

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 433**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

B01J 2/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2006 E 06776684 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1915135**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de partículas esféricas a partir de una sustancia farmacéutica**

30 Prioridad:

09.08.2005 DE 102005037630

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.09.2013

73 Titular/es:

**GLATT GMBH (100.0%)
WERNER-GLATT-STRASSE 1
79589 BINZEN, DE**

72 Inventor/es:

**JACOB, MICHAEL;
GRAVE, ANNETTE y
NOWAK, REINHARD**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 422 433 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de partículas esféricas a partir de una sustancia farmacéutica

Campo de la invención

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de partículas a partir de una masa fundida, a las propias partículas así como a su uso. Las partículas se forman por sustancias farmacéuticas (fármacos y/o coadyuvantes).

Antecedentes de la invención

Las formas finamente divididas de sustancias farmacéuticas, tales como polvos finos, tienen con frecuencia desventajas técnicas de tratamiento. Para evitar tales desventajas con frecuencia se proporcionan partículas más grandes (granulados).

10 Tales partículas de sustancias farmacéuticas pueden usarse para la preparación de formas de administración, comprimiéndose éstas por ejemplo solas o junto con otros componentes para dar comprimidos. Las partículas que contienen fármacos pueden introducirse además en cápsulas o pueden usarse en forma de un polvo para una suspensión o disolución.

15 Para la preparación de partículas se conocen una serie de procedimientos. En una parte del procedimiento se usan disolventes. Esto es desventajoso, dado que los disolventes deben eliminarse de nuevo en el transcurso del procedimiento. También las bajas cantidades de disolvente que quedan pueden influir negativamente en la calidad del producto. Los disolventes orgánicos son indeseados además bajo el punto de vista de la seguridad en el trabajo y del medioambiente.

20 Como alternativa se conocen granulados por solidificación de masa fundida (granulados de masa fundida). Se preparan éstos mediante fusión y solidificación ultrarrápida, mediante vertido y trituración o mediante solidificación por pulverización en torres de pulverización. Estos procedimientos conocidos tienen sin embargo inconvenientes.

25 Los procedimientos en los que se tritura una masa fundida solidificada son muy costosos, dado que requieren por separado etapas de fusión, solidificación y trituración para las que se necesitan respectivamente dispositivos de distinto tipo. Además es muy difícil obtener un material en forma de partículas con una distribución de tamaño de partícula. Además, las partículas obtenidas mediante trituración están conformadas de manera no homogénea, lo que dificulta la manipulación posterior.

30 También la preparación de un granulado de masa fundida mediante solidificación de una masa fundida en una torre de pulverización tiene desventajas. Normalmente se forma una proporción relativamente grande de material con tamaño de partícula indeseado que debe separarse y fundirse de nuevo. Las partículas obtenidas no son por regla general uniformemente esféricas, lo que influye negativamente en sus propiedades de manipulación.

35 Un procedimiento del tipo mencionado en último lugar se describe en el documento EP 0 362 731. Para la realización del procedimiento se pulveriza una masa fundida de principio activo farmacéutico en una torre de enfriamiento por pulverización para preparar partículas de principio activo farmacéutico. A modo de ejemplo se usa ibuprofeno como principio activo. Las partículas se obtienen mediante enfriamiento de gotas de una masa fundida que se pulveriza en una torre de enfriamiento por pulverización en presencia de gérmenes de cristalización y se lleva a contacto con un gas de refrigeración. Del polvo formado se separan las partículas deseadas con ayuda de un tamiz.

La preparación de partículas de fármaco, especialmente de partículas de ibuprofeno, así como su uso para la preparación de determinadas formas de administración es también objeto de una serie de otras patentes y solicitudes de patentes.

40 El documento EP 0 362 728 A2 se refiere a un procedimiento para la obtención de ibuprofeno para la preparación de comprimidos directa. A este respecto se solidifica una masa fundida de ibuprofeno en un aparato de enfriamiento por contacto y a continuación se tritura. Dado que la preparación de las partículas se realiza en dos etapas, el procedimiento

es muy costoso. Además, las partículas están conformadas de manera no homogénea mediante el procedimiento de trituración.

5 El documento US 6 322 816 se refiere a preparados analgésicos con liberación rápida de principios activos. Como principio activo se tiene en consideración en particular ibuprofeno. El principio activo se encuentra en una matriz de adyuvante especial.

10 El documento US 2003/0203026 se refiere a agentes terapéuticos, en particular un comprimido prensado. En éste está contenido un componente granular que contiene una multiplicidad de granos de masa fundida solidificados de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que tiene un punto de fusión en el intervalo de 30 a 200°C y un agente de disgregación distribuido uniformemente en éste. El ibuprofeno es un principio activo preferente. La masa fundida puede solidificarse mediante enfriamiento y entonces puede triturarse. Como alternativa puede pulverizarse la masa fundida a través de una boquilla para permitir una solidificación del material que se recoge entonces.

