

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 497 574**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

C01F 5/24

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2011** **E 11700067 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014** **EP 2531178**

54 Título: **Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible**

30 Prioridad:

03.02.2010 EP 10001099

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

23.09.2014

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**DOHMEN, MARIANNE;
FIEDLER, RALF;
MUELLER, HEIKE;
KLATYK, JENS;
PETH, HANS-KURT;
MODELMOG, GUENTER y
WEDEL, THORSTEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 497 574 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

Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible

La presente invención se refiere a un hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible y a un procedimiento para su elaboración, así como a su uso.

5 Estado de la técnica

El carbonato de magnesio básico, o el hidróxido carbonato de magnesio, de composición química: $4\text{MgCO}_3 \times \text{Mg}(\text{OH})_2 \times 5\text{H}_2\text{O}$ puede elaborarse a partir de carbonato de magnesio (MgCO_3). El carbonato de magnesio es un polvo blanco muy poco soluble en agua. La solución acuosa se produce únicamente si contiene un gran excedente de ácido carbónico. El carbonato de magnesio puede cristalizar con 5, 3 y 1 mol de agua de cristalización y al hervir con agua se descompone paulatinamente para formar carbonato de magnesio básico. Se conocen desde hace tiempo procedimientos correspondientes para la elaboración.

Para la elaboración de composiciones farmacéuticas y para aplicaciones técnicas se utiliza mucho más a menudo el carbonato de magnesio básico (*Magnesia alba*) que el carbonato de magnesio puro. Por lo general, el hidróxido carbonato de magnesio se obtiene mediante precipitación a partir de una solución de sulfato de magnesio con carbonato sódico.

El hidróxido carbonato de magnesio es un polvo blanco como la nieve, muy ligero, suelto e insoluble en agua, que se disuelve en ácidos mucho más rápido que la magnesita. Por tanto, en general, sirve de material de partida para la elaboración de otros compuestos de magnesio.

Además, se utiliza hidróxido carbonato de magnesio en antiácidos contra la acidez de estómago, como dentífrico en polvo, polvo para las heridas, como antídoto en intoxicaciones con ácidos, arsénico y sales metálicas, para la elaboración de polvos de talco, polvos de pulido, etc. Sin embargo, también se utiliza como agente de carga en pinturas, papel, caucho, como material no inflamable, para el aislamiento del calor y similares.

En particular, el hidróxido carbonato de magnesio se utiliza a menudo como mineral para enriquecer con magnesio alimentos, productos farmacéuticos y preparaciones dietéticas. Se utiliza preferentemente también como componente en comprimidos/pastillas como, por ejemplo, en pastillas masticables y efervescentes porque proporcionalmente presenta un elevado contenido de magnesio y se puede obtener a un buen precio. En las pastillas efervescentes sirve, además, como fuente de dióxido de carbono para producir el efecto efervescente. Tales comprimidos se elaboran preferentemente mediante procesos de compresión directa, es decir, sin etapas previas de granulación.

No obstante, el hidróxido carbonato de magnesio en forma de polvo conocido hasta el momento no puede comprimirse directamente sin aditivos especiales o tratamientos previos especiales, debido a sus malas propiedades de fluidez y debido a la falta de compresibilidad.

En el documento EP 0 460 923 se describe la elaboración de un carbonato de magnesio básico para el cual se reclama una superficie BET de $10\text{--}70\text{ m}^2/\text{g}$. Los ejemplos que se dan a conocer presentan superficies BET de hasta un máximo de $38\text{ m}^2/\text{g}$ (Tabla 1). Para estos materiales se reclama un tamaño medio de partícula de 1 hasta $50\text{ }\mu\text{m}$, mientras los tamaños medios de grano documentados mediante los ejemplos solo se encuentran en el intervalo de $3,8$ hasta $6,0\text{ }\mu\text{m}$ (Tabla 1). Sin embargo, en realidad solo están disponibles comercialmente los productos correspondientes de la empresa Lehmann & Voss "PharMagnesia MC Type A Granulat", los cuales presentan una superficie BET de $32\text{ m}^2/\text{g}$.

En el documento EP 0 460 923, la elaboración del carbonato de magnesio básico se lleva a cabo mediante una reacción a partir de sulfato de magnesio heptahidratado con carbonato sódico utilizando un "crystallizing assistant" (agente de cristalización) (Tabla 1). Al mismo tiempo, para obtener una superficie BET elevada y un volumen de poro elevado es absolutamente necesario añadir los reactivos en estado sólido en el recipiente de reacción, ya que de lo contrario no se obtiene ningún producto según la invención. El uso de productos de reacción ya disueltos está explícitamente descartado.

Si se investigan las propiedades de compresión de los hidróxido carbonatos de magnesio puros comerciales y que prometen ser "directamente compresibles", éstas no son satisfactorias. Se consiguen mejores propiedades de compresión mediante la combinación de la quebradiza sal de magnesio con un componente de efecto plástico, por ejemplo en forma de almidón. Tales composiciones, aunque pueden prensarse mejor, presentan un contenido de magnesio reducido debido a la adición del aglutinante. Además, ya no se pueden caracterizar mediante una sencilla farmacopea. En especial, esto último puede provocar problemas de registro y documentación para los usuarios en

la elaboración de formulaciones farmacéuticas. Además, la elaboración de estas preparaciones es muy costosa debido a las etapas de proceso adicionales como, por ejemplo, una granulación indispensable.

Definición de los objetivos

5 Por tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar un hidróxido carbonato de magnesio económico y que se pueda elaborar de un modo sencillo, el cual presente el mayor contenido posible de magnesio y que satisfaga las exigencias de pureza de las farmacopeas habituales y el cual pueda utilizarse directamente y pueda comprimirse en los procesos de compresión sin otros aditivos. Además, el objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento de fácil realización y económico para elaborar este hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible.

10 Resolución de los objetivos

El objetivo de la presente invención se alcanza precipitando en un procedimiento continuo hidróxido carbonato de magnesio a partir de una solución acuosa de la sal de partida y, a continuación, someterlo a un proceso de secado. Mediante el procedimiento de elaboración modificado se obtiene un hidróxido carbonato de magnesio con una forma modificada, el cual presenta propiedades galénicas especialmente ventajosas y, en comparación con los
15 productos comerciales, presenta una superficie BET inusualmente elevada de al menos 44 hasta 70 m²/g, preferentemente superior a 50 m²/g, una densidad aparente de 0,40 - 0,60 g/ml y una densidad aparente compactada de 0,50 - 0,80 g/ml. Para los conceptos de densidad aparente y densidad aparente compactada se pueden utilizar también las denominaciones peso aparente y peso aparente compactado. Este nuevo material según la invención puede comprimirse directamente muy bien y satisface los criterios de pureza de las exigencias de PhEur, BP, USP y E 504 para el denominado hidróxido carbonato de magnesio pesado (carbonato de magnesio básico pesado). Además, presenta preferentemente un diámetro medio de partícula (láser; D_{0,50}) en el intervalo de entre 20 y 60 µm, en particular en el intervalo de entre 24 y 60 µm.

