

- 3 NOV. 1975

442292

P.- 61620

F-18941-Div U.S.Ser 318.580

Int. Cl. A61J, A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de WILLIAM H. RORER, INC.

entidad norteamericana

establecida en 500 Virginia Drive, Fort Washington,
Pensilvania 19034, Estados Unidos de
América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR PARTICULAS ANTIACIDAS
MEJORADAS"

(Clase Internacional A61k)

Esta invención describe nuevas partículas antiácidas. La invención describe también composiciones farmacéuticas antiácidas mejoradas. Dicha invención describe asimismo nuevos procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas antiácidas mejoradas. La invención describe adicionalmente composiciones farmacéuticas antiácidas mejoradas en las cuales las características de sabor de las mismas se han eliminado sustancialmente por recubrimiento con aceite de las partículas individuales existentes en ellas, eliminándose así el problema característico de sensación desagradable al paladar que existe en la técnica.

Fundamento de la Invención

Una composición farmacéutica antiácida ideal tiene las características generales siguientes:

1. No es de efecto general; es decir, no es absorbida en el tracto gastrointestinal.
2. Aptitud para elevar el pH del estómago a valores comprendidos dentro del intervalo de pH de 3 a 4,5.
3. Aptitud para mantener el pH deseado durante un período de tiempo adecuado.
4. Sensación agradable al paladar.
5. Ausencia de efectos secundarios indeseables, tales como diarrea o estreñimiento.

6. Coste bajo.

7. Comodidad de formas de dosificación.

Una suspensión o tabletas masticables constituyen las formas usuales y preferidas de administración.

Existen muchos antiácidos que elevan eficazmente el pH del estómago a los valores deseados y mantienen este pH durante períodos de tiempo adecuados. Otros antiácidos son capaces de ser efectivos al mismo tiempo que controlan los efectos secundarios indeseables implicados. Sin embargo, estos antiácidos no son ideales, dado que producen una sensación desagradable al paladar.

Uno de los mayores inconvenientes de las preparaciones antiácidas, según se considera generalmente, es el "sabor de boca" característica que producen, la cual es al mismo tiempo desagradable y de mal sabor. Esto es debido a la sensación de yeso, contextura arenosa, sequedad y propiedades astringentes asociadas con los carbonatos metálicos, hidróxidos metálicos, etc., que sirven como componentes fundamentales de los antiácidos. El paciente puede, por consiguiente, dejar de tomar su medicina debido simplemente a que el sabor de la misma le resulta desagradable. Por tanto, es de una importancia capital para los pa-

cientes que sus preparaciones antiácidas sean tales que no sólo posean una efectividad considerable, si no que posean asimismo propiedades favorables de sensación agradable al paladar.

5 Se ha trabajado mucho para ensayar y resolver este problema de la sensación al paladar de los antiácidos, dado que existen muchos métodos en la técnica de las ciencias farmacéuticas que pueden llevarse a cabo para transformar una medicación desagradable en otra que tenga un sabor agradable. Uno de tales métodos puede llevarse a cabo por selección cuidadosa de agentes aromatizantes. Se han probado muchas de las técnicas acostumbradas de tabletas y suspensiones aromatizantes, con el fin de resolver este problema de sensación al paladar de los antiácidos. Sin embargo, dicho problema no reside simplemente en un mero enmascaramiento del sabor desagradable de los carbonatos metálicos, hidróxidos metálicos, etc., y el resultado es que persisten todavía la sensación de yeso, la contextura arenosa, la sequedad y las propiedades astringentes. Se ha llevado a cabo también una aromatización excesiva o aplastante, sin eliminar todas estas propiedades indeseables.

10

15

20

25 Algunos agentes antiácidos poseen tal sabor inherentemente desagradable que resulta difícil for-

mularlos en un producto administrable por vía oral que sea agradable al paladar, tal como una tableta masticable o una suspensión, a no ser que se haya incorporado a aquéllos un cierto número de otros
5 ingredientes. El sabor desagradable puede presentarse bajo diferentes sensaciones, tales como un sabor amargo, repugnante o anestésico.

