

30431

11



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE <u>C13</u> / <u>C13</u>
SUBCLASE <u>K</u> / <u>L</u>

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: PENICK & FORD, LIMITED

RESIDENCIA: Cedar Rapids, IOWA, ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: "PROCESO PERFECCIONADO PARA LA FABRI-  
CACION DE TABLETAS COMPRIMIDAS".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 744.645 del 15-7-68.



1 El término "Azúcar Total" se aplica a las  
mezclas de azúcar de hidrolizado de almidón de un E. D., re-  
lativamente alto que se producen en forma sólida, las cua-  
les por lo general están compuestas principalmente de dex-  
5 trosa cristalina o anhidra, pero que también contienen oli-  
gosacáridos residuales de la hidrólisis, los cuales son  
esencialmente no cristalizables, y están presentes en for-  
ma de una solución sólida.

Esta invención se refiere a una nueva forma  
10 física de azúcar total, a la que en la presente se hace re-  
ferencia como gránulos de "Azúcar Total Agregada de Masa  
Cocida" (o gránulos de "MATS"). Se ha descubierto que el  
azúcar total de MATS tiene propiedades notables para ser  
formada en tabletas, lo que la hace altamente ventajosa co-  
15 mo aglutinante o aglutinante llenador en la formación de ta-  
bletas comprimidas especialmente por el método de compresión  
directa. Los gránulos MATS también pueden utilizarse como  
aglutinante en conocidos procesos de granulación, y propor-  
ciona una ventaja considerable en los métodos de precompresión  
20 o granulación seca para formar tabletas, pero sus ven-  
tajas llegan al máximo en el proceso de la compresión direc-  
ta. En la formación de tabletas por compresión directa a par-  
tir de una mezcla de partículas, los gránulos de MATS pueden  
distribuirse dentro de la mezcla como un sustituto parcial  
25 o completo de la lactosa secada por aspersion o manitol se-  
cado por aspersion, lo que da por resultado una composición  
para formar tabletas que es de fluidez libre, compresible, y  
que produce tabletas que tienen propiedades de cohesión ex-  
celentes. Las tabletas resultantes pueden por lo tanto ad-  
30 quirir otras ventajas de la dextrosa aparte de como agluti-



1 nante o llenador, tal como propiedades de sabor u organolép-  
ticas. Por ejemplo, el hidrato de dextrosa produce un efec-  
to de frescura cuando se disuelve en la boca, el que puede  
ser altamente deseable para productos alimenticios o farma-  
5 céuticos en tabletas, que se mastican o se chupan. El hidra-  
to de dextrosa también puede mejorar otros sabores en las  
tabletas, lo que puede particularmente ser deseable para  
productos alimenticios o dulces en tabletas, tales como pas-  
tillas o tabletas dulces que contienen agentes proporciona-  
10 dores de sabor de frutas o especias.

Otra ventaja de las tabletas comprimidas pro-  
ducidas con los gránulos de MATS es que aún cuando son de  
alta cohesión y resistentes a la ruptura y desmenuzamiento,  
se disuelven o desintegran rápidamente al contacto con  
15 fluidos acuosos. Esto aparentemente no sólo es debido al  
alto grado de solubilidad de la dextrosa en forma microcrista-  
lina, sino que también hasta cierto punto, a la persisten-  
cia de la capacidad de absorción o capilar del azúcar total  
de las tabletas formadas. Debido a esta acción, la cantidad  
20 de aditivos desintegradores puede ser reducida o totalmente  
eliminada.

Otra ventaja importante aún más del uso de  
los gránulos de MATS para formar tabletas comprimidas, par-  
ticularmente por compresión directa, es que puede incorpo-  
25 rarse otros aditivos en los gránulos de azúcar antes de la  
compresión de las tabletas. Por ejemplo, los gránulos de  
azúcar total pueden impregnarse con agente proporcionadores  
de color de sabor, los que efectivamente proporcionan color  
o sabor a las tabletas completas, y esta impregnación no  
30 interfiere con el carácter de fluidez libre de los gránulos,



1 y puede ahorrar tiempo y labor en la preparación de las com-  
posiciones de tabletas. Los lubricantes para formar table-  
tas, incluyen lubricantes céreos o aceitosos, los cuales  
tambien pueden combinarse con los gránulos de azúcar total  
5 por impregnación. Esto es particularmente deseable en los  
casos en que los gránulos de azúcar total se utilizan como  
llenador, ésto es, en una concentración relativamente alta,  
puesto que de esta forma se puede proporcionar una lubrica-  
ción suficiente, de tal manera que no será necesaria la  
10 adición de otro lubricante en la composición para formar  
tabletas. En este aspecto, nuevamente, se puede ahorrar una  
cantidad considerable de tiempo y de trabajo. Adicionalmen-  
te, cuando la composición para formar tabletas plantea un  
problema particular en cuanto a cohesión, pueden impregnar-  
15 se aglutinadores auxiliares para formar tabletas dentro de  
los gránulos de azúcar total, con lo que se mejora la cohe-  
sión en la formación total.

Puede verse por lo tanto que por primera vez  
esta invención proporciona un elemento para utilizar la azú-  
20 car total como un aglutinante efectivo o aglutinante llenador  
en la formulación de tabletas comprimidas. Los gránulos  
de MATS no sólo son superiores a la dextrosa cristalina or-  
dinaria en los procesos convencionales, tales como el pro-  
ceso de granulación y secado, sino que es adaptable para  
25 utilizarse en procesos de compresión directa. Esto propor-  
ciona una gran mejora en el proceso, y la sustitución de  
gránulos de MATS por lactosa o manito en la formación de ta-  
bletas por compresión directa da por resultado un ahorro  
económico muy grande.

