



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 223**

51 Int. Cl.:

C08L 1/02 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99114123 .5**

86 Fecha de presentación : **19.07.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1070740**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.01.2001**

54

Título: **Producto polisacarídico coprocesado con carboximetilcelulosa insoluble.**

73

Titular/es: **fit GmbH**
Am Werk 9
02788 Hirschfelde, DE

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

72

Inventor/es: **Bauer, Kurt H.**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 301 223 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Producto polisacárido coprocesado con carboximetilcelulosa insoluble.

5 El presente invento hace referencia a productos de celulosa pura coprocesados con carboximetilcelulosa insoluble como agente superdesintegrador, los cuales por un lado presentan buenas propiedades para la formación de comprimidos gracias a su excelente plasticidad y, por otro lado, se descomponen rápidamente al añadirles agua o líquidos acuosos debido a su absorción de líquidos extraordinariamente rápida y al hinchamiento de los agentes superdesintegradores que contiene. Este hinchamiento tan rápido se consigue mediante la mezcla íntima y el coprocesamiento de
10 un agente superdesintegrador con celulosa en polvo, la cual actúa como una mecha absorbiendo la humedad que necesita el agente superdesintegrador para hincharse y desintegrarse. La rapidez y la fuerza del hinchamiento del agente superdesintegrador se incrementan de forma considerable mediante una compactación óptima y lo más elevada posible del sistema bicomponente en un coprocesamiento en seco y en húmedo. Los nuevos productos se caracterizan, además, por una moldeabilidad plástica muy buena y por sus excelentes propiedades para la formación de comprimidos.
15 Por lo tanto, pueden utilizarse satisfactoriamente como agentes desintegradores de comprimidos (aceleradores de la desintegración o agentes de ayuda a la desintegración) sin ingredientes adicionales.

Se entiende por agentes expansores y agentes desintegradores de comprimidos insolubles (aceleradores de la desintegración o agentes de ayuda a la desintegración) aquellos excipientes que hacen que los comprimidos se desintegren rápidamente al entrar en contacto con el agua o los jugos gástricos y que el fármaco se libere de forma finamente dispersada y fácilmente absorbible. En función del mecanismo de actuación, se trata de sustancias que aumentan la porosidad de los comprimidos y tienen una amplia capacidad de absorción del agua. Son ejemplos conocidos de agentes expansores y agentes desintegradores de comprimidos insolubles los almidones, la celulosa pulverulenta o microcristalina, los derivados de la celulosa, los ácidos alginicos, el dextrano y las mezclas de sustancias con contenido gaseoso, por ejemplo, hidrógeno carbonato de sodio y ácido cítrico o tartárico (mezclas efervescentes).
25

Los agentes desintegradores de comprimidos conocidos en el estado de la técnica basados en almidones y derivados de la celulosa no actúan de una forma absolutamente homogénea y unitaria. Por tanto, presentan los siguientes inconvenientes:
30

Los gránulos de almidón por sí solos y algunos agentes expansores sintéticos son elásticos y, en consecuencia, son difíciles de modelar plásticamente o de conformar en comprimidos y, por tanto, predominantemente son mejores aceleradores de la descomposición. En cambio, los productos de celulosa son más plásticos y pueden conformarse mejor en comprimidos utilizando presión. Ahora bien, es cierto que los comprimidos de celulosa se expanden muy bien y absorben como mechas los líquidos acuosos en grandes cantidades, pero no se desintegran en el proceso. Las mezclas de estas dos clases de sustancias reúnen las ventajas de unas buenas propiedades para la formación de comprimidos, un hinchamiento elevado y una descomposición rápida.
35

Las carboximetilcelulosas insolubles de alta capacidad de hinchamiento, por ejemplo las carboximetilcelulosas reticuladas o de baja sustitución, así como sus sales cálcicas también se consideran agentes superdesintegradores.
40