Un método ulterior que se ha probado en la técnica consiste en proporcionar una tableta recubierta que, cuando es ingerida por el paciente,
10 tiene enmascarado el sabor desagradable. El recubrimiento, sin embargo, ha de ser tal que no se disuelva en la saliva sino más bien en el lugar de acción deseado, es decir, en el estómago. En cambio, los re-
15 cubrimientos para tabletas dan como resultado con frecuencia el proporcionar el antiácido en lugar inadecuado, ya que se disuelven en el intestino.

El estómago no permanece en condiciones estáticas mientras que el antiácido está actuando sobre
20 la acidez gástrica. Periódicamente, el estómago se vacía por sí mismo de su contenido, con inclusión de cualquier antiácido que no haya reaccionado. Además, está siendo segregado ácido adicional al mismo tiempo que se está consumiendo el ácido que se encuentra ya
25 en el estómago. Una preparación efectiva no sólo tie-

ne que contener una cantidad suficientemente grande de antiácido por dosis, sino que tiene que reaccionar con suficiente rapidez para utilizar todo su poder neutralizante antes de ser retirada del lugar de acción por el vaciado del estómago. Las tabletas recubiertas, por tanto, pueden tener el inconveniente de limitar la duración del período de tiempo de efectividad del antiácido, dado que el momento de vaciado del antiácido del estómago puede llevar relativamente pronto después de la disolución del recubrimiento. Esto puede dificultar adicionalmente la aptitud del antiácido para elevar el pH del estómago a los valores deseados.

Los antiácidos más efectivos se encuentran por lo general en forma de suspensión. Es también por esta razón por lo que los antiácidos en forma de preparaciones en tabletas deben ser tabletas masticables y no tabletas recubiertas, ya que el paciente reduce la tableta a partículas de pequeño tamaño y produce su propia suspensión durante la masticación. Por consiguiente, es de primera necesidad el proporcionar sensación agradable al paladar a las tabletas masticables, manteniendo al mismo tiempo la efectividad deseada del antiácido.

Inesperadamente, se han encontrado prepara-

ciones antiácidas mejoradas.

Se han encontrado preparaciones antiácidas mejoradas que tienen aptitud para elevar el pH del estómago a los valores deseados por encima del margen de pH 3.

Se han encontrado también preparaciones antiácidas mejoradas que tienen aptitud para mantener el pH deseado durante un período de tiempo adecuadamente largo.

Adicionalmente, se ha encontrado que estas preparaciones antiácidas mejoradas carecen de efectos secundarios indeseables tales como la diarrea o el estreñimiento.

Se ha encontrado también que estas preparaciones antiácidas mejoradas tienen un coste bajo y pueden prepararse en formas de dosificación convenientes.

Sobre todo, se ha encontrado que las preparaciones antiácidas de esta invención son inesperadamente agradables al paladar y están exentas sustancialmente de las propiedades de "sabor de boca" asociadas con las preparaciones antiácidas conocidas.

Adicionalmente, se ha encontrado un procedimiento nuevo y conveniente para el método de preparación de estas preparaciones antiácidas.

Se ha encontrado que, cuando se recubren las partículas antiácidas con un aceite hidrocarb_onado no tóxico, inerte e insoluble en agua, capaz de formar un recubrimiento sobre aquéllas, y estas partículas recubiertas se convierten después por formulación en suspensiones o tabletas deseadas, resulta una preparación antiácida mejorada que está sustancialmente exenta de las propiedades de "sabor de boca" desagradables al paladar asociadas con los antiácidos.

Se ha encontrado que estas preparaciones antiácidas que contienen en su composición partículas recubiertas con aceite, poseen todas las características generales asociadas con un antiácido ideal.

Se ha encontrado que las preparaciones medicinales de este tipo de antiácido pueden hacerse sustancialmente insípidas por medio del recubrimiento con aceite de las partículas del antiácido antes de proceder a la formulación.

