

375734



1970

375734

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
CLASE <u>P-01</u>
SUBCLASE <u>B</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: A. E. STALEY MANUFACTURING COMPANY

RESIDENCIA: DACATUR, Illinois - USA

ENUNCIADO: "UN METODO PARA PREPARAR TABLETAS"

Prioridad: Patente n.º del

375734

21



1

La presente invención se refiere a la fabricación de tabletas comprimidas y más particularmente a tabletas comprimidas que contienen un ingrediente de almidón aglutinante - desintegrante.

5

De la multitud de formas en las cuales pueden ser presentados los productos farmacéuticos, la tableta comprimida es, en general, la forma más frecuentemente empleada hoy en día. La facilidad de su empaquetado y manipulación y, lo que es más importante, la exactitud en la dosificación de la administración son algunas de las ventajas que surgen del uso de las tabletas medicamentadas. Esencialmente, por las mismas razones, la tableta comprimida también desempeña un importante papel en otros terrenos como unidad de presentación. Como ejemplos de materiales no farmacéuticos que se comercializan en la forma de tabletas comprimidas se cuentan materiales tan diversos como detergentes para el lavado de la ropa, confituras, edulcorantes artificiales, alimentos para peces, reguladores del crecimiento de las plantas, plaguicidas, herbicidas, colorantes, etc. Mientas que las características específicas de diversas tabletas difieren según sea la naturaleza y uso proyectado particulares de las diversas tabletas, las características generalmente más importantes caen dentro de tres áreas de consideración.

10

15

20

25

30

Puesto que la mayoría de las tabletas son proyectadas para su empleo como medio de administrar con exactitud un material activo a un medio fluido, una evaluación de la tableta incluye la consideración de las propiedades de desintegración de la misma en el medio fluido. Mientras que algunas tabletas, como las destinadas a ser utilizadas como pastillas para la garganta, son deseablemente de lenta

375734 12



1 ta del tipo que se ha descrito.

Ciertos materiales, como puede ser el cloruro de sodio, el paradiclorobenceno; la hexametilentetramina, y ciertos medicamentos son comprimidos solos directamente con toda facilidad en forma seca para formar una masa firme y coherente en una máquina tableteadora. Sin embargo, la mayoría de los ingredientes activos requieren, a fin de ser preparados en tabletas, que se agregue un agente aglutinante.

5 Las formulaciones para tabletas contienen también generalmente ingredientes adicionales, tales como lubricantes, desintegrantes, excipientes, colorantes y otros similares. Los vocablos "agente aglutinante", "aglutinante" y "excipiente" se explican por sí mismos. Un desintegrante es un agente que es eficaz, cuando la tableta es colocada en el ambiente fluido apropiado, para promover la destrucción de la integridad física de la tableta. Un desintegrante típico empleado en la formación de tabletas es el almidón granular.

10 Un material dado puede cumplir más de una de las funciones individuales de un aglutinante, un excipiente y un promotor de la desintegración. El componente principal aparte del ingrediente activo, que se emplea para proporcionar las tabletas comprimidas mejoradas de la presente invención es un material así de doble función y aquí se hace referencia al mismo como un "aglutinante desintegrante".

15 En líneas generales, se conocen tres métodos para la preparación de mezclas adecuadas para su empleo en una máquina fabricadora de tabletas, o máquina tableteadora. En dos de los métodos utilizados comunmente para la preparación de material de alimentación para la máquina tableteadora, la meta en cada uno de ellos es la preparación del material de alimentación en la forma de gránulos fluyentes. Una

375734

21



1 técnica implica un método seco de granulación, la otra un
método húmedo. La granulación en seco es denominada también
de "doble compresión". De acuerdo con esta técnica de "do-
ble compresión", la mezcla pulverulenta inicialmente prepa-
5 rada de ingrediente activo, excipiente, aglutinante y simi-
lar es formada como tabletas grandes o tacos mediante moldes
por compresión en seco. Estos tacos son luego molidos para
formar gránulos de tamaño predeterminado apto para su utili-
zación como la alimentación de la máquina tableteadora. Es-
10 te método es costoso y requiere considerable equipo, traba-
jo y energía. La técnica, además, no provee siempre tabletas
adecuadas.

La técnica de granulación húmeda implica la
adición de un agente humectante tal como el agua o el etil-
15 lenglicol a la mezcla de ingredientes de la tableta a fin
de preparar una masa húmeda, secar luego en horno la masa
humedecida y moler la masa secada para formar gránulos aptos
para ser empleados en la máquina tableteadora. El método de
granulación húmeda es también indeseablemente insumidora de
20 tiempo y costosa. Este método, además, tiene la limitación
de no ser útil cuando los ingredientes de la tableta son in-
compatibles con la humectación o son sensibles al calor.

El tercero y el más simple de los procedimien-
tos empleados en la preparación de formulaciones de table-
25 tas implica mezclar íntima y uniformemente en seco los in-
gredientes empleados, por ejemplo, el ingrediente activo, el
aglutinante, el excipiente, el desintegrante y los lubrican-
tes, a efectos de proporcionar una mezcla pulverulenta que
exhiba la fluidez requerida para una adecuada alimentación de
30 la máquina tableteadora. Dado que en este método elimina el

375734

21



1 paso de granulación, se dice que las formulaciones son "di-
rectamente comprimibles" en tabletas, y la operación de for-
mación de tabletas es denominada tableteado por "compresión
5 directa". Este procedimiento, por virtud de su simplicidad,
evidentemente es el preferido en la práctica. Pero usando
los ingredientes disponibles hasta ahora, las mezclas de
ingredientes obtenidas por la mera mezcla en seco por lo
general no exhiben una fluidez adecuada y no son aptas para
ser directamente alimentadas a la máquina tableteadora con
10 el propósito de preparar tabletas de propiedades uniformes
y aceptables. La limitada aceptación de la preparación de
tabletas comprimidas por compresión directa ha prevenido
principalmente de la inasequibilidad de adecuados agentes
aglutinantes para compresión directa que sean de poco costo.
15 Además, de los materiales que sí están calificados para es-
te fin por razón de sus propiedades aglutinantes, se carac-
terizan por poseer satisfactorias propiedades en conjunto.
Por ejemplo, el material de más amplio uso en la actualidad
para aglutinar tabletas por el método de compresión directa,
20 la lactosa desecada por pulverización, es inaceptable en mu-
chos usos por su marcada tendencia a volverse de color pardo
con el tiempo. Por consiguiente, las operaciones de table-
teado en su gran mayoría han tenido que recurrir a otras
técnicas de formulación, tales como los métodos de granula-
25 ción húmeda y en seco, y el arte ha continuado su búsqueda
de un material mejor capaz de ser empleado como aglutinante
en la preparación de tabletas por compresión directa que
sean rápidamente desintegrativas, resistentes al fracciona-
miento y desmenuzamiento y en general satisfactorias en
30 otros aspectos.

375734

21



1 Por consiguiente, es un objeto de la presente
invención proporcionar un aglutinante mejorado para la fa-
bricación de tabletas comprimidas. Otro objeto de la inven-
ción es proporcionar un aglutinante mejorado como el indi-
5 cado, que tenga características que permitan que funcione
también como un desintegrante. Es también un objeto adicional
de la invención proporcionar formulaciones de ingrediente
activo e ingrediente aglutinante directamente comprimibles
en tabletas. Es aún otro objeto más de la invención propor-
10 cionar una tableta comprimida que contenga un ingrediente
aglutinante y desintegrante, siendo la tableta dura, no fria-
ble y fácilmente desintegrativa en un medio acuoso. Aún otro
objeto de la invención es proporcionar un método para prepa-
rar tabletas comprimidas. Un objeto particular de la presen-
15 te invención es proporcionar un medio mediante el cual se
puedan preparar por compresión directa tabletas de excelen-
tes propiedades. Los medios para alcanzar éstos y otros ob-
jetos relacionados se harán evidentes a través de la descrip-
ción y ejemplos que siguen.

20 Los almidones compactados constituyen una cla-
se conocida de materiales. Se los prepara sometiendo una
materia prima de almidón granular a presión en presencia de
agua para efectuar la distorsión y fractura de por lo menos
algunos de los gránulos y producir la adhesión entre partí-
25 culas de la masa resultante. El material compactado resultan-
te puede tener diferentes propiedades de hinchamiento en
agua fría y contener cantidades variables de material solu-
ble en agua fría, dependiendo primordialmente de las condi-
ciones particulares de presión, temperatura y humedad utili-
30 zadas. Las técnicas específicas utilizadas comúnmente inclu-

- 8 -
375734

21



1 yen pasar el almidón de partida a través de la línea de
contacto de cilindros rotatorios que giran a la misma o di-
ferente velocidades, según lo descrito en las patentes de
los Estados Unidos de América números 2.098.293, 2.168.524;
5 2.464.081 y 3.196.044, y trabajar el almidón en el curso
de una operación de extrusión tal como se muestra en las
patentes de los Estados Unidos números 3.137.592 y 3.159.505.
Los almidones compactados han tenido utilidad hasta el pre-
sente, principalmente como nutrientes de carbohidratos "exen-
10 tos de polvo" en la industria cervecera y como aglutinantes
en la preparación de productos moldeados en bruto que con-
tienen materiales áridos relativamente gruesos, tales como
machos de fundaría y briquetas de carbón vegetal.

15 Se ha descubierto ahora con sorpresa que cier-
tos polvos de almidones compactados, descritos con mayor
detalle más adelante, se caracterizan ventajosamente por
tener propiedades que les permiten ser mezclados en seco con
ingredientes activos y ayudas convencionales de tableteado
tales como excipientes, lubricantes y similares, para prepa-
20 rar formulaciones que contienen ingredientes activos que
son directamente comprimibles en tabletas en equipos table-
teadores convencionales. La presente invención proporciona
por consiguiente un medio sumamente valioso con el cual
pueden simplificarse grandemente las operaciones de fabrica-
25 ción de tabletas, y se pueden eliminar los trabajosos y len-
tos pasos preliminares de granulación y formación de taco
que caracterizaban la mayoría de las operaciones de forma-
ción de tabletas de que se disponía hasta aquí. Los polvos
de almidón compactado empleados en la presente invención se
30 caracterizan además ventajosamente por propiedades que satis-

375734



1 facen tanto los requerimientos de un aglutinante para el in-
5. ingrediente activo y un desintegrante de la tableta en medios
acuosos. Consecuentemente, se pueden preparar provechosamen-
te tabletas adecuadas por compresión directa dotadas de
satisfactorias propiedades de dureza, friabilidad y desin-
tegración mediante la presente invención, utilizando los
10 polvos de almidón compactado en calidad de aglutinante-desin-
tegrante único de función dual, y en consecuencia ya no es
necesario seguir la práctica comúnmente requerida hasta aho-
ra de agregar ingredientes separados como aglutinante y
desintegrante con los problemas concurrentes de mezclar ade-
cuadamente múltiples ingredientes y equilibrar niveles de
dosificación. El ingrediente de almidón aglutinante-desinte-
15 grante empleado en la preparación de tabletas por compresión
directa de conformidad con la presente invención, por otra
parte, puede obtenerse fácil y económicamente de materias
primas fácilmente asequibles y de poco precio, es decir, los
almidones granulares. En tales almidones compactados agluti-
nantes-desintegrantes muchas formas se caracterizan por su
20 bajo color, la estabilidad del color y la aceptabilidad pa-
ra el consumo humano. Por consiguiente, la presente inven-
ción incluye lo que se podría decir que es un ingrediente
"universal" para la formación de tabletas por compresión di-
recta, con lo cual una amplia gama de ingredientes activos,
25 incluyendo muchas sustancias farmacéuticas tableteadas has-
ta aquí solamente con gran dificultad, cuando en verdad era
posible hacerlas, podrán ser de aquí en adelante tabletea-
das fácil y económicamente mediante la compresión directa.

