

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 732**

51 Int. Cl.:

**C01B 25/32** (2006.01)  
**A23L 1/03** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 47/04** (2006.01)  
**A23L 1/00** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2008 E 08832423 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2208705**

54 Título: **Partícula de anhídrido de fosfato secundario de calcio y método para su producción**

30 Prioridad:

**20.09.2007 JP 2007243488**

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

**13.07.2015**

73 Titular/es:

**KYOWA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.  
(100.0%)  
305 Yashimanishi-machi Takamatsu-shi  
Kagawa 761-0113, JP**

72 Inventor/es:

**KITAKADO, KAZUO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 540 732 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

Partícula de anhídrido de fosfato secundario de calcio y método para su producción.

### 5 Campo técnico

La presente invención se relaciona con partículas de fosfato dicálcico anhidro, con un método de producción de las mismas y con un vehículo que las contiene. Es decir, la presente invención se relaciona con partículas de fosfato dicálcico anhidro que resultan preferidas como vehículo para medicaciones y aditivos alimentarios, como polvo, como polvo de relleno de cápsulas o como agente nucleante, y con un método para su producción. Más concretamente, se relaciona con partículas de fosfato dicálcico anhidro que están aglomeradas con una pequeña variación en cuanto a tamaño, que tienen una gran eficacia de relleno de cápsulas debido a su pequeño volumen y a su gran fluidez, que son también preferidas como agente nucleante para granulación, que son excelentes en cuanto a propiedades de preparación de tabletas y que proporcionan una tableta de pequeño tamaño gracias a un método de preparación de tabletas directo, y con un método para su producción.

### Antecedentes de la técnica

Aunque las partículas de fosfato dicálcico anhidro eran producidas calentando una suspensión acuosa de fosfato dicálcico hidratado a una temperatura de 50 a 100°C, en los últimos años se han sintetizado también por reacción de un compuesto de calcio, tal como cal apagada, con ácido fosfórico, y se han procesado no sólo al vehículo anterior, sino también al polvo o al polvo de relleno de cápsulas para su uso como fuente de suministro de un componente de calcio y un componente de ácido fosfórico o un dentífrico. Cuando se usan como el anterior polvo o polvo de relleno de cápsulas, se prefieren partículas de fosfato dicálcico anhidro esféricas con un pequeño volumen y una gran fluidez desde el punto de vista de las propiedades de manipulación.

JP-B 51-31238 desvela un método de obtención de polvos finos de fosfato dicálcico anhidro que tienen una gran fuerza de formación de tabletas por adición de un álcali cuando se obtiene el fosfato dicálcico anhidro calentando fosfato dicálcico hidratado en una suspensión acuosa. Los polvos finos de fosfato dicálcico anhidro obtenidos tienen un gran volumen y una baja fluidez.

JP-A 59-223206 desvela que se obtiene fosfato dicálcico anhidro esférico añadiendo un condensado de ácido fosfórico junto con leche de cal cuando la solución de reacción comienza a emulsionarse en un método conocido de producción de fosfato dicálcico anhidro por adición de leche de cal a una solución acuosa de ácido fosfórico calentada a 75°C para llevar a cabo una reacción de neutralización. Aunque el fosfato dicálcico anhidro obtenido tiene una fluidez y unas propiedades de formación de tabletas excelentes, tiene un gran volumen y no es satisfactorio en términos de propiedades de manipulación.

JP-A 59-223207 describe fosfato secundario de calcio anhidro de grano fino coagulado y su fabricación.

JP-A 59-223208 desvela que se obtiene fosfato dicálcico anhidro aglomerado añadiendo un electrolito junto con leche de cal cuando la solución de reacción comienza a emulsionarse en un método conocido de producción de fosfato dicálcico anhidro por adición de leche de cal a una solución acuosa de ácido fosfórico calentada a 75°C para llevar a cabo una reacción de neutralización. El fosfato dicálcico anhidro aglomerado obtenido es un dentífrico, y esta referencia no hace mención alguna de las propiedades de formación de tabletas de una preparación sólida. Se citan una sal de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o de metal basado en aluminio y ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido nítrico como electrolito añadido en el anterior método de producción. Sin embargo, según los conocimientos del inventor de la presente invención, no se puede obtener a partir de la sal anterior un aglomerado que tenga un pequeño volumen, excelentes propiedades de formación de tabletas y una gran fluidez.

Como se ha descrito anteriormente, el fosfato dicálcico anhidro de la técnica anterior no es satisfactorio en términos de propiedades de manipulación y de formación de tabletas.