En particular, el presente objetivo se alcanza proporcionando hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible (pesado, según las exigencias de pureza de PhEur, BP, USP y E 504), el cual se prensa directamente por compresión con una fuerza de compresión en el intervalo de 10 kN hasta 20 kN para obtener comprimidos con durezas en el intervalo de >80 N hasta >200 N y una friabilidad de < 0,2 % en peso. Este hidróxido carbonato de magnesio también puede pensarse por compresión con una fuerza de compresión en el intervalo de 10 kN hasta 20 kN para obtener comprimidos con una friabilidad de < 0,1% en peso.

Según la invención, este hidróxido carbonato de magnesio puede elaborarse en una reacción continua mezclando en un reactor tubular una solución calentada de una sal de magnesio, siendo el contenido de magnesio de la solución de 2 – 11% en peso, en especial se prefiere de 3 – 6% en peso, y una solución calentada de un carbonato alcalino o alcalinotérreo, siendo el contenido de carbonato en la solución de 2 -18% en peso, preferentemente de 3 – 15% en peso, ajustando la temperatura a un intervalo de 60 hasta 70°C y el valor de pH en el intervalo de 8,5 - 9,0. A continuación se realiza la filtración del hidróxido carbonato de magnesio precipitado y un secado posterior en un secador por convección hasta un contenido de 40 hasta 43,5% en peso (calculado como MgO).

También es objeto de la presente invención la aplicación del hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 como componente de formulaciones de comprimidos según las reivindicaciones de la 12 a la 16, así como en comprimidos con las características según la reivindicación 6.

40 En particular es objeto de la presente invención un procedimiento para la elaboración del hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según la invención. Este procedimiento se caracteriza por que

a) una solución calentada de una sal de magnesio, siendo el contenido de magnesio de 2 – 11% en peso, preferentemente 3 – 10% en peso, en especial de 3 – 6% en peso, y una solución calentada de un carbonato alcalino o alcalinotérreo, siendo el contenido de carbonato de 2 -18% en peso, preferentemente 3 – 16% en peso, en especial preferentemente 3 – 15% en peso y en particular preferentemente 7 – 10% en peso, se bombean y se mezclan en continuo en un reactor tubular de forma que la solución de reacción se ajuste a una temperatura de 60 hasta 70°C y a un valor de pH en el intervalo de 8,5 - 9,0 y el hidróxido carbonato de magnesio formado precipita y

b) se filtra y se seca, dado el caso después de un tiempo de agitación, el producto precipitado de la mezcla de reacción que contiene el producto. Preferentemente el secado posterior se realiza en un secador por convección, en especial un secador de lecho fluido. En este caso el producto filtrado se seca hasta un contenido de 40 hasta 43,5% en peso (calculado como MgO). Antes de la separación del producto es ventajoso dejar reposar la mezcla de reacción que contiene el producto a una temperatura en el intervalo de 55 – 65 °C durante un tiempo de 10 – 45 minutos.

Descripción detallada de la invención

Mediante el hidróxido carbonato de magnesio según la invención los especialistas en galénica obtienen de una forma sencilla y económica un producto óptimo en cuanto a las propiedades de compresión directa, con el cual se elaboran comprimidos o pastillas con un contenido de magnesio de dosis elevada. En particular, este hidróxido carbonato de magnesio puede utilizarse directamente para la compresión sin tratamiento previo en una etapa de granulación especial.

Para la elaboración del producto según la invención se hacen reaccionar en un proceso continuo un carbonato alcalino o alcalinotérreo, así como una sal soluble de magnesio, por ejemplo un cloruro, un sulfato o una sal soluble similar, en forma de soluciones calentadas que se bombean por separado hacia un reactor adecuado. El producto formado precipita y, en caso necesario después de pasos de tratamiento adicionales, se convierte en un polvo mediante un proceso de secado, por ejemplo mediante un secado por convección, en especial en lecho fluido. Además, no es necesario ningún otro tratamiento. El material así obtenido satisface los criterios de pureza de la industria alimentaria y farmacéutica y se destaca por superficies BET elevadas en el intervalo de 44 – 70 m²/g. La compresión directa puede realizarse sencillamente mediante la mezcla con un medio auxiliar para elaboración de comprimidos habitual en la industria farmacéutica y posterior prensado. Mediante el uso del hidróxido carbonato de magnesio así elaborado pueden obtenerse, con las mismas fuerzas de prensado, durezas de comprimidos mayores que utilizando los hidróxido carbonatos de magnesio comerciales directamente compresibles.

La elaboración de los productos según la invención se realiza preferentemente en un procedimiento continuo. Para llevar a cabo este procedimiento, los eductos se disuelven en agua. Los eductos son carbonatos, en particular carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, y sales de magnesio adecuadas, como cloruro, sulfato o sales solubles similares, en particular se prefiere el cloruro de magnesio.

Calentando se elabora una solución acuosa a partir de los carbonatos en la que la proporción de carbonato correspondiente comprende una concentración de aproximadamente 2 – 18% en peso, en especial de aproximadamente 3 – 15% en peso, muy en especial de 7 – 10% en peso. A partir de la sal de magnesio, en especial cloruro de magnesio, se elabora una solución acuosa con un contenido de magnesio en el intervalo de 2 – 11% en peso, en especial de 3 – 10% en peso, muy en especial de 3 – 6% en peso. Los ajustes del contenido de las soluciones se realizan de forma práctica en correlación con la densidad de las soluciones, pudiéndose determinar la densidad con distintos métodos conocidos por los especialistas. Para la aplicación industrial se prefieren los métodos electroacústicos, por ejemplo mediante densímetros con transductor de vibración, ya que se llevan a cabo de una forma sencilla y se pueden evaluar directamente online. La elaboración de las soluciones de partida puede automatizarse fácilmente de este modo junto con mecanismos de dosificación adecuados. Según la sal de magnesio utilizada se disuelve en agua en una reacción exotérmica. Si es necesario, se calienta la solución de sal magnesio obtenida. Para garantizar una reacción rápida, el valor de pH de la solución de sal de magnesio se ajusta en un intervalo entre 4,5 y 6,0, preferentemente en un intervalo entre 5 – 5,5. Cuando sea necesario, el valor de pH puede ajustarse mediante la adición del ácido complementario o de una base adecuada, como MgO.

A continuación, las soluciones obtenidas se mezclan entre sí en continuo bajo condiciones controladas. Para esto, las soluciones se calientan y se mezclan entre sí manteniendo la temperatura en un intervalo casi constante. Al mismo tiempo, se ajusta y se controla el valor de pH en un intervalo determinado. Sin la adición de un “agente de cristalización”, de esta forma se obtiene un producto puro que cumple las exigencias de las farmacopeas y es directamente compresible.

