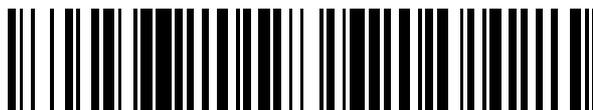


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 672**

51 Int. Cl.:

**B01J 2/22** (2006.01)

**B07B 7/086** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2009 E 09802223 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2364183**

54 Título: **Granulación en seco dentro de una corriente de gas**

30 Prioridad:

**05.11.2008 IT RM20080596**

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

**28.01.2015**

73 Titular/es:

**POLIBIOTECH SRL (100.0%)  
Via della Ricerca scientifica, snc Edificio PP1  
00133 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**POLITI, GIOVANNI**

74 Agente/Representante:

**MORGADES MANONELLES, Juan Antonio**

**ES 2 527 672 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**

Granulación en seco dentro de una corriente de gas

5 **SECTOR DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a un procedimiento y a un aparato para la producción de gránulos en un ambiente básicamente seco, utilizando una corriente de gas adecuadamente guiada. Más particularmente, la presente invención se refiere a la fabricación de gránulos que se pueden utilizar ventajosamente para aumentar y controlar algunas características importantes de las tabletas (especialmente la desintegración y la disolución).

El sistema que se propone en la presente invención ha sido desarrollado sobre todo para objetivos farmacéuticos (preparación de gránulos a comprimir formando tabletas o a utilizar para el llenado de cápsulas, mejora de las características físicas de los API/excipientes a procesar separadamente o simplemente para solucionar los problemas relativos a alguna formulación farmacéutica específica), pero también se puede utilizar en la industria química y alimenticia (particularmente, la preparación de gránulos para productos nutracéuticos, alimentos, suspensiones, soluciones y otros).

En la presente descripción, se considerará principalmente la utilización de la invención en la industria farmacéutica, para la preparación de gránulos a comprimir formando tabletas.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Tal como es conocido en la técnica, para conseguir tabletas con uniformidad aceptable, la masa a utilizar para formar la tableta debe ser homogénea, no se debe segregar durante el proceso de fabricación de la tableta y debe tener características adecuadas de flujo. Esta es la razón más habitual por la que se utiliza la granulación.

Dependiendo de las características del API (Ingrediente Farmacéutico Activo) y de los excipientes utilizados, la granulación se refiere a toda la masa a utilizar para la formación de las tabletas (excepto los lubricantes, que de manera general tienen que ser añadidos aparte) o bien solamente a una parte de los materiales utilizados en la formulación.

No hace muchos años que el sistema de granulación principalmente utilizado era el llamado de granulación en húmedo.

La granulación en húmedo (por ejemplo, granulación en lecho fluido o granulación con un mezclador de alta capacidad de cizalladura) requiere la utilización de agua y/o alcohol y (especialmente hace años) la utilización de sustancias tales como metanol, isopropanol, cloruro de metileno, etc.

Los resultados de las granulaciones en húmedo eran (y todavía son) frecuentemente muy buenas desde el punto de vista de reducción de polvo y dimensiones de la masa, capacidad de flujo de los gránulos y homogeneidad de la masa. En algunos casos, incluso la compresibilidad de la masa para formar tabletas se ha mejorado principalmente gracias a las técnicas de granulación en húmedo.

No obstante, se pudieron apreciar serios problemas en cuanto a la estabilidad de algunos procesos en húmedo (lo que significa también dificultades en la validación de los procesos) y en lo que respecta a la calidad de las tabletas (vida de almacenamiento, dureza, tiempo de desintegración, y otros). La razón de ello es que el contenido final de humedad de la masa granulada es frecuentemente distinto del contenido total de humedad de la masa no granulada. Además, los resultados (calidad de los gránulos: capacidad de flujo, homogeneidad, porosidad y distribución de tamaños de partículas) para lotes pequeños (lotes piloto) son frecuentemente diferentes de los resultados de los lotes de producción. Esto procede del hecho de que es muy difícil aumentar la escala de un proceso de granulación en húmedo, debido a la cantidad de parámetros que tienen influencia en los resultados de la granulación.

Una formulación de tabletas, en las que la masa seca (es decir, API y excipientes) se puede comprimir formando tabletas sin granulación previa, es un objetivo y un desafío para la industria farmacéutica. En realidad, este proceso de compresión llamada directa es teóricamente el mejor posible (sobre todo por razones económicas). No obstante, la compresión directa no es aplicable en muchos procesos, debido específicamente al hecho de que en muchos casos los API se componen de partículas muy pequeñas y con poca capacidad de flujo, mientras que los excipientes tienen una capacidad de flujo satisfactoria. Este hecho puede provocar segregación en la etapa de formación de las tabletas.

Cuando la compresión directa no es posible o es difícil de controlar, la granulación en seco es una alternativa válida.

Un proceso de granulación en seco se describe en esta técnica como procedimiento en el que los materiales en polvo a granular son mezclados en primer lugar (si ello es necesario) y luego son densificados, por ejemplo, en el caso de compactación con rodillos, haciéndolos pasar entre dos rodillos giratorios. Las cintas o escamas que

resultan de este compactado son fracturadas formando gránulos, haciendo pasar dichas cintas/escamas a través de un dispositivo de fracturación de las escamas y/o a través de un granulador de criba.

Se han creado una gran cantidad de dispositivos para alimentar de manera homogénea los rodillos de compactado u otros dispositivos de densificación, para evitar la formación de polvo en el granulador de criba, para controlar la fuerza de compactación, para tener una cinta uniforme, y para evitar un exceso de compactación (que puede tener una influencia desfavorable también sobre la velocidad de la disolución de las tabletas...), etc. No obstante, como resultado de la granulación normal en seco (por ejemplo, compactación por rodillos), la masa granulada producida no es homogénea, en general a causa de la presencia simultánea en la misma de partículas grandes (1-2 mm de diámetro), dependiendo de las dimensiones de la abertura de la criba en el granulador de criba, y en algunos casos, gránulos densos junto con partículas ligeras muy pequeñas (con unas pocas micras de diámetro). Este hecho, que es principalmente una consecuencia natural de los procesos de rotura de las escamas y/o granulación de las mismas, provoca una capacidad de flujo y segregación desfavorables del material (es decir, los gránulos más densos fluyen de manera más rápida que los menos densos) de la masa durante la fase de formación de tabletas, con el resultado de rechazo de lotes completos a causa de la uniformidad no satisfactoria del contenido de las tabletas.

Para superar los problemas anteriores con respecto a la granulación en seco, se conocen en este sector algunos dispositivos técnicos en los que las partículas pequeñas/finos, y en algunos casos las partículas más grandes producidas en un sistema de compactación normal de rodillos (es decir, compactador y granulador de criba) se separan mecánicamente del resto de los gránulos con ayuda de cribas vibrantes. Este proceso de separación es en general complicado (se necesitan en general cribas de grandes dimensiones), ruidoso y lleno de problemas. En realidad, es muy difícil de utilizar, en un separador de rejilla, una criba cuyas aberturas son menores de, por ejemplo, 500 µm de diámetro. La razón de ello es que, debido a fenómenos físicos bien conocidos, el material granulado tiene (más o menos dependiendo del material) una tendencia a la adherencia que puede provocar frecuentemente la obstrucción de las aberturas de la criba, interrumpiendo todo el proceso o deteriorando la calidad del material producido.

Un ejemplo de rejillas vibradoras es la que se indica en la patente US 20030187167 (ver FIGURA 1A).

Tal como es evidente en dicha FIGURA, las partículas de mayor tamaño y los finos son recogidos y transportados para su compactado y nuevo granulado en seco. Para separar el producto (es decir, las partículas satisfactorias de las de tamaño excesivo y los finos), son necesarias vibraciones. El procedimiento puede ser continuo cuando se añade un nuevo material de manera continuada a las partículas a reciclar, y si las aberturas de la criba no están bloqueadas. El sistema de reciclado de la FIGURA 1A consiste en husillos mecánicos horizontales y verticales.

En vez de utilizar separadores de rejilla vibrante, se pueden separar las partículas finas y con consistencia de polvo con respecto a los gránulos aceptables con ayuda de una corriente de gas.

Un ejemplo de esta separación se da a conocer en la patente WO 99/11261, en la que se utiliza una criba Minox tipo MTS 1 200 dotada de un sistema de chorro de aire. El aire escapa hacia arriba desde una cuchilla perforada rotativa fijada horizontalmente por debajo de la criba. Mediante esta acción, las partículas finas son separadas por soplado de las partículas groseras y son succionadas hacia abajo a través de la criba al receptáculo por la acción de la presión reducida.

Este tipo de separación de partículas puede ser aplicado a un proceso de compactado colocando el aparato Minox debajo del granulador de criba, de manera que las escamas/cintas son fracturadas en gránulos y obligadas a pasar a través de una criba. En este caso, la rejilla del granulador de criba debe tener dimensiones de las aberturas que representan la dimensión máxima de las partículas aceptables. El aparato recogerá los gránulos "aceptables", mientras que las partículas muy pequeñas pueden ser "recicladas" transportándolas neumáticamente (es decir, mediante una corriente de aire) o mecánicamente para su nuevo compactado. En la patente WO 99/11261, el tamaño mínimo de las partículas aceptables se ha indicado en 125 µm. Esto significa que las aberturas de la rejilla del aparato Minox están dimensionadas en 125 µm. El tamaño máximo de las partículas está indicado entre 2,0 y 1,0 mm. Tal como se ha indicado en la patente WO 99/11261, la criba aplicada en el aparato Minox anteriormente mencionado tiene un diámetro bastante grande (120 cm), si se lleva a cabo la granulación de trihidrato de Amoxicilina en polvo con un compactador de rodillos tipo Chilsonator 4L x 10D (diámetro de los rodillos: 25,4 cm) y con una presión aplicada a los rodillos de 1100 psi.

Los resultados de la separación por aire antes mencionada parece que están relacionados en gran parte con la calidad del material a granular y con la presión de compactación, mientras que la eficiencia del procedimiento (es decir, la cantidad de producto por hora) puede ser influenciada por las dimensiones de las aberturas de la criba, por el diámetro de la criba y la cantidad de aire que pasa a través de la misma. Se pueden prever problemas con materiales pegajosos y/o cuando las aberturas de la criba son demasiado pequeñas y/o cuando el diámetro de la rejilla no es suficientemente grande y/o cuando la presión aplicada a los rodillos es muy pequeña.

