

401283



401283

PATENTE DE INVENCION

Ref: Cas. 1+2-0/4263.

Int. Cl.²: A 47 J

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la fabricación de comprimidos efervescentes.

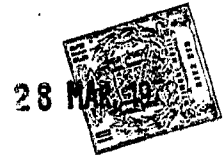
=====

Solicitante SOCIETE FRANCAISE DE DEVELOPPEMENT ET DE RECHERCHE (SOFRADER), entidad francesa, residente en 3, rue Moncey, 75-Paris 9e, Francia.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la fabricación de comprimidos efervescentes que contienen:

- a) un medicamento, principalmente el ácido acetilsalicílico o el paracetamol, eventualmente en
- 5.



asociación con el ácido ascórbico,

b) una mezcla efervescente constituida, por una parte, por un carbonato o bicarbonato alcalino, por otra parte, por un ácido policarboxílico alifático o una sal alcalina ácida de dicho ácido,

5.

c) eventualmente ingredientes usuales tales como aglutinantes, edulcorantes, perfumes, colorantes...

La fabricación clásica de comprimidos efervescentes comprende esencialmente las siguientes operaciones:

10.

a) la preparación de la mezcla efervescente;

b) la preparación de la mezcla activa que contiene el medicamento;

c) la reunión de estas dos mezclas en una mezcla final y la elaboración a comprimidos de esta última.

15.

Más particularmente, en esta fabricación clásica se prepara la mezcla efervescente mezclando en seco el bicarbonato alcalino con el ácido policarboxílico alifático en forma pulverulenta y se vaporiza sobre la mezcla obtenida una cantidad variable de agua para granularla; los granos obtenidos se secan en capa delgada sobre cañizos en la estufa durante un tiempo variable de 2 a 3 horas según el contenido en humedad relativa en el interior de esta estufa.

20.

La mezcla efervescente obtenida se añade entonces a la mezcla activa y a continuación se seca de nuevo en capa delgada sobre cañizos en la estufa durante 11 horas y finalmente se elabora a comprimidos.

25.

Ahora bien, la solicitante ha comprobado que en el transcurso de la granulación de la mezcla efervescente por humidificación, esta mezcla es la base de una reac-

30.

401283



- 3 -

5. ción química entre el ácido y el bicarbonato con desprendimiento de gas carbónico que produce el hinchamiento de los granos y con formación de agua que acelera aun mas la citada reacción. Así pues, es absolutamente necesario bloquear esta reacción química lo mas pronto posible con el fin de limitar la degradación de la mezcla efervescente.

10. El procedimiento mejorado según la invención comprende la granulación de la mezcla efervescente que contiene, eventualmente, el medicamento, en tres fases principales:

15. 1.- La humidificación efectuada en la mezcla efervescente, que contiene eventualmente el medicamento, o de uno de los constituyentes de la citada mezcla, por una cantidad de agua inferior al 1 %, en peso, con relación al bicarbonato alcalino, para iniciar la reacción química entre el bicarbonato alcalino y el ácido cítrico en presencia de humedad con desprendimiento de gas carbónico y formación de agua;

20. 2.- El presecado de la mezcla humidificada, en lecho fluido, por aire caliente, cuya temperatura no sobrepase los 60°C y cuyo contenido en humedad no sobrepase los 5 g por m³, por una secuencia de operaciones breves de secado de 4 a 8 mm cada una, haciendo variar la velocidad de flujo del aire de secado en cada operación, desde un máximo de 6-8 m/s aproximadamente hasta 0 m/s al final de la citada operación, con el fin de bloquear la reacción química;

25. 3.- El secado final de la mezcla granulada en lecho fluido por aire caliente, cuya temperatura no sobrepasa

30.



- se los 60°C y cuyo contenido en humedad no sobrepase los 5 g/m³ a la velocidad máxima de flujo del aire de secado hasta que el contenido residual en agua de los granulados sea inferior al 0,25 % en peso, y preferentemente, comprendido entre 0,05 y 0,15 %.
- 5.

