

Int. Cl.: A61J



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
CLASE _____

400129

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey, USA

ENUNCIADO: UN METODO DE FABRICACION POR COMPRESION DIRECTA, DE TABLETAS.

Prioridad: Patente n.º del

AM

400129²⁴



1 Esta invención se refiere a comprimidos comesti-
bles y especialmente a composiciones que pueden ser compri-
midas directamente en forma de tabletas sin pasar por las
operaciones convencionales de granulación. Una aplicación
5 de este invento son los comprimidos farmacéuticos que con-
tienen agentes biológicamente activos como vitaminas, mine-
rales, nutrimentos o drogas o sus mezclas.

 Casi todos los agentes biológicamente activos que
son de un material cristalino o pulverizado han de ser some-
10 tidos a una serie de operaciones de granulación llamada en
seco o a una serie de operaciones de granulación en mojado
para obtener una composición que pueda ser comprimida en ta-
bletas satisfactorias. Una simple mezcla de los agentes ac-
tivos con los aglutinantes, diluyentes y lubricantes farmacéu-
15 ticos habituales puede ser comprimida directamente en forma
de tableta pero puede no poseer la resistencia mecánica y a
los choques deseada. Para obtener un comprimido satisfacto-
rio, la composición formadora de comprimidos ha requerido
una configuración preliminar en gránulos de tamaño predeter-
20 minado.

 El procedimiento de granulación en seco requiere
que la mezcla formadora de la tableta sea comprimida prime-
ro en grandes lingotes duros bajo altas presiones. Estos lin-
25 gotes son después reducidos a un tamaño granular que después
puede ser comprimido de nuevo hasta formar una tableta acaba-
da en una máquina de fabricación de comprimidos convencional.
Esta operación de granulación es costosa debido a que requie-
re máquinas caras, espacio de trabajo, mano de obra y debido
a que las diversas operaciones implican un tiempo conside-
30 rable.



400129

24 FEB 1972

1
5
10
15
20
25
30

El procedimiento de granulación en mojado tiene también sus inconvenientes. En primer lugar implica el mezclado de los ingredientes de la tableta y después su humedecimiento con un líquido como agua, alcohol u otro disolvente orgánico. Esta preparación adecuadamente humedecida es después secada en una estufa y la masa sólida compactada es reducida a gránulos del tamaño apropiado para la formación de tabletas en una máquina de comprimidos. Este proceso completo, como el proceso de granulación en seco, requiere aparatos de elevado precio, líquidos que pueden ser costosos, operarios expertos y un tiempo considerable, todo lo cual contribuye al elevado coste de las tabletas.

Esta invención suprime todas las operaciones intermedias de los procesos de granulación en seco y en mojado ya que la mezcla para tabletas es directamente proporcionada a la máquina de comprimir y se obtienen tabletas duras; por lo tanto, se trata de un proceso de compresión directa. La invención implica el descubrimiento de que este proceso de compresión directa es posible si el agente activo ha sido microencapsulado en un material de revestimiento de acuerdo con técnicas conocidas.

Aunque la razón técnica de la característica de compresibilidad directa de los agentes microencapsulados no se conoce totalmente, una explicación posible es que los materiales de revestimiento están todos ellos sometidos a fuerzas de valencia secundarias. Estas fuerzas proceden de los grupos hidroxilo, carboxilo, amino, etc, de los compuestos químicos de los materiales de revestimiento. La compactación de los materiales en la máquina de comprimir permite aparentemente que estas fuerzas de valencia secundaria ejerzan real

400129

24



1 mente su efecto coherente y aglutinen el comprimido.

