

386428

386428



Int. Cl.: A61K

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

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-
dad alemana, domiciliada en Mannheim-Waldhof,
(Alemania); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRE-
PARACION DE TABLETAS EFERVESCENTES Y POLVOS
EFERVESCENTES SOLUBLES EN AGUA CON LIBERA-
CION DEL DIOXIDO DE CARBONO".

-----ooo000ooo-----

Objeto del presente invento es un procedimiento
para la preparación de tabletas efervescentes y polvos efer-
vescentes solubles en agua con liberación de dióxido de car-
bono, que constan de un carbonato y/o bicarbonato de metal
5 alcalino o alcalino-térreo y de una sustancia ácida sólida,
y un procedimiento para su preparación.

Los polvos efervescentes y las tabletas efervescen-
tes son utilizadas desde hace mucho tiempo para la producción
de limonadas efervescentes. En los últimos tiempos las table-
10 tas efervescentes han encontrado múltiple acceso en la farma-
cia, dado que hacen posible una disolución rápida y cómoda de



5 preparados medicinales (agentes aliviadores del dolor, preparados vitamínicos y similares) en agua, leche o bebidas similares. Para la preparación de tabletas efervescentes, se mezclan usualmente carbonato de sodio o bicarbonato de sodio, ácidos orgánicos sólidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido málico, ácido fumárico o ácido tartárico), azúcares, sustancias saporíferas, aromáticas y colorantes en estado seco, y se comprimen para formar tabletas. Para la preparación de tales preparados medicinales solubles con liberación de dióxido de carbono, 10 las sustancias activas son añadidas bien directamente en el proceso de mezcla arriba indicado o bien son mezcladas previamente de antemano con uno de los otros componentes. Si una de tales tabletas es vertida en agua, el carbonato bajo la acción del ácido forma grandes cantidades de dióxido de carbono, con 15 lo cual se acelera la descomposición o disgregación de las tabletas y la disolución de los restantes componentes.

20 Por causa del intenso efecto de agitación de las burbujas gaseosas, son suspendidas eventualmente sustancias activas difícilmente solubles. También en la industria cosmética se utilizan mezclas solubles con liberación de dióxido de carbono, por ejemplo en la forma de tabletas de baño, para la repartición y disolución más rápida de sustancias.

25 Aunque el principio de las mezclas efervescentes ya es conocido desde hace largo tiempo, no se pudo encontrar hasta ahora ninguna mezcla suficientemente estable frente a la humedad del aire. Dado que en la reacción de los carbonatos



alcalinos o alcalino-térreos con la sustancia ácida sólida se libera además del dióxido de carbono, también agua, son suficientes vestigios de agua para iniciar la reacción y entonces hacer continuar la reacción total o parcial de la mezcla. Con el fin de excluir esta humedad que inicia el proceso, se han efectuado hasta ahora toda una serie de propuestas insatisfactorias.

Así, se encuentra en Ritschel, "Die Tablette", Verlag Kantor, Aulendorf, en Württemberg, 1966, páginas 48-49, que bien los componentes ácidos y básicos pueden ser granulados en húmedo de modo separado y pueden ser convertidos en tabletas después de cuidadoso secado con adición de agentes lubricantes, permaneciendo espacialmente separados los componentes, o bien los componentes pueden ser calentados conjuntamente en recipientes de grageado, hasta que el ácido utilizado libere su agua de cristalización y a continuación la mezcla es secada con rapidez en estufas de secado en vacío. En ambos casos ha de cuidarse de que ni el granulado ni las tabletas acabadas puedan absorber humedad. La humedad relativa del aire de los espacios o cámaras de preparación y de envasado debe encontrarse por lo tanto entre 20 y 25%.

Además, se ha propuesto añadir agentes fijadores de agua, tales como sulfato de sodio anhidro, carbonato de sodio anhidro o citrato trisódico. De acuerdo con la patente belga número 682.873 se utiliza una mezcla fijadora de agua a base de ácido cítrico y sus sales mono-, di- y tri-sódicas, que se obtiene bajo condiciones especiales.