El documento US 2005/0003000 se refiere a un procedimiento para la formación de partículas sólidas de ibuprofeno, añadiéndose aditivos a una disolución de ibuprofeno que se eliminan más tarde de nuevo.

15 El documento WO 02/07706 se refiere a un procedimiento para el revestimiento de partículas sólidas, por ejemplo partículas de ibuprofeno. El documento no se ocupa de la preparación de estas partículas usadas como material de partida.

El documento WO 94/10993 se refiere a formulaciones farmacéuticas de ibuprofeno. Se describe entre otras cosas la preparación de una forma de administración particular, estando prevista la adición de una disolución acuosa de un aglutinante a ibuprofeno.

20 El documento US 5 320 855 se refiere a comprimidos masticables que se preparan a partir de granos pequeños de un medicamento. Los granos pequeños se preparan a su vez mediante rotogranulación de una mezcla de un fármaco, tal como ibuprofeno, y coadyuvantes y se dotan de determinados revestimientos.

25 El documento EP 0 290 168 se refiere a un comprimido de ibuprofeno con liberación retardada. Está prevista en particular una matriz que contiene ibuprofeno que se obtiene mediante granulación de ibuprofeno en mezcla con coadyuvantes en forma de polvo usando una determinada disolución como líquido de granulación.

30 El documento EP 0 241 126 se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende granos que están compuestos esencialmente de un agregado de cristales de ibuprofeno. Generalmente, el procedimiento comprende la compactación de ibuprofeno cristalino para producir una agregación del ibuprofeno cristalino con la formación de un material de agregado, la trituración del material de agregado y la selección de granos con el tamaño deseado. Por ejemplo puede empaparse con un disolvente para la preparación de ibuprofeno cristalino. Se realiza entonces una extrusión. Los granos obtenidos a este respecto se secan.

El documento EP 0 230 322 se refiere a una composición farmacéutica con liberación retardada del principio activo. A este respecto se usan ésteres de azúcar de ácidos grasos de peso molecular superior. El procedimiento de preparación comprende el mezclado y la granulación de componentes.

35 El documento EP 0 250 648 se refiere a un preparado farmacéutico para la liberación retardada de ibuprofeno. El preparado se encuentra en forma de comprimidos que contienen el principio activo en microesferas. La preparación se realiza mezclándose el ibuprofeno y un aglutinante para dar una mezcla homogénea y humedeciéndose con agua. Mediante extrusión se conforma la mezcla entonces para obtener microesferas, de las que se preparan finalmente los comprimidos.

40 El documento WO 96/31197 se refiere a mezclas homogéneas de fármacos de bajo punto de fusión y aditivos para la liberación controlada. Un procedimiento para la preparación de una formulación de este tipo comprende la fusión de un fármaco y de un aditivo a una temperatura inferior a 150°C, el mezclado del fármaco y del aditivo con la formación de una mezcla homogénea así como finalmente el curado de la mezcla homogénea con la formación de un material compuesto de fármaco-aditivo. Está previsto introducir la masa fundida en cápsulas, donde se cura entonces con enfriamiento.

45

5 El estado de la técnica contiene adicionalmente propuestas para generar granulados usando aparatos de lecho de chorro. Así se conoce por el documento DE 103 22 062 A1 preparar granulados de materiales de distinto tipo mediante aplicación de líquidos en una corriente de partículas sólidas de un aparato de lecho de chorro. La solicitud mencionada no se sin embargo ni de las particularidades de las sustancias farmacéuticas ni de las condiciones que deben tenerse en cuenta en la preparación de partículas a partir de una masa fundida.

El documento DE 100 04 939 C1 se refiere a un dispositivo de flujo de gas controlable para aparatos de lecho de chorro. El documento no se ocupa de la preparación de granulados de masa fundida.

10 El documento WO 2004/108911 A2 se refiere a procedimientos de preparación para granulados enzimáticos así como granulados de este tipo. Para la preparación se usa un aparato de lecho de chorro. La solicitud no se ocupa de granulados de masa fundida.

15 En el documento EP0362731 se somete la masa fundida de principio activo farmacéutico (ibuprofeno) más tarde a enfriamiento por pulverización, de manera que se producen partículas de principio activo. Entonces se comprimen las partículas para dar comprimidos. El documento US4086346 da a conocer un procedimiento para la preparación de granulados esféricos de fenacetina en el procedimiento de pulverización de masa fundida, endureciéndose las partículas de fenacetina mediante flujo de gas inerte (aire, nitrógeno, dióxido de carbono). En el documento US3231413 se informa de un procedimiento de granulación de material líquido (mediante fusión) para obtener partículas de 2 milímetros de diámetro como consecuencia de pulverizar y llevar material de partida a una fase fluidizada. El documento US4092089 presenta un aparato para la pulverización de fenacetina fundida.