Se ha encontrado que el recubrimiento con aceite de las partículas del antiácido no puede llevarse a cabo por un simple mezclado, adición, combinación, trituration, o procedimientos análogos, de un aceite con las partículas del antiácido. En lugar de ello, el aceite debe aplicarse a las partículas de

tal manera que el aceite se adhiera a la superficie de la partícula y forme partículas recubiertas de aceite. Esta es la razón de que no pueda realizarse en la práctica el recubrimiento de las partículas de la manera convencional, tal como podrían recubrirse tabletas, pastillas o formas análogas.

Haley, en la Patente de los EE.UU. Núm. 1.384.460, describe una emulsión de aceite mineral con lechada acuosa de magnesia. La cantidad de aceite en dicha lechada es al menos $1/3$ en volumen referida a la emulsión final, y preferiblemente 50% en volumen referida a la misma. Haley informa del empleo de emulsiones de aceite mineral para el estreñimiento, y combina la lechada acuosa de magnesia con el aceite mineral para dar consistencia a la emulsión con el fin de formar un medicamento semejante a una crema. Aun cuando Haley informa acerca de una preparación que contiene lechada acuosa de magnesia y un aceite en combinación, no describe la técnica de preparación de los antiácidos recubiertos con aceite. De hecho, puede considerarse que Haley recubre realmente el aceite mineral con la lechada acuosa de magnesia con objeto de formar su preparación cremosa.

Descripción de la Invención, y Realizaciones Preferidas

La presente invención describe preparaciones

antiácidas mejoradas en las cuales se ha resuelto el problema que existía en la técnica relativo a la sensación desagradable al paladar asociada con aquéllas. Esta invención está basada en el descubrimien-
5 to de partículas antiácidas excepcionales. Estas partículas antiácidas son nuevas, dado que carecen de las propiedades de "sabor de boca" inherentes, asociadas con los materiales antiácidos.

De acuerdo con la presente invención, se
10 consigue una mejora importante en las características de sabor de preparaciones antiácidas para administración por vía oral del tipo conocido como tabletas mag-
ticables y suspensiones por recubrimiento de partícu-
las antiácidas desagradables al paladar con un aceite.

15 El aceite empleado tiene que ser uno que sea no tóxico y sustancialmente insoluble en agua. Tiene que ser también inerte frente a los ingredientes aso-
ciados en la preparación, así como frente a los flui-
dos de la boca. Además, ha de ser una sustancia que sea
20 capaz de formar un tal recubrimiento sobre las partícu-
las antiácidas, y tiene que fijarse sobre las mismas lo bastante sólidamente para que no se ponga en liber-
tad en la boca. El aceite puede formar un recubrimien-
to que puede ser de espesor monomolecular o polimolecu-
25 lar. El material de recubrimiento puede variar en con-

centración desde 1:10 a 1:1000 en peso, preferible-
mente desde aproximadamente 1:50 hasta aproximadamen-
te 1:1000 en peso de aceite a antiácido. Es deseable
que el recubrimiento envuelva totalmente la particu-
5 la del antiácido. Preferiblemente debería utilizar-
se un aceite sustancialmente exento de sabor; sin em-
bargo, esto no es necesariamente esencial, ya que la
cantidad de aceite presente es relativamente pequeña
y pueden añadirse excipientes saporíferos para enmas-
10 carar cualquier sabor del aceite.

Dichos materiales de recubrimiento que pue-
den emplearse, pueden ser cualesquiera que formen par-
te de una clase de aceites hidrocarbonados y derivados
de aceites hidrocarbonados, no tóxicos, inertes y sus-
15 tancialmente insolubles en agua. Más específicamente,
el aceite puede ser cualquier aceite o material olea-
ginoso de origen vegetal o mineral. Preferiblemente,
es uno seleccionado del grupo constituido por:

aceite de almendra,
20 aceite de coco,
aceite de maíz,
aceite de semilla de algodón,
aceite de linaza refinado,
petrolato líquido ligero,
25 petrolato líquido pesado,

oleína,
aceite de oliva,
aceite de palma,
aceite de cacahuete,
5 aceite pérsico,
aceite de sésamo,
aceite de soja, o
aceite de cártamo.

Los aceites preferidos incluyen aceite de
10 maíz, petrolato líquido ligero y pesado, oleína, acei
te de oliva, aceite de cacahuete y aceite de soja. Los
aceites más preferidos son aceite de maíz, y petrola-
to líquido ligero y pesado.