### 55 Divulgación de la invención

Es un objeto de la presente invención proporcionar partículas de fosfato dicálcico anhidro cuyos aglomerados tienen una pequeña variación en cuanto a tamaño y que tienen un pequeño volumen, una gran fuerza de formación de tabletas, una excelente fluidez y excelentes propiedades de manipulación, al mismo tiempo que aumenta la dispersibilidad del aglomerado.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar partículas de fosfato dicálcico anhidro que satisfacen los requerimientos conflictivos de una excelente fluidez, un pequeño volumen y excelentes propiedades de formación de tabletas al mismo tiempo durante la preparación y un método de producción de las mismas.

En el método directo de formación de tabletas, se requieren como vehículo partículas de fosfato dicálcico anhidro

que tengan excelentes propiedades de manipulación y propiedades de formación de tabletas y que proporcionen una tableta de pequeño tamaño. En la presente invención, "excelentes propiedades de formación de tabletas" significa que la fuerza de formación de tabletas es grande y que apenas se producen decapado y roturas, y "excelentes propiedades de manipulación" significa que la fluidez es grande y que el volumen es pequeño. Cuando no se cumple uno de estos requerimientos, las propiedades de manipulación se deterioran.

Los inventores de la presente invención han visto que se pueden obtener partículas de fosfato dicálcico anhidro cuyos aglomerados tienen una pequeña variación en cuanto a tamaño y que tienen un pequeño volumen, una gran fuerza de formación de tabletas y una fluidez y unas propiedades de manipulación excelentes, al mismo tiempo que aumenta la dispersibilidad de los aglomerados, estableciendo el diámetro medio de partícula de los aglomerados, medido mediante un método de dispersión de difracción láser, en 15 a 70  $\mu\text{m}$ , el coeficiente de variación para el diámetro medio de partícula en no más del 55% y la razón aparente de peso volumen en 0,5 a 1,5 ml/g. El límite inferior preferido del anterior diámetro medio de partícula es de 20  $\mu\text{m}$  y el límite superior preferido es de 50  $\mu\text{m}$ . El límite inferior preferido de la anterior razón aparente de peso volumen es de 0,7 ml/g y el límite superior preferido es de 1,3 ml/g.

Los inventores de la presente invención han visto que se obtienen partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas de interés calentando un compuesto de ácido fosfórico y un compuesto de calcio a 75°C o más previamente para llevar a cabo una reacción de neutralización en presencia de un álcali. Habitualmente, el álcali no contiene un compuesto de calcio que esté implicado en la reacción. Por lo tanto, llevar a cabo la reacción de neutralización en presencia del álcali en la presente invención significa que hay un álcali en la reacción, a excepción del compuesto de calcio.

Como se entiende por la divulgación de la anterior JP-B 51-31238, como las partículas de fosfato dicálcico anhidro producidas en presencia de un álcali tienen un gran volumen y una baja fluidez, se ha considerado que no se puede alcanzar el objeto de la presente invención. Los inventores de la presente invención han obtenido el resultado totalmente inesperado de que se obtienen partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas que tienen un pequeño volumen y una gran fluidez combinando la adición de un álcali con un método en el que se calientan un compuesto de ácido fosfórico y un compuesto de calcio a 75°C o más previamente para llevar a cabo una reacción de neutralización.

Se describirá a continuación con más detalle el método de producción de partículas de fosfato dicálcico anhidro de la presente invención.

Se obtienen las partículas de fosfato dicálcico anhidro de la presente invención calentando suspensiones acuosas de un compuesto de ácido fosfórico y un compuesto de calcio a una temperatura de 75 a 100°C previamente para llevar a cabo una reacción de neutralización. La temperatura preferida es de 75 a 85°C. Cuando la temperatura es inferior a 70°C, se puede formar un hidrato, y, cuando la temperatura es superior a 100°C, no se puede esperar el dramático aumento del efecto y no resulta económico. Se puede mantener la reacción a una temperatura de 75 a 105°C cuando se considera que la reacción entre el compuesto de calcio y el compuesto de ácido fosfórico es una reacción exotérmica. Sin embargo, cuando se considera la proporción entre el anhídrido y el producto de reacción, es más preferible controlar la temperatura de la reacción en un rango de 90 a 105°C.

La reacción es llevada a cabo inyectando el compuesto de ácido fosfórico en un reactor, calentándolo y agitándolo y añadiéndole el compuesto de calcio. Después de la reacción, se realizan un lavado, una deshidratación y un secado.

La razón molar del compuesto de calcio al compuesto de ácido fosfórico en la anterior reacción de neutralización es de 0,8 a 1,0, preferiblemente de 0,9.

