



303 436

DON. RICARDO ESPINO GALERA, de nacionalidad Española, residente en Madrid Avenida del Generalísimo nº 84, solicita autorización para el registro de una Patente de Invención por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPRIMIDOS DE RAPIDA DISGREGACION".-

.....

MEMORIA

5 La generalidad de los comprimidos efervescentes que se presentan en la actualidad en la industria farmacéutica, consisten en una mezcla seca de ácido y base orgánica, con características semejantes a las que habitualmente se han definido para la preparación de bebidas gaseosas. Se basan, por tanto, primordialmente en la presencia del cítrico y del bicarbonato, que entra en reacción en contacto con el agua.-

10 Este método, en sí lógico para una efervescencia con productos estables, presenta severos inconvenientes, cuando el producto que acompaña a estos preparados no tienen tal estabilidad y ha de conservarse con procedimientos de garantía absoluta se - quedad por un lado, y de imposibilidad de reacción con el medio efervescente.- De ello se deduce que los comprimidos efervescentes que se preparan con estas mezclas, por lo demás idóneas, como decimos, resultan transformarse con el tiempo, en general, originando una lentitud grande en su disgregación o, lo que es peor una inestabilidad cierta.-

15 Esta lentitud grande en la disgregación supone, por otra parte, la desventaja de que si el cuerpo activo que se quiere incorporar al ingrediente tiene en el agua una estabilidad

20



303436

relativa puede alterarse en el transcurso del tiempo, que pasa durante la disgregacion. Es, por tanto, de gran importancia la obtencion de comprimidos en que se consiga una disgregacion regular y rapidisima y que, por otra parte, en esta disgregacion no se produzca interferencias entre los preparados actuantes de la efervescencias y el preparado activo que se encuentra en ellos, por ejemplo, una vitamina o una sal de actividad sobre vesicula biliar.

El procedimiento que hoy se presenta y es el objeto de la Patente de Invencion que se solicita, es sencillamente un proceder que conduce a la obtencion de comprimidos idoneos regulares efervescentes, con gran rapidez en el proceso de disgregacion y que, por otra parte, tiene una notable estabilidad, con lo que, con un secante habitual pueden mantenerse durante varios meses con estabilidad de la sustancia activa, aunque esta sea altamente sensible a la humedad.

PROCEDIMIENTO.-

DESCRIPCION DEL PROCESO.-

El proceso general de valoracion se subdivide en las tres fases siguientes:

1ª.- Preparacion de la fraccion acida.-

2ª.- Preparacion de la fraccion basica y subdivisiones de la misma para la preparacion de las Mezclas "A" y "B".

3ª.- Reunion de las fracciones acidas y basicas y mezclas "A" y "B" para obtener la mezcla final.-

PREPARACION DE LA FRACCION ACIDA.-

OPERACION.-I.-

El producto activo, con los excipientes entre los que se ha de incluir un acido mineral organico con acidez mineral libre superior al 10 % de su peso molecular, son pasados aisladamente a traves de un tamiz T-100.-



303436

OPERACION.-2.-

Una vez tamizados los anteriores productos se pesan en cantidades adecuadas, de acuerdo con un esquema de fabricacion y se introducen en una mezcladora en "UVE" de capacidad suficiente (teniendo la precaucion de que el producto al entrar en ella no se presente en forma de grumos). Se mezclara el tiempo suficiente para una mezcla total y homogenea.- El tiempo de mezcla oscila alrededor de 20 minutos.-

OPERACION.-3.-

Cantidades adecuadas de colorantes, si asi se desea, agua, edulcorante natural y alcohol isopropilico se mezclan hasta obtener una perfecta solucion. El proceso empleado es el de efectuar previamente la disolucion del colorante en agua, pasandose posteriormente por un papel de filtro; se añaden despues las cantidades requeridas de azucar y alcohol isopropilico y el conjunto se pasa por un tamiz T-100.-

OPERACION.-4.-

Se precede a continuacion a efectuar el amasado de la mezcla obtenida en la operacion nº 2, previa adicion de la solucion obtenida en la operacion nº 3.- El tipo apropiada de amasadora es la de doble hlice con ejes horizontales y girando a 37 y 47 revoluciones por minuto aproximadamente.- El tiempo de amasado es de 30 minutos.-

OPERACION.-5.-

La masa obtenida en la operacion anterior se pasa a traves de un granulador.- El tipo empleado es el Fitzmill y puede realizarse con otro que de resultados semejantes.- Debe utilizarse una velocidad lenta.-