Los polvos de almidón compactado empleados
30 en la práctica de la invención se derivan de materias primas

375734

21 EN



1 de almidón granular compactado apropiadamente y con materia-
 les superficialmente secos; fluyentes, parcialmente solubles
 en agua fria que se hinchan en agua fria y tienen una densidad
 5 volumétrica relativamente alta. Los polvos mismos son direc-
 tamente comprimibles en equipos convencionales de tableteado
 para formar tabletas neutras rápidamente desintegrantes, de
 alta dureza y baja friabilidad. El examen microscópico de
 los polvos de almidón compactado revela que el contenido
 10 de almidón de los materiales tiene la forma de una mezcla
 de gránulos birefringentes y fragmentos granulares no bi-
 refringentes en los cuales están presentes algunos agrega-
 dos de gránulos y fragmentos. Los polvos de almidón compacta-
 do de la presente invención tienen las siguientes caracterís-
 ticas:

15	<u>Propiedad</u>	<u>General</u>	<u>Preferida</u>
	Solubilidad en agua fria, %	4-40	6-20
	Poder de hinchamiento	2,5-12	3,5-10
	Densidad volumétrica suelta, g/ml.	0,50 mínimo	0,55-0,70
20	Tableta "placebo"-Propiedades (por compresión directa)		
	Dureza, kg.	5 mínimo	8 mínimo
	Friabilidad, % ponderal de pérdida	1,0 máximo	0,5 máximo
25	Tiempo de desintegración (en agua), minutos	30 máximo	15 máximo

Tal como se la utiliza aquí, con la expresión
 "Superficialmente seco" se quiere indicar que un polvo es
 seco en el sentido visual y táctil. Una tableta "placebo"
 30 es una tableta preparada comprimiendo directamente un solo

375734

2



1 material, tal como un polvo de almidón compactado. Las expresiones "solubilidad en agua fría", "poder de hinchamiento", "dureza", "friabilidad", "tiempo de desintegración" y "materia prima de almidón granular" se definen de la manera siguiente:

5 Solubilidad en agua fría: El porcentaje ponderal de la sustancia seca de almidón que se disuelve en agua a 25 grados centígrados cuando se la determina por el procedimiento siguiente: un gramo del producto de almidón que se ensaya es agregado a 100 mililitros de agua a 25 grados centígrados en una amasadora de alto esfuerzo cortante y la
10 mezcla-dura se lleva a cabo a 1.500 revoluciones por minuto durante dos minutos. La mezcla resultante es transferida entonces a un tubo de centrifuga de fondo redondo de 250 mililitros de capacidad y centrifugada durante 15 minutos a
15 2.000 revoluciones por minuto. Una alícuota de 25 mililitros del centrifugado claro es transferida a una cubeta de aluminio tarada, y se la evapora hasta la sequedad sobre un baño de vapor. La cubeta es secada entonces a un peso constante a 110°C. El peso del material secado en la cubeta multiplicado por 400 y dividido por el peso de la sustancia seca
20 de la muestra original es la solubilidad en agua fría del material de almidón. De acuerdo con este ensayo, los almidones granulares comúnmente disponibles son esencialmente insolubles en agua fría, conteniendo por regla general menos de
25 alrededor del 2% ponderal de solubles en agua fría, y en el caso de almidones no modificados, menos de alrededor del 1%.

30 Poder de hinchamiento: Es una medida de la capacidad de un almidón para hincharse en agua fría, según lo determinado por el procedimiento descrito en "Schoch, Methods in Carbohydrate Chemistry" 4a. edición, pág. 106 (1964).

375734

21 ENE



1 Con propósito de referencia, los almidones granulares no compactados tienen por lo general un poder de hinchamiento del orden de alrededor de 2.

5 Dureza: Es una medida de la resistencia de las tabletas (promedio de diez o más tabletas) y su capacidad para retener su integridad física, expresada en términos de kilogramos, según lo determinado por el procedimiento convencional utilizando un medidor de dureza de tabletas modelo B de la Strong-Cobb-Arner Company, de Cleveland,
10 Ohio, a efectos de obtener una lectura de manómetro indicada al producirse la fractura de la tableta (tableta montada de canto en el medidor) y multiplicando el valor indicado de dureza por un factor de 0,78 para convertir la lectura del manómetro a presión real. Por ejemplo, una tableta satisfactoria que contiene un ingrediente activo deberá tener
15 por regla general una dureza según este ensayo de por lo menos unos 4 kilogramos.

20 Friabilidad: Es una medida de la tendencia de las tabletas (promedio de diez o más tabletas) a desmenuzarse y volverse polvo, expresada en términos de pérdida en porcentaje ponderal, según lo determinado por el ensayo "Roche" descrito en el "Journal of the American Pharmaceutical Association", edición científica, volumen 45, páginas 114 a 116 (1956). Con propósitos de referencia, una tableta que
25 contiene un ingrediente activo y que exhibe una pérdida de poco menos de alrededor de 1,0% se considera generalmente como de friabilidad aceptable.

30 Tiempo de desintegración: Es el tiempo observado para que las tabletas (en una gama de seis tabletas) se desintegren en agua, según lo determinado por una modifica-



375734

2.1

1 ción, en la cual el uso de discos es eliminado, del procedimiento para tabletas no recubiertas descrito en la "Farmacopea de los Estados Unidos de América", 16a, edición, 934-936, (1960).

5 Materia prima de almidón granular: Es el almidón de partida que ha sido compactado en la preparación de los polvos de almidón compactado de la invención. El almidón de partida puede ser adecuadamente cualquier almidón granular derivado de la raíz, tallo o fruto de una planta. Ejemplos específicos de fuentes productoras de almidón comprenden entre otros el maíz, el arroz, el trigo, las patatas, 10 la tapioca, y el arrurruz o marenta. La materia prima de almidón de partida puede adecuadamente ser no modificada, modificada, procesada o degradada. Son ejemplos de almidones 15 no modificados los almidones granulares convencionalmente preparados a partir de fuentes naturales de almidón por remoción de fibras, gluten y otras impurezas proteicas, con o sin lavado, secado, cribado, blanqueo y/o esterilización subsiguientes. Entre los almidones granulares modificados 20 se incluyen los almidones desleídos por ebullición, hechos calentando una lechada acuosa de un almidón no modificado por debajo de la temperatura de gelatinización con un ácido mineral (por ejemplo el ácido clorhídrico) o un agente oxidante (por ejemplo un hipoclorito alcalino). Entre los almidones granulares procesados o "derivatizados" se cuentan 25 los ésteres de almidón, por ejemplo el acetato de almidón y el propionato de almidón, y los ésteres de almidón, por ejemplo, el almidón hidroxietílico, carboximetílico y cianotílico, preparados a partir de almidones granulares no modificados o modificados con retención de la estructura granu- 30

375734 21 ENE 1970



1 lar. Los almidones granulares degradados incluyen los pro-
ductos de almidón no gelatinizados hechos reaccionando un
almidón no modificado, modificado o "derivatizado", con un
reactivo polifuncional, por ejemplo, el oxiclорuro de fósfo-
5 ro o la epicloridina.

La propiedad fluyente de los polvos de almidón compactados empleados en la invención se ejemplifica por la capacidad de los polvos para satisfacer el siguiente ensayo arbitrario: una muestra del polvo que se ensaya es vertida dentro de un embudo cónico normal 24-40 de vidrio para polvos cuya punta está suspendida perpendicular a una superficie lisa horizontal, seca, de papel, a 25,4 milímetros por encima de la misma. El polvo es vertido a través del embudo hasta que el cono de polvo formado sobre la superficie del papel que está debajo alcanza la punta del embudo y este queda taponado. El radio medio de la base del cono es determinado tomando cuatro mediciones de radio desde la punta del embudo sobre diámetros que se intersecan en ángulos rectos y promediando los valores. Con la altura del cono (25,4 milímetros) y el radio medio de su base, se puede determinar el ángulo formado por la superficie inclinada del cono de polvo y la horizontal, denominado aquí "ángulo de reposo", utilizando principios trigonométricos bien conocidos, acto es, calculando la tangente del ángulo de reposo. Un polvo que no es fluyente, en el sentido del término tal como se lo emplea aquí, exige un ángulo de reposo de más de unos 40 grados. Las características fluyentes más preferidas son exhibidas por polvos de almidón compactado que forman un ángulo de reposo comprendido entre los extremos de unos 20° hasta unos 35°.

1

5

10

15

20

25

30

375734

21 E



1 Debido a la disponibilidad y bajo costo de la
materia prima de partida que se necesita, los polvos de al-
midón compactado derivados del almidón de maíz, y más pre-
feriblemente un almidón de maíz no modificado, constituyen
5 los ingredientes aglutinantes-desintegrantes preferidos pa-
ra la utilización en la presente invención. Además, estas ma-
terias primas de almidón proporcionan ingredientes aglutinan-
tes-desintegrantes resultantes que exhiben una excelente es-
tabilidad de color durante el almacenamiento y en la table-
10 ta final. Por razón de las excelentes propiedades globales de
las tabletas que se pueden obtener mediante el uso de los
mismos, los ingredientes aglutinantes-desintegrantes parti-
cularmente preferidos son polvos fluyentes superficialmen-
te secos del tipo antes descrito, caracterizados por una
15 solubilidad en agua fría de alrededor del 6 hasta alrededor
del 15 por ciento y un poder de hinchamiento de alrededor
de 5 hasta alrededor de 8 y que son derivados de un almidón
virgen blanqueado de maíz por ejemplo, un almidón virgen
blanqueado con hipoclorito.

20 Los ingredientes de almidón aglutinantes-desin-
tegrantes empleados en la presente invención son preparados
con la materia prima de almidón granular de partida por
los mismos pasos básicos utilizados hasta aquí en la pre-
paración de polvos de almidones compactados y que en gene-
25 ral implican compactar la materia prima de almidón de partida
en presencia de agua, triturar el material compactado resul-
tante y clasificar el intermedio triturado en la fracción
deseada de tamaño de partícula.

30 El paso de compactación puede ser llevado a
cabo adecuadamente en cualquier dispositivo conveniente em-

375734

21



1 plado convencionalmente para este propósito. Tal como se ha
descrito precedentemente, los dispositivos más comúnmente
utilizados incluyen amasadoras de rodillos diferenciales,
5 amasadoras de rodillos concurrentes, extruidora y lo similar.
El contenido de humedad del almidón granular de alimentación
y la temperatura que alcanza el almidón durante la compacta-
ción son variables importantes para alcanzar un compacto
modificado adecuado. Cuando se preparan los almidones compac-
tados adecuados para su empleo en el método presente, las
10 temperaturas deben ser limitadas a las que quedan por deba-
jo de la temperatura de gelatinización del almidón particu-
lar utilizado. Las temperaturas más elevadas proporcionan
compactos que, cuando son triturados, entregan polvos que
están sobregelatinizados y poseen pobres propiedades desin-
tegrantes. Las condiciones óptimas de compactación incluyen
15 generalmente temperaturas dentro de los extremos de unos 20
hasta unos 50°C.

El contenido de agua del suministro de almi-
dón granular debe estar dentro de la zona en la cual las
20 propiedades del suministro de almidón granular son altera-
das al grado deseado en el tratamiento de compactación. Para
un almidón dado y un dispositivo de compactación dado, exis-
tirán límites para el contenido de humedad en el cual el
suministro de almidón será o demasiado seco o demasiado hú-
medo para que la compactación cambie suficientemente las
25 propiedades del almidón de partida. Sin embargo, para un
almidón y un dispositivo de compactación dadas las gamas ope-
rables y óptima de contenido de agua pueden ser determina-
das fácilmente de la manera conocida y descrita más adelante,
30 esto es, variando el contenido de humedad del almidón de

375734

2



1 alimentación y observando el grado de modificación de almi-
dón alcanzado en términos del efecto sobre la solubilidad en
agua fría y el poder de hinchamiento del almidón. Como regla
general, en la mayoría de los equipos convencionales de com-
5 pactación de almidón se utiliza un contenido de agua en el
almidón granular de alimentación comprendido entre los extre-
mos de alrededor de 20 hasta alrededor del 50% del peso to-
tal de almidón a efectos de alcanzar la cantidad deseada de
compactación. Los niveles más bajos de humedad dentro de es-
10 tos extremos, por ejemplo entre un 20 y un 30%, son general-
mente más aptos para utilizar en equipos de compactación del
tipo de rodillos, tales como las amasadoras de rodillos di-
ferenciales, y los contenidos más altos de agua de estos ex-
tremos, por ejemplo desde alrededor del 30 hasta alrededor
15 del 50%, son más aptos para utilizar en dispositivos que
efectúan el deseado trabajo dentro de un espacio confinado,
tal como en un extruidor de tipo cañón provisto de un torni-
llo. Puesto que los almidones granulares comúnmente disponi-
bles tienen por lo regular un contenido de humedad del orden
20 del 10 al 12%, usualmente debe agregarse agua al almidón
granular de alimentación previamente a su compactación.

