

349846

Memoria descriptiva



27 FEB 1938

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de MILES LABORATORIES, INC.

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 1127 Myrtle Street, Elkhart, Indiana, Estados Unidos de América.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA FORMAR UN COMPRIMIDO POR PRESION" (Clase Internacional Bolj A61k).



5 Se consigue un perfeccionamiento en el procedimiento de comprimir composiciones en polvo que -- pueden ser transformadas en comprimidos, mezclando ácido fumárico con dicha composición antes de su compresión. El ácido fumárico actúa como lubricante superficial y como lubricante interno para la compresión para dichas composiciones que pueden ser transformadas en comprimidos. Las composiciones en polvo que pueden ser transformadas en comprimidos lubricadas con ácido fumárico pueden ser las destinadas a un uso interno, como por ejemplo para alcalinizar el estómago, o las destinadas a un uso externo, como por ejemplo para la limpieza en general de superficies sólidas.

10 Esta invención se refiere a la formación de comprimidos o tabletas, y proporciona un nuevo lubricante para la formación de comprimidos o tabletas, que puede ser mezclado con una composición en polvo que puede ser comprimida en forma de tabletas con el fin de actuar como producto auxiliar durante la transformación de la misma en comprimidos por presión.

15 Los lubricantes para la fabricación o formación de comprimidos cumplen las funciones generales de proporcionar (1) una lubricación superficial para las superficies de la matriz y la pieza de troquel o macho de la prensa, que se ponen en contacto entre sí y con la composición comprimida, y (2) lubricación interna para la compresión, para dar moldeabilidad a la composición que es comprimida. Ambas funciones de lubricación han de ser satisfechas si se desea que la composición en polvo que puede ser transformada en comprimidos sea



convertida en tabletas a velocidades comercialmente
aceptables en máquinas de fabricación de comprimidos -
que trabajan a altas velocidades. Algunos lubricantes -
de la técnica anterior proporcionan solamente una de
5 estas dos funciones de lubricación necesarias, y por -
tanto ha sido necesario el empleo de un segundo lubri-
cante. Un problema generalizado con estos lubricantes
de la técnica anterior ha sido su insolubilidad, lo -
que hace que un comprimido formado con una composición
10 soluble por todo lo demás de una suspensión turbia en
lugar de una disolución transparente cuando es disuelta
en agua. El talco y el estearato de magnesio son ejem-
plos de estos lubricantes. El empleo de otros lubrican-
tes está limitado por su toxicidad. Son ejemplos el --
15 ácido bórico, el ácido benzoico y el polietileno gli--
col. Algunos lubricantes para la formación de comprimi-
dos, tales como el benzoato de sodio, tienen efectos -
terapéuticos, y por lo tanto alteran la aceptabilidad
farmacológica de los comprimidos en que están inclui-
20 dos.

Se ha comprobado ahora que el ácido fumárico
proporciona la necesaria lubricación para la formación
de comprimidos a partir de composiciones en polvo que
pueden ser transformadas en tabletas, y permite que --
25 los comprimidos o tabletas sean prensados a partir de
las mismas a altas velocidades. El ácido fumárico no -
da toxicidad adicional de actividad farmacéutica a es-
tas composiciones, y tiene la ventaja de ser soluble -
en agua.

30 Por consiguiente, es un objeto de esta inven-



ción proporcionar un procedimiento para fabricar un --
comprimido, que comprende prensar o comprimir una mez-
cla de ácido fumárico y una composición en polvo que --
puede ser convertida o transformada en tabletas.

5 El lubricante de ácido fumárico para la for-
mación de comprimidos puede ser utilizado con una am-
plia variedad de composiciones en polvo transformables
en comprimidos para permitir la transformación de las --
mismas en comprimidos a alta velocidad. Aún cuando pue-
den mezclarse con estas composiciones cantidades varia-
bles de ácido fumárico, según la presencia en las mis-
mas de ingredientes que dan cierto efecto de lubrica-
ción, y según la velocidad deseada de formación de ta-
bletas, usualmente es suficiente emplear al menos 5% --
10 de ácido fumárico, con respecto al peso total del áci-
do fumárico y la composición que es transformada en com-
primidos, cuando no se emplea ningún otro lubricante. --
15 Si se desea, puede emplearse el ácido fumárico en gran-
des proporciones, próximas al peso total de la tableta
o comprimido, ya que es cohesivo cuando es comprimido.