Otro ejemplo de un separador de aire es el que se indica en la patente GB 1567204, en el que se mezclan partículas con consistencia de polvo con aire y se introducen tangencialmente en una hélice de guía de un cuerpo cilíndrico hueco, y son guiadas a lo largo de la pared de una superficie cilíndrica sobre un colchón de aire. El material fino abandona el cuerpo cilíndrico hueco de forma axial a través de tubos de descarga, mientras que el material grosero se presenta en el tubo de descarga de material grosero (ver FIGURA 1B). Tal como es evidente de la FIGURA, en la patente GB 1567204, la superficie cilíndrica (4) está dotada de aberturas de descarga hacia dentro de las cuales se guía aire desde los tubos de entrada de fluido (1) a través de una cámara de distribución (2). El material fino abandona el cuerpo cilíndrico hueco (5) axialmente a través de tubos de descarga (8) para el material fluidizado, mientras que el material grosero se presenta en el tubo (9) de descarga de material grosero.

También la patente WO 2008/056061 da a conocer un procedimiento de granulación en seco, en el que las partículas finas son separadas de los gránulos introduciendo las partículas finas en una corriente de gas. De acuerdo con dicha patente, la corriente de gas puede ser dirigida a través de una cámara de fraccionamiento y separa, como mínimo, algunas partículas finas de los gránulos. Entonces, las partículas finas pueden ser devueltas al sistema para reproceso inmediato o se pueden colocar en un contenedor para proceso posterior. La cámara de fraccionamiento descrita en la patente WO 2008/056061 puede comprender medios para guiar una corriente de gas hacia dentro de los medios de fraccionamiento, medios para poner la masa compactada en movimiento y medios para guiar las partículas finas retiradas, arrastradas por la corriente de gas, desde los medios de fraccionamiento, por ejemplo, para reproceso. Uno de los dibujos presentados en la patente es el que se muestra en la FIGURA 1C de la presente solicitud: la separación de gránulos con respecto a los finos se produce en una superficie cilíndrica (401), dotada de aberturas y una hélice de guía. El material es introducido desde la abertura (405), las partículas finas sales de la abertura (409) y los gránulos abandonan la cámara a través del tubo de descarga (407). El aire procede de la abertura (406) y abandona la cámara por la abertura (408). Tal como se explica en la misma patente, "en vez de basarse en las dimensiones de malla en el cribado, el dispositivo de fraccionamiento de la invención se basa en la capacidad de la corriente de gas en arrastrar las partículas finas de la masa compacta en desplazamiento. La determinación de las dimensiones de gránulos aceptables se consigue por el equilibrado de su fuerza de gravedad (junto con otras fuerzas, por ejemplo, fuerzas mecánicas y centrífugas) contra la fuerza de la corriente de gas". En este sistema de separación, la separación de flujo de la corriente de gas debe tener una componente contraria a la dirección de flujo de la masa compactada.

La calidad de los gránulos obtenidos en un procedimiento de granulación en seco, en el que se utilizan separadores de gas, se supone en general que es satisfactoria desde el punto de vista de la capacidad de flujo y de la homogeneidad de la masa producida. Particularmente en la patente WO 99/11261 se presenta un procedimiento que, entre otras ventajas "permite la desintegración de formas de dosificación en partículas medicamentosas primarias, seguidas de una alta tasa de disolución porque no se utilizan aglomerantes". En la patente, WO 2008/056061 se presenta un procedimiento en el que la porosidad de los gránulos (obtenida principalmente utilizando bajas presiones de compactación) se supone que tiene una importancia muy relevante para la desintegración y la resistencia a la tracción de las tabletas. En la misma patente WO 2008/056061 se asegura (página 23, 4-6) que la patente proporciona tabletas que "pueden tener, como mínimo, dos o tres de las siguientes propiedades: elevada resistencia a la tracción, elevada carga medicamentosa, baja cantidad de lubricante, rápido tiempo de desintegración e insensibilidad al tiempo de almacenamiento".

De acuerdo con la misma patente WO 2008/056061, el producto del procedimiento de la invención se ve influido por fenómenos triboeléctricos, con el efecto final del agrandamiento de los gránulos. En la patente WO 2008/056061 estos fenómenos de aglomeración se supone que ocurren en el dispositivo de fraccionamiento y son debidos al hecho de que el gas portador fluye en una dirección que es distinta del flujo de los gránulos aceptados (Patente WO 2008/056061, página 42, 19-24, página 43, 21-22 y página 44, 1-2).

Cuando el gas se utiliza en la técnica anterior y en un sistema de granulación en seco (descrito, por ejemplo, en la patente antes mencionada WO 99/11261 y en la patente WO 2008/056061) para conseguir gránulos de mejor capacidad de flujo, mejor porosidad y en casos particulares, de mayor tamaño, la cantidad de gas a utilizar debe ser evidentemente regulada siguiente parámetros que están principalmente relacionados con la densidad del materia la procesar y con la estructura del sistema (por ejemplo, dimensión de la criba, fuerza del compactado, eficiencia del granulador, etc.). Es muy evidente que la cantidad requerida del gas a utilizar en los sistemas de separador de aire antes mencionados debe ser escogida "a posteriori", después de cierto experimentos y teniendo en cuenta todos los demás parámetros utilizados en la granulación, por ejemplo, la densidad de los gránulos y la eficiencia del sistema. Toda variación en la cantidad del gas utilizado puede crear pérdida de equilibrio en el sistema de granulación con consecuencias, por ejemplo, en la homogeneidad de la masa granulada, en la porosidad de los gránulos, en la eficiencia de todo el sistema y en la capacidad de flujo de la masa. Por esta razón, ninguno de los procedimientos de granulación en seco presentados en la técnica anterior actualmente conocida define la cantidad de gas a utilizar en un procedimiento de granulación como parámetros a escoger "a priori", es decir, como parámetro más importante del que depende la elección de los otros parámetros de granulación.

La dirección de la corriente de gas se tiene también en cuenta en la técnica anterior solamente con el objetivo de conseguir resultados de granulación que garanticen principalmente la homogeneidad de la masa granulada, la porosidad de los gránulos, la eficiencia del sistema y la capacidad de flujo de la masa.

Los fenómenos relativos a una corriente de gas que transporta una masa en polvo (por ejemplo, fenómenos de triboelectrificación) se consideran en general de forma negativa, debido principalmente a los riesgos de explosión y a la aparente necesidad de evitar la creación de gránulos eléctricamente cargados (que podrían tener una influencia desfavorable en la capacidad de flujo del producto). No obstante, la triboelectrificación puede favorecer el agrandamiento de los gránulos tal como se ha indicado en la patente WO 2008/056061.

De acuerdo con el presente inventor, los fenómenos relativos a una corriente de gas que transporta una masa en polvo pueden tener muchos efectos positivos en la calidad final de los gránulos, sobre todo desde el punto de vista de la desintegración de los gránulos y tableta y la biodisponibilidad de las tabletas. Estos efectos positivos se pueden obtener con un innovador sistema de granulación A, en el que la cantidad y dirección de gas están estrictamente controlados, y se consideran parámetros muy importantes del sistema. Debido a la importancia de la corriente de gas en esta invención, se puede definir este sistema innovador de granulación como "sistema de granulación aerodinámica".

Esencialmente, contrario a lo que se indica en la patente WO 2008/056061, de acuerdo con la presente invención, el agrandamiento de los gránulos, debido al efecto triboeléctrico, no tiene lugar solamente o sobre todo en el dispositivo de fraccionamiento y no depende esencialmente del hecho de que el gas portador fluya en una dirección distinta del flujo de los gránulos aceptados. El inventor cree que este agrandamiento de los gránulos tiene lugar potencialmente en cualquier parte del aparato que se encuentre en contacto con el gas, y llega a su situación final cuando la masa producida es mezclada, después de la terminación del proceso de granulación. También, de acuerdo con esta invención, se pueden controlar los efectos triboeléctricos en caso necesario con ayuda de un campo electromagnético.

La porosidad de los gránulos es también favorecida por el hecho de que, al contrario de lo que la patente WO 2008/056061, en un aparato de acuerdo con la presente invención, el flujo de gas entra también en la cámara de compactación, así como en el dispositivo granulador. Esto significa que la presión de compactación, aunque se regule más alta de lo necesario en un proceso normal, puede producir cintas adecuadas para producir gránulos porosos en la etapa de granulación.

La porosidad de los gránulos queda fomentada también por el hecho de que, contrario de lo que es necesario en la Patente WO 2008/056021, en un aparato de acuerdo con la presente invención, la corriente de gas entra también en la cámara de compactación, así como en el dispositivo granulador.

De acuerdo con la presente invención, muchas características importantes de los gránulos fabricados y de las tabletas producidas a partir de la masa obtenida en un procedimiento de producción de acuerdo con la presente invención, están directamente relacionadas con la cantidad de gas utilizado en la etapa de granulación. Estas características se refieren principalmente a la desintegración de los gránulos en el agua, a la dureza de las tabletas, y asimismo, a la biodisponibilidad de las mismas.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer un procedimiento y aparato de granulación que funcionan bajo la influencia de una corriente de gas para producir gránulos a partir de una masa de material en polvo. Los gránulos producidos se caracterizan porque su calidad está directamente relacionada con la dirección y cantidad de la corriente de gas utilizada en el procedimiento. En la presente invención se describen también las técnicas necesarias para controlar el flujo del gas (cantidad y dirección) en cualquier parte del aparato de producción.

El inventor ha descubierto que en un proceso de granulación en seco, en el que la masa es transportada neumáticamente y el gas portador es utilizado también para separar "polvo o partículas pequeñas con respecto a los gránulos" (tal como, por ejemplo, en las patentes WO 99/11261, GB 1567204 y WO 2008/056061), la dirección y la cantidad de la corriente de gas tienen una gran importancia en la calidad final del producto, especialmente desde el punto de vista de homogeneidad, estabilidad y reproducción de los resultados. Por esta razón, en la etapa de fabricación de tabletas, una masa puede dar resultados mejores o peores (dureza, desintegración, friabilidad, biodisponibilidad de las tabletas, etc.) dependiendo de la cantidad de gas que ha sido utilizado durante el procedimiento y de la dirección de flujo del gas.

De acuerdo con la presente invención, se prevé un procedimiento para granulación en seco de una masa sólida, básicamente en ausencia de agua u otros líquidos, utilizando un dispositivo normal de granulación en seco (por ejemplo, un compactador de rodillos y granulador), y preferentemente (pero no exclusivamente) una corriente de gas negativa, que es utilizada no solamente para separar los gránulos con respecto a las partículas, sino también como portador para transportar el material dentro de casi la totalidad del material de partes del sistema y para garantizar la homogeneidad y reproducción de la calidad final de la masa producida.

La invención da a conocer también un aparato de granulación en seco en el que la corriente de gas, utilizada para transportar la masa en polvo y para separar las partículas finas con consistencia de polvo con respecto a los

gránulos aceptables, tiene un flujo constante y una dirección que es la misma que la dirección de la masa de material en polvo desplazables dentro del sistema de granulación.