Aunque como se ha dicho arriba la particular
técnica de compactación empleada para preparar los almido-
nes utilizados como aglutinantes-desintegrantes en la pre-
25 sente invención no es crítica, un método de compactación
que es particularmente útil es el ejemplificado por lo re-
velado en la patente de los Estados Unidos de América número
2.464.081, que implica el empleo de una amasadora diferencial.
En una aplicación típica de esta técnica, un suministro de
30 almidón granular que tiene un contenido de humedad corregi-

375734

121 E



1 do dentro de los extremos de alrededor de 24% hasta alrede-
dor de 32% ponderal es alimentado a través de la amasadora
operada con una abertura entre los rodillos de entre 0,076
y 0,305 milímetros. Las velocidades típicas de rodillos
5 varían entre 10,67 a 21,34 metros lineales por minuto utili-
zando una diferencia de velocidades de entre 3,05 hasta al-
rededor de 6,10 metros por minuto. Las temperaturas de rodi-
llo, mantenidas circulando agua a través de los rodillos,
varían generalmente entre unos 10 hasta unos 40°C. General-
mente se requiere más de una pasada entre los rodillos para
10 modificar suficientemente las propiedades del almidón de
partida, siendo lo común darle hasta cuatro pasadas.

Otra técnica particularmente útil de compacta-
ción emplea una amasadora rotatoria de perdigones que es
15 adaptada para someter la alimentación de almidón a la can-
tidad suficiente de amasado durante la formación de los
perdigones del mismo. Un ejemplo de una operación típica
de aperdigonamiento que obtiene una compactación adecuada
emplea generalmente una amasadora de perdigones dotada de
20 matrices de 4,8 milímetros de diámetro por 38,1 milímetros
de longitud, en las cuales el almidón granular de partida,
con un contenido de humedad desde alrededor de 20 hasta al-
rededor del 30% ponderal, es aperdigonado a un régimen de
alimentación de 408 a 454 kilogramos por hora, girando la
25 amasadora a 125-150 revoluciones por minuto. Las ventajas de
utilizar una amasadora de perdigones son, primero, que una
pasada a través de la amasadora es generalmente lo suficien-
te para proporcionar la modificación deseada del almidón,
y luego, que se produce una cantidad significativamente re-
ducida de fines en comparación con la mayoría de las demás
30

375734

21



1 técnicas de compactación:

El material producido por la cantidad requeri-
da de compactación es entonces molido y tamizado a una di-
mensión adecuada de partícula, ajustándose el contenido de
5 humedad durante la recuperación del polvo deseado del com-
compactado. Para obtener resultados óptimos, el material com-
compactado es secado antes de ser molido. El secado disminuye
la proporción de finos producidos en el paso de molienda
y previene contra posibles alteraciones posteriores indesea-
bles del almidón durante la molienda. En el secado, el con-
10 tenido de humedad es reducido por lo corriente desde alrede-
dor del 4 hasta alrededor del 14% ponderal.

La molienda puede llevarse a cabo adecuadamen-
te en cualquier moledora, trituradora o combinación de dis-
positivos trituradores adaptados para reducir el compacto
15 a un polvo fluyente y directamente comprimible. Se ha com-
probado que los polvos más adecuados como aglutinantes-desin-
tegrantes de tabletas son aquellos que son relativamente fi-
nos. Por consiguiente, en el paso de molienda el almidón
20 compactado es generalmente reducido a un polvo del cual por
lo menos el 30% del peso total del mismo es material de ma-
lla -270. El término "malla", tal como se utiliza aquí, se
refiere a la serie normal de tamices de los Estados Unidos
según las especificaciones de la A.S.T.M. La presencia de
25 una cantidad demasiado elevada de finos no conduce a un
tableteado óptimo, de manera que generalmente se prefiere
controlar la molienda para proporcionar un polvo que con-
tenga menos de alrededor del 90% ponderal de material de
malla -270. Los polvos más preferidos obtenidos en el paso
30 de molienda, por virtud de las propiedades de las tabletas

375734

21 ENE.



1 obtenidas de los mismos y su adaptabilidad a las operaciones
de las máquinas tableteadoras, son los molidos para dar desde
alrededor del 45 hasta alrededor del 75% ponderal de un mate-
rial de malla -270. Una técnica específica adecuada de mo-
5 lienda para su empleo a estos fines implica inicialmente mo-
ler el material compactado a la malla -10 y luego completar
la molienda en una moledora adaptada para reciclar todo el
material de malla + 100.

10 El contenido de agua del polvo de almidón com-
compactado tiene un efecto sobre las propiedades aglutinantes-
desintegrantes del material. Un contenido de agua demasiado
bajo o demasiado elevado desmejora las propiedades de las
tabletas finales formadas. Por lo general, los contenidos
de humedad comprendidos entre los extremos de alrededor del
15 9 hasta alrededor del 16% del peso total del polvo son adecua-
dos, obteniéndose los resultados más preferidos usualmente
con contenidos de humedad dentro de los extremos de alrede-
dor de un 11 hasta alrededor de un 13% ponderal. Por consi-
guiente, el contenido de humedad del polvo resultante prefe-
20 riblemente es ajustado, si fuera necesario, secándolo o agre-
gándole agua.

Tal como se ha manifestado, los polvos de al-
midón aglutinante-desintegrante preferidos para su empleo
contienen una baja proporción de partículas gruesas. Gene-
25 ralmente, se desea que el polvo contenga menos del 10% pon-
deral de material de malla + 80. Los polvos más preferidos
están esencialmente libres de material de malla + 40 y contie-
nen menos de alrededor del 5% de material de malla 40 a 80.
Los materiales preferidos, por consiguiente, son tamizados
30 hasta la malla-40 y preferiblemente a la malla -80 antes de

375734 21



1 su uso efectivo. El tamizado es particularmente deseable si
 el polvo proveniente del paso de molidora es humedecido sub-
 5 sigüientèmente para ajustar su contenido de humedad, puesto
 que el paso de humectación aumenta la cantidad de material
 de malla + 80 dentro del polvo. El material sobredimensiona-
 do puede ser molido para que tenga la dimensión de partícu-
 la más pequeña deseada.

10 Los polvos típicos de almidón compactado ade-
 cuados para su uso en la presente invención se caracterizan
 por la siguiente distribución de tamaño de partícula:

Tamaño de partículas malla	Proporción de polvo, % de peso total
40 a 80	0 a 5
80 a 200	5 a 30
15 200 a 270	10 a 40
más allá de 270	45 a 75

20 En la preparación preferida de tabletas según
 la presente invención, un ingrediente de material activo es
 mezclado a fondo, por cualquier técnica adecuada de amasado
 en seco, con uno o más de los polvos de almidones compacta-
 dos descritos precedentemente en las cantidades relativas
 requeridas para proporcionar una formulación resultante su-
 25 perfiçialmente seca y fluyente directamente comprimible en
 tabletas, tras lo cual la formulación es tableteada por com-
 presión directa.

30 Los ingredientes activos contemplados para ser
 empleados en la preparación de tabletas según la presente
 invención constituyen todos los ingredientes activos compa-
 tibles con los precitados polvos de almidones compactados en
 formulaciones directamente comprimibles en tabletas. La pre-

375734

2.1 EN



1 sente invención es particularmente apta para utilizarse en
la preparación de tabletas que contienen materiales pulve-
rulentos farmacéuticamente activos. Ejemplos específicos
5 de ingredientes farmacéuticamente activos. Ejemplos especí-
ficos de ingredientes farmacéuticamente activos que pueden
ser tableteados ventajosamente de acuerdo a la presente in-
vención incluyen el ácido ascórbico, el para-aminosalicilato
de sodio, la fenacetina y el N-acetil-para-aminofenol, mate-
10 riales todos que hasta aquí han sido tableteados por lo
general solamente con gran dificultad. La naturaleza parti-
cular del material activo no es crítica, sin embargo, y tam-
bien se pueden emplear materiales activos no farmacéuticos,
por ejemplo, detergentes pulverulentos, colorantes, plagui-
cidas y alimentos, formando mezclas directamente comprimi-
15 bles con los polvos de almidón compactado.

La cantidad del ingrediente de material acti-
vo empleado en la preparación de tabletas de acuerdo con la
presente técnica depende, entre otros factores, de la natu-
raleza y relativa compatibilidad del material activo, y del
20 uso final al que está destinada la tableta, dictando por con-
siguiente esto último las propiedades tolerables en términos
de dureza, friabilidad y/o desintegrabilidad de la tableta
final. Dadas las características mínimas y preferidas desea-
das en la tableta final, los límites tolerables en la rela-
25 ción ponderal de ingredientes activo a aglutinante-desinte-
grante para un ingrediente activo particular pueden ser de-
terminados fácilmente por la técnica conocida de aumentar
secuencialmente el contenido de ingrediente activo de la
tableta. Por lo general, son tabletas de contenido de mate-
30 rial activo aceptables las que exhiben una dureza de por lo

375734

21



1 menos unos 4 kgs. preferiblemente más de 5 kgs., y una friabilidad correspondiente a una pérdida de peso de menos de
alrededor de 1,0%, preferiblemente menos de alrededor de
5. 0,5%. Para una tableta que tenga friabilidad adecuada, puede tolerarse por lo general una dureza menor.

Dependiendo del tipo y del uso contemplado de la tableta fina, los requerimientos de desintegración pueden variar en una amplia gama. Un aspecto particular de la presente invención es que puede tabletearse una gran variedad
10 de ingredientes activos para proporcionar tabletas que exhiban tiempos de desintegración en medios acuosos que sean generalmente menores de 30 minutos y más usualmente menores de 15 minutos y dentro de los extremos de alrededor de 0,5 hasta unos 10 minutos. Los regímenes de rápida desintegración
15 de tabletas preparadas por el método presente, como se ha manifestado ya, provienen de las características ventajosas de los polvos de almidones compactados para funcionar no solamente como excelentes agentes aglutinantes sino también como agentes que aceleran la desintegración de la tableta. En
20 general, las realizaciones específicas de tabletas preparadas según la invención contienen desde alrededor del 5 hasta alrededor del 90% ponderal de ingrediente activo, sobre la base de sustancia seca. Una característica adicional de la presente invención es que, mediante el uso de los
25 polvos de almidón compactado aglutinante-desintegrante, aún muchos ingredientes activos pulverulentos que son de por sí no comprimibles o solo pobremente comprimibles, ejemplificados por los productos farmacéuticos nombrados, pueden ser formados en tabletas adecuadas que contengan desde
30 alrededor del 20 hasta alrededor del 50% y aún más del ingrediente activo, basado en el peso de la sustancia seca de la ta-



375734

1 bleta.

5 Los adyuvantes, tales como lubricantes, excipien-
tes, agentes antipegantes, agentes colorantes y similares
para el tableteado, empleados convencionalmente en la prepa-
5 ración de tabletas particulares por compresión directa, pue-
den ser incorporados adecuadamente en cantidades apropiada-
mente efectivas dentro de las formulaciones compromible for-
madas en la presente invención. Un lubricante tal como el
talco, el estearato de magnesio o el ácido esteárico, cuando
10 se los emplea, son agregados generalmente en una cantidad
que llega hasta alrededor del 10% ponderal de la formulación
total del tableteado. La sílice coloidal constituye un típi-
co agente antipegante o "declinante", como también se las
denomina. Un deslizante, como ser la sílice coloidal, cuando
15 se lo incorpora en una formulación, es agregado usualmente
en una cantidad que llega hasta alrededor del 2% del peso
total de la formulación. Los excipientes, que pueden también
funcionar como aglutinantes o desintegrantes suplementarios,
cuando se los emplea, no deben ser agregados en cantidades
20 que afecten indeseablemente la compresibilidad directa de
las formulaciones de tableteado.