Según la invención, esta reacción de precipitación puede realizarse en cualquier recipiente de reacción que sea adecuado para realizar reacciones en continuo en fase líquida y en el que pueda realizarse una mezcla eficaz de los medios añadidos. Ha demostrado ser especialmente adecuado para la elaboración del hidróxido carbonato de magnesio según la invención el uso de reactores tubulares en los que se bombean en continuo las soluciones de partida previamente calentadas y de los cuales fluye continuamente, según la velocidad de bombeo, la mezcla de reacción obtenida que contiene el producto tras un tiempo de residencia medio que se adapta en consecuencia. En los ensayos realizados han demostrado ser especialmente adecuados los tiempos de residencia medios en el reactor de 4 hasta 20 min, en particular 7-15 min.

La mezcla de reacción así obtenida ya contiene, mediante reacción de las sales, el producto cristalino precipitado producido que puede separarse y secarse directamente mediante los métodos conocidos.

Para llevar a cabo la reacción continua ha dado un buen resultado en particular el uso de un reactor tubular con un diámetro interior de 300 mm y una longitud de 3300 mm. Sin embargo, las dimensiones de un reactor tubular adecuado de este tipo pueden modificarse según la producción deseada, siempre que se mantenga la mezcla adecuada de los líquidos de reacción. Los especialistas que están versados en los aparatos de reacción químicos de escalado o reducción proporcional pueden realizar sin más las modificaciones correspondientes mediante los ensayos adecuados.

Para llevar a cabo la reacción en el reactor tubular aquí preferido, las soluciones salinas calentadas por separado se introducen en el reactor tubular mediante bombas de forma que por el reactor tubular pasa una cantidad de líquido de aproximadamente 1300 l/h, preferentemente aproximadamente 1500 l/h.

La precipitación del hidróxido carbonato de magnesio deseado tiene lugar al ajustar el valor de pH de la solución de reacción en el intervalo de 8,5 hasta 9,0 y la temperatura a un intervalo de 60 – 70 °C. El valor de pH al mezclar las soluciones de partida se adapta automáticamente de por sí al valor deseado. Cuando sea necesario, el valor de pH puede ajustarse mediante la adición de pequeñas cantidades de óxido de magnesio o de un ácido correspondiente. Esto también puede realizarse durante la reacción, si el reactor está provisto de los equipos de medición y dosificación correspondientes. Sin embargo, es ventajoso ajustar de antemano el valor de pH de las soluciones de partida de modo que al mezclar las soluciones de partida se ajuste al intervalo deseado.

Mediante series de ensayos, se descubrió que pueden conseguirse unas propiedades de producto mejoradas si la mezcla de reacción que contiene el producto se recoge en un depósito adecuado y se agita durante un tiempo. De este modo, se completa tanto la reacción de las sales como la precipitación del producto deseado. El producto cristalino precipitado puede separarse de la mezcla de reacción directamente o tras un tiempo de agitación correspondiente. Ha demostrado ser ventajoso reunir las suspensiones obtenidas mediante la reacción y dejarlas reposar. Esto también presenta la ventaja de que la suspensión obtenida puede llevarse constantemente a la instalación de filtración.

La separación del producto puede realizarse en una de las formas conocidas por los especialistas, por ejemplo, mediante centrifugación o filtración. Es especialmente adecuada la separación mediante filtración. Para separar el producto continuamente ha demostrado ser adecuada la filtración de bandas.

Con ello, el líquido que se debe filtrar se conduce continuamente hacia una banda de filtración que consta de un fieltro o tela adecuados. Las partículas que se tienen que separar se retienen en la banda de filtración y el líquido libre de partículas se desvía para su eliminación. El residuo que queda en la banda de filtración forma la llamada torta de filtración, la cual aún puede lavarse en la banda de filtración con agua pura o también con disolventes adecuados para purificarla. Inmediatamente después de la filtración, la torta de filtración lavada pasa al secado. Todo el proceso puede realizarse en continuo y completamente automático, sin que deba interrumpir el flujo de líquido.

La etapa de secado que sigue a la separación del hidróxido carbonato de magnesio precipitado puede realizarse de distintas formas conocidas por los especialistas. Para evitar abrasar el producto obtenido, el secado inmediato se realiza preferentemente mediante un secado por convección. Con especial preferencia, el secado se realiza en lecho fluido. Para este propósito, el hidróxido carbonato de magnesio húmedo se lleva al lecho fluido del secador correspondiente y se seca. Así, el aire introducido en el secador puede presentar una temperatura de < 250°C. Sin embargo, preferentemente el secado se lleva a cabo a temperaturas más moderadas. El hidróxido carbonato de magnesio húmedo se seca de este modo hasta un contenido de 40 hasta 43,5% en peso (calculado como MgO).

Preferentemente, para el secado se utiliza un secador por convección o un secador de lecho fluido adecuados que funcionan con aire calentado, el cual presenta preferentemente una temperatura en el intervalo de 70 hasta 140°C. Por ejemplo, para este propósito es adecuado un secador de lecho fluido del tipo WST/WSG de la empresa Glatt (Alemania). Sin embargo, también puede utilizarse un aparato comercial comparable.

Para el secado se introduce una cantidad determinada del producto filtrado en un aparato de lecho fluido [GPCG 5/Empresa Glatt (Alemania)]. Se hace fluir aire caliente a través del material hasta que se disgrega en su fracción fina. Para ello, si el aire de entrada se suministra a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70 hasta <250°C, preferentemente en el intervalo de 70 hasta 140°C, la temperatura del aire de salida para una determinada cantidad de flujo de aire se ajusta a un intervalo correspondientemente más bajo. Preferentemente la cantidad de flujo de aire se ajusta a aproximadamente 370 hasta 450 Nm³/h. Así, la temperatura del aire de salida se ajusta a aproximadamente 35 hasta 65°C si la temperatura del aire de entrada se encuentra en el intervalo preferido. Por lo general, el material empieza a fluidizarse tras aproximadamente 15 hasta 20 minutos de secado. En este momento, puede reducirse la cantidad de aire de entrada a 135 hasta 165 Nm³/h manteniendo el mismo perfil de temperatura. El secado se prolonga hasta que el producto presenta la humedad deseada. En caso necesario, las aglutinaciones resistentes que contiene el producto pueden eliminarse también mediante un tamizado con un tamiz adecuado. Para este propósito puede utilizarse un tamiz con una luz de malla de 710 µm o más fina. El proceso de secado se termina y se realiza una determinación del contenido conforme a Ph.Eur. Si la determinación del contenido (calculado como MgO) muestra unos valores demasiado bajos, debe continuarse el secado.

