



446464

ES	21	10 A1
22	FECHA DE PRESENTACION 29-3-76	

PATENTE DE INVENCION

P.- 62.611

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
90742/75 610.003	24-7-75 3-9-75	Japón EE.UU.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	B01J, C07D	
54 TITULO DE LA INVENCION "UN METODO PARA PRODUCIR GRANULOS DE ACIDO L-ASCORBICO"		
71 SOLICITANTE (S)		
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka. Japón.		
72 INVENTOR (ES)		
Nobuyuki Kitamori, Tadashi Makino y Keiichi Hemmi.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 La presente invención se refiere a la producción
de gránulos de ácido L-ascórbico de fluidez y homogeneidad
excelentes, y a la mejora de tabletas que contienen ácido
L-ascórbico (a la tableta se hace referencia, en forma abre-
5 viada, como tabletas de ácido L-ascórbico).

El contenido alto de ácido L-ascórbico y la dure-
za o resistencia mecánica prácticamente satisfactorias del
producto, han sido las exigencias esenciales para las ta-
bletas de ácido L-ascórbico. Sin embargo, en una época an-
10 terior, estos dos requerimientos eran antagónicos entre sí,
debido a que para acrecentar la resistencia mecánica de la
tableta, es necesaria la adición de una gran cantidad de
coadyuvante o excipiente, lo que da como resultado la nece-
sidad de imponer un límite superior al contenido de ácido
15 L-ascórbico de la tableta. Este límite superior debe ser
impuesto sobre el contenido de ácido L-ascórbico, debido a
que, de otro modo, las grandes cantidades de componente de
ácido L-ascórbico requeridas por ejemplo en tabletas de
gran actividad, unidas a la gran cantidad de coadyuvante
20 necesaria, harían las tabletas demasiado grandes para ser
tragadas con comodidad por una persona.

La patente de Estados Unidos 3.453.368 está enca-
minada hacia la solución de los problemas anteriormente men-
cionados, pero no ha sido satisfactoria. La patente se re-
25 fiere a un procedimiento para producir tabletas de ácido
L-ascórbico, que comprende mezclar de 85 a 95% en peso de
ácido L-ascórbico con 5 a 15% en peso de fécula modificada
o fécula previamente gelatinizada, seguido por amasado,
trituration y secado, por este orden, para dar gránulos que
30 contienen ácido L-ascórbico y, seguidamente, mezclar los

1 gránulos resultantes con un lubricante y comprimir la mezcla para formar tabletas (a lo que se denomina en lo que sigue, en forma abreviada, procedimiento de granulación en húmedo).

5 Sin embargo, es difícil proporcionar gránulos de buena fluidez y homogeneidad a partir de dicho procedimiento de granulación en húmedo y, como resultado de ello, las tabletas de ácido L-ascórbico que se comprimen a partir de tales gránulos, están lejos de ser satisfactorias en su resistencia mecánica (es decir, resistencia a la tracción o dureza).

10 En un intento para superar las desventajas de las técnicas conocidas, y para proporcionar una técnica mejorada para la preparación de gránulos de ácido L-ascórbico apropiados para ser transformados en tabletas, los inventores de la presente solicitud han efectuado una intensa investigación que ha culminado en la presente invención.

15 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar gránulos de ácido L-ascórbico, como material para la producción de tabletas de ácido L-ascórbico, y proporcionar un procedimiento para producir tales gránulos de ácido L-ascórbico. El otro objeto de la presente invención es proporcionar tabletas de ácido L-ascórbico de alto contenido de ácido L-ascórbico y alta resistencia mecánica.

20 Otros objetos serán explicados en los párrafos que siguen:

25 Como primera etapa del procedimiento de la presente invención, dichos gránulos de ácido L-ascórbico se preparan de la siguiente manera. Así, el polvo de ácido

30

1 L-ascórbico, que pasa a través de un tamiz de abertura de malla 0,074 mm, se aplica por pulverización en forma de revestimiento, con una solución de un aglomerante, en condiciones de fluidificación continua.

