

18 NOV 1969



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>A61</u>	_____
SUBCLASE <u>K</u>	_____

385682

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: RICHARDSON-MERRELL INC.

RESIDENCIA: 122 East 42nd Street, NEW YORK 17,

New York, U.S.A.

ENUNCIADO: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA  
COMPOSICION ANTIESPUMANTE PARA EL CON  
TROL DE LA FLATULENCIA EN EL TRACTO  
GASTROINTESTINAL"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 878.943 del 21-11-69

- 2 -  
385682



1           Esta invención se refiere a composiciones antiespu-  
mantes estables que son especialmente útiles en la prepara-  
ción de antiácidos y otras preparaciones para el alivio de  
las molestias gastrointestinales. Las composiciones también  
5           proporcionan un método conveniente de desembolsar y disper-  
sar las composiciones antiespumantes en forma sólida.

          Durante más de 10 años se ha estado utilizando un ma-  
terial que recibió el nombre no registrado de simeticona,  
como agente antiespumante para el alivio de la hinchazón  
10           espumosa y estados afines en rumiantes y para el tratamien-  
to de los trastornos gastrointestinales en seres humanos.  
Este material es una composición constituida esencialmente  
por dimetilpolisiloxano y 4 % a 4,5 % en peso de un aerogel  
de sílice. Por ejemplo, el fluido de silicona de esta compo-  
15           sición, producido por la Dow-Corning Chemical Company, tie-  
ne un peso molecular comprendido entre 14.000 y 21.000, un  
contenido en silicio de 37,3 a 38,5 %, una viscosidad a  
25°C de 300 a 600 centistokes (cs), un peso específico a  
25°C de 0,965 a 0,970 y un índice de refracción  $n_D^{25}$  de  
20           1,403 ± 0,002.

          Una forma del producto es vendida bajo el nombre co-  
mercial de DC Antifoam A. Otra forma del mismo material  
es una emulsión conocida por DC Antifoam AF. Estos son pro-  
ductos de la Dow-Corning Chemical Company. Pueden obtenerse  
25           materias similares de otras fuentes. Estos agentes anties-  
pumantes y otras composiciones de polisiloxano y su uso en  
el tratamiento de los trastornos gastrointestinales, están  
descritos en las patentes estadounidenses núms. 2.635.981,  
2.934.472, 2.951.011 y 3.422.189.

30           Como observa Rezak, J. Pharm. Sci. 55, 538-9 (1966),

385682



1 la acción depresora de la espuma de estas preparaciones  
de silicona es inactivada hasta cierto punto cuando se po-  
nen en contacto con muchos materiales antiácidos comúnmen-  
te utilizados. La pérdida de su actividad antiespumante es  
5 acelerada a temperaturas elevadas. Algunos de los materia-  
les antiácidos más comúnmente utilizados, como hidróxido  
de aluminio, carbonato magnésico y trisilicato magnésico,  
son especialmente perjudiciales para la actividad anties-  
pumante de la simeticona.

10 De acuerdo con la presente invención, se proporciona  
una composición antiespumante para el control de la flatu-  
lencia en el tracto gastrointestinal, que comprende un or-  
gano-polisiloxano no tóxico, supresor de la espuma, acti-  
vado para ser efectivo en sistemas acuosos, incorporado en  
15 sorbitol en proporciones de 0,1 a 20 % del peso del sorbi-  
tol, siendo el producto de un tamaño de partícula tal que  
es retenido en un tamiz de 115 mallas.

20 Se ha encontrado que es posible incorporar hasta el  
20 % en peso de simeticona en sorbitol fundido y después  
enfriar, endurecer y moler el material para formar una com-  
posición antiespumante que es estable en presencia de anti-  
ácidos. Parece ser que el límite práctico superior es del  
20 % de simeticona en sorbitol. Cuando la simeticona se  
25 incorpora en una concentración del 30 % al sorbitol fundi-  
do, la masa no endurece. Además, la simeticona no es prote-  
gida igual de bien contra los antiácidos cuando el producto  
antiespumante contiene 20 % de simeticona en sorbitol que  
cuando el producto contiene una cantidad menor de simetico-  
na. Por ejemplo, cuando se preparan tabletas antiácidas  
30

385682



NOV. 1970

1           conteniendo hidróxido de aluminio e hidróxido magnésico y  
se almacenan durante tres semanas a 45°C, se requieren  
3,2 segundos para que la espuma se aplaste cuando los pro-  
ductos antiespumantes están constituidos por 20 % de sime-  
5           tica y 80 % de sorbitol. Cuando el agente antiespumante  
contiene 10 % de simeticona y 90 % de sorbitol, la espuma  
se aplasta en 4,8 segundos. Cuando la composición anties-  
pumante está constituida por 5 % de simeticona envuelta en  
95 % de sorbitol, de acuerdo con la presente invención, la  
10           espuma se aplasta en 3,2 segundos. Se ha encontrado que es-  
tas últimas tabletas son estables durante tres meses a 37°C,  
aplastando la espuma en 3,2 segundos, mientras que el pro-  
ducto al 20 % de simeticona requiere 60 segundos para aplas-  
tar la espuma.