El material antiácido que puede recubrirse
15 con aceite puede ser uno o una combinación de los com
puestos considerados normalmente como antiácidos. El
tamaño de las partículas antiácidas a utilizar en es-
ta invención estaría comprendido normalmente dentro
del intervalo de 0,05 a 300 micras, y el tamaño pre-
20 ferido es de 1 a 50 micras. Los antiácidos preferibles
que se pueden emplear en la práctica de esta invención
incluyen:

hidróxido de aluminio,
hidroxicarbonato de aluminio,
25 glicinato de aluminio y magnesio,

carbonato de calcio,
dihidroxi-aminoacetato de aluminio,
aluminato de magnesio,
carbonato de magnesio,
5 hidróxido de magnesio,
óxido de magnesio, y
trisilicato de magnesio.

Los antiácidos preferidos incluyen hidróxido
de aluminio, carbonato de calcio, carbonato de magne-
10 sio, hidróxido de magnesio y trisilicato de magnesio.
Los antiácidos más preferidos incluyen hidróxido de
aluminio, carbonato de calcio e hidróxido de magnesio.

La aplicación del recubrimiento de aceite
sobre las partículas del antiácido puede llevarse a
15 cabo por diversos métodos, y puede hacerse con cual-
quiera de las partículas de antiácido comprendidas en
la lista anterior, siempre que tal materia prima an-
tiácida exista en forma seca, o bien en forma de sus-
pensión o dispersión en un líquido (preferiblemente
20 acuoso).

Uno de tales métodos es el recubrimiento por
aspersión. El aceite se disuelve en un medio disolven-
te (preferiblemente un disolvente volátil no acuoso
y no polar, para materias grasas). Este se aplica lue-
25 go por aspersión sobre las partículas del antiácido,

las cuales se encuentran en forma de un gel seco, utilizando un aparato apropiado de recubrimiento por aspersión. El disolvente se elimina concurrentemente por evaporación a la temperatura deseada hasta que se haya eliminado totalmente dicho disolvente. El resultado es un gel desecado recubierto de aceite que puede utilizarse entonces para formular una composición antiácida. La cantidad de recubrimiento de aceite para una carga particular puede modificarse dependiendo de la cantidad inicial de aceite añadida al disolvente.

Un procedimiento adicional implica el uso de la carga electropositiva de las partículas del antiácido. Un sistema electronegativo se dispersa en la cantidad deseada de aceite, la cual se pone luego íntimamente en contacto con un gel antiácido húmedo. El sistema se agita después enérgicamente hasta que se consigue una dispersión homogénea de todos los materiales. El medio electronegativo dispersado en el aceite, junto con el propio aceite, es atraído por las partículas antiácidas electropositivas dispersadas en la fase acuosa y recubre eficazmente dichas partículas antiácidas. Esta composición se puede utilizar luego directamente para formular composiciones de suspensión antiácida, o bien puede evaporarse para dar

un gel seco y utilizarse para formular tabletas. .
Agentes electronegativos adecuados que pueden utilizarse para formar este sistema electronegativo incluyen un tal agente tensoactivo seleccionado de entre un sulfonato de alcohol-arilo, un sulfato de alcoholo, amidas o aminas sulfonadas, ésteres o éteres sulfatados o sulfonados, o un alcohol-sulfonato, un dioctil-sulfosuccinato y análogos, un silicato de aluminio hidratado tal como bentonita o caolín micronizados, Cab-O-Sil[®] (que es un pigmento de sílice vendido bajo la marca comercial de Cab-O-Sil[®] por Cabot Corporation de Boston, Massachusetts), Quso[®] (que es una sílice microfina vendida bajo la marca comercial Quso[®] por Philadelphia Quartz Co. de Filadelfia, Pa.), etcétera.

