

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 075**

51 Int. Cl.:

B01J 2/10

(2006.01)

B29B 7/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03780069 .5**

96 Fecha de presentación: **26.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1565258**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2005**

54 Título: **Proceso y aparato para granulación húmeda continua de material en polvo**

30 Prioridad:
26.11.2002 US 429214 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2012

73 Titular/es:
**UNIVERSITEIT GENT
ST. PIETERSNIEUWSTRAAT 25
9000 GENT, BE**

72 Inventor/es:
**REMON, Jean-Paul;
VERVAET, Chris;
KELEB, Eseldin y
VERMEIRE, An**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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

ES 2 379 075 T3

DESCRIPCIÓN

Proceso y aparato para granulación húmeda continua de material en polvo

Esta invención se refiere al campo de la tecnología de diseño de partículas. En particular, se refiere a un proceso y un aparato para la granulación húmeda continua de materiales en polvo, que proporcionan un rendimiento mejorado de la granulación y una calidad mejor controlada de los gránulos obtenidos. Por lo tanto, esta invención es de interés específico para una amplia gama de industrias, que incluyen procesamiento de minerales, productos agrícolas, detergentes, productos farmacéuticos, productos alimenticios, fertilizantes y productos químicos. En el área farmacéutica, es más particularmente útil para fabricar comprimidos, gránulos efervescentes y para rellenar cápsulas duras o bolsitas.

Antecedentes de la invención

Los polvos destinados para compresión en comprimidos para las industrias farmacéutica y sanitaria deben poseer dos propiedades esenciales: fluidez y compresibilidad. Se requiere fluidez para que el material se pueda transportar a través de la tolva de una máquina de fabricación de comprimidos y para que tenga lugar el llenado adecuado de los troqueles en la máquina de fabricación de comprimidos para producir comprimidos de un peso consistente. Aun que el flujo del polvo se puede mejorar mecánicamente por medio del uso de vibradores, estos últimos pueden provocar la segregación y la estratificación del polvo. Además, las propiedades de flujo del polvo se pueden incrementar incorporando cantidades minúsculas de un lubricante tal como dióxido de silicio fumigado o por granulación. La compresibilidad es la propiedad de formar una masa compacta estable, intacta cuando se aplica presión. Se conoce que algunos materiales se compactan mejor que otros, por ejemplo paracetamol es mal compresible, mientras que la lactosa se comprime bien, pero como regla general la granulación mejora la compresibilidad. Las mismas cuestiones se aplican a polvos detergentes destinados para la fabricación de gránulos de detergente de alta densidad y para compresión en piezas prensadas de detergente.

En aplicaciones de gránulos distintas a los comprimidos, la compresibilidad no es normalmente un problema, pero el rendimiento de la granulación, la resistencia del gránulo y la homogeneidad de la distribución de los tamaños de las partículas continúan siendo los requerimientos básicos de industrias implicadas en tales aplicaciones y usos.

La granulación es un proceso de ampliación del tamaño de las partículas de ingredientes en polvo que se realiza para conferir fluidez y opcionalmente compresibilidad, a sistemas de polvo. Idealmente, la granulación debería estar relativamente libre de polvo (la formación reducida de polvo reduce al mínimo las pérdidas, la inhalación y los riesgos de explosión durante el uso posterior de los gránulos, tal como la formación de comprimidos) y debería proporcionar un porcentaje lo más pequeño posible tanto de partículas finas como también de partículas gruesas, y los gránulos deberían ser suficientemente robustos para resistir la manipulación sin fragmentación. Otras propiedades deseadas de productos granulados incluyen una mejora del flujo y la manipulación que facilita una dosificación controlada; densidad a granel incrementada; pérdida de presión reducida para flujo de fluido a través de un lecho empaquetado; tasas de disolución controladas; y área superficial sustancialmente mantenida de las partículas originales.

La granulación es una tecnología de diseño de las partículas que encuentra aplicación en una amplia gama de industrias que incluyen el procesamiento de minerales, productos agrícolas, detergentes, productos farmacéuticos, productos alimenticios, empaquetadura de lechos para altos hornos, catalizadores, fertilizantes y productos químicos. La granulación inadecuada plantea problemas significativos en procesos industriales de aguas abajo, tales como aglutinación, segregación y pobre rendimiento de fabricación de comprimidos.

Un método húmedo para la preparación de comprimidos para la industria farmacéutica es el proceso de granulación húmeda que implica un número de etapas como se indica a continuación. En primer lugar, se mezcla la sustancia de fármaco, si es necesario, con un diluyente o sustancia de relleno inerte (tal como lactosa o fosfato dicálcico) en una mezcladora de polvo con el fin de producir una dispersión uniforme del fármaco en la sustancia de relleno. A continuación en una segunda etapa, la mezcla combinada se humedece por medio de una fase líquida o disolvente que incluye, si es necesario, un aglutinante (conocido también como adhesivo o agente granulador o agente ligante). La fase líquida o disolvente debe ser volátil, para que se pueda eliminar fácilmente mediante secado, y no-tóxica. Puede ser, por ejemplo, agua o un alcohol inferior, tal como isopropanol, etanol o metanol, o bien solo o en combinación. Debido a su inflamabilidad y al requerimiento consecuente de equipo anti-inflamatorio, los disolventes orgánicos solamente se utilizan para fármacos sensibles al agua o formulaciones de fármacos efervescentes o cuando se requiere un tiempo rápido de secado. Aglutinantes adecuados incluyen polivinil pirrolidona, mucílago de acacia, gelatina, derivados de celulosa y mucílago de almidón. El aglutinante se introduce normalmente en esta etapa como una solución o dispersión en la fase líquida, o el aglutinante se puede mezclar en el polvo seco (la llamada "adición de aglutinante en seco"). La etapa de humidificación se realiza normalmente en el mismo aparato que la etapa de mezcla. La masa húmeda obtenida se pasa entonces a través de un tamiz grueso, normalmente una malla de 1-2 mm, que produce partículas, por ejemplo por medio de un granulador oscilante, en el que un rotor que oscila alrededor de su eje horizontal pasa el material húmedo a través del tamiz, o por medio de una

trituradora que contiene una pluralidad de palas que giran rápidamente. Después de la etapa de granulación, los gránulos son secados ahora por medio de una secadora de bandeja o una secadora de lecho fluidizado o por vacío o microondas, dando como resultado un sólido grosero que fluye libremente. El tamaño del grano se considera en este punto, en general, considerablemente mayor que el requerido para la fabricación de comprimidos (el tamaño medio habitual del gránulo para la fabricación de comprimidos está en el intervalo desde aproximadamente 250 hasta 700 μm), normalmente se requerirá una etapa de clasificación, que incluye una etapa de trituración seguida por cribado para romper los aglomerados de gránulos y retirar el material fino que puede ser reciclado. Después de la etapa de clasificación, los gránulos están preparados para la mezcla, si es necesario, con aditivos tales como lubricantes, deslizantes, desintegradores, aromas, colorantes y similares, antes de ser transportados al dispositivo de compresión, donde son comprimidos en un troquel por la aplicación de fuerzas a través de dos estampas.

La extrusión es otra manera de producir gránulo relativamente denso, hasta el punto de que sea adecuado para la fabricación de comprimidos, a partir de un material de baja densidad. Una máquina de extrusión comprende normalmente un tonel que tiene una cámara, medios para suministrar material que debe mezclarse y extruirse a dicha cámara, un árbol en dicha cámara con medios de avance del material en ella, tal como un tornillo de extrusión para hacer avanzar el material hacia un extremo de dicha cámara, y un conjunto de troquel montado sobre el extremo delantero de dicho árbol y que tiene medios de entrada de troquel de extrusión., tal como uno o más orificios perfilados o configurados en forma de ranura, a través de los cuales debe forzarse dicho material para producir un producto extruido de la sección requerida, de manera que se crea un gradiente de presión específico dentro del troquel. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos U. A. N° 3.642.406 describe una combinación de máquina mezcladora – máquina de extrusión del último tipo, que tiene, además, medios para hacer girar y mover alternativamente el árbol para mezclar y hacer avanzar el material, en la que el conjunto de troquel tiene medios de entrada de troquel de extrusión que se extienden radialmente e incluye un manguito que se extiende hacia atrás que está espaciado radialmente desde el árbol para definir medios de paso de circulación de material que conducen hasta dichos medios de entrada. La patente de los Estados Unidos U. S. N° 5.240.400 describe otra forma de realización de un aparato de granulación por extrusión del tipo de tornillo para extruir un material en polvo húmedo en gránulos, comprendiendo dicho aparato un troquel en forma de una cúpula y que tiene una pluralidad de orificios de extrusión orientados radialmente con respecto a la forma de la cúpula de dicho troquel y seleccionados para tener un tamaño que corresponde al diámetro deseado de los gránulos, es decir, incluso tan pequeños como aproximadamente 0,3 a 0,6 mm. La figura 2 de esta patente ilustra claramente la presión máxima alcanzada en la zona del troquel de extrusión. La patente de los Estados Unidos U. S. N° 4.890.996 describe también un granulador continuo del tipo de doble tornillo para fundición continua, amasado y granulación de materiales macromoleculares o materiales de resina, incluyendo dicho granulador un mecanismo por el cual se puede controlar el grado de amasado y previene la comunicación lateral entre los extremos del tornillo, incluyendo dicha máquina de granulación una unidad de corte que tiene una pantalla y troqueles.

Aunque el procesamiento continuo ofrecería ventajas significativas (automatización; reducción de la variación de carga a carga, coste de mano de obra y tiempo de procesamiento) sobre la producción por lotes de composiciones farmacéuticas, las técnicas de granulación han sido limitadas hasta ahora principalmente al uso de los granuladores de mezcladora y granuladores de lecho fluidizado. Aunque las máquinas de granulación continua se utilizan ampliamente en la industria de la resina y de polímeros, se ha hecho un uso muy raro de la extrusión continua para granulación de formulaciones de fármacos antes de la fabricación de comprimidos en la industria farmacéutica y veterinaria o para granulación de componentes alimenticios o aditivos alimenticios. A continuación se proporciona una revisión breve de algunos de tales intentos. Gamlen y col. en *Drug Development and Industrial Pharmacy* (1986) 12:1701-1713 describe la producción de extrudados de paracetamol con una carga alta de fármaco (80 % en peso) en presencia de 20-28 % de agua por medio de una máquina mezcladora / máquina de extrusión Baker-Perkins MP50, explicando que esta última ofrece ventajas significativas reduciendo el número de piezas de equipo requeridas para la fabricación de extrudado. Sin embargo, los extrudados obtenidos de esta manera dentro de un rango de temperatura de 31 a 50°C tenían una alta incidencia de defectos, tales como rugosidad de la superficie y piel de tiburón (es decir, grietas que penetrar profundamente en el núcleo del extrudado). Además, en ausencia de un aglutinante (hidroxipropilmetilcelulosa), la extrusión estaba asociada con bloqueo parcial de la pantalla con todos los contenidos de humedad e irregularidades marcadas en la tasa de extrusión. El incremento del contenido de humedad hasta el 28 % dio como resultado una mejora en la calidad del producto extruido, pero también una formación más extensiva de grupos junto con los productos extrudidos para formar agregados. En resumen, Gamlen y col. se enfrentaron a los problemas de bloqueo del equipo con contenidos inferiores de agua y de adhesión de partículas a los contenidos más altos de agua, lo cuales permanecen todavía sin resolver. Además, los contenidos de agua relativamente altos utilizados por Gamlen y col. inducen necesariamente una etapa de secado larga después del procesamiento, que consume, por lo tanto, una cantidad de energía significativamente alta y es poco eficiente económicamente.

De manera similar, Lindberg en *Manufacturing Chemist* (Diciembre 1988) 35-38 informó de la granulación húmeda continua de una mezcla efervescente de 2 partes de ácido cítrico anhidro y 1 parte de bicarbonato sódico por medio de etanol deshidratado como el líquido de granulación en una máquina de extrusión Baker Perkins MPF 50D que comprende una zona de alimentación, una zona de mezcla y una zona de descarga, en la que el orificio de entrada

del polvo está localizado por encima de la zona de alimentación de la máquina de extrusión y el orificio de entrada de líquido de granulación está localizado por encima de la zona de mezcla, en la que las palas en la zona de mezcla proporcionan una mezcla intensiva por cizallamiento y en la que los tornillos de descarga en la zona de descarga ayudan en el desarrollo de la presión del troquel en la placa del troquel que está fijada a la salida de la máquina de extrusión. Aunque se utiliza un tiempo de residencia desde 17 hasta 45 segundos, pero sin especificar la concentración de etanol, Lindberg informó el primero de la obtención de productos extrudados que están constituidos por espaguetis húmedos de 5-10 mm de largo; luego después de 30 minutos de operación, de repente cambió la apariencia a espaguetis de 10 cm de largo aproximadamente, indicando un bloqueo de la tobera de inyección de líquido. En resumen, Lindberg experimentó los mismos problemas tecnológicos que Gamlen y col. (citado arriba), confirmando los inconvenientes significativos de la técnica de granulación por extrusión en la industria de formulación de fármacos, e indicando el deseo de mejoras en el equipo de granulación para esa finalidad.