- De una manera general, la duración global del presecado y del secado final es de 25 a 30 mn aproximadamente (mientras que en el procedimiento clásico, la duración de secado de la mezcla efervescente es de 11 horas aproximadamente) de forma que la reacción química queda bloqueada rápidamente.
- 10.

- La mezcla efervescente así obtenida se reúne entonces con la mezcla activa preparada a parte, y la mezcla final se elabora directamente a comprimidos, sin que sea necesario secarla de nuevo. El comprimido obtenido se disuelve rápidamente en agua (40 s a 1 mn).
- 15.

La invención se ilustra por los ejemplos siguientes, no limitativos.

EJEMPLO 1

20. En este ejemplo, se describe la fabricación de los comprimidos efervescentes de Aspirina vitaminada, según la fórmula siguiente:

Fórmula de un comprimido efervescente de 3,50 g

| | | |
|-----|------------------------|---------|
| 25. | Acido acetilsalicílico | 0,330 g |
| | Acido ascórbico | 0,200 g |
| | Glicocola | 0,100 g |
| | Bicarbonato sódico | 1,743 g |
| | Acido cítrico anhidro | 1,079 g |
| | Benzoato sódico | 0,048 g |

30. En primer lugar se prepara la mezcla efervescente

401283 23 MAR



como sigue, a partir de los ingredientes siguientes:

| | |
|-------------------------|------------|
| Glicocola (aglutinante) | 7,500 Kg |
| Bicarbonato sódico | 130,725 Kg |
| Acido cítrico anhidro | 80,925 Kg |

5. estos ingredientes se han pasado previamente por el tamiz de 2 mm de abertura de malla.

En un mezclador "Lodige FKM 600 D" equipado con paletas antidepósito, se introduce bicarbonato sódico y se pone en marcha el aparato durante 1 mn, a continuación se pulverizan 1.125 ml de agua desmineralizada; a continuación, se detiene el mezclador y se vierte el ácido cítrico y la glicocola y a continuación se vuelve a poner el aparato en marcha durante 3 mn. La mezcla pulverulenta se vuelve compacta. Se la evacua a un carro y se la seca.

10.

15.

El secadero utilizado a este efecto está representado esquemáticamente en la figura única del dibujo adjunto.

20.

El procedimiento de trabajo de dicho secadero consiste en secar el granulado en lecho fluido haciéndole atravesar por un torbellino de aire caliente tratado higrométricamente de tal forma que el producto quede suspendido en el recinto. La corriente de aire necesaria se produce por una turbina 1 incorporada en la parte superior del aparato y acoplada directamente a un motor de arrastre 2.

25.

El aire aspirado del exterior es admitido en 3, desempolvado por un prefiltro 4 y a continuación se lleva por un recalentador 5 a la temperatura deseada (60°C).

30.

La corriente de aire, circula de abajo hacia arriba



ba según las flechas F_1 , F_2 y F_3 a través del carro 6 que contiene el producto a secar, secando este granulado en un tiempo muy corto; a este efecto, el fondo del carro está constituido por una chapa perforada sobre la cual está fijada una tela con mallas finas de acero inoxidable.

5.

Regulando la velocidad de paso del aire, se puede reducir o aumentar la turbulencia de la materia a secar. Un filtro 7 de "Nylon" cubre el carro e impide la salida de las partículas finas de materias.

10.

Tras la operación de secado, basta retirar el filtro, bien a mano, bien por medio de un dispositivo automático, para hacer caer estas partículas al carro.

15.

El aire saturado de humedad se evacua hacia el exterior. Una parte de este aire se recicla por medio de una válvula de reciclado 8 por vía de un distribuidor 9, un filtro 10, se mezcla con aire fresco alimentado por un ventilador 11; la mezcla se seca en un deshidratador 12 y se envía hacia la alimentación en 3.

El protocolo operatorio es el siguiente:

20.