30 Explicación Detallada



1                    Esta invención se refiere a la fabricación  
de tabletas por compresión a diferencia de los procesos  
de moldeo. El término "tabletas" utiliza genéricamente y no  
tiene la intención de limitarse a la forma de las tabletas.  
5                    Aún cuando las tabletas comprimidas con frecuencia tienen  
la forma discoide, también pueden ser redondas, ovaladas,  
alargadas, cilíndricas, triángulares, en forma de anillo,  
etc. Las tabletas comprimidas se forman a partir de compo-  
siciones de partículas para hacer tabletas en la que los  
10                    ingredientes pueden estar en la forma de polvos o materia-  
les granulados. Para introducción en la máquina de formar  
tabletas, las composiciones particuladas deben fluir libre-  
mente. La composición para formar tabletas debe también ser  
compresible hasta que tenga un ~~espacio compacto~~ cohesivo. Otro requere-  
15                    rimiento aún más es que la composición para formar tabletas  
debe proporcionar un cierto grado de lubricación.

                    La unidad mecánica básica en todos los equi-  
pos de compresión de tabletas incluye un punzón inferior que  
se ajusta dentro de un dado desde el fondo y un punzón su-  
20                    perior, que tiene una cabeza de la misma forma y dimensiones,  
que entra en la cavidad del dado desde la parte superior des-  
pues de que el material para formar tabletas llena la cavi-  
dad del dado. La tableta se forma por la presión aplicada so-  
bre los punzones y subsecuentemente se expulsa del dado. El  
25                    peso de la tableta queda determinado por la densidad y el  
volumen del material que llena la cavidad del dado. Por lo  
tanto, la habilidad del polvo o granulación para fluir libre-  
mente dentro del dado es importante para asegurar un llena-  
do uniforme, así como para facilitar el movimiento continuo  
30                    del material particulado desde la fuente de suministro o tol-



1 va de alimentación. Si la granulación de tabletas no posee  
propiedades cohesivas la tableta después de la compresión  
se desmenuza y se desmorona al manejarse. Como los punzones  
debe moverse libremente dentro del dado y la tableta debe  
5 ser expulsada fácilmente desde las caras de los punzones, el  
material debe tener un cierto grado de lubricación para re-  
ducir al mínimo la fricción y permitir sacar las tabletas  
comprimidas.

En general, por lo tanto, esta invención  
10 se relaciona con la fabricación de tabletas comprimidas y  
similares en la que porciones de una composición particula-  
da para formar tabletas se comprime hasta formar tabletas  
con cohesión compactadas. En una modalidad preferida, las  
tabletas se fabrican por compresión directa a partir de una  
15 composición particulada para formar tabletas de fluidez li-  
bre en la que la composición para formar tabletas se punzo-  
na a presión en dados hasta formar tabletas con cohesión  
compactadas sin granulación preparatoria del mismo. Cuando  
es necesario, la composición para formar tabletas puede so-  
20 meterse a una precompactación, incluyendo procedimientos  
para formar pastas, o precompactación por alimentadores de  
dados de flujo forzado, tales como los que se emplean en  
máquinas giratorias de alta velocidad para hacer tabletas.  
En tales máquinas, la compresión tiene lugar a medida que  
25 los punzones superiores e inferiores pasan entre un par de  
rodillos, que producen un efecto lento de prensado sobre  
el materia en la cavidad del dado desde la parte superior  
y el fondo, dando oportunidad para que se escape el aire  
atrapado. El punzón inferior posteriormente levanta y ex-  
30 pulsa la tableta.



1 El aglutinador o aglutinador-llenador granular  
para utilizarse en el método de esta invención puede produ-  
cirse por el proceso descrito en la patente belga número  
673,651 y la Patente Francesa número 1,483,727. El citado  
5 proceso se conoce como "Cristalización por Aspersión". Sin  
embargo, los productos obtenidos por el proceso pueden ser  
descritos de manera más exacta como "Agregado de Secado por  
Aspersión" ya que la cristalización tiene lugar primordial-  
mente antes y después de la etapa de secado por aspersión.  
10 Además de la eliminación del agua, una función principal del  
secado por aspersión es la de formar la estructura de agre-  
gado básica con lo que los agregados granulares obtenidos  
de esta forma envejecen subsecuentemente y se secan para  
completar así el proceso.

15 En el proceso citado una solución de azúcar  
total en agua se somete a cristalización parcial para for-  
mar una masa de cocido bombeable compuesta esencialmente de  
microcristales de dextrosa hidratada dispersos en una solu-  
ción en agua de dextrosa y polisacáridos. Esta masa de co-  
20 cido que puede contener, por ejemplo, de 40 a 60% de dextro-  
sa en forma cristalina, se pulveriza sobre una corriente de  
aire secadora para formar pequeñas gotas atomizadas y eli-  
minar parte del agua de las gotitas en la corriente de aire  
formando así agregados granulares de microcristales que con-  
25 tienen solución de azúcar cristalizable residual. Esencial-  
mente cada gotita forma un sólo agregado de una forma gene-  
ralmente esférica. Esta etapa preferentemente se lleva a  
cabo en una torre secadora de aspersión en el que las goti-  
tas de la masa de cocido se forman en la parte superior y  
30 caen hacia abajo a través de la torre con evaporación del



1 agua de las mismas. Cuando se desea la forma de cristales  
hidratados, el secador de aspersión se hace funcionar a una  
temperatura suficientemente baja para evitar la formación  
de dextrosa anhidra u otra forma de cristales inestables.  
5 Por ejemplo, gotitas de masa de cocido durante el secado  
por aspersión de hidrolizado de almidón puede mantenerse a  
una temperatura inferior a los 50°C.

10 El material cristalino granular producido por  
el proceso de agregación por aspersión que acaba de descri-  
birse contendrá azúcar cristalizable adicional en la forma  
de solución sobresaturada que rápidamente cristalizará. Sin  
embargo, los gránulos obtenidos del secado por aspersión tie-  
nen integridad estructural suficiente para permitir ser  
transferidos a otros aparatos de procesos para completar la  
15 cristalización. Este proceso adicional puede incluir un pro-  
cedimiento de envejecimiento en el que la cristalización se  
continúa sin eliminar gran parte del agua adicional. Sin em-  
bargo, como etapa final, es deseable someter los agregados  
granulares a secado a fin de forzar la completa cristaliza-  
20 ción, y al mismo tiempo reducir el contenido de agua libre  
hasta un nivel extremadamente bajo. En casos en que parte  
del agua se combina con el azúcar como agua de cristaliza-  
ción, el agua libre se elimina por este camino así como por  
evaporación. El contenido de agua libre de los productos  
25 granulares finales por lo general es inferior al 1% por pe-  
so, y puede ser tan bajo como 0,5% o aún más bajo. Cuando el  
producto granular se forma principalmente de monohidrato de  
dextrosa el contenido total de agua será aproximadamente de  
9% por peso aún cuando hay muy poca o ninguna agua libre.  
30 El sobresecado puede por lo tanto convertir parte de los



1 cristales de monohidrato a cristales anhidros. Puede obte-  
nerse por lo tanto una gama de productos granulares que sea  
útil en el método para formar tabletas de esta invención,  
Por ejemplo, el material cristalino de los gránulos puede  
5 estar constituido esencialmente por completo de hidrato de  
dextrosa, o sustancialmente por completo de dextrosa anhi-  
dra, o una mezcla de las formas e hidratada y anhidra en  
cualquier proporción deseada.