Las partículas de fosfato dicálcico anhidro formadas por adición del álcali durante la reacción de neutralización se aglomeran y tienen una mayor fluidez, con una razón aparente de peso volumen no mayor de 1,5 ml/g. Para establecer el diámetro medio de partícula medido por el método de dispersión de difracción láser en 15 a 70  $\mu\text{m}$  y el coeficiente de variación de las partículas para el diámetro medio de partícula en no más del 50%, se inicia la adición del álcali cuando la razón molar del compuesto de calcio al compuesto de ácido fosfórico (razón molar de  $[\text{CaO}]/[\text{H}_3\text{PO}_4]$ ) resulta ser de 0,2 a 0,5 tras iniciarse la adición del compuesto de calcio. Cuando el compuesto de ácido fosfórico es una solución de fosfato ácido de calcio, el anterior  $[\text{CaO}]$  incluye el calcio contenido en el fosfato ácido de calcio. Si se inicia la adición del álcali cuando la razón molar anterior es inferior a 0,2, la variación en cuanto a tamaño de los aglomerados se vuelve tan grande que el coeficiente de variación resulta ser no inferior al 50%, lo que da lugar a la baja fluidez del producto. Si se inicia la adición cuando la razón molar es mayor de 0,5, la fluidez del producto se degrada y la razón aparente de peso volumen se vuelve no inferior a 1,5 ml/g.

La cantidad del álcali añadido es ajustada para asegurar que la razón molar del álcali al compuesto de ácido fosfórico (razón molar de  $[\text{álcali}]$  a  $[\text{compuesto de ácido fosfórico}]$ ) sea de 0,015 a 0,35. Es preferiblemente de 0,034 a 0,17. Cuando la razón molar es inferior a 0,015, la fluidez del producto se degrada y el volumen se vuelve grande. Cuando la razón molar es superior a 0,35, queda cal sin reaccionar en el producto.

El compuesto de ácido fosfórico usado en la presente invención es seleccionado entre ácido fosfórico, fosfato de amonio y sales de metales alcalinos de ácido fosfórico y similares. Como ejemplos específicos del compuesto de ácido fosfórico, se incluyen ácido fosfórico, fosfato de sodio, fosfato de potasio y una solución de fosfato ácido de calcio. De éstos, se prefiere el ácido fosfórico o una solución de fosfato ácido de calcio, y el ácido fosfórico es el más preferido. Se pueden usar como una solución acuosa.

El compuesto de calcio usado en la presente invención es seleccionado entre óxido de calcio (cal viva), hidróxido de calcio (cal apagada) y cloruro de calcio y similares. De éstos, el más preferido es el hidróxido de calcio, ya que puede ser usado como leche de cal cuando se dispersa en agua antes de su uso.

El álcali que se añade para la reacción de neutralización en la presente invención es seleccionado entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y agua amoniacal y similares. De éstos, se prefieren el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio.

Según la presente invención, se proporcionan las siguientes partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas y el siguiente método de producción de partículas de fosfato dicálcico anhidro.

(1) Partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas que satisfacen los dos requerimientos (a) y (b) siguientes:

(a) un diámetro medio de partícula, medido por un método de dispersión de difracción láser, de 15 a 70  $\mu\text{m}$  y un coeficiente de variación de las partículas para el diámetro medio de partícula no mayor del 55%, y  
(b) una razón aparente de peso volumen de 0,5 a 1,5 ml/g.

(2) Las anteriores partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas (1) que tienen un diámetro medio de partícula medido por el método de dispersión de difracción láser de 20 a 50  $\mu\text{m}$  y un coeficiente de variación de las partículas para el diámetro medio de partícula del 30 al 55%.

(3) Las anteriores partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas (1) que tienen una razón aparente de peso volumen de 0,7 a 1,3 ml/g.

(4) Un método de producción de las anteriores partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas (1), (2) o (3) calentando una suspensión acuosa de fosfato dicálcico dihidrato formado en una reacción de neutralización entre un compuesto de ácido fosfórico y un compuesto de calcio en presencia de un aditivo alcalino, consistiendo dicho método en calentar el compuesto de ácido fosfórico y el compuesto de calcio a una temperatura de 75 a 100°C respectivamente con anterioridad, iniciando a continuación la adición del compuesto de calcio al compuesto de ácido fosfórico e iniciando después la adición del álcali a la solución de reacción cuando la razón molar del compuesto de calcio al compuesto de ácido fosfórico se vuelve de 0,2 a 0,5, y donde la cantidad del álcali es un valor que asegura que la razón molar del álcali al compuesto de ácido fosfórico será de 0,015 a 0,35.

(5) El método (4) de producción de las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas (1) a (3), donde el compuesto de ácido fosfórico es ácido fosfórico.

(6) El método (4) de producción de las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas (1) a (3), donde el compuesto de calcio es cal viva o cal apagada.

(7) El método (4) de producción de las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas (1) a (3), donde el álcali es hidróxido de sodio.