De la forma descrita se obtiene el hidróxido carbonato de magnesio caracterizado como "carbonato de magnesio básico pesado" conforme a Ph.Eur., USP, BP y E 504 con propiedades mejoradas respecto a las propiedades de compresión.

El producto obtenido presenta, incluso sin la adición de un aglutinante o sin la granulación previa adicional, unas propiedades de compresión muy buenas, es decir, el hidróxido carbonato de magnesio quebradizo de por sí, incluso con fuerzas de prensado bajas, puede convertirse en comprimidos con durezas buenas que, a su vez, presentan un desgaste considerablemente menor que los comprimidos comparables tradicionales. Por lo tanto, el hidróxido carbonato de magnesio según la invención se comporta considerablemente mejor que los carbonatos de magnesio directamente compresibles comerciales.

Incluso en comparación con las calidades que se encuentran en el mercado, las cuales se tratan de carbonatos de magnesio obtenidos mediante la adición de un aglutinante (10% de almidón) a la forma directamente compresible, las propiedades de compresión del material según la invención son al menos equivalentes o mejores.

Además, mediante los ensayos se descubrió que el material según la invención, a parte de una superficie BET considerablemente mayor, también presenta un volumen de poros BET considerablemente incrementado respecto a los productos comerciales. Estas propiedades modificadas están, además, relacionadas con un tamaño de grano y una estructura de grano modificados y con una compresibilidad mejorada en el uso para la elaboración de comprimidos. El hidróxido carbonato de magnesio obtenido, el cual satisface las exigencias de PhEur, BP, USP y E 504, puede prensarse directamente para obtener comprimidos de una forma sencilla sin otros auxiliares de compresión y, con una compresión con una fuerza de compresión de 10 kN hasta 20 kN, conduce a comprimidos con unas durezas en el intervalo de >80 N hasta > 200 N para una friabilidad simultánea de < 0,2% en peso, en particular < 0,1% en peso.

En particular, este material mejorado posee unas superficies BET aumentadas en el intervalo de 44 hasta 70 m²/g, preferentemente mayores de 50 m²/g. Pero también el volumen de poros BET de este producto es considerablemente mayor, en comparación con el carbonato de magnesio directamente compresible del mercado. El hidróxido carbonato de magnesio así caracterizado posee, por tanto, una densidad aparente en el intervalo de 0,25 – 0,80 g/ml, en particular en el intervalo de 0,40 hasta 0,60 g/ml, y una densidad aparente compactada en el intervalo de 0,35 – 0,90 g/ml, en particular en el intervalo de 0,50 hasta 0,80 g/ml.

Por el contrario, la estructura de grano es, no obstante, considerablemente más gruesa que en los correspondientes productos comerciales: los valores D_(0,50) de los tamaños medios de partícula medidos se encuentran en el intervalo de 20 hasta 60 µm, en particular en el intervalo de 24 hasta 60 µm.

El hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible elaborado según la invención, debido a sus propiedades mejoradas, puede utilizarse como componente en formulaciones de comprimidos que contienen principios activos, pastillas masticables y para disolución oral, pastillas efervescentes, polvos efervescentes, en formulaciones de cápsulas o en preparaciones en polvo para el enriquecimiento con magnesio. Pero también es extremadamente adecuado para la elaboración de formulaciones de comprimidos que contienen vitaminas, minerales, oligoelementos, componentes alimentarios funcionales o para la elaboración de formulaciones de comprimidos que contienen principios activos o de formulaciones de comprimidos los cuales contienen colorantes sintéticos o naturales, sustancias aromáticas y/u otras sustancias aromatizantes naturales y/o idénticas a las naturales como, por ejemplo, las del grupo de aspartamo, sacarina, acesulfamo K, neohesperidina, sucralosa, taumatina y esteviósido, o aromas frutales, ácidos de frutas, extractos vegetales aromatizantes y principios activos farmacéuticos o dietéticos.

Métodos

A continuación se describen los aparatos y los procedimientos utilizados para la caracterización de las propiedades del material:

1. La densidad aparente se determina conforme a DIN EN ISO 60: 1999 (versión alemana). Los datos de la presente descripción, los ejemplos y las tablas se dan en "g/ml".

2. La densidad aparente compactada del producto obtenido se determina conforme a DIN EN ISO 787-11: 1995 (versión alemana). Los datos de la presente descripción, los ejemplos y las tablas se dan en "g/ml".

3. El ángulo de reposo de los productos obtenidos se determina conforme a DIN ISO 4324 (versión alemana). Los datos de la presente descripción, los ejemplos y las tablas se dan en "grados".

4. El ensayo de compresión se lleva a cabo de la siguiente manera:

492,5 g del material del cual se examinan las propiedades de compresión se mezclan con 7,5 g de Parteck LUB MST (estearato de magnesio vegetal) EMPROVE exp PhEur, BP, JP, NF, FCC Art.Nº. 1.00663 (Merck KGaA, Alemania); previamente el estearato de magnesio se deposita en un tamiz de 250 µm, y se mezcla 5 minutos en un recipiente de acero inoxidable cerrado (Capacidad: aprox. 2 l; altura: aprox. 19,5 cm; diámetro: aprox. 12 cm;

medidas exteriores) en un mezclador basculante de laboratorio (Turbula, empresa Willy A. Bachofen, Suiza). El prensado en comprimidos de 500 mg (sello de 11 mm, redondo, plano, con faceta) se realiza en una máquina comprimidora excéntrica instrumentada EK 0-DMS (empresa Korsch, Alemania) con el sistema de análisis Catman 5.0, empresa Hottinger Baldwin Messtechnik – HBM (Alemania).

- 5 Por cada fuerza de compresión ensayada (ajustes teóricos: 5+/-1, 10+/-2, 20+/-2 y 30+/-2 kN; los valores reales definitivos medidos se muestran en los ejemplos) se elaboran al menos 100 comprimidos para evaluar los datos de prensado y sus índices galénicos.

5. Determinación de la dureza de comprimido, diámetro y altura: Erweka TBH 30 MD; empresa Erweka (Alemania); datos promedio (promedio aritmético) a partir de 20 medidas de comprimido por cada fuerza de compresión.

- 10 6. Determinación del desgaste de los comprimidos: aparato de análisis de friabilidad de la empresa Erweka (Alemania); parámetros del aparato y realización de las mediciones conforme a Ph.Eur. 6ª edición "Friabilidad de comprimidos no recubiertos".

7. Masa de los comprimidos: Valor promedio (media aritmética) a partir de la pesada de 20 comprimidos por cada fuerza de compresión; balanza: Mettler AT 201, empresa Mettler (Alemania)

- 15 8. Determinación de la pérdida por secado

conforme a la 6ª edición de Ph.Eur. 2008, tomo 1, página 70, método 2.2.32 d) a 130°C.