5 En la presente invención, se hace uso de polvo de ácido L-ascórbico, que pasa a través de un tamiz de 0,074 mm de abertura de malla y, preferiblemente, no menos del 50% en peso del cual pasa a través de un tamiz de 0,044 mm de abertura de malla. La palabra "polvo" incluye en esta memoria el significado de triturado y de no triturado.

10 Como aglomerante, se pueden mencionar aglomerantes solubles en agua, tales como fécula previamente gelatinizada (por ejemplo, fécula de maíz previamente gelatinizada, fécula de patata blanca previamente gelatinizada), fécula modificada previamente gelatinizada (véase Code of Federal Regulation (U.S.A.) 121,1031, a, b, c, d, e, f, g, y h), celulosas solubles en agua (por ejemplo, hidroxipro-
15 pilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, dextrina, goma arábiga y gelatina, aglomeran-
20 tes solubles en disolventes orgánicos tales como derivados de celulosa (por ejemplo, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa).

25 Como disolvente para preparar la solución para aplicación como revestimiento por pulverización, se pueden mencionar, por ejemplo agua, alcoholes (por ejemplo, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico), y acetona.

30 La concentración del aglomerante en la solución para recubrimiento por pulverización es bastante opcional,

1 pero, en la práctica, oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% en peso y, preferiblemente, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8% en peso.

5 Dicho aparato de granulación en lecho fluidificado comprende un dispositivo de secado en lecho fluidificado, provisto de medios de pulverización para inyectar una niebla de un aglomerante, de tal manera que las operaciones de granulación y secado puedan realizarse en una sola instalación. A título de ejemplos, se mencionan Glatt (producida por Glatt AG, Alemania Occidental), Aeromatic (producida por Aeromatic Ag, Suiza), Calmic (producida por Calmic Engineering Co., Inglaterra), Growmax (producida por Fuji Powdal Co., Japón) o Flowcoater (producida por Freund Industries Co., Japón).

15 El procedimiento de granulación continúa hasta que la cantidad del aglomerante ha llegado hasta aproximadamente un 2 a aproximadamente un 4% en peso, en relación con el ácido L-ascórbico.

20 Como segunda etapa del procedimiento de la presente invención, los gránulos de ácido L-ascórbico así preparados se mezclan con un lubricante y se comprimen para formar tabletas.

25 Como lubricante, se hace uso, por ejemplo, de estearatos (por ejemplo, estearato magnésico, estearato cálcico, ácido esteárico), fécula de maíz etc.

30 La cantidad y la clase del lubricante se seleccionan, opcionalmente, de entre compuestos lubricantes en sí conocidos, pero, en cuanto a la cantidad, es recomendable de aproximadamente 1 a aproximadamente 7% en peso con relación al ácido L-ascórbico, y, en cuanto a clase, la más

1 deseable es la adición de por lo menos, aproximadamente,
1% en peso (con relación al ácido L-ascórbico) de esteara-
tos.

5 De acuerdo con el método de esta invención, el
polvo de ácido L-ascórbico se recubre, homogéneamente, con
una cantidad muy pequeña de aglomerante y los gránulos de
ácido L-ascórbico así obtenidos, están sustancialmente exen-
tos de polvos finos de las materias primas y son de una
10 fluidez excelente y fáciles de mezclar con otros componen-
tes. Además, el componente de ácido L-ascórbico de los grá-
nulos permanece estable, puesto que mientras la humedad es
altamente perjudicial para el ácido L-ascórbico, los gránu-
los en el presente procedimiento pueden ser recubiertos con
sólo una pequeña cantidad de aglomerante absorbente de hu-
15 medad.

Los gránulos obtenidos por el presente método se
diferencian de los gránulos obtenidos por el método de gra-
nulación en húmedo, en las fotografías con microscopio elec-
trónico.

20 Estos méritos de los presentes gránulos se combi-
nan para contribuir a la mejora de las tabletas finales de
ácido L-ascórbico. Por lo tanto, las tabletas preparadas a
partir de los gránulos de ácido L-ascórbico así obtenidos,
son excelentes en términos de contenido de ácido L-ascórbí-
25 co y de resistencia mecánica.