5 Esta característica de compresión directa del ma-
terial microencapsulado ha sido descrita en nuestra solici-
tud de patente estadounidense nº 15.261, presentada el 27
de Febrero de 1970, con referencia específica al ascorbato
sódico. Nuestra solicitud de patente estadounidense número
872.392, presentada el 29 de Octubre de 1969, describe la
microencapsulación de la tiamina. La actual solicitud de pa-
tente extiende estas enseñanzas a otros agentes biológica-
mente activos. En términos generales, además del ascorbato
10 sódico y de la tiamina de las solicitudes de patentes mencio-
nadas, esta invención incluye el uso de todos los agentes
biológicamente activos sólidos microencapsulados para hacer
tabletas por compresión directa. Estos agentes pueden ser
15 vitaminas, hierro pulverizado y sus sales biológicamente ase-
quibles, sales de calcio, sodio y potasio biológicamente ase-
quibles, aminoácidos, esteroides, enzimas y compuestos que
son terapéuticamente activos como hormonas, antibióticos,
analgésicos, antihistamínicos, diuréticos, depresores y anti-
20 depresores mentales, hipertensores, hipotensores, anticoagu-
lantes sanguíneos, germicidas, fungicidas, antihelmínticos,
reductores de la obesidad, antígenos, antiácidos y otros
agentes terapéuticos y profilácticos.

25 Las tabletas formadas por compresión directa de la
droga microencapsulada poseen la característica adicional de
que tienen una gran resistencia mecánica y resisten a la
fractura. Como son duras, presentan una atractiva superficie
brillante. A pesar de estas propiedades interesantes, libe-
ran fácilmente el agente activo en el tracto gastrointesti-
30 nal. Esto es debido a que la pared del material microencapsu-

400129



1 lante es permeable a los fluidos estomacales o intestinales
y estos fluidos se difunden en la cápsula y lixivian la fa-
se interna de la cápsula de forma que resulte biológicamen-
te asequible.

5 La microencapsulación del agente activo implica
las técnicas conocidas de coacervación por incompatibilidad
de polímero/polímero y la formación de película a partir de
una solución de polímero por pérdida de disolvente. Son re-
representativas de esta técnica anterior la patente inglesa
10 n^o 1.016.839 y las patentes estadounidenses núms. 3.106.308,
3.155.590, 3.495.988 y 2.800.457. Otros procedimientos de
microencapsulación que pueden ser utilizados son los descri-
tos en la patente holandesa n^o 66.116/61 y en la patente
francesa n^o 1.453.745.

15 Si el agente que ha de ser encapsulado es soluble
en agua, como la penicilina potásica, el proceso de micro-
encapsulación no debe hacer uso del agua. Un buen revesti-
miento para este fin es la etilcelulosa ya que es insoluble
en agua; un disolvente adecuado es el ciclohexano. Preferi-
20 blemente, la etilcelulosa debe presentar una proporción de
etoxilo del 47,5 % y una viscosidad de 100 cps, pero es per-
misible un intervalo de 45,0-50 % de etoxilo y una viscosi-
dad de 95-110 cps. La viscosidad es medida por técnicas con-
cidas, a 25^oC en forma de solución al 5 % en peso en una mez-
25 cla 80:20 de tolueno y etanol. Sobre la base de 100 g de ci-
clohexano, pueden añadirse de 1 a 5 g de la etilcelulosa,
variando con ello el espesor de pared que controla el tiem-
po de liberación del ascorbato sódico. Una cantidad preferi-
da de etilcelulosa es 2 g. Otros materiales de revestimien-
30 to adecuados son la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa,



400129

1 etilcelulosa, la etilhidroxietilcelulosa y la hidroxipropilcelulosa.

El agente que induce la separación de fases es el polietileno y el material que se utiliza preferiblemente debe tener un peso molecular comprendido entre 5000 y 10.000 (se prefiere un promedio de 7000) y deben añadirse de 1 a 5 g del mismo por cada 100 g del ciclohexano y preferiblemente 2 g. Sin embargo, la invención implica la eliminación de un agente inductor de la separación de fases y el uso solamente del agente de revestimiento en el disolvente, como se indica en la mencionada patente holandesa 66.116/61.

Si la droga que ha de ser encapsulada no es soluble en agua, puede emplearse un sistema acuoso para la microencapsulación. Por ejemplo, la indometacina puede ser microencapsulada en un sistema de gelatina-goma arábica-agua, empleando por ejemplo las técnicas de la mencionada patente estadounidense nº 3.495.988.

Los agentes que han de ser revestidos tienen preferiblemente un tamaño de partícula que atraviese un tamiz del nº 100 de las normas estadounidenses, pero esto no es en modo alguno esencial, ya que el tamaño de las partículas puede oscilar entre un calibre 20 hasta un tamaño tan pequeño que atraviese un tamiz del nº 320. Pueden emplearse en una amplia gama de proporciones, a saber desde 2 a 120 g sobre 100 g de la fase líquida.