 Aunque los polvos de almidones compactados usa-
dos en la presente invención son capaces de satisfacer los
dobles requerimientos de un aglutinante-desintegrante, la
25 presente invención, tal como se ha manifestado, contempla
también modalidades de realización en las cuales se incorpo-
ren también en la formulación cantidades eficaces de otro
aglutinante de compresión directa, tal como la lactosa o
similar, y/o un agente desintegrante separado, tal como el
30 almidón virgen de maíz. Sin embargo, en la mayoría de los

375734 21 EN



1 casos la adición de tales aglutinantes adicionales carece
de importancia en vista de las excelentes características
de los polvos de almidones compactados aglutinantes-desin-
tegrantes de la presente invención. En vista de eso, se
5. comprenderá que la presente invención está dirigida primor-
dialmente a modalidades de realización en las cuales el al-
midón superficialmente seco, fluyente, aglutinante-desinte-
grante de esta invención es el principal ingrediente agluti-
nante empleado, esto es, que está presente en una cantidad
10 correspondiente a por lo menos el 50% de la cantidad ponde-
ral total del agente aglutinante de tableta empleado, y más
preferiblemente es el único agente aglutinante agregado a
la formulación con estos propósitos. En algunos casos, un
desintegrante suplementario puede proporcionar una cierta
15 mejora. Un ejemplo de esto se hallará en la preparación de
tabletas de dihidrato de para-aminosalicilato sódico, donde
el régimen de desintegración de la tableta puede ser venta-
josamente acelerado aún más mediante la adición de un ad-
yuvante de desintegración de almidón granulado.

20 Las tabletas más deseables son preparadas a par-
tir de formulaciones superficialmente secas que contienen
desde alrededor del 5 hasta alrededor del 15% de humedad,
basada en el peso total de la formulación. Por consiguiente,
un ajuste apropiado del contenido de humedad puede efectuar-
se, cuando sea necesario o deseable, durante la operación
25 de formulación, para mejorar las características de tabletea-
do de la mezcla. Puede también ser deseable, después de mez-
clar los ingredientes, tamizar la formulación para eliminar
cualquier partícula sobredimensionada introducida en el in-
30 grediente activo o en los adyuvantes de tableteado, para de

375734

21



1 tal modo, mejorar la eficiencia del tableteado. A este res-
pecto, por regla general es deseable quitar mediante tamiza-
do las partículas de malla +40.

5 De acuerdo con la presente invención, se puede
utilizar adecuadamente en la operación de tableteado cual-
quier aparato fabricante de tabletas sencillo o rotatorio.
Tal como es corriente en la práctica convencional de table-
teado, se obtienen resultados óptimos para formulaciones
10 particulares mediante el uso de los ajustes más elevados de
presión consistentes con una buena operación de compresión
de tabletas.

15 Las tabletas preparadas con un lote dado de
formulación de tableteado por medio de la presente invención
son esencialmente uniformes en grosor, peso y nivel de do-
sificación del ingrediente activo y poseen excelentes lisu-
ra superficial, como lo indica la falta de picaduras y ra-
jaduras. Una característica más de las tabletas fabricadas
de acuerdo con la invención es que se obtiene una sustancial
20 duplicación de las propiedades de la tableta moliendo las
tabletas a un polvo fluyente y retableteándolas.

25 Aunque la discusión precedente ha estado limi-
tada a la preparación de tabletas por compresión directa,
se comprenderá también que las formulaciones descritas flu-
yentes, directamente comprimibles, que contienen ingredien-
te activo y polvo de almidón compactado, pueden desde luego
ser empleadas también en la preparación de tabletas compri-
midas ya sea mediante la técnica de doble compresión, en la
cual se preparan inicialmente tacos de una formulación de
los tacos son subsiguientemente granulados en seco para pre-
30 parar material de alimentación para la máquina tableteadora,

- 27 -
375734

21



1 o mediante el método de granulación húmeda, en el cual un
agente humectante tal como el agua es agregado a una formu-
lación, la masa humedecida es secada sin que se gelatinice
el ingrediente de polvo de almidón compactado y el material
5 resultante es molido para formar una alimentación granular
para la máquina tableteadora. Las tabletas comprimidas que
se pueden preparar por uno u otro método tienen esencial-
mente las mismas características que las producidas por com-
presión directa. Sin embargo, en vista de la adaptabilidad,
10 al tableteado por compresión directa de las formulaciones
preparadas según lo precedente, los métodos de granulación
en seco y en húmedo no son prácticos y se puede anticipar
que serán empleados muy raramente, si es que lo llegan a ser.

Habiendo sido descrita la invención en detalle,
15 los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar especí-
ficas modalidades de realización de la misma. Se comprende-
rá que los ejemplos se dan sólo con el propósito de ilus-
tración y no a manera de limitación.

EJEMPLO I

20 Este ejemplo ilustra la preparación de almi-
dones adecuados como aglutinantes-desintegrantes de table-
tas, a partir de un almidón no modificado de maíz, y la uti-
lización de los almidones aglutinantes-desintegrantes en la
preparación de tabletas por compresión directa.

25 Tres muestras de almidón de maíz, virgen moli-
do, blanqueado con hipoclorito (almidón "A") y que tiene
las propiedades expuestas en la tabla 1, fueran convertidas
en polvos de almidón compactado por tres diferentes técnicas.
Las técnicas empleadas fueron las siguientes: Técnica 1
30 (Aperdigonamiento)

37573 432 1 EN



1 Una muestra del almidón virgen de maíz, blan-
queado con hipoclorito, fue humedecida hasta darle un con-
tenido de agua de 24 a 25 por ciento ponderal y el almidón
humedecido fue aperdigonado a un régimen de alrededor de
5 435 kg/hora en una amasadora de perdigones "California Pro-
cess Series CM-FB Master", que tiene matrices de 4,8 mm. de
diámetro por 38,1 mm. de longitud, la que fue operada a unas
130 revoluciones por minuto. Los perdigones resultantes
(de 6,4 mm. de longitud) fueron secados a continuación en
10 una secadora rotatoria hasta una humedad del 7,4 por ciento
ponderal. Los perdigones secados fueron molidos luego a la
dimensión de malla -10 en una moladora Fitañill de acero
inoxidable, modelo DS-6 serie 1606, y el material de malla
-10 fue luego molido al tamaño de malla -100 en una moledo-
15 ra Strong-Scott Pulvocron modelo PC-20 operada a 1000 r.p.m.
con retorno de restos en un 100%. El polvo resultante fue
rehumedecido a un contenido del 11,5 al 12,5 por ciento
ponderal de agua en una mezcladora horizontal de cintas, y
el material humedecido fue tamizado a malla -40. Las propie-
20 dades del polvo de almidón compactado resultante (almidón
A_p) se exponen en la Tabla 1.

Técnica 2 (Amasado por rodillos diferenciales).

25 La segunda muestra del almidón virgen de maíz,
blanqueado con hipoclorito y molido, fue compactada, des-
pués de ser humedecida a un contenido de agua de alrededor
del 25,2, por ciento ponderal, en una amasadora de rodillos
diferenciales de BEMCO Laboratory provista de rodillos de
30,5 cm. de longitud y de 15,24 cm. de diámetro. La amasado-
ra fue operada con una abertura de amasado de 0,305 mm.,
30 con velocidades de rodillo de 15,24 y 21,34 metros lineales

375734



1 por minuto en los respectivos rodillos. La temperatura de
los rodillos fue mantenida a unos 25°C mediante agua de re-
frigeración que circulaba a través de los rodillos. La hoja
de almidón compactado separada de los rodillos fue sometida
5 a continuación a tres pasadas adicionales a través de la
amasadora. El compacto resultante fue secado entonces a un
contenido de humedad del 6 al 9 por ciento ponderal. El com-
pacto fue molido primero a una dimensión menor de 1,0 mm.
en una moladora Wiley y luego a un tamaño de menos de alrede-
10 dor de 0,5 mm. en un molino Raymond de martillos. El mate-
rial molido fue rehumedecido con agua a un contenido de hu-
medad del 11,8 por ciento ponderal, y tamizado a un tamaño
de malla -80. El polvo de almidón compactado resultante
(almidón A_{DRM}) tenía las propiedades que se exponen en la
15 Tabla 1.

Técnica 3 (Compactación en una compactadora Alli-Chalmers)

La tercera muestra del almidón virgen de maíz,
blanqueado con hipoclorito y molido, fue ajustada a un con-
tenido de humedad del 21,6 por ciento ponderal y luego tra-
20 tada utilizando una alimentación forzada en una máquina com-
pactadora fabricada por la Allis-Chalmers Corporation, dota-
da de rodillos de un diámetro de 60,96 cm. y una longitud de
20,32 cm. La compactadora fue operada con los rodillos a
temperaturas ambiente, una abertura entre rodillos de 0,127
25 mm., una velocidad de rodillos de 2,5 r.p.m. una velocidad
de alimentadora forzada de 15 r.p.m. y una presión inicial
de apoyo de 70,31 kg./cm². (manométrica). El compacto acin-
tado obtenido fue secado a un contenido de agua del 7 por
ciento ponderal y luego molido como se indicó en la Técnica
30 2. El material molido fue ajustado a continuación a un con-

375734

21 ENE.



1 tenido de humedad de alrededor del 12,0 por ciento ponderal
y luego tamizado finalmente a malla -80. Las propiedades
del polvo de almidón compactado resultante (almidón A_{A.C.}) se
exponen en la Tabla 1.