(8) Un vehículo farmacéutico que contiene las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas (1) a (3).

(9) Un polvo farmacéutico que contiene las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas (1) a (3).

(10) Una cápsula farmacéutica que contiene las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas (1) a (3).

(11) Un agente nucleante farmacéutico que contiene las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas (1) a (3).

(12) Un vehículo para aditivos alimentarios que contiene las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas (1) a (3).

En las anteriores preparaciones (8) a (12), las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas están preferiblemente contenidas en una cantidad del 1 al 95% en peso. Además, en las preparaciones farmacéuticas (9) y (10), la cantidad total de componente efectivo (agente principal), vehículo que contiene partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas y lubricante es preferiblemente del 85 al 97% en peso.

Según el método de producción anterior, se obtienen partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas que tienen un bajo contenido en un metal pesado, tal como arsénico.

#### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un diagrama de difracción de rayos X de las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas de la presente invención obtenidas en el Ejemplo de síntesis 1 del Ejemplo 1.

La Fig. 2 es un diagrama de difracción de rayos X de las partículas de fosfato dicálcico descritas en JCPDS.

La Fig. 3 es una microfotografía electrónica de las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas de la presente invención obtenidas en el Ejemplo de síntesis 1 del Ejemplo 1.

**Mejor modo de realización de la invención**

Se dan los siguientes ejemplos para mayor ilustración de la presente invención.

- 5 En los ejemplos, (a) el diámetro medio de partícula medido por el método de dispersión de difracción láser y el coeficiente de variación de las partículas y (b) la razón aparente de peso volumen del fosfato dicálcico anhidro de la presente invención son valores medidos por los métodos siguientes.

(a) Diámetro medio de partícula y coeficiente de variación de las partículas

- 10 Se midieron el diámetro medio de partícula (mv) y la desviación estándar (sd) del diámetro de partícula con un Analizador del Tamaño de Partícula SPA MICROTRAC tipo MT3300 (de Leeds & Northrup Instruments) según el método siguiente, y se calculó el coeficiente de variación a partir de estos resultados de medición.

- 15 Después de añadir 700 mg de una muestra de polvo a 70 ml de una solución acuosa que contenía un 0,2% en peso de hexametáfosfato de sodio y de dispersarlos en la solución con ondas ultrasónicas (Modelo US-300 de NISSEI Corporation, corriente de 300  $\mu$ A) durante 3 minutos, se recogieron de 2 a 4 ml de la dispersión obtenida mientras se agitaba con un agitador y se añadieron a la cámara de muestra del anterior analizador del tamaño de partícula, que contenía 250 ml de agua desaireada, y se activó el analizador para que la suspensión circulara durante 3 minutos para medir la distribución del tamaño de partícula. Se realizó esta medición dos veces en total, y se tomaron la "sd" y el "mv" obtenidos mediante la medición como la desviación estándar y el diámetro medio de partícula de la muestra. Coeficiente de variación (%) = desviación estándar del diámetro de partícula (sd)/diámetro medio de partícula (mv) x 100.

- 25 (b) Razón aparente de peso volumen

Se midió ésta según JIS K 5101.

(c) Ángulo de reposo

- 30 Se midió éste con el instrumento medidor de ángulos de reposo de tipo FK (de Konishi MFG Co., Ltd.). Condiciones de medición:

- 35 Altura de caída: 10 cm  
Fuerza del vibrador: fuerte (50 graduaciones)  
Anchura de salida de la pala colectora: 1,0 cm  
Escala de hendidura: 10

(d) Arsénico

- 40 Se midió éste mediante un método de absorción atómica.

**Ejemplo 1****Ejemplo de síntesis 1**

- 45 Se prepararon 2,6 litros de leche de cal que tenía un contenido en CaO de 80 g/l y 1 litro de una solución acuosa de ácido fosfórico que tenía una concentración de 405 g/l calentado a 85°C. Se inyectó la solución acuosa de ácido fosfórico calentada a 85°C en un reactor y se añadió la leche de cal calentada a 85°C a la solución acuosa con agitación. Después de que la razón molar de CaO a H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> alcanzara 0,3, se inició la inyección de una solución acuosa de hidróxido de sodio en el reactor. Se ajustó la cantidad total de la solución acuosa de hidróxido de sodio añadida para asegurar que la razón molar de Na a P fuera de 0,015. Se mantuvo la temperatura de la solución de reacción a 85°C o más. Tras finalizar la reacción, se lavó la suspensión obtenida y se secó a 120°C durante 2 horas, para obtener partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas. En la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción y los valores medidos de las propiedades físicas.

