

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 932**

51 Int. Cl.:

B01J 2/00 (2006.01)

B01J 2/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2009 E 09807687 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2382036**

54 Título: **Un dispositivo de proceso para recubrir partículas**

30 Prioridad:

01.12.2008 SI 200800295

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

17.08.2016

73 Titular/es:

BRINOX, D.O.O. (100.0%)

Sora 21

1215 Medvode, SI

72 Inventor/es:

SAVIC, SLAVISLAV;

GREGORKA, MATIJA;

DREU, ROK;

SRCIC, STANKO;

SIBANC, ROK;

LUSTRIK, MATEVZ;

ZUN, IZTOK y

PERPAR, MATJAZ

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 579 932 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

Un dispositivo de proceso para recubrir partículas

5 El objeto de la invención es un dispositivo de proceso para recubrir partículas que entra en el campo de la tecnología química y farmacéutica. El dispositivo representa una mejora en el equipo de proceso para recubrir partículas pulverizando desde la parte inferior y funciona en base al principio de la tecnología de fluidización. Más específicamente, la invención se refiere a las soluciones de diseño de los elementos esenciales del dispositivo de recubrimiento que mejoran la calidad del recubrimiento. La invención pertenece a la clase A61J3/06 de la clasificación internacional de patentes.

10 El problema técnico abordado con éxito por la invención presentada es proporcionar eficazmente una distribución estrecha de espesor de recubrimiento de partícula a partícula, incluso al recubrir partículas pequeñas (50 - 300 micrómetros). El recubrimiento de partículas con recubrimiento funcional es un proceso tecnológico común en las industrias química y farmacéutica. Especialmente en el caso de productos farmacéuticos, que muestran una liberación prolongada de ingredientes activos medicinales para los que la tasa de disolución del ingrediente activo medicinal se define por la difusión a través del recubrimiento, el espesor de recubrimiento y la uniformidad del espesor de recubrimiento de partícula a partícula es de vital importancia para lograr la cinética de liberación del principio activo deseada. También es importante proporcionar una distribución de espesor de recubrimiento estrecha de partícula a partícula explotando la construcción del equipo de proceso en el caso en que con el recubrimiento de partículas se las protege de entornos atmosféricos, fisiológicos u otros. En este caso se puede aplicar menos sustancia a las partículas con el fin de lograr un recubrimiento funcional; y al mismo tiempo reducir el tiempo y el consumo de energía durante el proceso tecnológico. El problema también está en recubrir partículas más pequeñas (50 - 300 micrómetros), que, debido a su bajo peso y a la inercia, son más propensas a sufrir el proceso de aglomeración no deseada. Las partículas finas recubiertas e independientes son importantes en la tecnología farmacéutica y química debido al área superficial específica incrementada en comparación con partículas más grandes. En la industria farmacéutica, en el caso de partículas de recubrimiento con dispersión que contienen un ingrediente activo medicinal, es particularmente importante maximizar la eficiencia del recubrimiento, que normalmente consiste en la función de la posición y orientación de las boquillas y la fracción de volumen de las partículas alrededor de la boquilla de pulverización.

15 Los dispositivos de proceso conocidos para recubrir partículas, que funcionan en base al principio de la tecnología de fluidización, son la tecnología apropiada para recubrir partículas en el intervalo de tamaños de 50 micrómetros a 6 mm.

20 Los dispositivos de proceso para recubrir partículas que actúan en base al principio de la tecnología de fluidización, se dividen a grandes rasgos en dispositivos que pulverizan desde la parte superior, dispositivos con pulverización tangencial y dispositivos que pulverizan desde la parte inferior.

25 Los dispositivos de proceso que pulverizan desde la parte superior están destinados principalmente para la granulación, mientras que en el caso del recubrimiento, el efecto de secado por pulverización se expresa contundentemente debido a la necesidad de obtener pequeñas gotículas de dispersión para recubrir. Si bajamos la posición de la boquilla, se reduce la trayectoria de las gotícula con respecto a las partículas, pero el flujo opuesto de aire para fluidización y el aire comprimido desde la boquilla de dos canales, da lugar a interferencia en el patrón de flujo de partículas y humectación excesiva de la malla en la parte inferior del dispositivo.

30 Los dispositivos de proceso con dispersión tangencial en combinación con un disco de rotor son problemáticos en términos de un contacto estrecho de las partículas en el patrón de flujo y el relativamente pequeño flujo de calor a través de la cámara de procesamiento, lo que resulta en la facilitación de la aglomeración de partículas pequeñas que se quieren recubrir.