1.- el presecado con aire caliente a 60°C , en lecho fluido, comprende:

25.

a) una primera operación de 8 mn, con una velocidad de flujo del aire que va decreciendo de 8 m/s a 0 m/s del comienzo al fin de la operación, con un caudal de aire que va decreciendo por escalones de $29 \text{ m}^3/\text{mn}$ a $0 \text{ m}^3/\text{mn}$;

30.

b) una segunda operación de 7 mn, con una velocidad de flujo de aire que va decreciendo de 6 m/s a 0 m/s y con un caudal de aire que va decreciendo de $22 \text{ m}^3/\text{mn}$ a $0 \text{ m}^3/\text{mn}$;

c) una tercera operación de 4 mn, con una veloci-

401283



- 7 -

dad de flujo de aire que va decreciendo de 5,5 m/s a 0 m/s y con un caudal de aire que va decreciendo de 20 m³/mn a 0 m³/mn.

El filtro 7 se sacude al final de cada operación.

5. 2.- El secado con aire caliente a 60°C en lecho fluido dura 6 mn, con una velocidad de flujo del aire de secado de 6 m/s, y con un caudal de aire de 22 m³/mn.

El tiempo total del presecado y del secado del granulado es de 25 mn.

10. La mezcla efervescente, tras secado, se granula por medio de un granulador de 1,4 mm de abertura de malla.

El granulado se recupera en un depósito. Su contenido en agua es de 0,05 a 0,15 %.

15. Por otra parte, se prepara separadamente la mezcla activa a partir de los ingredientes siguientes:

| | |
|-------------------------------|------------|
| Acido acetilsalicílico | 148,500 Kg |
| Acido ascórbico | 90,000 Kg |
| Benzoato sódico (aglutinante) | 21,600 Kg |

20. El ácido acetilsalicílico y el ácido ascórbico se pasan por el tamiz cuya abertura de malla es de 2 mm.

Los productos se pesan a continuación y se vierten a un mezclador.

25. El benzoato sódico, previamente tamizado, se pesa y a continuación se vierte al mezclador. El mezclado dura 12 mn.

La mezcla efervescente y la mezcla activa se reúnen en un mezclador y se mezclan durante 20 mn; a continuación la mezcla final se dirige hacia las cadenas de compresión.

- 30.

401283 28



- 8 -

De este modo se obtienen comprimidos de 23 mm de diámetro de un peso medio de 3,50 g, con un espesor medio de 5,561 mm, de una presión de rotura de 4,000 Kg a 6,000 Kg y con un tiempo de disolución de 40-60 s.

5. EJEMPLO 2

Se procede como en el ejemplo 1 para fabricar comprimidos efervescentes de aspirina sin vitamina C según una de las fórmulas siguientes:

Fórmula de un comprimido efervescente de 3,2 g

| | <u>Fórmula sin ión potasio</u> | <u>Fórmula con equilibrio Na/K</u> |
|------------------------|------------------------------------|--|
| Acido acetilsalicílico | 0,330 g | 0,330 g |
| Bicarbonato sódico | 1,643 g | 1, 573 g |
| Bicarbonato potásico | --- | 0,070 g |
| Acido cítrico anhidro | 1,079 g | 1,079 g |
| Glicocola | 0,100 g | 0,100 g |
| Benzoato sódico | 0,048 g | 0,048 g |

Fórmula de un comprimido efervescente de 3,7 g

| | <u>Fórmula sin ión potasio</u> | <u>Fórmula con equilibrio Na/K</u> |
|------------------------|------------------------------------|--|
| Acido acetilsalicílico | 0,500 g | 0,500 g |
| Bicarbonato sódico | 1,900 g | 1,820 g |
| Bicarbonato potásico | --- | 0,080 g |
| Acido cítrico | 1,200 g | 1,200 g |
| Glicocola | 0,100 g | 0,100 g |

EJEMPLO 3

10.