OPERACION.-6.-

El granulado obtenido anteriormente se pasa a la operacion



303436

85
90
95
secado. El granulado debe ser extendido en bandejas, obteniéndose previamente un secado al aire ambiente del orden de 30° durante 6-8 horas. - El secado propiamente dicho se efectua en secaderos automaticos de leche fluido. La carga del deposito de plastico se realiza, teniendo la precaucion de pasar al granulado, que ya ha sido aireado, por un tamiz del 16, al objeto de eliminacion de grumos. - El proceso de secado consta de dos partes; Una de duracion variable a temperatura de 40° con aire de circulacion graduado al minimo necesario que permita un eficaz movimiento del granulado en el deposito; terminada esta primera fase de secado debe ser extraido del deposito y pasado por un tamiz del 16 al objeto de acabar con la eventual formacion de grumos. - Otra de duracion de una hora, a la temperatura de 60°, en la que el paso del aire deber ser ligeramente aumentado. - Terminada la segunda fase del secado se extrae muestra para que se determine la humedad resultante que deber ser siempre inferior a 0.20 %.

OPERACION.-7.-

100
El granulado se ha de almacenar en recipientes hermeticos y provisto del correspondiente desecante, ya que a partir de ese momento es esencial el mantenimiento de la humedad en valores muy bajos.

105
PREPARACION DE LA FRACCION BASICA.-

OPERACION.-1.-

Los componente edulcorantes sinteticos y basicos son pasados por un tamiz T-100 efectuandose el proceso igual que en la operacion 1 de la fraccion acida.



303436

110

OPERACION.- 2.-

Los anteriores productos pesados en cantidades adecuadas, se ajustan a un proceso semejante el descrito para la operacion 2 de la fraccion acida.-

115

OPERACION.- 3.-

Cantidades proporcionales a las estimadas como necesarias para formar una solucion, se tratan siguiendo el mismo proceso indicado en la operacion 3 de la fraccion acida.-

120

OPERACION.- 4.-

La mezcla y solucion obtenida en la operacion 2 y 3, arriba citadas, son amasadas siguiendo para ello el mismo procedimiento que en la operacion 4 de la fraccion acida.-

125

OPERACION.- 5.-

El proceso de granulado es semejante en todo al descrito en la operacion 5 de la fraccion acida.-

130

OPERACION.- 6.-

La operacion de secado es tambien en todo semejante a la descrita en la operacion 6 para el secado de la fraccion acida.-

OPERACION.- 7.-

Igual que se hace con la fraccion acida en la operacion 7 se procede ahora a una homogeneizacion de la fraccion basica, haciendo pasar el granulado seco por un tamiz T-30.-

135

PREPARACION DE LA MEZCLA.- "A"

Los granulados secos basicos obtenidos en la operacion 7, correspondientes se dividen en tres partes: la primera para ser empleada en la mezcla final, tal cual ha sido obtenidas; la segunda para la obtencion de la mezcla "A" y la tercera para la obtencion de la mezcla "B".-

OPERACION.- 8.-



303436

Se tamizan el neutralizante y el lubricante con tamiz T-150.-

140

OPERACION.- 9.-

Cantidades adecuadas de las sustancias tratadas en la Operacion 8, como del granulado obtenido en la operacion 7 de la fraccion basica son mezclados en una mezcladora en "UVE" siguiendo para ello el siguiente proceso: neutralizante y lubricante mezclados previamente de una manera ligera (pocos minutos) con objeto de obtener una inicial uniformidad. Esta mezcla previa es pasada por el tamiz T-16 y, posteriormente, dispuesta en el interior de una mezcladora en "UVE", en la que se adiciona la cantidad correspondiente del granulado basico, teniendose en funcionamiento la mezcladora durante un tiempo de 10 minutos.

145

150

PREPARACION DE LA MEZCLA "B".-

OPERACION 10.-

Se tamiza una esencia en tamiz T-150

155

OPERACION 11.-

Se efectua una mezcla muy ligera de esencia con el peso doble de ella del granulado basico, tamizandose esta mezcla previa por un tamiz T-16.-Las mezclas obtenidas se introducen en una mezcladora "UVE" a la que se adiciona el resto del granulado basico.-

160

MEZCLA FINAL.-

OPERACION 12.-

Cantidades adecuadas de granulado acido y mezcla "A" y granulado basico y mezcla "B" se introducen en el interior de un mezclador en "UVE" en el que se mantienen durante 20 minutos. Transcurridos estos se incorpora la mezcla "A" manteniendose en conjunto la rotacion durante 10 minutos mas.-