35 En el caso de un dispositivo de proceso con pulverización inferior, la distancia entre la boquilla de pulverización y las partículas es corta, y la boquilla está orientada en la dirección del flujo de aire fluidizante y el flujo de las partículas.

40 Se conoce el derivado del dispositivo de proceso con pulverización inferior, que contiene el denominado tubo interior o de aspiración, colocado de manera central por encima de la boquilla y la placa de distribución. Con la inclusión del tubo de aspiración, la cámara de procesamiento adquiere la naturaleza de un dispositivo que funciona en base al principio de la tecnología de fluidización con movimiento circular (lecho fluidizado circulante), que recibe el nombre de su inventor, como la cámara Wurster. La ventaja de este dispositivo es que el área de recubrimiento de partículas se separa del área de secado, además, debido al transporte neumático de partículas dentro del tubo de aspiración y en la proximidad de la boquilla, la velocidad de las partículas es relativamente alta (0,7 - 2 m/s), lo que reduce la posibilidad de aglomeración de las partículas. La forma del movimiento de las partículas es circular y repetitiva, lo que representa una forma de movimiento controlado. Los problemas con el recubrimiento usando una cámara Wurster clásica se reflejan en la falta de uniformidad de los recubrimientos de película dentro de la población de partículas, que es una consecuencia del efecto de sombreado mutuo de las partículas en el área de pulverización de

la dispersión de recubrimiento, el efecto de "punto muerto" en el flujo de partículas, y el resultado de la aceleración desproporcionada de las partículas más pequeñas y más grandes en la población de partículas que se están recubriendo. La fracción de volumen de los gránulos en el área de recubrimiento, y con ello el grado del efecto de sombreado mutuo de las partículas, depende del flujo del medio de fluidización (aire o gas inerte) y de la altura establecida del tubo de aspiración. Si se recubre una población de partículas con una distribución de tamaño más amplia, las partículas más grandes tienen un recubrimiento más espeso al final del recubrimiento que aquellas que son más pequeñas. Esto sucede debido a la naturaleza del transporte vertical de las partículas, ya que las partículas más pequeñas tienen una mejor relación entre su sección transversal y masa que las partículas más grandes. En consecuencia, las partículas más pequeñas ganan mayor velocidad que las partículas más grandes y se elevarán más alto después de pasar el tubo de aspiración, dando como resultado un tiempo incrementado para elevar y descender las partículas más pequeñas en la cámara de procesamiento, a diferencia de las partículas más grandes. En el tiempo total de recubrimiento, este hecho se expresa en la dependencia del número de cruces de partículas a través del tubo de aspiración desde el tamaño de partícula inicial.

Además, debido a la densidad relativamente alta de partículas en la pared interior del tubo de aspiración y con ello, las colisiones entre partículas, la aglomeración de partículas se puede expresar en el intervalo de tamaños de 50 a 300 micrómetros, a pesar del secado relativamente rápido, debido al alto flujo local de aire caliente.

A continuación se analizan las soluciones conocidas a los problemas del dispositivo Wurster.

Se sabe que el flujo turbulento dentro de un tubo mejora la transferencia de calor en un flujo de dos fases como resultado de una trayectoria de fluido más larga (y por lo tanto el tiempo de contacto con las partículas) a una distancia en la dirección de flujo axial (Algifri AH et al, Heat -transfer and turbulent decaying swirl flow in a circular pipe, International Journal of Heat and Mass Transfer, 1988, 31 (8): 1563-1568). Debido a la mejor transferencia de calor, se espera que se reduzca el problema con el recubrimiento de partículas más pequeñas.

El artículo sobre la mejora de la eficiencia térmica en el secado en un dispositivo que no tiene la estructura de un dispositivo Wurster, pero que funciona en base al principio de la tecnología de fluidización y que incluye un generador de flujo turbulento en forma de una paleta. Con la inclusión del flujo turbulento en este dispositivo, se logró una mejora de un 5 a un 25 % en términos de velocidad de secado y velocidad de secado específica, y una mejora de hasta un 38 % de la eficacia de secado (M. Özbey, MS Söylemez, Energy Conversion and Management, 46, (2005), 1495 - 1512).

