



403326

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BOEHRINGER MANNHEIM GmbH., de nacionali-
dad alemana, domiciliada en Mannheim-Wal-
dhof, (Alemania); por : "PROCEDIMIENTO
PARA LA GRANULACION DE MASAS PARA TABLE-
TAS EN FORMA DE POLVO".

Int. Cl.: B01J

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

El presente invento concierne a un procedimiento para la granulación de masas en forma de polvo para tabletas.

Para la preparación de formas medicamentosas sólidas tales como tabletas, grageas, cápsulas y tabletas efervescentes en el interés de lograr una dosificación uniforme, la masa para tabletas debe ser llevada con frecuencia a una forma compactada o densificada. Por lo tanto, se han desarrollado numerosos procedimientos de granulación, los cuales, sin embargo, no pueden ser empleados de modo universal. Estos procedimientos son utilizados frecuentemente sólo para la granulación de sustancias activas y combinaciones de sustancias activas muy especiales.

403326



Usualmente, para la preparación de granulados de medicamentos se utiliza la granulación en húmedo, es decir la masa en forma de polvo para tabletas es mezclada con el aglutinante disuelto o dispersado en un disolvente. La adición de la solución o dispersión de aglutinante debe efectuarse de modo muy homogéneo y el granulado obtenido debe, a continuación, en etapas de procedimiento sucesivas, ser tamizado, secado y nuevamente tamizado. Dado que muchas sustancias activas o combinaciones de sustancias activas no pueden ser granuladas con agua, frecuentemente se deben utilizar disolventes orgánicos, tales como por ejemplo alcoholes o hidrocarburos clorados, lo cual sin embargo exige dispositivos de protección muy costosos, por razones de seguridad en el trabajo y de higiene.

Con la introducción de la granulación por pulverización en un aparato apropiado, en el cual la masa a granular es mantenida en un lecho fluidificado, se ha logrado una cierta mejora del procedimiento, dado que las etapas de procedimiento, separadas hasta ahora, granulación y secado, se pueden llevar a cabo ahora en una única etapa de trabajo. Sin embargo, de este modo todavía no se había eliminado la desventajosa utilización de disolventes.

También se ha intentado ya llevar a cabo la granulación por vía seca, es decir sin disolvente. Con este fin se han compactado mezclas de polvo en rodillos de compresión o prensas excéntricas o se ha incorporado con agitación la mezcla de sustancias activas en una masa fundida de ceras o grasas, y a continuación se ha enfriado hasta la solidificación de la cera o grasa. El producto comprimido obtenido o la dispersión sólida

403326



obtenida debía además de ello ser desmenuzada y tamizada. Ambos procedimientos son complicados y difíciles de realizar, dado que sólo manteniendo con exactitud las condiciones del procedimiento se obtienen granulados homogéneos y útiles.

5 Las desventajas arriba citadas han conducido a que los métodos de granulación conocidos no han encontrado hasta ahora ninguna aplicación universal. Especialmente el hecho de que en cualquier caso son necesarias varias etapas de procedimiento y la necesidad de seleccionar y modificar el procedimiento
10 to en cada caso en función de las sustancias activas que han de ser transformadas, han impedido hasta el momento una aplicación general.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente un procedimiento de granulación que evita las desventajas arriba descri-
15 tas y puede ser aplicado de modo universal.

Objeto del presente invento es un procedimiento para la granulación de masas en forma de polvo para tabletas, el cual está caracterizado porque con la masa para tabletas se mezcla un aglutinante en forma de polvo que funde o se reblan-
20 dece a una temperatura inocua para las sustancias activas, la mezcla es calentada en el lecho fluidificado por encima del punto de fusión del aglutinante y a continuación, sin interrupción de la corriente de aire del lecho fluidificado, es enfriada de nuevo por debajo del punto de fusión del aglutinante.

25 No se podía esperar que la granulación en masa fundida se pudiera llevar a cabo en el lecho fluidificado, dado que el repentino reblandecimiento o la fusión de toda la cantidad de aglutinante hubiera tenido que producir de por sí una



aglutinación de la masa para tabletas. Sorprendentemente, se logró lo contrario, es decir una granulación enteramente homogénea y libre de polvo, con un tamaño de granos muy uniforme. El granulado de acuerdo con el invento se caracteriza además por su sobresaliente aptitud para ser comprimido durante el

5

ulterior tratamiento para formar tabletas, grageas, etc.

La proporción del aglutinante en la masa que ha de ser granulada asciende preferiblemente a 5-30% en peso (referido a la cantidad total). En calidad de aglutinante entran en consideración todas las ceras, grasas, polialcoholes, que

10

se reblandecen o funden entre 40°C y 100°C, que sean fisiológicamente inocuas, u otras sustancias sólidas utilizables como aglutinantes con las mismas propiedades. Antes del mezclado con la masa a granular, el aglutinante es molido o desmenuzado

15

eventualmente hasta un tamaño de partículas de 100 μ m.

Para tabletas o cápsulas que se disgregan con rapidez se utilizan del mejor de los modos aglutinantes solubles en agua, tales como por ejemplo polietilenglicol, y para formas de liberación retardada de medicamentos sólidos, se utilizan sustancias insolubles en agua, por ejemplo ceras duras.

20

La mezcla de sustancia activa y aglutinante, así como eventualmente sustancias auxiliares y/o materiales de carga, tal como son usuales para la preparación de tabletas, es calentada de acuerdo con el invento por medio de aire caliente en un aparato usual de lecho fluidificado, hasta la temperatura

25

de reblandecimiento o de fusión del aglutinante. Al efectuar el calentamiento a esta temperatura las sustancias en forma de polvo fino se aglomeran en corto tiempo para formar un granulado,

403326



el cual a continuación, por inyección de aire frío en el lecho fluidificado, es enfriado de nuevo.