9. Determinación de la distribución de los tamaños de partícula:

- 20 Dispersión láser con Mastersizer 2000 Ver. 5.22 de dispersión húmeda, número de serie: 34403-97 con unidad de dispersión Hydro 2000S (A) de Malvern Instruments Ltd. (Reino Unido); medio de dispersión: agua desionizada, IR 1.330; velocidad de bomba: 2000 rpm; velocidad de agitador: 2000 rpm; duración ultrasonido: 1 s, nivel ultrasonido: 100%, tipo de cubeta: para uso general; tiempo de fondo: 7500 ms, tiempo de medida: 7500 ms; límites oscurecimiento: 10,0 – 20,0%; análisis. Fraunhofer; realización conforme a ISO 13320-1 así como a las indicaciones del manual técnico y de las especificaciones del fabricante del aparato.

10. Determinación de la superficie BET y del volumen de poros BET (Single point adsorption total pore volume):

- 25 Realización y análisis conforme al documento "BET Surface Area by Nitrogen Adsorption", S. Brunauer y col. (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1938), las especificaciones del fabricante del aparato, así como a la norma DIN ISO 9277; aparato: ASAP 2420 V 1.03a Z de la empresa Micromeritics Instrument Corporation (EE.UU.); nitrógeno; procedimiento volumétrico; peso neto aprox. 3 g +/- 10%, con preparación de muestra (aumento de temperatura 3,0°C/min. hasta temperatura final 50°C: 5 horas/50°C)

- 30 11. Determinación del contenido de los sedimentos que contienen carbonato y magnesio por determinación de densidad mediante densímetro con transductor de vibración: aparato de medición de densidad Anton Paar DMA 4500 (Austria); medida a 70°C;

realización apoyada en la determinación: "densidad relativa" 6ª edición de Ph.Eur. 2008, tomo 1, página 33, método 2.2.5

- 35 y norma europea EN ISO 15212-1: 1999 versión alemana: Aparatos de medición de densidad según el principio de vibración

12. Determinación del contenido de magnesio (calculado como MgO): conforme a Ph.Eur. 6ª edición "carbonato de magnesio básico pesado"

- 40 Todas las referencias hechas en la descripción anterior a normas de pureza generales para el hidróxido carbonato de magnesio de calidad "pesada" hacen referencia a los resúmenes, monografías o directrices que se mencionan a continuación:

- 45 1. PhEur: "Carbonato de magnesio básico pesado" o "Magnesii subcarbonas ponderosus" 6ª edición de la Farmacopea europea de 2008, tomo 3, monografías K-Z, edición alemana oficial, páginas 3143-3144 Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi-Verlag - Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn (Alemania) ISBN 978-3-7692-3962-1

2. BP: "Carbonato de magnesio pesado", British Pharmacopoeia (BP) 2009, volumen II, General Notices Monographs, Medicinal and Pharmaceutical Substances (J-Z), ISBN 978 0 11 322799 0, páginas 1263-1264

3. USP: "Carbonato de magnesio", The United States Pharmacopeia 2009, USP 32 - NF 27, volumen 3, monografías USP M-Z, ISBN 1-889788-69-2, USP 32, páginas 2828-2829

- 5 4. E 504: "E 504 (ii) "Hidróxido carbonato de magnesio", directiva 2008/84/UE de la comisión del 27 de agosto de 2008 para la fijación de criterios de pureza específicos para otros aditivos alimentarios como colorantes y edulcorantes, boletín oficial de la Unión Europea de 20/09/2008 DE, páginas L 253/119

Lista de tablas y figuras:

Tabla 1: Condiciones de reacción, contenido (de los ejemplos A – E según la invención)

- 10 Tablas 2 y 3: Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible, pesado: propiedades galénicas, densidad aparente, densidad aparente compactada, ángulo de flujo, distribución granulométrica, superficie BET, volumen de poros (ejemplos A – E según la invención en comparación con el polvo F y en comparación con carbonatos de magnesio directamente compresibles comerciales sin aglutinante G, H, así como con aglutinante I – L)

- 15 Tabla 4: Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible, pesado: datos de compresión (ejemplos A-E según la invención en comparación con el polvo F y en comparación con carbonatos de magnesio directamente compresibles comerciales sin aglutinante G, H)

- 20 Tabla 5: Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible, pesado: datos de compresión (ejemplos A-E según la invención en comparación con el polvo F y en comparación con carbonatos de magnesio directamente compresibles comerciales con un 10% de almidón I-L)

Fig. 1: Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible, pesado: datos de compresión (ejemplos A-E según la invención frente al polvo F frente a carbonatos de magnesio directamente compresibles comerciales sin aglutinante G,H), durezas de comprimido en función de la fuerza de compresión, datos de la tabla 4

- 25 Fig. 2: Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible, pesado: datos de compresión (ejemplos A-E según la invención en comparación con el polvo F y en comparación con carbonatos de magnesio directamente compresibles comerciales con un 10% de almidón I-L), durezas de comprimido en función de la fuerza de compresión; datos de la tabla 5

- 30 En la descripción adicional, para una mejor comprensión y para la ilustración de la invención, se ofrecen ejemplos del procedimiento según la invención para la elaboración del hidróxido carbonato de magnesio según la invención, los cuales se encuentran dentro del alcance de protección de la presente invención. Estos ejemplos también sirven para ilustrar posibles variantes del proceso. Sin embargo, a causa de la validez general del principio de la invención descrito, los ejemplos no son apropiados para reducir el alcance de protección de la presente solicitud únicamente a éstos.

- 35 Las temperaturas que aparecen en los ejemplos y en la descripción, así como en las reivindicaciones, están siempre en °C. Si no se indica lo contrario, los porcentajes de contenido se expresan en % en peso o en proporciones en peso.

- 40 Además, para los especialistas es evidente que, tanto en los ejemplos dados como en el resto de descripción, las cantidades de componentes presentes en las composiciones siempre suman como máximo 100 en % en peso, en moles o en volumen respecto a la composición total y no pueden superar esta cantidad, incluso si se pudieran obtener valores más elevados a partir de los intervalos de porcentaje indicados en las tablas. Si no se indica lo contrario, los datos en % son en % en peso, a excepción de las proporciones, que se expresan en volumen.

Ejemplos

Elaboración de hidróxido carbonato de magnesio

- 45 La elaboración del hidróxido carbonato de magnesio de la calidad descrita se consigue mediante la precipitación continua del producto a partir de una solución de carbonato sódico y una solución de cloruro de magnesio, la separación del producto de reacción y el secado:

A partir de carbonato sódico, Na_2CO_3 se prepara una solución calentando. La preparación de la solución de cloruro de magnesio se desarrolla en forma de reacción muy exotérmica con el uso de cloruro de magnesio anhidro, MgCl_2 . El valor de pH se ajusta mediante una pequeña adición de ácido clorhídrico al 37% u óxido de magnesio hasta pH 5-5,5.