Leuenberger en *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (2001) 52:289-296 informa de una línea de producción casi-continua desarrollada por Gatt AG (Pratteln, Suiza) para evitar los problemas ampliados a escala en la industria farmacéutica, estando basada dicha línea de producción en el principio de una producción semi-continua de mini-cargas (sub-unidades) en una mezcladora / granuladora de alto cizallamiento, que está conectada a una secadora de lecho fluidizado multicelular continua. El artículo informa adicionalmente sobre el uso de esta línea de producción para granulación de mezclas de lactosa y almidón de maíz con la ayuda de aproximadamente 14,3 % a 18,6 % en peso de agua purificada como el líquido de granulación, induciendo de nuevo una etapa de secado que consume tiempo y energía. Aunque admite que este concepto no es totalmente continuo, el artículo insiste en el hecho de que una transferencia de tecnología desde procesos con altos volúmenes de producción ha tenido hasta ahora poco éxito en el canto de procesamiento continuo de gránulos farmacéuticos, y que en la industria farmacéutica el proceso de granulación húmeda del tipo de lotes no se puede transformar tan fácilmente en un proceso continuo.

Keleb y vol. en *International Journal of Pharmaceutics* (2002) 239:69-90 describió un proceso de extrusión de tornillo gemelo continuo para granulación húmeda de monohidrato de α -lactosa e investigó la influencia de varios parámetros sobre las propiedades de gránulos y de comprimidos obtenidos por medio de compresión de los gránulos después de clasificación en húmedo de los productos extruidos, secado al horno y tamizado. El proceso implicaba una máquina de extrusión de tornillo gemelo co-giratorio que tiene una zona de alimentación, una primera zona de mezcla, una primera zona de transporte, una segunda zona de mezcla, una segunda zona de transporte y una zona de alimentación de troquel que conduce a un bloque de troqueles montado sobre el barril de extrusión. Aunque indicar, como los autores mencionados anteriormente, que deberían tomarse precauciones para evitar el bloqueo de la máquina, Keleb y col. informó de un rendimiento de la granulación de 60 % y una resistencia a la tracción de 0,50 MPa para los comprimidos compactados resultantes. De nuevo estos resultados muestran que existe todavía espacio para mejora significativa antes de alcanzar un proceso continuo eficiente y reproducible aplicable a la industria farmacéutica.

Observaciones similares se pueden derivar de la técnica anterior en la industria de detergentes. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos U. S. N° 5.018.671 proporciona un aparato para la granulación continua de gránulos de detergente de alta densidad de un tamaño predeterminado a partir de un polvo detergente, que comprende una cámara de granulación, un orificio de alimentación localizado en la parte superior de la cámara de granulación, un primer orificio de descarga localizado en la parte inferior de la cámara de granulación, un segundo orificio de descarga localizado en la pared lateral de la cámara de granulación, una o más palas de agitación giratorias horizontalmente fijadas a un árbol de rotación posicionado en la parte inferior de la cámara de granulación para agitar y mezclar polvo detergente, y una o más palas de trituración giratorias verticalmente que están localizadas por encima de una o más palas de agitación y fijadas a un árbol de rotación posicionado en la pared lateral de la cámara de granulación para triturar y clasifican partículas gruesas de detergente. La misma referencia proporciona un proceso para el funcionamiento de dicho aparato, que comprende las etapas de alimentación continua de un polvo detergente a la cámara de granulación, granulación del polvo detergente mediante agitación y mezcla del polvo con una o más palas de agitación giratorias horizontales y descarga continua de los gránulos de detergente de alta densidad formados de esta manera a través del segundo orificio de descarga. El funcionamiento del aparato a una temperatura del material de 25°C a 45°C con un tiempo de retención medio de 5 a 10 minutos consiguió gránulos de detergente con una densidad aparente de hasta 0,7 g/cm³.

La patente de los estados Unidos N° 5.382.377 describe la producción de piezas prensadas de detergente por un proceso que comprende extruir una premezcla homogénea que contiene un plastificante o lubricante en secciones a través de un troquel perforado a una presión de 25 a 200 bares, formar gránulos compactos y prensar dichos gránulos compactos bajo una presión de 1 a 300 bares. Este proceso consigue detergentes de alto rendimiento con densidades hasta 1,5 g/cm³.

Ambas solicitudes de patentes internacionales publicadas como WO 01/89679 y patente de los Estados Unidos U. S. N° 6.499.984 describen un sistema de procesamiento continuo de una sola pasada para producir granulación

farmacéutica, que comprende:

- (a) alimentadores de polvo y de líquido para alimentar al menos un ingrediente farmacéuticamente activo y aditivos;
- 5 (b) un dispositivo granulador-troceador húmedo de tornillo gemelo para granular el ingrediente activo y los aditivos recibidos desde los alimentadores de polvo y de líquido en un producto granular húmedo, incluyendo dicho granulador-troceador húmedo de tornillo gemelo una carcasa que rodea dicho dispositivo, incluyendo dicha carcasa un orificio de no extrusión dispuesto en su salida;
- 10 (c) medios de transporte, carga y nivelación para transportar la granulación húmeda desde la salida de dicho granulador-troceador húmedo de tornillo gemelo, cargar la granulación húmeda sobre una cinta secadora y nivelar la granulación húmeda hasta una altura deseada;
- (d) un aparato de secado para recibir la granulación húmeda desde la cinta secadora y para secar la granulación húmeda utilizando energía dieléctrica;
- (e) medios de transporte para transportar la granulación seca desde el aparato de secado para la reducción del tamaño;
- 15 (f) un molino para reducir la granulación seca en partículas de un tamaño deseado; y
- (g) medios de control para controlar variables del proceso de al menos uno de los alimentadores de polvo y de líquido, el granulador-troceador húmedo de tornillo gemelo, los medios de transporte, carga y nivelación, el aparato de secado, los medios de transporte, y el molino para optimizar la producción de granulación farmacéutica.

20 Este sistema de procesamiento continuo aparece como una combinación de equipo conocido, puesto que, por ejemplo, los granuladores de tornillo gemelo son bien conocidos a partir de la patente de los Estados Unidos N° 4.890.996 y 3.730.663, y los troceadores (es decir, dispositivos para cortar en piezas pequeñas) son comunes en equipo de granulación farmacéutica, como se describe por Aulton en *Pharmaceutics, the Science of Dosage Form Design* (1988) 623-625.

25 La patente de los Estados Unidos U. S. N° 4.416.606 describe un dispositivo para la granulación húmeda de un material, que comprende una carcasa, medios de entrada para una mezcla de sólido-líquido, y un sistema de tornillo gemelo que comprende una primera zona de transporte, una zona de aglomeración y una segunda zona de transporte.

30 Por lo tanto, existe un consenso fuerte en la técnica anterior en que el equipo de granulación continua se basa o bien en mezcladoras de alto cizallamiento o en granuladores de lecho fluidizado o en medios de extrusión que incluyen un troquel y/o desarrollan una presión en la salida de la máquina de extrusión. Al mismo tiempo, existe una necesidad fuerte en la técnica para mejorar las condiciones de funcionamiento de larga duración de un proceso de granulación húmeda, en particular para formulaciones de fármacos y composiciones farmacéuticas, resolviendo los problemas recurrentes del bloqueo de la máquina informados por los diferentes autores mencionados anteriormente.

35 Se ha postulado que estos problemas pueden ser debidos al uso de equipo de granulación diseñado originalmente para resinas y polímeros, mientras que las composiciones farmacéuticas y los productos alimenticios, contrariamente a las resinas y polímeros, son susceptibles de interacción física y/o química con el líquido de granulación (normalmente agua y/o un alcohol inferior). También existe una necesidad en la técnica de mejorar el rendimiento de la granulación de un proceso de granulación durante operaciones de larga duración, es decir, para

40 altos volúmenes de producción. Existe también una necesidad en la técnica del diseño de equipo de granulación adecuado para varios materiales en polvo, incluyendo productos químicos, catalizadores, detergentes, formulaciones de fármacos y productos alimenticios, y que sea sencillo y económico en la construcción y en el mantenimiento. Además, existe una necesidad en la técnica para fabricar formulaciones de fármacos que tengan una ocurrencia reducida de ciertos defectos, tales como piel de tiburón. Finalmente, existe una necesidad de fabricar gránulos a

45 partir de composiciones farmacéuticas o excipientes que, cuando se compactan en comprimidos, proporcionan propiedades mejoradas de los comprimidos, en particular resistencia más alta a la tracción. De manera deseable, el proceso de granulación continua y el equipo deberían ser adecuados para una gama muy amplia de sustancias biológicamente activas, incluyendo aquellas que son sensibles a la humedad y/o sensibles al calor, es decir, que deberían ser capaces de funcionar en tiempos de residencia cortos y temperaturas bajas. Además, es deseable que sea capaz de ahorrar energía y reducir el tiempo general del proceso acortando la duración de la etapa de secado siguiente. Todas las necesidades citadas anteriormente constituyen los varios problemas que la presente invención trata de resolver.

50

Sumario de la invención

La presente invención se basa en el punto de partida del consenso bien establecido en la técnica de que se requiere

un troquel de extrusión y la aplicación consecuente de una presión de fuerza para la granulación húmeda de ciertos materiales en polvo, en particular aquéllos que son susceptibles de interacción física y/o química con líquido de granulación (normalmente agua y/o alcohol inferior). La presente invención parte también de las enseñanzas del documento WO 01/89679 sin que se requiera la combinación de medios sucesivos (c) a (g) o la presencia de un troceador en el dispositivo (b) del sistema descrito, es decir, simplificando en una medida decisiva el equipo de procesamiento continuo de esta técnica anterior.

La invención se basa también en el hallazgo inesperado de que se puede obtener una solución a los varios problemas citados anteriormente de una manera sencilla y poco costosa por medio del diseño adecuado de un equipo de granulación húmeda, en particular evitando el uso de un troquel, bloque de troqueles, placa de troqueles o pantalla de troqueles, o cualquier otro dispositivo similar que tiene la función o resultado de forzar el granulado para producir un producto extrudado de una sección requerida creando un gradiente de presión específica en la porción terminal de dicho equipo. De manera, correspondiente, esta invención proporciona un proceso y un aparato de granulación húmeda continua mejorados y más eficientes que implican, por ejemplo que constan de un medio de transporte tal como un tornillo individual o doble, en el que el material granulado producido en la última sección de los medios de transporte es descargado directamente sin ser sometido a ningún gradiente de presión, tal como el causado por un troquel, bloque de troqueles, placa de troqueles, pantalla de troqueles o medios similares de inducción de la presión. Incidentalmente, la invención se basa también en el hallazgo inesperado de que los diversos problemas citados anteriormente se pueden solucionar también reduciendo al mínimo la cantidad de líquido de granulación utilizada y, por consiguiente, reduciendo al mínimo la duración y el consumo de potencia de la etapa de secado del gránulo. La invención proporciona adicionalmente gránulos de todos los tipos, en particular gránulos de productos alimenticios, gránulos de materiales minerales, gránulos de productos agrícolas (por ejemplo, fertilizantes), gránulos de detergentes, gránulos de catalizadores, gránulos químicos, así como gránulos de ingredientes biológicamente activos (por ejemplo, farmacéuticos), pudiendo obtenerse todos los gránulos mencionados anteriormente por medio del proceso nuevo de granulación húmeda continua mencionado anteriormente o por funcionamiento continuo de dicho aparato de granulación húmeda. En el área farmacéutica, dichos gránulos son adecuados para varias aplicaciones, que incluyen, pero no están limitadas a la fabricación de comprimidos con propiedades mejoradas o gránulos efervescentes o para llenar cápsulas duras (por ejemplo, a base de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) o bolsitas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una vista en perspectiva de una forma de realización preferida de un aparato de granulación húmeda continua de acuerdo con la presente invención.