Cuando el material para formar tabletas granu-  
lar ha sido preparado por el proceso citado, el material  
10 consistirá generalmente en gránulos esféricos de dextrosa  
cristalina y los gránulos estarán formados esencialmente  
de agregados de microcristales de dextrosa. El tamaño gra-  
nular puede variar dentro de la gama de aproximadamente 100  
15 a 400 micras, típicamente con un promedio de entre 200 y 300  
micras. La distribución de tamaño puede modificarse por me-  
dio de cribado del producto granular para eliminar el mate-  
rial de tamaños más grandes o tamaños más chicos. Los térmi-  
nos "Agregado de Secado por Aspersión" o "SDA" se refieren  
20 a gránulos de azúcar total que se originan a partir de goti-  
tas individuales secadas por aspersión de masa de cocido de  
azúcar total comprendiendo microcristales de dextrosa dis-  
persos en una solución en agua de la misma habiéndose depo-  
sitado microcristales adicionales de dextrosa internamente  
25 después de la aspersión de las gotitas. Los gránulos de azú-  
car total de SDA consisten en microcristales de dextrosa  
con cohesión dotados de redes capilares internas. Los gránu-  
los de azúcar total de la misma estructura básica (a la que  
en la presente genéricamente se les llama gránulos de MATS),  
30 que son utilizables para las finalidades de la presente in-



1 vención también pueden producirse por un proceso relaciona-  
do con éste. En dicha variación del proceso una masa de co-  
cido bombeable consistente en microcristales de dextrosa sus-  
pendidos en una solución saturada de dextrosa se entremez-  
5 cla con un lecho de dextrosa reciclada previamente tratada  
que está en la forma de microcristales agregados. La mezcla  
posteriormente se seca bajo condiciones que contribuyen a  
una cristalización adicional de la dextrosa en solución así  
como a la eliminación del agua. El producto final tiene la  
10 forma de agregados de microcristales de dextrosa con cohe-  
sión y si se desea, el tamaño de partícula puede variarse  
por molido o triturado y cribado. Los gránulos fracturados  
pueden no ser esféricos y tendrán una forma un tanto más  
irregular que los gránulos de SDA, pero son todavía gránulos  
15 de fluidez libre y pueden utilizarse en el proceso de la  
presente invención. Consecuentemente, los términos "Azúcar  
Total agregada microcristalina" y gránulos de "MATS" como  
se utilizan en la presente tienen el propósito de abarcar  
la totalidad de dichos materiales, que son equivalentes en  
20 propiedades.

El E.D. (equivalente de dextrosa), del azú-  
car total que forma los gránulos debe ser cuando menos de 88.  
Los gránulos de MATS que tienen un E. D. dentro de la gama  
de entre 92 y 98 son particularmente deseables para formar  
25 tabletas por compresión. Los gránulos de azúcar total pue-  
den producirse de forma que tengan un E. D. más elevado que  
98 por una conversión más completa del hidrolizado de almi-  
dón en dextrosa. Por lo tanto, si se desea emplear un lle-  
nador o aglutinador que sea sustancialmente dextrosa pura,  
30 pueden utilizarse gránulos de azúcar total que tengan un



1 E. D. de 98 a 100. Sin embargo, en la mayor parte de las  
aplicaciones los oligosacáridos residuales en solución sólida  
mejoran las propiedades para la formación de tabletas.  
Los oligosacáridos pueden funcionar como aglutinante auxi-  
5 liar para la dextrosa microcristalina sin interferir con el  
carácter de fluidez libre de los gránulos, puestos que el  
material oligosacárido está en el interior de los gránulos  
producidos en esta forma, aún cuando se pone a disponibili-  
dad para actuar como aglutinante cuando los gránulos se tri-  
10 turan durante la formación de tabletas por compresión.

En muchas aplicaciones, los gránulos MATS  
pueden ventajosamente tener un contenido de humedad total  
dentro de la gama de 8 a 10%, estando sustancialmente la to-  
talidad de la dextrosa en forma de monohidrato de dextrosa  
15 con un contenido de agua libre menor que el 1%, o preferen-  
temente inferior a 0,5%. El contenido de dextrosa anhidra  
puede mantenerse inferior al 10%. En ciertas aplicaciones es-  
peciales, los gránulos pueden contener una mezcla de dex-  
trosa cristalina anhidra con dextrosa cristalina hidratada,  
20 tal como del 20 al 80% en peso de dextrosa anhidra mezclada  
con del 80 al 20% en peso de hidrato de dextrosa. Por ejem-  
plo, la dextrosa anhidra tiene la habilidad de absorber el  
agua libre, que se convierte en agua de cristalización. Así,  
la dextrosa cristalina anhidra puede funcionar como un de-  
25 secante de la composición para la producción de tabletas.  
En tales aplicaciones, los gránulos de MATS pueden contener  
90% o más de dextrosa cristalina en la forma anhidra.