Los siguientes ejemplos son representativos de la invención.

EJEMPLO 1

Los siguientes ingredientes se dispersan en 1500 g de ciclohexano, utilizando una turbina de paletas de movimiento

400129



1 to ascendente:

30 g de etilcelulosa (proporción de etoxilo: 47,5 % en peso; viscosidad: 100 cps en solución al 5 % en tolueno/etanol 80:20 a 25°C).

5 30 g de polietileno granulado (peso molecular: 7000 aproximadamente).

550 g de ascorbato sódico (88 % > 60 mallas < 140 mallas).

10 Se agita el sistema calentándolo; a 80°C la etilcelulosa y el polietileno se han disuelto en ciclohexano.

15 Se continúa agitando mientras se deja enfriar el sistema. A medida que desciende la temperatura, se produce etilcelulosa solvatada como fase separada debido a la presencia del polietileno. Se trata de una técnica conocida, descrita en la literatura como ejemplo de coacervación resultante de la incompatibilidad entre polímero y polímero. El polietileno solvatado, distribuido en el ciclohexano en forma de gotitas por la turbina, tiende a mojar las partículas de ascorbato sódico y rodearlas. A medida que disminuye todavía más la temperatura, la etilcelulosa pierde disolvente y se transforma en unas paredes encapsulantes sólidas. La fase continua, ciclohexano, contiene diminutas partículas de polietileno. A 35°C ha cesado la formación de las paredes. Se agrega ciclohexano frío para reducir todavía más la temperatura. El ciclohexano que sobrenada se vierte junto con las diminutas partículas de polietileno. Las microcápsulas se suspenden de nuevo en ciclohexano limpio. Esta operación se prosigue hasta que las cápsulas quedan bien lavadas y exentas de polietileno y otros desechos. Las cápsulas se extienden para ser secadas. Las cápsulas resultantes, con una

20

25

30

400129 24



1 proporción de ascorbato sódico del 95 %, cuando se tamizan a través de tamices de las normas Taylor presentan la siguiente distribución de tamaños (% en peso):

	-16/+20	0,2
5	-20/+30	19,8
	-30/+40	37,3
	-40/+60	33,5
	-68/+80	7,5
	-80/+100	1,4
10	-100/+140	0,1

El personal del laboratorio no observó ningún sabor salino ni agrio cuando colocaron varias cápsulas sobre la lengua y las tragaron.

15 Las microcápsulas dispersadas en un fluido gástrico simulado a 37°C liberaron su contenido en menos de 5 minutos.

20 Se mezclaron 500 g de estas microcápsulas con 0,5 % de estearato magnésico (lubricante). La mezcla fue comprimida en una prensa Manesty Beta, que operaba a razón de 100 tabletas/minuto utilizando un troquel en forma de cápsula n° 1.

25 Las tabletas resultantes pesaron por término medio 625 mg cada una, con un espesor de 0,225" (5,7 mm). Presentaban una blancura excelente. La fluidez desde la tolva al troquel era muy superior a la del material no encapsulado. La dureza Strong-Cobb de las tabletas era de 21,9 kg. Con el ascorbato sódico granulado se puede esperar una dureza de alrededor de 18 kg.

EJEMPLO 2

30 Se prepararon con buen resultado unas cápsulas co

400129



1 mo en el Ejemplo 1, pero se trataba de lotes ampliados, empleando las siguientes cantidades de materiales:

- 8 litros de ciclohexano
- 120 g de etilcelulosa
- 5 120 g de polietileno
- 2200 g de ascorbato sódico.

El análisis en los tamices Taylor dió los siguientes resultados (% en peso):

	+12 mallas	1,2
10	-16/+20	3,1
	-20/+40	2,5
	-40/+60	25,8
	-60/+80	38,4
	-80/+100	18,4
15	-100/+140	3,4
	-140/+200	5,1
	-200/+325	0,1

Estas microcápsulas fueron comprimidas en tabletas en la forma explicada en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

20 Se prepararon con buen resultado unas cápsulas como en los Ejemplos 1 y 2, pero en este caso se trataba de lotes ampliados, empleando las siguientes cantidades de materiales:

- 25 70 galones (264 litros) de ciclohexano
- 851 g de etilcelulosa
- 851 g de polietileno
- 15,6 kg de ascorbato sódico.