Después de la aplicación de un método de recubrimiento a las partículas del antiácido, estas partículas de antiácido recubiertas son sustancialmente insípidas y se pueden formular en una diversidad de preparaciones orales convencionales para tabletas masticables y suspensiones, dependiendo de la preparación deseada en particular. Estas preparaciones se pueden obtener de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de preparaciones farmacéuticas, y pueden contener uno o más agentes farmacéuti-

camente aceptables, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes de conservación, agentes saporíferos, etc. Adicionalmente, el agente antiácido recubierto con aceite puede formularse solo o en mezcla con otros agentes antiácidos o agentes antiácidos recubiertos con aceite. Dichos agentes se pueden formular también con otros ingredientes activos y/o agentes de desintegración no tóxicos farmacéuticamente aceptables, agentes aglutinantes, etcétera.

Una característica distinta de la presente invención es el descubrimiento de que la formulación con estas partículas antiácidas recubiertas de aceite da como resultado un recubrimiento de aceite fijado a las partículas antiácidas lo bastante fuertemente para que aquéllas no se pongan en libertad en la boca y, como consecuencia, no den lugar a un sabor desagradable. En la solución del jugo gástrico, sin embargo, el agente antiácido se pone en libertad rápida y completamente, por lo que puede ejercer su efecto terapéutico.

El método de aplicación de esta invención se ilustra en los ejemplos que siguen para demostrar más claramente las realizaciones de esta invención. Dichos ejemplos no se dan con intención de constituir

limitaciones de aquélla.

Ejemplo 1

	Gel seco de hidróxido de aluminio	99,5%
	Cloruro de metileno	cant. sufic.
5	Petrolato líquido ligero	0,5%

El petrolato líquido ligero disuelto en el cloruro de metileno se pulveriza por aspersion sobre el gel seco de hidróxido de aluminio utilizando un Elaborador de Líquidos y Sólidos Patterson-Kelley ("Patterson-Kelley Liquid Solids Processor"). El disolvente se elimina concurrentemente por evaporación hasta que se haya eliminado la totalidad del cloruro de metileno, para obtener gel de hidróxido de aluminio recubierto con petrolato líquido ligero.

15

Cuando el gel seco de hidróxido de aluminio del ejemplo arriba indicado se reemplaza por uno o más de los antiácidos de la Tabla I dada a continuación, se prepara el correspondiente antiácido recubierto con petrolato líquido ligero.

20

Tabla I

hidroxicarbonato de aluminio
glicinato de aluminio y magnesio
carbonato de calcio
dihidroxi-aminoacetato de aluminio

25

5 aluminato de magnesio
 carbonato de magnesio
 hidróxido de magnesio
 óxido de magnesio
 trisilicato de magnesio

10 Cuando el petrolato líquido ligero del
ejemplo arriba indicado se reemplaza por los aceites
de la Tabla II dada a continuación, se prepara hidróxi-
do de aluminio recubierto con el aceite correspondien-
te.

Tabla II

15 aceite de almendra
 aceite de coco
 aceite de maíz
 aceite de semilla de algodón
 aceite de linaza refinado
 petrolato líquido ligero
 petrolato líquido pesado
20 oleína
 aceite de oliva
 aceite de palma
 aceite de cacahuete
 aceite pérsico
25 aceite de sésamo

aceite de cártamo

5 Cuando el gel seco de hidróxido de aluminio del ejemplo arriba indicado se reemplaza por uno o más de los antiácidos de la Tabla I dada arriba y el petrolato líquido ligero del ejemplo arriba indicado se reemplaza por uno de los aceites de la Tabla II dada arriba, se prepara el correspondiente antiácido recubierto con el aceite correspondiente.

10

Cuando la cantidad de aceite empleada en el ejemplo arriba indicado se varía entre 0,1% y 2% con respecto al peso del antiácido presente, se obtiene el recubrimiento correspondiente.

15

Ejemplo 2

El gel desecado recubierto resultante del Ejemplo 1 se dispersa en un vehículo acuoso con adición de los aditamentos que se indican a continuación para proporcionar una suspensión estable y agradable al paladar de la composición final.

20

Hidróxido de aluminio recubierto	5,0%
Solución de sorbita al 70%	2,0%
Aceite de menta	0,004%
Sacarina	0,0225%
25 p-Hidroxibenzoato de metilo	0,1%

p-Hidroxibenzoato de propilo	0,05%
Agua destilada	cant. sufc.