5 De acuerdo con la invención, se utiliza un dispositivo especial de fraccionamiento por gas en el proceso, a efectos de garantizar la calidad de los gránulos producidos bajo el aspecto de capacidad de flujo y para controlar la dirección de la corriente de gas.

10 Para garantizar la homogeneidad de la masa desde el aspecto de distribución de tamaños de partículas, el procedimiento utiliza preferentemente granuladores de criba con martillo cónico.

15 Para garantizar la dirección de flujo de la corriente de gas, el gas de compensación es guiado dentro del sistema a través de una abertura situada en la cámara de compactación, y el dispositivo de fraccionamiento está conformado de manera tal que se evita el posible retorno de gas dentro del sistema o se limita cuando el producto aceptado sale del aparato.

20 Para garantizar la estabilidad del flujo de la corriente de gas en todas las fases del proceso, se utilizan combinaciones especiales de ciclón/cuba de expansión y un sistema de válvula.

25 Para garantizar la calidad de la masa final para materiales especialmente delicados, en los que una corriente de gas normal podría producir cargas eléctricas no deseadas, se puede utilizar un gas especial con posibilidad de pre-humidificación o calentamiento.

Para impedir, limitar o incrementar las cargas eléctricas también se puede utilizar un campo electromagnético.

30 El procedimiento se lleva a cabo de manera típica en forma de procedimiento continuo, y se puede aplicar fácilmente a la casi totalidad de sustancias en polvo (API y/o excipiente, o API solos), que se pueden utilizar en la industria farmacéutica, química u otras.

35 La corriente de gas puede consistir en aire o en otro gas (por ejemplo, nitrógeno, aire/gas humidificado, aire/gas seco, aire/gas caliente, aire/gas comprimido, dióxido de carbono, gases nobles, etc.), que entran en el sistema desde un punto determinado situado en la parte superior de la cámara de granulación en seco/compactación.

40 El hecho de que el procedimiento no requiera esencialmente aire del medio ambiente del lugar de granulación es otro aspecto muy importante de la presente invención. El aire "ambiente" puede ser compensado fácilmente con otro gas o con aire/gas humidificado, calentado o secado, y esto proporciona la posibilidad de granulación en seco de incluso sustancias muy sensibles y/o la posibilidad de aumentar la calidad del producto cuando condiciones más secas, más calientes, o húmedas del procedimiento pueden ser favorables para los resultados de la granulación.

45 La eventual utilización de aire/gas comprimido, alimentado a través de un punto situado en la parte superior de la cámara de granulación en seco/compactación en algunos procedimientos específicos puede aumentar el flujo de la masa dentro de ciertas partes del sistema. Al final del procedimiento, el mismo aire/gas comprimido puede ser fácilmente utilizado para dispositivos de limpieza en seco y tuberías de conducción.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 La presente invención utiliza un dispositivo de granulación en seco de tipo comercial (tal como, por ejemplo, el Alexanderwerk tipo WP 50N/75) dotado de un dispositivo adecuado de rotura de escamas y un granulador (preferentemente, un molino cónico, tal como Quadro Comil). Todos estos dispositivos se encuentran a disposición comercial, y pueden funcionar como sistema de granulación en seco normal, tal como se indica, por ejemplo, en la adjunta FIGURA 2A: la masa a granular fluye hacia abajo desde la cubeta de alimentación 1 a la caja 2 del alimentador de husillo, desde donde es empujada hacia delante para entrar en la cámara de compactación 3, en la que los rodillos la comprimen formando cintas. Las cintas son fracturadas a continuación en el dispositivo 4 de rotura de las escamas, desde el que las pequeñas escamas fluyen hacia abajo, hacia el dispositivo granulador 5 dotado, en general, de martillos oscilantes o rotativos y una criba o cribas. Los gránulos producidos fueron recogidos a continuación en una cubeta 6. Tal como es conocido en la técnica anterior, en general, estos gránulos no son homogéneos, en general, lo que puede crear problemas en la etapa de fabricación de las tabletas.

60 De acuerdo con la presente invención, los dispositivos de granulación anteriormente mencionados, deben ser conectados con un sistema (tuberías de conducción, ventilador de succión, separadores de gas, válvulas, dispositivo de fraccionamiento, u y si es necesario un campo magnético) produciendo una corriente de gas, preferentemente negativa, que es capaz de transportar los materiales en polvo a granular y separar, en un dispositivo especial de fraccionamiento, los gránulos aceptables de las partículas más pequeñas, favoreciendo la capacidad de flujo de la masa producida. La invención da a conocer también las técnicas necesarias para mantener constante el flujo de la corriente de gas y su dirección.

65

Un aparato que puede funcionar de acuerdo con la presente invención es el reivindicado en la reivindicación 1 y descrito en la adjunta FIGURA 4:

5 El gas entra en el sistema desde la abertura 4 situada en la parte más alta de la cámara de compactación 3 y es impulsado a través del granulador 5, el dispositivo de fraccionamiento 12, un ciclón especial 11, así como un sistema de filtro 8A, pasando a un ventilador 15, que, en el caso de una corriente de gas negativa, se encuentra en el origen del flujo de gas.

10 En este sistema, la masa a compactar 1, las partículas finas a compactar nuevamente, y la masa compactada, tienen la misma dirección del flujo que el gas portador. La cantidad de gas que entra en el sistema se puede mantener constante en todo momento del proceso y sin choques de gas, gracias a especiales soluciones técnicas mostradas más adelante en la presente descripción.

15 Debido a su impermeabilidad completa o parcial al medio ambiente, la estructura del aparato de la invención hace también posible la utilización de un gas distinto del aire normal. Esto es importante que sea tenido en cuenta si la masa es sensible al oxígeno o si aire/gas seco pudiera proporcionar mejores resultados de producción. En algunos casos, también la utilización de aire/gas humidificado o bien aire/gas caliente podría ser beneficioso para el producto.

20 El diámetro de los tubos utilizados en el sistema está relacionado en general con las dimensiones de la totalidad del aparato. Normalmente, para la producción farmacéutica de lotes habituales (100-1000 kg), los tubos tienen un diámetro de unos 50 mm, y su material puede ser acero inoxidable u otro material plástico farmacéuticamente aceptable. Por necesidades de limpieza, la tubería de conducción debe estar compuesta de piezas muy cortas (de aproximadamente 1 m cada una), en el caso de que se utilice acero inoxidable, o piezas cortas (unos 2 m) en otros  
25 casos. Cuando se escoge el material de la conducción, se tiene que recordar su influencia sobre los efectos triboeléctricos generados cuando la masa en polvo es transportada por la conducción. La elección depende sobre todo del tipo de material a procesar. En general, el material plástico, conectado a tierra, es adecuado para la mayor parte de finalidades.

30 Es evidente que el posicionado y abertura de la fuente del gas de compensación 4 tiene mucha influencia en la dirección y también en la cantidad de la corriente de gas originada. Además, la posición de la fuente de compensación de gas, de acuerdo con la invención, hace posible y fácil introducir en el sistema un gas de compensación que puede estar compuesto, por ejemplo, y si ello es necesario, de nitrógeno, dióxido de carbono, un gas noble, aire/gas humidificado, aire/gas seco, aire/gas a presión, etc. Esta posibilidad no puede ser conseguida (o se consigue con importantes problemas), en los otros sistemas equivalentes de gas guiado conocidos en esta  
35 técnica (por ejemplo, Patente WO 2008/056021, Patente WO 99/11261 y Patente GB 1567204).

40 De acuerdo con la presente invención, la localización de la abertura 4 de compensación/entrada de gas proporciona también la posibilidad de que todo el sistema de granulación reciba la influencia de la corriente de gas. Esta influencia es importante cuando se consideran los efectos triboeléctricos y la situación creada dentro de la cámara de compactación 3 y dentro del dispositivo granulador 5, en el que el flujo de gas, preferentemente en forma de vacío, recupera la presencia de polvo y facilitará el flujo de la masa compactada hacia dentro del dispositivo de fraccionamiento.

45 Además, el inventor cree que la presencia de flujo de gas dentro de la cámara de compactación y en una dirección que es la misma que la de la masa producida, puede mejorar la calidad de las escamas de material.

50 En la Patente WO 2008/056021 (figura 1A y figura 1B), la fuente para el gas de compensación está situada en un lugar (indicada con el numeral 105) que hace teóricamente imposible el flujo de gas a través de la cámara de compactación y el dispositivo granulador. Esto significa que la corriente de gas no tiene prácticamente contacto en absoluto con las partes más importantes de los dispositivos de compactación. Evidentemente, en la Patente WO 2008/056021, la corriente de gas es utilizada especialmente para separar los gránulos con respecto a las partículas pequeñas y (pero no necesariamente) para transportar la masa, tal como se explica en dicha patente.

55 Igual que para la Patente WO 2008/056021 se puede decir con respecto a la función y la dirección del flujo de gas en la Patente WO 99/11261 y Patente GB 1567204.

60 De acuerdo con la presente invención (FIGURA 4), en la máquina (usualmente un compactador de rodillos) para la densificación de los materiales en polvo (alimentador de husillo 2 y cámara de compactación 3), la presión de compactación es determinada a partir de la calidad de la masa a granular, tal como es conocido en esta técnica. En realidad, aunque se tienen que evitar altas presiones y aunque son preferibles bajas presiones, algunos materiales requieren una mayor presión de compresión que otros para su compresión formando cintas o escamas. Este aspecto de la invención es esencialmente distinto del que se ha presentado en la Patente WO 2008/056021, en la que se debe aplicar una baja fuerza de compactación a los materiales en polvo para tener gránulos porosos.

65

En vez de intentar la utilización de presiones bajas incluso con materiales difíciles, cuya compresibilidad es poco satisfactoria, el presente inventor cree que es mejor utilizar mejores formulaciones, a efectos de conseguir cintas y gránulos satisfactorios capaces de resistir los esfuerzos en el granulador 5 y dentro de la corriente de gas.

5 Además, de acuerdo con la presente invención, la porosidad de los gránulos queda muy favorecida, por el hecho de que una parte de materiales en polvo que entran en la cámara de compactación están cargados eléctricamente y esto significa que la presión de compactación, aunque se haya regulado a un valor algo más alto que el necesario en un proceso normal, puede producir una cinta que es adecuada para producir gránulos porosos en la etapa de granulación.

10 De acuerdo con la presente invención, las cintas son fracturadas en piezas más pequeñas en un dispositivo de rotura de las escamas, y a continuación, son "succionadas" hacia dentro de un granulador 5, donde las piezas en forma de copos son fracturadas en forma de gránulos. Un granulador preferente en esta invención, es un molino cónico, tal como el Quadro Comil.