5 Todos los intentos citados de compensar la influencia de la humedad del aire, permanecieron insatisfactorios, dado que el agua absorbida por el componente ácido o por el agente secante añadido, incluso aunque esté fijada en forma de agua de cristalización, puede iniciar el desprendimiento de dióxido de carbono.

10 La misión de acuerdo con el invento, de preparar tabletas efervescentes y polvos efervescentes que sean estables frente al aire húmedo normal, pudo ser resuelto de modo sorprendente utilizando, en calidad de componente ácido, dihidrógeno- citrato sódico puro, por ejemplo "dihidrógeno citrato sódico, anhidro, de calidad para alimentos" de la firma Dr. Paul Lohmann, 3254 Emmerthal, República Federal Alemana, mientras que todos los otros componentes de las mezclas efervescentes usuales pueden ser tomados en estado inalterado.

15 El dihidrógenocitrato sódico puro no es higroscópico bajo condiciones normales e incluso con 80% de humedad relativa del aire y a 40°C no absorbe nada de agua. Las mezclas efervescentes, que con preparados de acuerdo con el invento, son sorprendentemente estables incluso bajo condiciones tropicales, y únicamente deben ser protegidas contra el agua de condensación.

20 El procedimiento de acuerdo con el invento para la preparación de tabletas efervescentes y de polvos efervescentes está caracterizado, según ello, porque en calidad de sustancia ácida sólida se utiliza dihidrógeno-citrato sódico.



La preparación de las tabletas efervescentes de acuerdo con el invento se simplifica, en comparación con los procedimientos hasta ahora conocidos, por el hecho de que no son necesarios ni los espacios de preparación especialmente climatizados, ni la adición de agentes secantes durante el mezclado de los componentes.

Para la mezcla de acuerdo con el invento a base de carbonato y/o bicarbonato de metal alcalino y/o alcalino-térreo y dihidrógeno-citrato de sodio se pueden utilizar como aditivos todas las sustancias usuales para la preparación de mezclas efervescentes, siempre que por su lado no sean higroscópicas y de este modo pudieran desvirtuar nuevamente la ventaja de acuerdo con el invento. Así, por ejemplo, para la preparación de limonadas de frutas, se pueden añadir azúcares o sustancias edulcorantes, sustancias saporíferas, aromatizantes o perfumes y colorantes naturales y/o sintéticos. Para la producción de preparados medicinales se pueden agregar a la mezcla efervescentes de acuerdo con el invento prácticamente todos los medicamentos solubles o suspendibles que han de ser aplicados oralmente, siempre que no posean un sabor demasiado desagradable. Un sabor acompañante perturbador del medicamento puede ser ampliamente enmascarado, no obstante, en muchos casos por adición de sustancias edulcorantes y saporíferas, tal como se utilizan también en la preparación de limonadas.

La forma preferida de la mezcla de acuerdo con el invento es la de tabletas efervescentes. Para la preparación



de las tabletas los componentes son mezclados en forma de polvo fino y son convertidas en tabletas con adición de agentes lubricantes, tales como por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona o gelatinas. No obstante, también puede granularse en húmedo y secar separadamente primero los componentes ácidos y básicos y las sustancias adicionales, y luego mezclar los gránulos y comprimirlos para formar tabletas. El último método es especialmente ventajoso cuando las sustancias aditivas son sensibles frente a los ácidos y a los álcalis en el caso de largo almacenamiento.

En los siguientes ejemplos se explica con más detalle el invento.

EJEMPLO 1

224 g de dihidrógenocitrato sódico cristalizado son mezclados homogéneamente en un mezclador apropiado con 168 g de bicarbonato de sodio a la temperatura ambiente y con una humedad relativa del aire usual de 40-50%. Después de ser envasada en bolsas de polietileno la mezcla permanece inalterada durante varios meses. Al incorporarse en agua, la mezcla se disuelve en corto tiempo de modo total con intenso desprendimiento de dióxido de carbono.

