

419603



P.- 55.489

HOE 72/F 317

AGIK

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE TABLETAS MECANICAMENTE ESTABLES Y RESISTENTES QUE CONTIENEN UNA O VARIAS PIRAZOLONAS Y EVENTUALMENTE COMPUESTOS DE CAFEINA"

(Clase Internacional A61k)

6-10-75

-1-

419603



El invento concierne a la producción de tabletas mecánicamente estables y resistentes, pequeñas con relación a la dosificación de sustancia activa, y que contienen una o varias pirazolonas y eventualmente de modo adicional compuestos de cafeína.

5

La producción de tabletas que contienen compuestos de pirazolona con efectos analgésicos y antipiréticos, que tienen buenas propiedades farmacéuticas y mecánicas, es difícil y en la mayor parte de las veces sólo puede lograrse de modo parcial mediante la adición de elevadas cantidades de sustancias auxiliares.

10

Compuestos de pirazolona administrados en medicina con y sin adición de compuestos de cafeína, tales como por ejemplo dimetilaminofenildimetilpirazolona, fenildimetilpirazolona, isopropilantipirina, fenildimetilpirazonmetilaminometansulfonato sódico, así como combinaciones de dimetilaminofenildimetilpirazolona y fenildimetilpirazonmetilaminometansulfonato sódico, no pueden ser transformados en tabletas sin haber superado previamente dificultades técnicas como consecuencia de sus propiedades aerófilas.

15

20

Las sustancias manifiestan en muchos casos un mal comportamiento de fluidez y por lo tanto deben ser mezcladas con cantidades relativamente elevadas de sustancias auxiliares. Estas mezclas son transformadas, de acuerdo con el estado conocido de la técnica,--la mayor parte de las veces después

25

419603



de previa granulaci3n en h3medo o en seco - de manera conocida en tabletas.

5 Como consecuencia de las malas propiedades para la conversi3n en tabletas de las sustancias activas presentes en dosis relativamente elevada la mayor parte de las veces en el margen de 0,3 a 0,55 g por cada tableta individual, las tabletas producidas de acuerdo con el estado conocido de la t3cnica ya manifiestan durante su fabricaci3n, envasado y almacenamiento tendencia a encapsularse, una alta p3rdida por abracci3n y fragilidad. Este hecho hace tambi3n problem3tico envasar dichas tabletas en modernos envases de apertura por presi3n a trav3s de ellos, dado que las tabletas se desintegran en muchos casos al ser retiradas de tales envases.

15 Al efectuar la compresi3n con una elevada presi3n de compresi3n s3lo mejoran en peque1o grado las propiedades mec3nicas de estas tabletas. No obstante, sus tiempos de desintegraci3n aumentan muy considerablemente.

20 La tendencia de las tabletas a encapsularse se manifiesta de modo especialmente intenso al comprimir con troqueles biconvexos y no circulares, de manera que en general se pueden producir a escala industrial s3lo tabletas circulares con superficies planas que se forman en tama1os relativamente grandes.

25 Las tabletas analg3sicas que contienen pirazolonas son la mayor parte de las veces relativamente grandes, de manera correspondiente a su dosificaci3n. Tienen, por ejemplo,

419603



5 con una cantidad de sustancia activa de 500 mg, un peso final de las tabletas, hasta 750 mg con un diámetro de 13 mm. Dichas tabletas como conjunto pueden ser tragadas sólo de mala manera. Su tiempo de desintegración depende de la presión de compresión. Además de ello también en el transcurso del almacenamiento poseen de manera no infrecuente tendencia al endurecimiento ulterior.

10 Numeroso intentos de orillar las desventajas precedentemente citadas, es decir de hacer óptimas las propiedades mecánicas, la desintegración y el tamaño de las tabletas de pirazolona, no han conducido a ningún éxito esencial desde hace años.