15 La utilización de este tipo de granuladores en un sistema de compactación en seco no es habitual generalmente en los dispositivos de compactación, en los que se utiliza el vacío parcialmente o en los que no se utiliza en absoluto. En realidad, en ausencia de una corriente de gas adecuadamente potente y dirigida adecuadamente y en ausencia de un dispositivo de fraccionamiento por gas, los molinos cónicos pueden crear mucho polvo y esfuerzos en las escamas compactadas.

20 Por el contrario, la utilización de molinos cónicos en un aparato de acuerdo con la presente invención, puede favorecer la calidad de los gránulos y la eficiencia del granulador, en el sentido de que los gránulos son más redondos y se pueden utilizar cribas con orificios muy pequeños incluso en el caso de que, debido a una presión de compactación más elevada, los copos individuales puede que no sean muy blandos. La utilización de pequeñas aberturas puede favorecer también la homogeneidad de la masa.

25 La dirección de la corriente de gas, desde arriba hacia abajo hacia el dispositivo de fraccionamiento, hace posible la mejor utilización de los molinos cónicos, tal como es evidente para un técnico en la materia.

30 La utilización de molinos cónicos en otros aparatos, tales como por ejemplo los que se presentan en la Patente WO 2008/056021, Patente WO 99/11261 y en la Patente GB 1567204, es extremadamente difícil debido sobre todo a la dirección de la corriente de gas supuesta/requerida para dichas Patentes.

35 De acuerdo con la presente invención, se utiliza un separador de gas 12, (FIGURA 4), para separar los gránulos de las partículas finas, a efectos de garantizar la calidad de los gránulos producidos, bajo el aspecto de capacidad de flujo, y para controlar la dirección y la cantidad de la corriente de gas.

40 Un tipo de separador de gas (llamado dispositivo de fraccionamiento), preferente en esta invención, consiste en un cilindro o cono o una combinación de ellos.

45 De acuerdo con la presente invención, la cantidad de gas que entra en el dispositivo de fraccionamiento se debe controlar estrictamente para no influenciar excesivamente la cantidad total de gas que circula dentro del sistema. Por esta razón, un dispositivo de fraccionamiento adecuado puede ser, por ejemplo, el que se describe en la FIGURA 3B: el gas de compensación, junto con la masa en polvo 20, es "succionado" hacia dentro del dispositivo de fraccionamiento, en el que las partículas más finas (o una parte de ellas) son arrastradas desde el gas portador 21 y transportadas, junto con otros materiales al inicio del sistema de granulación, para su nuevo proceso, mientras que los gránulos aceptados caen a causa de la acción de la gravedad y/o son transportados hacia abajo con la posible ayuda de una estructura espiral 23. El producto final abandona el dispositivo de fraccionamiento a través de la abertura 22, que puede estar dotado de válvulas 24A, 24B para evitar que el gas de compensación entre dentro del sistema desde dicha abertura de descarga 22, y esto puede ser preferible si el gas portador es distinto del aire normal (por ejemplo, nitrógeno gaseoso, aire/gas seco, calentado o humidificado). Si el gas portador es aire ambiente normal, la abertura de descarga puede ser controlada a efectos de permitir que una cantidad muy pequeña de aire entre dentro del sistema; esta cantidad depende de la calidad de los materiales en polvo y de la fuerza de las turbulencias creadas por el funcionamiento de la estructura espiral.

55 Tal como es conocido en esta técnica, otros parámetros pueden influir en la eficiencia de este dispositivo de fraccionamiento, por ejemplo, la conformación del dispositivo y la localización de la abertura de descarga de gas 21.

60 De acuerdo con la invención, hay muchas otras alternativas para los dispositivos de fraccionamiento, que pueden ser adecuadas para esta invención. Para adaptarse al principio de esta invención, teniendo en cuenta sobre todo la capacidad de reproducción de los resultados, estos dispositivos deben funcionar en una corriente de gas continua y regular y deben tener un estricto control de la cantidad de gas de compensación que entra eventualmente en el sistema desde la abertura de descarga de gránulos. Un ejemplo es el representado en la adjunta FIGURA 3C, en la que se ha adaptado el dispositivo indicado en la Patente GB 1567204 a las exigencias de la presente invención: el gas de compensación, junto con la masa en polvo 20, son succionados dentro del dispositivo de fraccionamiento, en

el que las partículas más finas (o una parte de ellas) son arrastradas desde el gas portador 21 para su nuevo proceso, mientras que los gránulos aceptados son transportados a la abertura 22 de descarga de gránulos con la ayuda de una estructura espiral 23. El producto final abandona el dispositivo de fraccionamiento a través de la  
5 abertura 22, que puede estar dotada de una serie de dos válvulas 24A, 24B, para evitar que el gas de compensación venga de la abertura de descarga 22, y ello puede ser preferible si el gas portador es distinto del aire normal (por ejemplo, nitrógeno gaseoso o aire/gas humidificado). Si el gas portador es aire ambiente normal, la abertura de  
10 descarga se puede controlar a efectos de permitir que una cantidad muy pequeña de aire entre dentro del sistema; esta cantidad depende de la calidad de los materiales en polvo y de la potencia de las turbulencias creadas por el funcionamiento de la estructura espiral. Tal como es conocido en esta técnica, otros parámetros pueden influir en la eficiencia del dispositivo de fraccionamiento, por ejemplo, la conformación del dispositivo y la localización de la  
abertura 21 de descarga de gas.

El dispositivo mostrado en la FIGURA 3C y otros dispositivos equivalentes podrían ser conectados, si ello es necesario o útil, a un campo electromagnético cuya localización y conexión se pueden planificar fácilmente por  
15 personas expertas en esta técnica. El campo o campos electromagnéticos pueden ser útiles en algunos casos y para algunos materiales particulares, a efectos de controlar mejor las cargas eléctricas de las partículas que se desplazan dentro del dispositivo de fraccionamiento y/o dentro del sistema.

De manera típica, en esta técnica, se puede crear el vacío dentro del sistema de granulación en seco, tal como se ha indicado en la FIGURA 2B: la corriente negativa de gas creada a partir del ventilador de succión 7 transportará el  
20 material a compactar desde la cubeta de alimentación 1 a un separador de gas 8 dotado de filtros y choque de gas para la limpieza de los filtros. La apertura de las válvulas 9 hace posible el control del sistema. Particularmente, la válvula situada por debajo del separador de gas 8 es cerrada durante el transporte neumático, y se abre solamente cuando se efectúa la limpieza de los filtros. En este sistema, el gas de compensación que permite la creación de la  
25 corriente de gas, procede preferentemente de una abertura situada en la cubeta de alimentación.

Es evidente que este sistema de granulación en seco que se ha mostrado en la FIGURA 2B, puede funcionar de manera continua, incluso durante muchos días. La calidad de los gránulos (sobre todo la capacidad de flujo), tal como se ha explicado en los antecedentes de esta invención, se puede favorecer con la utilización, por ejemplo, de  
30 una rejilla o rejillas vibrantes (tal como la Patente US 2003187167), o de cribas dotadas de un sistema de chorros de aire (tal como la Patente WO 99/11261). Estos dispositivos separadores pueden ser situados directamente por debajo del granulador 5 (ver FIGURA 2B), como parte de un proceso de granulación continuo, o se pueden utilizar al final del proceso, para mejorar la calidad de la masa producida.

De acuerdo con la presente invención, se deben introducir algunas técnicas especiales en el sistema descrito en la FIGURA 2B, a efectos de obtener una corriente de gas continua, regular y que se desplace siempre en la misma  
35 dirección en todo el sistema de granulación en seco y durante la totalidad del proceso. En particular, de acuerdo con el inventor, la interrupción del flujo de gas dentro del sistema durante la limpieza de los filtros 8 y la descarga del material del área de filtro a la caja de alimentación por husillo situada por debajo, se puede evitar simplemente  
40 limitando esencialmente la utilización de los filtros como separadores de gas/masa. Esto es posible cuando se sustituyen, en el área de peligro, los filtros con una combinación especial de ciclón/cubeta de expansión y utilizando un sistema de válvulas a localizar por debajo del sistema ciclón/cubeta de expansión.

La utilización de un ciclón sin filtros en la zona de peligro no es habitual en absoluto en la industria farmacéutica, en la que se cree que la falta de filtros puede producir un gran desperdicio de producto (dependiendo del tamaño de las  
45 partículas de polvo este desperdicio puede ser incluso de 10-20%). De acuerdo con la presente invención, este desperdicio se limita a un mínimo cuando la combinación especial antes mencionada de ciclón/cubeta de expansión y un sistema de válvulas a situar por debajo del sistema de ciclón/cubeta de expansión se utilizan en la misma.

Dado que esta parte técnica de la invención es muy importante a efectos de tener una corriente de gas continua, regular y que se desplace siempre en la misma dirección en todo el sistema de granulación en seco y durante todo  
50 el proceso, se intentará explicar dicha solución técnica con ayuda de la FIGURA 3A: la corriente de gas negativa 7, originada en el área técnica, arrastra la masa de polvo 1 hacia dentro del ciclón 11, en el que un torbellino arrastra los materiales en polvo y otras partículas hacia dentro de la cubeta 8 situada por debajo. El gas, que es mucho más  
55 ligero que los materiales en polvo, es succionado hacia el área técnica pasando a través del sistema de seguridad 8A, en la que el gas es limpiado eliminando posibles materiales residuales en polvo.

El inventor ha observado que, cuando la llamada cubeta de expansión 8 es por lo menos 5-10 veces mayor que el ciclón y cuando el sistema de válvulas 9A y 9B funciona a efectos de evitar que el gas de compensación entre en el  
60 sistema desde la parte del alimentador de husillo 10, la cantidad de material en polvo arrastrado hacia el sistema de filtro 8A es, en general, dependiendo del tamaño de las partículas de la masa en polvo, menos de 1% (principalmente 0,1 - 0,4%). Las válvulas preferentes en este sistema son de tipo estrella (las llamadas válvulas rotativas). Estas válvulas no son pesadas, no requieren energía eléctrica y son giradas alternativamente 180 grados (fabricante, por ejemplo, CO.RA, Lucca, Italia). Otras soluciones técnicas en el área descrita en la FIGURA 3A,  
65 pueden relacionarse con el control de la presión en el sistema o sistemas de filtro de seguridad 8A y la utilización del

material recogido en el recipiente 13. Estas soluciones relacionadas principalmente a la calidad física de la masa en polvo y al coste del material a procesar, se pueden encontrar fácilmente en la técnica anterior.