- 5 Para la preparación en continuo se introduce una solución de carbonato al 3 -15% caliente y una solución de Mg al 2 -10% caliente en un reactor tubular mediante bombas. (Las soluciones se preparan de forma que cada una de las soluciones contiene el % en peso de carbonato o iones de magnesio indicados con respecto al peso total de las soluciones.) Los componentes se llevan a reacción en una relación molar de 0,6 - 0,8 mol de iones de magnesio a 1 mol de iones de carbonato. El ajuste del contenido de las soluciones se realiza a la práctica mediante una
- 10 correlación con la densidad de las soluciones.

El reactor utilizado tiene unas dimensiones de 300 mm de diámetro interior y 3300 mm de longitud. Para la reacción se fijó un tiempo de residencia medio en el reactor de 7 hasta 15 min.

- 15 La precipitación ocurre inmediatamente bajo observancia del valor de pH (pH 8,5-9,0) y de la temperatura de 60 - 70°C sin fuentes de calor adicionales. La suspensión que se obtiene se reúne en un depósito intermedio para conseguir una afluencia de producto regular hacia la instalación de filtración y para asegurar que se completa la reacción, antes de separarse en una instalación de filtros de banda y lavarse según los parámetros de calidad químicos específicos.

La torta de filtración que se produce allí se seca con aire caliente a $< 250^\circ\text{C}$, preferentemente a $70 - 140^\circ\text{C}$, para obtener el producto según la composición $4\text{MgCO}_3 \cdot \text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

- 20 De esta forma se obtiene el hidróxido carbonato de magnesio caracterizado como "carbonato de magnesio básico pesado" conforme a Ph.Eur., USP, BP y E 504.

A continuación se muestran en la Tabla 1 los datos para comparar distintos ensayos en los que se ajustó de una forma controlada respectivamente el contenido de sal.

Tabla 1: Condiciones de reacción, contenidos, ejemplos A - E según la invención

	Ejemplo A	Ejemplo B	Ejemplo C	Ejemplo D	Ejemplo E
Contenido de carbonato [%]	15,3	3,0	7,3	9,6	6,9
Contenido de magnesio [%]	2,4	3,8	3,6	4,1	9,7
Temperatura de la solución carbonato [°C]	82	80	80	80	80
Temperatura de la solución de sal de magnesio [°C]	70	71	70	70	70
Valor del pH de la solución de sal de magnesio	5,0	4,7	5,2	5,2	4,9
Temperatura de precipitación [°C]	68	65	67	61	66
Valor del pH de precipitación	9	9	9	9	9
Pérdida por secado tras filtración [%]	48	53	50	57	54
Temperatura (aire entrada) de secado [°C]	130	130	70	90	130

Descripción del secado del ejemplo C:

2000 g del material húmedo recuperado del filtro de banda (50-60% de proporción de agua adherida) se introducen en un aparato de lecho fluido GPCG 5/empresa Glatt (Alemania). Se hace fluir aire caliente a través del material (temperatura del aire de entrada de 70° hasta 70,6°C; temperatura del aire de salida de 38,6° hasta 42,7°C; para una cantidad de aire de 396 hasta 416 Nm³/h) hasta que se disgrega en su fracción fina; en caso necesario, las aglutinaciones resistentes se eliminan mediante un tamizado con un tamiz de 710 µm. Si el material empieza a fluidizarse al cabo de unos 20 minutos, se reduce la cantidad de aire de salida a 140 hasta 160 Nm³/h (las temperaturas del aire de entrada y salida no se modifican) y se vuelve a secar 30 minutos más en estas condiciones. Después de un total de 50 – 55 minutos de tiempo de secado (y una humedad rel. de 20-21% en el aire de salida a 36°C) termina el proceso y se lleva a cabo una determinación del contenido conforme a Ph. Eur. Rendimiento práctico 780 g (poca pérdida de material en la instalación, por ejemplo en los filtros y adherencias en las paredes de la instalación). Si la determinación del contenido (calculado como MgO) muestra un contenido menor, debería volverse a secar.

Descripción del secado del ejemplo D:

2000 g del material húmedo recuperado del filtro de banda (50-60% de proporción de agua adherida) se introducen en un aparato de lecho fluido GPCG 5/ empresa Glatt (Alemania). Se hace fluir aire caliente a través del material (temperatura del aire de entrada de 87,3° hasta 90,3°C; temperatura del aire de salida de 39,5° hasta 48,2°C; para una cantidad de aire de 399 hasta 427 Nm³/h) hasta que se disgrega en su fracción fina; en caso necesario, las aglutinaciones resistentes se eliminan mediante un tamizado con un tamiz de 710 µm. Si el material empieza a fluidizarse al cabo de unos 20 minutos, se reduce la cantidad de aire de salida a 142 hasta 159 Nm³/h (las temperaturas del aire de entrada y salida no se modifican) y se vuelve a secar 30 minutos más en estas condiciones. Después de un total de 50 – 55 minutos de tiempo de secado (y una humedad rel. de 15-16% en el aire de salida a 40°C) termina el proceso y se lleva a cabo una determinación del contenido conforme a Ph. Eur. Rendimiento práctico 780 g (poca pérdida de material en la instalación, por ejemplo en los filtros y adherencias en las paredes de la instalación). Si la determinación del contenido (calculado como MgO) muestra un contenido menor, debería volverse a secar.

Tabla 2:

	A	B	C	D	E	F
Densidad aparente [g/ml]	0,43	0,55	0,42	0,42	0,53	0,49
Densidad aparente compactada [g/ml]	0,57	0,73	0,59	0,58	0,75	0,70
Ángulo de flujo [°]	42,1	41,0	40,2	39,8	45,0	47,4

(continuación)

	A	B	C	D	E	F
Distribución granulométrica [% vol.]						
D (0,10)	10,8	8,7	9,7	9,8	6,4	3,8
D (0,25)	34,4	21,2	19,1	19,6	15,0	15,8
D (0,50)	59,6	34,1	31,5	32,4	24,6	36,1
D (0,75)	88,4	49,7	48,0	49,2	36,8	60,5
D (0,90)	118,1	66,0	66,5	67,7	50,3	85,4
Superficie BET [m ² /g]	50	60	67	70	44	16
Volumen de poros BET [cm ³ /g]	0,28	0,29	0,28	0,30	0,20	0,08

5

Tabla 3:

	G	H	I	K	L
Densidad aparente [g/ml]	0,63	0,59	0,45	0,39	0,53
Densidad aparente compactada [g/ml]	0,77	0,74	0,55	0,47	0,68
Ángulo de flujo [°]	33,8	35,1	30,3	28,4	39,9
Distribución granulométrica [% vol.]					
D (0,10)	2,1	1,8	14,3	5,8	6,8
D (0,25)	6,0	3,3	29,3	17,1	19,6
D (0,50)	16,9	9,6	45,0	37,2	39,2
D (0,75)	34,3	46,0	63,3	59,9	61,5
D (0,90)	65,0	99,1	81,8	82,8	84,0
Superficie BET [m ² /g]	12	32	15	6	6
Volumen de poros BET [cm ³ /g]	0,09	0,21	0,09	0,03	0,04