30 El análisis en los tamices Taylor fué el siguiente (% en peso):

400129



1	+12 mallas	2,0
	-12/+16	5,5
	-16/+20	5,6
	-20/+30	6,4
5	-30/+40	6,5
	-40/+60	22,3
	-60/+80	29,9
	-80/+100	14,3
	-100/+140	5,3
10	-140/+200	1,1
	-200/+325	0,5
	-325	0,6

Se comprimieron 500 g de estas microcápsulas como en el Ejemplo 1. Las tabletas resultantes tenían una dureza Strong-Cobb de 19,9 kg. Otros 500 g de las microcápsulas del Ejemplo 4 fueron comprimidas como en el Ejemplo 1, pero sin incluir el lubricante estearato magnésico. Las tabletas resultantes tenían una dureza de 22,0. El hecho de que no se requiera ningún lubricante o carga ni ningún otro excipiente farmacéutico es importante debido a que puede prepararse una tableta de menor tamaño o, desde un punto de vista diferente, queda espacio para la presencia de otros agentes medicinales en un mismo tamaño de tableta. En cualquier caso, se obtiene una tableta resistente.

25 EJEMPLO 4

Otros ejemplos de la invención resultan evidentes de la consideración de las cantidades relativas de los ingredientes y se encuentran específicamente dentro de los límites establecidos en la descripción general de esta invención. Estos ejemplos adicionales emplean etilcelulosas con

30

400129

24



1 proporciones diferentes de etoxilo y viscosidades distintas
dentro de los intervalos antes establecidos. Sin embargo,
el peso molecular del polietileno puede encontrarse dentro
del intervalo indicado en lugar del establecido en los ejem
5 plos. De forma similar, la cantidad de cada ingrediente em
pleado al preparar un lote puede variar dentro de los inter
valos definidos para cada uno de ellos, en lugar de ser la
cantidad precisa mencionada en los ejemplos.

EJEMPLO 5

10 Este ejemplo muestra que una pared de gelatina/
goma arábica conduce a un material directamente compresible.

15 Se prepara una solución al 11 % de gelatina de
piel de cerdo Bloom 250 en agua destilada (I) y se mantiene
a 55°C. Se prepara una solución al 11 % de goma arábica en
agua destilada (II) y se mantiene a 55°C.

20 Se mezclan 90 ml de (I), 90 ml de (II) y 350 ml
de agua destilada (previamente calentada a 55°C) y se mantie
ne con agitación mediante un propulsor de paletas planas.
El examen microscópico de esta mezcla (III) indica un lí-
quido esencialmente transparente. El pH de III se ajusta a
4,5 con solución acuosa al 10 % de ácido acético. El examen
microscópico muestra ahora una dispersión rica del complejo
de proteína-goma altamente hidratado que se mantiene con agi
tación y se deja enfriar hasta 40°C. A esta temperatura se
25 añaden 54 g de indometacina. El sistema se deja enfriar len
tamente. A 38°C, el examen microscópico revela que las goti
tas coacervadas están mojando los pequeños agregados de par
tículas de indometacina. Las gotitas coacervadas se unen en
entre sí para formar una película hidratada. A medida que la
30 temperatura desciende hasta 25°C prosigue la formación de

400129



1 paredes. A 25°C aparecen microcápsulas discretas de parti-
culas de indometacina agregadas. El sistema se enfría a
10°C y se añaden 4,5 ml de solución acuosa de glutaraldehi-
do al 25 % para reticular el material de las paredes de las
5 cápsulas. El sistema se continúa agitando durante la noche
y después las cápsulas se lavan con agua destilada fría y
se secan al aire.

Las cápsulas resultantes son aglomerados quebradi-
zos que contienen 75 % de indometacina. Liberan gradualmen-
te la indometacina en el fluido gástrico simulado.
10

Las microcápsulas son comprimidas en una prensa
Manesty Beta, empleando un troquel en forma de cápsula nº 1.