Objetivos y breve descripción de la invención

20 Un objetivo de la presente invención consiste en indicar un procedimiento con el que puedan prepararse preferentemente partículas esféricas de sustancias farmacéuticas (fármacos y/o coadyuvantes) a partir de una masa fundida. A este respecto deben poder evitarse los inconvenientes de procedimientos convencionales. Otro objetivo consiste en proporcionar preferentemente partículas esféricas así como colectivos de tales partículas y posibilitar su uso para la preparación de formas de administración farmacéuticas.

25 De acuerdo con la invención se estableció que la estructura de partículas esencialmente esféricas a partir de gotas individuales de una masa fundida es posible cuando las gotas se dirigen con ayuda de un gas de procedimiento templado de manera adecuada de modo que pueden entrar en contacto las partículas de masa fundida ya solidificada de nuevo con gotas. A diferencia de la preparación de partículas a partir de una masa fundida en una torre de pulverización convencional se guían en círculo las partículas que se forman en un espacio de procedimiento adecuado hasta que
30 hayan alcanzado el tamaño deseado mediante adiciones repetidas de gotas de la masa fundida.

De manera correspondiente a esto se proporciona de acuerdo con la invención un procedimiento para la preparación de partículas con una proporción de longitud-anchura inferior a 1,4, tal como se describe en la reivindicación 1, a partir de una sustancia farmacéutica, que comprende las siguiente etapas:

- 35 (a) proporcionar una masa fundida de la sustancia farmacéutica;
 (b) generar gotas de la masa fundida mediante rociado en un espacio de procedimiento;
 (c) pasar repetidamente partículas sólidas por gotas rociadas en el espacio de procedimiento con ayuda de un chorro de gas de procedimiento dirigido de manera definida, cuya temperatura está determinada dependiendo del punto de solidificación de la masa fundida, de modo que al menos una parte de las gotas entre en contacto con partículas y solidifique en éstas;
 40 (d) extraer partículas del espacio de procedimiento dependiendo del tamaño de partícula.

De acuerdo con la invención se proporcionan también partículas a partir de una sustancia farmacéutica, presentando las partículas un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 3 mm y una proporción de longitud-anchura inferior a 1,4 (y tal como se describe además en la reivindicación 1) y preparándose a partir de una masa fundida de la sustancia farmacéutica.

Breve descripción de la figura

45 La invención se explica en más detalle a continuación con referencia a una figura. En esta figura se representa esquemáticamente una instalación para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A continuación se explican algunos términos técnicos que se usan en la descripción y en las reivindicaciones.

5 Una masa fundida se genera mediante fusión de una sustancia con calentamiento hasta una temperatura que se encuentra normalmente en el intervalo de 30°C a 300°C. Preferentemente se obtiene la masa fundida mediante fusión completa de una sustancia o mezcla de sustancia, de modo que exista una fase homogénea. Como alternativa pueden estar dispersas sustancias sólidas en la masa fundida. Siempre que no se indique lo contrario, el término masa fundida se entiende en el presente documento en este sentido amplio.

10 La expresión "sustancia farmacéutica" debe designar fármacos, coadyuvantes farmacéuticos así como mezclas de tales componentes. De acuerdo con una forma de realización preferente se trata en caso de la sustancia farmacéutica de un fármaco.

15 Dado que de acuerdo con la invención deben prepararse partículas a partir de sustancias farmacéuticas mediante granulación por fusión, se requiere adicionalmente que puedan fundirse las sustancias sin disgregación esencial, es decir sin perjuicio de su uso farmacéutico. Las sustancias que están sujetas en la fusión a una disgregación no pueden procesarse de acuerdo con la invención, siempre que no pueda disminuirse el punto de fusión mediante adiciones adecuadas de modo que sean posibles la fusión y el procesamiento. El experto puede determinar mediante pruebas si tras la fusión y solidificación se proporciona aún una calidad suficiente. Las pruebas para garantizar la calidad de numerosas sustancias farmacéuticas están establecidas en las correspondientes farmacopeas.

20 Ciertos ejemplos de fármacos que pueden procesarse mediante granulación por fusión son divalproex sódico, ibuprofeno, ramiprilo, dibencilina, tetranitrato de eritritilo, dinitrato de isosorbida, metosuximida, ketoprofeno, gemfibrozilo, clorhidrato de paroxetina y maleato de trimipramina. Un fármaco preferente de acuerdo con la invención es ibuprofeno.

Ciertos ejemplos de coadyuvantes farmacéuticos son aglutinantes de bajo punto de fusión, por ejemplo gelatina y endurecedores, así como polímeros insolubles de bajo punto de fusión.