- 50 La Fig. 1 y la Fig. 2 son un diagrama de difracción de rayos X de las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas de la presente invención obtenidas y un diagrama de difracción de rayos X de las partículas de fosfato dicálcico descritas en JCPDS como comparación, respectivamente. La Fig. 3 es una microfotografía electrónica de las anteriores partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas. "JCPDS" significa el Joint Committee of Powder Diffraction Standards y representa una base de datos de DRX estándar de muestras de polvo.

**Ejemplo de síntesis 2 (Ejemplo comparativo)**

- 65 Cuando se llevó a cabo una reacción del mismo modo que en el Ejemplo de síntesis 1, excepto por ajustar la cantidad total de la solución acuosa de hidróxido de sodio añadida para asegurar que la razón molar de Na a P fuera

de 0,010, se obtuvieron partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas. En la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción y los valores medidos de las propiedades físicas.

#### **Ejemplo de síntesis 3 (Ejemplo comparativo)**

5 Cuando se llevó a cabo una reacción del mismo modo que en el Ejemplo de síntesis 1, excepto por ajustar la cantidad total de la solución acuosa de hidróxido de sodio añadida para asegurar que la razón molar de Na a P fuera de 0,42, se obtuvo una mezcla de partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas y de partículas pulverulentas de hidróxido de calcio. En la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción y los valores medidos de las propiedades físicas.

#### **Ejemplo de síntesis 4 (Ejemplo comparativo)**

15 Se calentaron 2,6 litros de leche de cal que tenía un contenido en CaO de 80 g/l y 1 litro de una solución acuosa de ácido fosfórico que tenía una concentración de 405 g/l a 50°C. Se inyectó la solución acuosa de ácido fosfórico calentada a 50°C en un reactor y se añadió la leche de cal calentada a 50°C a la solución acuosa con agitación. Después de que la razón molar de CaO a H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> alcanzara 0,3, se inició la inyección de una solución acuosa de hidróxido de sodio en el reactor. Se ajustó la cantidad total de la solución acuosa de hidróxido de sodio añadida para asegurar que la razón molar de Na a P fuera de 0,015. Cuando se lavó y secó la suspensión obtenida tras finalizar la reacción, se obtuvo una mezcla de fosfato dicálcico anhidro y fosfato dicálcico dihidrato. En la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción y los valores medidos de las propiedades físicas.

#### **Ejemplo de síntesis 5 (Ejemplo comparativo)**

25 Cuando se llevó a cabo una reacción del mismo modo que en el Ejemplo de síntesis 1, excepto por inyectar ácido pirofosfórico en lugar de la solución acuosa de hidróxido de sodio para asegurar que la razón ponderal de ácido pirofosfórico a CaO fuera del 20%, se obtuvieron partículas de fosfato dicálcico anhidro esféricas. En la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción y los valores medidos de las propiedades físicas.

#### **Ejemplo de síntesis 6**

35 Se calentaron 1,16 l de leche de cal que tenía un contenido en CaO de 80 g/l y una solución de fosfato ácido de calcio (dihidrógeno fosfato de calcio monohidrato, para añadir a alimento con una concentración de 521 g/2,44 l) a 100°C. Se inyectó la solución de fosfato ácido de calcio calentada a 100°C en un reactor y se añadió la leche de cal calentada a 100°C a la solución con agitación. Se inició la inyección de la solución acuosa de hidróxido de sodio cuando la razón molar de CaO a H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> fue de 0,5 ([CaO] incluye la cantidad de CaO contenido en el fosfato ácido de calcio). Se ajustó la cantidad total de la solución acuosa de hidróxido de sodio añadida para asegurar que la razón molar de Na a P fuera de 0,17. Se mantuvo la temperatura de la solución de reacción a 100°C o superior. Cuando se lavó y secó la suspensión obtenida tras finalizar la reacción, se obtuvieron partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas. En la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción y los valores medidos de las propiedades físicas.

#### **Ejemplo de síntesis 7**

45 Se calentaron 2,6 l de leche de cal que tenía un contenido en CaO de 80 g/l y 1 litro de una solución acuosa de ácido fosfórico que tenía una concentración de 405 g/l a 75°C. Se inyectó la solución acuosa de ácido fosfórico calentada a 75°C en un reactor y se añadió la leche de cal calentada a 75°C a la solución acuosa con agitación. Cuando la razón molar de CaO a H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> alcanzó 0,3, se inició la inyección de una solución acuosa de hidróxido de potasio en el reactor. Se ajustó la cantidad total de la solución acuosa de hidróxido de potasio añadida para asegurar que la razón molar de K a P fuera de 0,35. Se mantuvo la temperatura de la solución de reacción a 85°C o superior. Cuando se lavó y secó la suspensión obtenida tras finalizar la reacción, se obtuvieron partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas. En la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción y los valores medidos de las propiedades físicas.

