, se proveen de una envoltura; esta puede ser soluble por los jugos gástricos (azúcar, envolturas de celulosa metilica o carboxi-celulosa sódica) o con propiedades insolubles por los jugos gástricos (envolturas de acetofalato celulósico o acetato de polivinilo) y aplicarse con ayuda del método de cuchara o de prensado. En este último de los casos, en el cual un material envolvente seco se prensa alrededor de un núcleo preformado, se puede emplear un granulado de envoltura donde como medio de deslizamiento esté contenido un polímero de la serie de los polifluorocarbonos, tal como uno de los antes mencionados polifluorocarbonos o una mezcla de los mismos, especialmente politetrafluoroetileno; un granulado de envoltura de esta clase contiene aprox. 1% hasta 15%, preferentemente aprox. 2% hasta
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

306805

-9-



aprox. 10% de medio de deslizamiento.

La invención se describe en los ejemplos siguientes; las temperaturas se indican en grados Cel-
sio.

5. EJEMPLO 1 -

Tabletas con cada una 0,05 g de hidroclo-
ruro 2-N-bencilo-N-(2-N,N-dimetilamino-etilo)-amino-7-
piridínico como material fisiológicamente activo y ca-
da una con 0,01 g de politetrafluoroetileno con un ta-
maño de partícula medio de aproximadamente 5 μ hasta
aproximadamente 10 μ , como medio de deslizamiento,
se preparan como sigue:

Componentes (para 5'000 tabletas):

15.	Hidrocloruro 2- <u>N</u> -bencilo-N-(2-N,N-dime- tilamino-etilo)-amino- <u>7</u> -piridínico	250gt.
	Fécula de maiz	50 g.
	Lactosa	650 g.
	Politetrafluoroetileno	50 g.
	Etanol 3A, 50%	q.s.

20. El hidrocloruro 2-N-bencilo-N-(2-N,N-
dimetilamino-etilo)-amino-7-piridínico, la fécula de
maiz, la lactosa y el politetrafluoroetileno se pa-
san a través de un tamiz N^o 30 y los componentes pol-
vorosos se mezclan en un aparato mezclador adecuado
25. durante 30 minutos. El granulado se forma mediante
adicción del etanol; la masa húmeda se pasa a través
de un tamiz N^o 12 y se seca a 40°. El granulado seco
se pasa a través de un tamiz N^o 20 y se prensa a
tabletas de 0,2 g de peso.



EJEMPLO 2 - 306805

Tabletas con cada una 0,005 g de hidroclo-
ruro del éster metílico del ácido α -fenilo- α -(2-
piperidilo)-acético como material fisiológicamente
5. activo y cada una con 0,005 g de politetrafluoroeti-
leno con un tamaño de partícula medio de unos 5 μ
hasta 10 μ como medio de deslizamiento se preparan
como sigue:

Componentes (para 10'000 tabletas)

10.	Hidrocloruro del éster metílico del ácido α -fenilo- α -(2-piperidilo)- acético	50 g
	Fécula de maiz	30 g
	Lactosa	870 g
15.	Politetrafluoroetileno	50 g
	Etanol 3A, 50%	q.s.

El granulado se prepara según el proce-
dimiento descrito en el ejemplo 1 y prensa a ta-
bletas de 0,1 g de peso.

20. Ejemplo 3 -

Tabletas con cada una 0,025 g de 6-cloro-
7-sulfamil-2H-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-
dióxido, como material fisiológicamente activo y ca-
da una con 0,01 g de politetrafluoroetileno con un
25. tamaño de partícula medio de aprox. 5 μ hasta aprox.
10 μ como medio de deslizamiento se preparan como
sigue:

306805 -11-

Componentes (para 5'000 tabletas)

	6-cloro-7-sulfamil-2H-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiacina-1,1-dióxido	125 g
	Fécula de maiz	50 g
5.	Lactosa	775 g
	Politetrafluoroetileno	50 g
	Etanol 3A, 50%	q.s.

El granulado se prepara según el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y se prensa a tabletas de 0,2 g de peso.