Por lo tanto, las tabletas pueden tener un conte-
nido tan alto como de aproximadamente 90 a aproximadamente
97,1% en peso por tableta de ácido L-ascórbico, mientras
se mantiene una resistencia a la tracción no inferior a
30 12,5 kg/cm². En términos de contenido de ácido L-ascórbico

1 por tableta, el margen es de aproximadamente 100 a aproximadamente 2.000 mg, más preferiblemente, de aproximadamente 400 a aproximadamente 600 mg.

5 En términos de desintegración, las tabletas son satisfactorias, porque el tiempo de desintegración de las tabletas cae dentro del requerimiento de la norma de la Farmacopea Japonesa, 8ª edición.

10 Los siguientes ejemplos y ensayos son adicionalmente ilustrativos de esta invención. En los ejemplos y ensayos, los terminos "parte(s)" y "porcentaje(s)" se basan en el peso, a menos que se especifique de otro modo.

La relación entre dureza y resistencia a la tracción de una tableta, se muestra mediante la siguiente ecuación:

15

$$\sigma = \frac{2P}{\pi D t} \quad (\text{Kg/cm}^2)$$

20 en la que σ representa la resistencia a la tracción, P la dureza, D el diámetro, t el espesor y π la constante circular, respectivamente. Para el uso en la práctica, son satisfactorias las tabletas que tienen una resistencia no inferior a 12,5 kg/cm².

Ejemplo 1.

25 (a) 97 partes de ácido L-ascórbico en polvo, triturado, que pasa a través de un tamiz de 0,074 mm de abertura de malla, 4,5 por ciento en peso del cual se queda en un tamiz de 0,063 mm de abertura de malla, pero 82,8 por ciento en peso del cual pasa a través de un tamiz de 0,044 mm de abertura de malla, se pulverizaron bajo agitación constante en un granulador de lecho fluidificado, con una pas-

30

1 ta que había sido preparada por gelatinización de una sus-
pensión acuosa al 5,0 por ciento en peso de fécula de maíz,
a 85°C, y se enfriaron hasta 50°C, hasta que la cantidad
de recubrimiento de fécula hubo alcanzado las 3 partes,
5 aplicándose a continuación un secado in situ. Seguidamente,
se trituró el producto en un molino Fitz equipado con un
tamiz de 1,0 mm, para obtener gránulos de ácido L-ascórbi-
co.

(b)-1 A 515 partes de los granulos preparados como se
10 ha indicado anteriormente, se añadieron 5 partes de estearato
magnésico y 15 partes de fécula de maíz y, después de
mezclar, se comprimió la composición para formar una table-
ta de 535 mg.

15 Contenido de ácido L-ascórbico : 93,5 por ciento
en peso; Dureza : 12,1 kg; Resistencia a la trac-
ción: 18,4 kg/cm².

(b)-2 A 515 partes de los gránulos preparados como se
ha indicado anteriormente en (a), se añadieron 5 partes de
estearato magnésico y, después de mezclar, se comprimió la
20 composición para formar una tableta de 520 mg.

Contenido de ácido L-ascórbico : 96,2 por ciento
en peso; Dureza : 11,5 kg; resistencia a la trac-
ción: 17,5 kg/cm².

(b)-3 A 515 partes de los gránulos preparados como se
25 ha indicado anteriormente en (a), se añadieron 5 partes de
estearato magnésico y 30 partes de fécula de maíz y, des-
pués de mezclar, se comprimió la composición para dar una
tableta de 550 mg.

30 Contenido de ácido L-ascórbico : 90,9 por ciento
en peso; Dureza : 11,8 kg; resistencia a la trac-
ción: 18,0 kg/cm².

Ejemplo 2.