5 Cuando se reemplaza el hidróxido de aluminio recubierto del ejemplo arriba indicado por uno o más de los antiácidos recubiertos del Ejemplo 1, se obtiene la suspensión correspondiente.

Ejemplo 3

10	Gel seco de hidróxido de aluminio recubierto	50%
	Gránulos de manita	30%
	Polvo de sorbita	18%
	Aceite de menta	0,01%
	Estearato de magnesio	1,75%
	Sacarina	0,024%

15 El gel seco de hidróxido de aluminio recubierto del Ejemplo 1 se granula con una pasta de almidón al 10%, y los otros ingredientes se mezclan para producir un granulado adecuado para su compresión en tabletas masticables.

20 -----

25 Cuando el gel seco de hidróxido de aluminio recubierto del ejemplo arriba indicado se reemplaza por uno o más de los antiácidos recubiertos del Ejemplo 1, se obtiene la tableta masticable correspondiente.

Ejemplo 4

.	Gel húmedo de hidróxido de aluminio (es decir, que tiene de 9,0% a 10,5% de Al_2O_3)	25%(calculado para $Al(OH)_3$ seco)
5	Gel húmedo de hidróxido de magnesio (es decir que tiene de 20% a 23% de Mg O)	25%(calculado para $Mg(OH)_2$ seco)
10	La sílice precipitada microfina ven- dida bajo la marca comercial Quso [®] por Philadelphia Quartz Co., de Fila- delfia, Pa.	0,001%
10	Aceite de maíz	0,15%
	Polvo de sorbita	25%
	Gránulos de manita	12,5%
15	Una celulosa microcristalina vendida bajo la marca comercial Avicel [®] por FMC Corp., de Marcus Hook, Pa.	12,34%
	Aceite de menta	0,01%

Los geles húmedos de los hidróxidos de alu-
minio y de magnesio se dispersan en una cantidad mínima
de agua. El ingrediente Quso[®] y dioctil-sulfosuccina-
to de sodio se dispersan en el aceite de maíz. Esta dis-
persión en aceite de maíz se añade a los antiácidos mi-
entras que se agita enérgicamente. La suspensión espe-
sa resultante se seca por pulverización para producir
un gel desecado recubierto de aceite de maíz, el cual
se comprime luego en tabletas después de la adición de

los excipientes arriba indicados.

5 Cuando el gel húmedo de hidróxido de aluminio y el gel húmedo de hidróxido de magnesio del ejemplo arriba indicado se reemplazan por uno o más de los antiácidos de la Tabla I, Ejemplo 1, se obtiene el antiácido recubierto correspondiente, el cual puede comprimirse luego en las tabletas correspondientes.

10 Cuando el aceite de maíz del ejemplo arriba indicado se reemplaza por los aceites de la Tabla II, Ejemplo 1, se obtiene el antiácido recubierto correspondiente, el cual puede comprimirse luego para dar las tabletas correspondientes.

15 Ejemplo 5

Gel húmedo de hidróxido de aluminio	5% (calculado para $\text{Al}(\text{OH})_3$ seco)
Trisilicato de magnesio	5%
Petrolato líquido ligero	1,0%
20 El pigmento de sílice vendido bajo la marca comercial Cab-O-Sil [®] por Cabot Corp., de Boston, Mass.	0,001%
Sorbita al 70%	1,1%
Sacarina	0,0225%
25 p-Hidroxibenzoato de metilo	0,1%

p-Hidroxibenzoato de propilo	0,05%
Glicerina	2,0%
Aromatizante de imitación de vainilla	0,075%
Agua destilada	cant. sufic.

5 El gel húmedo de hidróxido de aluminio se dispersa en una cantidad mínima de agua. El ingrediente Cab-O-Sil[®] se dispersa en el petrolato líquido ligero. Esta dispersión de Cab-O-Sil[®] en petrolato líquido ligero se añade al gel húmedo de hidróxido de

10 aluminio mientras que se agita enérgicamente. El trisilicato de magnesio recubierto con petrolato líquido ligero como se describe en el Ejemplo 1 se dispersa luego en el medio acuoso, y se añaden los restantes

15 componentes para producir una suspensión suave, estable y agradable al paladar.