En este ejemplo, se describe la fabricación de comprimidos efervescentes de paracetamol vitaminado según la fórmula siguiente:

401283



- 9 -

Fórmula para un comprimido efervescente de 3 g

| | | |
|----|------------------------|---------|
| | Paracetamol | 0,330 g |
| | Vitamina C | 0,200 g |
| | Sacarinato sódico | 0,003 g |
| 5. | Carbonato monosódico | 1,262 g |
| | Carbonato monopotásico | 0,046 g |
| | Citrato monosódico | 0,045 g |
| | Benzoato sódico | 0,200 g |
| | Acido cítrico anhidro | 0,914 g |

10. Se procede en primer lugar a la granulación del paracetamol a partir de los ingredientes siguientes:

| | | |
|-----|----------------------|-----------|
| | Paracetamol | 24,750 Kg |
| | Carbonato monosódico | 47,325 Kg |
| | Sacarinato sódico | 0,225 Kg |
| 15. | Agua purificada | 1,575 Kg |

Se disuelve el sacarinato sódico en agua para obtener un granulado húmedo.

Se tamiza separadamente el carbonato monosódico y el paracetamol sobre un tamiz de 2 mm de abertura de malla.

20. Se vierte el carbonato monosódico tamizado en un mezclador equipado con paletas antidepósito, se humecta con la solución acuosa de sacarinato, y se mezcla durante 2 minutos; se añade el paracetamol y se deja mezclar durante 5 minutos y a continuación se abre la trampa de vaciado mientras que el mezclador gira; el producto se evacua en un carro y se seca en lecho fluido en un secadero con torbellino de aire caliente, según el protocolo dado en el ejemplo 1, durante aproximadamente media hora a 60°C.
25. El aire utilizado para el secado se trata previamente en un aparato apropiado, con el fin de disminuir su grado de
- 30.



humedad hasta un valor inferior a 5 g/m³.

Cuando la mezcla está seca, se la calitra por medio de un granulador utilizando una rejilla de una abertura de malla de 1,40 mm. Se obtiene así la mezcla nº 1 (72,300 Kg).

Se procede a continuación a la granulación de la mezcla efervescente y del paracetamol a partir de los ingredientes siguientes:

| | | |
|-----|------------------------|-----------|
| | Carbonato monosódico | 47,325 Kg |
| 10. | Carbonato monopotásico | 3,450 Kg |
| | Citrato monosódico | 3,375 Kg |
| | Acido cítrico anhidro | 68,550 Kg |
| | Mezcla nº 1 | 72,300 Kg |
| | Agua destilada | 0,500 Kg |
| 15. | Etanol de 90° | 0,500 Kg |

Se tamizan los carbonatos monosódicos y monopotásico a través de un tamiz de 2 mm de abertura de malla.

Se les coloca en un mezclador de gran capacidad equipado con paletas anti-depósito. Se deja girar el mezclador, y a continuación se añade el agua destilada el etanol, se deja girar 5 minutos. A continuación, se añade la mezcla nº 1, y se la deja mezclar dos minutos. Se vierte entonces el citrato monosódico y el ácido cítrico anhidro previamente tamizado y someramente mezclados. Se deja girar el mezclador durante 2 minutos.

Se vierte la mezcla en el interior de un carro y se la seca en lecho fluido, en un secadero con torbellino de aire caliente según el protocolo descrito en el ejemplo 1, a 60°C durante aproximadamente 1/2 hora hasta que la cantidad de agua no sea superior a 0,20 %.

401233

28



- 11 -

La mezcla se calibra entonces como precedentemente por medio de un granulador utilizando una rejilla con una abertura de malla de 1,4 mm, se obtienen 195 Kg de mezcla nº 2.

5. A continuación se prepara la mezcla final como sigue:

En un mezclador cúbico, se vierten 15 Kg de vitamina C y 15 Kg de benzoato sódico lubricante tamizados previamente sobre un tamiz de 1 mm de abertura de malla, se añade a continuación la mezcla nº 2 y se deja girar el mezclador durante 20 mn; se obtienen 225 Kg de mezcla final.