1
5
10
15
(a) 98 partes de ácido L-ascórbico, en polvo, triturado, que pasaba a través de un tamiz de 0,074 mm de abertura de malla, el 4,5 por ciento en peso del cual se quedaba sobre un tamiz de 0,063 mm de abertura de malla, pero el 82,8 por ciento en peso del cual pasaba a través de un tamiz de 0,044 mm de abertura de malla, se pulverizaron, bajo agitación constante, en un granulador de lecho fluidificado, con una pasta que había sido preparada por gelatinización de una suspensión acuosa al 2,5 por ciento en peso de fécula de patata blanca, a 85°C, y se enfriaron hasta 50°C, hasta que la cantidad de recubrimiento de fécula de patata blanca hubo alcanzado 2 partes, aplicándose, a continuación, un secado in situ. Seguidamente, se trituró el producto en un molino Fitz equipado con un tamiz de 1,5 mm, para obtener gránulos de ácido ascórbico.

20
(b) A 510 partes de los gránulos preparados como se ha indicado anteriormente, se añadieron 5 partes de estearato magnésico y 15 partes de fécula de maíz y, después de mezclar, se comprimió la composición para formar una tableta de 530 mg.

Contenido de ácido L-ascórbico: 94,3 % en peso;

Dureza : 10,0 kg; resistencia a la tracción:

15,2 kg/cm².

Ejemplo 3.

25
30
(a) 96 partes de ácido L-ascórbico en polvo, triturado, que pasaba a través de un tamiz de 0,074 mm de abertura de malla, un 4,5 por ciento en peso del cual se quedaba sobre un tamiz de 0,063 mm de abertura de malla, pero el 82,8 por ciento en peso del cual pasaba a través de un ta-

1 miz de 0,044 mm de abertura de malla, se pulverizaron, ba-
jo agitación constante, en un granulador de lecho fluidifi-
cado, con una solución de hidroxipropilmetilcelulosa al
5 5,0% en peso, hasta que la cantidad de recubrimiento de hi-
droxipropilmetilcelulosa hubo alcanzado 4 partes, aplicándo-
se, a continuación, un secado in situ, para obtener gránu-
los que contienen ácido L-ascórbico.

(b) A 520 parte de los gránulos preparados como se
ha indicado anteriormente, se añadieron 5 partes de estea-
10 rato magnésico y 15 partes de fécula de maíz y, después de
mezclar, se comprimió la composición para formar una table-
ta de 540 mg.

Contenido de ácido L-ascórbico : 92,6% en peso;

Dureza: 15,5 kg; Resistencia a la tracción:

15 23,6 kg/cm².

Ejemplo 4.

(a) 97 partes de ácido L-ascórbico en polvo, tritura-
do, que pasaba a través de un tamiz de 0,074 mm de abertu-
ra de malla, un 4,5 por ciento en peso del cual se quedaba
20 sobre un tamiz de 0,063 mm de abertura de malla, pero el
82,8 por ciento en peso del cual pasaba a través de un ta-
miz de 0,044 mm de abertura de malla, se pulverizaron, ba-
jo agitación constante, en un granulador de lecho fluidifi-
cado, con una solución de 4,0 por ciento en peso de etil-
25 celulosa hasta que la cantidad de recubrimiento de etil-ce-
lulosa hubo alcanzado 3 partes, aplicándose a continuación
un secado in situ, para obtener gránulos que contenían áci-
do L-ascórbico.

Ejemplo 5.

30 (a) Se obtuvieron gránulos de ácido L-ascórbico de la

1 misma manera que en el Ejemplo 4 (a), en el cual se utilizó hidroxipropilmetilcelulosa en lugar de etilcelulosa.

(b) 515 partes de los gránulos preparados como se ha indicado anteriormente en (a), se comprimieron, de una manera similar a la del Ejemplo 1 (b)-1, para formar una tableta de 535 mg.

Contenido de ácido L-ascórbico: 93,5 por ciento en peso; dureza: 12,2 kg; Resistencia a la tracción : 18,6 kg/cm².

10

Ejemplo 6.