 Cuando el gel húmedo de hidróxido de aluminio del ejemplo arriba indicado se reemplaza por uno o más de los antiácidos de la Tabla I, Ejemplo 1, se obtiene

20 el antiácido recubierto correspondiente.

 Cuando el petrolato líquido ligero del ejemplo arriba indicado se reemplaza por los aceites de la Tabla II, Ejemplo 1, se obtienen los antiácidos recubiertos correspondientes.

25

Quando los antiácidos recubiertos arriba indicados se reemplazan por los antiácidos recubiertos de la Tabla I, Ejemplo 1, se obtienen las suspensiones correspondientes.

5	<u>Ejemplo 6</u>	
	Gel húmedo de hidróxido de aluminio	25% (calculado para $\text{Al}(\text{OH})_3$ seco)
	Gel húmedo de hidróxido de magnesio	15% (calculado para $\text{Mg}(\text{OH})_2$ seco)
10	Carbonato de calcio	3%
	Aceite de maíz	1%
	La sílice precipitada microfina vendida bajo la marca comercial Quso [®] por Philadelphia Quartz Co., de Philadelphia, Pa.	0,001%
15	Diocetil-sulfosuccinato de sodio	0,001%
	Sorbita	3,0%
	Sacarina	0,0225%
	p-Hidroxibenzoato de metilo	0,1%
20	p-Hidroxibenzoato de propilo	0,05%
	Glicerina	2%
	Aromatizante de imitación de vainilla	0,075%
	Agua destilada	cant. sufic.

25 El hidróxido de aluminio, el hidróxido de magnesio y el carbonato de calcio se dispersan en una

cantidad mínima de agua. El ingrediente Quso[®] y el dioctil-sulfosuccinato de sodio se dispersan en el aceite de maíz. Esta dispersión en aceite de maíz se añade a los antiácidos mientras que se agita enérgicamente. Se añaden los restantes compuestos para producir una suspensión suave, estable y agradable al paladar, con las características de sabor deseadas.

Cuando el gel húmedo de hidróxido de aluminio, el gel húmedo de hidróxido de magnesio y el carbonato de calcio del ejemplo arriba indicado se reemplazan por uno o más de los antiácidos de la Tabla I, Ejemplo 1, se obtiene la preparación antiácida recubierta correspondiente.

Cuando el aceite de maíz del ejemplo arriba indicado se reemplaza por los aceites de la Tabla II, Ejemplo 1, se obtienen los antiácidos recubiertos correspondientes

20 Ejemplo 7

Los ingredientes que siguen se combinan y dispersan en un vehículo acuoso con adición de los aditivos indicados, para formar una suspensión.

25 Gel húmedo de hidróxido de aluminio,
recubierto con 0,5% de aceite de
maíz

8% (calculado
para Al(OH)₃
seco)

	Gel húmedo de hidróxido de magnesio	4% (calculado para $Mg(OH)_2$ seco).
	Carbonato de calcio recubierto con 0,5% de petrolato líquido ligero	2,5%
5	Solución de sorbita, Farmacopea de los EE. UU.	0,5%
	Manita, Farmacopea de los EE.UU.	0,1%
	Aromatizante de cereza	0,03%
	Sacarina	0,05%

10 Ejemplo 8

Quando se reemplazan los ingredientes Cab-O-Sil[®] ó Quiso[®] en los ejemplos anteriores por cantidades equivalentes de bentonita o caolín micronizados, se obtienen los productos correspondientes.

15 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, el 26 de Diciembre de 1972, bajo el número 318.580, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial.