La mezcla final se distribuye en las tolvas de máquinas de comprimir para dar comprimidos de 3,00 g (75,000 comprimidos) de 23 mm de diámetro, de un espesor medio de 5,10 mm, de una presión de rotura superior a 3 Kg y de un tiempo de disolución inferior a 2 mn.

15. EJEMPLO 4

Se procede como en el ejemplo 3 para fabricar comprimidos efervescentes de paracetamol (sin vitamina C) según la fórmula siguiente:

Fórmula de un comprimido de paracetamol efervescente sin vitamina C.

| | | |
|-----|----------------------------|----------------|
| | Paracetamol | 0,330 g |
| 25. | Bicarbonato potásico | 0,042 g |
| | Bicarbonato sódico | 1,170 g |
| | Acido cítrico anhidro | 0,914 g |
| | Citrato monosódico anhidro | 0,045 g |
| | Sacarinato sódico | 0,003 g |
| 30. | Benzoato sódico | 0,200 g |
| | | <u>2,704 g</u> |



- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a ~~dos~~ Solicitudes de Patente, presentadas en Francia con fecha y bajo los números siguientes: 6 de abril de 1971, nº 12175, y el 29 de septiembre de 1971, nº 35069, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES; caracterizándose por lo siguiente:
- 1º.- Procedimiento para la fabricación de comprimidos efervescentes, que contienen por una parte al menos un medicamento, y por otra parte una mezcla efervescente constituida por al menos un bicarbonato alcalino y un ácido policarboxílico alifático y/o de una sal ácido de metal alcalino del citado ácido, y eventualmente ingredientes usuales tales como aglutinantes, edulcorantes, lubricantes de compresión, caracterizado porque comprende la granulación de la mezcla efervescente que contiene el medicamento, en tres etapas: (1) la humidificación de la mezcla efervescente, que contiene eventualmente el medicamento o uno de los constituyentes de la citada mezcla, por medio de una cantidad de agua inferior al 1 % en peso con relación al bicarbonato alcalino para iniciar la reacción
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- mg*

401283



- 13 -

- química entre el citado bicarbonato y el citado ácido en presencia de humedad, con desprendimiento de gas carbónico y formación de agua; (2) el presecado de la mezcla efervescente humidificada, en lecho fluido, por aire caliente cuyo contenido en humedad no sobrepase 5 g/m^3 y cuya temperatura no sobrepase los 60°C , efectuándose esta operación en una secuencia de operaciones de secado con el fin de bloquear la reacción química; y (3) el secado final de la mezcla granulada con aire caliente cuyo contenido en humedad no sobrepase los 5 g/m^3 , y cuya temperatura no sobrepase los 60°C , en lecho fluido hasta que el contenido residual en agua de los granulados sea inferior a 0,25 % en peso y, preferentemente, comprendido entre 0,05 y 0,15 %.
5. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el presecado de la mezcla efervescente humidificada, en lecho fluido, con aire caliente comprende una secuencia de operaciones breves de fluidización de 4 a 8 mn cada una, variando la velocidad de flujo del aire de secado en cada operación desde un máximo de 6 a 8 m/s hasta 0 m/s al final de la citada operación.
10. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el secado final de la mezcla granulada con aire caliente a una temperatura que no sobrepase los 60°C , en lecho fluido, se conduce a la velocidad máxima de flujo del aire de secado de 6 a 8 m/s aproximadamente.
15. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la duración total del presecado y del secado final es de 25 a 30 mn para una granulometría ini-
- 20.
- 25.
- 30.
- mE*



cial de la mezcla efervescente que no exceda de 2 mm.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho medicamento es el ácido acetil-salicílico eventualmente asociado con el ácido ascórbico.

5. 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho medicamento es el paracetamol eventualmente asociado con el ácido ascórbico.

10. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho procedimiento comprende las etapas siguientes:

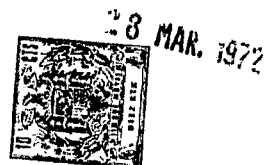
(1) la granulación del paracetamol con la mitad, como máximo, del bicarbonato alcalino (a) por humidificación efectuada por medio de una cantidad de agua inferior al 3,5 % en peso con relación al carbonato, y humectando y mezclando en primer lugar el carbonato y a continuación el paracetamol con una solución acuosa de sacarinato sódico, (b) por presecado y secado de la mezcla humidificada, en lecho fluido, por una corriente de aire caliente con una temperatura que no sobrepase los 60°C, y que tenga un contenido en humedad que no sobrepase los 5 g/m³, durante 1/2 hora aproximadamente; (2) la granulación del paracetamol así tratado con la mezcla efervescente (a) por humidificación efectuada, por medio de una cantidad de un líquido humectante, de la mezcla de bicarbonato alcalino restante, inferior al 5 % en peso con relación al bicarbonato mezclado de la mezcla humectada en primer lugar con el granulado de paracetamol y a continuación con el citrato monosódico y el ácido cítrico anhidro, pudiendo ser el líquido humectante bien agua, bien una mezcla de etanol o de acetona con agua en las proporciones que van de 30 a

mcg

30.

401283

- 15 -



- 70 %, y (b) por presecado y secado de la mezcla en lecho fluido, por una corriente de aire caliente a una temperatura que no sobrepase los 60°C y que tenga un contenido en humedad que no sobrepase los 5 g/m³ durante 1/2 hora aproximadamente, hasta que el contenido en agua no sea superior al 0,2 %.
5. (3) la incorporación del benzoato sódico y eventualmente de la vitamina C con el granulado de paracetamol y de la mezcla efervescente para formar la mezcla final que se comprime directamente.
10. 8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho procedimiento comprende las etapas siguientes: (1) la granulación de la mezcla efervescente (a) por humidificación efectuada, de la citada mezcla, por medio de una cantidad de agua inferior al 1 % en peso con relación al bicarbonato alcalino, (b) por presecado y secado de la mezcla humidificada en lecho fluido, por una corriente de aire caliente cuya temperatura no sobrepasa los 60°C y cuyo contenido en humedad no sobrepasa los 5 g/m³, durante 1/2 hora aproximadamente;
15. (2) la preparación de una mezcla activa en forma seca que contenga el ácido acetilsalicílico y eventualmente ácido ascórbico; (3) la reunión de la mezcla efervescente granulada y de la mezcla activa en una mezcla final y la elaboración a comprimidos de la citada mezcla final.
20. 9^a.- Procedimiento para la fabricación de comprimidos efervescentes, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado en el adjunto dibujo.
- 25.

ME

401283

- 16 -

28



Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 MAR. 1972

SOCIETE FRANCAISE DE DEVELOPPEMENT ET DE RECHERCHE
(SOFRADER).