El invento se basa en el objetivo de superar los inconvenientes de los agentes desintegradores conocidos y proporcionar agentes desintegradores de comprimidos que al entrar en contacto con el agua se hinchan, se descomponen y se dispersan en cuestión de segundos. Asimismo, deben poderse fabricar de forma instantánea dispersiones más gruesas, finas y muy finas e incluso coloides, según el grado de molienda. Además, según el presente invento se proporcionan estabilizadores de dispersiones y suspensiones que puedan utilizarse ventajosamente para la fabricación de productos farmacéuticos, cosméticos o alimenticios que deban dispersarse rápidamente.
45

Esta finalidad se consigue según el presente invento mediante un producto polisacárido según la reivindicación 1 compuesto de carboximetilcelulosa insoluble en agua y de alta capacidad de hinchamiento y celulosa pulverulenta o microcristalina (MCC).
50

Una forma de realización preferente del invento se caracteriza por el hecho de que la carboximetilcelulosa es carboximetilcelulosa cálcica o sódica.
55

Según el presente invento, los agentes superdesintegradores conocidos del tipo presente en las carboximetilcelulosas cálcicas o sódicas se mejoran combinándolos con celulosas pulverulentas o microcristalinas de alta capacidad de absorción de líquidos y maleabilidad plástica.

Según el presente invento, puede utilizarse cualquier carboximetilcelulosa insoluble en agua (designación abreviada internacional no patentable = crocarmelosa) a la venta en el mercado, en particular las clases de carboximetilcelulosa cálcica o sódica insolubles en agua. Se describen productos de carboximetilcelulosa insolubles adecuados, por ejemplo, en los folletos empresariales sobre carboximetilcelulosa cálcica o sódica reticulada o de baja sustitución, por ejemplo Nymcel® R ZSB 10, ZSX, ZSC, ZSB 16, de las empresas METSA Nijmegen (Países Bajos) y Ac-Di-Sol® de FMC Corp., Filadelfia, PA 19103 (EE.UU.).
60
65

Son productos de carboximetilcelulosa insolubles en agua preferentes las carboximetilcelulosas insolubles reticuladas o de baja sustitución y con alto peso molecular disponibles en el mercado en forma de sales cálcicas o sódicas.

ES 2 301 223 T3

El producto polisacárido obtenido por el coprocesamiento especial según el presente invento de carboximetilcelulosa insoluble en agua y celulosa pulverulenta o microcristalina (MCC) se caracteriza por los siguientes datos técnicos:

En los preparados molidos y coprocesados la densidad a granel de los productos con celulosa en polvo se sitúa entre 0,120-0,600 g/ml, preferentemente entre 0,250-0,500 g/ml. En el caso de los coproductos especiales de celulosa microcristalina (MCC) y carboximetilcelulosa no soluble en agua, la densidad a granel se sitúa entre 0,300-0,750 g/ml, preferentemente entre 0,350-0,600 g/ml. Preferentemente, la densidad a granel del producto polisacárido conforme al presente invento es más elevada que la densidad a granel de la mezcla pulverulenta inicial.

En particular el producto se caracteriza por un contenido en humedad residual de entre un 1,5% y un 15%, preferentemente inferior al 10%, por ejemplo entre un 4% y un 7%.

El contenido de cada uno de los componentes puede variar dentro de unos intervalos muy amplios, por ejemplo entre un 1% y un 60% en peso de carboximetilcelulosa insoluble en agua y entre un 40% y un 99% en peso de celulosa pulverizada o microcristalina. Resulta preferente que el contenido se sitúe entre un 3% y un 60% en peso de carboximetilcelulosa insoluble en agua y entre un 40% y un 97% en peso de celulosa pulverizada o microcristalina. Y se prefieren especialmente cantidades de entre un 5% y un 30% en peso de carboximetilcelulosa insoluble en agua y entre un 70% y un 95% de celulosa pulverizada o microcristalina.

De igual modo, la granulometría del producto polisacárido coprocesado según el presente invento puede variar dentro de unos intervalos amplios, por ejemplo entre 10 y 2.000 μm , preferentemente entre 50 y 1.000 μm .

El producto polisacárido según el presente invento puede obtenerse mediante un coprocesamiento especial, o un tratamiento conjunto, de carboximetilcelulosa insoluble en agua con celulosa pulverizada o microcristalina por agregación en seco o en húmedo con aplicación de presión. En este texto, con el término "coprocesamiento" se pretende designar a la compactación/agregación *en seco*, por ejemplo entre rodillos de compactación contrarrotativos con presiones entre 20 y 60 kN, preferentemente entre 30 y 50 kN, o una compactación/agregación *en húmedo* compuesta por la incorporación de agua, el amasado o el presionado de masas plásticas húmedas pasadas por un colador, un disco perforado o una extrusora, y el secado final.

Gracias al presente invento se proporciona también un método para fabricar el producto polisacárido descrito anteriormente, el cual comprende el coprocesamiento de carboximetilcelulosa insoluble en agua con celulosa pulverizada o microcristalina.

Una alternativa del método conforme al presente invento consiste en los siguientes pasos: (a) suspensión y, en su caso, compactación de celulosa pulverizada o microcristalina, húmeda o no secada, y no cornificada en un medio acuoso caliente para su dispersión homogénea; (b) mezcla de la suspensión obtenida en el paso (a) o de masas pastosas precompactadas con carboximetilcelulosa insoluble en agua tras enfriarse por debajo de los 40°; (c) realización de un presecado, si procede; (d) agregación bajo presión, en particular colado con compactación, y preferentemente prensado, de la masa plástica húmeda precompactada obtenida en los pasos (b) o (c) por un colador, un disco perforado o una extrusora; (e) secado de la masa agregada obtenida en el paso (d) a una temperatura entre 20 y 90°C; y (f) molienda o desmenuzado del producto obtenido del modo anterior hasta una granulometría media de entre 10 y 2.000 μm , preferentemente entre 10 y 1.000 μm .

En el primer paso del presente método se suspende celulosa pulverulenta o microcristalina húmeda y no cornificada en un medio acuoso hasta obtener una dispersión homogénea.

Como producto inicial de celulosa se utiliza preferentemente un producto de celulosa microcristalina secada o celulosa pulverizada. La celulosa pulverulenta se fabrica, por ejemplo, a partir de celulosa o celulosa bruta fibrosa utilizando un método conocido. La celulosa microcristalina se obtiene a partir de pulpa de celulosa aplicando calor con un ácido mineral fuerte al 3%-5%, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. A efectos del presente invento, son productos de celulosa no secada adecuados los productos intermedios o primarios de la fabricación de celulosa en polvo o microcristalina pura.

La fabricación mencionada anteriormente de la celulosa microcristalina a partir de celulosa o celulosa en polvo se describe, por ejemplo, en B. Philipp y H. H. Steege en "Wissenschaft und Fortschritt" 25 (3), 126-131 (1975).

Por productos de celulosa "no secada" se entienden aquellos que se obtienen del proceso de fabricación tras la limpieza pero antes del secado final, por ejemplo, en el tratamiento descrito anteriormente de la pulpa de celulosa con ácido mineral, se trataría de la celulosa microcristalina obtenida tras la eliminación del ácido y la realización de la limpieza necesaria. La relación entre celulosa y agua puede situarse entre 1,0:0,15 y 1,0:30,0, preferentemente entre 1,0:1,0 y 1,0:10,0. Al secar el producto hasta un grado de humedad de menos de 1,5 partes de agua por 10,0 partes de celulosa puede ocurrir que la superficie de la celulosa quede demasiado seca y que el producto se "cornifique" de manera no deseada. En dichos casos, los productos polisacáridos dejan de ser adecuados para la finalidad descrita anteriormente, ya que las zonas cornificadas sólo pueden hidratar de forma muy limitada. Por otro lado, demasiada cantidad de agua o líquido puede hacer que, tras añadir la carboximetilcelulosa insoluble en agua, los productos no sean lo bastante plásticos, sino que queden demasiado fluidos, por lo que es preferente fijar un límite superior de 30,0 partes,

ES 2 301 223 T3

preferentemente 25,0 partes, de agua por 1,0 partes de celulosa. Asimismo, el secado de grandes proporciones de humedad no es científico. Se necesitan cantidades bastante elevadas de agua para obtener una compactación suficiente, pero un exceso en relación con las cantidades de carboximetilcelulosa insoluble en agua utilizadas en el paso (b) y con el grado de polimerización del producto puede dejar la mezcla demasiado húmeda hasta el punto que deja de poderse
5 agregar ni conformar plásticamente en húmedo y sólo puede secarse con muchas dificultades y empleando mucho tiempo.

Por este motivo, en el primer paso de este método la celulosa no cornificada descrita anteriormente se suspende en un medio acuoso, preferentemente, entre tibio y caliente para su mejor hidratación hasta alcanzar una dispersión
10 homogénea. Como medio acuoso puede utilizarse, por ejemplo, agua, como agua del grifo, que pueda calentarse hasta el punto de ebullición si fuera necesario. La temperatura del proceso de suspensión es de entre 40 y 100°C, preferentemente entre 80 y 100°C. La suspensión puede emplearse de forma ya conocida en un dispositivo adecuado, por ejemplo una mezcladora de alta velocidad o un dispersador. Los dispositivos adecuados están disponibles en el mercado y se describen, por ejemplo, en Bauer, Frömming, Führer: *Pharmazeutische Technologie*, G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, 5.^a edición, 1997, página 135. En esta hidratación, es decir, en este proceso de suspensión, ya puede conseguirse
15 una compactación previa, por ejemplo con una hidratación más intensa utilizando agua caliente. Además, mediante amasado, por ejemplo con un amasador en Z con brazos mezcladores potentes, puede obtenerse una compactación o compactación previa más fuerte que en el caso de masas simplemente agitadas o mezcladas. La dispersión obtenida de este modo tiene por ejemplo un contenido sólido de entre un 10% y un 90% en peso, preferentemente entre un 20% y
20 un 60% en peso.

En el siguiente paso (b) de este método se mezcla la suspensión obtenida en el paso (a) con carboximetilcelulosa insoluble en agua después de enfriarse hasta una temperatura inferior a los 40°C.

25 La cantidad de carboximetilcelulosa insoluble en agua añadida en este paso se calculará de tal forma que los productos polisacarídicos obtenidos como producto final contengan entre un 3,0% y un 6,0% en peso, preferentemente entre un 5% y un 40% en peso de carboximetilcelulosa insoluble en agua.

La mezcla de los dos productos iniciales puede realizarse preferentemente por amasado. En Bauer, Frömming, Führer: *Pharmazeutische Technologie*, G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, 5.^a edición, 1997, páginas 134-135, por
30 ejemplo, se describen amasadoras indicadas a tal efecto. Durante el mezclado o amasado la temperatura se situará entre 50 y 30°C, preferentemente entre 40 y 20°C. Es preferente que el amasado se realice a temperatura ambiente para que el producto de almidón no quede perjudicado. Por otro lado, el amasado puede utilizarse para conseguir una compactación.

35 En el siguiente paso (c) de este método, se realiza el presecado de la mezcla obtenida en el paso (b) hasta un contenido residual de humedad de entre un 1,5 y un 15% en peso, preferentemente entre un 4% y un 7% en peso. Para el presecado pueden utilizarse dispositivos de secado comunes, como estufas de secado o secadores de lecho fluidizado. En Bauer, Frömming, Führer: *Pharmazeutische Technologie*, G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, 5.^a edición, 1997, páginas 123-130, por ejemplo, se describen secadoras indicadas a tal efecto. Resulta preferente llevar a cabo el presecado a una temperatura situada entre los 30 y los 70°C, particularmente entre los 50 y los 60°C.

En el siguiente paso (d) de este método se pasa o presiona el producto plástico húmedo ya precompactado por humectación obtenido en los pasos (b) o (c) a través de un colador y, con ello, se aumenta el grado de compactación. Al
45 hablar de coladores nos referimos, por ejemplo, a los que se describen en Bauer, Frömming, Führer: *Pharmazeutische Technologie*, G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, 5.^a edición, 1997, página 108(colador), página 308 (granulación con extrusora). Los coladores adecuados poseen una luz de malla de entre 0,5 mm y 5 mm, preferentemente entre 1 y 2 mm. En general, la compresión del producto a través del colador o la extrusora se realiza del modo habitual y en condiciones normales, por ejemplo a temperatura normal. El colado se lleva a cabo a presión normal o, dado el caso, aplicando sobrepresión.
50

En el siguiente paso (e) de este método conforme al presente invento la masa pasada por el colador se seca a una temperatura comprendida entre 20 y 90°C, preferentemente entre 50 y 80°C. El secado se realiza del mismo modo que el presecado descrito en relación con el paso (c). En este caso también pueden utilizarse secadoras corrientes, como
55 estufas de secado o secadoras de lecho fluidizado.

En el último paso (f) del método el producto obtenido se muele finalmente hasta alcanzar una granulometría de entre 10 y 1.000 μm , preferentemente de entre 50 y 500 μm . Para el proceso de molienda puede utilizarse cualquier molidora, por ejemplo un molino de bolas o similares. En Bauer, Frömming, Führer: *Pharmazeutische Technologie*, G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, 5.^a edición, 1997, páginas 104-107 se describen ejemplos de dispositivos indicados.
60

Otra alternativa del método según el presente método consta de los siguientes pasos: (a) mezclado de los componentes pulverulentos en carboximetilcelulosa insoluble en agua y celulosa; (b) filtrado mediante un colador fino; (c) compactación o briqueteado mediante rodillos de compactación o prensa excéntrica con presiones entre 20 y 60 kN, preferentemente entre 30 y 50 kN; (d) granulado o homogeneizado reductor de los briquetes o costras obtenidas según
65 (c) por medio de rodillos de púas o un dispositivo similar o molienda mediante un molino adecuado hasta una granulometría de entre 10 y 200 μm ; y (e) molienda del producto obtenido de esta forma hasta alcanzar una granulometría de entre 10 y 100 μm .

En esta alternativa desaparecen los pasos de la suspensión (a), del secado previo (c), del prensado a través del colador o la extrusora (d) y del secado final (e) del primer método. Se conservan únicamente los pasos del mezclado de los dos componentes (a), el filtrado simple (b), por ejemplo a través de un colador con una luz de malla de 1,2 mm y, como paso principal, la compactación mediante rodillos de presión o de calandria o prensas excéntricas (c), el subsiguiente triturado de las costras o los briquetes compactados mediante rodillos de púas (d) y la molienda con la ayuda de molinos adecuados (e).

La calidad del compactado dependerá de las presiones utilizadas para dicho proceso (entre 20 y 60 kN, preferentemente entre 30 y 50 kN) y, en segunda instancia, de los contenidos residuales de humedad de la mezcla (b), que pueden situarse entre un 3 y un 40% en peso, preferentemente entre un 5 y un 25% en peso. Los productos finales con contenido residual de humedad más elevado deben someterse a secado posterior hasta alcanzar humedades residuales de entre un 1,5 y un 15% en peso, preferentemente entre un 4 y 7% en peso. Los procedimientos de compactación o granulado en seco se describen por ejemplo en Bauer, Frömming, Führer: *Pharmazeutische Technologie*, G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, 5.^a edición, 1997, páginas 306, 308 y 310.

Los productos de celulosa fabricados de este modo coprocesados según el presente invento con carboximetilcelulosa insoluble en agua destacan por su capacidad de hincharse con una fuerza y una rapidez extraordinarias al añadirseles agua o líquidos acuosos y su maleabilidad para la formación de comprimidos. Por ello, pueden utilizarse como agentes desintegradores de comprimidos (agente de ayuda o aceleración de la desintegración) de elevada eficacia.

Una característica del agente desintegrador de alta eficacia conforme al presente invento es el estrecho contacto entre el agente superdesintegrador y la celulosa que se consigue con la mezcla íntima y el coprocesamiento de estos dos componentes. Este estrecho contacto se mantiene incluso después de añadir los principios activos (por ejemplo, medicamentos o similares) y los otros componentes de la receta del comprimido. De hecho, este contacto tan estrecho es decisivo para la acción óptima del desintegrador.

Otra ventaja de este agente acelerador de la desintegración combinado y coprocesado intensivamente según el presente invento es que también pueden fabricarse comprimidos firmes, muy comprimidos y poco porosos.

Utilizando los productos según el presente invento pueden fabricarse comprimidos de dispersión que al añadirseles agua se hinchan, se desintegran y se dispersan inmediatamente, es decir, en cuestión de segundos. Según el grado de molienda del producto según el presente invento pueden obtenerse al instante dispersiones más gruesas, finas, muy finas o incluso coloidales de los comprimidos fabricados con el producto. Además de poder utilizarlo como acelerador de desintegración de comprimidos también es posible y concebible emplearlo como estabilizador de dispersiones o suspensiones en la fabricación directa de preparados medicinales líquidos o semisólidos como jarabes, lociones, zumos, geles, hidrosoles e hidrogeles, ungüentos y pastas. Su uso es adecuado para todas aquellas aplicaciones en las que deban conseguirse y estabilizarse dispersiones rápidas y muy finas, por lo que no se limita únicamente al campo farmacéutico y cosmético. También puede aplicarse al ámbito técnico y tecnológico de la alimentación. Por ejemplo, se trataría del caso de la estabilización de helados o cremas de helado, la compactación y la dispersión de salsas, así como preparaciones instantáneas, como bebidas de cacao y otras que contienen productos primarios en polvo o gránulos que deben dispersarse o agitarse inmediatamente. Otro tipo de productos son las pastillas de detergente, limpiador o descalcificador que deben deshacerse rápidamente en el compartimento del detergente.

A continuación se explicará el invento haciendo uso de los ejemplos.

1. Ejemplo de fabricación

Ejemplo 1

Se resuspenden 1.000,0 kg de celulosa en polvo húmeda y no cornificada con un contenido de agua de aproximadamente un 20% añadiéndoles 2.500,0 kg de agua lo más pronto posible tras su fabricación. La suspensión se dispersa con una mezcladora de alta velocidad o un dispersador y, seguidamente, se añaden amasando 160,0 kg de carboximetilcelulosa insoluble común (por ejemplo Ac-Di-Sol®). La masa plástica húmeda se pasa por una extrusora con una luz de malla de 1 mm y se seca en una secadora adecuada a 60°C. El producto coprocesado acabado posee un contenido residual de humedad de entre un 5 y un 8% en peso y un tamaño de partícula medio de entre 0,25 y 0,8 mm.

Ejemplo 2

Se resuspenden y se homogenizan 2.250,0 kg de bizcocho húmedo a una razón de celulosa a agua de 40:60 con la misma cantidad de agua. A continuación se añaden amasando uniformemente 100,0 kg de carboximetilcelulosa insoluble, p. ej. carboximetilcelulosa cálcica (Nymcel® ZSB 16), se pasa la masa plástica húmeda por un colador de 1,5 mm y se deja secar a 80°C en un secador de lecho fluidizado hasta alcanzar una humedad residual de aproximadamente un 5%.

ES 2 301 223 T3

Ejemplo 3

Se decantan o resuspenden 2.000,0 kg de bizcocho compuesto de celulosa microcristalina y agua en una razón de 50:50 con el doble de cantidad de agua y se homogeniza durante 5 minutos con el ultra-turrax (mezcladora de rotor-estator).

A continuación se coloca la mezcla homogénea en una mezcladora planetaria y con el mecanismo agitador activado se añaden a la masa 300,0 kg de carboximetilcelulosa insoluble (p. ej. Nymcel® ZSX) en porciones y se mezcla durante 10 min.

La masa plástica húmeda se presea en capas finas o porciones adecuadas en la estufa de secado a 50°C o en un secador de lecho fluidizado (temperatura del aire de entrada entre 70 y 120°C) hasta obtenerse una consistencia que pueda pasarse por el colador. A continuación, se pasa por un colador de 5 mm y se seca finalmente en un secador de lecho fluidizado a una temperatura del aire de entrada de entre 70 y 80°C (humedad residual aproximada del 5%).

Por último se pasa la masa por un colador de 1,00 mm y se muele en un molino adecuado hasta lograr una granulometría media de 80 µm.

Ejemplo 4

Se humidifican homogéneamente 2.000,0 g de celulosa en polvo húmeda y finamente molida (granulometría media de 50 µm, contenido en humedad aproximado del 50%) con 1.500,0 g de agua desionizada en ebullición. A continuación se añaden amasando 100,0 g de carboximetilcelulosa insoluble (p. ej. Nymcel® ZSC) hasta obtener una masa plástica húmeda. Esta masa plástica húmeda se comprime a la mayor presión posible mediante una extrusora con un disco perforado con orificios de entre 1 y 3 mm (preferentemente entre 1 y 2 mm). El granulado extrudido obtenido se seca a 80°C hasta alcanzar una humedad residual de entre un 4% y 6% y, seguidamente, se muele con un molino de rotor-estator o de pernos hasta una granulometría de 0,2 mm.

Ejemplo 5

Se mezclan homogéneamente 9,0 kg de celulosa en polvo finamente molida (granulometría media de entre 70 y 80 µm) y 1,0 kg de carboximetilcelulosa insoluble (p. ej. Nymcel® ZSB 10) y se pasan por un colador de 1 mm. A continuación se briquetea la mezcla con ayuda de un rodillo compactador con presiones entre 30 y 45 kN y se cuela a un tamaño de gránulo entre 0,2 mm y 1 mm. La densidad a granel del producto fabricado de esta manera es de entre 0,400-0,450 g/ml.

2. Ejemplo de utilización

Utilizando la celulosa molida coprocesada con carboximetilcelulosa insoluble según el presente invento se han fabricado comprimidos de la siguiente manera:

Se mezclan 1.000,0 partes de ASS (ácido acetilsalicílico), granulometría media 0,2 mm con 100,0 de carboximetilcelulosa insoluble-celulosa coprocesada y se comprime en una prensa de comprimidos hasta obtener comprimidos de 11 mm de diámetro y 550 mg de peso bruto.

Los comprimidos fabricados en el ejemplo de utilización se sometieron a una prueba de desintegración de la siguiente manera: a) colocación simple de los comprimidos en un vaso de vidrio con aproximadamente 200-250 ml de agua pura a temperatura ambiente y observación de la desintegración; b) colocación en cada caso de un comprimido prendido en una pinza de alambre en un vaso de vidrio con 250 ml de agua pura a temperatura ambiente y determinación del tiempo transcurrido hasta la completa disolución.

Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

	a)	b)
Compr. con 500 mg de ASS + 50 mg de celulosa coproce-	se desintegra muy rá- pidamente	10-15 s

ES 2 301 223 T3

	sado según ejemplo 1:		
5	Compr. con 500 mg de ASS + 50 mg de celulosa coproce-	"	20-25 s
10	sado según ejemplo 2:		
	Compr. con 500 mg de ASS +	"	16-17 s
15	50 mg de celulosa coproce-		
	sado según ejemplo 5:		
20	Compr. con 500 mg de ASS + 50 mg de almidón de trigo:	se hincha mucho pero no se desintegra	35-45 s

A partir de la tabla anterior se concluye que los comprimidos fabricados utilizando los productos según el presente invento poseen propiedades de desintegración considerablemente mejores que otros productos con agentes desintegradores habituales.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Producto polisacarídico compuesto de carboximetilcelulosa insoluble en agua y celulosa microcristalina o pulverizada **caracterizado** por el hecho de que la carboximetilcelulosa insoluble en agua y la celulosa microcristalina o pulverizada se unen y se compactan por coprocesamiento mediante agregación en seco con presiones entre 20 y 60 kN o agregación en húmedo tras la adición de agua, el amasado o prensado de las masas plásticas húmedas por un colador, un disco perforado o una extrusora, y el secado final.
- 10 2. Producto polisacarídico según la reivindicación 1 **caracterizado** por el hecho de que la carboximetilcelulosa insoluble en agua es carboximetilcelulosa insoluble cálcica o sódica.
3. Producto polisacarídico según la reivindicación 1 o 2 **caracterizado** por el hecho de que posee una humedad residual inferior al 10%.
- 15 4. Producto polisacarídico según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3 **caracterizado** por el hecho de que contiene entre un 3% y un 60% en peso de carboximetilcelulosa insoluble en agua y entre un 40% y un 97% en peso de celulosa microcristalina o pulverizada.
- 20 5. Producto polisacarídico según cualquier de las reivindicaciones de la 1 a la 4 **caracterizado** por el hecho de que posee una granulometría media de entre 10 y 2.000 μm , preferentemente entre 10 y 1.000 μm .
6. Producto polisacarídico según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5 **caracterizado** por el hecho de que posee una densidad a granel superior a la de la mezcla pulverulenta inicial.
- 25 7. Procedimiento para la fabricación de un producto polisacarídico según las reivindicaciones de la 1 a la 6 que comprende el coprocesamiento mediante agregación en seco con presiones entre 20 y 60 kN o mediante agregación en húmedo tras la adición de agua, el amasado o prensado de las masas plásticas húmedas por un colador, un disco perforado o una extrusora y el secado final de carboximetilcelulosa insoluble en agua y celulosa microcristalina o pulverizada.
- 30 8. Procedimiento según la reivindicación 7 **caracterizado** por el hecho de que comprende los siguientes pasos: (a) suspensión y, en su caso, compactación de celulosa pulverizada o microcristalina no cornificada, húmeda o no secada en un medio acuoso hasta conseguir una dispersión homogénea; (b) mezclado de la suspensión obtenida en el paso (a) o de las masas pastosas precompactadas tras su enfriamiento a 40°C con carboximetilcelulosa insoluble en agua; (c) presecado, en caso necesario; (d) compactación, preferentemente prensado, de la masa plástica húmeda y precompactada obtenida en los pasos (b) o (c) a través de un colador, un disco perforado o una extrusora; (e) secado de la masa agregada obtenida en (d) a una temperatura comprendida entre 20 y 90°C; y (f) molienda del producto conseguido hasta una granulometría de entre 10 y 2.000 μm , preferentemente entre 10 y 1.000 μm .
- 35 9. Procedimiento según la reivindicación 8 **caracterizado** por el hecho de que el mezclado y el compactado se realizan por amasado.
- 40 10. Procedimiento según la reivindicación 7 **caracterizado** por el hecho de que comprende los siguientes pasos: (a) mezclado de carboximetilcelulosa insoluble en agua y celulosa en forma pulverulenta; (b) colado a través de un colador fino; (c) compactado o briqueteado con rodillos compactadores o una prensa excéntrica a presiones entre 20 y 60 kN, preferentemente entre 30 y 50 kN; (d) granulado o homogeneizado reductor de los briquetes o costras obtenidos en (c) con rodillos de púas o un dispositivo similar o molienda con un molino adecuado hasta alcanzar una granulometría de entre 10 y 2.000 μm ; y (e) molienda del producto obtenido hasta una granulometría de entre 10 y 1.000 μm .
- 45 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones de la 7 a la 10 **caracterizado** por el hecho de que la carboximetilcelulosa insoluble en agua es carboximetilcelulosa cálcica o sódica.
- 50 12. Utilización del producto polisacarídico según las reivindicaciones de la 1 a la 6 como estabilizador de dispersiones o suspensiones en la fabricación de preparados líquidos o semisólidos.
- 55 13. Utilización del producto polisacarídico según las reivindicaciones de la 1 a la 6 como agente desintegrador de comprimidos.
- 60
- 65