El funcionamiento continuo, a una velocidad de flujo de gas "casi" regular, descrita como posibilidad en la Patente WO 2008/056021 (ver, por ejemplo, la figura 1A y la figura 1B de dicha Patente) es difícil de realizar porque el gas de compensación no es, evidentemente, constante (el gas puede entrar en el sistema a intervalos desde la válvula 109 y desde posibles aberturas momentáneas de la cámara de granulación). Además, el recipiente intermedio (107 en la FIGURA 1A y 1B de la Patente WO 2008/056021) tiene en la Patente WO 2008/056021 la única función evidente de contener los materiales en polvo separados en el ciclón 106. La ausencia de la llamada cubeta de expansión (ver FIGURA 3A de la invención) puede provocar problemas en el sistema descrito en la Patente WO 2008/056021, en el sentido de que el ciclón, sin una cámara de expansión adecuada, no funciona de manera apropiada como separador de gas. Las consecuencias de este hecho en la estabilidad de la corriente de gas son evidentes para un técnico en la materia.

Cuando una masa en polvo es transportada en una corriente de gas, se ve influida por los intercambios de electrones debidos a efectos triboeléctricos. Estos intercambios de electrones entre las partículas en movimiento y las tuberías de conducción y otras partes del sistema neumático es un efecto bien conocido en la industria química y farmacéutica, incluso por el hecho de que la diferencia de potencial creada puede resultar tan elevada que produce explosiones o fuegos. Por esta razón, cuando se utiliza una corriente de gas para desplazar partículas sólidas, se requiere una conexión cuidadosamente conectada a tierra para las diferentes partes del sistema.

Tal como es conocido en la técnica anterior, la polaridad y la intensidad de las cargas producidas durante el transporte de la masa en polvo en una corriente de gas, dependen sobre todo de las características físicas y químicas (sobre todo el tamaño de las partículas) de la masa en polvo de los materiales utilizados en el sistema transportador (por ejemplo, tuberías conductoras), de la rugosidad de las superficies, de la temperatura y del tipo y la intensidad del gas transportador. Incluso la dirección de movimiento del gas transportador tiene gran importancia en los fenómenos triboeléctricos: si dicha dirección es contraria a la de las partículas que se desplazan (tal como, por ejemplo, en la Patente WO 2008/056021), la intensidad de las cargas producidas durante el transporte es diferente que si las partículas se desplazan en la misma dirección de la corriente de gas.

Los fenómenos electrostáticos en un procedimiento de granulación en seco, en el que los materiales en polvo y otras partículas son desplazados en una corriente de gas, juegan un importante papel no solamente porque las cargas electrostáticas pueden crear situaciones peligrosas, sino también porque la descarga de las partículas no es nunca completa en todas las fases del proceso de granulación. Esto significa básicamente que los gránulos producidos en un sistema de granulación en seco impulsado por gas tienen algunas propiedades que difieren de las propiedades de los gránulos producidos sin la influencia de la corriente de gas. Estas propiedades se refieren, sobre todo, en aplicaciones farmacéuticas, a la compresibilidad de los gránulos para formar tabletas y a la desintegración y disolución de los gránulos y tabletas.

De acuerdo con el inventor, los efectos triboeléctricos anteriormente mencionados, provocados por el paso de material en polvo a través del sistema, tienen no solamente el efecto final de aumentar las dimensiones de los gránulos (igual que en la Patente WO 2008/056021), sino también el efecto importante de influir directamente en la compresibilidad de los gránulos para formar tabletas y aumentar la desintegración y la disolución de las tabletas y de los gránulos.

Sin limitación por la teoría, el inventor cree que, cuando la masa en polvo es transportada en una corriente de gas dentro del aparato de acuerdo con la presente invención, muchas de las partículas dentro del producto mantienen durante mucho tiempo la forma de ligeros dipolos.

Cuando ha terminado el proceso de granulación en seco realizado de acuerdo con la presente invención, los dipolos son frecuentemente muy visibles en la superficie de la masa granulada (algunos de los gránulos se unen a otros en una especie de larga cadena de forma lineal, y algunos otros muestran evidentes cargas eléctricas).

Debido a la mezcla sucesiva de la masa producida, los gránulos encuentran una posición de aparente estabilidad eléctrica, mostrando frecuentemente una superficie muy porosa.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, el agrandamiento de los gránulos, debido al efecto triboeléctrico, no tiene lugar solamente en el dispositivo de fraccionamiento (tal como se supone en la Patente WO 2008/056021), sino que tiene lugar potencialmente en cualquier parte del aparato en el que la masa se encuentra en contacto con el gas móvil, y alcanza su situación final cuando la masa producida es mezclada, después de la terminación del proceso de granulación en seco, como consecuencia de una nueva estructura entre los gránulos (más o menos cargados).

Incluso si después de la mezcla de la masa, la carga total de cada gránulo es aparentemente neutra (es decir, no es positiva ni negativa), la capacidad de flujo de la masa granulada se puede favorecer por el hecho de que las partículas más grandes pueden atraer las partículas muy pequeñas.

Por la misma razón, la capacidad de flujo de una masa preparada en el aparato de la invención no cambia sensiblemente cuando la masa granulada es mezclada junto con una pequeña cantidad de partículas de polvo residuales. Estas partículas podrían ser, por ejemplo, las indicadas en la FIGURA 3A, 13 de los anexos.

Dependiendo de la composición de la masa, en la etapa de formación de las tabletas, la presencia de las partículas cargadas que se han mencionado anteriormente como las originadas en un aparato de acuerdo con la invención, hace generalmente más difícil la compresión de los gránulos formando tabletas, en el sentido de que se deben utilizar fuerzas más importantes de compresión de las tabletas, y también por el hecho de que las fuerzas de expulsión de las tabletas pueden ser muy importantes. Este hecho puede ser explicado por la resistencia de las cargas eléctricas existentes dentro de las partículas.

No obstante, las tabletas producidas son mucho mejores que las tabletas producidas utilizando una masa preparada en un sistema distinto de granulación en seco.

Esto puede depender, de acuerdo con el inventor, de la estructura específica de los gránulos obtenidos con ayuda de la corriente de gas.

En todos los experimentos llevados a cabo utilizando un aparato de granulación en seco de acuerdo con la presente invención y con diferentes tipos de API farmacéuticamente aceptables y/o excipientes o bien excipientes solos, la masa producida ha demostrado una satisfactoria capacidad de flujo y buena homogeneidad, y ello es debido, de acuerdo con el inventor, a los separadores especiales de gas utilizados en la invención, al control del flujo de gas (cantidad y dirección) dentro del sistema y también (en muchos casos) a la utilización de molinos cónicos.

De acuerdo con esta invención, la presión de compactación utilizada para producir gránulos tiene importancia, estando principalmente relacionada con la formulación de la masa. Esto significa que, tal como es conocido en esta técnica, en un procedimiento de granulación en seco, la presión de compactación para compresión de una determinada masa se debe regular en el valor más bajo posible a efectos de producir, en todo caso, unas escamas de grosor determinado.

También, de acuerdo con la presente invención, los efectos triboeléctricos sobre la porosidad de las cintas producidas en la cámara de compactación, tienen que ser tomados asimismo en cuenta.

Muchos experimentos, realizados utilizando un aparato de granulación en seco, según la presente invención, han mostrado también que la compresibilidad formando tabletas de la masa producida es mejor o no tan buena dependiendo de la cantidad de gas utilizada en el proceso.

En otros experimentos, se ha demostrado también que las tabletas, comprimidas a partir de una masa producida en un aparato de granulación en seco, de acuerdo con la presente invención, tienen una desintegración en agua que es, para la misma formulación de la masa, mucho más rápida o mucho más lenta dependiendo de la cantidad de gas utilizada en el proceso.

Como consecuencia de dichas observaciones, el inventor cree que la cantidad, calidad y dirección de la corriente de gas con respecto a todas las partes del aparato en contacto con la masa, en un proceso de granulación en seco, son parámetros que pueden influir directamente en la calidad de los gránulos y de las tabletas, y por esta razón, su control estricto es esencial para garantizar la homogeneidad, estabilidad y reproducción de los resultados.

#### DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS ADJUNTOS

La FIGURA 1A muestra un sistema de granulación (Patente US 20030187167) en el que las partículas de mayor tamaño y los finos se recogen y se transportan para su compactación y nuevo granulado en seco. Para separar el producto (es decir, las partículas satisfactorias de las partículas de tamaños demasiado grandes y de los finos), se necesita la aplicación de vibraciones en los dispositivos de criba. El sistema de reciclado de la FIGURA 1A consiste en husillos mecánicos horizontal y vertical.

La FIGURA 1B muestra un dispositivo de fraccionamiento (Patente GB 1567204), en el que la superficie cilíndrica 4 está dotada de aberturas de descarga 3, en las que el aire es guiado desde los conductos de flujo de entrada 1 mediante una cámara de distribución 2. El material final sale de la cámara cilíndrica hueca 5 axialmente por los tubos de descarga 8 para material fluidificado, mientras que el material grosero tiene lugar en la tubería 9 de descarga de dicho material grosero.

La FIGURA 1C muestra uno de los dispositivos de fraccionamiento descritos en la Patente WO 2008/056021. En este dispositivo, la separación de los gránulos con respecto a los finos se produce en la superficie cilíndrica 401, dotada de aberturas y una hélice de guía. El material es introducido desde la abertura 405, los finos salen de la abertura 409 y los gránulos salen de la cámara por la tubería de descarga 407. El gas entra desde la abertura 406 y sale de la cámara por la abertura 408.

La FIGURA 2A muestra una representación de un dispositivo de granulación en seco normal (compactador de rodillos), en el que la masa a granular fluye hacia abajo, desde la cubeta de alimentación 1 hacia la caja 2 del husillo de alimentación, desde la que es empujada hacia adelante para que entre en la cámara de compactación 3), en la que los rodillos comprimen la masa formando cintas. Las cintas son fracturadas a continuación en el dispositivo 4 de fractura de escamas, desde la que las pequeñas escamas caen hacia abajo al dispositivo de granulación 5, dotado de manera general de martillos oscilantes o rotativos y una criba o cribas. Los gránulos producidos son recogidos a continuación en una cubeta 6. Tal como es conocido en esta técnica, estos gránulos no son, en general, homogéneos, lo que puede crear problemas en la etapa de fabricación de las tabletas.

La FIGURA 2B muestra una representación de un dispositivo de granulación en seco normal guiado por gas (compactador de rodillos) en el que la corriente de gas negativa creada a partir de un ventilador de succión 7 transporta el material hacia arriba para su compactación, desde la cubeta de alimentación 1 hasta un separador de aire 8 dotado de filtros y choque de aire para la limpieza de los filtros. La apertura de las válvulas 9 hace posible el control del sistema. Particularmente, la válvula situada por debajo del separador de aire 8 es cerrada durante el transporte neumático, y se abre solamente cuando se efectúa la limpieza de los filtros. En este sistema, el gas de compensación que permite la creación de la corriente de gas, procede preferentemente de una abertura situada en la cubeta de alimentación.