20 El ácido fumárico se encuentra disponible ge-
neralmente en forma de minúsculos prismas monoclinicos --
incoloros, que pueden ser empleados en la presente inven-
ción sin modificación adicional. Si se desea, estos pe-
queños prismas pueden ser molidos hasta el grado de fi-
nura que se desee. Para su empleo con la mayoría de las
25 composiciones en polvo, se prefieren particularmente --
las partículas de malla de 420 micrones de abertura, y
más finas. El ácido fumárico tiene baja toxicidad, y --
30 por tanto puede ser usado para comprimidos destinados a



uso interno. Parece ser una sustancia única en sus propiedades de lubricación para la formación de comprimidos, ya que sus sales metálicas y los ácidos homólogos no muestran estas propiedades. También se ha comprobado que su estereoisómero, el ácido maleico, no muestra las mismas propiedades de lubricación.

Las composiciones transformables en comprimidos que pueden ser lubricadas para la formación de comprimidos con ácido fumárico pueden ser cualesquiera composiciones que tengan cohesión suficiente para formar y conservar una forma de tableta o comprimidos al ser -- prensadas. Estas composiciones pueden estar compuestas de detergentes, desinfectantes y/o abrasivos en polvo, que se desintegran cuando son colocadas en el agua, -- formando disoluciones de limpieza de varios tipos. Las composiciones preferidas son mezclas efervescentes, -- que comprenden un carbonato o bicarbonato de metal alcalino y un ácido tal como el ácido málico, cítrico o tartárico, que son capaces de desprender rápidamente -- dióxido de carbono al añadir agua a las mismas. Cuando el dióxido de carbono ha sido puesto en libertad, la disolución formada es útil, al ser ingerida por vía oral, por sus propiedades alcalinizantes. Las composiciones -- pueden estar compuestas también de al menos un agente -- terapéutico, un excipiente soluble en agua, y cualquier agente colorante, aromatizante, diluyente, aglomerante o desintegrante que sea necesario. En estas composiciones, el agente terapéutico puede ser, por ejemplo el -- ácido acetilsalicílico, el acetyl p-aminofenol, u otro analgésico. Si es necesario, a la composición principal



pueden añadirse aglomerantes para favorecer la cohesión. Todas estas composiciones pueden ser transformadas en tabletas porque son cohesivas cuando se les comprime; no obstante, la mayor parte de estas composiciones sólo pueden ser transformadas en comprimidos a mano, ya que causan la formación de aglomerados y rayas en las matrices y machos de las máquinas de fabricación de comprimidos accionadas mecánicamente. Para conseguir velocidades comerciales de producción ha de emplearse un lubricante para la formación de comprimidos, para reducir la fricción superficial y la fricción interna debida a la compresión.

El ácido fumárico de la presente invención puede ser utilizado como lubricante único, o puede ser utilizado en conjunción con otro lubricante incluido en la composición comprimible. Más particularmente, el ácido fumárico lubricante puede sustituir a varios materiales que actúan como lubricantes de formación de comprimidos durante la compresión.

En los comprimidos efervescentes, el ácido fumárico tiene el efecto adicional de tomar parte en la efervescencia. Cuando el ácido fumárico forma parte de hecho del par de sustancias que causan la efervescencia, es neutralizado formando una sal metálica, si se emplea una cantidad suficiente de material alcalino, y en forma de sal es más altamente soluble que el ácido fumárico libre. Por lo tanto, cuando se desea una solubilidad mayor que la del ácido fumárico libre, puede incluirse en la composición farmacéutica una fuente de iones de metales alcalinos, de modo que al disolver la composición en



agua se forma la sal de metal alcalino del ácido fumárico, y se elimina cualquier limitación de solubilidad del ácido fumárico. Generalmente, sin embargo, esto no es necesario, porque el ácido fumárico se utiliza en -

5 proporciones lo bastante bajas para que el volumen de agua que normalmente se utiliza para la disolución de los comprimidos sea suficiente para disolver todo el -

 ácido fumárico empleado.

 Cuando se utiliza ácido fumárico como único

10 lubricante, generalmente son suficientes proporciones de al menos 5% de ácido fumárico, con respecto al peso total de la composición transformable en comprimidos y lubricada, para permitir una alta velocidad de trans-

 formación en comprimidos. Cuando se emplea como uno de

15 los lubricantes de formación de tabletas de un grupo de al menos dos de estos lubricantes, puede emplearse una cantidad proporcionalmente menor. Con proporciones de desde 5% hasta 14% de ácido fumárico se puede conse-

 guir la transformación en comprimidos de mezclas efer-

20 vescentes a velocidades de hasta aproximadamente 5.000 comprimidos por minuto, en máquinas giratorias de fabri-

 cación de tabletas que contienen 47 juegos de matriz y troquel macho. Cada juego de macho y matriz produce --

 aproximadamente 106 tabletas por minuto en estas máqui-

25 nas. En una máquina giratoria que contiene 33 juegos -

 de matriz y troquel macho, pueden formarse comprimidos a una velocidad de 76 comprimidos por minuto por cada -

 juego, con una producción total de aproximadamente ---

 2.500 comprimidos por minuto.