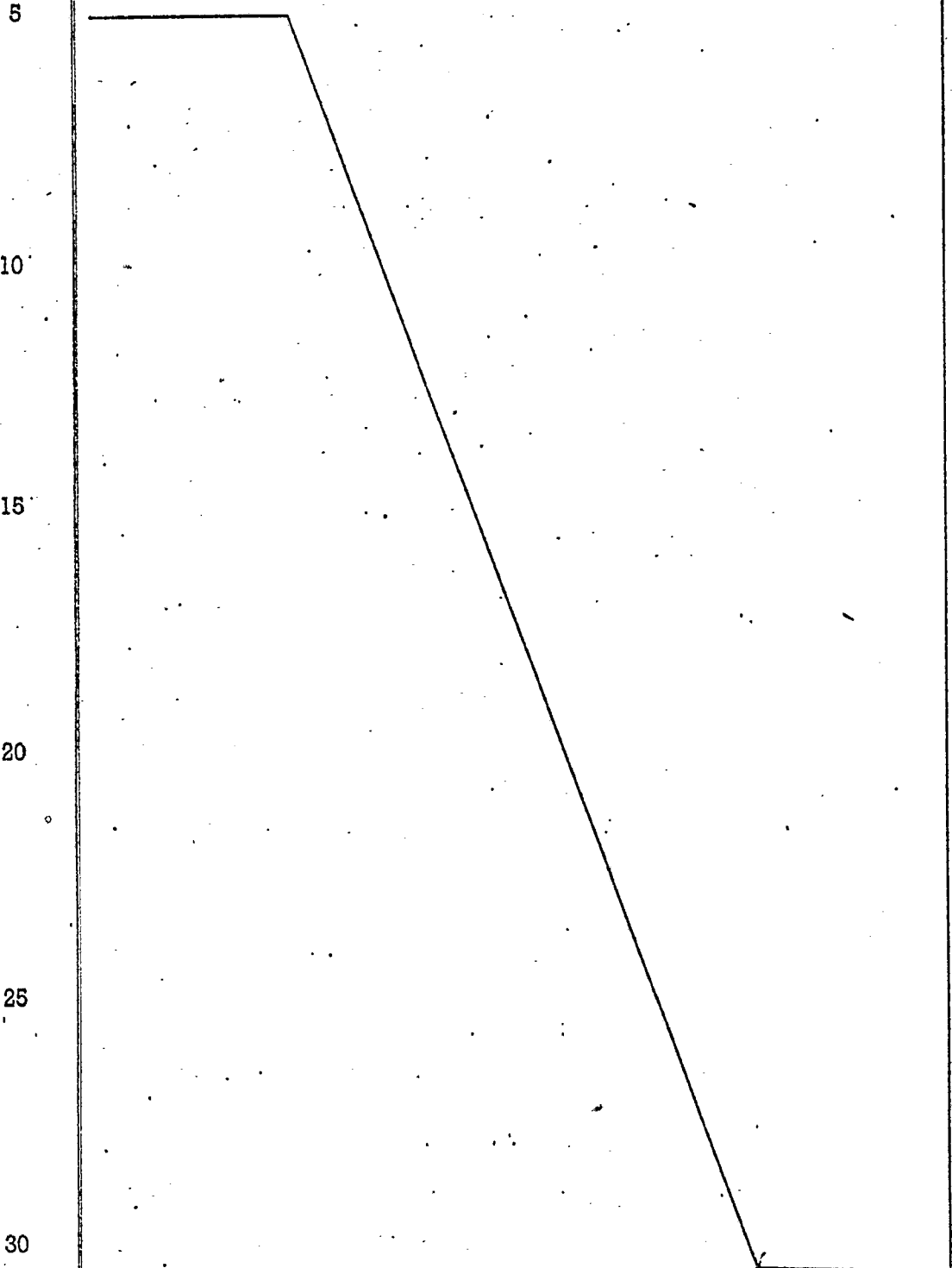


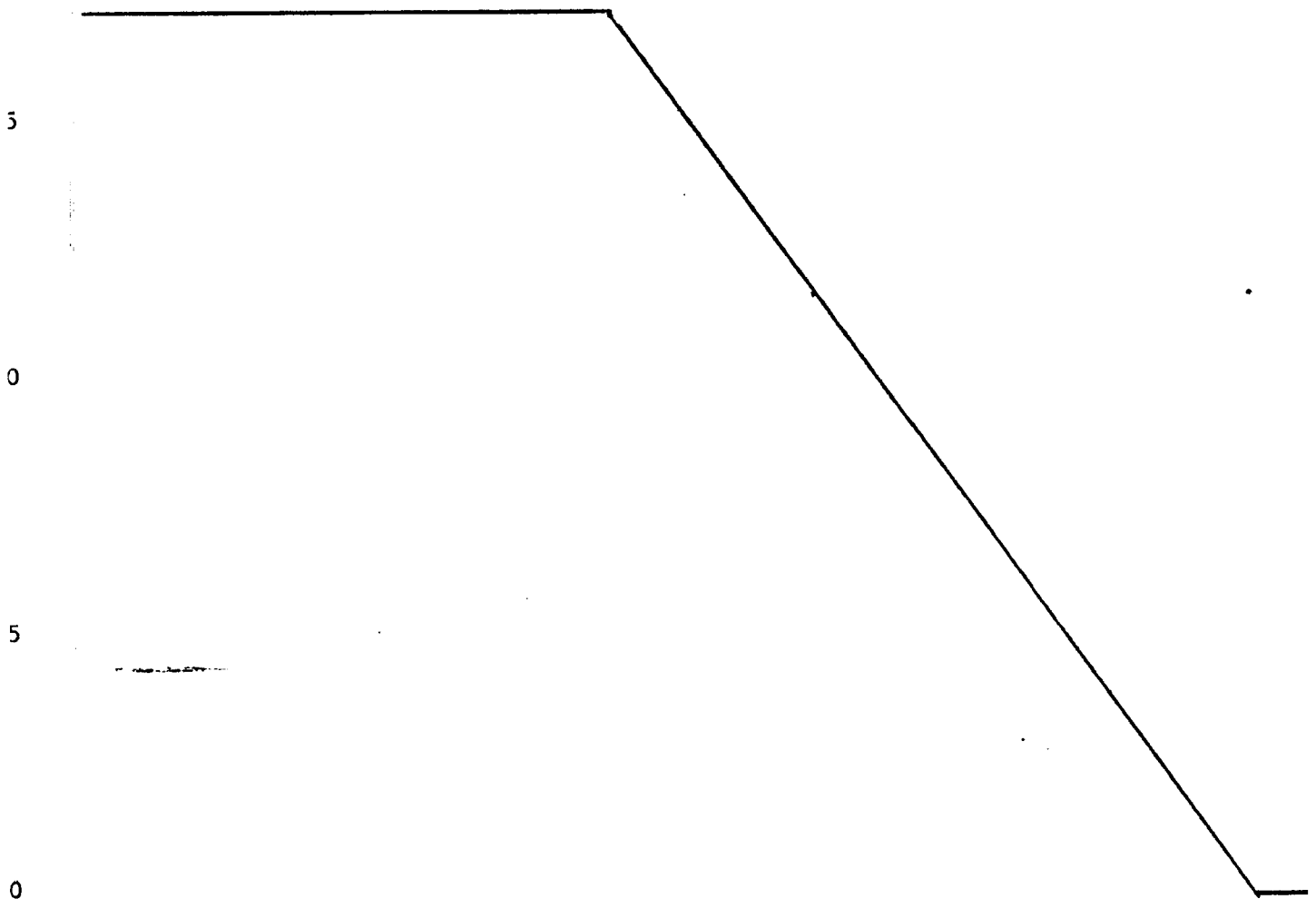


TABLA 1

Almidón	Descripción	Contenido de H ₂ O, %	Solubilidad en agua fría, %	Poder de hinchamiento	Densidad volumétrica suelta, gm/ml.	Fluidez ángulo de reposo.
A	Almidón virgen de maíz blanqueado con hipoclorito.	10,0	0,2-0,5	1,9-2,1	0,52-0,56	44-45
A _P	Almidón A aperdigonado.	12,4	9,2	6,6	0,57	33
A _{DRM}	Almidón A amasado con rodillos diferenciales.	11,8	13,1	6,8	0,60	31
A.A.C.	Almidón A compactado con amasadora de rodillos.	12,0	11,6	7,2	0,69	31

TABLA 1

Almidón	Descripción	Contenido de H ₂ O, %	Solubilidad en agua fría, %	Poder de hinchamiento
A	Almidón virgen de maíz blanqueado con hipoclorito.	10,0	0,2-0,5	1,9-2,1
A _P	Almidón A aperdigonado.	12,4	9,2	6,6
A _{DRM}	Almidón A amasado con rodillos diferenciales.	11,8	13,1	6,8
A _{A.C.}	Almidón A compactado con amasadora de rodillos.	12,0	11,6	7,2



4

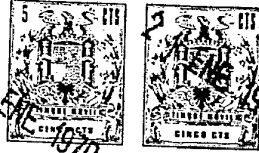
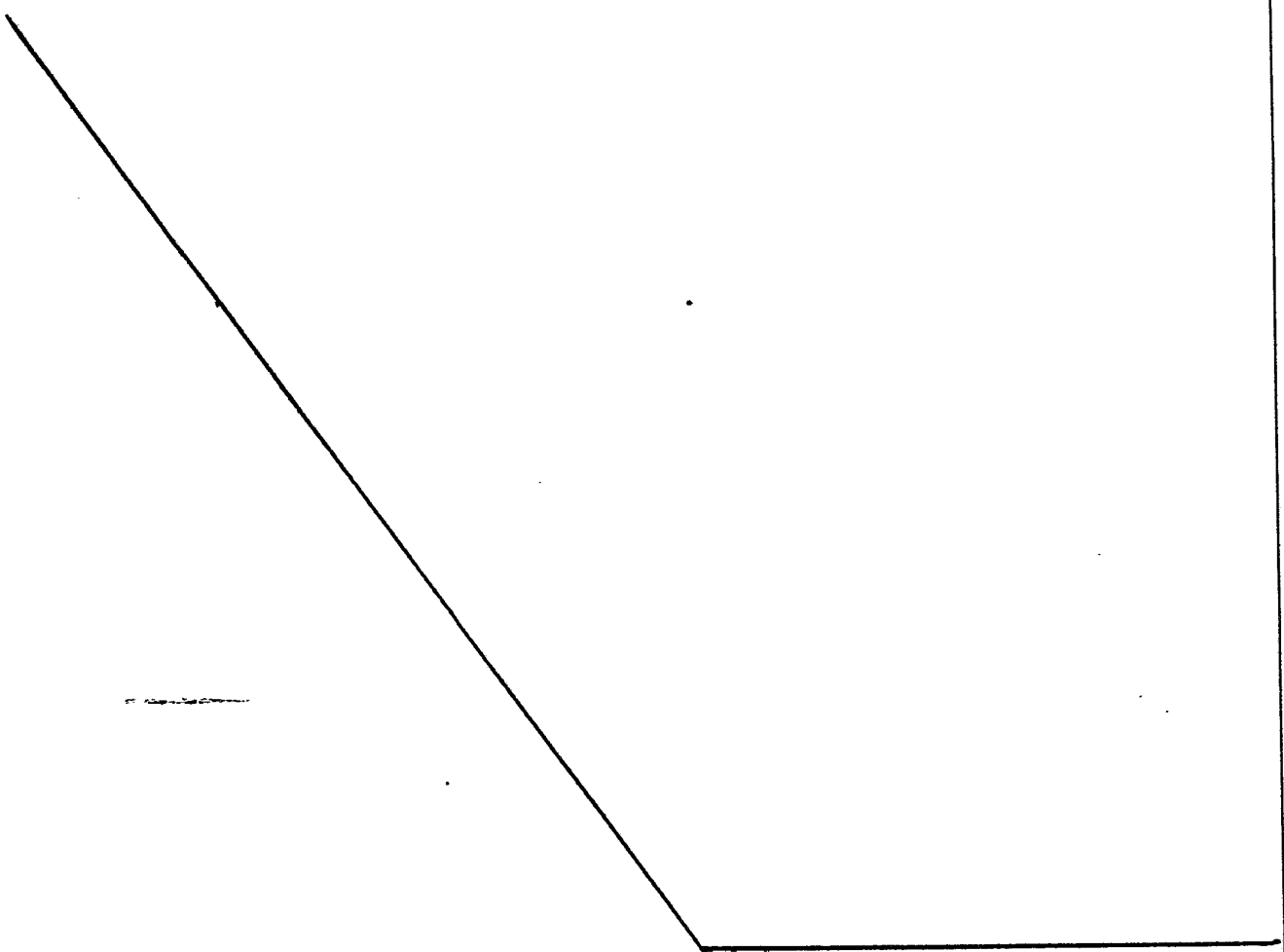


TABLA 1

<u>Contenido de H₂O, %</u>	<u>Solubilidad en agua fría, %</u>	<u>Poder de hinchamiento</u>	<u>Densidad volumétrica suelta, gm/ml.</u>	<u>Fluibilidad ángulo de reposo.</u>
10,0	0,2-0,5	1,9-2,1	0,52-0,56	44-45
12,4	9,2	6,6	0,57	33
11,8	13,1	6,8	0,60	31
12,0	11,6	7,2	0,69	31



375734

21



1

Los datos de la Tabla 1 indican que los tres métodos diferentes de compactación pueden producir cada uno polvo de almidón compactado esencialmente equivalentes en estas propiedades.

5

Se prepararon formulaciones de tableteado superficialmente secas mezclando a fondo los polvos de almidón compactado resultantes, cada uno a su vez, con preparaciones separadas pulverizadas de ácido ascórbico, fenacetina, dihidrato de para-aminosalicilato sódico (NaPAS) y N-acetil-para-aminofenol (APAP) en las proporciones expuestas en la Tabla 2, incorporándoles a las formulaciones talco y/o sílice coloidal (Cab-o-Sil) como adyuvantes de tableteado, y tamizando las mezclas resultantes a un tamaño de malla -40. Los polvos fluyentes obtenidos fueron luego tableteados directamente utilizando una prensa de cuatro punzones Colton Nº 204, fabricada por la División Colton de la Cherry-Burrell Corporation, de Detroit, Michigan, Estados Unidos de América. Se empleó un juego de punzones de sombrerete y matrices normales de diámetro de 9,5 mm., y la prensa fue operada a 35 r.p.m. para producir 140 tabletas por minuto. La graduación de presión fue aumentada en cada lote a un valor consistente con una buena operación prensadora, según lo indicado por un "golpeteo" en el tableteado. Una muestra de cada uno de los polvos de almidón compactado fue tableteada también utilizando el mismo procedimiento de formación. Las propiedades de las tabletas obtenidas se exponen asimismo en la Tabla 2.

10

15

20

25

30

375734

- 33 -



TABLA 2

Tabla n ^o .	Aglutinante de almidón	DROGA	Relación ponderal Droga/a. glut +	Composición de la formulación			Propiedades de la Tableta		
				Aduvantes, % ponderal en formulación total	Contenido de H ₂ O, %	Dureza media KF.	Friabilidad media, pérdida % ponderal	Tiempo de desintegración, min.	
				Malco	Sílice Coloidal				
1	AP	--	0:100	--	--	12,4	13,7	0,08	4,6-6,0
2	id.	Acido Ascórbico	40:60	7,5	0,0128	7,3	5,9	0,19	1,5
3	id.	Fenacetina	35:65	--	0,0092	8,4	5,9	0,44	2,5
4	id.	APAP	40:60	6,0	0,0087	7,4	5,7	0,23	1,5
5	id.	NaPAS	50:50	7,0	0,0096	13,3	6,4	0,39	70-80
6	ADRM	--	0:100	--	--	11,8	14,0	0,12	6,5-7,0
7	id.	Acido Ascórbico	35:65	5,0	0,0082	7,7	4,5	0,37	2,0-2,5
8	id.	Fenacetina	25:75	--	0,0091	9,1	5,4	0,35	4,0
9	id.	APAP	25:75	3,0	0,0082	8,4	6,6	0,20	2,5-3,0
10	id.	NaPAS	40:60	5,0	0,0082	13,3	5,8	0,51	60-90
11	AAC	--	0:100	--	--	12,0	14,7	0,17	9,0-9,5
12	id.	Acido Ascórbico	30:70	5,0	0,0092	8,2	6,3	0,16	3,0
13	id.	Fenacetina	30:70	--	0,0091	8,6	6,7	0,42	3,0-3,5
14	id.	APAP	30:70	3,00	0,0093	8,4	7,2	0,43	2,5
15	id.	NaPAS	36:65	3,5	0,0076	12,7	6,4	0,31	90-100

+ Basada en peso de substancia seca de aglutinante.

375734

- 33 -

375734

TABLA 2

Table- ta nº.	Composición de la formulación						Propi	
Agluti- nante de almidón	Droga	Relación ponderal Droga/a. glut +	Adyuvantes, % ponderal en for- mulación total		Contenido de H ₂ O, %	Dureza media Kg.	Friabi- dad, % por	
			Talco	Sílice Coloidal				
1	A _P	--	0:100	--	--	12,4	13,7	0
2	id.	Acido Ascórbico	40:60	7,5	0,0128	7,3	5,9	0
3	id.	Fenacetina	35:65	--	0,0092	8,4	5,9	0
4	id.	APAP	40:60	6,0	0,0087	7,4	5,7	0
5	id.	NaPAS	50:50	7,0	0,0096	13,3	6,4	0
6	A _{DERM}	--	0:100	--	--	11,8	14,0	0
7	id.	Acido Ascórbico	35:65	5,0	0,0082	7,7	4,5	0
8	id.	Fenacetina	25:75	--	0,0091	9,1	5,4	0
9	id.	APAP	25:75	3,0	0,0082	8,4	6,6	0
10	id.	NaPAS	40:60	5,0	0,0082	13,3	5,8	0
11	A _{AC}	--	0:100	--	--	12,0	14,7	0
12	id.	Acido Ascórbico	30:70	5,0	0,0092	8,2	6,3	0
13	id.	Fenacetina	30:70	--	0,0091	8,6	6,7	0
14	id.	APAP	30:70	3,00	0,0093	8,4	7,2	0
15	id.	NaPAS	36:65	3,5	0,0076	12,7	6,4	0

+ Basada en peso de sustancia seca de aglutinante.



TABLA 2

posición de la formulación		Propiedades de la Tableta			
Adyuvantes, % ponderal en formulación total		Contenido de H ₂ O, %	Dureza media Kg.	Friabilidad media, pérdida % ponderal	Tiempo de desintegración, min.
Talco	Sílice Coloidal				
--	--	12,4	13,7	0,08	4,6-6,0
7,5	0,0128	7,3	5,9	0,19	1,5
--	0,0092	8,4	5,9	0,44	2,5
6,0	0,0087	7,4	5,7	0,23	1,5
7,0	0,0096	13,3	6,4	0,39	70-80
--	--	11,8	14,0	0,12	6,5-7,0
5,0	0,0082	7,7	4,5	0,37	2,0-2,5
--	0,0091	9,1	5,4	0,35	4,0
3,0	0,0082	8,4	6,6	0,20	2,5-3,0
5,0	0,0082	13,3	5,8	0,51	60-90
--	--	12,0	14,7	0,17	9,0-9,5
5,0	0,0092	8,2	6,3	0,16	3,0
--	0,0091	8,6	6,7	0,42	3,0-3,5
3,00	0,0093	8,4	7,2	0,43	2,5
3,5	0,0076	12,7	6,4	0,31	90-100

ca de aglutinante.

375734

21



1

5

10

15

20

25

30

Los datos precedentes indican que los polvos de almidón compactado son comprimibles directamente ellos mismos y que se pueden preparar ventajosamente tabletas adecuadamente duras, no friables y rápidamente desintegrantes, con un contenido de niveles relativamente altos de drogas que han sido hasta ahora difíciles de tabletear, esto es, el ácido ascórbico, la fenacetina y el APAP, utilizando a tal efecto los polvos de almidón compactado como únicos ingredientes de doble función aglutinante-desintegrante. Aunque las tabletas que contenían la droga NAPAS se desintegraron con relativa lentitud, estas tabletas poseían adecuadas propiedades de dureza y friabilidad; los almidones compactados son aglutinantes satisfactorios aún de esta droga anteriormente difícil de tabletear.

EJEMPLO II

A efectos de comparar las propiedades aglutinantes-desintegrantes de los polvos de almidón compactado empleados en la presente invención con las propiedades de otros almidones compactados, el almidón virgen de maíz, blanqueado, utilizado como material de partida en el Ejemplo I (almidón A) fue convertido en un polvo de almidón compactado utilizando el procedimiento general de dicho Ejemplo I, con la excepción de que el contenido de humedad del almidón de partida fue ajustado inicialmente a alrededor de un 18 por ciento ponderal de manera que el almidón fue trabajado y modificado en un grado menor. El polvo de almidón compactado resultante se caracterizaba por un contenido del 2,9 por ciento de solubles en agua fría, un poder de hinchamiento de 3,0 una densidad volumétrica suelta de 0,49 gm/ml. y una fluibilidad correspondiente a un ángulo de reposo de más de 40°.

375734

21



1 El polvo de almidón compactado resultante fue
tableteado sólo, utilizando el procedimiento del Ejemplo I.
Las tabletas obtenidas tenían una dureza media de 3 kg.,
una friabilidad correspondiente a una pérdida media de peso
5 de 1,93% y un tiempo de desintegración en agua de 0,5 a 5,5
minutos. Como lo evidenciaba la pobre fluibilidad del polvo
y la baja dureza y alta friabilidad de las tabletas prepara-
das del mismo, el polvo de bajo contenido de solubles en
agua fría no es apto para su utilización como un ingredien-
10 te único de doble función aglutinante-desintegrante en la
preparación de tabletas aceptables por compresión directa.

EJEMPLO III

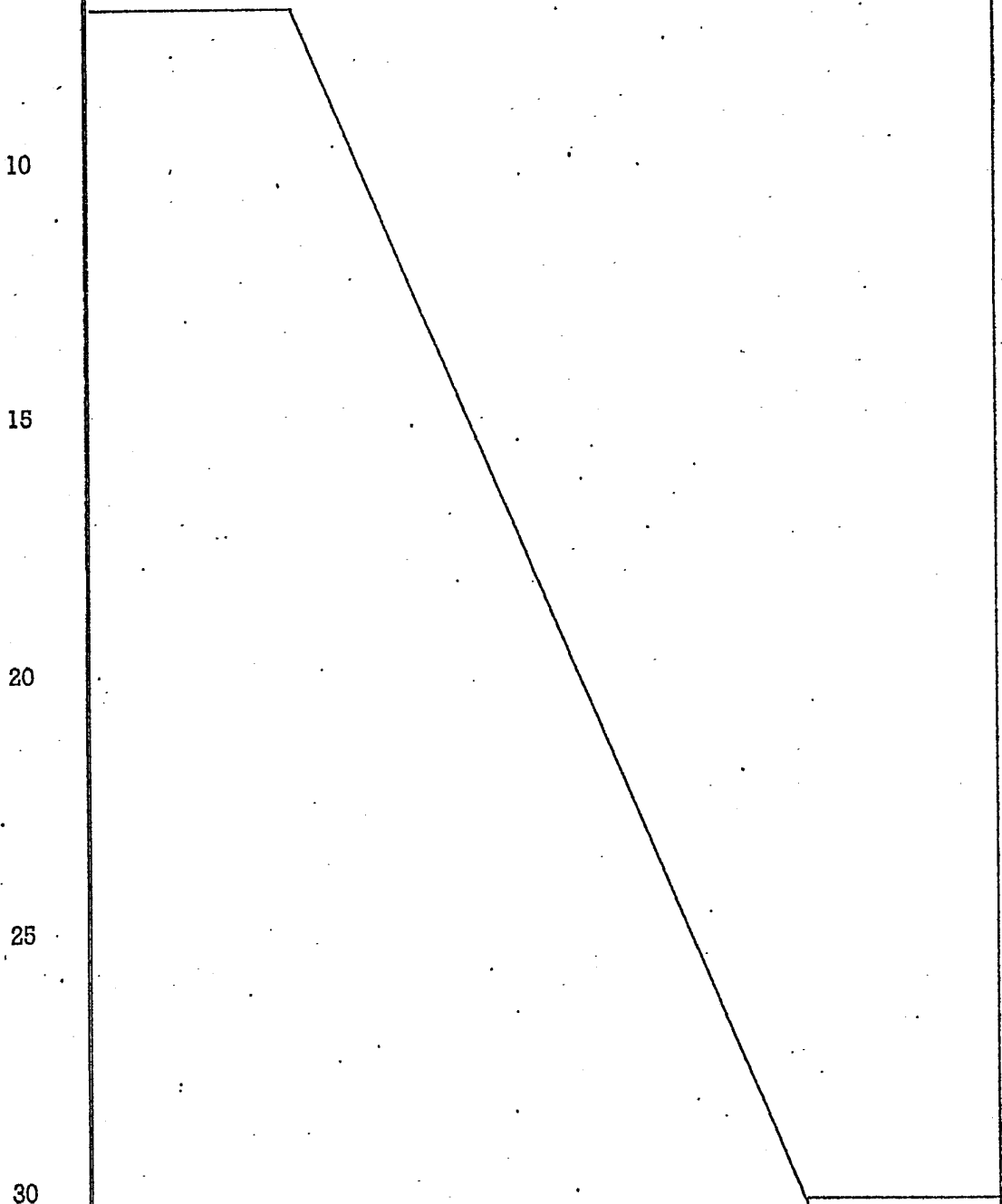
15 Este ejemplo ilustra la preparación de adecua-
dos almidones aglutinantes-desintegrantes para tabletas a
partir de almidón oxidado de maíz y el empleo de los almido-
nes aglutinantes-desintegrantes resultantes en la prepara-
ción de tabletas por compresión directa.

20 Dos muestras de almidón de maíz oxidado con
hipoclorito alcalino y molido (almidón B) fueron converti-
das en polvo de almidón compactado utilizando las Técnicas
2 y 3 del Ejemplo I. Al utilizar la Técnica 2, empero, el
almidón de alimentación tenía un contenido de humedad del
31,0 por ciento ponderal y la temperatura de los rodillos
fue mantenida en 31°C, y al utilizar la Técnica 3 el almidón
25 de alimentación tenía un contenido de humedad del 27,1 por
ciento ponderal, la abertura entre rodillos era de 0,508
mm. y la velocidad de alimentador formado era de 5 r.p.m.
Las propiedades de los polvos de almidones compactados (al-
midón B_{DRM} y almidón B_{AC} respectivamente) se exponen en la
30 Tabla 3, que sigue. Empleando el procedimiento del Ejemplo I,

375734 21



1 se formaron tabletas a partir de cada uno de los polvos de
almidón compactado solo y de formulaciones preparadas mez-
clando a fondo cada polvo separadamente con ciertas drogas
y coadyuvantes de tableteado. Las composiciones de las ta-
5 bletas y sus propiedades se exponen en la Tabla 4 subsiguien-
te.