25 De acuerdo con la invención, una partícula se designa esférica cuando la proporción de longitud-anchura (es decir la proporción de la longitud (dimensión más grande) de la partícula, dividida entre la anchura (dimensión más pequeña), que se determina en un ángulo de 90° con respecto a la longitud) asciende a menos de 1,4. Preferentemente, la proporción de longitud-anchura de una partícula esférica asciende a menos de 1,3, más preferentemente a menos de 1,2, aún más preferentemente a menos de 1,1 y en particular a menos de 1,05.

30 Las partículas están caracterizadas además por su tamaño. La distribución del tamaño de partícula puede determinarse mediante análisis de cribado. Siempre que no se indique lo contrario, se refiere el tamaño de partícula al promedio en peso.

35 Es objeto de la presente invención también un producto que comprende una multiplicidad de partículas. Un producto de este tipo comprende un colectivo de partículas, normalmente 50 o más, preferentemente 100 o más partículas. Un producto de acuerdo con la invención comprende predominantemente partículas que cumplen los criterios de particular de acuerdo con la invención. Preferentemente, al menos el 90%, en particular al menos el 95% y de manera muy especialmente preferente al menos el 98% de las partículas presentan una proporción de longitud-anchura inferior a 1,4, preferentemente inferior a 1,3, más preferentemente inferior a 1,2, aún más preferentemente inferior a 1,1 y en particular inferior a 1,05.

40 De acuerdo con la invención se usa un chorro de gas de procedimiento para pasar partículas sólidas repetidamente por gotas rociadas. En caso del gas de procedimiento puede tratarse por ejemplo de aire o un gas inerte, tal como nitrógeno, dióxido de carbono o un gas noble.

Formas de realización preferentes

- 5 Tal como se ha explicado ya, se determinó de acuerdo con la invención que es posible preparar partículas esféricas a partir de gotas individuales de una masa fundida. Las partículas presentan preferentemente una estructura compacta. Adicionalmente se prefiere cuando las partículas tienen una estructura de superficie homogénea. A este respecto es esencial que se posibilite la estructura de partículas esféricas, poniendo en contacto partículas dispuestas o formadas a partir de la masa fundida repetidamente con gotas de la masa fundida, de modo que puedan estructurarse partículas esféricas de un tamaño deseado. Para ello se desplazan las partículas dentro de un espacio de procedimiento con ayuda de un chorro de gas de procedimiento dirigido de manera definida. Las partículas que hayan alcanzado un tamaño deseado pueden abandonar el espacio de procedimiento.
- 10 El chorro de gas de procedimiento es esencial tanto para el transporte de sustancias como para el transporte de calor. De acuerdo con la invención, mediante selección de la temperatura del chorro de gas de procedimiento dependiendo del punto de solidificación de la masa fundida se consigue que se produzca un contacto de las gotas rociadas con partículas ya solidificadas con formación de partículas en gran parte esféricas. En particular se proporcionan condiciones de temperatura en el espacio de procedimiento tales que se retrasa la solidificación suficientemente para posibilitar una humectación de las partículas ya sólidas con las gotas rociadas de la masa fundida y la formación de estructuras esféricas. Por otro lado se evita en gran parte de acuerdo con la invención que las partículas entren en contacto y se adhieran con una superficie líquida entre sí.
- 15 Correspondientemente, el chorro de gas de procedimiento presenta una temperatura que se encuentra por debajo del producto de solidificación de la masa fundida. Por otro lado, la temperatura del chorro de gas de procedimiento no debe permitir ninguna solidificación inmediata de gotas que se rocían en el espacio de procedimiento. Preferentemente, la temperatura del chorro de gas de procedimiento se encuentra de 10°C a 40°C por debajo del punto de solidificación de la masa fundida.
- 20 De acuerdo con la invención se prefiere poner en contacto entre sí gotas de la masa fundida y partículas sólidas en un lecho de chorro. Por lecho de chorro se entiende que las partículas sólidas completamente fluidizadas se encuentran en un flujo de partículas sólidas temporalmente estable cerrado. El lecho de chorro se genera con ayuda del chorro de gas de procedimiento dirigido de manera definida. Dentro del lecho de chorro han de diferenciarse tres estados o zonas de fluidificación. En una primera zona o zona de expulsión se realiza la aceleración de las partículas sólidas con la acción del chorro de gas de procedimiento dirigido de manera definida, desplazándose las partículas en esta zona en la dirección de flujo del chorro de gas de procedimiento. Normalmente se dirige el chorro de gas de procedimiento perpendicularmente hacia arriba. Correspondientemente predomina en la zona de expulsión del lecho de chorro un flujo dirigido perpendicularmente hacia arriba. En una siguiente segunda zona o zona de surtidor, las partículas modifican su dirección de flujo. Predomina un flujo transversal. Finalmente las partículas acceden a una tercera zona o zona de retorno. Allí las partículas presentan entonces un movimiento dirigido opuestamente, hasta que finalmente llegan de nuevo a la influencia del flujo de gas dirigido de manera definida y se acarrearán por éste de nuevo a la primera zona. En la zona de retorno se desplazan las partículas normalmente bajo la influencia de la fuerza de gravedad.
- 25 30 35 La pulverización por chorro de la masa fundida puede realizarse mediante boquillas de dos o varios componentes. Adicionalmente es posible producir la pulverización mediante boquillas de presión. Como alternativa puede realizarse una formación de gotas mediante atomizador giratorio, cortador de chorro, separador de gotas ultrasónico y otros dispositivos conocidos por el experto.
- 40 De acuerdo con la invención es posible mediante rociado de gotas de una masa fundida en el espacio de procedimiento y dejando solidificar estas gotas formar gérmenes de partículas sólidas que se lleven a contacto entonces con otras gotas para formar partículas del tamaño deseado. Como alternativa o adicionalmente pueden alimentarse durante el procedimiento partículas sólidas desde fuera. Por ejemplo pueden reconducirse partículas demasiado pequeñas extraídas del procedimiento al espacio de procedimiento como material germinativo. Igualmente pueden triturarse partículas demasiado grandes extraídas del procedimiento o aglomerados de partículas mediante una unidad de trituración cualquiera y reconducirlas al espacio de procedimiento como material germinativo. También es posible alimentar partículas de composiciones distintas a la de la masa fundida. De esta manera es posible una incrustación en fundido de las partículas alimentadas.
- 45 50 Las partículas formadas según el procedimiento de acuerdo con la invención se extraen del espacio de procedimiento. La descarga de material del producto acabado del espacio de procedimiento o un transporte de material a otro espacio de procedimiento posconectado puede realizarse en la zona del paso del flujo transversal al flujo de partículas sólidas dirigido hacia abajo. De acuerdo con una forma de realización no se clasifican las partículas descargadas del espacio de