Aún cuando el método de esta invención no  
queda limitado a ningún uso final en particular de las ta-  
30 bletas, se cree que el uso de gránulos de MATS como agluti-



1 nante o llenador será más ventajoso en la preparación de ta-  
bletas para finalidades farmacéuticas o de alimentos. En las  
aplicaciones farmacéuticas, la dextrosa también puede ejer-  
cer las funciones de agente edulcorante, mejorar el sabor  
5 de las tabletas de drogas masticables, o tabletas que están  
diseñadas como pastillas para la boca o la garganta, y disi-  
mular el sabor de ingredientes activos que en otra forma  
son desagradables. Las aplicaciones de tabletas para alimen-  
tos, la propia azúcar total proporciona un componente de  
10 alimento, y en tales aplicaciones el azúcar total puede ser  
el principal ingrediente de las tabletas, tal como en el ca-  
so de las pastillas de caramelo, o cuando las pastillas son  
parcialmente caramelo y parcialmente medicinales, como en  
las pastillas para la tos. En general, el proceso para for-  
15 mar tabletas de esta invención puede utilizarse para produ-  
cir piezas formadas por compresión de una amplia variedad  
de artículos comerciales, tales como piezas de dulce, pasti-  
llas, medicamentos antiácidos, tabletas conteniendo drogas,  
alimentos de conveniencia, composiciones que contengan co-  
20 lor, etc. Como se explicó previamente, tales piezas pueden  
formarse por compresión en máquinas convencionales para ha-  
cer tabletas sin granulación previa. Las tabletas mostrarán  
una excelente conformidad con las características de moldeo,  
y tendrán coherencia aún cuando tienen propiedades de desin-  
25 tegración fácilmente controlables. La cantidad de gránulos  
de MATS utilizados en las formulaciones de compresión debe  
ser cuando menos suficiente como para proporcionar una ac-  
ción aglutinante efectiva, y en la mayor parte de las apli-  
caciones será suficiente con que sirva al mismo tiempo como  
30 aglutinante y como llenador. Además de todo esto, tal como



1 en el caso de piezas o pastillas de dulce, el constituyen-  
te principal puede ser los gránulos de MATS con cantidades  
relativamente pequeñas de proporcionadores de sabor, colo-  
rantes o drogas. Por otra parte, en el caso de tabletas en  
5 las que el azúcar total agregada microcristalina se utili-  
za estrictamente como aglutinante, tal como en las tabletas  
de sal, se puede utilizar una cantidad tan pequeña como el  
5% en peso de azúcar total obteniéndose características ex-  
celentes de trabajo y formación de tabletas. Hablando en ge-  
10 neral, las tabletas pueden contener del 2 al 98% en peso de  
gránulos de MATS. Frecuentemente se obtiene una acción aglu-  
tinante efectiva con una cantidad tan pequeña de gránulos  
de azúcar como del 2 y el 3%, pero en la mayor parte de  
las aplicaciones es deseable del 5 al 10% en peso para lo-  
15 gar una cohesión adecuada en las tabletas finales. Cuando  
los gránulos de azúcar se utilizan también como llenadores,  
la cantidad empleada típicamente queda dentro de la gama de  
cuando menos 10% hasta 30% en peso o aún más alta. Una gama  
típica para obtener propiedades aglutinantes y llenadoras  
20 será del 5 a 25% en peso.

Como se indicó anteriormente, los aditivos  
deseados en las tabletas terminadas pueden en muchos casos  
incorporarse en los gránulos de MATS antes del mezclado de  
los gránulos de azúcar con el resto de la formulación de las  
25 tabletas. Tales aditivos incluyen aglutinantes auxiliares,  
lubricantes para formar tabletas, agentes para proporcionar  
sabor, agentes colorantes, agentes desintegradores de ta-  
bleta, etc.

En la formación de tabletas, el término  
30 "aglutinante" se aplica a los agentes utilizados para impar-



1969

1       tir calidades de cohesión a los materiales pulverizados o  
granulados. Imparten cohesión a la formulación de las table-  
tas lo que asegura que las tabletas permanezcan intactas  
después de la compresión.

5                       De acuerdo con la presente invención los  
gránulos de MATS se emplean como componente aglutinante  
principal de las tabletas. Sin embargo, pueden utilizarse  
otros aglutinantes para formar tabletas junto con los grá-  
nulos de MATS. Los aglutinantes que normalmente son pegajo-  
10       sos o adhesivos, y por lo tanto presentan problemas de for-  
mulación para mantener el carácter de fluidez libre en la  
composición para formar tabletas, pueden ventajosamente ser  
impregnados dentro y/o revestidos con gránulos de MATS. Por  
ejemplo, los aglutinantes adhesivos, solubles en agua, tales  
15       como la melaza o el jarabe de malta, la gelatina, o las go-  
mas naturales o sintéticas, tales como la de acacia, algina-  
to de sodio, extracto de musgo y carboximetilcelulosa, me-  
tilcelulosa, polivinil-pirrolidona, etc., pueden impregnar-  
se dentro de los gránulos de SDA por el método descrito en  
20       la Solicitud pendiente número de serie                       , pre-  
sentada en la misma fecha que la presente, e intitulada "Pro-  
ceso para la Preparación de Composiciones de Azúcar Granu-  
lar". El aglutinante se disuelve o se dispersa en agua, y  
la dispersión en agua se pulveriza sobre un lecho de gránu-  
25       los de MATS, mientras se agita y se entremezcla el lecho.  
La aplicación de la aspersion es a un régimen que facilite  
el rápido revestimiento y absorción de la dispersión desde  
la superficie exterior de los gránulos hasta el interior de  
los mismos, y la agitación y entremezclado evita la aglome-  
30       ración de los gránulos durante la aspersion. Después de esto,



1 los gránulos pueden someterse a secado para eliminar el  
agua de los mismo con lo cual queda parcial o completamente  
el aglutinante deshidratado sobre los gránulos o en el inte-  
rior de los mismos. El porcentaje de aglutinante con el  
5 que se impregnan los gránulos pueden aumentarse utilizando  
una serie sucesiva de ciclos de aspersion y secado. En el  
caso de que el aglutinante auxiliar sea soluble en un di-  
solvente orgánico, pero no soluble en agua, los gránulos  
pueden impregnarse y/o revestirse como se describe tambien  
10 en la solicitud pendiente anterior, presentada en la misma  
fecha que la presente.