30 Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

27 FEB



Las concentraciones de los componentes se indican en tanto por ciento en peso, con respecto al peso de la composición lubricada transformada en comprimidos.

EJEMPLO 1

5

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (gramos)</u>
Bicarbonato de sodio	500
Acido cítrico (anhidro)	150
Acido fumárico	100

10

Los componentes anteriores, en las cantidades indicadas, fueron secados y reducidos a un tamaño de malla de 595 micrones de abertura, y mezclados en toda su masa. El ácido fumárico de la composición estaba presente en una proporción de 13'3 por ciento en peso, con respecto al peso total de la mezcla. El ácido cítrico estaba presente en una proporción de 20 por ciento en peso, y el bicarbonato de sodio estaba presente en una proporción de 66'6 por ciento en peso, ambos con respecto al peso total de la mezcla.

15

20

La mezcla fué colocada en una tolva de una máquina giratoria manual de fabricación de comprimidos, y desde la misma la mezcla fué introducida en las matrices o piezas hembra de los juegos de troquel macho y hembra de la máquina. La presión de trabajo se fijó en 1120-1400 kg/cm². Cada uno de los comprimidos producidos pesaba aproximadamente 3'6 g.

25

30

Al terminar el experimento, se comprobó que las tabletas o comprimidos eran de superficie lisa y



aspecto agradable. Al dejarlas caer en aproximadamente 100 ml. de agua a temperatura ambiente, los comprimidos causaron efervescencia y se disolvieron rápidamente, dando una disolución muy transparente sin sedimento alguno. Esta disolución puede ingerirse por vía oral para causar un efecto alcalinizante en el estómago del que la ingiere.

EJEMPLO 2

Componente	Cantidad, gramos
Bicarbonato de sodio	500
Acido málico	150
Acido fumárico	100

Los componentes anteriores fueron secados, reducidos a un tamaño de malla de 595 micras de abertura, y mezclados. La composición mixta fué añadida después a la tolva de una máquina giratoria manual de fabricación de comprimidos, y se fabricaron comprimidos. Cada una de las tabletas o comprimidos pesaba aproximadamente 3'6 gramos.

Los comprimidos tenían las mismas características de disolución y efervescencia que los del Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Componente	Cantidad, gramos
Bicarbonato de sodio	4000
Acido cítrico (anhidro)	1200
Acido fumárico	800



El bicarbonato de sodio fué secado y despué
 mezclado con ambos ácidos, cítrico y fumárico, y la -
 mezcla resultante se sometió después a la acción de un
 molino que trabajaba a 4500 rpm y que contenía un ta-
 5 miz de malla de 2330 micras de abertura, y transformada
 por compresión en tabletas de tres gramos, en una má-
 quina de un sólo troquel y una sólo posición, a la que
 se aplicó una presión de 1120 a 1400 kg/cm². Los com-
 primidos producidos eran uniformes y de superficie --
 10 lisa, y tenían un diámetro de 2'54 cm., y un espesor
 de 5'1 mm. Una primera parte de estos comprimidos fué
 guardada en frascos tapados y almacenada a 40°C duran-
 te un mes, y una segunda parte fué almacenada de modo
 similar a 50°C durante el mismo período de tiempo. Los
 15 comprimidos de ambas partes se mostraron inalterados -
 al ser sometidos a ensayo después de estas pruebas de
 estabilidad. Tanto antes como después de su almacena-
 miento en condiciones aceleradas de almacenamiento, los
 comprimidos se disolvieron en aproximadamente 100 ml.
 20 de agua a 43°C, en 25 segundos aproximadamente, produ-
 ciendo una disolución totalmente transparente.

EJEMPLO 4

	<u>Componente</u>	<u>Cantidad, gramos</u>
25	Bicarbonato de sodio	4380
	Acido cítrico (anhidro)	1320
	Acido fumárico	300

El bicarbonato de sodio fué secado y después
 30 mezclado con una mezcla del ácido cítrico y el ácido -



5 fumérico. En una máquina de fabricación de comprimidos, de una sólo posición y un sólo troquel, fueron -
 fabricadas tabletas o comprimidos de tres (3) gramos, de un diámetro de 2'54 cm. y un espesor de 0'36 cm. -
 10 Estos comprimidos mostraron un ligero rayado o estriación, pero por lo demás eran de buena calidad, lo que indicaba que el 5% de ácido fumérico, con respecto al peso total del comprimido, proporciona suficiente lubricación para la fabricación de comprimidos. Los comprimidos mostraron un tiempo de disolución de un minuto en 180 ml. de agua a 16°C.