15           El intervalo práctico de concentración de simeticona  
en sorbitol es alrededor de 0,1 a 20 % en peso. El límite  
inferior ha sido establecido sobre la base de utilizar  
20 mg de simeticona en la dosis terapéutica. Para liberar  
20 mg de simeticona, se requieren 20 g de polvo antiespu-  
20           mante de sorbitol, conteniendo 0,1 % de simeticona. Esta  
cantidad de sorbitol es próxima a una dosis laxante. En lo  
que se refiere al límite superior, la experiencia ha demos-  
trado que a un nivel del 20 % de simeticona, el agente en-  
volvente no proporciona una protección suficiente contra  
25           los antiácidos. La concentración óptima parece ser de 5 %  
a 10 %, dependiendo del volumen de polvo antiespumante que  
puede ser tolerado en la formulación.

30           Los gránulos del producto antiespumante de sorbitol-  
simeticona de la presente invención deben ser mayores de

5  
385682



1970

1 unas 115 mallas. Si el material se muele a un tamaño más  
fino que éste, la simeticona no está tan bien protegida  
contra los antiácidos como sería deseable. Preferiblemente,  
5 el producto endurecido de sorbitol/simeticona debe ser mo-  
lido para atravesar un tamiz de 12 mallas pero para ser  
retenido en un tamiz de 15 mallas. Los polvos así prepara-  
dos tienen un discreto carácter fluido-granular y no tienen  
tendencia a aglutinarse. Se mezclan fácilmente con otros  
10 componentes convencionales de las tabletas antiácidas, co-  
mo hidróxidos de aluminio y magnesio, trisilicato magnési-  
co, subcarbonato de bismuto, carbonato cálcico, fenobarbi-  
tal, anticolinérgicos, enzimas, belladona y similares,  
aglutinantes y excipientes, como azúcar, lactosa, dextrosa,  
almidón, talco y otros polvos y lubricantes no tóxicos y  
15 farmacéuticamente aceptables, que también son compatibles  
con el agente antiespumante de la presente invención.

Los siguientes son ejemplos de la presente inven-  
ción:

EJEMPLO 1

20 Se mezclan 100 g de sorbitol y 67 g de emulsión DC  
Antifoam AF y se calientan a 125°C con agitación. Se inte-  
rrumpe la calefacción pero se continúa agitando hasta que  
la temperatura de la mezcla es de unos 50°C. Después el ma-  
25 terial fundido se vierte en una bandeja de acero inoxida-  
ble para formar una capa delgada. Después de endurecida,  
la capa delgada se coloca en un congelador hasta que está  
fría. Entonces se reduce a partículas que atraviesen un  
tamiz de 10 mallas. En esta experiencia se utiliza una pre-  
paración antiácida comercial de la siguiente composición:

30

385682



1970

1	Hidróxido de aluminio (suministrado como gel seco de hidróxido de aluminio)	180,0 mg
	Hidróxido magnésico	170,0 mg
	Metilcelulosa	50,0 mg
5	Hidrocloruro de dicitolmina	2,5 mg.

10 A un granulado de la composición anterior se añade el equivalente de 20 mg de la simeticona, como la preparación que acabamos de describir, y la mezcla se comprime en tabletas. Cuando se determina su actividad antiespumante por el procedimiento antes descrito, se encuentra que la espuma es aplastada dentro de 2 segundos y esta actividad permanece después de un almacenamiento de las tabletas de una semana a la temperatura ambiente y también a 56°C.

15 A un granulado de la composición anterior, se añade el equivalente de 20 mg de la simeticona, sin protección, y la mezcla se comprime en tabletas. Cuando se determina su actividad antiespumante por el procedimiento antes descrito, se encuentra que la espuma no ha sido aplastada al cabo de 180 segundos, lo que indica que la simeticona ha sido inactivada por los antiácidos de la composición. La simeticona es envuelta en el sorbitol mediante otros métodos, como demuestran los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 2

25 Se calientan a 130°C unos cristales de sorbitol para obtener sorbitol fundido. Se agitan 50 g de simeticona (DC Antifoam A) con 950 g del sorbitol fundido y se continúa agitando mientras se enfría la masa a 70-75°C. Después el material se vierte sobre una bandeja metálica de pastelería y se deja endurecer. Se muele y se hace pasar por un

30

385682



NOV. 1970

1

tamiz del nº 12. Este material conserva su actividad anti-espumante cuando se mezcla con diversos materiales anti-ácidos.

EJEMPLO 3

5

En el caso de que se desee utilizar soluciones comerciales de sorbitol en lugar de sorbitol sólido, se puede calentar la solución de sorbitol para eliminar el agua y después enfriarlo a 130°C, mezclarlo con la simeticona, enfriarlo hasta que endurece y después molerlo hasta un grado adecuado de finura.