15 Las pirazolonas, bajo la influencia de oxígeno, de la luz y/o de ácidos de cualquier tipo tienen la tendencia a formar coloraciones, la mayor parte de las veces moteadas y manchadas, y a la formación de autécticos. Por esta razón corresponde una importancia muy especial para la estabilidad del preparado a la selección de sustancias auxiliares apropiadas para la producción de tabletas con estas sustancias acti-
20 vas.

25 A partir de la bibliografía (H. Böhme, K. Hartke, Deutsches Arzneibuch, 7ª edición 1968, Kommentar, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1969, página 1241, penúltimo párrafo) se sabe por ejemplo que los poliglicoles son incompatibles con una serie de sustancias. De la aminofenazona (dime

419603



tilaminofenilcimetilpirazolona) como prototipo de las pirazolonas, se describen en la cita bibliográfica precedentemente indicada coloraciones con poliglicoles.

5 Según el estado conocido de la bibliografía no podía contarse por lo tanto con que poliglicoles de por sí conocidos fuesen apropiados para la formación de tabletas a base de pirazolonas, en calidad de sustancias auxiliares solubles en agua (aglutinantes) para tabletas.

10 Se ha encontrado ahora con sorpresa, a diferencia del estado de la técnica conocido en la bibliografía, que con pequeñísimas cantidades de sustancias auxiliares pueden producirse tabletas a base de pirazolona resistentes, susceptibles de ser tragadas como un conjunto, y pequeñas con relación a la dosificación de sustancia activa, incluso en forma oblonga abovedada, si las sustancias activas son transformadas en tabletas
15 con adición de 5 a 40% de polietilenglicol 2.000 hasta 20.000 eventualmente después de previa granulación y eventualmente con adición de pequeñas cantidades de agentes lubricantes. La adición de poliglicoles preferiblemente menor de 25%. Cada tableta
20 contiene preferiblemente 300 a 600 mg de sustancias activas.

Las tabletas así obtenidas pueden ser tragadas como un conjunto en la práctica sin molestias de sabor incluso sin beber posteriormente agua. Se desintegran en jugos estomacales artificiales a 37°C en algunos minutos dejando libre la
25 sustancia activa, ya que la sustancia auxiliar añadida es bien

419603



soluble en agua.

Su estabilidad es también irreprochable incluso en los ensayos de carga usuales similares a las condiciones de los trópicos; sobre todo, estas tabletas no muestran prácticamente ninguna tendencia a colorearse con formación de motas o manchas. Asimismo las propiedades mecánicas son muy buenas, de manera que es posible por ejemplo también envasar en modernos envases susceptibles de ser abiertos por presión a través de ellos.

Desconocido y también sorprendente para el técnico en la materia era además el hecho de que la sola adición de pequeñas cantidades de poliglicoles en proporciones cuantitativas de 5 a 40% condujese a tabletas óptimas, que pueden ser comprimidas a cualquier forma deseada (por ejemplo a la forma de tabletas oblongas abovedadas susceptibles de ser tragadas con facilidad) y poseen buenas propiedades tanto mecánicas como también farmacéuticas.

Los cuerpos moldeados, para la protección contra influencias ambientales y para el recubrimiento saporífero, pueden ser revestidos con una película o una cubierta de grageas eventualmente con adición de un aroma.

EJEMPLO 1

Se producen tabletas con 0,5 g de fenildimetilpirazonometilaminometansulfonato sódico.

419603



Composición.

| | | |
|---|--|-----------------------|
| | Fenildimetilpirazonmetilaminometansulfonato sódico | 500 mg |
| | Polietilénglicol 4000 | 47 mg |
| 5 | Estearato de magnesio | <u>3 mg</u> 550 mg |

Preparación:

El fenildimetilpirazonmetilaminometansulfona
to sódico es granulado con el poliglicol a un tamaño de granos
entre 2 mm y 0,3 mm. El estearato de magnesio puede ser añadi-
do a la mezcla o al granulado.

El granulado es comprimido para formar tabletas
oblongas abovedadas (longitud 16 mm. anchura 8 mm) con un peso
final de 550 mg.