(a) 97 partes de ácido L-ascórbico en polvo, triturado, que pasaba a través de un tamiz de 0,074 mm de abertura de malla, el 4,5 por ciento en peso del cual se quedaba sobre un tamiz de 0,063 mm de abertura de malla, pero el 82,8 por ciento en peso del cual pasaba a través de un tamiz de 0,044 mm de abertura de malla, se pulverizaron, bajo agitación constante, en un granulador de lecho fluidificado, con una pasta que había sido preparada por gelatinización de una suspensión acuosa al 3,0 por ciento en peso de hidroxipropilalmidón, que se describe en el Code of Federal Regulation 121,1031, a 70°C y enfriando hasta 50°C, hasta que la cantidad de recubrimiento de hidroxipropilalmidón hubo alcanzado 3 partes, aplicándose a continuación un secado in situ. Seguidamente, se trituró el producto en un molino Fitz provisto de un tamiz de 1,5 mm de abertura de malla, para obtener gránulos de ácido L-ascórbico.

20

25

30

(b) A 515 partes de los gránulos preparados como se ha indicado anteriormente, se añadieron 5 partes de estearato magnésico y 15 partes de fécula de maíz y, después de mezclar, se comprimió la composición para formar una tableta

1 ta de 535 mg.

Contenido de ácido L-ascórbico : 93,5 por ciento en peso; Dureza : 12,3 kg; Resistencia a la tracción: 18,7 kg/cm².

5

Ejemplo 7

(a) 96 partes de ácido L-ascórbico en polvo, triturado, que pasaba a través de un tamiz de 0,074 mm de abertura de malla, el 4,5 por ciento en peso del cual se quedaba sobre un tamiz de 0,063 mm de abertura de malla, pero el
10 82,8 por ciento en peso del cual pasaba a través de un tamiz de 0,044 mm de abertura de malla, se pulverizaron, bajo agitación constante, en un granulador de lecho fluidificado, con una pasta que había sido preparada por gelatinización de una suspensión acuosa al 5,0 por ciento en peso
15 de fécula de maíz, a 85°C, y enfriamiento hasta 50°C, hasta que la cantidad de recubrimiento de almidón hubo alcanzado 4 partes, aplicándose a continuación un secado in situ. Seguidamente, se trituró el producto en un molino Fitz equipado con un tamiz de 1,5 mm de abertura de malla, para
20 obtener gránulos de ácido L-ascórbico.

(b) A 520 partes de los gránulos preparados como se ha indicado anteriormente, se añadieron 5 partes de estearato cálcico y 15 partes de fécula de maíz y, después de mezclar, se comprimió la composición para dar una tableta
25 de 545 mg.

Contenido de ácido L-ascórbico : 92,6% en peso; dureza : 15,7 kg; Resistencia a la tracción: 23,9 kg/cm².

Ejemplo 8

30 (a) 96 partes de ácido L-ascórbico en polvo, triturado

1 do, que pasaba a través de un tamiz de 0,074 mm de abertu-
ra de malla, el 4,5 por ciento en peso del cual se quedaba
sobre un tamiz de 0,063 mm de abertura de malla, pero el
5 82,8 por ciento en peso del cual pasaba a través de un ta-
miz de 0,044 mm de abertura de malla, se pulverizaron, ba-
jo agitación constante, en un granulador de lecho fluidifi-
cado, con una pasta que había sido preparada por gelatini-
zación de una suspensión acuosa al 8 por ciento en peso de
10 fécula modificada y previamente gelatinizada, STA-RX 1500
(A. E. Staley Mfg. Co., U.S.A.), a 85°C y enfriamiento has-
ta 50°C, hasta que la cantidad de recubrimiento del almi-
dón hubo alcanzado 4 partes, aplicándose a continuación un
secado in situ. El producto se trituró, a continuación, en
15 un molino Fitz equipado con un tamiz de 1,5 mm de abertura
de malla, para obtener gránulos de ácido L-ascórbico.

(b) A 520 partes de los gránulos preparados como se
ha indicado anteriormente, se añadieron 5 partes de estear-
ato cálcico y 1,5 partes de fécula de maíz y, después de
mezclar, se comprimó la composición para dar una tableta
20 de 540 mg.