165



303436

COMPRESION, ENVASADO Y CONFECCION.-

OPERACION 13°

170 La mezcla final obtenida en la anterior operacion pasaya alimentar la maquina de comprimir. Los comprimidos obtenidos deben tener características fijas.-

OPERACION 14°

175 Los comprimidos obtenidos deben pasar directamente y todavia en el interior de la zona de ambiente acondicionado a las cabinas de envasado.- El interior de dichas cabinas estara acondicionado a una humedad relativa en su interior que no debe pasar de un valor de 10%.- Los operarios que realizan el envasado estan situados en el exterior de las cabinas manipulando los comprimidos a traves de oportunos manguitos y guantes de goma. En dichas cabinas se realiza la colocacion y seleccion de comprimidos.- Cada cabina de envasado deber tener una pequeña puerta de entrada que en contacto con la camara de comprimir de acceso a los comprimidos y un sax en su puerta que permita el acceso a la cabina del papel de envolver y los restantes elementos de proteccion.-

180

185

OPERACION 15°.-

Los tubos rellenos y cerrados se conducen a su preparacion final.

190 Para la comprension se debe tener mucho cuidado en mantener el valor de humedad y temperatura dentro del limite riguroso.- El grado higrometrico no debe sobrepasar del 17 al 20 % y la temperatura de 23 a 25 ° C.. Se utilizaran maquinas de comprimir adecuadas con punzones especiales, lubricados en la parte inferior de la matriz, asi como en la camara de comprension, recubriendo el punzon inferior adecuadamente. Todo el proceso ha de ser realizado en acondicionado de aire, elemento fundamental para mantener un

195



303430

200 grado higrometrico y una temperatura adecuada. Los valores que se han dado del 17 al 20 % de humedad relativa y de 23 a 25 ° C. en la zona de compresion son estrictos. — En las cabinas no debe pasar del 10%. — La camara de maquina de la instalacion debe estar al lado de una zona acondicionada para simplificar el problema de transporte de aire acondicionado. —

VENTAJAS DE ESTE PROCEDIMIENTO SOBRE LOS EXISTENTES. —

205 La ventaja fundamental que se encuentra en el proceso descrito sobre los metodos habitualmente al uso es bien manifiesta. Con este procedimiento obtenemos comprimidos que dan lugar a una disgregacion en un tiempo inferior a 40"; disgregacion regular y que, ademas, permite la presencia de cuerpos sumamente inestables en el agua, como puede ser el clorhidrato de aneurina, determinados derivados del Sorbitol ect ect. —

210 Per otra parte, este sistema de preparacion permite la incorporacion de esencias adecuadas que, como correctores del medicamento activo hacen que el mismo se pueda transformar en un sistema agradable de medicacion, objetivo que persigue de modo reiterado la ciencia farmaceutica. —

INNOVACIONES. —

220 La base fundamental de la innovacion de este procedimiento, independientemente del cuidado y detalle en los distintos procesos de la manufacturacion que se realizan en el mismo y en la categorizacion de los distintos elementos de trabajo que se producen en las complicadas y sucesivas fases, reside en la invencion o descubrimiento de que sales acidas minerales o sales organicas de acidos minerales con un contenido en acido mineral libre superior al 10% de su peso molecular, reduce y regulariza la velocidad de disgregacion de comprimidos efervescentes de manera altamente



303436

230 significativa y en relativa proporcion a la concentracion del
citado acido mineral libre . Experimentalmente, se comprueba
en ensayos de comprimidos tipo efervescentes que, adicionan-
doles clorhidrato de tiamina y siguiendo la pauta de fabrica-
cion mas arriba descrita, se consigue una reduccion en la velo-
cidad de disgregacion de 176 a 103". Si se repite el mismo en-
sayo utilizando clorhidrate de glicina en proporcion de 1.5%
como agente disgregante, clorhidrate que contiene un 32,6 %
de acido mineral libre, se produce una reduccion de 176" a 40"

235 Este hecho constituye un metodo de valor incalculable,
ya que, incluso, es posible la utilizacion , en ciertas ocasiones
del mismo agente activo terapeutico como agente de disgregacion