Las tabletas tienen excelentes propiedades mecá-
nicas.

Estas están totalmente desintegradas después de
un tiempo de como máximo 8 a 10 minutos en los jugos estomaca-
les artificiales de acuerdo con el método del Deutsches Arznei-
buch.

Ejemplo 2.

Se producen tabletas a base de 0,2 g de dime
tilaminofenildimetilpirazona y 0,3 g de fenildimetilpirazo-
lonmetilaminometansulfonato sódico.

419603



Composición

| | | |
|---|--|---------------|
| | Dimetilaminofenildimetilpirazolona | 200,0 mg |
| | Fenildimetilpirazonmetilaminometansulfonato sódico | 300,0 mg |
| 5 | Polietylénglicol 4000 | 97,0 mg |
| | Estearato de magnesio | <u>3,0 mg</u> |
| | | 600,0 mg |

Preparación:

10 La mezcla de la dimetilaminofenildimetilpirazolona y de la fenildimetilpirazonmetilaminometansulfonato sódico es granulada con el poliglicol a un tamaño de granos entre 2 mm y 0,1 mm.

15 A la mezcla o al granulado acabado se añade el estearato de magnesio.

El granulado es comprimido para formar tabletas oblongas (longitud 16 mm, anchura 8 mm) con un peso final de 600 mg.

20 Las tabletas tienen excelentes propiedades mecánicas y pueden ser tragadas como un conjunto de manera cómoda. Están totalmente desintegradas después de aproximadamente 10 minutos en jugos estomacales artificiales de acuerdo con el método del Deutsches Arzneibuch.

25

419603



Ejemplo 3.

Se producen tabletas con 550 mg de fenildimetilpirazolona con citrato de cafeína.

5

Composición

| | |
|--|---------------|
| Fenildimetilpirazolona con citrato de cafeína. | 550,0 mg |
| Polietylénglicol 4000 | 74,0 mg |
| Estearato de magnesio | <u>1,0</u> mg |
| | 625 mg |

10

Preparación.

Fenildimetilpirazolona con citrato de cafeína son granulados con el poliglicol a un tamaño de granos entre 3 mm y 0,3 mm.

15

A la mezcla o al granulado se añade el estearato de magnesio.

El granulado es comprimido para formar tabletas oblongas (longitud 17 mm, anchura 8 mm) con un peso final de 625 mg.

20

Las tabletas tienen excelentes propiedades mecánicas y pueden ser tragadas como un conjunto de manera cómoda. Están totalmente desintegradas después de 10 minutos como máximo en jugos estomacales artificiales de acuerdo con el método del Deutsches Arzneibuch.

25

419603



La presente solicitud, que corresponde a la pre
sentada en la República Federal Alemana, el 19 de Octubre
de 1.972, bajo el número P 22 51 199.5, se acoge a los be
neficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Pro-
5 piedad Industrial.

REIVINDICACIONES

10

Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten
15 te de Invención en España, por VEINTE años, son los que
se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1*.- Procedimiento para la producción de table
tas mecánicamente estables y resistentes que contienen
una o varias pirazolonas y eventualmente compuestos de
20 cafeína, siendo dichas tabletas relativamente pequeñas
con respecto a la dosificación de sustancias activas,
caracterizado porque como sustancia auxiliar predominan-
te se añaden polietilén-glicoles 2.000 hasta 20.000 en con
centraciones entre 5 y 40% y eventualmente un agente lu-
25 bricante, y la mezcla, eventualmente después de previa

6-11-75



granulación, es comprimida para formar tabletas.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se granula la mezcla a base de sustancias activas y sustancias auxiliares, y a continuación se comprime para formar tabletas.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque en calidad de sustancia auxiliar se añaden 5 a 25% de polietilén glicol.

4ª.- Procedimiento para la producción de tabletas mecánicamente estables y resistentes que contienen una o varias pirazolonas y eventualmente compuestos de cafeína.

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

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

Madrid,

13 NOV. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburo
Por Poder

MGE