A. GOMEZ ACEBO Y MODEI
D. p. Firmador: F. Hernández Ruiz

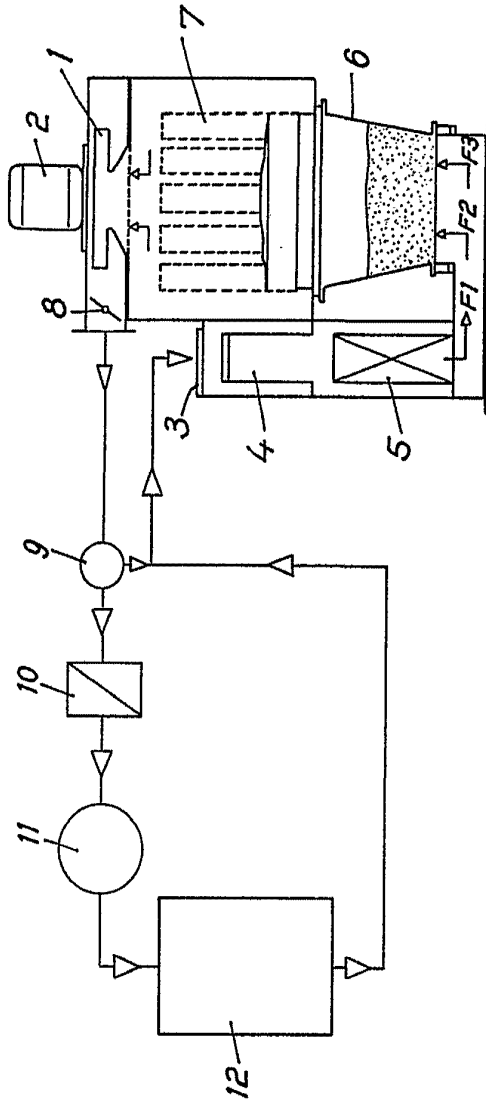
mg

401283

401283

28 MAR 1972
RECEIVED
MAY 1972
RECEIVED

ESCALA

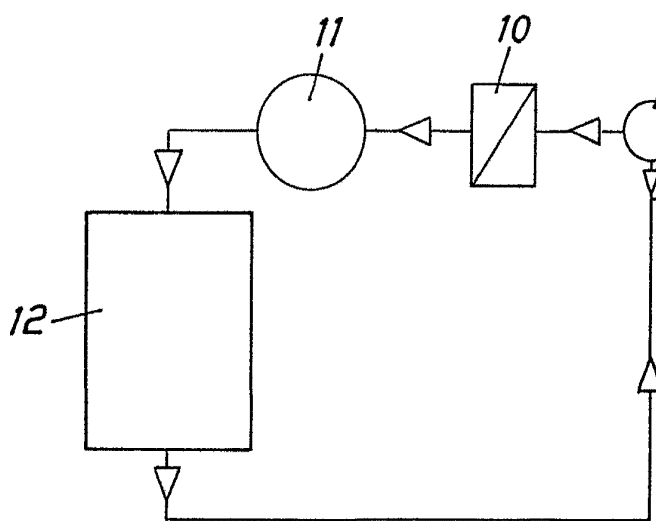


[Handwritten signature]

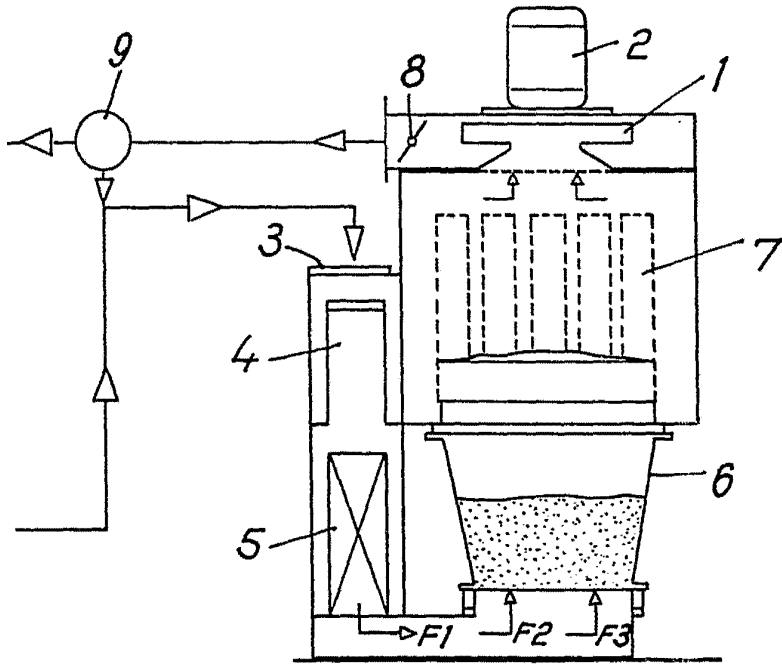
9 MAR 1972

RECEIVED

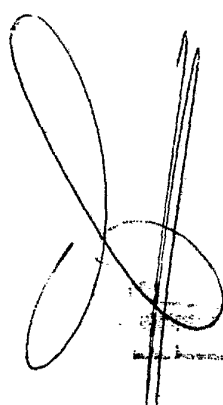
01203



407263



REC'D



MAR 1972

RECEIVED