Las tabletas resultantes tienen un peso medio de
383 mg cada una y un espesor de 0,196" (4,98 mm). La dureza
Strong-Cobb de las tabletas es superior a 27,3 kg (la más
15 alta que mide nuestro equipo).

EJEMPLO 6

Se prepara una solución al 11 % de gelatina de
piel de cerdo Bloom 250 en agua destilada (I) y se mantie-
ne a 55°C. Se prepara una solución al 11 % de goma arábiga
20 en agua destilada (II) y se mantiene a 55°C. Se prepara una
solución al 2 % de copolímero de etileno-anhídrido maleico
(viscosidad 2,0 cps antes de ajustar el pH) y se ajusta a
pH 9 con hidróxido sódico (III). Se prepara una solución al
25 2 % de copolímero de etileno y anhídrido maleico (viscosi-
dad 7,0 cps antes de ajustar el pH) y se ajusta a pH 9 con
hidróxido sódico (IV).

Se mezclan 90 ml de (I), 90 ml de (II) y 20 ml de
(III) y de (IV) con 500 ml de agua destilada (previamente
30 calentada a 55°C) y se mantiene con egitación mediante una

400129²⁴ F



1 turbina de paletas de movimiento ascendente. El pH del sistema es 7,0. El examen microscópico muestra una dispersión rica de gotitas de coacervato de gelatina/goma arábica/copolímero de etileno y anhídrido maleico en agua. La dispersión del complejo coloidal altamente hidratado se continúa
5 agitando mientras se enfría a 35°C. A esta temperatura se añaden 72 g de fumarato ferroso. El examen microscópico muestra que las gotitas de coacervato están mojando los pequeños agregados de partículas de fumarato ferroso. Las gotitas de coacervato se unen entre sí para formar una película hidratada. A medida que desciende la temperatura hasta
10 25°C prosigue la formación de la pared. A 25°C aparecen microcápsulas discretas de partículas agregadas de fumarato ferroso. El sistema se enfría a 10°C. Parte de la suspensión
15 (V) se separa para un tratamiento posterior. Al resto de la suspensión (VI), 430 ml, se agregan 2,0 ml de una solución acuosa al 25 % de glutaraldehído para reticular el material de las paredes capsulares. El sistema (VI) se agita durante toda la noche y después las cápsulas de la suspensión (V) y
20 (VI) se lavan con agua destilada enfriada, se deshidratan por lavado con etanol anhidro y después se secan al aire.

Las cápsulas reticuladas, tamizadas por tamices Taylor, presentan la siguiente distribución de tamaños:

		<u>% en peso</u>
25	+60 mallas	0,6
	-60/+100	1,5
	-100/+200	40,4
	-200/+270	41,9
	-270/+325	8,2
30	-325	7,3



400129

2

1

Se dispersan 0,25 g de la fracción de -325 mallas en 200 ml de fluido gástrico simulado a 37°C, en un matraz agitado cuya temperatura está controlada. Todo el hierro es liberado en 5 minutos.

5

Las microcápsulas de las fracciones -200/+270 son comprimidas como en el Ejemplo 1. Las tabletas resultantes tienen un peso medio de 745 mg cada una y un espesor de 0,221" (5,61 mm). La dureza Strong-Cobb de las tabletas es superior a 27,3 kg.

10

EJEMPLO 7

Se preparan con buen resultado unas cápsulas como en el Ejemplo 1 pero sin utilizar polietileno. Se separa una fase de etilcelulosa sin emplear polietileno como en la patente holandesa 66.116/61.

15

Las cápsulas resultantes son directamente comprimibles con una dureza Strong-Cobb superior a 27,3 kg.

EJEMPLO 8

Se preparan con buen resultado unas cápsulas como en el Ejemplo 7, pero la etilcelulosa empleada tiene una viscosidad de 45 cps en lugar de 100 cps.

20

Las cápsulas resultantes son directamente comprimibles con una dureza Strong-Cobb de 25,5 kg.

EJEMPLO 9

Se preparan microcápsulas de acuerdo con la patente francesa nº 1.453.745.