Contenido de ácido L-ascórbico : 92,6 por ciento
en peso; Dureza: 13,6 kg; Resistencia a la trac-
ción: 20,7 kg/cm².

Ejemplo 9

25 (a) 98 partes de ácido L-ascórbico en polvo, tritura-
do, que pasaba por un tamiz de 0,074 mm de abertura de ma-
lla, el 4,5 por ciento en peso del cual se quedaba sobre
un tamiz de 0,063 mm de abertura de malla, pero el 82,8 por
ciento en peso del cual pasaba a través de un tamiz de
30 0,044 mm de abertura de malla 325, se pulverizaron, bajo

1 agitación constante, en un granulador de lecho fluidifica-
do, con una pasta que había sido preparada por gelatiniza-
ción de una suspensión acuosa al 5,0 por ciento en peso de
fécula de maíz, a 85°C, y enfriamiento hasta 50°C, hasta
5 que la cantidad de recubrimiento de fécula hubo alcanzado
2 partes, aplicándose a continuación un secado in situ. Se
guidamente, se trituró el producto en un molino equipado
con un tamiz de 1,0 mm de abertura de malla para obtener
gránulos de ácido L-ascórbico.

10 (b) A 510 partes de los gránulos preparados como se
ha indicado anteriormente, se añadieron 5 partes de estearato
magnésico y, después de mezclar, se comprimió la com-
posicion para dar una tableta de 515 mg.

15 Contenido de ácido L-ascórbico : 97,1 por ciento
en peso; Dureza: 8,9 kg; Resistencia a la trac-
ción : 13,6 kg/cm².

Ensayo 1.

(A) Método

(i)-1 Preparación de gránulos

20 (a) Gránulos obtenidos por la presente invención (se em-
pleó polvo triturado).

Gránulo (1) - gránulos obtenidos en el Ejemplo 3 (a) (grá-
nulos que contenían aproximadamente 96% de
ácido L-ascórbico).

25 Gránulo (2) - gránulos obtenidos en el Ejemplo 1 (a) (grá-
nulos que contenían aproximadamente 97% de
ácido L-ascórbico).

30 Gránulo (3) - gránulos obtenidos en el Ejemplo 9 (a) (grá-
nulos que contenían aproximadamente 98% de
ácido L-ascórbico).

1 (b) Gránulos obtenidos por el método de granulación en hú-
medo (se empleó polvo triturado).

5 Acido L-ascórbico en polvo, que pasaba a través
de un tamiz de 0,074 mm de abertura de malla, el 4,5 por
ciento del cual se quedaba sobre un tamiz de 0,063 mm de
abertura de malla y el 82,8 por ciento del cual pasaba a
través de un tamiz de 0,044 mm de abertura de malla, y al-
midón previamente gelatinizado Amicol C (fabricado por la
Nippon Starch Refining Co., Japón), se cargaron en el mez-
10 clador Pony, se mezclaron bien y se añadió allí hasta un
10 por ciento de agua, continuándose con un amasado. El
polvo humedecido resultante se fuerza a pasar a través de
un tamiz de 3,0 mm de abertura de malla y se seca durante
la noche a 40°C y, seguidamente, se tritura en un molino
15 Fitz equipado con un tamiz de 1,5 mm de abertura de malla.

Gránulo (4) - gránulos que contienen aproximadamente 90 por
ciento de ácido L-ascórbico.

Gránulo (5) - gránulos que contienen aproximadamente 95 por
ciento de ácido L-ascórbico.

20 Gránulo (6) - gránulos que contienen aproximadamente 97 por
ciento de ácido L-ascórbico.

(i)-2 Preparación de tabletas.

Los siguientes gránulos para la formación de ta-
bletas, se comprimieron en una máquina de producir table-
25 tas, rotatoria, (RTM-S36-2S, fabricada por Kikusui Seisa-
kusho Co., Japón) para obtener 600 mg de tableta, con tro-
queles y estampas de bordes achaflanados, de caras planas
de 11,5 mm.