También se pueden emplear los métodos de  
las solicitudes pendientes citadas para impregnar los gránu-  
los con otros aditivos, tales como lubricantes, agentes pa-  
15 ra proporcionar sabor, agentes colorantes, etc. Sin embar-  
go, la impregnación de los gránulos con un lubricante por  
lo general no será un substitutivo completo de la incorpo-  
ración de lubricantes en la composición para formar table-  
tas, puesto que los lubricantes están diseñados para propor-  
20 cionar un buen número de funciones. Por ejemplo, los llama-  
dos deslizantes, que actuan como reguladores del flujo pro-  
porcionando propiedades de flujo en la mezcla para formar  
tabletas desde la tolva de alimentación a los dados, puede  
mezclarse directamente y combinarse dentro de la composi-  
25 ción en vez de ser impregnada en los gránulos. La mayor  
parte de los deslizantes son polvos finos tales como talco,  
almidón, licopodio, estearato de magnesio, estearato de  
calcio, etc.

Los lubricantes que ejecutan la función de  
30 antiadhesivos o agentes antiadherentes son más adaptables



1 para la incorporación en los gránulos, puesto que los gránulos se deformarán y se romperán durante la compresión de las tabletas con lo que se libera el lubricante para ejecutar su función. La finalidad de los agentes antiadhesivos es evitar la adhesión de la superficie de la tableta a los dados y punzones durante la compresión. Ejemplos de agentes antiadherentes son: parafina, ácido estearico, manteca de cacao y jabones. Aceites líquidos, incluyendo aceites animales, vegetales, minerales o sintéticos, pueden asimismo utilizarse. La mayor parte de estos lubricantes antiadherentes son normalmente líquidos o pueden licuarse por calor. Pueden de este modo ser aplicados a los gránulos como líquidos o fundidos, lo cual permite la adecuada penetración e impregnación de los gránulos, así como un parcial o total recubrimiento de los mismos. En estos casos, los gránulos MATS funcionan como portadores de los agentes antiadherentes. En los casos en que sea necesario, el agente antiadherente puede ser diluido con un disolvente orgánico, con lo que la mezcla disuelta impregna el interior de los gránulos, los gránulos se secan para eliminar el disolvente, y queda en el interior de ellos el agente antiadherente, tal como se describe en la arriba citada solicitud pendiente.

25 Dar color a las tabletas comprimidas, puede aportar una apariencia más estética, pero ayuda también al control de fabricación del producto durante su preparación, así como servir como medio de identificación al usuario. Algunos de los colorantes solubles en agua aprobados o mezclas de los mismos pueden utilizarse para dar color a las tabletas impregnando los gránulos de MATS con el color. Esto puede hacerse convenientemente disolviendo la materia



1 tintórea en agua, impregnando los gránulos, y posteriormen-  
te secando los gránulos para eliminar el agua. El proceso  
de impregnación también puede llevarse a cabo como se des-  
cribe en la solicitud pendiente últimamente citada. Este  
5 procedimiento es particularmente deseable cuando los gránu-  
los también tienen la función de llenadores, tal como en el  
caso cuando las tabletas contienen de 10 a 30% por peso, o  
porcentajes más altos.

10 Cuando las tabletas están diseñadas como  
pastillas o tabletas masticables, tal como cuando las ta-  
bletas son pastillas para la tos o caramelos, se pueden in-  
corporar agentes para proporcionar sabor en los gránulos de  
MATS. Aceites proporcionadores de sabor en la forma de tin-  
tura de alcohol pueden utilizarse para impregnar los gránu-  
15 los, por el procedimiento descrito en la solicitud pendien-  
te últimamente citada. Cuando el agente para proporcionar  
sabor es soluble en agua, como es el caso de muchos sabo-  
res sintéticos de fruta, se puede emplear una solución en  
agua del sabor para impregnar los gránulos, como se descri-  
20 be en la otra solicitud pendiente citada anteriormente.

Esta invención queda adicionalmente ilus-  
trada por los siguientes ejemplos en los que las tabletas  
se hicieron todas por medio de compresión directa sin re-  
granulación o formación de pastas.

25

EJEMPLO 1

30

Se mezcló azúcar total de maíz microcristali-  
na, agregada en secado por aspersion (92 - 93% de dextrosa)  
con 0,1% por peso de polvo de estearato de magnesio. Este  
último se añadió como lubricante para evitar la adherencia  
a las paredes de los dados o el pegado a la cara del punzón.



1 La mezcla se colocó en una prensa de tabletas y se formaron  
las tabletas. Las tabletas eran tersas, uniformes, con bor-  
des bien definidos y no hubo evidencia de pegado, desmoro-  
namiento o desprendimiento de una parte de la tableta.

5

EJEMPLO 2

Azúcar total de maiz microcristalina, agre-  
gada por secado por aspersión (92 - 93% de dextrosa ) se  
mezcló en seco con un material colorante antiácido (tetrahi-  
droxicarbonato dialuminio-magnesio), y aditivos para dar  
10 sabor. La mezcla se trabajó en una prensa de tabletas. Las  
tabletas que se formaron eran compactas, con bordes bien de-  
finidos, y no hubo desmoronamiento, desmenuzamiento o des-  
prendimiento de una parte de la tableta. Los gránulos de  
azúcar total dieron muy buen aglutinamiento y buenas carac-  
15 terísticas de resistencia. Cuando se hizo un intento de tra-  
bajar dextrosa cristalizada comercial en la misma formula-  
ción un porcentaje sustancial de las tabletas se desmoronó  
y todas tuvieron malas características de resistencia.

15

EJEMPLO 3

20

Se mezcló cloruro de sodio con 10% por peso  
de azúcar total de maiz SDA. Cuando se prensaron en una má-  
quina de hacer tabletas, las tabletas que se formaron con  
esta mezcla eran duras, tersas, con bordes bien definidos, y  
tenían excelentes características de resistencia. Se obtu-  
25 vieron tabletas muy precisas y uniformes y tenían una agra-  
dable superficie brillante. El azúcar disimuló en forma efec-  
tiva el desagradable sabor salino asociado con la mayor par-  
te de las tabletas de sal.