#### **Ejemplo de síntesis 8 (Ejemplo comparativo)**

60 Cuando se llevó a cabo una reacción del mismo modo que en el Ejemplo de síntesis 1, excepto por iniciar la inyección de la solución acuosa de hidróxido de sodio en el reactor después de que la razón molar de CaO a H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> alcanzara 0,15 y por ajustar la cantidad total de la solución acuosa de hidróxido de sodio añadida para asegurar que la razón molar de Na a P fuera de 0,086, se obtuvieron partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas. En la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción y los valores medidos de las propiedades físicas.

#### **Ejemplo de síntesis 9 (Ejemplo comparativo)**

65 Cuando se llevó a cabo una reacción del mismo modo que en el Ejemplo de síntesis 1, excepto por iniciar la inyección de la solución acuosa de hidróxido de sodio en el reactor después de que la razón molar de CaO a H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

alcanzara 0,53 y por ajustar la cantidad total de la solución acuosa de hidróxido de sodio añadida para asegurar que la razón molar de Na a P fuera de 0,086, se obtuvieron partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas. En la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción y los valores medidos de las propiedades físicas.

5 En el Ejemplo de síntesis 4, se formó un hidrato, ya que no se calentaron las suspensiones acuosas del compuesto de ácido fosfórico y del compuesto de calcio a una temperatura apropiada con anterioridad. En los Ejemplos de síntesis 8 y 9, como el tiempo de inicio de la inyección del álcali no se encontraba dentro del rango preferido desvelado por la presente invención, el producto tenía una baja fluidez y un gran volumen. En el Ejemplo de síntesis 2, como la cantidad del álcali añadida era mucho menor que el rango preferido de la presente invención, el producto  
10 tenía una baja fluidez y un gran volumen. En el Ejemplo de síntesis 3, como la cantidad del álcali añadida era mucho mayor que el rango preferido de la presente invención, quedaba cal sin reaccionar en el producto.

Dado que las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas producidas mediante el método de la presente invención como se ha descrito anteriormente tienen un pequeño volumen y una gran fluidez, son excelentes en  
15 cuanto a propiedades de dosificación y manipulación. Es mejor usarlas directamente como un polvo.

Tabla 1

		Ejemplo de síntesis 1	Ejemplo de síntesis 2*	Ejemplo de síntesis 3*	Ejemplo de síntesis 4*	Ejemplo de síntesis 5*
Compuesto de ácido fosfórico	Tipo	Acido fosfórico	Acido fosfórico	Acido fosfórico	Acido fosfórico	Acido fosfórico
	Temperatura	85°C	85°C	85°C	50°C	85°C
Compuesto de calcio	Tipo	Leche de cal	Leche de cal	Leche de cal	Leche de cal	Leche de cal
	Temperatura	85°C	85°C	85°C	50°C	85°C
Tipo de álcali		Hidróxido de sodio	Hidróxido de sodio	Hidróxido de sodio	Hidróxido de sodio	Ácido pirofosfórico
Razón molar de CaO a H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> al inicio de la adición de álcali [CaO]/[H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ]		0,3	0,3	0,3	0,3	-
Cantidad de álcali (razón molar de Na a P)		0,015	0,010	0,42	0,015	-
Temperatura de reacción		95°C	95°C	95°C	65°C	95°C
Producto de reacción		Fosfato dicálcico anhidro	Fosfato dicálcico anhidro	Fosfato dicálcico anhidro/hidróxido de calcio (mezcla)	Fosfato dicálcico dihidrato/fosfato dicálcico anhidro (mezcla)	Fosfato dicálcico anhidro
Tipo		Fosfato dicálcico anhidro	Fosfato dicálcico anhidro	Fosfato dicálcico anhidro/hidróxido de calcio (mezcla)	Fosfato dicálcico dihidrato/fosfato dicálcico anhidro (mezcla)	Fosfato dicálcico anhidro
Producto secado	Razón aparente de peso volumen ml/g	1,21	1,44	1,35	1,80	1,75
	Ángulo de reposo	35	42	45	41	38
	Díámetro secundario de partícula medio $\mu\text{m}$	36,6	60	31	18	25
	Coefficiente de variación del tamaño de partícula %	40	71	76	70	-
Contenido en arsénico ppm		0,1	-	-	-	-
Forma de las partículas		Aglomerado	Aglomerado	Aglomerado/polvo fino (mezcla)	Aglomerado	Esféricas



(continuación)