La figura 2 muestra una vista superior parcial de una forma de realización preferida de un aparato de granulación húmeda continua de acuerdo con la presente invención, que incluye un tornillo gemelo y una parte inferior de un barril.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá con referencia a ciertas formas de realización y dibujos, pero la presente invención no está limitada a ellos, sino solamente por las reivindicaciones adjuntas. Las formas de realización se dan solamente a modo de ejemplo.

Un primer objeto de la presente invención es un aparato para la granulación húmeda continua de un material en polvo. Este aparato, que se describe a continuación por referencia a la figura 1, consta esencialmente de:

- un barril que tiene una cámara de granulación prevista entre una primera parte superior (B) y una segunda parte superior (B') de dicho barril, estando provista dicha primera parte superior (B) con al menos una primera entrada (1) conectada con dicha cámara de granulación para recibir dicho material en polvo y para suministrarlo a dicha cámara de granulación y con al menos una segunda entrada (2) conectada con dicha cámara de granulación para recibir un líquido de granulación y para suministrarlo a dicha cámara de granulación, teniendo dicha cámara de granulación una abertura (9) para descargar gránulos desde dicho barril,
- al menos un medio de transporte (S) accionado de forma continua previsto en dicha cámara de granulación para hacer avanzar dicho material en polvo hacia el extremo de dicha cámara de granulación, mientras se granula dicho material en polvo con la ayuda de dicho líquido de granulación, comprendiendo cada uno de dichos medios de transporte (S) al menos una primera zona de transporte (4) en su extremo trasero y opcionalmente una o más zonas de transporte adicionales (6), una zona de aglomeración (5) aguas abajo de la primera zona de transporte (4) y opcionalmente una o más zonas de aglomeración adicionales (7), y una segunda zona de transporte (8) en su extremo delantero, estando posicionada cada zona de aglomeración (5, 7) entre dos zonas de transporte (4, 6, 8) y contribuyendo a hacer avanzar el material en polvo, estando posicionadas dicha al menos una primera entrada (1) y dicha al menos una segunda entrada (2) del barril por encima de la al menos una primera zona de transporte (4) de cada uno de al menos un

medio de transporte (S), estando dicha al menos una segunda entrada (2) separada de dicha al menos una primera entrada (1) y estando posicionada dicha al menos una segunda entrada (2) entre dicha al menos una primera entrada (1) y la zona de aglomeración (5) aguas abajo de la primera zona de transporte (4),

en el que dicha abertura (9) tiene una forma que se ajusta ligeramente con la porción terminal de dicho al menos un medio de transporte (S) para descargar directamente dichos gránulos desde la cámara de granulación sin desarrollar un gradiente de presión en la salida de la cámara de granulación, La segunda zona de transporte (8) es una zona de formación de gránulos.

Sin desear vincularse a ninguna teoría, se suponen las siguientes funciones del aparato de la invención. En primer lugar, el material en polvo y el líquido de granulación son mezclados mientras son transportados en la primera zona de transporte (4), resultando de esta manera un material en polvo húmedo. En segundo lugar, el material en polvo húmedo es aglomerado, por ejemplo densificado o compactado en un material aglomerado o masa compacta en la zona de aglomeración (5). Por último, el material aglomerado o masa compacta se fragmente en gránulos en la segunda zona de transporte (8). Por lo tanto, debería entenderse que aunque la zona de aglomeración (5) contribuye al avance del material en polvo a través de los medios de transporte (S), es decir, consigue cierto transporte, la zona de aglomeración (5) se distingue sustancialmente sobre las zonas de transporte (4, 8) porque lleva a cabo la mayor parte, si no toda la ampliación del tamaño de las partículas del material en polvo. Por el contrario, la segunda zona de transporte (8) contribuye a la fragmentación de la masa compacta densificada producida aguas arriba de la misma. Contrariamente al equipo de extrusión de la técnica anterior, la abertura de la cámara de granulación (9) y la porción térmica de los medios de transporte están configurados de manera similar para que no pueda resultar ningún gradiente de presión desde su disposición respectiva en la salida de la cámara de granulación.

En una forma de realización particular de la invención, cada uno de dichos al menos unos medios de transporte (S) comprende, además, una o más zonas de transporte adicionales (la figura 1 muestra dos zonas de transporte adicionales 6 y 8 de este tipo) y una o más zonas de aglomeración adicionales (7), estando posicionada cada zona de aglomeración (5, 7) entre dos zonas de transporte (4, 6, 8). De nuevo sin desear vincularse a ninguna teoría, se supone que para la granulación húmeda adecuada de algunos materiales en polvo puede ser suficiente una sola zona de aglomeración (5), cualquiera que sea su longitud o la cantidad de líquido de granulación, para conseguir las propiedades deseadas de los gránulos (por ejemplo, distribución del tamaño). En tal caso, se puede obtener una eficiencia adecuada del aparato de la invención, sin embargo, simplemente repitiendo la secuencia de una zona de aglomeración seguida por una zona de transporte hasta que se consiga la distribución objetivo del tamaño. El número total de zonas de transporte y de zonas de aglomeración del aparato de acuerdo con la invención no es un parámetro crítico y se puede adaptar al material en polvo específico que debe granularse, en función de la propiedades deseadas del gránulo (tales como distribución del tamaño de las partículas y/o friabilidad) y la tasa de producción deseada, por experimentos de optimización de rutina bien conocidos por los técnicos en la materia. No obstante, cualquiera que sea ese número, es importante que la primera zona (4) en el extremo trasero (es decir, la zona de aguas arriba próxima a la entrada de alimentación de material en polvo) y la última zona (8) en el extremo delantero (es decir, la zona de aguas abajo cerca de la porción Terminal de los medios de transporte S) de los medios de transporte (S) sean ambas zonas de transporte entre las cuales están dispuestas una o más zonas de aglomeración. Por lo tanto, de manera más preferida, el número de zonas de transporte excede en uno el número de zonas de aglomeración. Las longitudes respectivas de las zonas de transporte y de las zonas de aglomeración de los medios de transporte en el aparato de acuerdo con la invención no son un parámetro crítico y se pueden adaptar de manera rutinaria a las necesidades específicas utilizando conocimiento estándar en la técnica y/o un número razonable de experimentos iterativos, en función del material en polvo específico que debe granularse, las propiedades deseadas del gránulo (tales como la distribución del tamaño de las partículas y/o la friabilidad) y la tasa de producción deseada. No obstante, como guía general, se prefiere que las longitudes acumulativas de la(s) zona(s) de aglomeración representen desde aproximadamente 8 % hasta aproximadamente 30 %, más preferentemente desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 25 %, La configuración geométrica de la(s) zona(s) de aglomeración no es un parámetro crítico de la invención. Por ejemplo, la zona de aglomeración puede comprender un número de palas de mezcla, cuyo posicionamiento (es decir, el ángulo) y al espesor se pueden variar dentro de rangos amplios, como es ya familiar para los técnicos en la materia.

En otra forma de realización particular de la invención, dichos medios de transporte son un medio de transporte giratorio, tal como un tornillo individual o un tornillo múltiple, con preferencia un tornillo gemelo.

En otra forma de realización particular de la invención, la relación entre la longitud y el diámetro de cada tornillo está con preferencia en un rango desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 60, más preferentemente en un rango desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 30. Todavía en otra forma de realización particular de la invención, la longitud de cada medio de transporte está con preferencia dentro de un rango desde aproximadamente 25 cm hasta aproximadamente 4 m, más preferentemente desde aproximadamente 50 cm hasta 2 m, en función de la cantidad de material en polvo que debe transportarse por unidad de tiempo y en el caso de un medio de transporte giratorio, en función de la velocidad de rotación y del diámetro del tornillo.

Todavía en otra forma de realización particular de la invención, las dimensiones respectivas (por ejemplo, el diámetro en el caso de orificios circulares como se muestra en la figura 1) de la primera entrada (1) para recibir el material en polvo y de la segunda entrada (2) para recibir el líquido de granulación son tales que la relación en peso del líquido de granulación con relación al material en polvo puede estar con preferencia no por encima de 16:100, más preferentemente no por encima de 12:100, de manera más preferida no por encima de 8:100 y/o de tal manera que la relación en peso del líquido de granulación con respecto al material en polvo puede ser con preferencia no inferior a 2:100, con preferencia no inferior a 4:100, sin provocar un riesgo de bloqueo del aparato de la invención en operación continua.

Un segundo objeto de la presente invención es un proceso para la granulación húmeda continua de un material en polvo que se puede realizar o efectuar en el aparato descrito anteriormente. Tal proceso comprende o consta de las siguientes etapas:

- (a) alimentar un material en polvo a una primera zona de transporte (4) de al menos un medio de transporte accionado de forma continua,
- (b) alimentar un líquido de granulación a dicha primera zona de transporte (4) de al menos un medio de transporte accionado de forma continua,
- (c) hacer avanzar continuamente dicho material en polvo y dicho líquido de granulación desde dicha primera zona de transporte (4) hasta una zona de aglomeración (5) de dicho al menos un medio de transporte accionado de forma continua aguas abajo de dicha primera zona de transporte (4) para aglomerar dicho material en polvo húmedo, contribuyendo también dicha zona de aglomeración (5) a hacer avanzar el material en polvo,
- (d) transportar dicho material aglomerado desde dicha zona de aglomeración (5) hasta una segunda zona de transporte (8) de dicho al menos un medio de transporte accionado de forma continua aguas abajo de dicha zona de aglomeración (5) para producir gránulos, y
- (e) descargar directamente dichos gránulos desde dicha segunda zona de transporte (8) de dicho al menos un medio de transporte accionado de forma continua sin someter dichos gránulos a ningún gradiente de presión.

La descarga se puede describir como una descarga de flujo libre.

Por lo tanto, el proceso de acuerdo con la invención se puede realizar accionando un aparato del tipo mostrado en la figura 1. En una forma de realización particular de la invención, el proceso de granulación húmeda continua puede comprender, además, la etapa de transportar dicho material aglomerado desde dicha zona de aglomeración hasta dicha segunda zona de transporte de dicho medio de transporte a través de una o más combinaciones de una zona de transporte intermedia adicional seguida por una zona de aglomeración intermedia adicional. Como se ha indicado anteriormente, se prefiere para eficiencia general que el número total de zonas de transporte (etapas de transporte o de fragmentación) exceda en uno el número total de zonas de aglomeración (etapas de aglomeración). En una forma de realización particular de la invención, las etapas de transporte (c) y (d) se realizan por un medio de transporte giratorio, tal como un tornillo individual o un tornillo múltiple, con preferencia un tornillo gemelo. En una forma de realización particular, el proceso de la invención comprende, además, una etapa de secado del gránulo (f) siguiente a la etapa (e). Esta etapa de secado se puede realizar en cualquier equipo de secado convencional pero, especialmente cuando se aplica a gránulos farmacéuticos, es con preferencia y de manera ventajosa más corta que la requerida en los procesos de extrusión de Gamlen y Lindberg citados anteriormente, debido a la menor cantidad de líquido de granulación que debe utilizarse en esta invención.

En una forma de realización particular de la invención, el tiempo de residencia (retención) de dicho material en polvo en dichos medios de transporte está con preferencia en el rango de aproximadamente 5 segundo hasta aproximadamente 180 segundos, más preferentemente desde aproximadamente 10 segundos hasta 180 segundos y más preferentemente todavía desde aproximadamente 20 segundos hasta aproximadamente 60 segundos, en función de parámetros tales como el material en polvo específico, la velocidad de avance de los medios de transporte (por ejemplo, la velocidad de rotación de los medios de transporte giratorios) y la configuración de los medios de transporte (por ejemplo, su longitud). También pueden ser admisibles tiempos de residencia superiores a 180 segundos en circunstancias particulares.

En una forma de realización particular de la invención, el líquido de granulación es una sustancia o mezcla de sustancias que no interfieren con preferencia químicamente o alteran el material en polvo a granular. Por lo tanto, el líquido de granulación será seleccionado de acuerdo con las características, tales como sensibilidad a la humedad, de la material en polvo específico respectivo. Por razones económicas y de seguridad, se prefiere normalmente agua como el líquido de granulación, pero alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol o isopropanol, o mezclas de los mismos con agua en varias proporciones, pueden constituir alternativas adecuadas cuando la sensibilidad a la humedad es una limitación inherente al material en polvo. Por consideraciones energéticas, la cantidad del líquido

de granulación utilizada debería ser lo más baja posible. Una ventaja inesperada de esta invención sobre los procesos de extrusión de la técnica anterior es que la cantidad de líquido de granulación (en particular agua) se puede reducir hasta un rango con preferencia desde aproximadamente 2 % en peso hasta aproximadamente 12 % en peso, más preferentemente desde aproximadamente 4 % en peso hasta aproximadamente 8 % en peso, del material en polvo sin afectar adversamente a la eficiencia general del proceso. No obstante, se pueden utilizar también cantidades mayores del líquido de granulación, por ejemplo hasta aproximadamente 16 % en peso, con respecto al material en polvo en ciertas circunstancias sin más inconveniente que incrementar el tiempo de secado siguiente o la cantidad de energía requerida en una etapa de secado del gránulo siguiente.