25

EJEMPLO 4

30

Se disolvieron dos partes de ácido cítrico



1 en 30 partes de jugo de uva concentrado Brix de 70º y la  
mezcla se combinó con 100 partes de azúcar de maiz SDA.  
Después de secar en aire el producto granular de fluidez  
libre, se combinó con 0,5 partes de estearato de magnesio  
5 en polvo y se formó tabletas en una prensa para tabletas de  
4 recipientes. No se observó adherencia a los dados y las  
tabletas no mostraron desmoronamiento ni desprendimiento  
de una parte de la tableta. Eran tersas, con bordes bien de-  
finidos y tenían excelentes características de resistencia.  
10 Cuando se añadieron sobre agua fría, se disolvieron fácil-  
mente para formar una solución clara apropiada como bebida  
de frutas.

#### EJEMPLO 5

15 Una solución en agua de colorante de azú-  
car quemada se combinó en un lecho de gránulos de azúcar  
total SDA y los gránulos impregnados se secaron por calen-  
tamiento en una corriente circulante de aire. El producto  
resultante de fluidez libre se formó posteriormente de ma-  
nera fácil en tabletas para dar cantidades premedidas de co-  
20 lorantes fácilmente solubles apropiado para utilizarse en  
preparaciones de alimentos o bebidas.

#### EJEMPLO 6

25 Una mezcla de vainillina y extracto puro de  
vainilla en una solución de alcohol se mezcló concienzuda-  
mente en un lecho de gránulo de azúcar total (SDA) de tal  
manera que los gránulos impregnados resultantes contenían  
10% en peso de la solución añadida. Después de la evapora-  
ción del alcohol los gránulos resultantes de fluidez libre  
se formaron fácilmente en tabletas para producir tabletas  
30 tersas, resistentes con bordes bien definidos que tenían el



1 valor proporcionante de sabor de una cucharadita de extracto  
de vainilla de concentración habitual. Eran fácilmente solu-  
bles y apropiadas para utilizarse en preparación de alimen-  
tos.

5 EJEMPLO 7

Se preparó una mezcla seca uniforme de lo  
siguiente: 0,5% de prednisona, 0,5% de estearato de magne-  
sio pulverizado, y 99,0% de gránulos de azúcar total SDA  
(que contenían aproximadamente 0,5% de humedad libre). La  
10 mezcla de fluidez libre posteriormente se convirtió fácil-  
mente en tabletas de 5 gramos (peso total) que eran duras,  
tersas y de bordes bien definidos. Tenían la característica  
deseable de disolverse por completo en agua fría en menos de  
4 minutos, mientras que tabletas utilizando formulaciones  
15 convencionales tardaban varias veces ese mismo período de  
tiempo para disolverse.

EJEMPLO 8

Veintisiete partes de melaza en forma natural  
(conteniendo aproximadamente 75% de sólido) se diluyeron  
20 con 13 partes de agua para dar una solución que contenía a-  
proximadamente 20 partes de sólidos de melaza. Posteriormen-  
te éste se mezcló íntimamente con 400 partes de gránulos de  
azúcar total SDA y se secó al aire para dar un producto con  
fluidez libre. El producto contenía aproximadamente 5% (ba-  
25 sado en el azúcar original) de sólidos de melaza añadidos,  
(que es aproximadamente lo mismo que los sólidos que no son  
de dextrosa presentes en el azúcar original) y se pusieron  
en aquellas operaciones de formado de tabletas en las que  
se deseaba aumentar la resistencia del aglutinante.

30 EJEMPLO 9



1                   Se preparó una emulsión de 10 partes de acei-  
te de naranja doble (conteniendo 0,1% de estabilizador BHT)  
y 0,1 partes de emulsionante (Tween - 20) en 20 partes de  
agua en la que se habian disuelto 4 partes de ácido cítri-  
5                   co. La emulsión posteriormente se utilizó para impregnar 400  
partes de gránulos de azúcar total SDA que habian sido se-  
cados al vacío hasta llegar a un contenido total de humedad  
de 1,5%. El agua en la emulsión añadida se absorbió casi de  
inmediato para convertir la dextrosa anhidra a la forma hi-  
10                  dratada de tal manera que el producto mezclado fluyó libre-  
mente sin ningún secado adicional. El aceite presente actuó  
como lubricante del dado de tal manera que el material se  
preparó en tabletas sin dificultad. Las tabletas formadas  
se disolvieron fácilmente para dar una bebida con una agra-  
15                  dable sabor a naranja.

EJEMPLO 10

                  El proceso de esta invención puede utilizar-  
se para preparar tabletas "masticables". Una "tableta masti-  
cable" es una forma de dosificación sólida para ser tomada  
20                  sin líquido que se disgrega suavemente en la boca a veloci-  
dad moderada ya sea con o sin masticación real. Se diferen-  
cia por lo tanto de la tableta convencional que tiene que  
ser deglutida con un líquido y de la pastilla, que es dura  
y se disuelve lentamente en la boca. Una tableta masticable  
25                  ideal debe ser tambien no higroscópica y químicamente esta-  
ble. Debe tambien tener un sabor y sensación en la boca  
agradables y no dejar un sabor desagradable posterior.

                  Como ilustración de lo anterior, se preparó  
una mezcla seca para formar una tableta masticable por com-  
30                  presión directa de los ingredientes. La mezcla estaba com-  
puesta de 50 partes de ácido ascórbico, 50 partes de ascor-



1        bazo de sodio, 400 partes de azúcar total SDA, 10 partes  
de lubricante además de sabor de cereza. Se mezcló aproxima-  
damente el 25% del azúcar total SDA con el sabor de cereza.  
El ácido ascórbico y el ascorbato de sodio se combinaron en  
5        dicha mezcla, y se añadió el lubricante seguido por el resto  
del azúcar total SDA y la mezcla se comprimió directamente  
hasta formar tabletas utilizando una máquina para hacer ta-  
bletas de punzón sencillo empleando un juego de dados y pun-  
zón cóncavos normalizados de 1,25 centímetros ajustado para  
10       dar tabletas con un peso de 500 miligramos. El análisis de  
las tabletas comprimidas en esta forma indicó una dureza de  
Strong Cobb de entre 6 y 9 kilogramos con un espesor dentro  
de la gama de 4,3 a 4,4 milímetros. El peso se mantuvo cons-  
tante hasta dentro de un 5% y las pruebas para el ácido as-  
15       córbico también indicaron un límite dentro de un 5%. El  
tiempo de desintegración fue de menos de 30 minutos.