		Ejemplo de síntesis 6	Ejemplo de síntesis 7	Ejemplo de síntesis 8*	Ejemplo de síntesis 9*
Compuesto de ácido fosfórico	Tipo	Solución de fosfato ácido de calcio	Ácido fosfórico	Ácido fosfórico	Ácido fosfórico
	Temperatura	100°C	75°C	85°C	85°C
Compuesto de calcio	Tipo	Leche de cal	Leche de cal	Leche de cal	Leche de cal
	Temperatura	100°C	75°C	85°C	85°C
Tipo de álcali		Hidróxido de sodio	Hidróxido de potasio	Hidróxido de sodio	Hidróxido de sodio
Razón molar de CaO a H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> al inicio de la adición de álcali [CaO]/[H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ]		0,5	0,3	0,15	0,53
Cantidad de álcali (razón molar de Na a P)		0,17	0,35 ([K] / [P])	0,086	0,086
Temperatura de reacción		103°C	85°C	95°C	95°C
Producto de reacción		Fosfato dicálcico anhidro	Fosfato dicálcico anhidro	Fosfato dicálcico anhidro	Fosfato dicálcico anhidro
Tipo		Fosfato dicálcico anhidro	Fosfato dicálcico anhidro	Fosfato dicálcico anhidro	Fosfato dicálcico anhidro
Producto secado	Razón aparente de peso volumen ml/g	1,16	1,32	1,52	1,65
	Ángulo de reposo °	37	35	45	43
	Diámetro secundario de partícula medio μm	63	21	13	31
	Coefficiente de variación del tamaño de partícula %	50	34	63	68
	Contenido en arsénico ppm	0,1	0,1	-	-
Forma de las partículas		Aglomerado	Aglomerado	Aglomerado	Aglomerado
* Ejemplo comparativo					

**Ejemplo 2**

5 En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos cuando se formaron tabletas con las partículas de fosfato dicálcico anhidro obtenidas en los anteriores Ejemplos de síntesis del Ejemplo 1 por medio de un compresor estático. El diámetro del machacador era de 10 mm, el peso de cada tableta era de 500 mg y la presión de formación de tabletas era de 1 t.

10 Como se entiende por los resultados de la formación de tabletas del Ejemplo 2, las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas de la presente invención son adecuadas para su uso como un vehículo, ya que cada partícula es fina y obtiene una gran dureza de tableta.

Tabla 2

	Ejemplo de tableta 1	Ejemplo de tableta 2*	Ejemplo de tableta 3*	Ejemplo de tableta 4	Ejemplo de tableta 5
Polvo	Ejemplo de síntesis 1	Ejemplo de síntesis 4	Ejemplo de síntesis 5	Ejemplo de síntesis 6	Ejemplo de síntesis 7
Dureza de tableta kg	8,4	6,0	8,2	8,4	7,7
Grosor de tableta mm	3,2	4,0	4,0	3,3	3,4
* Ejemplo comparativo					

15 **Ejemplo 3**

20 Se introdujo cada una de las partículas de fosfato dicálcico anhidro obtenidas en los Ejemplos de síntesis del Ejemplo 1 en una cápsula para comprobar la adhesión de los polvos (partículas) a la superficie de la cápsula. Se introdujeron las partículas en la cápsula por medio de una máquina rellena de cápsulas (denominación comercial: c401, fabricada por Walden Inc.) y un amortiguador (denominación comercial: c402, fabricado por Walden Inc.), y se usó una cápsula de gelatina del N° 1 (fabricada por Walden Inc.). La cantidad total de los polvos establecida en un soporte era de 50 g.

25 × significa que los polvos (partículas) se adhieren a la superficie de la cápsula, O significa que los polvos (partículas) se adhieren ligeramente a la superficie de la cápsula y ⊙ significa que los polvos (partículas) no se adhieren a la superficie de la cápsula.

30 Cuando se compara el ejemplo de relleno 1 con los ejemplos de relleno 2 a 5, el fosfato dicálcico anhidro aglomerado de la presente invención no se adhiere a la pared de la cápsula y aumenta la eficacia de producción de cápsulas. Por lo tanto, es adecuado para su uso como relleno de cápsulas.

Tabla 3

	Ejemplo de relleno 1	Ejemplo de relleno 2*	Ejemplo de relleno 3*	Ejemplo de relleno 4	Ejemplo de relleno 5
Polvo	Ejemplo de síntesis 1	Ejemplo de síntesis 4	Ejemplo de síntesis 5	Ejemplo de síntesis 6	Ejemplo de síntesis 7
Adhesión de los polvos a la superficie externa de la cápsula	⊙	×	O	O	O
* Ejemplo comparativo					

35 **Aplicabilidad industrial**

40 Mediante el método de producción de la presente invención, se puede obtener un vehículo de partículas aglomeradas de fosfato dicálcico anhidro que tiene excelentes propiedades de manipulación y que es ventajoso para obtener una tableta de pequeño tamaño mediante un método directo de formación de tabletas. Además, se pueden obtener partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas que son excelentes en cuanto a propiedades de dosificación y de manipulación, ya que tienen un pequeño volumen y una gran fluidez, y que son adecuadas para uso como un polvo o un relleno de cápsula.