373734

- 37 -

575764



TABLA 3

Propiedades del Almidón

El. Almidón	Descripción	Contenido de H ₂ O, %	Solubilidad en agua fría %	Poder de hinchamiento	Densidad volumen suelta gm/ml.	Fluidez, ángulo de reposo
III B	Almidón oxidado de maíz.	11,3	1,3	2,1	---	---
B _{DRM}	Almidón B amasado con rodillos diferenciales	11,7	10,2	3,6	0,56	34
B _{AG}	Almidón B amasado con rodillos	12,3	33,6	7,1	0,63	27
IV C	Almidón virgen de maíz	11,1	0,3	1,9	---	36
D _{DRM}	Almidón O amasado con rodillos diferenciales	11,9	6,9	4,8	0,59	28
V D	Almidón virgen de alto contenido de amilosa	10,9	0,4	2,6	---	29
D _{DRM}	Almidón D amasado con rodillos diferenciales	11,9	4,0	3,9	0,53	31
VI E	Almidón de maíz modificado con ácido	10,9	1,1	2,3	---	38
E _{DRM}	Almidón E amasado con rodillos diferenciales	12,0	17,7	4,0	0,63	31
VII F	Almidón "derivativado" de maíz	10,9	0,8	2,1	---	48
F _{DRM}	Almidón F amasado con rodillos diferenciales	12,1	31,5	6,5	0,63	34

1

5

15

20

25

30

TABLA 3

Propiedades del Almidón

5	<u>Ej. Almidón</u>	<u>Descripción</u>	<u>Contenido de H₂O, %</u>	<u>Solubilidad en agua fría %</u>	I
	III B	Almidón oxidado de maíz.	11,3	1,3	
	B _{DRM}	Almidón B amasado con rodillos diferenciales	11,7	10,2	
10	B _{AC}	Almidón B amasado con rodillos	12,3	33,6	
	IV C	Almidón virgen de maíz	11,1	0,3	
15	D _{DRM}	Almidón C amasado con rodillos diferenciales	11,9	6,9	
	V D	Almidón virgen de alto contenido de amilosa	10,9	0,4	
20	D _{DRM}	Almidón D amasado con rodillos diferenciales	11,9	4,0	
	VI E	Almidón de maíz modificado con ácido	10,9	1,1	
25	E _{DRM}	Almidón E amasado con rodillos diferenciales	12,0	17,7	
	VII F	Almidón "derivatizado" de maíz	10,9	0,8	
30	F _{DRM}	Almidón F amasado con rodillos diferenciales	12,1	31,5	

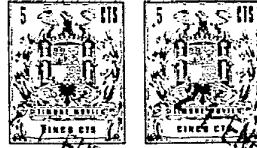


TABLA 3

Propiedades del Almidón

	<u>Contenido de H₂O, %</u>	<u>Solubilidad en agua fría %</u>	<u>Poder de hinchamiento</u>	<u>Densidad volumen suelta gm/ml.</u>	<u>Fluibilidad, ángulo reposo</u>
de	11,3	1,3	2,1	--	--
o e-	11,7	10,2	3,6	0,56	34
o	12,3	33,6	7,1	0,63	27
e	11,1	0,3	1,9	--	36
o e-	11,9	6,9	4,8	0,59	28
e e	10,9	0,4	2,6	--	29
o e-	11,9	4,0	3,9	0,53	31
mo- do	10,9	1,1	2,3	--	38
lo e-	12,0	17,7	4,0	0,63	31
ri-	10,9	0,8	2,1	--	48
lo con cia-	12,1	31,5	6,5	0,63	34

375734



375734
TABLA 3 (continuación)

Propiedades del Almidón.

<u>Ej. Almidón</u>	<u>Descripción</u>	<u>Contenido de H₂O, %</u>	<u>Solubilidad en agua fría %</u>	<u>Poder de hincha- miento</u>	<u>Densidad vo- lumen suelta gm/ml.</u>	<u>Fluibili- dad, ángulo- reposo</u>
VIII G	Almidón degradado	10,7	1,9	2,3	-	28
G _{DEM}	Almidón G amasado con rodillos dife- renciales	11,9	21,1	7,0	0,60	29
IX H	Almidón virgen de papas	13,9	0,6	2,2	-	31
H _{DEM}	Almidón H amasado con rodillos dife- renciales	12,1	21,0	2,5	0,59	32

10

15

20

25

30

TABLA 3 (continuación)

Propiedades del Almidón.

5	<u>Ej. Almidón</u>	<u>Descripción</u>	<u>Contenido de H₂O, %</u>	<u>Solubilidad en agua fría %</u>	P h
1	VIII G	Almidón degradado	10,7	1,9	
	G _{DRM}	Almidón G amasado con rodillos diferenciales	11,9	21,1	
10	IX H	Almidón virgen de papas	13,9	0,6	
	H _{DRM}	Almidón H amasado con rodillos diferenciales	12,1	21,0	
15					
20					
25					
30					

5734

375734



TABLA 3 (continuación)

Propiedades del Almidón.

<u>Contenido de H₂O, %</u>	<u>Solubilidad en agua fría %</u>	<u>Poder de hinchamiento</u>	<u>Densidad volumen suelta gm/ml.</u>	<u>Fluibilidad, ángulo-reposo</u>
10,7	1,9	2,3	-	28
11,9	21,1	7,0	0,60	29
13,9	0,6	2,2	-	31
12,1	21,0	2,5	0,59	32



37574

TABLA 4

Propiedades de las Tabletas

Composición de la formulación

Ejemplar	Tabla n.º	Aglutinante de almidón	Druga	Relación Ponderal droga/aglut. +		Total de Adyuvantes % ponderal en fórmula		Contenido de H ₂ O, %	Dureza media Kgs.	Friabilidad media, pérdida % ponderal	Tiempo de desintegración min.
				Talco	Sílice Coloidal	Talco	Sílice Coloidal				
III	18	D _{DRM}	-	0:100	-	-	-	11,7	14,0	0,12	6,5-7,0
	19	id.	Fenacetina	40:60	-	0,0103	-	7,4	5,4	0,43	3,5
	20	id.	Acido Ascórbico NAPAS	40:60	5,0	0,0055	-	7,0	5,0	0,16	3,0
10	21	id.	-	40:60	5,0	0,0078	-	12,6	8,4	0,34	45-60
	22	id.	APAP	36:60	3,0	0,0109	-	7,7	7,8	0,18	3,5-4,0
	23	P _{AG}	-	0:100	-	-	-	12,3	10,8	0,09	15,0
	24	id.	Fenacetina	26:75	-	0,0118	-	8,3	4,6	0,41	5,0-6,-
15	25	C _{DRM}	-	0:100	-	-	-	11,9	14,3	0,10	5,0-6,5
	26	id.	Fenacetina	40:60	-	0,0046	-	7,7	7,7	0,38	3,0-4,-
	27	id.	Acido Ascórbico	40:60	5,0	0,0093	-	7,1	6,0	0,31	5,5-6,0
	28	id.	NAPAS	50:50	5,0	0,0094	-	13,3	6,7	0,28	70-80
	29	id.	APAP	35:65	3,0	0,0094	-	7,7	8,4	0,14	3,5-4,0
V	30	D _{DRM}	-	0:100	-	-	-	11,9	13,3	0,05	3,5-4,0
	31	id.	Fenacetina	36:68	-	0,0136	-	7,9	7,1	0,34	2,5
	32	id.	Acido Ascórbico	45:55	6,0	0,0092	-	6,4	5,4	0,31	3,0-3,5
	33	id.	NAPAS	50:50	5,0	0,0094	-	13,3	7,5	0,28	75-85
	34	id.	APAP	36:65	3,0	0,0094	-	7,7	7,7	0,26	2,0-2,5
VI	35	B _{DRM}	-	0:100	-	-	-	12,0	9,5	0,11	4,0
VII	36	F _{DRM}	-	0:100	-	-	-	12,1	9,6	0,05	0,5-10,5
VIII	37	G _{DRM}	-	0:100	-	-	-	11,9	9,5	0,11	4,0
IX	38	H _{DRM}	-	0:100	-	-	-	12,1	10,1	0,12	29,0

+ Basada en peso de substancia seca de aglutinante.

375.34

3

TABLA 4

Composición de la formulación

Ejem- plo	Table- ta nº.	Agluti- nante de almidón	Droga	Relación Ponderal droga/a- glut. +	Total de Adyuvan- tes % ponderal en fórmula		Conte- nido de H ₂ O %		
					Talco	Sílice Coloidal			
5	III	18	B _{DRM}	-	0:100	-	-	11,7	
		19	id.	Fenacetina	40:60	-	0,0103	7,4	
		20	id.	Acido Ascórbico	40:60	5,0	0,0055	7,0	
	10		21	id.	NaPAS	40:60	5,0	0,0078	12,6
			22	id.	APAP	36:60	3,0	0,0109	7,7
			23	B _{AG}	-	0:100	-	-	12,3
			24	id.	Fenacetina	26:75	-	0,0118	8,3
15	IV	25	C _{DRM}	-	0:100	-	-	11,9	
		26	id.	Fenacetina	40:60	-	0,0046	7,7	
		27	id.	Acido Ascórbico	40:60	5,0	0,0093	7,1	
		28	id.	NaPAS	50:50	5,0	0,0094	13,3	
		29	id.	APAP	35:65	3,0	0,0094	7,7	
20	V	30	D _{DRM}	-	0:100	-	-	11,9	
		31	id.	Fenacetina	36:68	-	0,0136	7,9	
		32	id.	Acido Ascórbico	45:55	6,0	0,0092	6,4	
		33	id.	NaPAS	50:50	5,0	0,0094	13,3	
		34	id.	APAP	36:65	3,0	0,0094	7,7	
25	VI	35	B _{DRM}	-	0:100	-	-	12,0	
	VII	36	F _{DRM}	-	0:100	-	-	12,1	
	VIII	37	G _{DRM}	-	0:100	-	-	11,9	
	30	IX	38	H _{DRM}	-	0:100	-	-	12,1

+ Basada en peso de sustancia seca de aglutinante.

734

375734

21



TABLA 4

Relación de la formulación Propiedades de las Tabletas

Relación Ponderal droga/a-glut. +	Total de Adyuvantes % ponderal en fórmula		Contenido de H ₂ O, %	Dureza media Kgs.	Friabilidad media, pérdida % ponderal	Tiempo de desintegración min.
	Talco	Sílice Coloidal				
0:100	-	-	11,7	14,0	0,12	6,5-7,0
40:60	-	0,0103	7,4	5,4	0,43	3,5
40:60	5,0	0,0055	7,0	5,0	0,16	3,0
40:60	5,0	0,0078	12,6	8,4	0,34	45-60
36:60	3,0	0,0109	7,7	7,8	0,18	3,5-4,0
0:100	-	-	12,3	10,8	0,09	15,0
26:75	-	0,0118	8,3	4,6	0,41	5,0-6,-
0:100	-	-	11,9	14,3	0,10	5,0-6,5
40:60	-	0,0046	7,7	7,7	0,38	3,0-4,-
40:60	5,0	0,0093	7,1	6,0	0,31	5,5-6,0
50:50	5,0	0,0094	13,3	6,7	0,28	70-80
35:65	3,0	0,0094	7,7	8,4	0,14	3,5-4,0
0:100	-	-	11,9	13,3	0,05	3,5-4,0
36:68	-	0,0136	7,9	7,1	0,34	2,5
45:55	6,0	0,0092	6,4	5,4	0,31	3,0-3,5
50:50	5,0	0,0094	13,3	7,5	0,28	75-85
36:65	3,0	0,0094	7,7	7,7	0,26	2,0-2,5
0:100	-	-	12,0	9,5	0,11	4,0
0:100	-	-	12,1	9,6	0,05	0,5-10,5
0:100	-	-	11,9	9,5	0,11	4,0
0:100	-	-	12,1	10,1	0,12	29,0

a de aglutinante.