Tabla 4:

Muestra	Fuerza de compresión [kN]		Dureza de comprimido día 1 [N]	Friabilidad [%]
	Teórico	Real		
A	5	5,4	52,0	0,92
	10	10,6	124,6	0,14
	20	21,3	321,5	0,06
	30	31,0	457,0	0,01
B	5	4,6	37,6	1,11
	10	9,9	88,3	0,05
	20	20,6	272,9	0
	30	29,8	397,1	0

(continuación)

Muestra	Fuerza de compresión [kN]		Dureza de comprimido día 1 [N]	Friabilidad [%]
	Teórico	Real		
C	5	5,9	103,8	0,01
	10	10,1	189,3	0,01
	20	19,2	361,2	0
	30	32,1	491,6	0
D	5	5,4	88,1	0,11
	10	10,5	194,7	0
	20	20,4	415,9	0
	30	30,4	492,2	0
E	5	5,5	61,0	0,66
	10	11,7	124,5	0,07
	20	21,2	238,0	0
	30	30,7	419,1	0
F	5	¡Debido a las propiedades de flujo deficientes no es posible prensar!		
	10			
	20			
	30			
G	5	5,2	15,1	6,92
	10	10,1	39,9	1,20
	20	20,4	120,2	0,22
	30	31,0	269,9	0,11
H	5	5,0	24,2	3,70
	10	10,5	59,1	0,34
	20	20,8	158,6	0,08
	30	31,0	290,5	0,04

Tabla 5:

5

Muestra	Fuerza de compresión [kN]		Dureza de comprimido día 1 [N]	Friabilidad [%]
	Teórico	Real		
A	5	5,4	52,0	0,92
	10	10,6	124,6	0,14
	20	21,3	321,5	0,06
	30	31,0	457,0	0,01
B	5	4,6	37,6	1,11
	10	9,9	88,3	0,05
	20	20,6	272,9	0
	30	29,8	397,1	0

(continuación)

Muestra	Fuerza de compresión [kN]		Dureza de comprimido día 1 [N]	Friabilidad [%]
	Teórico	Real		
C	5	5,9	103,8	0,01
	10	10,1	189,3	0,01
	20	19,2	361,2	0
	30	32,1	491,6	0
D	5	5,4	88,1	0,11
	10	10,5	194,7	0
	20	20,4	415,9	0
	30	30,4	492,2	0
E	5	5,5	61,0	0,66
	10	11,7	124,5	0,07
	20	21,2	238,0	0
	30	30,7	419,1	0
F	5	¡Debido a las propiedades de flujo deficientes no es posible pensar!		
	10			
	20			
	30			
I	5	5,4	39,4	0,47
	10	10,5	92,0	0,07
	20	20,3	207,4	0,01
	30	29,8	329,5	0,08
K	5	4,8	58,9	0,16
	10	10,4	139,5	0,09
	20	20,7	268,3	0,06
	30	28,3	329,3	0,08
L	5	4,7	56,5	0,18
	10	9,2	121,5	0,11
	20	20,4	267,5	0,08
	30	30,4	350,8	0,05

5 Calidades comerciales utilizadas para los ensayos comparativos de artículos en polvo, así como hidróxido carbonatos de magnesio directamente compresibles, pesados:

F: Hidróxido carbonato de magnesio, pesado, puro, Ph EUR, BP, USP, E 504, Merck KGaA, Darmstadt [Alemania], Art. N°. 1.05829, lote K38796529 (se trata de un artículo en polvo sin las propiedades de compresión directa prometidas)

10 G: Carbonato de magnesio directamente compresible pesado NutriMag MC, calidad farmacéutica, granulado, con pureza conforme a BP, USP, Ph.Eur, CALMAGS GmbH, Lüneburg [Alemania], lote: 308075060

ES 2 497 574 T3

H: Carbonato de magnesio, pesado Pharmagnesia MC Type A Granulat, granulado, farmacéutico EP, E504, Lehmann & Voss, Hamburgo [Alemania], Art. Nº. 2420230, lote: 0805-089

I: SCORAMAG DC 90ST con 10% de almidón, Scora, Caffiers [Francia], lote: 07/348/C414

5 **K:** Carbonato de magnesio directamente compresible 90S/C, granulado, con aprox. 10% de almidón de maíz, Dr. Paul Lohmann, Emmerthal [Alemania], Art. Nº. 501003036270, lote: 234298

L: Carbonato de magnesio directamente compresible 90S/F, granulado, con aprox. 10% de almidón de maíz, Dr. Paul Lohmann, Emmerthal [Alemania], Art. Nº. 501003036280, lote: 138252

REIVINDICACIONES

1. Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible (pesado conforme a los requisitos de PhEur, BP, USP y E 504) caracterizado por que presenta una superficie BET de al menos 44 hasta 70 m²/g, una densidad aparente de 0,40 hasta 0,60 g/ml y una densidad aparente compactada de 0,50 hasta 0,80 g/ml.
- 5 2. Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según la reivindicación 1 caracterizado por que presenta un diámetro medio de partícula (láser, D0,50) en el intervalo entre 20 y 60 µm, en particular en el intervalo de 24 hasta 60 µm.
3. Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según la reivindicación 1 o 2 caracterizado por que presenta una superficie BET mayor de 50 m²/g.
- 10 4. Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3 obtenido mediante una reacción en continuo en un reactor tubular precipitándose y filtrándose el carbonato de magnesio a partir de una solución calentada que se obtiene mediante mezcla de una solución de una sal de magnesio con un contenido en magnesio en la solución de 2 – 11% en peso y una solución de un carbonato alcalino o alcalinotérreo con un contenido en carbonato en la solución de 2 – 18% en peso a una temperatura en el
- 15 intervalo de 60 hasta 70°C y a un valor de pH de 8,5-9,0 y, a continuación, sometiéndose a secado en un secador por convección hasta un contenido en Hidróxido carbonato de magnesio de 40 hasta 43,5% en peso, calculado como MgO.
5. Hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según la reivindicación 4 obtenido mediante una reacción en continuo en un reactor tubular en la que precipita a partir de una solución calentada que se obtiene mediante mezcla de una solución con un contenido de magnesio en la solución de 3 – 6% en peso y una solución con un contenido de carbonato en la solución de 2 – 18% en peso.
- 20 6. Comprimidos que presentan una dureza en el intervalo de >80 N hasta >200 N y una friabilidad de < 0,2% en peso y que se elaboran utilizando un hidróxido carbonato de magnesio de las reivindicaciones 1 - 3 mediante compresión con una Fuerza de compresión en el intervalo de 10 kN hasta 20 kN.
- 25 7. Comprimidos según la reivindicación 6 que presentan una friabilidad de <0,1% en peso.
8. Procedimiento para la elaboración de un hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 caracterizado por que
 - a) una solución calentada de una sal de magnesio y una solución calentada de un carbonato alcalino o alcalinotérreo se bombean en continuo hacia un reactor tubular y se mezclan entre ellas, presentando la solución de la sal de magnesio un contenido de magnesio de 2 - 11% en peso y la solución del carbonato alcalino o alcalinotérreo un contenido de carbonato de 2 – 18% en peso, de forma que en la solución de reacción se ajusta una temperatura de 60 hasta 70°C y un valor de pH en el intervalo de 8,5 - 9,0 y precipita el Hidróxido carbonato de magnesio formado
 - y
 - b) el producto precipitado a partir de la mezcla de reacción que contiene el producto, dado el caso después de dejarlo reposar durante un tiempo, se filtra y se seca.
- 35 9. Procedimiento según la reivindicación 8 caracterizado por que una solución calentada de una sal de magnesio con un contenido de magnesio de 3 – 6% en peso y una solución de un carbonato alcalino o alcalinotérreo con un contenido de carbonato de 3 – 15% en peso se bombean en continuo hacia un reactor tubular y se mezclan.
- 40 10. Procedimiento según la reivindicación 8 o 9 caracterizado por que el producto filtrado se seca en un secador de lecho fluido o en un secador por convección.
11. Procedimiento según las reivindicaciones 8 o 9 y 10 caracterizado por que el producto filtrado se seca hasta un contenido de 40 hasta 43,5% en peso de carbonato de magnesio (calculado como MgO).
- 45 12. Uso de un hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 para la elaboración de comprimidos con una dureza >80 N y una friabilidad < 0,2% en peso mediante prensado con una Fuerza de compresión de 10 kN hasta 20 kN.