	Tabletas	Gránulos utilizados	Estearato cálcico	Dióxido de silicio	Fécula de maíz
1	(1)	Gránulo (2)	1,0 %	-	5,0 %
	(2)	Gránulo (1)	1,0 %	-	3,0 %
5	(3)	Gránulo (2)	1,0 %	-	3,0 %
	(4)	Gránulo (3)	1,0 %	-	3,0 %
	(5)	Gránulo (3)	1,0 %	-	-
	(6)	Gránulo (4)	1,0 %	1,0 %	3,0 %
	(7)	Gránulo (4)	1,0 %	-	3,0 %
10	(8)	Gránulo (5)	1,0 %	1,0 %	3,0 %
	(9)	Gránulo (5)	1,0 %	-	3,0 %
	(10)	Gránulo (6)	1,0 %	1,0 %	3,0 %

(ii) Ensayos de resistencia mecánica de las tabletas.

15 Las tabletas (1) a (10) fueron comprimidas diametralmente en un instrumento de ensayo físico (Autograph IS-5000, fabricado por Shimazu Seisakusho Co., Japón) para medir su resistencia al aplastamiento (véase página 124 de la obra Y. Yamaguchi e I. Nishimatsu; Introduction to Rock Mechanics, University Press de Tokio (1967)).

20 (iii) Ensayo de desintegración.

Este se efectuó de acuerdo con el ensayo general ensayo de desintegración 31 de la Farmacopea Japonesa 8ª edición, a excepción de que en el presente ensayo no se utilizó disco incorporado, ni se utilizó como disolvente el agua.

25 El requerimiento de la Farmacopea Japonesa es que el tiempo de desintegración de la tableta no debe ser mayor de 30 minutos.

(B) Resultados

30

	Número de la tableta	Contenido de ácido L-ascórbico (%)	Dificultades en la formación de tabletas	Dureza (kg)	Resistencia a la tracción (kg/cm ²)	Desintegración (minutos)
1	(1)	aproximadamente 90,9	Ninguna	12,2	16,9	5,1
5	(2)	aproximadamente 92,3	Ninguna	16,0	22,2	28,0
	(3)	aproximadamente 93,2	Ninguna	12,5	17,3	9,7
	(4)	aproximadamente 94,1	Ninguna	9,6	13,3	4,1
10	(5)	aproximadamente 97,1	Ninguna	9,1	12,6	4,3
	(6)	aproximadamente 86,4	No libremente fluyente, pegajosidad	6,0	8,3	26,0
	(7)	aproximadamente 87,3	Pegajosidad	5,7	7,9	26,1
15	(8)	aproximadamente 91,4	Pegajosidad	4,9	6,8	3,3
	(9)	aproximadamente 90,5	Pegajosidad, estratificación	4,1	5,7	3,5
	(10)	aproximadamente 93,2	Pegajosidad, estratificación	2,8	3,9	0,6

20 De los ensayos se deduce que las tabletas de acuerdo con el procedimiento de esta invención, muestran méritos excelentes en términos de dificultades en la formación de tabletas, elevada resistencia a la tracción, dureza, y tiempo de desintegración.

25

30

1

REIVINDICACIONES

5

10

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15

1ª.- Un método para producir granulos de ácido L-ascórbico, que comprende recubrir por pulverización polvo de ácido L-ascórbico, que pasa a través de un tamiz de 0,074 mm. de abertura de malla, con una solución de un aglomerante, bajo agitación constante, en un aparato de granulación en lecho fluidificado, hasta que la cantidad del aglomerante ha alcanzado de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 por ciento en peso con relación al ácido L-ascórbico.

20

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que una cantidad no menor del 50 por ciento en peso de ácido L-ascórbico pasa a través de un tamiz de 0,044 mm. de abertura de malla.

25

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la concentración del aglomerante en la solución es de aproximadamente 1 a aproximadamente 10% en peso.

30

4ª.- Un método para producir granulos de ácido L-ascórbico.

1

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 15 JUN 1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder



10

TGG.