En otra forma de realización particular, el proceso continuo de la invención se puede realizar a una temperatura dentro de un rango desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 50°C, en particular desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 25°C o desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 40°C, por ejemplo mediante control regular o continuo de la temperatura del barril y, si es necesario, mediante refrigeración de dicho barril con el fin de mantener sustancialmente su temperatura dentro del rango específico, aunque incrementos ocasionales de la temperatura de corta duración de hasta 45°C no afectarán en la mayoría de los casos a la calidad del gránulo o al rendimiento. Todavía en otra forma de realización particular, el proceso de la invención incluye una etapa de secado del gránulo (f), siguiente a la etapa de descarga (e), que se puede realizar en cualquier equipo de secado convencional, tal como horno, aparato de generación de radiofrecuencia y similares, con la finalidad de eliminar sustancialmente el líquido de granulación que puede estar presente todavía después de la etapa (e). Si se desea para ciertas aplicaciones, los gránulos secos se pueden someter, además, a una o más etapas de cribado en seco siguientes, con la finalidad de refinar adicionalmente su rango de tamaño de las partículas, y a una o más etapas siguientes de trituración en seco con la finalidad de recuperar una porción significativa de las partículas mayores.

Una ventaja inesperada del proceso de esta invención es un rendimiento total más elevado de la granulación que el rendimiento conseguido por las técnicas de granulación de la técnica anterior, tales como granulación por cizallamiento o granulación por extrusión. Utilizando las condiciones preferidas mencionadas anteriormente, el proceso de la invención es capaz, si se desea, de producir gránulos, en los que la fracción de partículas que tienen un tamaño superior a 1.400 µm es insignificante. Después del secado, los gránulos producidos pueden cribarse en seco, por ejemplo a través de un tamiz de 1.000 µm y la fracción por encima de 1000 µm se puede triturar en seco con bastante facilidad (por ejemplo, por medio de un granulador oscilante) con el fin de recuperar una fracción adicional de gránulos por debajo de 1.000 µm y mezclarla con la fracción principal de gránulos inferiores a 1.000 µm que resultaron directamente del tamizado en seco de los gránulos producidos en el proceso de granulación en húmedo de la invención. El rendimiento total de la granulación Y se define, por lo tanto, como la suma del rendimiento Y1 en una cierta fracción deseable de gránulos (por ejemplo, la fracción de gránulos entre 250 y 1.000 µm, como se muestra en los ejemplos siguientes) que resulta directamente desde el proceso de granulación en húmedo de la invención y del rendimiento Y2 en la misma fracción deseable de gránulos que resulta de la trituración convencional en seco de los gránulos a partir del proceso de granulación húmeda que tiene un tamaño de partículas mayor que el tamaño superior (por ejemplo 1.000 µm en este ejemplo) de dicha fracción deseable de gránulos. Debería entenderse que los valores límite del tamaño de las partículas anteriores (250 y 1.000 µm) se dan solamente para fines de ilustración y que se podrían utilizar otros valores límite alternativamente sin alterar las enseñanzas esenciales de la invención. El rendimiento total de la granulación que se puede conseguir por el proceso y aparato de la invención depende en gran medida del material en polvo relevante. Con respecto a la mayoría de los ingredientes farmacéuticamente activos, excede del 40 % aproximadamente incluso para materiales que fluyen mal, que se pueden compactar mal o que son poco solubles como paracetamol. En la mayoría de los casos, es decir, para productos alimenticios o fármacos que tienen fluidez estándar, los rendimientos totales de granulación que se pueden conseguir están con preferencia por encima del 60 %, más preferentemente por encima del 70 %, todavía más preferentemente por encima del 75 % e incluso pueden elevarse hasta el 90%. Todavía otra ventaja inesperada de esta invención es el alto nivel de reproducibilidad (es decir, la baja desviación estándar) de las propiedades de los gránulos (tales como distribución del tamaño de las partículas y friabilidad) obtenido mediante la realización de dicho proceso. Esta reproducibilidad, a su vez, participa en una medida significativa en la calidad, a saber, uniformidad de distribución del ingrediente biológicamente activo, de productos que se pueden obtener a partir de tales gránulos, tales como, pero no limitados a compactación o compresión en comprimidos o incorporación en cápsulas.

Otra ventaja de esta invención es que permite granular materiales que son difíciles de granular con otras técnicas disponibles, es decir, que se puede utilizar para una gama más amplia de materiales que las técnicas convencionales de granulación con alto cizallamiento y lecho fluidizado.

Un tercer objeto de la presente invención es una población de granulados que se puede obtener, con preferencia obtenidos realizando el proceso o utilizando el aparato como se han descrito anteriormente. Tal proceso y tal aparato pueden dar como resultado una población de gránulos que tienen un tamaño, con preferencia un tamaño medio, dentro de un rango con preferencia desde aproximadamente 250 µm hasta aproximadamente 1000 µm, de manera más preferida desde aproximadamente 250 µm hasta aproximadamente 700 µm, que es totalmente adecuado para la mayoría de las aplicaciones industriales convencionales, en particular aplicaciones farmacéuticas

y cosméticas, tales como gránulos efervescentes, relleno de cápsulas duras (por ejemplo, a base de gelatina o de hidroxipropil-metilcelulosa) o bolsitas, o para producir comprimidos por compresión en una máquina de compactación convencional.

Un cuarto objeto de la presente invención es un producto acabado, tal como un artículo configurado sólido (en particular un comprimido) que se puede obtener, con preferencia un comprimido obtenido, a partir de una población de gránulos realizando el proceso, o utilizando el aparato de esta invención. Dicho producto acabado puede ser de cualquier forma sólida, tal como un comprimido, un artículo compuesto (por ejemplo, que incluye un núcleo interior y una capa exterior), una cápsula y similares, y se puede obtener a partir de dicha población de gránulos por cualquier técnica de procesamiento conocida, tal como pero no limitada a compresión (comprimidos), relleno (cápsulas). Gracias a las propiedades ventajosas inherentes (en particular, la homogeneidad del tamaño) de la población de gránulos de la invención, el producto acabado resultante, por ejemplo un comprimido, puede tener mejores propiedades que un comprimido fabricado a partir de gránulos obtenidos por proceso de granulación de alto cizallamiento o por la técnica de granulación por extrusión o el aparato granulador-triturador de la técnica anterior.

La constitución química, el tamaño de las partículas u otra propiedad física del material en polvo que se puede utilizar en el proceso de granulación húmeda continua de esta invención no son parámetros críticos. El material en polvo se puede seleccionar, por ejemplo, de productos alimenticios, minerales, productos agrícolas (por ejemplo, fertilizantes), detergentes, catalizadores, productos químicos, así como ingredientes biológicamente activos y composiciones que contienen estos últimos junto con aditivos, modificadores o excipientes convencionales adecuados.

Ejemplos adecuados de productos alimenticios incluyen piensos animales, tales como vitaminas, proteínas, lípidos, azúcares, celulosa para aves, pescado, cerdos, perros, gatos y ganado en general, así como productos alimenticios humanos, tales como flores, azúcar, preparaciones instantáneas para sopa y natillas.

Ejemplos adecuados de catalizadores incluyen todo tipo de zeolitas o catalizadores, que incluyen, por ejemplo, catalizadores adecuados para empaquetar reactores de lecho fluidizado.

Ejemplos adecuados de detergentes incluyen aquéllos que contienen ingredientes típicos de detergentes, por ejemplo emulgentes solubles en agua y agentes tensioactivos sintéticos, que incluyen agentes tensioactivos aniónicos y no-iónicos (tales como se definen también a continuación con respecto a excipientes aceptables farmacéuticamente), formadores, electrolitos inorgánicos, inhibidores de re-deposición, inhibidores de espuma, blanqueadores y activadores de blanqueo, abrillantadores ópticos, enzimas, suavizantes de tejidos y tintes y fragancias. Los formadores orgánicos e inorgánicos adecuados para detergentes son comp9onentes solubles y/o insolubles, que muestran una reacción suavemente ácida, neutra o alcalina y que son capaces de precipitar o complexar iones de calcio. Formadores adecuados y, en particular, ecológicamente seguros son, por ejemplo, zeolitas sintéticas finamente cristalinas, que contienen agua del tipo NaA en calidad de detergente. Su tamaño de partículas está normalmente en el intervalo de 1 a 10 μm . Su contenido varía, en general, desde 0 hasta 40 % en peso, de la composición de detergente, sobre la base de una sustancia anhidra. Otros formadores que se pueden utilizar, en particular, junto con dichas zeolitas incluyen policarboxilatos (co)poliméricos, tales como poliacrilatos, polimetacrilatos y, en particular, copolímeros de ácido acrílico con aproximadamente 50 % a 10 % de ácido maleico y un peso medio molecular desde aproximadamente 50.000 hasta 100.000. Compuestos adecuados, pero menos preferidos de esta clase son copolímeros de al menos aproximadamente 50 % de ácido acrílico o metacrílico con éteres de vinilo, tal como vinil metil éter. Otros formadores orgánicos son, por ejemplo, ácidos policarboxílicos no-poliméricos utilizados con preferencia en forma de sus sales de sodio, tales como ácido cítrico o ácido nitrilotriacético. Electrolitos inorgánicos adecuados son los bicarbonatos, carbonatos, boratos o silicatos de los metales alcalinos conocidos también como "alcalinos de lavado". Inhibidores de re-deposición adecuados para composiciones detergentes, que son capaces de mantener la suciedad separada de las fibras suspendidas en el líquido de lavar, son coloides solubles en agua, generalmente orgánicos, tales como, por ejemplo, las sales solubles en agua de ácidos carboxílicos poliméricos, cola, gelatina, sales de ácidos éter-carboxílicos o ácidos éter-sulfónicos o ésteres acídicos de ácido sulfúrico de celulosa o almidón. También son adecuadas poliamidas solubles en agua que contienen grupos acídicos, preparaciones de almidón solubles (por ejemplo, almidón degradado o almidones de aldehído), polivinilpirrolidona, carboximetil celulosa (sal de sodio), metil celulosa, metil hidroxietilcelulosa y mezclas de ellas. Los inhibidores de espuma incluyen jabones, con preferencia jabones naturales y sintéticos, que tienen un alto contenido de ácidos grasos de C18-C24, organopolixilosanos, parafinas, ceras, ceras microcristalinas y mezclas de ellos con sílice silanizada. Blanqueadores adecuados incluyen tetra o monohidrato de perborato de sodio, peroxicarbonatos, peroxipirofosfatos, perhidratos de citrato y sales peracídicas o perácidos, tales como perbenzoatos, peroxoformatos, ácido diperaazelaico o ácido diperedodecanodioico. Activadores de blanqueo adecuados incluyen compuestos N-acilo y N-acilo, tales como diaminas N,N'-tetraaciladas, y anhídridos carboxílicos y ésteres de polioles, tal como glucosa pentaacetato. Abrillantadores ópticos adecuados incluyen derivados de sales de metales alcalinos de ácido diaminoestilbeno disulfónico, tal como ácido 2,2-disulfónico de 4,4'-bis-(2-anilino-4-morfolino-1,3,5-trizin-6-ilamino)-estilbeno o compuestos similares que contienen, en lugar del grupo morfolino, un grupo dietanolamino, un grupo metilamino, un grupo anilino o un grupo 2-metoxietilamino. Enzimas adecuadas se pueden seleccionar a partir de proteasas, lipasas, amilasas y mezclas de ellas, por ejemplo como se obtienen a

partir de cepas bacterianas u hongo como *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* y *Streptomyces griseus*, y pueden ser absorbidas sobre portadores y/o encapsuladas en sustancias de formación de conchas con el fin de protegerlas contra descomposición prematura.