13. Uso de un hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 para la elaboración de comprimidos con una dureza >80 N y una friabilidad < 0,1% en peso mediante prensado con una Fuerza de compresión de 10 kN hasta 20 kN.

5 14. Uso de un hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 como componente en formulaciones de comprimidos que contienen principios activos, pastillas masticables y para disolución oral, pastillas efervescentes, polvos efervescentes, en formulaciones de cápsulas o en preparaciones en polvo para el enriquecimiento con magnesio.

10 15. Uso de un hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 para la elaboración de formulaciones de comprimidos que contienen vitaminas, minerales, oligoelementos, componentes alimentarios funcionales o principios activos.

15 16. Uso de un hidróxido carbonato de magnesio directamente compresible según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5 para la elaboración de formulaciones de comprimidos que contienen colorantes sintéticos o naturales, sustancias aromáticas y/u otras sustancias aromatizantes naturales y/o idénticas a las naturales como, por ejemplo, las del grupo de aspartamo, sacarina, acesulfamo K, neohesperidina, sucralosa, taumatina y esteviósido, o aromas frutales, ácidos de frutas, extractos vegetales aromatizantes y principios activos farmacéuticos o dietéticos.

Fig. 1

Carbonato de magnesio
directamente comprimible
+1% estearato de Mg
Fuerza de compresión – Dureza

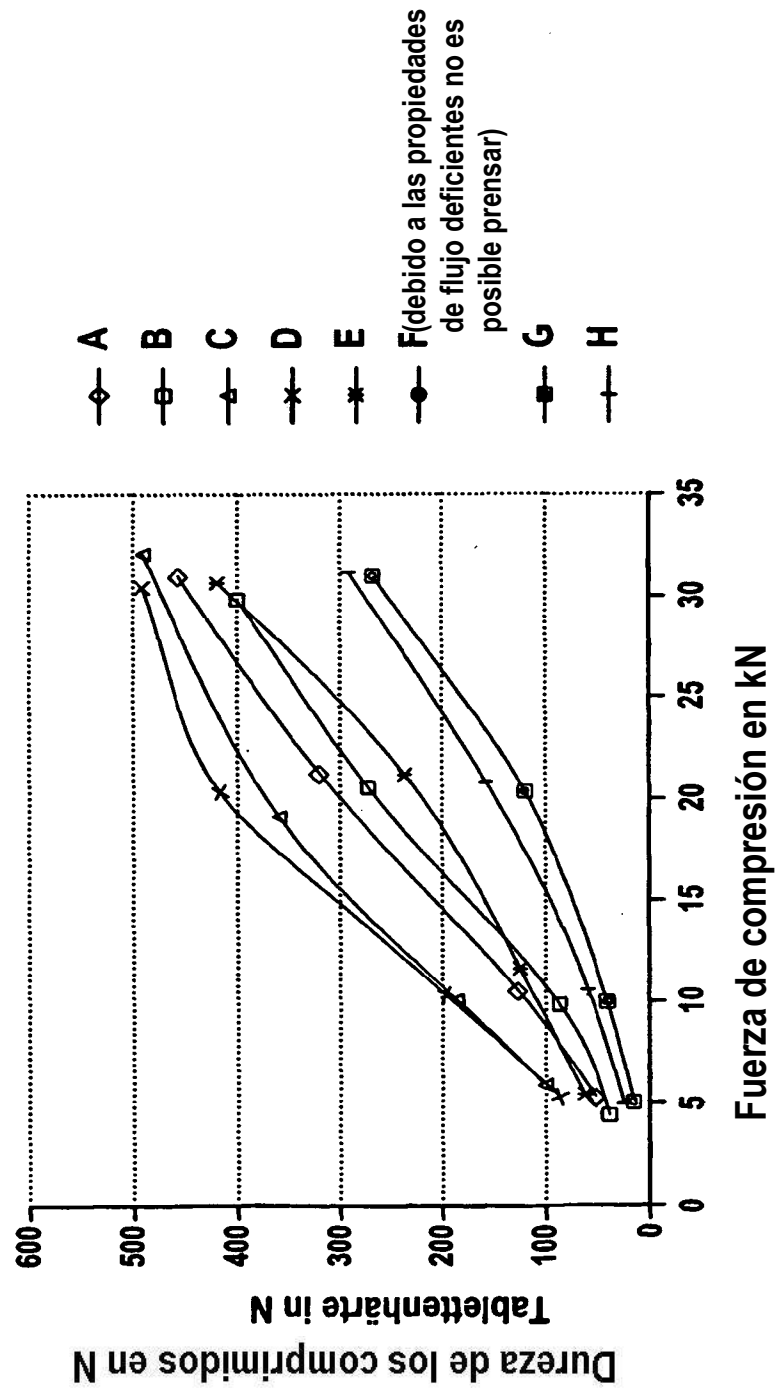


Fig. 2

**Carbonato de magnesio
directamente compresible
+1% estearato de Mg
Fuerza de compresión – Dureza**