procedimiento. De acuerdo con otra forma de realización se extraen las partículas descargadas del espacio de procedimiento clasificadas mediante uno o varios aparatos de selección.

5 El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse por ejemplo con ayuda de un dispositivo, tal como se describe en el documento DE 103 22 062 A1. El contenido de esta solicitud se convierte por referencia en el objeto de la presente solicitud.

Preferentemente se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención usando un dispositivo, tal como se muestra en la figura adjunta. Esto se explica en más detalle a continuación.

10 La cantidad de gas de procedimiento 10 (por regla general aire caliente) necesaria para la solidificación de las partículas que van a prepararse se alimenta a una cámara de aire entrante 17 con sección transversal rectangular 9 y paredes laterales limitantes 5. En la cámara de aire entrante 17 se distribuye el gas de procedimiento 10 y entra a través de aberturas de hendidura 1 en el espacio de procedimiento 8 en forma de chorros de gas 2. El flujo de gas de procedimiento que entra preferentemente de manera horizontal en la hendidura 1 se desvía mediante la pieza desviadora 3 preferentemente hacia arriba hacia el espacio de procedimiento 8 y fluye como un tipo de chorro libre hacia el interior del aparato. Además puede ampliarse la sección transversal del aparato opcionalmente en la zona de expansión 14, de modo que se reduce constantemente la velocidad del flujo de gas de procedimiento hacia arriba. El gas abandona el aparato como gas de escape 11 por encima de la zona de expansión 14 por medio de la parte de aire de salida 19, en la que puede integrarse opcionalmente un sistema de despolvoreamiento (por ejemplo patrones de filtro o elemento de filtro textiles).

20 En el espacio de procedimiento 8 se encuentra una cantidad de partículas que se arrastran por el chorro de gas de procedimiento hacia arriba. En la zona superior del espacio de procedimiento 8 así como en la zona de expansión 14 que se encuentra por encima de esta disminuye la velocidad del gas, de modo que las partículas que fluyen hacia arriba salen lateralmente del chorro de gas 23 y vuelven a caer en el espacio de procedimiento 8. El espacio de procedimiento 8 se limita en la zona inferior por paredes laterales 29 inclinadas. De manera condicionada por esta inclinación lateral se transportan las partículas con la acción de la fuerza de la gravedad a través de la zona de retorno 24 en dirección de la hendidura de entrada de gas 1, donde se arrastran a continuación de nuevo por el gas de procedimiento al espacio de procedimiento 8.

30 Mediante este mecanismo se forma una circulación de partículas sólidas 15 uniforme constituida por un flujo ascendente y un reflujó en dirección de la entrada de gas de procedimiento. Debido a ello existe una densidad de partículas alta también en caso de cantidades muy bajas de partículas en el espacio de procedimiento 8 en la zona central por encima de la pieza desviadora 3. En esta zona se disponen una o varias boquillas de pulverización 7 que pulverizan hacia arriba de manera rectificada con respecto al chorro de gas de procedimiento y sirven para la introducción de la masa fundida.