El término “ingrediente biológicamente activo” como se utiliza aquí se refiere a agentes terapéuticos, diagnósticos, cosméticos y profilácticos así como otros agentes, por ejemplo seleccionados de insecticidas, pesticidas, herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas, fertilizantes, agentes de tratamiento de las cosechas, agentes anti-microbianos (en particular, fungicidas y bactericidas), admisibles para uso en plantas, animales y humanos. Por lo tanto, los gránulos biológicamente activos fabricados de acuerdo con esta invención puede ser para uso farmacéutico, uso cosmético, uso veterinario o para tratamiento de plantas. El agente terapéutico se puede seleccionar por sus propiedades específicas, tales como, por ejemplo, para eficiencia anti-trombótica, anti-inflamatoria, anti-proliferativa o anti-microbiana. Estas últimas incluyen, por ejemplo, agentes anti-microbianos, tales como antibióticos de amplio espectro para combatir infección clínica y sub-clínica, por ejemplo gentamicina, vancomicina, y similares. Otros agentes terapéuticos adecuados son compuestos orgánicos o inorgánicos que existen en la naturaleza o sintéticos bien conocidos en la técnica, que incluyen fármacos anti-inflamatorios no-esteroides, proteínas y péptidos (producidos o bien por aislamiento de fuentes naturales o por medios recombinantes), hormonas (por ejemplo, hormonas androgénicas, estrogénicas y progestacionales tales como estradiol), promotores de reparación ósea, carbohidratos, agentes antineoplásicos, agentes antiangiogénicos, agentes vasoactivos, anticoagulantes, inmunomoduladores, agentes citotóxicos, agentes antivirales, anticuerpos, neurotransmisores, oligonucleóticos, lípidos, plásmidos, ADN y similares. Las proteínas terapéuticamente activas adecuadas incluyen, por ejemplo, factores de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento epidérmico, factores de crecimiento derivados de plaquetas, factores de crecimiento derivados de macrófagos, tales como factores de estimulación de colonias de macrófagos de granulocitos, factores filiales neurotróficos, activador de plasminógeno de tejido, factores de estimulación de células B, factor de inducción de cartilago, factores diferenciadores, factores de liberación de hormonas de crecimiento, hormonas de crecimiento humano, factores de crecimiento de hepatocitos, inmunoglobulinas, factores de crecimiento similares a insulina, interleuquinas, citoquinas, interferonas, factores de necrosis de tumores, factores de crecimiento de nervios, factores de crecimiento endotelial, extracto de factor osteogénico, factores de crecimiento de células T, inhibidores de crecimiento de tumores, enzimas y similares, así como fragmentos de los mismos. Agentes diagnósticos adecuados incluyen agentes de formación de imágenes convencionales (por ejemplo, como se utilizan en tomografía, fluoroscopia, formación de imágenes de resonancia magnética y similares), tales como quelatos de metales de transición. Agentes anti-microbianos adecuados incluyen, por ejemplo, fenoles halogenados, difeniléteres clorados, aldehídos, alcoholes tales como fenoxietanol, ácidos carboxílicos y sus derivados, compuestos organometálicos, tales como compuestos de tritubilestano, compuestos de yodo, mono y poliaminas, compuestos de sulfonio y fosfonio; compuestos mercapto así como sus sales alcalinas, alcalino-térreas y sales de metales pesados; ureas tales como derivados de trihalocarbanilida, isotiazolona y benzisotiazolona. Insecticidas adecuados incluyen insecticidas naturales, por ejemplo nicotina, rotenona, piretro y similares, s insecticidas sintéticos como hidrocarburos clorados, compuestos organofosfóricos, insecticidas biológicos (por ejemplo, productos derivados de *Bacillus thuringiensis*), piretroides sintéticos, compuestos organosilícónicos, nitro-imidas y nitrometilenos. Fungicidas adecuados incluyen, por ejemplo, ditiocarbamatos, derivados de nitrofenol, compuestos heterocíclicos (que incluyen tioftalimidas, imidazoles, triazinas, tiadiazoles, triazoles y similares), acilalaninas, fenilbenzamidas y compuestos de estaño. Herbicidas adecuados incluyen, por ejemplo, ácidos carboxílicos tricloroacéticos y aromáticos y sus sales, ureas sustituidas y triazinas, derivados de difenil éter, anilidas, uracilos, nitrilos y similares. Fertilizantes adecuados incluyen, por ejemplo, sulfato de amonio, nitrato de amonio, fosfato de amonio y similares, y mezclas de los mismos.

Agentes terapéuticamente activos que se incorporan de manera ventajosa a los gránulos de la presente invención pertenecen con preferencia a todas las clases de permeabilidad y solubilidad del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico de acuerdo con G. Amidon y col. en *Pharm. Res.* (1995) 12:413-420, en particular las dos clases de fármacos poco solubles, es decir, la Clase II y la Clase IV de dicha clasificación. Como se apreciará por los técnicos en la materia, estos fármacos pertenecen a varias clases terapéuticas que incluyen, pero no están limitadas a beta-bloqueadores, antagonistas de calcio, inhibidores ACE, agentes simpatomiméticos, agentes hipoglucémicos, contraceptivos, α -bloqueadores, diuréticos, agentes anti-hipertensivos, anti-psoriáticos, broncodilatadores, cortisonas, anti-micóticos, salicilatos, citostáticos, antibióticos, antihistaminas, absorbentes de UV, quimioterapéuticos, antisépticos, estrógenos, agentes de tratamiento de cicatrices, antifúngicos, antibacterianos, agentes antifolatos, agentes cardiovasculares, agentes nutritivos, antiespasmódicos, analgésicos, antipiréticos, agentes anti-inflamatorios, vasodilatadores coronarios, vasodilatadores periféricos, antitúxicos, relajantes musculares, tranquilizantes, antes antiarritmicos, anticoagulantes, antieméticos, expectorantes, agentes antidiabéticos y similares.

Esta invención es adecuada para formulaciones de granulación húmeda de los siguientes ingredientes terapéuticamente activos o agentes cosméticos: acebutolol, acetohexamida, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, aciclovir, ajamalina, alendronato, alifuzosina, alprazolam, alfacalcidol, alantoina, alopurinol, alverina, ambroxol, ampicilina, amlodipina, amilorida, ácido aminoacético, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, ampicilina, amilobarbitona, ácido ascórbico, asparatamo, astemizol, atenolol, beclometasona, benserazida, benzalconio,

clorhidrato, benzocaína, ácido benzoico, betametasona, bezafibrato, biotina, biperidina, bisoprolol, bromacepan, bromhexina, bromocriptina, budenosida, bufexamac, buflomedil, buspirona, cafeína, cânfor, captopril, carbamacepina, carbidopa, carboplatino, cefaclor, cefalexina, cefatrozil, cefazolina, cefixina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalosporina, cetiricina, cloramfenicol, clordiazepóxidos, clorhexidina, clorfeniramina, clortalidona, colina, ciclosporina, cilastatina, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatina, catalopram, claritromicina, ácido clavulánico, clomipramina, clonazepam, clonidina, clotrimazol, codeína, colestiramina, ácido cromogílico, cianocobalamina, ciproterona, desogestrel, dexametasona, dexpanthenol, dextrometorfan, dexeopropixifeno, diazepam, diclofenac, digoxina, dihidrocodeína, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, difenilhidramina, dipiridinamol, dipirona, disopiramida, domperidona, dopamina, doxiciclina, enalapril, efedrina, epinefrina, ergocalciferol, ergotamina, eritromicina, estradiol, etilenstradiol, etoposida, Eucalyptus glubulus, famotidina, felodipina, fenofibrato, fenoterol, fentanil, flavina mononucleótido, fluconazol, fluranicina, fluorouracil, fluoxetina, flurbiprofeno, furosemida, galopamil, gemfibrozil, Ginkgo biloba, glibenclamida, glipizida, clozapina, Glycyrrhiza glabra, griseofulvina, guaifenesina, haloperidol, heparina, ácido hialurónico, hidroclorotiazida, hidrocodones, hidrocodisona, hidromorfona, ipratropio hidroxido, ibuprofeno, imipenem, indometacina, iohexol, iopamidol, nitrato de isosorburo, mononitrato de isosorburo, isotretinona, cetotifeno, cetoconazol, cetoprofeno, cerotolac, labetalol, lactulosa, lecitina, levacarnitina, levodopa, levoglutamida, levonogestrel, lexotiroxina, lidocaína, lipasa, imipramina, lisinopril, loperamida, lorazepam, lovastatina, medroxiprogesterona, meto, metotraxato, metildopa, metilprednisolona, metoclopramida, metaprolol, micozanol, midazolam, monociclina, monoxidil, misoprostol, morfina, N-metilepredina, naftidrofurilo, naproxen, neomicina, nicardipina, nicergolina, nicotinamida, nicotina, ácido nicotínico, nifedipina, nimodipina, nitrazepam, nitrendipina, nizatidina, noretisterona, norfloxacin, norgestrel, nortriptilina, nistatina, ofloxacina, omeprazol, ondansetron, pancreatina, pantenol, ácido pantoténico, paracetamol, paroxetina, penicilinas, fenobarbital, pentoxifilina, fenoximetilpenicilina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína, fisostigmina, piroxicam, polimixina B, yodo de povidona, pravastatina, prezepam, prozosina, prednisolona, prednisona, bromocriptina, propafenona, propranolol, proxifilina, pseudoefedrina, pirodoxina, quinidina, ramipril, ranitidina, reserpina, retinol, riboflavina, rifampicina, risperidona, rutosida, sacarina, salbutamol, sacatonina, ácido salicílico, simvastatina, somatotropina, sotalol, espirolactona, sicalfato, sulbactam, sulfametozazol, sulopirnam, tamoxifeno, tegafur, teprenona, terazosina, terbutalina, tefernadina, tetracaína, tetraciclina, teofilina, tiamina, ticlopidina, timolol, ácido tranexámico, tretinoína, triamcinolona acetona, triamtereno, triazolam, trimetoprim, troxerutina, uracil, ácido valproico, verapamil, ácido polírico, zidovudina, zopiclona, sus enantiómeros, sales de adición orgánicas e inorgánicas (que incluyen sales de ácidos y sales de bases) de los mismos, solvatos (tales como hidratos y alcoholatos) y sus mezclas, en particular mezclas en proporciones sinérgicas.

Otros ingredientes biológicamente activos para la finalidad de la invención son vitaminas, que incluyen las vitaminas del grupo A, del grupo B (lo que significa, además de B1, B2, B6 y B12, también compuestos con propiedades de vitamina B, tales como adenina, colina, ácido pantoténico, biotina, ácido adenílico, ácido fólico, ácido erótico, ácido pangámico, carnitina, ácido p-aminobenzoico, mio-inositol y ácido lipoico), vitamina C, vitaminas el grupo D, del grupo E, del grupo F, del grupo H, de los grupos I y J, del grupo K y del grupo P.

La invención es adecuada también para ingredientes terapéuticamente activos (fármacos) que tienen una solubilidad en agua de aproximadamente 2,5 mg/ml, incluso entre 0,1 y 1 mg/ml (es decir, "muy ligeramente soluble" como se define en la Farmacopea de los Estados Unidos), incluso por debajo de 0,1 mg/ml (es decir, "prácticamente insoluble" como se define en la Farmacopea de los Estados Unidos), incluso por debajo de aproximadamente 5 µg/ml e incluso pueden tener una solubilidad en agua tan baja como aproximadamente 0,2 µg/ml, a temperatura ambiente y pH fisiológico. Ejemplos no limitativos de tales fármacos incluyen, por ejemplo, hidroclorotiazida, nimodipina, ácido flufenámico, ácido mefenámico, bendroflumetazida, benzotiazida, ácido etacrínico, nitrendipina y diaminopirimidinas, incluyendo sus enantiómeros, sales de adición orgánicas e inorgánicas (incluyendo sales de ácidos y sales de bases) de los mismos, y solvatos (tales como hidratos y alcoholatos) de los mismos. Ejemplos adecuados de tales diaminopirimidinas débilmente solubles incluyen, sin limitación, 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencilo) pirimidina (trimetoprim), 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencilo) pirimidina (diaveridina), 2,4-diamino-5-(3,4,6-trimetoxibencilo) pirimidina, 2,4-diamino-5-(2-metil-4,5-dimetoxibencilo) pirimidina (ormetoprim), 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-5-bromobencilo) pirimidina, 2,4-diamino-5-(4-cloro-fenil)-6-etil-etilpirimidina (pirimetamina) y sus análogos.

Esta invención es adecuada para formulaciones de granulación húmeda de dichos ingredientes biológicamente activos (por ejemplo, fármacos) que comprenden, además, uno o más excipientes aceptables fisiológicamente (por ejemplo, farmacéuticamente), tales como emulsionantes o agentes tensioactivos, agentes espesantes, agentes gelificantes u otros aditivos, y en la que la carga de ingrediente activo (por ejemplo, fármaco), es decir, la proporción o contenido del ingrediente activo (por ejemplo, fármaco) en la formulación, puede variar a través de amplios rangos. Por ejemplo, dicho contenido de ingrediente activo puede ser al menos aproximadamente 0,1 % en peso, con preferencia al menos 1 % en peso, más preferentemente al menos 5 % en peso. Además, dicho contenido de ingrediente activo puede ser a lo sumo aproximadamente 99 % en peso, con preferencia a lo sumo 95 % en peso, más preferentemente a lo sumo 50 % en peso.

Emulsionantes o agentes tensioactivos adecuados para formulaciones terapéuticamente activas o composiciones detergentes incluyen jabones naturales solubles en agua y agentes tensioactivos sintéticos solubles en agua.

Jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, sales de amonio no sustituidas o sustituidas de ácidos grasos superiores, con preferencia saturados (C₁₀-C₂₂), por ejemplo las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales que se pueden obtener a partir de aceite de coco, aceite de palma o aceite de talol. Los agentes tensioactivos sintéticos (gentes tensioactivos) incluyen agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos o no-iónicos, por ejemplo sales de sodio o de calcio de ácido poliacrílico; derivados de benzimidazol sulfonados, que contienen con preferencia de 8 a 22 átomos de carbono; alquilarilsulfonatos; y sulfonatos o sulfatos grasos, normalmente en forma de sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, sales de amonio no sustituidas o sales de amonio sustituidas con un radial alquilo o acilo que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, la sal de sodio o de calcio de ácido lignosulfónico o de ácido dodecilsulfónico o una mezcla de sulfatos de alcohol graso obtenidos a partir de ácidos grasos naturales, sales de metales alcalinos o alcalino-térreos o ésteres de ácido sulfúrico o sulfónico (tales como sulfato de sodio laurilo) y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol gras / óxido de etileno. Ejemplos de alquilarilsulfonatos las sales de sodio, de calcio o de alcanolamina de ácido dodecibenceno sulfónico o de ácido dibutil-naftalenosulfónico o un producto de condensación de ácido naftaleno-sulfónico / formaldehído. También son adecuados los fosfatos correspondientes, por ejemplo, sales de éster de ácido fosfónico y un aducto de p-nonilfenol con óxido de etileno y/o propileno) y similares.

Emulsionantes adecuados incluyen, además, ésteres parciales de ácidos grasos (por ejemplo, ácido láurico, palmítico, esteárico u oleico) o anhídridos de hexitol (por ejemplo, hexitanos y hexidos) derivados de sorbitol, tales como polisorbatos comercialmente disponibles. Otros emulsionantes que se pueden utilizar incluyen, pero no están limitados a aductos de cadenas de polioxietileno (1 a 40 moles de óxido de etileno) con grupos hidroxilo no esterificados de los ésteres parciales anteriores, tales como el agente tensioactivo disponible en el comercio bajo el nombre comercial Tween 60 de ICI Ameritas Inc.; y los materiales de poli(oxietileno)/(oxipropileno) comercializados por BASF bajo el nombre comercial Pluronic.

Agentes de formación de estructura, espesantes o formadores de gel adecuados para los gránulos de formulación biológicamente activos de la invención incluyen ácido silícico altamente disperso, tal como el producto disponible en el comercio bajo el nombre comercial Aerosil; bentonitas; sales de tetraalquil amonio de montmorilonitas (por ejemplo, productos disponibles en el comercio bajo el nombre comercial Bentone), donde cada uno de los grupos alquilo puede contener desde 1 hasta 20 átomos de carbono; alcohol de cetostearilo y productos de aceite de ricino modificado (por ejemplo, un producto disponible en el comercio bajo el nombre comercial Antissettle).

Agentes gelificantes que se pueden incluir en los gránulos ingredientes biológicamente activos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, acetato de celulosa y similares; gomas naturales tales como goma arábiga, goma de xantano, goma de tragacanto y similares; gelatina; dióxido de silicio; polímeros sintéticos tales como carbómeros, y mezclas de ellos. La gelatina y las celulosas modificadas representan una clase preferida de agentes gelificantes.

Se pueden utilizar derivados de celulosa hidrófila así como excipientes aceptables farmacéuticamente para formulaciones de granulación de ingredientes terapéuticamente activos de acuerdo con la invención. El término "hidrófilo" empleado aquí se refiere a un derivado de celulosa o polímero que tiene grupos, con preferencia grupos no-ionizables, que son capaces de enlace de hidrógeno, en particular de asociación con moléculas de agua con pH fisiológicamente relevante. Ejemplos adecuados de polímeros de celulosa hidrófila, que se pueden utilizar en la presente invención, incluyen polímeros que tienen sustituyentes ligados con éter, por ejemplo hidroxialquilalquilcelulosas (donde el grupo alquilo tiene con preferencia de 1 a 4 átomos de carbono) tales como hidroxipropilmetilcelulosa. Hidroxipropilmetilcelulosa es 2-hidroxipropil metil éter (referido a continuación como HPMC). En un éter no iónico soluble en agua de metilcelulosa que es insoluble en agua caliente. Cuando es utilizado extensivamente como un excipiente de comprimido de fármaco, HPMC está disponible en el comercio bajo varios nombres comerciales. Grados adecuados de HPMC incluyen un grado de baja viscosidad, tal como Methocel K100 de Dow Chemical, un grado de alta viscosidad, tal como Methocel K100M, y otros tipos tales como la serie Metolose 90SH de Shinetsu.

Se pueden utilizar materiales anfífilos así como excipientes aceptables farmacéuticamente para formulaciones de granulación de ingredientes terapéuticamente activos de acuerdo con la invención. El término "anfífilo" empleado aquí se refiere a una material que tiene tanto una porción hidrófoba que comprende, por ejemplo, grupos hidrocarburos alifáticos o aromáticos como también una porción hidrófila. Ejemplos adecuados de tales materiales anfífilos incluyen aquellos que tienen una porción derivada de un glicérido y una porción derivada de un éster de polietileno glicol. Por ejemplo, es conveniente utilizar glicéridos poliglicosilados como un excipiente de material anfífilo en la presente invención. La expresión "glicéridos poliglicosilados" como se utilizan aquí significa una mezcla de mono, di y triglicéridos como mono y diésteres de polietileno glicol (PEG) de ácidos grasos C₈-C₁₈ con un peso molecular con preferencia entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600, que incluyen, además, opcionalmente glicerol y/o PEG libre, cuyo valor de hidrófilo-lipófilo (HLB) está controlado por la longitud de la cadena del PEG y cuyo punto de fusión está controlado por la longitud de la cadena de los ácidos grasos, del PEG y de los grados de saturación de las cadenas grasas y, por lo tanto, del aceite de partida. De manera similar, la expresión "ácidos grasos de C₈-C₁₈" cuando se utiliza aquí designa mezclas en varias proporciones de ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico, cuando estos ácidos están

saturados, y los ácidos insaturados correspondientes. Como se conoce bien por el técnico en la materia. Las proporciones de estos ácidos grasos se pueden variar como una función de los aceites de partida. Ejemplos de estos últimos incluyen, pero no están limitados a glicéridos de C₈-C₁₈ poliglicolizados saturados, tales como los ésteres de glicérido de caprilato-caprato PEG-8 vendido por Gattefosse Corporation bajo el nombre comercial Labrasol; glicéridos caprílico/cápricos PEG-6 vendidos por Huls Aktiengesellschaft bajo el nombre comercial Softigen 767; glicéridos de maíz PEG-60 vendidos por Croda bajo el nombre comercial Crovol M-70; Ceteareth-20 vendido por Henkel Corporation bajo el nombre comercial Eumulgin B2; dietilenoglicol monoetilésteres vendidos por Gattefosse Corporation bajo el nombre comercial Transcutol; una mezcla de glicéridos poliglicosilados saturados de C₈-C₁₈ que tiene un punto de fusión dentro de un rango de aproximadamente 42-48°C y un HLB dentro de un rango de aproximadamente 8 a 16, tal como se vende por Gattefosse Corporation bajo los nombres comerciales Gelucire 48/09, Gelucire 44/14 y Gelucire 42/12; y mezclas de ellos en varias proporciones.

Otros excipientes opcionales que pueden estar presentes en la formulación biológicamente activa de gránulos fabricados de acuerdo con la presente invención incluyen aditivos tales como óxido de magnesio, tintes azo; pigmentos orgánicos e inorgánicos, tales como dióxido de titanio; absorbentes UV; estabilizantes; agentes enmascarantes del olor; antioxidantes tales como, por ejemplo, ascorbil palmitato, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y similares, y mezclas de ellos; conservantes, tales como por ejemplo sorbato de potasio, benzoato de sodio, ácido sórbico, propil galato, benzilalcohol, metil paraben, propil paraben y similares; agentes secuestrantes tales como ácido etileno-diamina tetraacético; agentes aromatizantes tales como vainilla natural; tampones tales como ácido cítrico o ácido acético; entendedores o agentes a granel tales como silicatos, tierra de diatomea, óxido de magnesio u óxido de aluminio; agentes de densificación tales como sales de magnesio; y mezclas de los mismos.

Cuando la formulación biológicamente activa está destinada para fabricar gránulos efervescentes, sería necesario incluir bicarbonato sódico y uno o más ácidos débiles, tales como ácido cítrico o ácido tartárico, que actúan como un liberador de dióxido de carbono. Tales gránulos efervescentes se pueden fabricar para la finalidad de comprimidos efervescentes, por ejemplo para limpiar dientes artificiales.

La selección de los excipientes óptimos y su proporción en los gránulos de formulación biológicamente activa de la presente invención depende, de una manera que es bien conocida por el técnico, de una serie de parámetros, tales como pero no limitados al ingrediente específico biológicamente activo que debe formularse, los requerimientos del usuario final de los gránulos, la carga (es decir, la proporción en peso) del ingrediente biológicamente activo en los gránulos y las características de liberación (en particular, cinética) del ingrediente biológicamente activo requerido (por ejemplo, fármaco).

El proceso de granulación húmeda continua y el aparato de acuerdo con la invención proporcionan, entre otras, las siguientes ventajas:

- mejora técnica y económica en las condiciones de realización de larga duración de la granulación húmeda, en particular para formulaciones de fármacos, composiciones farmacéuticas y productos alimenticios, evitando el bloqueo de la máquina, reduciendo el consumo de potencia, evitando temperaturas excesivas que podrían ser perjudiciales para el material en polvo, e incrementando el rendimiento total de la granulación, eliminando al mismo tiempo la etapa de selección húmeda requerida en un proceso de extrusión continuo,
- diseño de un equipo de granulación adecuado para varios materiales en polvo, que incluyen aquéllos que son difíciles de granular con otras técnicas disponibles, tales como detergentes, formulaciones de fármacos de todos los tipos y productos alimenticios, cuyo equipo es sencillo y económico de construcción y mantenimiento,
- una tecnología que es totalmente compatible con los Buenos Principios de Fabricación de la industria farmacéutica,
- preparación de fórmulas de fármacos que tienen una ocurrencia reducida de ciertos defectos, tales como pie de tiburón, y
- fabricación de gránulos de composiciones farmacéuticas o excipientes que, cuando se compactan en comprimidos, proporcionan propiedades de comprimidos, en particular resistencia mejorada a la tracción,

A la vista de las ventajas técnicas y económicas anteriores, la presente invención es útil y extremadamente valiosa para la industria farmacéutica, las industrias químicas, de detergentes y de minería, y para la industria de los productos alimenticios.

Los ejemplos siguientes se proporcionan solamente para fines de ilustración y no deberían interpretarse de ninguna manera como limitación del alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1 – aparato de granulación húmeda de tornillo gemelo

Una forma de realización preferida de un aparato de acuerdo con la invención para la granulación húmeda de un material en polvo se muestra en las figuras 1 y 2 adjuntas. Dicho aparato comprende un barril que tiene una carcasa que define una cámara de granulación para recibir el material en polvo y un líquido de granulación. Dicha cámara de granulación está prevista entre una primera parte superior (B) y una segunda parte inferior (B') de dicho barril. La cámara de granulación está abierta hacia el lado exterior de dicho barril a través de una abertura (9). La primera parte superior (B) del barril está provista con una primera entrada (1) conectada con dicha cámara de granulación para recibir dicho material en polvo y para suministrarlo a dicha cámara de granulación. La primera parte superior (B) del barril está provista con una segunda entrada (2) conectada con dicha cámara de granulación para recibir un líquido de granulación y para suministrarlo a dicha cámara de granulación. La primera parte superior (B) del barril está provista, además, con una serie de taladros (3) para recibir tornillos (no mostrados en las figuras) para fijar dicha primera parte superior (B) a la segunda parte inferior (B') a través de una serie de taladros (3') correspondientes en dicha segunda parte inferior (B'). Claramente, se podría utilizar cualquier medio de fijación similar para dicha fijación.