10

La simeticona protegida preparada por los métodos ilustrados en los Ejemplos 2 y 3 se agrega a la preparación antiácida descrita en el Ejemplo 1. De nuevo, cuando se determina su actividad antiespumante por el procedimiento antes descrito, se obtienen resultados comparables a los descritos para el material del Ejemplo 1.

15

20

Para ilustrar todavía más la inactivación de la simeticona en varias preparaciones antiácidas típicas, se preparan los siguientes productos. En todos los casos se pesan los polvos, se introducen en un mortero y se trituran y se conservan en frascos de vidrio herméticamente cerrados.

EJEMPLO A

25

Carboximetilcelulosa sódica	0,3 g
Trisilicato magnésico	0,2 g
Simeticona	20 mg

30

385682



NOV. 1970

1

EJEMPLO B

Trisilicato magnésico	0,5 g
Gel seco de hidróxido de aluminio	0,25 g
Simeticona	20 mg

5

EJEMPLO C

Bicarbonato sódico	0,275 g
Carbonato cálcico	0,15 g
Carbonato magnésico	0,1 g
Trisilicato magnésico	0,07 g
Simeticona	20 mg

10

Se preparan productos antiácidos similares en los que la simeticona se sustituye por 0,1 g del producto antiespumante de la presente invención conteniendo 20 mg de simeticona. El comportamiento antiespumante de los seis productos diferentes se determina de la siguiente manera:

15

Se dispersan 30 g de un agente tensoactivo comercial, un alquiflifenoxipolietoxietanol, en 3 litros de ácido clorhídrico 0,1 N y se introducen 100 ml de esta solución en frascos limpios de 8 onzas con cada uno de los seis productos antes descritos. Los frascos se cierran y se invierten 10 veces rápidamente. El tiempo en segundos transcurrido para que la espuma se aplaste se determina con un cronómetro. Este procedimiento se repite diez veces y se determina el tiempo medio para que la espuma se aplaste. Cuando los seis productos se prueban de esta forma, se observan los siguientes resultados:

20

25

30

385682



NOV. 1970

Producto	Después de 1 semana a la temperatura ambiente	Después de 1 semana a 56°C
A	180+seg.	180+seg.
B	180+seg.	180+seg.
C	65 seg.	61 seg.
A + antiespumante de la invención	2,9 seg.	12 seg.
B + antiespumante de la invención	2,2 seg.	40 seg.
C + antiespumante de la invención	5,0 seg.	2,1 seg.

Se determina la actividad antiespumante de dos productos antiácidos comerciales, uno de los cuales dice contener 200 mg de hidróxido magnésico, 200 mg de hidróxido de aluminio y 200 mg de simeticona y conteniendo el otro cantidades indeterminadas de carbonato magnésico, hidróxido magnésico, hidróxido de aluminio y 25 mg de simeticona. Las tabletas son trituradas en un mortero e introducidas en un frasco de 8 onzas con 100 ml de ácido clorhídrico 0,1 N, conteniendo el mismo agente tensoactivo utilizado en las experiencias antes descritas. Estos frascos se introducen en un baño de agua a 37°C durante 2 horas (para simular la temperatura corporal y la acidez del estómago). Transcurrido este tiempo, los frascos se invierten diez veces para producir una espuma. En todos los casos la espuma no se ha aplastado al cabo de 3 minutos y se considera que ninguno de los productos posee una actividad antiespumante satisfactoria. Evidentemente, el componente antiespumante de estas preparaciones, la simeticona, ha sido desactivado desde la preparación de las tabletas.



No. 385.682

**385682**

1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un método para la preparación de una composición antiespumante para el control de la flatulencia en el tracto gastrointestinal, caracterizado por incorporar al sorbitol un órgano-polisiloxano supresor de la espuma, no tóxico, activado para ser efectivo en sistemas acuosos, en cantidades de 0,1 a 20 % del peso de sorbitol, siendo  
10 el producto de un tamaño de partícula tal que es retenido en un tamiz de 115 mallas.

2. Un método según la reivindicación 1, caracterizado porque el órgano-polisiloxano comprende simeticona.

15 3. Un método según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el producto tiene un tamaño de partícula suficientemente pequeño para atravesar un tamiz de 12 mallas pero para ser retenido en un tamiz de 15 mallas.

20 4. Un método según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado por incluir en la composición un antiácido en una cantidad efectiva para controlar la hiperacidez en el tracto gastrointestinal.

25 5. Un método según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el órgano-polisiloxano supresor de la espuma, no tóxico, es dispersado en sorbitol fundido, la masa es enfriada para endurecerla y es molida hasta un tamaño de partícula comprendido entre 12 mallas y 115 mallas.

30 6. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-

*mE*

- 11 -  
385682<sup>13</sup>



1 cita: "UN METODO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION AN-  
TIESEPUMANTE PARA EL CONTROL DE LA FLATULENCIA EN EL TRACTO  
GASTROINTESTINAL".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado  
en la presente memoria descriptiva, que consta de once pá-  
ginas mecanografiadas.

Madrid, 18 Noviembre 1970

BERNARDO UNGRIA

*[Handwritten signature]*  
P. P.

10

15

20

25

30

*ME*