Con ayuda de los siguientes Ejemplos se explicará el procedimiento de acuerdo con el invento.

5 Ejemplo 1.

16,4 g de lactosa son pulverizados finamente y son mezclados con 10,8 kg de fécula de maíz y 2,8 kg de polietilén-
glicol 4000, que previamente había sido molido a un tamaño de
partículas hasta de aproximadamente 100 μ m. La mezcla así ob-
tenida es calentada a 60°C en un lecho fluidificado a través
de una corriente de aire caliente inyectada. Después de la for-
mación de un granulado homogéneo se inyecta aire frío hasta que
el granulado se haya enfriado aproximadamente a la temperatura
ambiente. Después de tamizado y de adición de las sustancias
auxiliares para la formación de tabletas usuales, el granulado
puede ser transformado directamente en tabletas.

De manera análoga, se granulan las siguientes mez-
clas :

- a) 3,0 kg de Raubasin
- 20 5,5 kg de lactosa en forma de polvo
- 1,6 kg de fécula de maíz
- 2,7 kg de polietilén-glicol 4000 - en forma de polvo

- b) 12,0 kg de ácido cítrico anhidro
- 19,0 kg de bicarbonato de sodio
- 25 3,1 kg de polietilén-glicol 4000 - en forma de polvo

- c) 1,0 kg de Raubasin
- 1,0 kg de lactosa en forma de polvo

403326

30M



- 1,0 kg de fécula de maíz
- 1,0 kg de ácido tartárico
- 0,45 kg de polietilenglicol 6000 - en forma de polvo

- d) 17,85 kg de tartrato de piridilcarbinol
- 5 1,00 kg de lactosa en forma de polvo
- 1,65 kg de polivinilpirrolidona
- 2,00 kg de polietilenglicol 6000 - en forma de polvo

Ejemplo 2.

- 2,4 kg de teofilina
- 10 6,0 kg de lactosa en forma de polvo
- 7,2 kg de talco
- 1,0 kg de estearato de magnesio, y
- 6,0 kg de cera dura (Wachs E de Hoechst en forma de polvo)

15 son mezclados de acuerdo con el Ejemplo 1 y calentados a 75°C en lecho fluidificado. Después de enfriamiento a la temperatura ambiente, el granulado obtenido es tamizado y puede ser comprimido directamente para formar tabletas de liberación retardada.

De manera análoga, se granulan las siguientes mezclas:

- a) 35,7 kg de tartrato de β -piridilcarbinol
- 20 3,3 kg de estearato de magnesio
- 10,0 kg de cera dura (Wachs E de Hoechst en forma de polvo)
- b) 35,7 kg de tartrato de piridilcarbinol
- 1,3 kg de estearato de magnesio
- 11,0 kg de cera dura (Wachs E de Hoechst en forma de polvo)

403326



- c) 2,0 kg de dinitrato de isosorbita
11,0 kg de lactosa, en forma de polvo
3,0 kg de Wachs E^(R) de Hoechst, en forma de polvo
(ester de etandiol de ácido montánico)
5 2,5 kg de talco
0,5 kg de estearato de magnesio

- d) 23,0 kg de sulfato de quinidina dihidratado
2,0 kg de lactosa en forma de polvo
2,0 kg de talco
10 0,5 kg de estearato de magnesio
5,0 kg de cera dura (Wachs E de Hoechst en forma de polvo)

- e) 2,0 kg de N⁶ - (2-metilbencil)-adenosina (Metrifudil)
9,5 kg de lactosa en forma de polvo
1,0 kg de dihidrógenofosfato de calcio
15 2,5 kg de talco
1,0 kg de estearato de magnesio
3,0 kg de cera dura (Wachs E de Hoechst en forma de polvo)

- f) 6,0 kg de cloruro de potasio en forma de polvo
0,2 kg de estearato de magnesio
20 0,9 kg de cera dura (Wachs E Hoechst en forma de polvo)

--- N O T A ---

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1. Procedimiento para la granulación de masas para tabletas en forma de polvo, caracterizado porque con la masa para tabletas se mezcla un aglutinante en forma de polvo que funde, o se re-

403326



blandece, a una temperatura inocua para las sustancias activas,
y la mezcla es calentada en el lecho fluidificado por encima
del punto de fusión del aglutinante y a continuación, sin in-
terrupción de la corriente de aire en lecho fluidificado, es
5 enfriada de nuevo por debajo del punto de fusión del aglutinante.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por-
que el aglutinante funde en un margen entre 40°C y 100°C.

3. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, carac-
terizado porque en calidad de aglutinante se emplea polietilén-
glicol.
10

4. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, carac-
terizado porque en calidad de aglutinante se emplea una cera
farmacológicamente compatible.

5. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, carac-
terizado porque la proporción de aglutinante, referido a la can-
15 tidad total de la masa para tabletas, se encuentra entre 5% y
30%.

6. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, carac-
terizado porque el aglutinante en forma de polvo tiene un tamaño
20 medio de partículas hasta de 100 μ m.

7. PROCEDIMIENTO PARA LA GRANULACION DE MASAS PARA TABLETAS
EN FORMA DE POLVO.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memo-
ria Descriptiva, que consta de ocho hojas escritas a máquina por
una sola cara

Madrid, 30 MAY 1972
CARLOS FERNANDEZ CANDELAS
R.P.