25

A 400 g de una solución acuosa al 1 % de hidroxipropilmetilcelulosa se añaden 50 g de hierro reducido finamente dividido (hierro metálico), con agitación. Se añaden lentamente y agitando 400 ml de solución de dextrano al 25%. Esto produce la separación de una fase de hidroxipropilmetil

30

400129₂₄



1 celulosa. El sistema se calienta a 60°C durante $\frac{1}{2}$ hora para
endurecer las paredes de las cápsulas. Se añaden 7,5 g de
solución acuosa al 25 % de ácido tánico para reticular las
paredes de las cápsulas y con ello fortalecerlas. El siste-
5 ma se agita durante 2 horas y después las cápsulas se lavan
con agua fría y se extienden para ser secadas.

Las microcápsulas resultantes son directamente com-
presibles como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 10

10 Se dispersan 30 g de hierro reducido finamente di-
vidido (hierro metálico) en 700 g de solución acuosa al 10 %
de hidroxietilcelulosa (300 cps a 20°C en forma de solución
acuosa al 5 %). La dispersión es secada por atomización a
245°F (118°C) para dar microcápsulas que son directamente
15 compresibles como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 11

La riboflavina es microencapsulada empleando el
procedimiento descrito en la patente estadounidense número
3.495.988 de Balassa.

20 Una solución acuosa al 36 % de gelatina se lleva
a 40°C con agitación. Se añaden con agitación 50 g de polvo
superfino de riboflavina (Merck, Tipo 59921), manteniendo la
temperatura del sistema a 40°C para formar el Sistema I.

El Sistema I se agrega con agitación sobre 600 g
25 de aceite mineral blanco. El aceite mineral blanco se encuen-
tra a 30°C. El Sistema II resultante es una suspensión de
gel en aceite mineral, conteniendo el gel la riboflavina. El
tamaño de las partículas de la suspensión es alrededor de
100 micras.

30 El Sistema II se vierte con agitación sobre 3 li-



400129

1 tros de etanol al 95 %, previamente ajustado a 20°C. El Sistema III se agita durante 1 hora para permitir la deshidratación de las esferas. El líquido se separa por decantación. Las esferas se lavan con etanol acuoso al 95 % a 20°C y se
5 extienden para ser secadas.

El producto resultante es directamente compresible como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 12

10 Se utiliza el procedimiento de la patente estadounidense nº 3.495.988, empleando un material que contiene goma arábica.

Se añaden con agitación 33,3 g de hierro reducido finamente dividido sobre 200 g de goma arábica acuosa al 50 % a 10°C, para formar el Sistema I.

15 El Sistema I se agrega a una mezcla de 500 g de aceite de castor y 250 g de etanol a 10°C, agitando para formar una suspensión de esferas de 100 micras en el líquido, que constituye el Sistema II.

20 Este último se agrega sobre 2 litros de etanol anhidro a 10°C, con agitación. Se continúa agitando para permitir la deshidratación de las esferas.

Se escurre el líquido para separarlo de las esferas, éstas se lavan con etanol y se extienden para ser secadas.

25 El producto resultante es directamente compresible como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 13

30 Se preparan esferas como en el Ejemplo 12 pero utilizando una solución acuosa al 25 % de poli(étermetilvinílico)/anhídrido maleico (viscosidad específica 0,1-0,5) en lu-

400129



1 gar de una solución acuosa al 50 % de goma arábica. Las es-
feras resultantes son directamente compresibles como en el
Ejemplo 1.

EJEMPLO 14

5 Se preparan esferas como en el Ejemplo 12, pero
empleando goma de carragenina en lugar de la goma arábica.
Las esferas resultantes son directamente compresibles como
en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 15

10 Se preparan esferas como en el Ejemplo 12, utili-
zando polietileno/anhídrido maleico (bajo peso molecular)
en lugar de la goma arábica. Las esferas resultantes son di-
rectamente compresibles como en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 16

15 Se repite el Ejemplo 12 empleando algina en lugar
de goma arábica.

EJEMPLO 17

Se repite el Ejemplo 12 empleando goma guar en lu-
gar de goma arábica.

EJEMPLO 18

20 Se repite el Ejemplo 12 empleando goma de semilla
de algarroba en lugar de goma arábica.

EJEMPLO 19

25 Se repite el Ejemplo 12 empleando dextrina amari-
lla en lugar de goma arábica.

EJEMPLO 20

Se repite el Ejemplo 12, empleando goma inglesa en
lugar de goma arábica.