EJEMPLO 4 -

Tabletas con una capa envolvente prensada y cada una con 0,01 g de hidrocioruro 1-hidracino-ftalacínico como material fisiológicamente activo y cada una con 0,005 g de politetrafluoroetileno en el núcleo y 0,01 g de politetrafluoroetileno en el envolvente, como material de deslizamiento, con un tamaño de partícula medio del polímero de 5 μ hasta 10 μ se preparan de la manera siguiente:

20. Componentes para el núcleo (para 10'000 tabletas)

	Hidrocioruro 1-hidracino-ftalacínico	100 g
	Lactosa	800 g
	Fécula de maiz	50 g
	Politetrafluoroetileno	50 g
25.	Etanol 3A, 50%	q.s.

El hidrocioruro 1-hidracino-ftalacínico, la lactosa, la fécula de maiz y el politetrafluoroetileno se pasan a través de un tamiz nº 20 y se mezcla durante 20 minutos. La mezcla obtenida se granula con el etanol, el granulado se pasa a tra-

30.

706205

-12- - 5



vés de un tamiz nº 12, se seca a unos 38° y se pasa a través de un tamiz nº 20.

Componentes del envoltente (para 10'000 tabletas)

	Lactosa	1760 g
5.	Fécula de maiz	100 g.
	Celulosa metilica	40 g
	Politetrafluoroetileno	100 g
	Etanol 3A, 30%	q.s.

10. La lactosa, la fécula de maiz, la celulosa metilica y el politetrafluoroetileno se pasan a través de un tamiz nº 20 y se mezcla durante 20 minutos. La mezcla se granula con el etanol; el granulado húmedo se pasa a través de un tamiz nº 12, se seca a unos 38° y se desmenuza en un tamiz nº 20.

15. El granulado del núcleo se prensa a tabletas de núcleo de 0,1 g de peso y alrededor de este núcleo se aplica el granulado de envoltente de 0,2 g de peso hasta obtener un peso total de la tableta de 0,3 g.

20. En los ejemplos de arriba se sustituye el medio de deslizamiento politetrafluoroetilénico por la cantidad equivalente de otro polímero del tipo de los polifluorocarbonos, por ej. por el copolímero de tetrafluoroetileno y hexafluoropropileno, fluoruro polivinilidénico o politrifluorocloroetileno así como una cantidad equivalente de una mezcla de politetrafluoroetileno y el copolímero de tetrafluoroetileno y hexafluoroetileno.

N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza



- del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Norteamérica nº 328.494 de fecha 6 de diciembre de 1.963 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE TABLETAS DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS"; caracterizándose por lo siguiente:
5. 15. 1^a - Procedimiento para la preparación de tabletas de composiciones farmacéuticas, del tipo de las que incluyen un material farmacológicamente activo, un material de vehículo y un medio de deslizamiento, caracterizado porque como medio de deslizamiento se emplea un polímero del tipo polifluorocarbónico, o mezcla de los mismos.
10. 20. 2^a - Procedimiento según reivindicación 1^a, caracterizado porque como medio de deslizamiento se emplea un polímero o un copolímero compuesto de carbono y fluor, y en caso dado conteniendo hidrógeno y/o cloro, o una mezcla de los mismos.
25. 30. 3^a - Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como medio de deslizamiento se emplean politetrafluoretileno,



- el copolímero de tetrafluoretileno y exa-fluorpropileno, fluoruro polivinilidénico, el copolímero de fluoruro vinilidénico y exa-fluor-propileno, politrifluorcloroetileno o el copolímero de fluoruro vinilidénico y trifluorcloroetileno, o una mezcla de los mismos, pero de una manera especial el politetrafluoretileno.
5. 4ª - Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el medio de deslizamiento tiene un tamaño de partícula comprendido entre 1 y 150 μ .
10. 5ª - Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el medio de deslizamiento tiene un tamaño de partícula comprendido entre 1 y 25 μ .
15. 6ª - Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el medio de deslizamiento se emplea en una proporción de 1 hasta 15% aproximadamente.
20. 7ª - Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el medio de deslizamiento se emplea en una proporción de 2 hasta 10% aproximadamente.
25. 8ª - Procedimiento para la preparación de tabletas de composiciones farmacéuticas, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

306805 -15-



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

Madrid,
CIBA SOCIETE ANONYME,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY

