(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 293 319**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **04763906 .7**
(86) Fecha de presentación : **07.08.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1656113**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.05.2006**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de gránulos efervescentes a vacío.**

(30) Prioridad: **20.08.2003 AT 20031309**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

(73) Titular/es: **Dr. Gergely & Co.**
Gartengasse 8
1053 Wien, AT

(72) Inventor/es: **Gergely, Irmgard;**
Gergely, Thomas y
Gergely, Stefan

(74) Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

ES 2 293 319 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

Procedimiento para la preparación de gránulos efervescentes a vacío.

Campo técnico

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de gránulos efervescentes en el que se hace reaccionar a vacío el asociado de reacción en un recipiente evacuable con desprendimiento de gases.

Antecedentes de la invención

Los gránulos y comprimidos efervescentes pueden prepararse mezclando componentes alcalinos que liberan dióxido de carbono, particularmente hidrogenocarbonatos o carbonatos, preferiblemente con ácidos orgánicos comestibles y posterior formación directa de comprimidos, mediante granulación de los componentes efervescentes en un secador de lecho fluidizado o granulación y posterior secado en rejilla. Sin embargo, es cada vez más importante en la preparación de gránulos efervescentes la granulación a vacío.

La granulación a vacío es ventajosa en la denominada granulación "reactiva" para gránulos efervescentes, en la que se hacen reaccionar ácidos y/o sus sales con los componentes alcalinos y se granulan. Los componentes reactivos reaccionan entre sí tras la adición de disolventes polares como agua o mezclas de agua con alcoholes o disoluciones aglutinantes o debido al agua de hidratación de al menos un componente reactivo. El control de esta reacción requiere sin embargo medidas especiales para la regulación del proceso.

En el documento PCT/US94/02870, se describe un procedimiento para la granulación de componentes efervescentes en el que el gránulo se seca a vacío después de la reacción. La granulación se realiza a presión atmosférica y con adición por etapas del líquido, mediante la cual puede controlarse mejor la reacción. Mediante la disposición de vacío y la elevación de temperatura, se detiene la reacción entre los componentes efervescentes, antes de la reacción completa del ácido, y se separa el líquido sobrenadante. Los datos son sin embargo inespecíficos y no proporcionan información sobre la determinación del punto de final de la reacción mediante la medida del desprendimiento de dióxido de carbono.

El documento US-A-4.824.664 describe un procedimiento en el que se introduce por succión a un vacío de 60 kPa el líquido necesario para la reacción. La reacción tiene lugar después a presión atmosférica durante un intervalo de 25 a 40 minutos, en la que la reacción se detiene mediante secado a vacío. Esto es por un lado demasiado lento para un procedimiento de preparación racional, y por otro lado en este intervalo la reacción procede incontrolablemente.

El documento US-A-4.678.661 describe un procedimiento en el que la reacción se controla supuestamente mediante la medida de la diferencia de presión, lo que sin embargo es insuficiente sin el control del factor tiempo. Después del secado intermedio respectivo, se añaden materias primas y la reacción se inicia de nuevo mediante la adición de líquido, lo que prolonga el tiempo de producción de modo indeseado.

El documento EP-B1-76.340 describe un procedimiento de granulación de una mezcla en forma de polvo o grano en un sistema cerrado a vacío, en el que se mantiene una presión por encima de la presión parcial resultante del disolvente y por debajo de la presión normal. El vacío al inicio de la reacción debe ser lo menor posible (aprox. 1 a 2 kPa). Durante el tratamiento a vacío, se añade a la mezcla una cantidad dosificada de disolvente para la pasivación de la superficie de al menos uno de los componentes de reacción. Después de alcanzar 100 kPa mediante el desprendimiento de dióxido de carbono por la adición de disolvente, se seca la mezcla. Se repite este tratamiento, adición de disolvente y secado, hasta que se consigue la pasivación de la superficie indicada mediante una clara ralentización de la reacción o un desprendimiento reducido de gases. La cantidad de dióxido de carbono desprendida a 100 kPa sirve como parámetro para el grado de pasivación de la superficie. El transcurso de la reacción entre 1 y 100 kPa puede conducir ya fácilmente mediante el agua originada en la reacción y no separada por succión a una sobrerreacción y a una mayor granulación indeseada.

En el documento US-4.911.930, se introduce por succión en el gránulo una corriente de aire caliente o vapor mediante baja presión, y no puede servir para control de la reacción.

Las desventajas de los procedimientos citados son que los parámetros necesarios para la práctica de una reacción óptima no son reproducibles claramente de carga a carga, ni son definibles independientemente de la influencia de las diferencias en la materia prima causadas por las cargas. La reacción de los componentes efervescentes está influida también por el agua originada durante la reacción. Dependiendo de la calidad de la materia prima, la reacción puede transcurrir más lenta o más rápida, formándose diferentes cantidades de agua por unidad de tiempo. Debido a estas condiciones de reacción variables, se dificulta significativamente la regulación del procedimiento sólo mediante el tiempo o sólo mediante la medida del dióxido de carbono, o se excluye prácticamente la altamente deseada posibilidad de automatización.

En caso de considerar como parámetro esencial sólo el intervalo de tiempo (como, por ejemplo, según los documentos US-A-5.312.626 o EP-A1-525.388) en el que procede la reacción, éste puede variar por las distintas calidades de la materia prima, por ejemplo, por distintas humedades residuales, tamaños de grano, etc. de los ácidos y/o de sus

sales ácidas o de los componentes alcalinos que liberan dióxido de carbono, y conducir a distintos resultados como a una sobregranulación con formación de aglomerados o a una granulación insuficiente.

Se ha mostrado por tanto que los procedimientos correspondientes al estado de la técnica no eran adecuados para conseguir procedimientos estandarizados para preparación totalmente automática. Además, como ya se ha mencionado, el secado intermedio y la repetición de la etapa de granulación prolongan los tiempos de producción de modo indeseado.

Descripción de la invención

Era el objetivo de la invención desarrollar un procedimiento para la preparación de gránulos efervescentes que posibilitara un curso controlado de la reacción química y una regulación de proceso reproducible estandarizada, así como poder compensar las desviaciones de las calidades de la materia prima, por ejemplo con respecto a un curso regulado por ordenador totalmente automatizado. El objetivo se consigue mediante el rasgo característico de la reivindicación 1, pero de forma especialmente ventajosa incluyendo los rasgos de una o varias reivindicaciones dependientes en las que se describen desarrollos y perfeccionamientos convenientes de la invención.

Según la invención, la buena capacidad de regulación de la reacción viene dada porque la reacción se lleva a cabo en un intervalo de vacío de 20 a 90 kPa y la práctica de vacío del recipiente al primer valor de vacío después de realizado el desprendimiento de gases se repite a un segundo valor de vacío, dado el caso se repite varias veces, y se detiene a continuación la reacción transcurrida en ciclos sin secado intermedio secando a vacío el gránulo efervescente originado.

Además, mediante la elección del primer y segundo valores de vacío, y por tanto de la diferencia de presión para el desprendimiento de gases por la reacción, así como mediante la elección del número máximo de ciclos, de la duración máxima de la reacción y, dado el caso como medida de seguridad, de un límite superior de por ejemplo 160 amperios para el consumo de corriente del agitador (carga del agitador).

Por tanto, pueden elaborarse características de reacción totalmente específicas para distintos gránulos efervescentes según los ingredientes, según sus requisitos pueden proceder automáticamente las cargas de producción adicionales.

También en las diferencias producidas por la materia prima y la desviación del comportamiento de la reacción ligada a ellas, puede conseguirse un transcurso óptimo de la reacción interrumpiendo la reacción mediante secado a vacío después de conseguir uno de los máximos establecidos, es decir, el número máximo de ciclos o la duración de reacción máxima.

Según la invención, se hacen reaccionar a vacío entre sí los componentes reactivos en un recipiente evacuable, con lo que se practica el vacío en el recipiente hasta un primer valor de vacío y el primer valor de vacío se elige de modo que la reacción prosiga y no se detenga, y después puede aumentarse la presión en el recipiente debido al gas originado en la reacción con una diferencia de presión predeterminada hasta un segundo valor de vacío. Esta etapa se repite cíclicamente mediante la apertura y cierre repetidos regulados de la válvula de la bomba de vacío con un número establecido de ciclos en un tiempo predeterminado, tras de lo cual se detiene la reacción mediante secado a vacío. Por tanto, pueden regularse el desprendimiento de dióxido de carbono y vapor de agua ralentizada y controladamente. Para este proceso, se ha acuñado el término “vacío oscilante”.

Pueden establecerse las características y parámetros del vacío oscilante, como la diferencia de presión, el primer y segundo valores de vacío, así como el número de ciclos y el intervalo de tiempo en el que proceden los ciclos, dado el caso también el máximo de carga del agitador. Con el requisito de estos parámetros esenciales para el curso de la reacción, independientemente de las diferentes calidades de la materia prima, pueden proceder todas las cargas de producción adicionales de un producto totalmente automatizadas, y pueden establecerse para cada producto estos datos específicos de producto y predeterminarse para la producción adicional. Esto es especialmente importante para un accionamiento regulado por ordenador automatizado.

Es una ventaja del procedimiento según la invención que, en el transcurso de la granulación reactiva, mediante la elección del intervalo de vacío y de la diferencia de presión elegida, así como mediante el número de ciclos, se evapora a vacío reducido el agua originada en la reacción o el disolvente introducido en un tiempo establecido por adelantado, dependiendo de la presión de vapor a los valores de vacío elegidos, y así no influyen secundariamente en la reacción. De este modo, se posibilitan reacciones selectivas y bien regulables y se evita una reacción en cadena incontrolable.

Mediante la reacción ralentizada y controlada con vacío oscilante, puede tener lugar una serie inmediata de ciclos de reacción sin secado intermedio, en la que se seca el gránulo tras la conclusión del número establecido de ciclos durante un intervalo de tiempo predeterminado, y puede triturarse al tamaño de grano deseado.

Por “vacío” se entiende en la presente solicitud un estado físico con una presión reducida frente al aire circundante. Es importante que el aumento de presión al segundo valor de vacío no se realice hasta presión atmosférica, que reina en el lugar. El segundo valor de vacío debe encontrarse al menos un 10% por debajo de la presión ambiental reinante respectivamente en el lugar. Los siguientes ejemplos de valores de vacío se refieren a una presión ambiental de 100 kPa.

La diferencia de presión entre el primer y el segundo valor de vacío debe ascender a 20 a 70 kPa, preferiblemente 30 a 50 kPa, y la reacción controlada proceder en un intervalo de vacío de 20 a 90 kPa.

El primer valor de vacío se elige de modo que permanezca una parte de la cantidad de líquido necesaria para el inicio de la reacción después de la primera práctica de vacío al primer valor de vacío en el recipiente de reacción, y se proporcione así suficiente humedad para la continuación de la reacción después de la nueva puesta a vacío al primer valor de vacío. El aumento de presión hasta el segundo valor de vacío se establece dependiendo de la reactividad de los componentes reactivos y de la cantidad de vapor de dióxido de carbono y vapor de agua originada en la reacción. Para la regulación fina del transcurso de la reacción, pueden variar de ciclo a ciclo los parámetros de procedimiento, es decir, el primer y segundo valores de vacío y también la diferencia de presión.

La reacción transcurrida en ciclos puede repetirse también después de la introducción adicional de sólidos o líquidos sin secado intermedio.

Para la práctica del procedimiento automatizado, se carga el recipiente evacuable, por ejemplo un tambor o un tanque, con los materiales de partida que contienen los componentes reactivos, se añaden las cantidades de líquido necesarias para el inicio de la reacción y se inicia el programa, que puede proceder regulado automáticamente, por ejemplo, según los valores predeterminados de los parámetros: primer valor de vacío de 50 kPa, segundo valor de vacío de 80 kPa, diferencia de presión de 30 kPa, número máximo de ciclos de 4 con una duración máxima de la reacción de 5 min. La reacción se interrumpe tras alcanzar el primer máximo, es decir, el número de ciclos o la duración del procedimiento. La interrupción de la reacción puede realizarse mediante secado a vacío. Después, se activan las etapas de proceso adicionales, por ejemplo, mezclado de ingredientes adicionales, granulación adicional, secado final, trituración, tamizado y vaciado.

Pueden utilizarse diferentes tipos de bombas de vacío como bombas de paletas, hidrorrorativas o de rotor helicoidal, con una capacidad de succión nominal adaptada al tamaño del recipiente, que debe ser capaz alcanzar una presión final de 0,01 kPa y practicar el vacío a 1 kPa en el recipiente vacío en 30 s a 20 min.

El procedimiento según la invención puede encontrar aplicación en una granulación reactiva, independientemente de la temperatura y del modo como se inicie la reacción. La temperatura a la que tiene lugar el procedimiento según la invención no es crítica. Puede trabajarse a temperatura ambiente (20ºC) o a una temperatura de producto elevada de, por ejemplo, 40 a 80ºC. El líquido que sirve como líquido de granulación puede incorporase a uno de los asociados de reacción, como los ácidos orgánicos comestibles o los componentes efervescentes alcalinos que liberan dióxido de carbono, antes de añadir el segundo asociado de reacción, o incorporarse directamente a una mezcla de los componentes efervescentes. La incorporación del líquido puede realizarse, como se describe en el documento US 4.824.664, mediante introducción por succión a vacío. En caso de que la materia prima de uno o ambos asociados de reacción tenga una elevada proporción de humedad residual, los ciclos transcurren más rápidamente, con lo que correspondientemente el procedimiento según la invención, que no sólo está regulado temporalmente, reduce la sobrerreacción y sobregranulación mediante el número predeterminado de ciclos. A una humedad residual menor, los ciclos transcurren ralentizados, pero en este caso sin embargo se consiguen la reacción y granulación necesarios mediante la duración máxima predeterminada del procedimiento.

Como líquidos para gránulos efervescentes pueden utilizarse, al margen de disolventes polares, también disoluciones aglutinantes en agua, alcoholes o mezclas de los mismos como, por ejemplo, polivinilpirrolidona, polietilenglicol o hidroxipropilmetilcelulosa, disoluciones de azúcar o disoluciones de alcoholes de azúcar o coloides. Además, pueden utilizarse disoluciones reactivas como, por ejemplo, disoluciones de ácidos orgánicos en agua o agua/etanol, o de sales ácidas de ácidos orgánicos comestibles o de sus sales alcalinas.

Se cuentan entre los componentes reactivos en los gránulos efervescentes al menos un componente efervescente ácido, es decir, un ácido orgánico sólido y/o sus sales, y al menos un componente efervescente alcalino que libera dióxido de carbono M. El ácido orgánico es preferiblemente comestible. Pueden hacerse reaccionar entre sí también varios ácidos orgánicos diferentes y/o sus sales y/o componentes efervescentes que liberan dióxido de carbono. Además, pueden estar contenidos en determinadas formas de realización de la invención otros componentes como componentes reactivos, por ejemplo, óxido de magnesio.

El procedimiento según la invención es adecuado además para la preparación de gránulos efervescentes en la que la liberación de agua de los hidratos de componentes reactivos a una temperatura se aprovecha para la granulación. Como "hidrato", se entienden compuestos químicos de sustancias orgánicas o inorgánicas con H_2O, en el que el H_2O no es un componente de los compuestos complejos. El H_2O unido se designa también como agua de cristalización o agua de hidratación.

Para ello, pueden usarse ácidos orgánicos que contienen agua como, por ejemplo, ácido cítrico monohidratado o carbonato de sodio que contiene agua que liberan agua al aumentar la temperatura, que es necesaria para la granulación reactiva. Este proceso es conocido como "difícilmente controlable para conseguir resultados reproducibles" (Lachman y Lieberman: "Pharmaceutical Dosage Forms", 1980, página 233). Con el procedimiento según la invención, puede llevarse a cabo por el contrario un proceso bien controlable y reproducible en el que procede un número de hasta 100 ciclos, dado el caso incluso más de 100 ciclos, de vacío oscilante entre los dos valores de vacío predeterminados en un tiempo determinado, o hasta el calentamiento de la masa a una temperatura de 30 a 80ºC, mediante el que se separa

por succión una parte del agua (la cantidad depende de la presión de vapor del agua a la temperatura elegida y del valor de vacío elegido), así como una parte del dióxido de carbono en los ciclos repetidos, y puede influirse ya no incontroladamente sobre el proceso.

El procedimiento según la invención puede usarse para la preparación de distintos gránulos efervescentes y de comprimidos efervescentes que son preparables a partir de estos gránulos efervescentes, por ejemplo:

- gránulo con principios activos farmacéuticos que reaccionan con los componentes efervescentes ácidos o con los componentes efervescentes alcalinos,

- gránulo con principios activos farmacéuticos que no reaccionan con los componentes efervescentes utilizados pero que se granulan conjuntamente con la base efervescente,

- gránulo efervescente básico que se mezcla después de la granulación con principios activos farmacéuticos adecuados para comprimidos efervescentes y dado el caso coadyuvantes, sustancias neutras y aromas. Son ejemplos de grupos adecuados de principios activos: analgésicos, antipiréticos, antihistamínicos, antialérgicos, antibióticos, antidiabéticos, oncolíticos, expectorantes, preparados electrolíticos, laxantes, vitaminas, fitomedicamentos, agentes cardiacos/circulatorios, agentes antidiarreicos, diuréticos y agentes potenciadores de la circulación sanguínea.

En una forma de realización adicional, se ha encontrado ahora que mediante una elevación adicional en el recipiente de reacción de la presión parcial de dióxido de carbono no producida por la reacción, se "inactiva" al menos una parte de la humedad residual aún adherida a los cristales efervescentes después del secado a vacío, y por tanto puede hacerse el sistema efervescente estable al almacenamiento. Habitualmente, el contenido de humedad residual se encuentra, según el sistema efervescente, en un intervalo de 0,01 a 1% en peso, particularmente en un intervalo de aproximadamente 0,1 a 0,8% en peso.

En sistemas especialmente reactivos, se ha demostrado ventajosa la introducción adicional de dióxido de carbono para hacer aún mejor regulable la granulación reactiva. Sorprendentemente, se ha mostrado que esto conducía al mismo tiempo a una estabilización del gránulo en el sentido de una sensibilidad reducida frente a la humedad residual restante, lo que puede comprobarse con aparatos de medida apropiados especiales mediante la liberación del dióxido de carbono del producto listo. Este conocimiento se aprovecha en una forma de realización adicional del procedimiento según la invención mediante la introducción adicional de dióxido de carbono en un proceso oscilante y/o en el secado final posterior.

El efecto ventajoso mencionado se consigue, después de disponer un vacío en el transcurso de la granulación de la reacción de los sistemas efervescentes como, por ejemplo, en la granulación de la reacción cíclica según la invención a vacío oscilante, pero ante todo en el transcurso del secado final de sistemas efervescentes preparados de dicha manera, dejando fluir gas dióxido de carbono adicional de una fuente externa en el recipiente de reacción con agitación. De este modo, la presión parcial elevada de dióxido de carbono puede conducir en la granulación de la reacción durante el curso de los ciclos y en el secado final del sistema a una reducción adicional de la reacción de modo que, producido por el influjo del dióxido de carbono en la granulación de la reacción, típicamente el número de ciclos ha de aumentar y, dado el caso, proceder hasta diez veces más ciclos que en la realización de reacción sin adición externa de dióxido de carbono.

Mediante aparatos de medida desarrollados especialmente para ello en compañías adecuadas, con cuya ayuda se pueden medirse y documentarse exactamente las cantidades de gas más diminutas a escala de microlitos, se logra analizar en sistemas efervescentes su reactividad frente a la humedad residual independientemente de su tipo de preparación. Mediante dichas medidas, puede confirmarse que la aplicación de la elevación de la presión parcial de dióxido de carbono adicional conduce realmente a una estabilidad significativamente mejorada de los sistemas efervescentes.

En otra forma de realización adicional, se eleva la presión parcial de dióxido de carbono reinante en el recipiente, adicionalmente o por primera vez, después de la terminación de la granulación de la reacción mediante la implosión repetida de gas dióxido de carbono en el recipiente de reacción. Mediante esta medida, se logra recubrir o saturar con dióxido de carbono tan fuertemente la partícula efervescente que aparentemente permanece una microatmósfera de dióxido de carbono incluso con almacenamiento prolongado del gránulo efervescente que inhibe o elimina eficazmente una reacción posterior de los componentes ácidos y alcalinos entre sí.

Es conocido que numerosos principios activos farmacéuticos como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico o acetilcisteína, reaccionan muy sensiblemente al contenido de humedad residual en las formulaciones efervescentes, por ejemplo, porque en el ácido acetilsalicílico se origina ácido acético libre mediante saponificación, que a su vez puede desencadenar una reacción en cadena secundaria. Pero precisamente dichas reacciones secundarias pueden reducirse claramente ahora gracias a las medidas según la invención de mejora de la estabilidad mediante elevación de la presión parcial de dióxido de carbono. Es una ventaja adicional de estas medidas que no es solamente aplicable a un tipo especial de preparación efervescente como, por ejemplo, la granulación de la reacción según el procedimiento de vacío oscilante según la invención, sino muy generalmente a cualquier sistema efervescente particular como polvos efervescentes y gránulos efervescentes, independientemente de su tipo de preparación.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Granulación reactiva sin adición de líquido de granulación

Se cargan en un granulador a vacío calentable hidrogenocarbonato de sodio anhidro y ácido cítrico monohidratado a una de las relaciones de valor de pH correspondientes deseadas y se mezcla durante 5 min hasta homogeneidad.

Al aumentar la temperatura, se inicia la reacción mediante el agua liberada por el ácido cítrico monohidratado. Para la reacción se elige un vacío oscilante con dos valores de vacío preseleccionados, por ejemplo, 55 y 90 kPa, con lo que se practica el vacío a 55 kPa y se cierra la válvula para bombeo a vacío. Mediante la reacción, se llega a un aumento de presión de hasta 90 kPa. A este valor, se abre de nuevo la válvula, se practica el vacío de nuevo en el tanque hasta 55 kPa y se repite varias veces este proceso. Después de una duración de reacción de 20 a 40 min, o después de alcanzar una temperatura de 40 a 60ºC, se desconecta el vacío oscilante y se seca a vacío el gránulo a la capacidad de bombeo completa.

Ejemplo 2

Granulación reactiva con adición de líquido de granulación (agua)

Preparación de un gránulo efervescente que puede utilizarse para distintos principios activos farmacéuticos y/o combinaciones de principios activos, entre otros, vitaminas y oligoelementos, en la que el gránulo efervescente triturado al tamaño de grano deseado se mezcla con los principios activos correspondientes así como edulcorantes y, dado el caso, aromas así como cargas. El gránulo puede envasarse en saquitos o, en caso necesario, mezclarse con lubricante y comprimirse en comprimidos.

Se carga un granulador a vacío con camisa calentable con 31,76 partes en peso de ácido cítrico, que se calienta con agitación a 50ºC. Al alcanzar la temperatura, se añaden 0,16 partes en peso de agua con agitación y se reparte durante 5 min. A continuación, se añaden 12,3 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio, se conectan el agitador y el vacío oscilante para la regulación de la reacción al primer valor de vacío predeterminado= 45 kPa, el segundo valor de vacío= 85 kPa y un número de 4 ciclos (“oscilante”) durante como máximo 4 min.

Después de terminado el 4º ciclo (oscilante), por ejemplo después de 3,5 min, pero lo más tarde después del curso de 4 min e independientemente de si en este tiempo se consiguen realmente 4 ciclos, se desconecta el programa y se dispone el vacío completo para el secado del gránulo. Se tamiza el gránulo secado al tamaño de grano deseado y puede usarse en caso necesario como gránulo efervescente básico.

Para accionamiento totalmente automatizado, pueden ajustarse las características determinadas para el producto, es decir, intervalo de vacío, primer y segundo valores de vacío, diferencia de presión, número de ciclos y duración del vacío oscilante, de modo que el procedimiento pueda proceder por etapas según la consecución respectiva de los valores ajustados.

Ejemplo 3

Gránulo efervescente de magnesio

Se incorporan a un granulador a vacío con camisa calentable: 31,4 partes en peso de ácido cítrico, 5,9 partes en peso de carbonato de magnesio, así como dado el caso edulcorantes. Se calienta a 50ºC con agitación. A continuación, se añaden 0,9 partes en peso de agua con agitación y se conecta el programa. La reacción transcurre con vacío oscilante a los valores predeterminados entre 50 y 90 kPa con 5 ciclos como máximo durante 9 min.

Según la reactividad del ácido y del carbonato, se desconecta el vacío oscilante después del 5º ciclo o después del tiempo máximo predeterminado de 9 min, dependiendo de cuál de ambos máximos predeterminados se consiga antes.

Después, se añaden 4,4 partes en peso de hidrogenocarbonato de potasio, 3,0 partes en peso de óxido de magnesio, así como 1,0 partes en peso de ácido cítrico, y se mezcla con agitación la mezcla con 0,55 partes en peso de una disolución de ácido cítrico en 50% de etanol. La reacción transcurre a un segundo vacío oscilante predeterminado entre 45 y 75 kPa con 2 ciclos en como máximo 5 min. Después del 2º ciclo, o después de 5 min, se desconecta el vacío oscilante y se seca el producto con agitación más lenta a vacío completo. Después de tamizar al grano deseado, puede añadirse aroma al gránulo obtenido y envasarse el gránulo en saquitos o comprimirse en comprimidos.

Ejemplo 4

Se ha comparado el procedimiento según el documento EP-B-0076340 (estado de la técnica) con el procedimiento según la invención.

a) *Procedimiento según el documento EP-B-0076340 (ensayo comparativo)*

Se calentaron a 50ºC en un granulador a vacío ácido cítrico, ácido ascórbico y edulcorante. Después, se añadió hidrogenocarbonato de sodio y se practicó el vacío a 1 kPa. Entonces, se añadieron 21 ml de agua y se inició la reacción. La presión aumentó en 30 s a 100 kPa, con lo que el gránulo se volvió muy plástico y se pegó al agitador, apareciendo casi un bloqueo del agitador.

Después, se secó el producto mediante vacío hasta 2 kPa en 15 min. Después de una adición suplementaria de 21 ml de agua, se inició de nuevo la reacción y se aumentó la presión a 100 kPa en 45 s, con lo que el gránulo se volvió muy plástico y se formaron parcialmente grandes aglomerados esféricos. Se realizó una adición de carbonato de sodio y posterior secado, con lo que el producto pudo secarse sólo lentamente y conseguir sólo 1,7 kPa en 25 min.

b) *Procedimiento según la invención*

Se calentaron a 50ºC en el mismo granulador a vacío ácido cítrico, ácido ascórbico y edulcorante. Después, se añadieron hidrogenocarbonato de sodio y 21 ml de agua. Entonces se conectó el vacío oscilante, establecido a entre un primer valor de vacío de 50 kPa y un segundo valor de vacío de 90 kPa. Se llevaron a cabo 3 ciclos en 65 s. La masa era ligeramente desmenuzable, sólo algo plástica, y pudo agitarse bien en el agitador, sin que apareciera un bloqueo o formación de grumos. Después, se realizó la adición de carbonato de sodio y se consiguió el posterior secado a 1,5 kPa en 17 min.

Resultado

El procedimiento según la invención es esencialmente más corto, y la granulación se realiza claramente más controlada y uniforme (se reduce la sobrerreacción). Según el procedimiento del documento EP-B-0076340, es necesaria una etapa de procedimiento adicional con secado, la adición múltiple de líquido y una realización completa de la reacción de nuevo para obtener un producto equivalente al procedimiento según la invención, es decir estable. Por la etapa de procedimiento adicional de una segunda granulación con secado, el procedimiento según el estado de la técnica dura esencialmente más y la reacción de granulación de transcurso crítico debe llevarse a cabo una segunda vez, con lo que se origina una estructura granular irregular mediante la formación parcial de grandes aglomerados esféricos.

Ejemplo 5

Elevación de la presión parcial de dióxido de carbono

Se llevó a cabo este ejemplo correspondientemente al ejemplo 4b), pero con una elevación de la presión parcial de dióxido de carbono como se describe a continuación.

Se calentaron en un granulador a vacío ácido cítrico, ácido ascórbico, edulcorante e hidrogenocarbonato de sodio con vacío oscilante con introducción por succión de dióxido de carbono durante los ciclos hasta que se consiguieron 50ºC, con lo que en cada ciclo se practicó el vacío a 20 kPa y a continuación se realizó un aumento de presión hasta 80 kPa. Después de la adición de 21 ml de agua, se llevaron a cabo otros 10 ciclos con influjo de dióxido de carbono. Después de la adición de carbonato de sodio, se secó el gránulo mediante vacío, con lo que se llevaron a cabo en el secado final otros 20 ciclos con influjo de dióxido de carbono. Este gránulo mostró en el examen de la estabilidad al almacenamiento después de una semana valores mejorados un 30% frente a la muestra de control preparada según el ejemplo 4b).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de gránulos efervescentes, en el que se cargan en un recipiente evacuable como componentes reactivos al menos un componente efervescente ácido y al menos un componente efervescente alcalino que libera CO_2, así como dado el caso un líquido de granulación, y se hacen reaccionar entre sí con agitación a vacío, practicándose el vacío en el recipiente después de la carga con los componentes reactivos hasta un primer valor de vacío, tras de lo cual se seca el gránulo efervescente originado a vacío hasta un segundo valor de vacío después del desprendimiento de gases causado por la reacción y el aumento de presión,

caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un intervalo de vacío de 20 a 90 kPa y se repite la práctica de vacío del recipiente al primer valor de vacío después de realizado el desprendimiento de gases, dado el caso se repite varias veces, y se detiene a continuación la reacción transcurrida en ciclos sin secado intermedio secando a vacío el gránulo efervescente originado.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se predetermina como primer valor de vacío un valor en el intervalo de 20 a 70 kPa, particularmente de 30 a 60 kPa.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se predetermina como diferencia de presión entre el primer y segundo valores de vacío un valor de 20 kPa a 70 kPa, preferiblemente de 30 kPa a 50 kPa, y el segundo valor de vacío asciende como máximo a 90 kPa.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque el primer valor de vacío y/o el segundo valor de vacío varían de ciclo a ciclo.

5. Procedimiento según la reivindicación 3 ó 4, **caracterizado** porque la diferencia de presión varía de ciclo a ciclo.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque se establece para la granulación de la reacción un número máximo de ciclos y/o una duración máxima de la reacción por anticipado, y se detiene la reacción después de conseguir uno de ambos máximos.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque se establece un número de ciclos de 2 a 100.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 a 7, **caracterizado** porque un ciclo dura de 30 a 240 s.

9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 a 7, **caracterizado** porque se establece para la granulación de la reacción una duración de la reacción de 1 a 40 min, particularmente de 1 a 15 min.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque la reacción de granulación se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 80ºC, preferiblemente de 40 a 60ºC.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque se mezcla al menos uno de los componentes efervescentes reactivos o la mezcla de los componentes efervescentes reactivos con un líquido de granulación, que se incorpora al recipiente antes o durante la primera etapa de puesta a vacío, particularmente se introduce por succión.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque se presenta el menos un componente efervescente reactivo en forma de hidrato.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque se utilizan como componentes efervescentes ácidos ácidos orgánicos comestibles y/o sus sales, y como componentes efervescentes alcalinos carbonatos y/o hidrogenocarbonatos y/u óxido de magnesio.

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado** porque el gránulo efervescente se mezcla después de la etapa de secado con al menos un principio activo farmacéutico y dado el caso coadyuvantes, sustancias neutras, edulcorantes y/o aromas.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, **caracterizado** porque el gránulo efervescente se mezcla con al menos un principio activo del grupo de los analgésicos, antipiréticos, antihistamínicos, antialérgicos, antibióticos, antidiabéticos, oncolíticos, expectorantes, electrolitos, laxantes, vitaminas, fitomedicamentos, agentes cardiacos/circulatorios, agentes antidiarreicos, diuréticos y agentes potenciadores de la circulación sanguínea.

16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado** porque durante los ciclos de reacción se introduce dióxido de carbono.

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizado** porque después de realizado el secado se introduce por succión dióxido de carbono en el recipiente y se trata el gránulo efervescente con dióxido de carbono, preferiblemente con agitación.

18. Procedimiento para la estabilización de partículas efervescentes que contienen humedad residual, **caracterizado** porque la partícula efervescente se trata con dióxido de carbono en el transcurso de su preparación o después.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, **caracterizado** porque se realiza el tratamiento de la partícula efervescente en un recipiente cerrado en una atmósfera enriquecida en dióxido de carbono, preferiblemente con agitación.

20. Partícula efervescente obtenible en un procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 19, **caracterizada** porque se presenta en una forma enriquecida en dióxido de carbono gaseoso.

21. Partícula efervescente según la reivindicación 20, **caracterizada** porque presenta una humedad residual de 0,01 a 1% en peso, particularmente de 0,1 a 0,8% en peso, y preferiblemente se presenta en forma de gránulo efervescente o polvo efervescente.