La FIGURA 3A muestra algunas peculiaridades del aparato que se pueden utilizar en la invención. La corriente de gas negativa 7, originada en el área técnica, arrastra la masa de polvo 1 hacia dentro del ciclón 11, en el que un torbellino arrastra los materiales en polvo y otras partículas hacia dentro de la cubeta 8 dispuesta por debajo. El gas, que es mucho más ligero que los materiales en polvo, es succionado al área técnica pasando a través del sistema de filtro de seguridad 8A, en el que el gas es limpiado de posibles materiales en polvo residuales. Cuando la cubeta de expansión 8 es, como mínimo, 5-10 veces mayor que el ciclón y cuando un sistema de válvulas 9A y 9B funciona para evitar que el gas de compensación entre en el sistema, la cantidad de material en polvo succionado hacia el sistema de filtro 8A es muy reducida (dependiendo del tamaño de partículas de la masa de polvo procesada, aproximadamente 0,1 - 0,4%).

La FIGURA 3B muestra a título de ejemplo un dispositivo de fraccionamiento, que corresponde a las necesidades de la presente invención. En dicho dispositivo de fraccionamiento, el gas de compensación, junto con la masa de material en polvo 20, es succionado hacia dentro de la cámara de fraccionamiento, en la que las partículas más finas (o una parte de ellas) son arrastradas desde el gas portador 21 y son transportadas, junto con otros materiales, al inicio del sistema de granulación, para su nuevo proceso, mientras que los gránulos aceptados caen hacia abajo a causa de la gravedad y/o son transportados hacia abajo con ayuda de una estructura espiral 23, siendo ello facultativo. El producto final sale del dispositivo de fraccionamiento a través de la abertura 22, que puede estar dotada de válvulas para evitar que el gas de compensación entre en el sistema desde la abertura de descarga 22, y ello puede ser preferible si el gas portador es distinto de aire normal (por ejemplo, nitrógeno gaseoso o aire humidificado). Si el gas portador es aire ambiente normal, la abertura de descarga puede ser controlada para permitir que entre en el sistema una cantidad muy pequeña de aire; esta cantidad depende también de la calidad de los materiales en polvo y de la intensidad de la turbulencia creada por el funcionamiento de la estructura espiral (cuando se utiliza).

La FIGURA 3C muestra a título de ejemplo otro dispositivo de fraccionamiento, que corresponde a las necesidades de la presente invención. En este dispositivo de fraccionamiento, el gas de compensación, junto con la masa en polvo 20, es succionado dentro del dispositivo de fraccionamiento, en el que las partículas más finas (o una parte de ellas) son arrastradas desde el gas portador 21 para su nuevo proceso, mientras que los gránulos aceptados son transportados a la abertura 22 de descarga de gránulos con ayuda de la estructura espiral 23. El producto final sale del dispositivo de fraccionamiento a través de la abertura 22, que puede estar dotada de válvulas 24A, 24B, para evitar que el gas de compensación entre desde la abertura de descarga 22, pudiendo ser ello preferible si el gas portador es distinto de gas normal (por ejemplo, nitrógeno gaseoso o aire humidificado). Si el gas portador es aire ambiente normal, la abertura de descarga puede ser controlada para permitir que una cantidad muy pequeña de aire entre en el sistema; esta cantidad depende de la calidad de los materiales en polvo y de la intensidad de la turbulencia creada por el funcionamiento de la estructura espiral.

La FIGURA 4 muestra un procedimiento y aparato de acuerdo con la presente invención. El gas entra en el sistema desde la abertura 4 situada en una parte de la cámara de compactación 3 y es arrastrado a través del granulador 5, dispositivo de fraccionamiento 12, ciclón especial 11 y un sistema de filtro 8A hacia un ventilador de succión, que crea la corriente de gas.

En dicho sistema, la masa a compactar 1, las partículas a compactar nuevamente y la masa compactada tienen la misma dirección de flujo que el gas portador. Debido a su impermeabilidad parcial o completa, la estructura del aparato de la invención hace también posible la utilización de un gas distinto del aire normal. Esto debe ser tenido en cuenta, por ejemplo, si la masa es sensible al oxígeno.

**REIVINDICACIONES**

1. Aparato de granulación en seco, para la producción de gránulos a partir de una masa en polvo, que comprende medios de compactación capaces de producir la compactación y granulación, y medios de fraccionamiento adaptados para separar partículas finas de gránulos aceptables al arrastrar las partículas finas en una corriente de gas, caracterizado porque:
- la corriente de gas entra en el aparato desde una abertura (4) situada en la parte superior de una cámara de compactación (3), y es arrastrada a través de un granulador (5) a un dispositivo de fraccionamiento (12) en el que tiene lugar la separación de los gránulos satisfactorios de los finos; dicho dispositivo de fraccionamiento (12) está conectado en su parte superior a una conducción, en la que las partículas más finas son arrastradas desde la corriente de gas portador y transportadas a un ciclón sin filtros (11) junto con el material en polvo a granular que procede de una cubeta de alimentación (1), mientras que los gránulos satisfactorios producidos son recogidos en una cubeta (6), evitando que el aire u otro gas entre desde el exterior dentro del dispositivo de fraccionamiento cuando se recogen los gránulos satisfactorios, a través de una serie de válvulas u otros medios adecuados (24A, 24B); dicho ciclón sin filtro (11), en el que un torbellino arrastra los materiales en polvo y otras partículas hacia dentro de la cubeta de expansión (8) dispuesta por debajo, está conectado en su parte superior a un ventilador (15) que crea dicha corriente de gas, a través de un sistema de filtro de seguridad (8A), en el que el gas, mucho más ligero que los materiales en polvo, es limpiado de posibles materiales en polvo residuales, el fondo de dicha cubeta de expansión (8) está conectado a un recipiente (10) desde el que el material a compactar fluye hacia abajo hacia una caja de alimentación, preferentemente una caja (2) con alimentador de husillo, desde la que es impulsado hacia adelante para entrar en la cámara de compactación (3) en la que unos rodillos comprimen la masa formando cintas, obteniendo de esta manera que la masa a compactar procedente de (1) y las partículas finas a compactar, nuevamente tengan la misma dirección de flujo que la corriente de gas portadora y que la cantidad total de gas que entra en el aparato durante el procedimiento se pueda controlar estrictamente.
2. Aparato de granulación en seco para la producción de gránulos a partir de una masa en polvo, que recibe gas, según la reivindicación 1, en el que el dispositivo de granulación (5) está dotado de martillos oscilantes o rotativos y una criba o cribas, y el dispositivo de fraccionamiento (12) es un separador de gas que consiste en un cilindro o cono, o paralelepípedo, o una combinación de ellos, para separar los gránulos aceptados que salen de dicho separador de gas a través de una abertura (22) del fondo, con respecto a las partículas finas, que son arrastradas de la corriente de gas portador a través de una abertura (21).
3. Aparato de granulación en seco para la producción de gránulos a partir de una masa en polvo, que recibe gas, según la reivindicación 1, en el que en el dispositivo de fraccionamiento (12), los gránulos aceptables caen en el recipiente (6) a causa de la gravedad y/o son transportados con ayuda de una estructura espiral.
4. Aparato de granulación en seco para la producción de gránulos a partir de una masa en polvo, que recibe gas, según las reivindicaciones anteriores, en el que el volumen de dicha cubeta de expansión (8) es, como mínimo, 5-10 veces superior que el volumen del ciclón (11) y un sistema de válvulas (9A, 9B) funciona alternativamente para evitar que entre gas de compensación dentro del sistema desde la abertura situada debajo de la cubeta de expansión (8) cuando la masa a compactar sale del recipiente (10).
5. Aparato de granulación en seco para la producción de gránulos a partir de una masa en polvo, que recibe gas, según las reivindicaciones anteriores, en el que se crea un campo electromagnético alrededor de la cámara de fraccionamiento (12) para controlar los fenómenos electrostáticos que tienen lugar dentro de la cámara.
6. Aparato de granulación en seco para la producción de gránulos a partir de una masa en polvo, que recibe gas, según las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo de fraccionamiento (12) está dotado de medios para evitar que entre gas en el dispositivo de fraccionamiento desde la abertura (22) reservada al paso de los gránulos aceptados.
7. Aparato de granulación en seco, según la reivindicación 1, en el que la dirección de la corriente de gas es producida por un ventilador de succión o una combinación de una soplante y un ventilador de succión dotado de medios de control de la velocidad.
8. Aparato de granulación en seco, según la reivindicación 1, en el que el gas es seleccionado entre el grupo de: aire o nitrógeno u otro gas inerte, o aire/gas comprimido, o aire/gas caliente, o aire/gas seco, o aire/gas humidificado que entra en el sistema desde una abertura situada en la zona de la cámara de compactación.
9. Aparato de granulación en seco, según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la posición de la abertura (21) es variable para controlar la intensidad del flujo de salida de gas.

10. Procedimiento para la producción de gránulos a partir de una masa en polvo mediante el aparato según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el gas entrante es controlado por la velocidad de rotación del ventilador (15).
- 5 11. Procedimiento para la producción de gránulos a partir de una masa en polvo, según la reivindicación anterior, caracterizado porque la velocidad de rotación del ventilador (15) es controlada para mantener una cantidad adecuada de gas constante, y porque la cantidad de material arrastrado por la corriente de gas portadora a través de la abertura (22) es controlada variando la intensidad del campo electromagnético del dispositivo de fraccionamiento (12).
- 10 12. Procedimiento para la producción de gránulos a partir de una masa en polvo, según la reivindicación 10, caracterizado porque la separación de los gránulos depende de la posición de la abertura (21) a lo largo del eje del dispositivo de fraccionamiento (12).
- 15 13. Procedimiento de granulación en seco, según la reivindicación 10, para la producción continua de gránulos a partir de una masa en polvo, introducida en una corriente de gas, que comprende las etapas de compactar, granular y fraccionar, por medio de dispositivos adecuadamente conectados, para separar partículas finas de los gránulos aceptables, caracterizado porque la entrada de gas está dispuesta en los medios de compactación, y la dirección de la corriente de gas producida, por ejemplo, desde un ventilador de succión es igual que la masa que fluye dentro del sistema; la corriente de gas originada, por ejemplo, del ventilador de succión se encuentra presente en la casi totalidad del aparato, particularmente en las cámaras de compactación y de granulación.
- 20 14. Procedimiento, según la reivindicación 13, en el que el gas es aire o nitrógeno, u otro gas inerte, o aire/gas comprimido, o aire/gas caliente, o aire/gas seco, o aire/gas humidificado.
- 25 15. Procedimiento, según la reivindicación 13, caracterizado porque para el control de la cantidad de gas que fluye hacia dentro del sistema se utiliza una combinación especial de un ciclón sin filtro con una cubeta de expansión y una serie de dos válvulas como separador entre el gas y la masa en polvo.
- 30 16. Procedimiento, según la reivindicación 15, en el que la corriente de gas que fluye hacia dentro del aparato es utilizada, en una cámara de fraccionamiento, también para separar los gránulos producidos de las partículas finas, siendo estrictamente controlada o completamente evitada la entrada de gas desde el exterior del sistema a través de la cámara de fraccionamiento.
- 35 17. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que las partículas finas, rechazadas en la cámara de fraccionamiento, son transportadas de la cámara de gas para su nueva compactación.
- 40 18. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que la masa en polvo a compactar es transportada neumáticamente desde una cubeta de alimentación a la cámara de expansión del ciclón, y a continuación, a una cubeta de recogida para su compactación.
- 45 19. Procedimiento, según las reivindicaciones 13 a 16, caracterizado porque para una formulación determinada, los gránulos producidos, cuando se comprimen formando tabletas, muestran una desintegración incrementada en el agua y/o una dureza incrementada y/o biodisponibilidad incrementada que se pueden relacionar con la cantidad de gas utilizada en el proceso de granulación junto con un dispositivo electromagnético que controla las cargas eléctricas de los gránulos.