El aparato comprende, además, dos tornillos (S, S') accionados de forma giratoria, cada uno de los cuales está previsto en dicha cámara de granulación para hacer avanzar dicho material en polvo hacia el extremo de dicha cámara de granulación durante la granulación de dicho material en polvo con la ayuda de dicho líquido de granulación. El motor que acciona los dos tornillos (S, S') no se muestra en la figura. Cada uno de los dos tornillos (S, S') tiene una longitud total de 47,5 cm y un diámetro de 1,9 cm y comprende, en la dirección de avance del material en polvo:

- una primera zona de transporte (4) en su extremo trasero, que tiene una longitud de 20,9 cm,
- una primera zona de aglomeración (5) que comprende palas de mezcla y que tiene una longitud de 4,75 cm,
- una zona de transporte intermedia (6) que tiene una longitud de 6,65 cm,
- una segunda zona de aglomeración (7) que comprende palas de mezcla y que tiene una longitud de 2,85 cm, y
- una segunda zona de transporte (8) que tiene una longitud de 12,35 cm en el extremo delantero.

Como se muestra en la figura, la primera entrada (1) y una segunda entrada (2) del barril están posicionadas por encima de la primera zona de transporte (4) de los tornillos (S, S').

La abertura (9) de la cámara de granulación tiene una forma que ajusta estrechamente con las porciones terminales de los tornillos (S, S'), para descargar directamente el material granulado desde la cámara de granulación sin pasarlo a través de una sección restringida (tal como el troquel, el bloque de troquel y/o la pantalla de troquel de la técnica anterior) para someterlo a un gradiente de presión.

EJEMPLOS 2 y 3 – granulación húmeda con tornillo gemelo de un monohidrato de α -lactosa

El aparato de tornillo gemelo descrito en el ejemplo 1 fue utilizado para la granulación de monohidrato de α -lactosa (disponible en el comercio de DMV, Veghel, Países Bajos), que fue suministrado a la primera entrada (1) a través de una tolva de alimentación convencional. Durante la granulación, el volumen del polvo en la tolva de alimentación se mantuvo a un nivel constante (85-100 %) de la capacidad total del alimentador. Las tasas de alimentación de polvo y de líquido de granulación se determinaron antes de cada experimento pesando repetidas veces el polvo y la cantidad de líquido suministrada durante un periodo de 5 minutos. El líquido de granulación –agua pura (ejemplo 2) y/o una solución de polivinilpirrolidona acuosa (referida en adelante como PVP) disponible en el comercio de B.A.S.F (Ludwigshafen, Alemania) bajo el nombre comercial Kollidon® K30 (ejemplo 3) – fue bombeado a la primera zona de transporte (4) por medio de una bomba peristáltica (Watson Marlon, Cornwall, Reino Unido) a través de la segunda entrada (2).

El barril fue ajustado a una temperatura constante de 25°C y se seleccionaron los parámetros siguientes: una velocidad del tornillo de 250 rpm, una tasa total de entrada de 5,6 kg.h⁻¹ y una concentración del agua (peso/peso) de 8,5 % (ejemplo 2) y 7,5% (ejemplo 3) para formulaciones sin PVP (ejemplo 2) y con 2,5 % (peso/peso) de PVP (ejemplo 2), respectivamente. Todas las concentraciones de agua se basaban en la masa de gránulos húmedos, mientras que la concentración de PVP se basaba en peso en seco.

Se recogieron gránulos a los 10 minutos después de iniciado el proceso con el fin de permitir que el sistema se equilibrara. Los gránulos se secaron al horno a 25°C durante 20 horas y se cribaron en seco en primer lugar a través de un tamiz de 1400 μ m y en segundo lugar a través de un tamiz de 1.000 μ m. La distribución del tamaño de las partículas de la fracción de gránulos secos por debajo de 1.400 μ m ($F_{<1400 \mu m}$) se determinó utilizando difracción por

láser (aparato Master Sizer disponible en el comercio de Malvern, Reino Unido) después de la suspensión de las partículas en el aire. El diámetro del volumen (d_v) se utilizó para calcular las fracciones $F_{<250 \mu m}$, $F_{250 - 1000 \mu m}$ y $F_{>1000 \mu m}$. El análisis se realizó a la presión mínima del aire (0,4 bares) con el fin de evitar la desaglomeración y/o desintegración de los gránulos durante el ensayo. El rendimiento del proceso de granulación (Y1) se calculó como $F_{<1400 \mu m}(\%) \times F_{250 - 1000 \mu m}(\%)/100$, donde $F_{250 - 1000 \mu m}$ es la fracción de gránulos entre 250 y 1000 μm . La fracción de gránulos que tiene un tamaño de partículas por encima de 1.000 μm ($F_{>1000 \mu m}$) fue molida en seco por medio de un granulador oscilante convencional y la distribución del tamaño de las partículas de los gránulos molidos en seco resultante se determinó utilizando la misma tecnología de difracción láser como anteriormente. El rendimiento después del molino en seco (Y2 (después de molar la fracción de gránulos $> 1000 \mu m$) se calculó como $F_{<1000 \mu m}(\%) \times F_{250 - 1000 \mu m}(\%)/100$. El rendimiento total de la granulación se calculó entonces como $Y = Y1 + Y2$.

La Tabla 1 siguiente indica el valor medio y la desviación estándar de la friabilidad de los gránulos (expresada como un porcentaje) y el valor medio del rendimiento total de la granulación Y (expresado como porcentaje), en función del líquido de granulación utilizado.

La friabilidad de los gránulos se determinó en un dispositivo de friabilidad (PTFE, disponible en el comercio de Pharma Test, Hainburh, Alemania) a una velocidad de 25 rpm durante 10 minutos, sometiendo 10 g (I_{wt}) de la fracción de gránulos $\times F_{250 - 1000 \mu m}$ junto con 200 perlas de vidrio (que tienen un diámetro medio de 4 mm) a choques de caída. Posteriormente se retiraron las perlas de vidrio y se determinó el peso de los gránulos retenidos sobre un tamiz de 250 μm (F_{wt}) después de vibración durante 5 minutos (utilizando un vibrador Retsch VE 1000; Alemania) a una amplitud de 2 mm. La friabilidad (expresada como porcentaje) se calculó de la siguiente manera:

$$f = (I_{wt} - F_{wt} / I_{wt}) \times 100.$$

EJEMPLOS 4 y 5 – comprimidos obtenidos a partir de gránulos de monohidrato de α -lactosa

Poblaciones de gránulos ($F_{250-710 \mu m}$) preparadas de acuerdo con los ejemplos 2 y 3 se mezclaron con 0,5 % (peso/peso) de estearato de magnesio ($<90 \mu m$) (disponible en el comercio de BUFA, Bruselas, Bélgica) en una mezcladora Turbula (disponible en el comercio de W.A. Bachofen, Basilea, Suiza) durante 1 minuto. Se prepararon comprimidos (250 mg) utilizando una máquina de compresión excéntrica (disponible en el comercio de Korsch EKO, Berlín, Alemania) equipada con una estampa plana de doble cara de 9 mm de una fuerza de compresión de 10 kN por comprimido. La dureza, espesor y diámetro de los comprimidos ($n = 6$) se determinaron (de acuerdo con un PBT 311 Pharma Test, Hainburg, Alemania) después de un periodo de almacenamiento de 24 horas a 25°C y 60 % de humedad ambiente. La resistencia a la tracción T de los comprimidos (expresada en MPa) se calculó utilizando la ecuación descrita por Fell y Newton (1968): $T = 2F/\pi \cdot d \cdot t$, en la que F, d y t designan la fuerza de aplastamiento diametral, el diámetro del comprimido y el espesor del comprimido, respectivamente.

La Tabla 1 siguiente indica el valor medio y la desviación estándar de la resistencia a tracción del comprimido T (expresada en MPa).

Tabla 1

EJEMPLO	Friabilidad (%)	Rendimiento Y (%)	Resistencia a la tracción (MPa)
2	$21 \pm 3,5$	80	n.a.
3	$12 \pm 2,6$	78	n.a.
4	n.a.	n.a.	$0,80 \pm 0,08$
5	n.a.	n.a.	$1,21 \pm 0,05$

EJEMPLOS 6 y 7 – granulación húmeda de paracetamol con tornillo gemelo

Se repitió el procedimiento experimental de los ejemplos 2 y 3, excepto que el monohidrato de α -lactosa fue sustituido por paracetamol y se utilizó una concentración de agua (peso/peso) de 8,5 % (ejemplo 6) y 7,5 % (ejemplo 7) para formulaciones sin PVP (ejemplo 6) y con 2,5 % (peso/peso) de PVP (ejemplo 7), respectivamente. La tabla 2 siguiente indica el valor medio y la desviación estándar de la friabilidad de los gránulos y el valor medio del rendimiento total de la granulación Y, ambos determinados como anteriormente y expresados como porcentajes, en función del líquido de granulación utilizado.

EJEMPLO 8 – comprimidos obtenidos a partir de gránulos de paracetamol

Se preparó una población de gránulos ($F_{250-710 \mu m}$) de acuerdo con el ejemplo 7 mezclados con excipientes y luego prensados en comprimidos en las mismas condiciones que en los ejemplos 4 y 5. La Tabla 2 siguiente indica el valor medio y la desviación estándar de la resistencia a la tracción de los comprimidos T (expresada en MPa).

5

Tabla 2

EJEMPLO	Friabilidad (%)	Rendimiento Y (%)	Resistencia a la tracción (MPa)
6	91	44	n.a.
7	27	50	n.a.
8	n.a.	n.a.	n.a.

EJEMPLO 9 – granulación húmeda de pienso animal con tornillo gemelo

Una formulación de pienso animal basada en azúcares, proteínas, lípidos y almidón fue granulada húmeda con 6 % en peso de agua como líquido de granulación, utilizando las condiciones del proceso del ejemplo 2. Se consiguió un rendimiento total de la granulación de 90 %, determinado como en el ejemplo 2.

10

EJEMPLOS 10 a 12 – granulación húmeda de cimetidina con tornillo gemelo

Se repitió el procedimiento experimental de los ejemplos 2 y 3, excepto que el monohidrato de α -lactosa fue sustituido por cimetidina y se utilizó una concentración de agua (peso/peso) de 8,5 % (ejemplo 10), 7,5 % (ejemplo 11) y 15,5 % (ejemplo 12) para formulaciones sin PVP (ejemplo 10), con 2,5 % en peso de PVP (ejemplo 10) y con 2,5 % en peso de PVP y 5 % en peso de un PVP reticulado, respectivamente. La Tabla 3 siguiente indica el valor medio y la desviación estándar de la friabilidad de los granos y el valor medio del rendimiento total de la granulación Y, ambos determinados como en el ejemplo 2 anterior y expresados como porcentajes, en función del líquido de granulación utilizado.

15

EJEMPLO 13 a 15 – comprimidos obtenidos a partir de gránulos de cimetidina

Poblaciones de gránulos ($F_{250-710 \mu m}$) preparadas de acuerdo con los ejemplos 10 a 12 se mezclaron con excipientes y luego se comprimieron en comprimidos en las mismas condiciones que en los ejemplos 4 y 5. La Tabla 3 siguiente indica el valor medio y la desviación estándar de la resistencia a la tracción del comprimido T (expresada en MPa).