EJEMPLO 21

30 Se repite el Ejemplo 12 con poli(ácido acrílico).



400129²⁴

1 en lugar de goma arábica.

EJEMPLO 22

5 Los siguientes ingredientes se dispersan en 300 g de ciclohexano; empleando una turbina de paletas de movimiento ascendente:

6 g de etilcelulosa (47,5 % en peso de etoxilo; viscosidad: 100 cps medida en la forma antes descrita).

6 g de polietileno granulado (peso molecular: 7000 aproximadamente)

10 110 g de mononitrato de tiamina, clasificado para atravesar un tamiz del nº 320.

Se agita el sistema al tiempo que se calienta. A 80°C la etilcelulosa y el polietileno se han disuelto en el ciclohexano.

15 Se continúa agitando mientras se deja enfriar el sistema. A medida que disminuye la temperatura, se desarrolla etilcelulosa solvatada como fase separada debido a la presencia del polietileno. Se trata de una técnica conocida, descrita en la literatura como ejemplo de coacervación resultante de la incompatibilidad entre polímero y polímero. El polietileno solvatado, distribuido en el ciclohexano en forma de gotitas por la turbina, tiende a mojar las partículas de mononitrato de tiamina y a envolverlas. A medida que disminuye todavía más la temperatura, la etilcelulosa pierde disolvente y forma unas paredes encapsulantes sólidas. La fase continua, ciclohexano, contiene diminutas partículas de polietileno. A 45°C cesa la formación de paredes. Se agrega ciclohexano frío para reducir todavía más la temperatura. El ciclohexano que sobrenada se vierte junto con las diminutas partículas de polietileno. Las microcápsulas se suspenden de

20

25

30



400129 24

1 nuevo en ciclohexano limpio. Se repite esta operación hasta
que las cápsulas quedan completamente lavadas y limpias de
polietileno y otros desechos. Las cápsulas se extienden pa-
ra ser secadas.

5 Las cápsulas resultantes, con un contenido teóri-
co del 94,7 % de vitamina, cuando son tamizadas a través de
tamices de las normas Taylor presentan una distribución de
tamaños de 7,4 % + 60 mallas y 92,6 % - 60 mallas. El perso-
nal del laboratorio no observó ningún sabor amargo al colo-
car varias cápsulas sobre la lengua y tragarlas.

10 Para demostrar la disponibilidad nutritiva de la
vitamina, se introdujeron 0,50 g de cápsulas en 200 ml de
fluido gástrico simulado a 98,7°C y se mantuvieron en un ba-
ño de agua agitado, a temperatura controlada. Se encontró
15 que toda la fase interna había sido liberada de las cápsu-
las en 5 minutos.

EJEMPLO 23

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 22 emplean-
do etilcelulosa dentro de un intervalo de 3 a 15 g.

20 EJEMPLO 24

Se prepararon con buen resultado unas cápsulas co-
mo en el Ejemplo 22, pero empleando solamente 3 g de gránu-
los de polietileno. Esto fué suficiente para separar la fase
de etilcelulosa. Asimismo, solamente se emplearon 45 g de
25 mononitrato de tiamina. Con ello se obtuvo un espesor mayor
de las paredes de las cápsulas, con un contenido teórico de
vitamina de solamente 88,2 %.

EJEMPLO 25

30 Se prepararon con buen resultado unas cápsulas co-
mo en el Ejemplo 24, pero el material encapsulado era hidro-

400129



1 cloruro de tiamina.

EJEMPLO 26

5 Se prepararon con buen resultado unas cápsulas como en el Ejemplo 25, pero empleando 6 g de hidrocloreto de tiamina. Esto dió lugar a unas paredes muy gruesas en las cápsulas, con una proporción teórica de vitamina de solamente el 50 %.

EJEMPLO 27

10 Se repitieron los procedimientos de los Ejemplos 22 a 26, pero el compuesto tiamina tenía en su mayor parte un tamaño superior al del tamiz de 20 mallas. Puede utilizarse cualquier tamaño intermedio y se prefiere un tamaño de 100 mallas.