375734

21-E



1

EJEMPLO IV

5

Este ejemplo ilustra la preparación de un adecuado almidón aglutinante-desintegrante para tabletas a partir de almidón virgen de maíz y la utilización del almidón aglutinante-desintegrante resultante de la fabricación de tabletas.

10

15

20

Se convirtió almidón virgen de maíz (almidón C) en un polvo de almidón compactado siguiendo la Técnica 2 (amasado con rodillos diferenciales) del ejemplo I, salvo que se emplearon un contenido de humedad del almidón de alimentación del 28,6 por ciento ponderal y una temperatura de rodillos de 10°C. Las propiedades del almidón de partida y del polvo de almidón compactado resultante (almidón C_{DRM}) se exponen en la Tabla 3. Al igual que en el procedimiento de los ejemplos anteriores, el polvo de almidón compactado fue tableteado solo y mezclado a fondo con diversas drogas y adyuvantes de tableteado a efectos de proporcionar formulaciones que fueron tableteadas. Las composiciones y las propiedades de las tabletas obtenidas se muestran en la Tabla 4.

EJEMPLO V

25

Este ejemplo ilustra la preparación de un almidón aglutinante-desintegrante para tabletas a partir de un almidón virgen de alto contenido de amilosa y la utilización del almidón aglutinante-desintegrante resultante en la preparación de tabletas.

30

El procedimiento de la Técnica 2 (amasado con rodillos diferenciales) fue empleado para convertir un almidón virgen de alto contenido de amilosa (conocido comúnmente como "Amylomaize" y designado aquí almidón D) en un polvo

375734

21



1 de almidón compactado, con la excepción de que se emplearon
un contenido de humedad del almidón de alimentación del
27,6 por ciento ponderal y una temperatura de rodillos de
102°C. Las propiedades del almidón de partida y del polvo de
5 almidón compactado resultante (almidón D_{DRM}) se exponen en
la Tabla 3. Las propiedades de las tabletas "placebo" y me-
dicamentadas preparadas utilizando el polvo de almidón com-
compactado siguiendo el procedimiento general de tableteado
del Ejemplo I se muestran en la Tabla 4.

10

EJEMPLO VI

Este ejemplo ilustra la preparación y uso de
un almidón aglutinante-desintegrante de tabletas derivado
de una materia prima de almidón desleído con ácido.

15

20

25

30

Un almidón modificado por ácido (almidón E)
que tiene una fluidez alcalina de alrededor de 62 ee. (10
gr. de almidón, base de tal como está, 25°C y 0,375 de hi-
dróxido N-sódico) fue convertido en un polvo de almidón com-
compactado empleando la Técnica 2 (amasado con rodillos dife-
renciales) del Ejemplo I, con la excepción de que el conte-
nido de humedad del almidón de alimentación que se utilizó
era del 28,0 al 30,5 por ciento ponderal, la abertura entre
rodillos era de 0,152 mm. y la temperatura de los rodillos
fue mantenida a 23-26°C. Una comparación de las propiedades
del almidón granular de partida y del polvo de almidón com-
compactado resultante (almidón E_{DRM}) obtenido está expuesta en
la Tabla 3. Siguiendo el procedimiento de tableteado del
Ejemplo I, se prepararon tabletas placebo (sin drogas), uti-
lizando solo el polvo de almidón compactado. Las propieda-
des de las tabletas que se obtuvieron están reflejadas en
la Tabla 4.

375734

21



1

Los resultados de estos ensayos indican que el polvo resultante de almidón compactado es un adecuado ingrediente aglutinante-desintegrante para utilizar en la preparación de aceptables tabletas medicamentadas, mediante compresión directa como en los ejemplos anteriores.

5

EJEMPLO VII

10

Este ejemplo ilustra la preparación y utilización de un almidón aglutinante-desintegrante de tabletas obtenido a partir de una materia prima de almidón granular "derivatizado".

15

Un almidón granular "derivatizado" de maíz que contenía alrededor de un 2,5% de grupos acetilo (almidón F) fue convertido en un polvo de almidón compactado utilizando la Técnica 2 (amasado con rodillos diferenciales) del Ejemplo I, con la excepción de que el contenido de humedad del almidón de alimentación era del 28,3/31,0 por ciento ponderal, que se empleó una abertura entre rodillos de 0,305 mm. y que las temperaturas de rodillos se mantuvieron entre 23 y 24°C. Las propiedades del almidón de partida y del polvo resultante de almidón compactado (almidón F_{DRM}) se exponen en la Tabla 3. Con el procedimiento de tableteo del Ejemplo I se prepararon tabletas "placebo" (sin drogas) con los polvos de almidón compactado. Las propiedades de estas tabletas se muestran en la Tabla IV.

20

25

Cuando se los sustituye como el ingrediente aglutinante-desintegrante en la preparación de las tabletas medicadas descritas en los ejemplos precedentes, el polvo de almidón compactado proporciona tabletas de propiedades comparables a las mencionadas.

30

375734

2.1



EJEMPLO VIII

1 Este ejemplo ilustra la preparación y uso de un almidón aglutinante-desintegrante de tabletas obtenido a partir de una materia prima de almidón granular degradado.

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo VI, con la diferencia de que se sustituyó un almidón de maíz granular degradado obtenido haciendo reaccionar almidón de maíz oxidado copóxicloruro de fósforo (almidón G) en lugar del almidón desleído con ácido. Las propiedades del almidón de partida y del polvo de almidón compactado resultante (almidón G_{DRM}) se exponen en la Tabla 3. Las características de las tabletas obtenidas se muestran en la Tabla 4. Las tabletas medicadas preparadas mediante compresión directa, usando el polvo resultante de almidón compactado como un ingrediente aglutinante-desintegrante como en los ejemplos precedentes, poseen características similares a tales tabletas como las descritas anteriormente.

EJEMPLO IX

15 Este ejemplo ilustra la preparación y utilización de un almidón aglutinante-desintegrante de tabletas derivado de almidón de patata.

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo VII, salvo que se sustituyó almidón virgen de patata (almidón H) en lugar del almidón de maíz elaborado. Una comparación de las propiedades del almidón de partida y del polvo de almidón compactada resultante (almidón H_{DRM}) se muestra en la Tabla 3, mientras que las características de las tabletas "placebo" preparadas con el mismo se detallan en la Tabla 4. Cuando se le emplea como un ingrediente aglutinante-desintegrante en la preparación de tabletas comprimidas medicadas



1 como las preparadas arriba mediante compresión directa, el polvo de almidón compactado resultante provee tabletas aceptables.

EJEMPLO X

5 Este ejemplo ilustra una modalidad de realización de la presente invención en la cual se emplea un almidón aglutinante-desintegrante en combinación con un almidón no compactado en la preparación de tabletas con ingrediente activo mediante compresión directa, empleándose el almidón no compactado como un excipiente e ingrediente desintegrante en las tabletas.

10 Unas muestras de almidón D_{DRM} (almidón virgen de maíz amasado con rodillos diferenciales) descrito precedentemente en el Ejemplo IV fue mezclado a fondo con dihidrato de para-minosalicilato de sodio (NaPAS) y almidón virgen de maíz blanqueado y molido que contenía alrededor del 15 10 por ciento ponderal de humedad en una relación ponderal de drogas:almidón compactado:almidón no compactado de 30:60:10, sobre la base de sustancia seca de almidón. Se agregó también talco y sílice coloidal (Cab-o-Sil) durante la mez- 20 cladura en cantidad del 6,0% y 0,0109% por peso de la formulación total, respectivamente. El polvo, resultante, que tenía un contenido de humedad del 12,1 por ciento ponderal, fue tableteado directamente utilizando el procedimiento del Ejemplo I. Las tabletas resultantes se caracterizaban por 25 una dureza media de 8,7 kg., una friabilidad correspondiente a una pérdida media de peso de 10,24% y un tiempo de desintegración de 20 a 26 minutos.

EJEMPLO XI

30 Este ejemplo ilustra modalidades de realización

375734

21



1 de la presente invención en las cuales se emplea un almidón aglutinante-desintegrante en la preparación de tabletas por compresión directa y en las cuales las tabletas están destinadas a usos no farmacéuticos.

5 Utilizando el almidón A_p (almidón virgen de maíz, blanqueado y aperdigonado) descrito en el Ejemplo I como el ingrediente aglutinante-desintegrante y siguiendo el procedimiento de formación de tabletas expuesto en el Ejemplo I, se prepararon tabletas que se desintegran rápidamente en agua que poseen excelentes propiedades de dureza y friabilidad, con las siguientes formulaciones:

Tabletas estimulantes del desarrollo de raíces de plantas	Partes ponderales
Almidón A _p	90
Acidol-naftalenacético	9
Sílice coloidal (Cab-o-Sil)	1
<u>Tabletas de ajo</u>	
Almidón A _p	23
Ajó en polvo (deshidratado)	70
Sílice coloidal (Cab-o-Sil)	2

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

25

30

375734



970

- REIVINDICACIONES -

1

1. Un método para preparar tabletas, que comprende mezclar a fondo un material en polvo que comprende un ingrediente activo y un aglutinante pulverulento para dicho ingrediente activo, donde dicho aglutinante comprende un polvo de almidón compactado superficialmente seco, flu-
yente y comprimible directamente que imparte a las tabletas una desintegración acelerada en un medio acuoso, a efectos de dar una formulación superficialmente seca, flu-
yente, directamente comprimible, y comprimir la formulación resultante en tabletas.

5

10

15

2. El método conforme a la reivindicación 1, en el cual dicha formulación fluvente, sin granulación preliminar, es comprimida directamente en tabletas.

20

3. El método conforme a la reivindicación 2, en el cual el referido polvo de almidón compactado posee una solubilidad en agua fría comprendida entre los extremos de alrededor de 4% hasta alrededor de 40%, sobre la base de peso de sustancia seca, un poder de hinchamiento del orden de entre alrededor de 2,5 hasta alrededor de 12, y una densidad volumétrica suelta comprendida entre los extremos de alrededor de 0,50 hasta alrededor de 0,70 gramos por mililitro.

25

4. El método conforme a la reivindicación 3, en el cual el referido polvo de almidón compactado está esencialmente exento de material de malla +40 y contiene, sobre la base de peso total, desde alrededor del 30% hasta alrededor del 90% de material que es de malla -270 y desde alrededor del 9% hasta alrededor del 16% de agua.

30

5. El método conforme a la reivindicación 3, en el cual dicho polvo de almidón compactado constituye por

375734



1970

1 lo menos alrededor del 50% de la cantidad ponderal total de aglutinante en la citada formulación.

5 6. El método conforme a la reivindicación 3, en el cual la cantidad de dicho ingrediente motivo en dicha formulación está comprendida entre los extremos de alrededor de 5% hasta alrededor del 90%, sobre la base de peso de sustancia seca.

10 7. El método conforme a la reivindicación 4, en el cual el referido polvo de almidón compactado constituye por lo menos alrededor del 50% de la cantidad ponderal total de aglutinante en dicha formulación, posee una solubilidad en agua fría entre los extremos de alrededor del 6% hasta alrededor del 20%, sobre la base de peso de sustancia seca, y un poder de hinchamiento del orden de entre alrededor de 3,5 hasta alrededor de 10, y contiene, sobre la base de peso total, desde alrededor de 45% hasta alrededor de 75% de material que es de malla -270.

15 8. El método conforme a la reivindicación 7, en el cual dicho almidón compactado es una materia prima de almidón granular compactado de maíz.

20 9. El método conforme a la reivindicación 8, en el cual dicha materia prima de almidón granular de maíz es almidón virgen blanqueado de maíz y dicho polvo de almidón compactado posee una solubilidad en agua fría comprendida entre los extremos de alrededor de 6% hasta alrededor de 15%, sobre la base de peso de sustancia seca, y un poder de hinchamiento del orden de alrededor de 5 hasta alrededor de 8.

25 30 10. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita



1970

375734

1

ta: "UN METODO PARA PREPARAR TABLETAS".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y siete páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 21 Enero 1970

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30