20

Tabla 3

EJEMPLO	Friabilidad (%)	Rendimiento Y (%)	Resistencia a la tracción (MPa)
10	27	60	n.a.
11	16	66	n.a.
12	27	62	n.a.
13	n.a.	n.a.	1,41
14	n.a.	n.a.	1,42
15	n.a.	n.a.	1,93

25

REIVINDICACIONES

1.- Un aparato para la granulación húmeda continua de un material en polvo, que consta esencialmente de:

- 5 - un barril que tiene una cámara de granulación prevista entre una primera parte superior (B) y una segunda parte superior (B') de dicho barril, estando provista dicha primera parte superior (B) con al menos una primera entrada (1) conectada con dicha cámara de granulación para recibir dicho material en polvo y para suministrarlo a dicha cámara de granulación y con al menos una segunda entrada (2) conectada con dicha cámara de granulación para recibir un líquido de granulación y para suministrarlo a dicha cámara de granulación, teniendo dicha cámara de granulación una abertura (9) para descargar gránulos desde dicho barril,
- 10 - al menos un medio de transporte (S) accionado de forma continua previsto en dicha cámara de granulación para hacer avanzar dicho material en polvo hacia el extremo de dicha cámara de granulación, mientras se granula dicho material en polvo con la ayuda de dicho líquido de granulación, comprendiendo cada uno de dichos medios de transporte (S) al menos una primera zona de transporte (4) en su extremo trasero y opcionalmente una o más zonas de transporte adicionales (6), una zona de aglomeración (5) aguas abajo de la primera zona de transporte (4) y opcionalmente una o más zonas de aglomeración adicionales (7), y
- 15 una segunda zona de transporte (8) en su extremo delantero, estando posicionada cada zona de aglomeración (5, 7) entre dos zonas de transporte (4, 6, 8) y contribuyendo a hacer avanzar el material en polvo, estando posicionadas dicha al menos una primera entrada (1) y dicha al menos una segunda entrada (2) del barril por encima de la al menos una primera zona de transporte (4) de cada uno de al menos un medio de transporte (S), estando dicha al menos una segunda entrada (2) separada de dicha al menos una primera entrada (1) y estando posicionada dicha al menos una segunda entrada (2) entre dicha al menos una primera entrada (1) y la zona de aglomeración (5) aguas abajo de la primera zona de transporte (4),
- 20

25 en el que dicha abertura (9) tiene una forma que se ajusta ligeramente con la porción terminal de dicho al menos un medio de transporte (S) para descargar directamente dichos gránulos desde la cámara de granulación sin desarrollar un gradiente de presión en la salida de la cámara de granulación. La segunda zona de transporte (8) es una zona de formación de gránulos.

2.- Un aparato de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dichos medios de transporte (S) son un tornillo gemelo.

30 3.- Un aparato de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la relación entre la longitud y el diámetro de cada tornillo está dentro de un rango de 15 a 60.

4.- Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque las longitudes acumulativas de las zonas de aglomeración (5, 7) representan desde el 8 % hasta el 30 % de la longitud de los medios de transporte (S).

35 5.- Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque las dimensiones respectivas de la primera entrada (1) para recibir el material en polvo y de la segunda entrada (2) para recibir el líquido de granulación son tales que la relación en peso del líquido de granulación con respecto al material en polvo no está por encima de 16:100.

40 6.- Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque las dimensiones respectivas de la primera entrada (1) para recibir el material en polvo y de la segunda entrada (2) para recibir el líquido de granulación son tales que la relación en peso del líquido de granulación con respecto al material en polvo no es inferior a 2:100.

7.- Un proceso de granulación húmeda continua de un material en polvo, que comprende las etapas de:

- (a) alimentar un material en polvo a una primera zona de transporte (4) de al menos un medio de transporte accionado de forma continua,
- 45 (b) alimentar un líquido de granulación a dicha primera zona de transporte (4) de al menos un medio de transporte accionado de forma continua,
- (c) hacer avanzar continuamente dicho material en polvo y dicho líquido de granulación desde dicha primera zona de transporte (4) hasta una zona de aglomeración (5) de dicho al menos un medio de transporte accionado de forma continua aguas abajo de dicha primera zona de transporte (4) para aglomerar dicho material en polvo húmedo, contribuyendo también dicha zona de aglomeración (5) a hacer avanzar el material en polvo,
- 50 (d) transportar dicho material aglomerado desde dicha zona de aglomeración (5) hasta una segunda zona de transporte (8) de dicho al menos un medio de transporte accionado de forma continua aguas abajo de dicha

zona de aglomeración (5) para producir gránulos, y

- (e) descargar directamente dichos gránulos desde dicha segunda zona de transporte (8) de dicho al menos un medio de transporte accionado de forma continua sin someter dichos gránulos a ningún gradiente de presión.

- 5 8.- Un proceso de granulación húmeda continua de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende, además, la etapa de hacer avanzar continuamente dicho material aglomerado desde dicha zona de aglomeración (5) hasta dicha segunda zona de transporte (8) de dicho al menos un medio de transporte accionado de forma continua a través de una o más combinaciones de una zona de transporte intermedia adicional (6) seguida por una zona de aglomeración intermedia adicional (7).
- 10 9.- Un proceso de granulación húmeda continua de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque dicho al menos un medio de transporte accionado de forma continua es un tornillo gemelo.
10.- Un proceso de granulación húmeda continua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque el tiempo de residencia de dicho material en polvo en dicho al menos un medio de transporte accionado de forma continua está en el intervalo de 5 segundos a 180 segundos.
- 15 11.- Un proceso de granulación húmeda continua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado porque dicho material en polvo contiene un ingrediente biológicamente activo.
12.- Un proceso de granulación húmeda continua de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque dicho ingrediente biológicamente activo es un fármaco mal soluble que pertenece a la Clase II o a la Clase IV del sistema de Clasificación Farmacéutica.
- 20 13.- Un proceso de granulación húmeda continua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, caracterizado porque dicho material en polvo está seleccionado de productos alimenticios, catalizadores, productos químicos, fertilizantes, detergentes y materiales minerales.
14.- Un proceso de granulación húmeda continua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, caracterizado porque la cantidad de dicho líquido de granulación va desde 2 % hasta 16 % en peso del material en polvo.
- 25 15.- Un proceso de granulación húmeda continua de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, caracterizado porque comprende, además, una etapa de secado del gránulo (f) y/o una etapa de trituración seca del gránulo siguiente a dicha etapa de descarga (e).

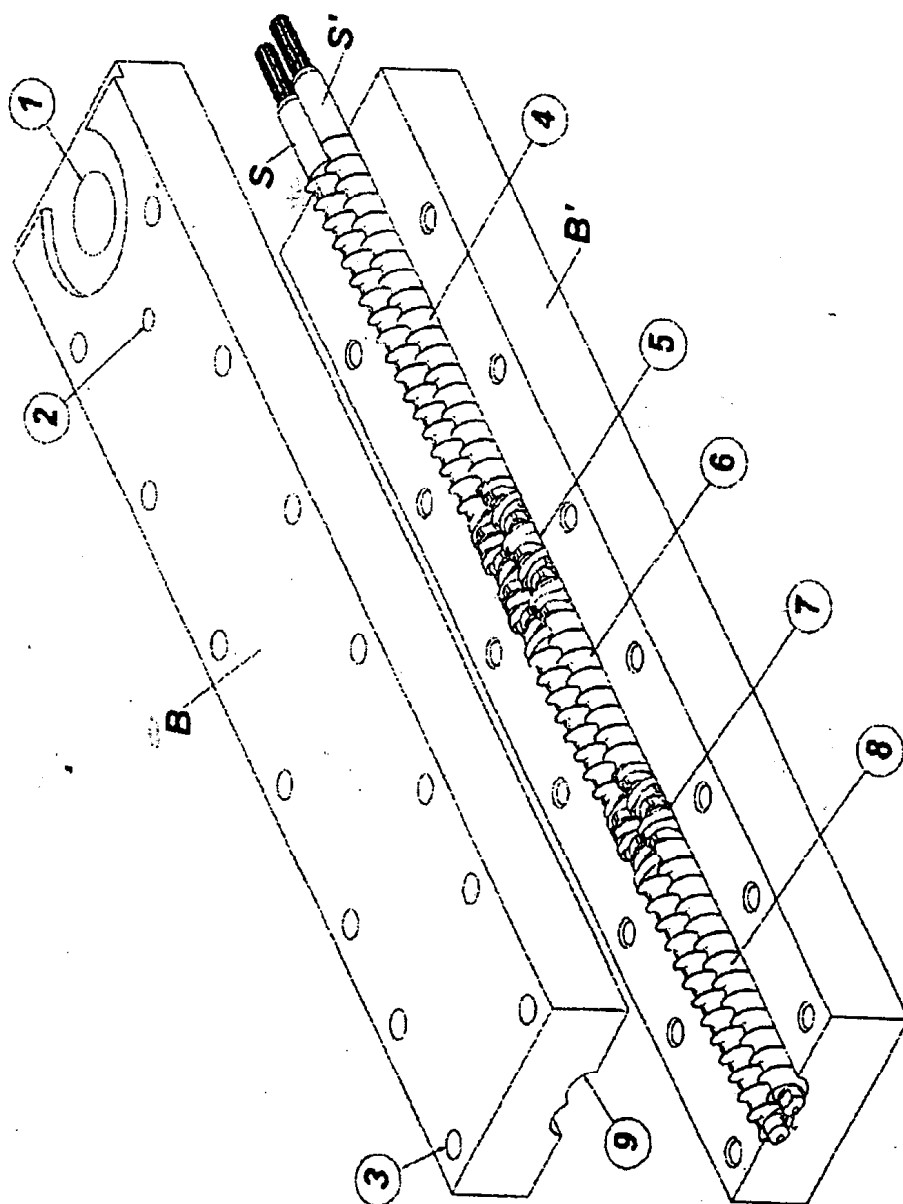


Figura 1

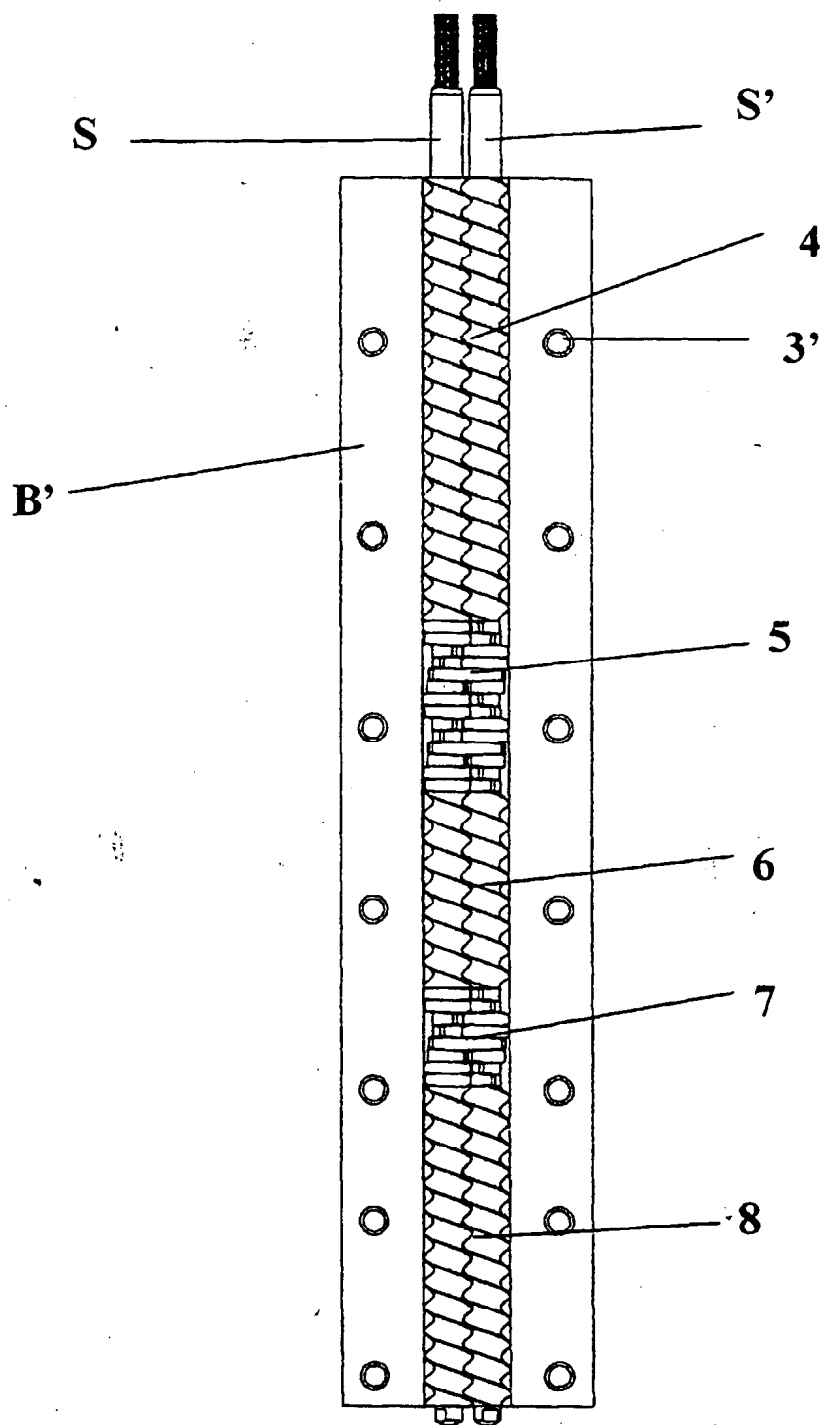


Figura 2