20

REIVINDICACIONES

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

25

1ª.- Un procedimiento para preparar partículas antiácidas mejoradas del tipo en el que el material antiácido se selecciona del grupo constituido por :

5 hidróxido de aluminio, hidroxicarbonato de aluminio, glicinato de aluminio y magnesio, carbonato de calcio, dihidroxi-aminoacetato de aluminio, aluminato de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y trisilicato de magnesio, cuya mejora consiste en partículas antiácidas que tienen un

10 tamaño comprendido entre 0,5 y 300 micras y que tienen sobre sí un recubrimiento de aceite no tóxico, inerte y sustancialmente insoluble en agua, seleccionándose dicho aceite del grupo constituido por: aceite de almendra, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza refinado, petrolato

15 líquido ligero, petrolato líquido pesado, oleína, aceite pérsico, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, estando comprendida la proporción de recubrimiento de aceite sobre dichas partículas antiácidas

20 entre 1:50 y 1:1000 en peso de aceite a antiácido; - procedimiento que comprende dispersar dichas partículas antiácidas en un disolvente no polar, no acuoso, y volátil para materias grasas en el cual se disuelve -

25 dicho aceite, y secar por pulverización la dispersión formada para obtener partículas antiácidas secas sus-

tancialmente recubiertas con dicho aceite.

2^a.- El procedimiento de la reivindicación 1^a, en el que el tamaño de partícula está comprendido sustancialmente entre 1 y 50 micras.

5 3^a.- El procedimiento de la reivindicación 2^a, en el que el antiácido se selecciona del grupo constituido por : hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, e hidróxido de magnesio; y el aceite se selecciona del grupo constituido por : aceite de
10 maíz, petrolato líquido ligero, petrolato líquido pesado, oleína, aceite de oliva, aceite de cacahue
te y aceite de soja.

4^a.- El procedimiento de la reivindicación 3^a, en el que el aceite es aceite de maíz.

15 5^a.- El procedimiento de la reivindicación 3^a, en el que el aceite es petrolato líquido ligero.

6^a.- El procedimiento de la reivindicación 3^a, en el que el aceite es petrolato líquido pesado.

20 7^a.- El procedimiento de la reivindicación 1^a, en el que dichas partículas antiácidas recubier
tas de aceite se mezclan con excipientes adicionales y se comprimen para convertirlas en una tableta
farmacéutica masticable.

25 8^a.- El procedimiento de la reivindicación 7^a, en el que el tamaño de partícula está comprendido

sustancialmente entre 1 y 50 micras.

5 9^a.- El procedimiento de la reivindicación 8^a,
en el que el antiácido se selecciona del grupo cons-
tituído por : hidróxido de aluminio, carbonato de
calcio, e hidróxido de magnesio; y el aceite se se-
lecciona del grupo constituído por : aceite de maíz,
petrolato líquido ligero, petrolato líquido pesado,
oleína, aceite de oliva, aceite de cacahuete y acei-
te de soja.

10 10^a.- El procedimiento de la reivindicación 9^a,
en el que el aceite es aceite de maíz.

11^a.- El procedimiento de la reivindicación 9^a,
en el que el aceite es petrolato líquido ligero.

15 12^a.- El procedimiento de la reivindicación 9^a,
en el que el aceite es petrolato líquido pesado.

13^a.- El procedimiento de la reivindicación 1^a,
en el que dichas partículas antiácidas recubiertas
de aceite se suspenden con excipientes adicionales
en una suspensión farmacéutica.

20 14^a.- El procedimiento de la reivindicación -
13^a, en el que el tamaño de partícula está compendi-
do sustancialmente entre 1 y 50 micras.

25 15^a.- El procedimiento de la reivindicación -
14^a, en el que el antiácido se selecciona del grupo
constituído por : hidróxido de aluminio, carbonato

de calcio, e hidróxido de magnesio; y el aceite se
selecciona del grupo constituido por : aceite de
maíz, petrolato líquido ligero, petrolato líquido
pesado, oleína, aceite de oliva, aceite de cacahue
te y aceite de soja.

5

16^a.- El procedimiento de la reivindicación
15^a, en el que el aceite es aceite de maíz.

17^a.- El procedimiento de la reivindicación
15^a, en el que el aceite es petrolato líquido lige-
ro.

10

18^a.- El procedimiento de la reivindicación
15^a, en el que el aceite es petrolato líquido pesa-
do.

19^a.- Un procedimiento para preparar partí-
culas antiácidas mejoradas.

15

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

Esta Memoria consta de treinta hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

20

Madrid,
P.A.

- 3 NOV. 1975

Alberto de Elizaburu
Por Poder.