15 Las cápsulas de los Ejemplos 22 a 27 se introducen en una prensa como en el Ejemplo 1 y las tabletas son directamente comprimidas en forma de tabletas duras que resisten a la fractura pero que liberan el agente de su fase interna por consumición oral.

EJEMPLO 28

20 Los medicamentos que pueden ser microencapsulados y después directamente comprimidos en tabletas son, por ejemplo: agentes adrenérgicos como efedrina, desoxiefedrina, fenilefrina, epinefrina y similares; agentes colinérgicos como fisostigmina, neostigmina y similares; agentes antiespasmódicos como atropina, metantelina, papaverina y similares; 25 agentes curariformes como clorisondamina y similares; tranquilizantes como relajantes musculares tales como asflufenazina, clorpromazina, triflupromazina, mefenesina, neprobamato y similares; agentes antihistamínicos como difenhidramina, 30 dimenhidrinato, tripelenamina, perfenazina, clorprofenazina,

400129

2



372

1 clorprofenpiridamina y similares; agentes hipotensores co-
mo rauwolfia, reserpina y similares; agentes cardioactivos
como benoildroflumetazida, flumetiazida, clorotiazida, ami-
notrato y similares; esteroides como testosterona, fludro-
5 cortisona, triancinolona, cortisona, prednisolona y simila-
res; agentes antibacterianos como v.g. sulfonamidas como sul-
fadiazina, sulfamerazina, sulfisoxazol y similares; antima-
lariales como cloroquina y similares; antibióticos como te-
traciclina, nistatina, estreptomina, penicilina, griso-
10 fulvina y similares; sedantes como hidrato de cloral, fe-
nobarbital y otros barbituratos; glutetimida; agentes anti-
tuberculosos como isoniazida y similares; analgésicos como
aspirina, meperidina y similares; insulina y otros polipép-
tidos; vitaminas y enzimas; productos sanguíneos y similares.

15 Se ha indicado anteriormente que las micricápsulas
que contienen el agente activo pueden ser comprimidas direc-
tamente y esto es ilustrado en el Ejemplo 5 en el que no se
encuentra presente ningún otro ingrediente. Con ello se ob-
tiene una tableta con una dureza máxima. La invención consi-
20 dera la adición de otros ingredientes como el lubricante del
Ejemplo 1 y de otros excipientes farmacéuticos como rellenos
tales como talco y agentes saborizantes o colorantes. Además,
la invención comprende la combinación con el agente microen-
capsulado de un agente biológicamente activo no revestido y
25 la compresión directa de la mezcla en tabletas. La presencia
de estos ingredientes o agentes adicionales no revestidos
suele reducir la dureza de la tableta y, por consiguiente,
la cantidad de este material adicional es un factor auto-li-
mitante para obtener todavía una tableta de la dureza deseada.

30

Por ejemplo, a la riboflavina microencapsulada del

400129 2



1

Ejemplo 11 puede agregarse tiamina no recubierta en las cantidades relativas de las cápsulas convencionales y esta mezcla puede ser directamente comprimida. O bien, puede agregarse riboflavina no recubierta en mezcla apropiada al mononitrato de tiamina microencapsulada del Ejemplo 2 y la mezcla puede ser directamente comprimida. Una característica adicional de estas mezclas es que fluyen libremente en la máquina de comprimir debido a las características de libre fluidez del material microencapsulado.

5

10

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

15

20

25

30

400129²



1972

REIVINDICACIONES

1

1. Un método de fabricación, por compresión directa, de tabletas que contienen un agente biológicamente activo, que consiste en encapsular las partículas de dicho agente con un material de revestimiento que posea grupos químicos que son sometidos a fuerzas de valencia secundarias, agregar una masa de dichos agentes encapsulados y compactarlos en forma de tableta por compresión directa.

5

2. Un método según la reivindicación 1, en el que dichos grupos químicos son grupos hidroxilo.

10

3. Un método según la reivindicación 1, en el que dichos grupos químicos son grupos carboxilo

4. Un método según la reivindicación 1, en el que dicho agente es un nutrimento.

15

5. Un método según la reivindicación 1, en el que dicho agente es una droga.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN METODO DE FABRICACION POR COMPRESION DIRECTA, DE TABLETAS.

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintitres páginas mecanografiadas.

Madrid 24 de febrero de 1972

BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

30