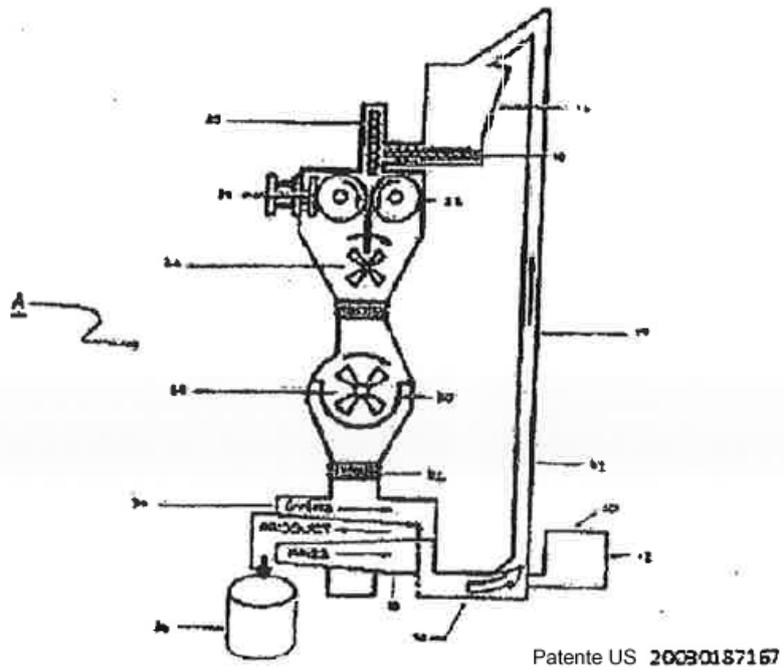


FIGURA 1A

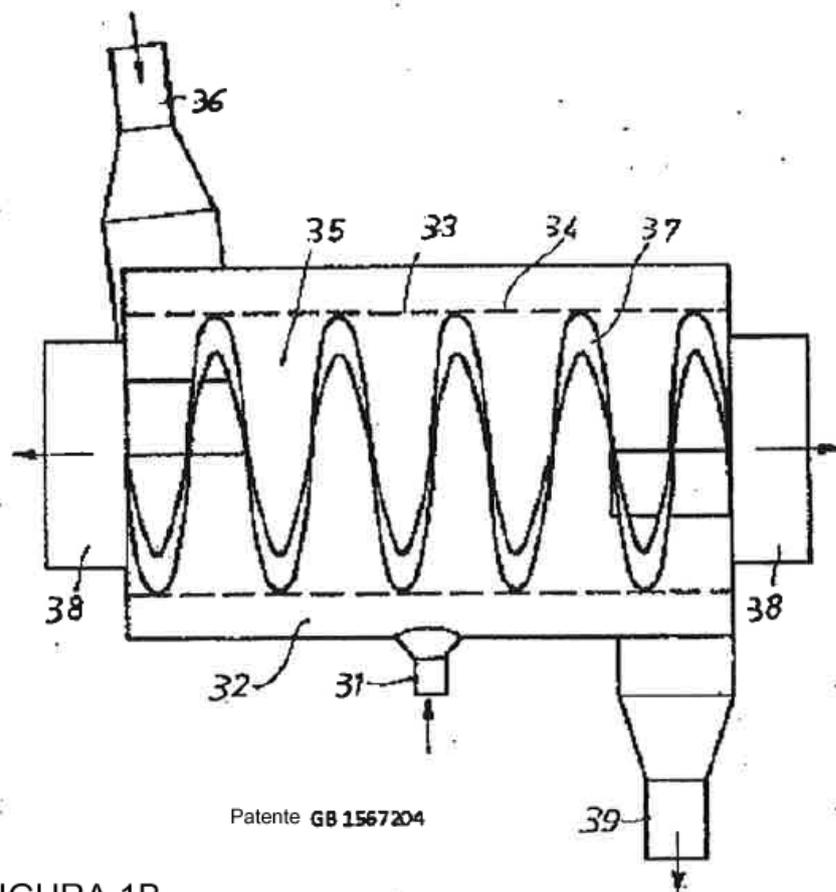
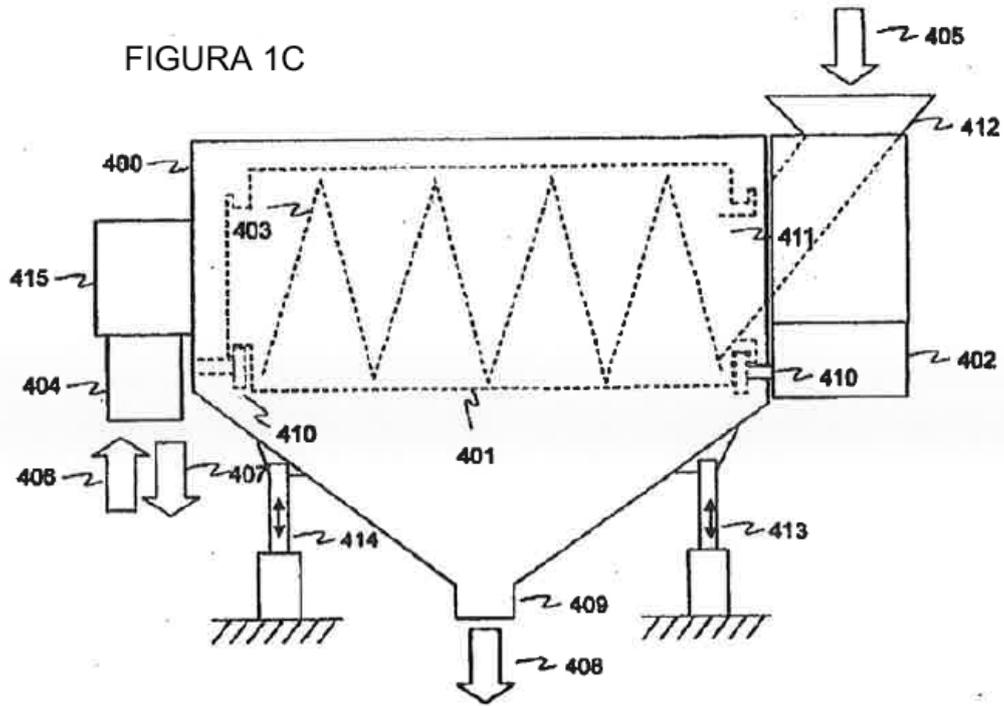
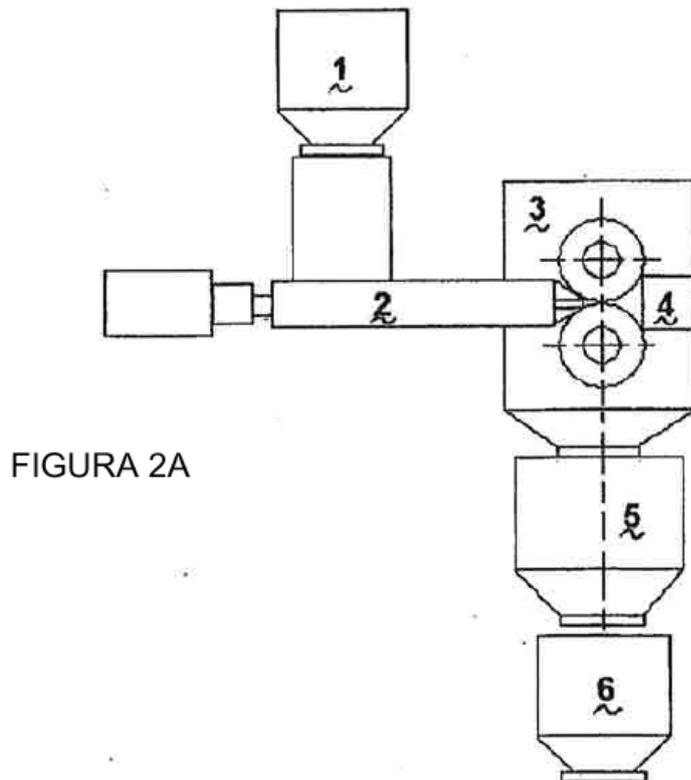