REIVINDICACIONES.-

240 Los puntos nuevos que se reivindican en la presente me-
moria de Patente de Invencion son los siguientes:

245 1ª REIVINDICACION.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COM-
PRIMIDOS DE RAPIDA DISGREGACION, el cual se caracteriza por la
preparacion de la fraccion acida la cual se lleva a acabe de la
siguiente manera: el producto activo, con los excipientes, entre
los que se ha de incluir un acido organico, con acidez mineral
superior al 10% de su peso molecular, son pasados aisladamente
a traves de un tamiz T-100.-Una vez tamizados los anteriores
250 productos, se introducen en una mezcladora "UVE", se mezclaran
el tiempo suficiente para una mezcla total y homogenea per es-
pacio de 20 minutos.-Cantidades adecuadas de colorante, agua,
edulcorante natural y alcohol isopropilico se mezclan y el
conjunto se pasa por un tamiz T-100.- Se procede al amasado de
la mezcla, en maquinas de doble helice y ejes horizontales y con



255 un numero de revoluciones 37 a 47 por minutos y con un tiempo de duracion de 30 minutos.-Posteriormente se pasa la mezcla por un granulador a una velocidad lenta.-Despues se pasa a la operacion del secado,extiende la mezcla en bandejas con aire ambiente de 30° durante 6-8 horas.-Haciendo pasar el granulado por un
260 tamiz del 16,sometiendolo a corrientes de aire de circulacion de 40°, para pasarlo nuevamente por un tamiz de 16 y someterlo nuevamente a la temperatura de 60° en el que el paso del aire debe ser ligeramente aumentado.- Hasta conseguir que la humedad sea siempre inferior a 0.20 % y proceder a depositarlos en recipientes hermeticos y provistos del correspondiente desecante
265 para el mantenimiento de la humedad en valores bajos.-

270 2°.- REIVINDICACION.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR COMPRIMIDOS DE RAPIDA DISGREGACION,que ademas de la reivindicacion anterior se caracteriza , porque la segunda fase esta constituida por la preparacion de la fraccion basica, la cual se lleva a cabo con los componentes edulcorantes-sinteticos y basicos que son pasados por un tamiz T-100,siguiendo un proceso de amase, homogenizacion,tamizado, secado , lo mismo que en la preparacion de la fraccion acida haciendo pasar el granulado finalmente obtenido por un tamiz T-30.-
275

280 3°.- REIVINDICACION.- U N PROCEDIMIENTO DE PREPARAR COMPRIMIDOS DE RAPIDA DISGREGACION, que ademas de las reivindicaciones anteriores se caracteriza,porque la tercera fase esta constituida por la preparacion de la mezcla que vamos a denominar "A" la cual se lleva a cabo, tamizando el neutralizante y el lubricante con un tamiz T-150 y cantidades adecuadas de estos productos son mezclados en una mezcladora "UVE" con el producto obtenido en la fraccion acida,efectuandose esta mezcla pri-



285 mere de una manera muy ligera y pasada esta mezcla por un tamiz T-16, se le mezcla el granulado basico y en mezcladora "UVE" se tiene en funcionamiento durante 10 minutos.--

290 4*.- REIVINDICACION.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR COMPRIMIDOS DE RAPIDA DISGREGACION, que ademas de las reivindicaciones anteriores se caracteriza porque la cuarta fase esta constituida por la preparacion de la mezcla que vamos a denominar "B" la cual se lleva a cabo, tamizando una esencia en tamiz T-150, y efectuandose una mezcla muy ligera de esencia con el peso doble de ella del granulado basico tamizandose esta mezcla por un tamiz T-16 y la mezcla obtenida se mezclan en mezcladora "UVE" y se adiciona el resto del granulado basico.--

295 5*.- REIVINDICACION.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR COMPRIMIDOS DE RAPIDA DISGREGACION, que ademas de las reivindicaciones anteriores se caracteriza porque la quinta fase esta constituida, por el proceso de comprension, envasado y confeccion el cual se lleva a cabo de la siguiente manera, la mezcla obtenida en la fase anterior pasa a la maquina de comprimir y de ella sin perder las caracteristicas del medio ambiente a las cabinas del envasado acondicionadas a una humedad relativa de un valor de 10% .--En la operacion de comprension el grado higrometrico no debe sobrepasar del 17 al 20 % y la temperatura mantenerse entre los 23 y 25 ° C. Siendo fundamental en estas pperaciones mantener los valores de temperaturas antes señalados y la humedad en los terminos extremos, ya que estos son estrictos, debe existir un acondicionamiento de aire que regularice y mantenga la temperatura y humedad.--

300.-

305

310



— 12 —

303436

6*.- REIVINDICACION.- PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPRIMIDOS
DE RAPIDA DISGREGACION.-

La presente memoria de Patente de Invencion consta de doce ho-
jas escritas a maquina a dos espacios y por una sola cara con un to-
tal de trescientas catorce lineas.-

Madrid 25 de Agosto 1964

El Agente Oficial.-