Al incluir el flujo turbulento en la cámara Wurster, la anchura de la distribución del espesor de recubrimiento se reduce en la población de partículas recubiertas con un tamaño de distribución estrecha en aproximadamente un 43 % (PWS Heng et al., International Journal of Pharmaceutics, 327, 2006, 26 -35). Cuando se compara con la cámara Wurster convencional, la aparición de aglomeración también se reduce sustancialmente (ESK Tang et al., International Journal of Pharmaceutics, 350, 2008, 172-180), mientras que la eficiencia del recubrimiento en comparación con una cámara convencional para un derivado dado es algo más pobre. En el documento de patente de EE. UU. n.º 5.718.764 (flujo turbulento) se describe la solución de Aeromatic Company, que usó y protegió el generador de flujo turbulento dentro del dispositivo para recubrir con pulverización desde la parte inferior (cámara Wurster). En sus ejemplos, esta demostró una mejora definida en la uniformidad de los recubrimientos de película, evaluada indirectamente a través del efecto de disolución de color desde un núcleo recubierto a través de un recubrimiento insoluble más o menos continuo. Dado que el efecto del flujo turbulento en la transferencia de calor ya era conocido (Algifri AH et al, Heat-transfer and turbulent decaying swirl flow in a circular pipe, International Journal of Heat and Mass Transfer, 1988, 31 (8): 1563-1568.), en el presente documento se describe una construcción propia para lograr el flujo de aire turbulento.

En el documento de patente de EE. UU. n.º 6.492.024 B1 (granulación con flujo turbulento) se describe el proceso de granulación en combinación con un dispositivo para recubrir con un generador de flujo turbulento de la patente de EE. UU. n.º 5.718.764. Hay una necesidad constante de obtener equipos de proceso de recubrimiento de partículas, que cuando se comparan con las soluciones funcionales-estructurales existentes del dispositivo Wurster garantizan un proceso de recubrimiento de partículas eficaz. El resultado de lo cual será una población de partículas recubiertas con una distribución comparativamente más estrecha de espesor de recubrimiento de película, una menor aglomeración de partículas, un rendimiento de recubrimiento incrementado y una menor dependencia del espesor de recubrimiento con respecto al diámetro de partícula inicial en una población de partículas con una distribución inicial más amplia de tamaños de partícula.

En la presente invención, se ha resuelto el problema técnico de reducir la anchura en la distribución del espesor de recubrimiento de película, de reducir la aglomeración de las partículas, e incrementar el rendimiento de recubrimiento, con una construcción innovadora del generador de flujo de aire turbulento (Fig. 5), que ofrece un perfil diferente de velocidad del aire a la entrada hacia la parte inferior del tubo de aspiración, puesto que es la característica de implementaciones conocidas en la actualidad de flujo turbulento. La reducción de la DER del espesor de recubrimiento de película también es mayor en comparación con la implementación conocida, en concreto, una reducción en un 56 a un 62 % frente a la cámara Wurster convencional, en comparación con una reducción de un 43 % frente a la cámara Wurster convencional (PWS Heng et al., International Journal of

Pharmaceutics, 327, 2006, 26-35). También se ha reducido el problema de la dependencia del espesor de recubrimiento de película con respecto al tamaño de partícula inicial, se recubre con un diseño innovador.

5 La invención se explicará adicionalmente en base a los ejemplos de implementación y a las figuras adjuntas, cada una de las cuales muestra:

Figura 1 La sección transversal esquemática del dispositivo de proceso para recubrir partículas de acuerdo con la invención.

10 Figura 2 Un detalle del dispositivo de proceso en la proximidad del generador de flujo turbulento.

Figuras 3, 4, 5 La geometría del generador de flujo turbulento (4).

15 Figura 6, 7 Una implementación esquemática de un dispositivo semiindustrial o industrial para recubrir partículas de acuerdo con la invención.