**REIVINDICACIONES**

1. Partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas que satisfacen los dos requerimientos siguientes (a) y (b):
- 5 (a) un diámetro medio de partícula medido mediante un método de dispersión de difracción láser de 15 a 70  $\mu\text{m}$  y un coeficiente de variación de las partículas para el diámetro medio de partícula no mayor del 55%, y  
(b) una razón aparente de peso volumen de 0,5 a 1,5 ml/g.
- 10 2. Las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas según la reivindicación 1, que tienen un diámetro medio de partícula medido por el método de dispersión de difracción láser de 20 a 50  $\mu\text{m}$  y un coeficiente de variación de las partículas para el diámetro medio de partícula del 30 al 55%.
- 15 3. Las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas según la reivindicación 1, que tienen una razón aparente de peso volumen de 0,7 a 1,3 ml/g.
- 20 4. Un método de producción de las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas de la reivindicación 1, 2 ó 3 calentando una suspensión acuosa de fosfato dicálcico formado por una reacción de neutralización entre un compuesto de ácido fosfórico y un compuesto de calcio en presencia de un aditivo alcalino, consistiendo dicho método en:
- 25 calentar el compuesto de ácido fosfórico y el compuesto de calcio a una temperatura de 75 a 100°C, respectivamente, con anterioridad, iniciar a continuación la adición del compuesto de calcio al compuesto de ácido fosfórico, e iniciar después la adición del álcali a la solución de reacción cuando la razón molar del compuesto de calcio al compuesto de ácido fosfórico es de 0,2 a 0,5, donde la cantidad del álcali es un valor que asegura que la razón molar del álcali al compuesto de ácido fosfórico es de 0,015 a 0,35.
- 30 5. El método según la reivindicación 4, donde el compuesto de ácido fosfórico es ácido fosfórico.
6. El método según la reivindicación 4, donde el compuesto de calcio es cal viva o cal apagada.
7. El método según la reivindicación 4, donde el álcali es hidróxido de sodio.
- 35 8. Un producto que contiene las partículas de fosfato dicálcico anhidro aglomeradas de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, cuyo producto es un vehículo, polvo, cápsula o agente nucleante farmacéutico, o un vehículo para aditivos alimentarios.
- 40 9. Un producto según la reivindicación 8, que es un vehículo farmacéutico.
10. Un producto según la reivindicación 8, que es un polvo farmacéutico.
11. Un producto según la reivindicación 8, que es una cápsula farmacéutica.
- 45 12. Un producto según la reivindicación 8, que es un agente nucleante farmacéutico.
13. Un producto según la reivindicación 8, que es un vehículo para aditivos alimentarios.

Fig. 1

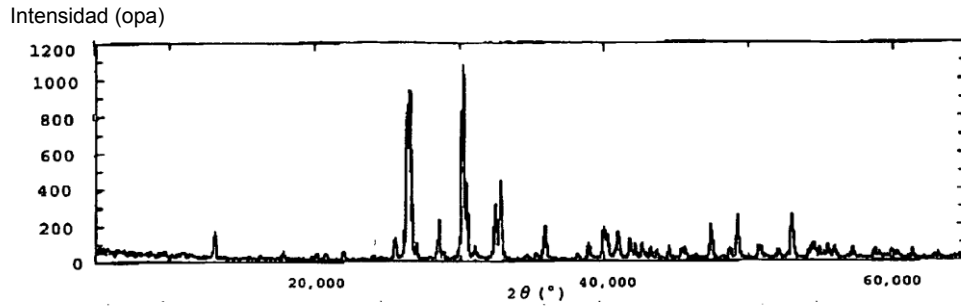


Fig. 2

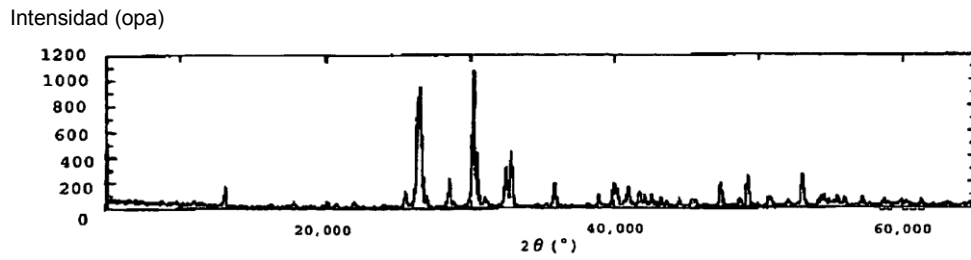


Fig. 3