35 Mediante la alta carga de partículas en la zona central se obtienen en la zona de inyección 22 condiciones muy ventajosas para el peso de calor y sustancias. Adicionalmente se consigue que se separe la masa fundida en su mayor parte de las partículas y se humedezcan éstas por consiguiente de manera uniforme en las superficies de partículas. La humectación uniforme con circulación de partículas sólidas simultánea alta entre la zona de inyección y la zona de retorno 24 hace que se forme una película de líquido muy uniforme. Mediante el procedimiento de solidificación se solidifica la masa fundida y el sólido permanece sobre la superficie de partícula. Debido a ello crecen los granulados de manera muy uniforme y homogénea, lo que conduce a una distribución de tamaño de grano muy estrecha y a una estructura de partícula homogénea.

40 El gas de procedimiento puede descargar del espacio de procedimiento 8 una parte de las partículas así como material fino y polvos como aire de salida 20 cargado con partículas sólidas. Para la separación de estas partículas pueden usarse el sistema de filtro integrado opcionalmente en la parte de aire de salida 19 o instalaciones de despolvoreamiento posconectadas al aparato. En el caso de una instalación de despolvoreamiento integrada 25 pueden usarse por ejemplo impulsos de aire comprimido 18 para reconducir las partículas retenidas como sólido separado 21 al espacio de procedimiento 8.

45 En comparación con aparatos de lecho fluidizado con instalaciones de filtro integradas se facilita la realimentación de polvo debido a que el flujo de gas de procesamiento dirigido hacia arriba está limitado esencialmente de manera local y por consiguiente pueden bajar de manera segura las partículas que van a reconducirse fuera del chorro de gas. Mediante el efecto de arrastre en la proximidad de la hendidura de entrada de gas 1 se fomenta adicionalmente este

5 mecanismo. Como alternativa pueden reconducirse partículas separadas del aire de salida al espacio de procedimiento 8. Para ello pueden estar dispuestas en la zona inferior de las paredes laterales 29 inclinadas alimentaciones 26 de distinto tipo. De manera condicionada por la alta velocidad del chorro de gas de procedimiento en la proximidad de la hendidura de entrada de gas 1 se aspiran las partículas finas y se alimentan a la zona de inyección 22, donde éstas se humedecen con masa fundida y participan en el procedimiento de crecimiento.

10 Las chapas deflectoras 16 opcionalmente insertadas soportan el chorro de gas, refuerzan el efecto de arrastre y mejoran la alimentación de las partículas sólidas hacia el interior de la zona de inyección 22. Los efectos de aglomeración que se producen eventualmente se minimizan, dado que en la zona de inyección se producen velocidades de flujo muy altas y por consiguiente fuerzas separadoras más altas que en lechos fluidizados. Debido a ello se separan partículas y crecen para obtener granulados con forma de esfera.

El perfil de flujo del gas de procedimiento en el espacio de procedimiento 8 hace adicionalmente que las partículas finas reconducidas desde la instalación de filtro opcionalmente integrada al espacio de procedimiento no vuelvan a caer en la zona de inyección 22. Debido a ello se impide la adhesión de partículas finas y procedimientos de formación de aglomerados como consecuencia de esto.

15 Para el guiado continuo del procedimiento puede dotarse el aparato opcionalmente de sistemas de entrada 13 distintos para partículas sólidas. Debido a ello pueden alimentarse por ejemplo partículas al procedimiento que pueden obtenerse mediante trituración de por ejemplo granulados (demasiado grandes) o/y que están constituidas por granulados demasiado pequeños. Estas partículas sirven entonces como gérmenes de granulación o como carga de inicio para acortar el tiempo de puesta en marcha. Además pueden introducirse en este caso aditivos en forma sólida en el procedimiento que deben incrustarse en los granulados.

Adicionalmente puede dotarse el aparato de elementos de descarga 4 para poder extraer partículas del espacio de procedimiento 8. Esto puede realizarse por ejemplo mediante un rebosadero o mediante un elemento de descarga volumétrico (por ejemplo una esclusa de rueda celular) o también mediante un separador por gravedad (por ejemplo un separador en zig-zag solicitado con gas separador o un separador de tubo ascendente).

25 Opcionalmente pueden colocarse unidades mecánicas 27 en el espacio de procedimiento 8, sin embargo preferentemente en el área de la zona de retorno 24 en las paredes inclinadas para generar suficientemente mediante trituración material fino como gérmenes para el procedimiento de formación de granulados. Adicionalmente puede usarse la zona de retorno 24 opcionalmente para la colocación de calefacciones u otros dispositivos de transferencia de calor 28. Por ejemplo, la pared del aparato puede estar realizada con doble pared para usar ésta por ejemplo para el calentamiento o enfriamiento de las paredes usando portadores de calor líquidos o gaseosos. Por consiguiente pueden ajustarse temperaturas de superficie óptimas para evitar por ejemplo deposiciones de producto.