FIGURA 1B



Patente WO 2008/056021



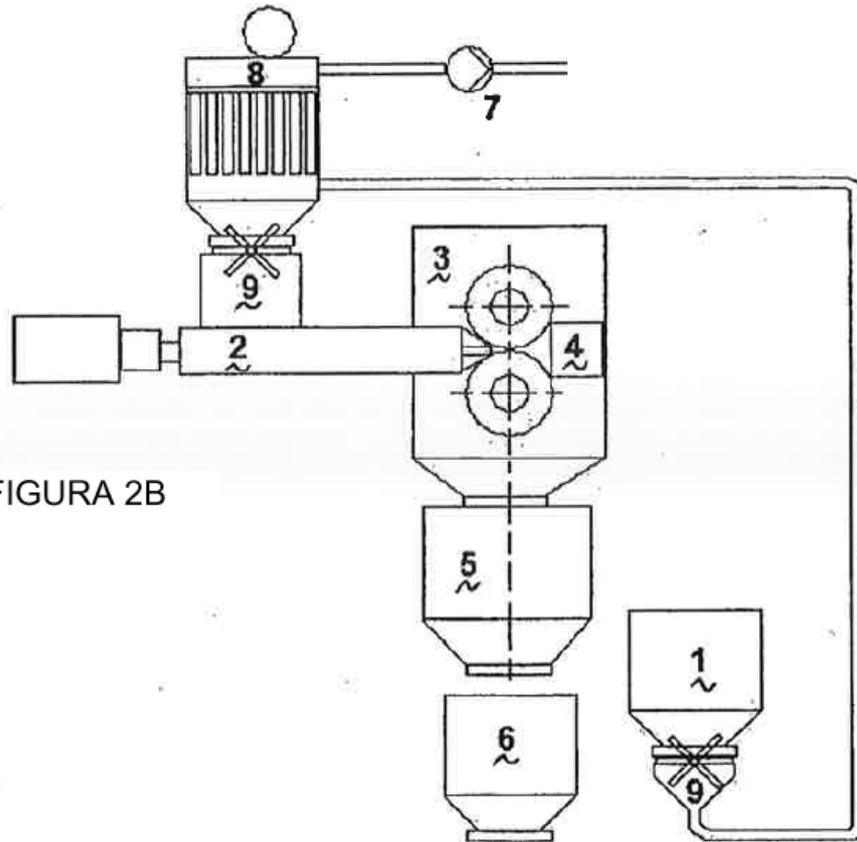


FIGURA 2B

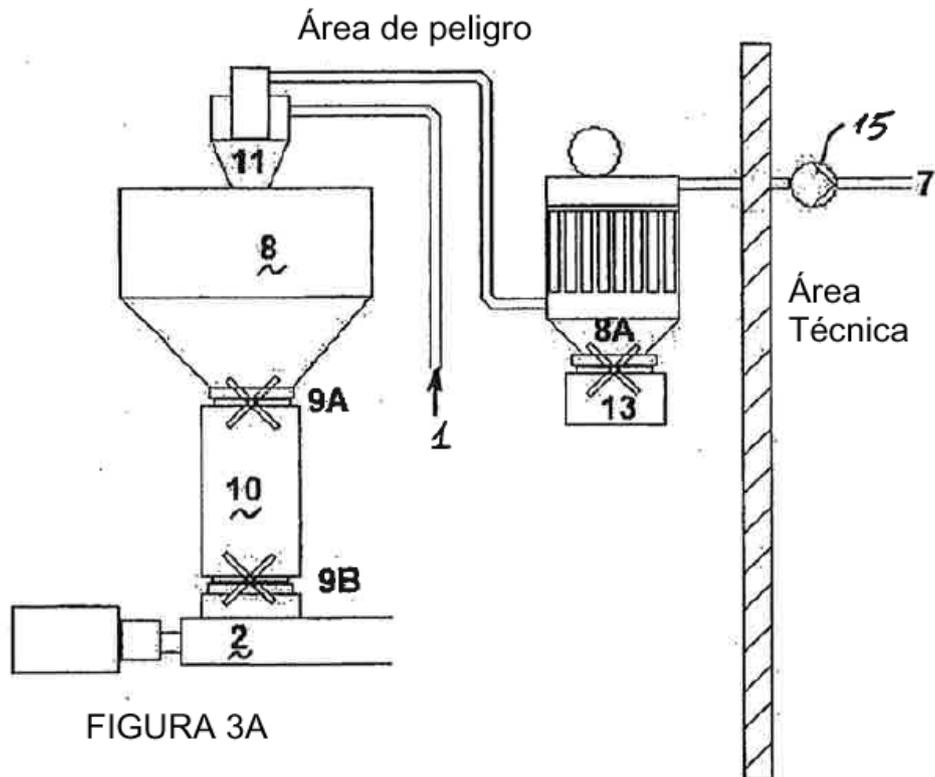
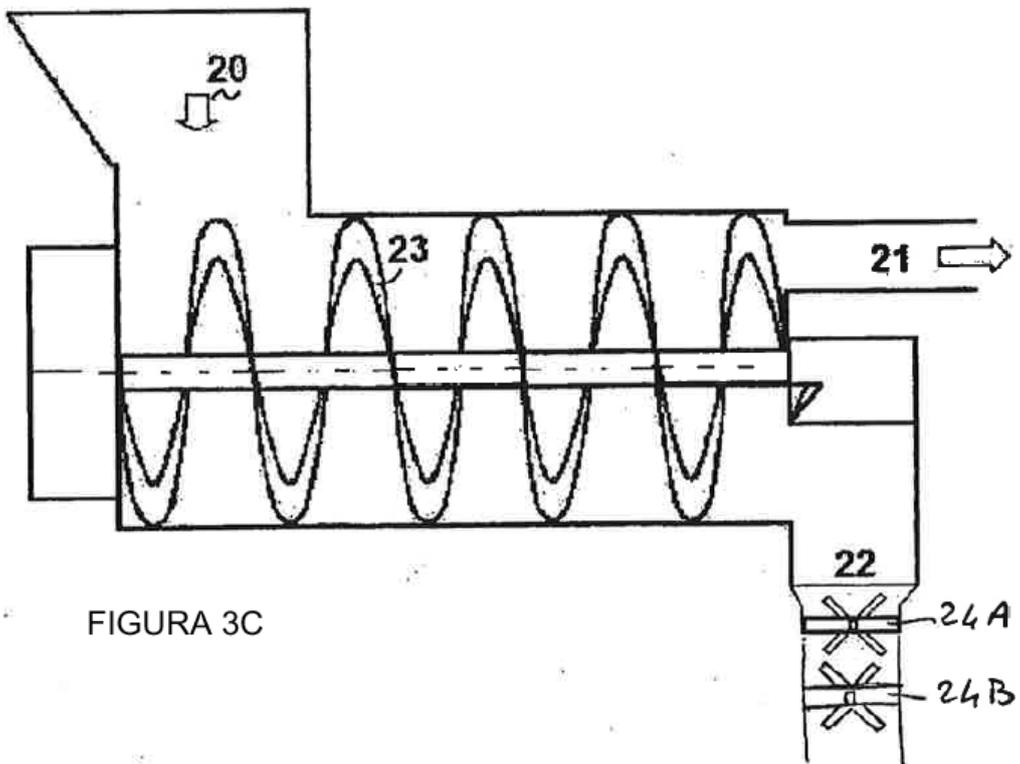
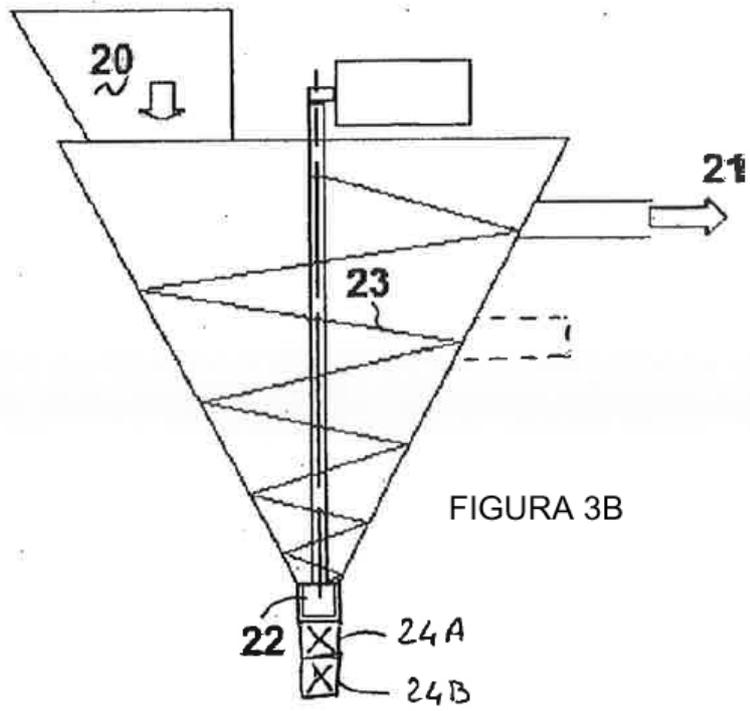


FIGURA 3A



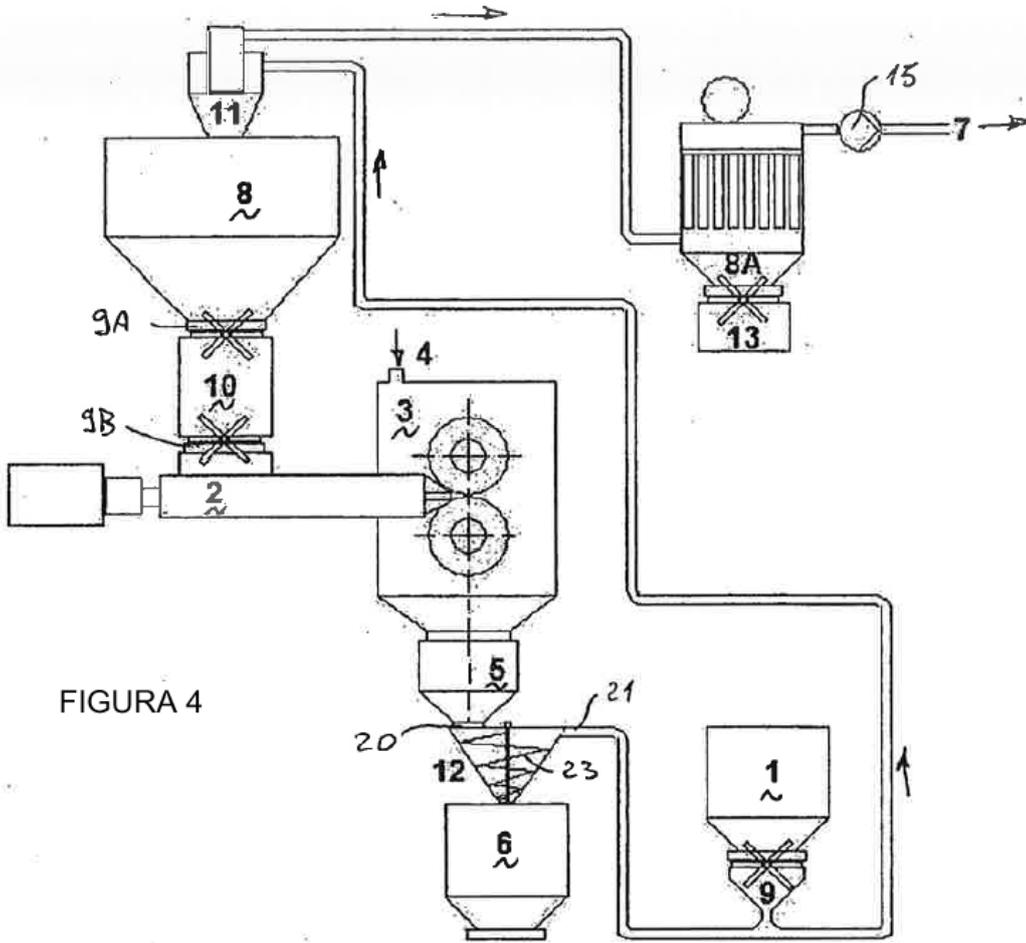


FIGURA 4