EJEMPLO 2

141 kg de dihidrógeno-citrato sódico son granulados con una solución de 14,4 kg de polietilenglicol 6000 en 30 litros de agua desmineralizada (tamizado en húmedo: 1,9 mm



de anchura de mallas; tamizado en seco: 1,2 mm de anchura de malla). El granulado, después del tamizado en húmedo es secado a 40°C en la estufa de secado. Paralelamente se granulan 23,5 kg de bicarbonato sódico y 70,5 kg de bicarbonato potásico con una solución de 0,59 kg de sacarina y 7,0 kg de polietilenglicol en 6,5 litros de agua desmineralizada. El tamizado y el secado tienen lugar tal como se indica arriba. Los dos granulados son mezclados conjuntamente con 4,7 kg de aroma de limón, 2,3 kg de aroma de naranja y 4,7 kg de aroma de manzanas y son comprimidos para formar tabletas con un peso de 2,0 g. Las tabletas para limonadas así preparadas tienen una dureza de 10-14 kp (ensayo de dureza de acuerdo con Stokes), y el contenido de agua asciende a aproximadamente 0,2% (de acuerdo con Karl Fischer). El tiempo de disgregación es de 1-2 minutos. Las tabletas están totalmente inalteradas después de un almacenamiento durante 6 meses en recipiente cerrado.

EJEMPLO 3

140,0 kg de dihidrógeno-citrato sódico y 30,0 kg de ácido acetilsalicílico son humedecidos con una solución de 15,0 kg de polietilenglicol 6000 en 30 litros de agua y son granulados y secados de acuerdo con el Ejemplo 2. 125 kg de bicarbonato sódico son mezclados con los gránulos y a partir de la mezcla se comprimen tabletas con un peso de 2,5 g. Estas se corresponden en cuanto a la dureza, al contenido de agua, al tiempo de disgregación y a la capacidad de al-

386.428

386428



macenamiento con las tabletas de acuerdo con el Ejemplo 2.

EJEMPLO 4

140 kg de granulado de acuerdo con el Ejemplo 3
son mezclados con 75 kg de carbonato de calcio y son compri-
5 midos de acuerdo con el Ejemplo 3 para formar tabletas con
un peso de 2 g. Las tabletas se disgregan con algo mayor de
lentitud que las del Ejemplo 3.

EJEMPLO 5

141,0 kg de dihidrógeno-citrato sódico y 134 kg
10 de ácido L-ascórbico (Vitamina C) son granulados con una
solución de 15 kg de polietilenglicol 6000 en 30 litros de
agua desmineralizada. El granulado es secado en la estufa
de secado a 40°C y es mezclado con un granulado preparado
según el Ejemplo 2 de bicarbonato sódico y 7 kg de sustan-
15 cia aromática y es comprimido para formar tabletas con un
peso de 3,0 g. Las tabletas aptas para el almacenamiento
así obtenidas contienen en cada caso 1,0 g de vitamina C.

-----N O T A-----

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

20 1.- Procedimiento para la preparación de tabletas
efervescentes y polvos efervescentes solubles en agua con li-
beración de dióxido de carbono, caracterizado porque se mez-



cla a temperatura ambiente y con 40 a 50% de humedad del aire, un carbonato y/o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo con dihidrogenocitrato sódico puro.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se agregan adicionalmente sustancias saporíferas, sustancias aromáticas y colorantes, tal como se utilizan por ejemplo para la preparación de limonadas.

10 3.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se agregan adicionalmente medicamentos solubles o suspendibles, que han de ser aplicados oralmente.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se agregan adicionalmente vitaminas solubles o suspendibles, que han de ser aplicadas oralmente.

15 5.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los componentes, separadamente, son granulados en húmedo con adición de un aglutinante, son secados, los granulados son mezclados y son comprimidos de manera usual para formar tabletas.

20 6.- "Procedimiento para la preparación de tabletas efervescentes y polvos efervescentes solubles en agua con liberación de dióxido de carbono".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 de Diciembre 1970