35 En el espacio de procedimiento 8 o en las partes del aparato que se encuentra por encima de éste, la zona de expansión 14 y la parte de aire de salida 19, pueden disponerse opcionalmente boquillas de pulverización 6 que pulverizan preferentemente hacia abajo pero también parcialmente hacia arriba. En este caso puede inyectarse igualmente la formulación líquida para generar gérmenes de granulación por ejemplo mediante secado por pulverización / solidificación por pulverización en el aparato. Como alternativa pueden pulverizarse a través de algunos de los dispositivos de pulverización 6 y 7 aditivos u otros componentes en forma líquida y por consiguiente pueden incrustarse de manera homogénea en la estructura de granulado. Cuando las boquillas de pulverización 7 pasan la cámara de aire entrante 17 solicitada por temperatura, las partes que conducen líquido pueden dotarse opcionalmente de aislamientos o distintos sistemas de refrigeración o calentamiento 12 para impedir daños en la formulación líquida.

Como ventaja adicional del procedimiento de acuerdo con la invención puede mencionarse la estructura muy sencilla que une una alta seguridad de funcionamiento y robustez frente a averías con muy buena posibilidad de limpieza. Por consiguiente se crean condiciones de producción mejoradas en particular con respecto a los requerimientos farmacéuticos e higiénicos en caso de cambio de producto.

45 Ejemplos

La invención se ilustra por medio de ejemplos de aplicación concretos, sin que debido a ello se limite de ninguna manera.

Ejemplo 1

5 Se pulverizó una masa fundida de ibuprofeno con una temperatura de 110°C en un aparato que está caracterizado por la estructura descrita anteriormente. El espacio de procedimiento está caracterizado por una sección transversal rectangular y tiene por encima de las paredes laterales inclinadas una superficie de sección transversal de 0,15 x 0,2 = 0,03 m² y una altura de aproximadamente 1 m. La alimentación del flujo de aire de procedimiento precalentado hasta aproximadamente 40°C de aproximadamente 150 m³/h se realizó a través de 2 hendiduras de alimentación de gas que discurren longitudinalmente por el aparato. La masa fundida se pulverizó a través de una boquilla de dos componentes que pulveriza verticalmente hacia arriba solicitada con aire comprimido en el chorro de aire de procedimiento con un flujo másico de aproximadamente 30 g/min. El aire de pulverización a chorro se calentó hasta 90°C. En el espacio de procedimiento se encontraban aproximadamente 500 g de granulados de ibuprofeno. El despolvoramiento del aire de salida se realizó mediante un ciclón posconectado al aparato y el sólido separado se alimentó gravimétricamente en el espacio de procedimiento en la proximidad a la hendidura como material germinativo. La extracción continua de granulados del espacio de procedimiento se realizó en el lado frontal usando un separador en zig-zag. Las proporciones finas separadas en el separador se introdujeron de nuevo mediante soplado por el aire separador en el espacio de procedimiento. El granulado extraído tiene una densidad aparente no consolidada habitual así como una distribución de tamaño de grano habitual y es adecuado por consiguiente para el procesamiento posterior. Así se obtuvo la siguiente distribución de tamaño de grano (análisis de cribado):

- 20 > 400 µm : 0,8% en masa
- 315...400 µm : 6,8% en masa
- 250...315 µm : 15,3% en masa
- 160...250 µm : 42,3% en masa
- 100...160 µm : 24,9% en masa
- 0...100 µm : 9,9% en masa

Ejemplo 2

25 Se pulverizó una masa fundida de ibuprofeno con una temperatura de 110°C en un aparato que está caracterizado por la estructura descrita anteriormente. El espacio de procedimiento está caracterizado por una sección transversal rectangular y tiene por encima de las paredes laterales inclinadas una superficie de sección transversal de 0,2 x 1,0 = 0,2 m² y una altura de aproximadamente 1 m. La alimentación del flujo de aire de procedimiento precalentado hasta aproximadamente 45°C de aproximadamente 780 m³/h se realizó a través de 2 hendiduras de alimentación de gas que discurren longitudinalmente por el aparato. Todo el flujo de aire de procedimiento se distribuyó uniformemente en 4 cámaras de aire entrante del mismo tamaño. El espacio de procedimiento descrito anteriormente se extiende longitudinalmente por encima de las cámaras de aire entrante y no está subdividido. La masa fundida se pulverizó a través de dos boquillas de dos componentes que pulverizan verticalmente hacia arriba solicitadas con aire comprimido en el chorro de aire de procedimiento con un flujo másico total de aproximadamente 22 kg/h. En el espacio de procedimiento se encontraban aproximadamente 6 kg de granulados de ibuprofeno. El despolvoramiento del aire de salida se realizó mediante un filtro de cartucho integrado en el aparato que se despolvoreaba cíclicamente mediante impulsos de aire comprimido. La extracción no clasificada de granulados del espacio de procedimiento se realizó en el lado frontal usando una esclusa de rueda celular. A continuación se condujo todo el flujo de granulado descargado a una instalación de cribado, donde una proporción de grano superior (> 400 µm) y una proporción de grano inferior (< 200 µm) se eliminaron por cribado. Las proporciones de grano inferiores separadas en el cribado se introdujeron de nuevo mediante soplado neumáticamente en el espacio de procedimiento. El grano superior se trituró continuamente en un molino de clavijas e igualmente se transportó de nuevo como gérmenes de granulación al espacio de procedimiento. El granulado extraído (> 200 µm y < 400 µm) tiene también en este caso una densidad aparente no consolidada suficiente adecuada para el procesamiento posterior así como distribución de tamaño de grano suficiente, que se menciona a continuación:

- 50 > 400 µm : 0,8% en masa
- 315...400 µm : 6,8% en masa
- 250...315 µm : 15,3% en masa
- 160...250 µm : 42,3% en masa
- 100...160 µm : 24,9% en masa
- 0...100 µm : 9,9% en masa

Números de referencia

	1	abertura(s) de hendidura
	2	chorro(s) de gas
	3	pieza desviadora
5	4	elemento de descarga
	5	pared lateral
	6	boquilla(s) de pulverización que pulveriza(n) en cualquier dirección
	7	boquilla(s) de pulverización que pulveriza(n) hacia arriba
	8	espacio de procedimiento
10	9	sección transversal de una etapa de procedimiento
	10	gas de procedimiento
	11	gas de escape
	12	aislamiento con sistema de refrigeración o calentamiento
	13	sistema de entrada
15	14	zona de expansión
	15	circulación de partículas sólidas
	16	chapa(s) deflectora(s)
	17	cámara de aire entrante
	18	impulsos de aire comprimido
20	19	parte de aire de salida
	20	aire de salida cargado con partículas sólidas
	21	sólido separado y reconducido
	22	zona de inyección
	23	salida de partículas del chorro de gas
25	24	zona de retorno
	25	instalación de despolvoramiento
	26	alimentaciones
	27	unidades mecánicas para la trituración
	28	dispositivos de transferencia de calor
30	29	pared lateral

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de partículas con una proporción de longitud-anchura inferior a 1,4, especialmente inferior a 1,3, preferentemente inferior a 1,2, aún más preferentemente inferior a 1,1 y en particular inferior a 1,05, a partir de una sustancia farmacéutica, que comprende las siguientes etapas:
- 5 (a) proporcionar una masa fundida de la sustancia farmacéutica;
 (b) generar gotas de la masa fundida mediante rociado en un espacio de procedimiento;
 (c) pasar repetidamente partículas sólidas por gotas rociadas en el espacio de procedimiento con ayuda de un chorro de gas de procedimiento dirigido de manera definida, cuya temperatura está determinada dependiendo del punto de solidificación de la masa fundida, de modo que al menos una parte de las gotas entre en contacto
- 10 con partículas y solidifique en éstas;
 (d) extraer partículas del espacio de procedimiento dependiendo del tamaño de partícula.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el tamaño de partícula promedio de las partículas preparadas se encuentra en el intervalo de 0,1 a 3 mm.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que en el espacio de procedimiento está formado un lecho de chorro de partículas sólidas fluidizadas, en el que se realiza preferentemente el paso de partículas sólidas por gotas rociadas rociándose gotas de la masa fundida en el lecho de chorro.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que las gotas de la masa fundida se rocían en el área de la zona de expulsión en el lecho de chorro.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que las gotas se rocían de manera rectificada con respecto al chorro de gas de procedimiento.
- 20 6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que se rocían las gotas en la zona de expulsión en el área que limita con la zona de retorno.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la temperatura del chorro de gas de procedimiento dirigido de manera definida se encuentra de 10°C a 40°C por debajo del punto de solidificación de la masa fundida.
- 25 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la masa fundida representa una fase líquida homogénea o en el que la masa fundida contiene sustancias sólidas dispersadas en la misma.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se introducen en el espacio de procedimiento partículas sólidas desde fuera.
- 30 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que en caso de la sustancia farmacéutica se trata de un principio activo farmacéutico, preferentemente ibuprofeno.
11. Partículas preparadas según un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Colectivo de partículas a partir de una sustancia farmacéutica, en el que las partículas presentan un tamaño de partícula promedio de 0,1 a 3 mm y en el que al menos el 90% de las partículas presentan una proporción de longitud-anchura inferior a 1,4 y se preparan a partir de una masa fundida de la sustancia farmacéutica.
- 35 13. Colectivo de partículas de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la sustancia farmacéutica es ibuprofeno.
14. Colectivo de partículas de acuerdo con la reivindicación 12, preparado según un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10.
15. Uso de partículas de acuerdo con la definición en la reivindicación 11 o de un colectivo según una de las reivindicaciones 12 a 14 para la preparación de una forma de administración farmacéutica.