EJEMPLO 11

Se preparó una mezcla seca para formar una  
tableta masticable por compresión directa de los ingredien-  
20       tes. Antes del mezclado el azúcar total SDA se secó en un  
horno de aire y el contenido de humedad se redujo a menos  
de 1% con lo que se logró esencialmente una condición anhi-  
dra. La mezcla compuesta de 60% de azúcar total SDA, 38%  
de aspiridina y 2% de estearato de magnesio, se combinó en  
25       seco, dándoles sabor con un extracto de naranja y compri-  
miendo directamente hasta formar tabletas utilizando una  
máquina para hacer tabletas de dados con un juego de dado  
y punzón cóncavo normalizado de 6,35 milímetros ajustado  
para hacer tabletas con peso de 150 miligramos. El peso de  
30       la tableta y el análisis del ingrediente activo estaban den-



1      tro de límites inferiores al 5%. El tiempo de desintegración  
fue inferior a 30 minutos.

EJEMPLO 12

5      Este ejemplo muestra la preparación de una  
tableta por un procedimiento modificado de granulación hú-  
meda, se preparó una composición para producir una tableta  
que contenía 300 miligramos de carbonato de litio, 350 mili-  
gramos de azúcar total SDA, 56 miligramos de almidón y es-  
tearato de sodio en cantidad suficiente como para lubricar  
10      la mezcla. El carbonato de litio y los gránulos de SDA se  
mezclaron con aproximadamente 80% del almidón en una mezcla-  
dora. Se añadió agua destilada en cantidades sucesivas a  
los polvos combinados hasta que se obtuvo una masa unifor-  
me. La masa humedecida se hizo pasar a través de una criba  
15      de acero inoxidable de mallas número 8 y la granulación re-  
sultante se secó a una temperatura de 23,8°C. Después de  
secarse, la mezcla se hizo pasar a través de una criba de  
acero inoxidable con malla número 20 y se lubricó combinan-  
do con el resto del 20% de almidón y estearato de sodio.

20      La granulación lubricada se comprimió para  
formar tabletas en una máquina formadora de tabletas de un  
solo punzón empleando un juego de dado y punzón cóncavo nor-  
malizado de 1,25 centímetros ajustado para hacer tabletas  
de 700 miligramos. El peso de 20 tabletas quedó dentro de  
25      la tolerancia permisible de 2,5% y cada tableta contenía  
300 miligramos de carbonato de litio. El tiempo de desinte-  
gración y la dureza estaban dentro de los límites aceptables  
para tabletas masticables.

30      Cuando están en forma de tabletas los aditi-  
vos que pueden impregnarse dentro o mezclarse con los gránulo-



1 los de MATS tienen una exposición reducida al aire de tal  
manera que se reduce al mínimo su tendencia a volatizarse  
o a oxidarse. Esto, a su vez, puede disminuirse aún más con  
una operación de revestimiento o encapsulado sobre las table-  
5 tas.

Más específicamente, las tabletas después de  
la formación de acuerdo con la presente invención, pueden  
ser tratadas con un material ocluyente, que es efectivo pa-  
ra sellar cuando menos parte de la superficie exterior de  
10 la tableta, y cerrar los extremos exteriores de los conduc-  
tos capilares en la tableta. El material ocluyente puede  
comprender un aceite o grasa vegetal, o un hidrocarburo o  
una cera sintética. El material de revestimiento puede ro-  
ciarse sobre las tabletas mientras se agitan y entremezclan,  
15 siendo la aplicación del material de revestimiento continua  
cuando menos hasta que el revestimiento sobre la superficie  
exterior de las tabletas cierren los extremos exteriores de  
los conductos capilares. Entre otros materiales que pueden  
utilizarse están la laca, la resina y la parafina. Cuando  
20 se desee, el material de revestimiento puede disolverse o  
diluirse con un disolvente orgánico volátil, y el disolven-  
te evaporarse a medida que se forma el revestimiento. El  
revestimiento puede ser efectivo cuando sustancialmente re-  
tarda la liberación o pérdida de las sustancias impregnadas  
25 por reducción de porosidad de las capas de las superficies.  
El material de revestimiento puede ser soluble o dispersa-  
ble en agua, y se aplica como una solución o dispersión  
acuosa. Por ejemplo, se pueden utilizar soluciones o dis-  
persiones en agua de gomas vegetales, incluyendo agar, ca-  
30 rrageenina, alginatos, goma guar, goma de acacia, goma tra-



1       gacanto, gelatina, pectina, almidones y dextrinas, malto-  
dextrinas asi como polisacáridos, carboximetilcelulosa, y  
caseinato de sodio. Otros materiales ocluyentes incluyen  
metilcelulosa, polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, po-  
5       livinilpirrilidona, etilcelulosa y zeína. La mayor parte de  
éstos materiales de revestimiento puede aplicarse como so-  
luciones o dispersiones acuosas, aún cuando algunos de es-  
tos materiales pueden utilizarse en una solución mezcla de  
10       agua y solvente orgánico. Por ejemplo, la zeína puede di-  
solverse en una mezcla de agua y etanol, de agua e isopropa-  
nol, y aplicarse como material de revestimiento. Ciertos  
materiales reductores de porosidad pueden aplicarse a las  
tabletas en la fase líquida y después permitir que se endu-  
rezcan. Estos incluyen parafinas y grasas de triglicéridos  
15       hidrogenadas. Por ejemplo, los aceites vegetales hidrogena-  
dos normalmente sólidos pueden calentarse y aplicarse como  
un líquido, y posteriormente enfriarse sobre la superficie  
de la tableta para formar una capa ocluyente. En otro proce-  
dimiento más, se aplica una solución de agua de azúcar cris-  
20       talizable, tal como un jarabe de azúcar concentrado, y el  
azúcar se cristaliza cerca a la superficie de las tabletas  
y/o en los extremos exteriores de los conductos capilares de  
las tabletas. Esto reduce la porosidad, aún cuando por lo  
general no se obtiene una oclusión completa.