EJEMPLO 5

Componente	Cantidad, gramos
15 Bicarbonato de sodio	2190
Acido cítrico (anhidro)	660
Acido fumérico	100
Acido acetilsalicílico	81

20 El bicarbonato de sodio fué secado, y los -
 materiales fueron después mezclados por orden de cantidades crecientes. En una máquina de fabricación de -
 comprimidos de una sólo posición y un sólo troquel fueron fabricadas tabletas de un diámetro de 2'54 cm. y -
 25 un espesor de 5'1 mm., cada una de las cuales pesaba -
 3'03 gramos. Estos comprimidos o tabletas eran de aspecto agradable y tenían un tiempo de disolución de 80 segundos al ser colocadas en 180 ml. de agua a 16°C. -
 Al disolver un comprimido quedan en libertad en el agua
 30 81'0 miligramos de aspirina (ácido acetilsalicílico), -



cantidad recomendada para los niños.

EJEMPLO 6

	<u>Componentes</u>	<u>Cantidad, gramos</u>
5	Fosfato dicálcico dihidratado	340
	Azúcar de caña de repostería	56'7
	Gelatina (de pureza farmacológica según la United States Pharmacopoeia)	3'3
10	Acido fumárico	100

15 Los tres primeros componentes anteriores fueron mezclados con el ácido fumárico, para preparar una mezcla inicial con un contenido de ácido fumárico del 20%. Doscientos (200) gramos de esta composición fueron transformados en comprimidos de un placebo o pseudo-medicamento, en una máquina de fabricación de comprimidos de un sólo troquel, a una velocidad de aproximadamente 125 comprimidos por minuto. Los comprimidos tenían un diámetro de aproximadamente 0'95 cm y un espesor de --

20 aproximadamente 0'56 cm., y se deshacían lentamente en agua a temperatura ambiente.

25 Trescientos (300) gramos más de los tres primeros componentes, en las mismas proporciones dadas anteriormente, fueron mezclados después con una cantidad igual de la mezcla inicial, y 400 g. de la mezcla resultante fueron transformados en comprimidos como anteriormente. Estos comprimidos contenían 10% de ácido fumárico, con respecto al peso total del comprimido, y --

30 mostraban la misma baja velocidad de desintegración que



los comprimidos anteriores. Los 200 g. restantes ²⁷⁵ ~~200~~ ^{F&B} ~~200~~ la composición empleada para estos comprimidos fueron mezclados después con 200 g. más de los tres primeros componentes, en las mismas proporciones dadas anteriormente. La mezcla resultante, que contenía 5% de ácido fumárico, fué transformada en comprimidos como anteriormente, y los comprimidos mostraban propiedades similares.

5

Todos los comprimidos producidos eran de superficie dura y de aspecto agradable.

10

En resumen, el ácido fumárico puede emplearse como lubricante para la formación de comprimidos - a partir de composiciones en polvo que pueden ser transformadas en tabletas. Generalmente se utiliza al menos 5% de ácido fumárico, con respecto al peso total del comprimido, aunque pueden usarse proporciones inferiores.

15

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña con fecha 17 de Febrero de 1.967, bajo el número 7749/67, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20



27 F

- N O T A -

Los puntos de invención, propia y nueva, -
que se presentan para que sean objeto de esta solici-
tud de Patente de Invención en España por VEINTE años,
son los siguientes:

5

1.- Un procedimiento para formar un compri-
mido por presión, caracterizado por la mejora que com-
prende mezclar ácido fumárico con una composición en -
polvo que puede transformarse en comprimidos, antes -
de prensarla.

10

2.- Un procedimiento según la reivindicación
1, en el que dicha composición en polvo que puede ser
transformada en comprimidos es una mezcla efervescen-
te, desprovista de ácido fumárico, de una base y un -
ácido.

15

3.- Un procedimiento según la reivindicación
1, en el que dicha operación de mezclado es realizada
con al menos aproximadamente 5% de ácido fumárico, ba-
sado en el peso total de dicho ácido fumárico y dicha
composición en polvo que puede ser transformada en com-
primidos.

30



4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho comprimido es prensado en un ciclo a alta velocidad, y dicha composición en polvo que -- puede ser transformada en comprimidos es una mezcla - efervescente, desprovista de ácido fumárico, de una base y un ácido.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha composición en polvo que puede ser transformada en comprimidos incluye un agente terapéutico.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha composición en polvo que puede ser transformada en comprimidos incluye ácido acetilsalicílico, y en el que la proporción de dicho ácido fumárico es suficiente para permitir una transformación de dicha composición en comprimidos a alta velocidad.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho ácido fumárico está presente en una proporción de desde aproximadamente 5% a 14%, basado - en el peso total de dicho ácido fumárico y dicha composición en polvo que puede ser transformada en comprimidos, y en el que dicha composición es una mezcla efervescente, desprovista de ácido fumárico, de una base y un ácido.

8.- Un procedimiento para formar un comprimido por presión.

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

27



Esta Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

27 FEB 68

Alfredo de Elizalde
Por Faltan

23-2-68/RTA.-