25       Ejemplos específicos de tabletas comprimidas  
fabricadas de acuerdo con la presente invención y además  
caracterizadas por estar revestidas con un material oclu-  
yente de acuerdo con la exposición anterior son:

EJEMPLO 13

30       A las tabletas preparadas como en el Ejemplo



1 7, preferentemente con caras convexas, por medio de un pro-  
ceso de revestimiento se les da dos capas cubrientes median-  
te adición sucesiva de dos porciones de laca libre de arsé-  
nico en alcohol al 5% mientras están dando vueltas en un  
5 tambor de revestimiento. En forma similar, se aplican pos-  
teriormente varias capas sucesivas de cada uno de las si-  
guientes subcapas y capas tersas para producir tabletas to-  
talmente revestidas y selladas.

Solución de Subcapa

10	Acacia	7 %
	Jarabe de Maiz	7 %
	Jarabe U.S.P.	86 %

Polvo de Subcapa

15	Greda Precipitada	80 %
	Almidón Pulverizado	10 %
	Azúcar Pulverizada	10 %

Solución para Tersura

	Azúcar Pulverizada	33 %
	Jarabe U.S.P.	67 %

20 En las tabletas tersas y atractivas resultan-  
tes el revestimiento sella de manera efectiva y protege el  
medicamento contenido.

EJEMPLO 14

25 Se puede utilizar tambien en forma efectiva  
el procedimiento del Ejemplo 13 para revestir tabletas con-  
teniendo una amplia variedad de otros medicamentos. Asimismo,  
como bien se conoce en la técnica, se puede utilizar de mane-  
ra efectiva una amplia variedad de composiciones alternati-  
vas del revestimiento, y otros procedimientos de revestimien-  
30 to, tales como revestimiento de películas, revestimientos



1 por compresión, etc., los que son igualmente apropiados en  
muchos casos.

EJEMPLO 15

5 Las tabletas se preparan como en el Ejemplo  
6 preferentemente con superficies de convexidad marcada o  
redondeadas. Posteriormente las tabletas se revisten según  
un proceso convencional en un tambor de revestimiento me-  
diante la adición de sucesivas porciones de un jarabe de  
azúcar sencillo. Las tabletas resultantes tienen una esta-  
10 bilidad de sabor considerablemente mayor que las tabletas  
sin revestir, mostrando una reducción en la prosidad de la  
superficie.

En resumen, la Patente de Invención que se  
solicita, deberá recaer sobre las siguientes:

15

- REIVINDICACIONES -

1.- Proceso perfeccionado para la fabrica-  
ción de tabletas comprimidas en la que porciones de una com-  
posición particulada para formar tabletas se comprimen has-  
ta formar tabletas compactas y con cohesión, caracterizándo-  
20 se por combinar dentro de la composición mencionada parti-  
culada para formar tabletas una concentración de aglutinan-  
te efectivo de dextrosa en la forma de agregados granulares  
porosos de microcristales de dextrosa, habiendo sido agrega-  
dos los mencionados agregados granulares a partir de una  
25 masa de cocido microcristalina de dextrosa; después de lo  
cual se comprimen las porciones de la composición combinada  
para formar las mencionadas tabletas.

30 2.- El proceso de la Reivindicación 1, en el  
que los mencionados agregados de dextrosa tienen un E. D.  
de 92 a 98, consistiendo los mencionados agregados granula-



1 res esencialmente en microcristales de dextrosa con cohe-  
sión y oligosacáridos en solución sólida.

3.- El proceso de la Reivindicación 1 en el  
que la mencionada dextrosa de los mencionados agregados gra-  
5 nulares está seleccionada entre hidrato de dextrosa crista-  
lina, dextrosa anhidra cristalina, y mezclas de las mismas.

4.- El proceso de la Reivindicación 1 en el  
que la mencionada dextrosa de los mencionados agregados  
granulares está esencialmente por completo en la forma de  
10 hidrato de dextrosa cristalina.

5.- El proceso de la Reivindicación 1 en el  
que los mencionados agregados granulares comprenden cuando  
menos 5% en peso de la mencionada composición para formar  
tabletas, con lo que sirven tanto como llenador como aglu-  
15 tinante.

6.- El proceso de la Reivindicación 1 carac-  
terizado por el hecho adicional de que los mencionados agre-  
gados granulares están impregnados con un aditivo de table-  
tas seleccionado del grupo consistente en agentes proporcio-  
20 nadores de sabor para las tabletas y agentes colorantes pa-  
ra las tabletas.

7.- El proceso de la Reivindicación 1 carac-  
terizado por el hecho adicional que los mencionados agrega-  
dos granulares están impregnados con un lubricante para for-  
25 mar tabletas antiadherente.

8.- El proceso de la Reivindicación 1 carac-  
terizado por el hecho adicional de que los mencionados agre-  
gados granulares están impregnados con un aglutinante auxi-  
liar para formar tabletas.

9.- El proceso de la Reivindicación 1, carac-  
30



1 terizado por el hecho adicional de que las mencionadas ta-  
bletas comprimidas están revestidas con un material oclu-  
yente para reducir la porosidad de la superficie de las  
mismas.

5 10.- El proceso de la Reivindicación 1 ca-  
racterizado por el hecho adicional de que los mencionados  
agregados granulares porosos de microcristales de dextrosa,  
antes de combinarse para formar la mencionada composición  
10 particulada para hacer tabletas, se impregnan con un adi-  
tivo volátil, y las mencionadas tabletas, después de compre-  
sión, se tratan con un material ocluyente para reducir la  
porosidad de la superficie de las mencionadas tabletas y  
por lo tanto mejorar la retención del mencionado aditivo  
volátil dentro de las mencionadas tabletas.

15 11.- Se reivindica por último, como objeto  
sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se  
solicita: "PROCESO PERFECCIONADO PARA LA FABRICACION DE TA-  
BLETAS COMPRIMIDAS".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado  
en la presente Memoria, que consta de veintinueve páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 11 Julio 1.969

BERNARDO UNGRIA

p.p.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'B. Ungria', is written below the typed name. The signature is stylized and includes a long horizontal stroke at the bottom.

25

30