La figura 1 presenta una sección transversal esquemática del dispositivo de proceso para recubrir partículas que consiste en la pared exterior (1), que en la parte inferior del dispositivo tiene la forma de un cilindro o un cono truncado. En la parte inferior del dispositivo de proceso, donde se alojan las partículas que se recubren durante el proceso, está el generador de flujo turbulento (4) con la placa perforada (3) en el área exterior, por la pared (1) del dispositivo. La placa perforada (3), que desde el plano horizontal tiene forma de anillo, puede ser recta o curvada en la sección transversal. Justo por encima de la placa perforada (3) y del generador de flujo turbulento (4) está una malla metálica tejida con huecos en hilera de 20 a 40 micrómetros. La boquilla de pulverización de dispersión de recubrimiento (6), que puede ser un tipo de fase única o múltiple, se introduce centralmente a través del generador de flujo turbulento (4). De acuerdo con la figura 1, la boquilla de dos canales (6) para pulverizar tiene un conducto (7) para la dispersión de recubrimiento, y un conducto (8) para el aire comprimido. Debido a la aceleración del aire comprimido en el extremo de la boquilla (6) para pulverizar y, en consecuencia, a los esfuerzos de cizalladura resultantes, se forma una nube (10) de gotículas de dispersión para recubrir, en forma de un cono lleno o hueco, lo que representa un área más estrecha de recubrimiento de partículas. Por debajo de la placa perforada (3) y del generador de flujo turbulento (4), la pared (2) del dispositivo de proceso forma un espacio en el cual se suministra el medio (9) (normalmente aire) para la fluidización y es en esta parte del dispositivo en la que está en presión positiva con respecto al área del dispositivo de proceso por encima del generador de flujo turbulento (4) y la placa perforada (3). El tubo de aspiración (5) se sujeta centralmente en la cámara de procesamiento en la forma de un tubo a una altura que forma un hueco (normalmente de 5 a 25 mm de tamaño) con el generador de flujo turbulento (4) con la placa perforada (3). Las partículas están posicionadas en la implementación en serie del dispositivo de proceso en forma de una capa alrededor del tubo de aspiración (5) por encima de la placa perforada plana o curvada (3). Depende del número y disposición de los orificios en la placa perforada exterior (3), el flujo del medio (9) para la fluidización, el tamaño y la densidad de las partículas si la capa está en la forma de un lecho estático suelto o estado fluidizado. El generador de flujo turbulento (4) localizado centralmente para el medio (aire) forma en el área de la sección transversal horizontal del tubo de aspiración (5) un flujo turbulento (17) de aire con una componente tangencial y axial. El flujo turbulento (17) de aire crea una presión negativa en el área del hueco entre el tubo de aspiración (5) y la placa perforada exterior (3) debido a las grandes variaciones locales en la velocidad del aire, lo que resulta en la succión horizontal de partículas (11) en el área del hueco. Debido a la velocidad del aire axial y tangencial suficientemente alta, las partículas desde el generador de aire turbulento (4) se elevan a nivel verticalmente en la dirección de la flecha (12) a lo largo del tubo de aspiración (5) en el cual siguen parcialmente el movimiento del aire en forma de una turbulencia debido a la componente tangencial de flujo de aire. Durante el movimiento vertical de las partículas hacia arriba, vuelan a través del área (10) de pulverización de dispersión de recubrimiento alrededor de la boquilla. En este área (10) se producen colisiones aleatorias de partículas y gotículas, en la que después de la colisión una gota se distribuye a lo largo de la superficie de la partícula de conformidad con el ángulo de contacto con un sólido dado. Parte de la gota puede penetrar en el interior de las partículas, algo que se produce particularmente al inicio del proceso de recubrimiento. Si el número de colisiones de partículas y gotas es suficiente, las gotas se pueden fusionar en forma de una película. A medida que se calienta la corriente de aire (17) para la fluidización (normalmente de 40 a 80 °C) antes de entrar en la cámara de procesamiento, y está en buen contacto con las partículas sólidas, hay una evaporación eficaz del disolvente de las dispersiones de recubrimiento desde la superficie de las partículas (agua o un disolvente orgánico aceptable). La partícula humectada en la superficie se seca lo suficientemente rápido de en tanto que se evita, en la colisión accidental con otra partícula, la formación de un puente de líquido y un aglomerado potencial. Si la densidad de las partículas alrededor de la boquilla (6) es demasiado pequeña, se puede producir el efecto de secado por pulverización o el recubrimiento de la pared interior del tubo de aspiración (5), ambos de los cuales reducen el rendimiento del proceso de recubrimiento. Las partículas se aceleran a lo largo de todo el tubo (5), pero al salir del tubo (5), su velocidad empieza a reducirse, puesto que la velocidad local del aire disminuye rápidamente debido al rápido incremento de esta sección del dispositivo de proceso, así como a la fuerza de arrastre de las partículas en la corriente de aire. Después de alcanzar su altura máxima en la parte de expansión (13) de los dispositivos de proceso, las partículas caen de nuevo entre la pared exterior del tubo de aspiración (5) y la pared (1) del dispositivo de proceso hasta que alcanzan el nivel

del lecho de partículas en la parte inferior del dispositivo. Durante el movimiento hacia arriba y hacia abajo de las partículas, el proceso de secado está continuamente en funcionamiento, de modo que, cuando la partícula entra en contacto con el lecho de partículas, está prácticamente seca. Con el equilibrio de la tasa de pulverización de dispersión de recubrimiento, regular el tamaño de gotícula a través de la presión de pulverización, y el tamaño del flujo de calor controlado a través del flujo y la temperatura del medio para la fluidización, se crean condiciones durante el proceso de recubrimiento que favorecen el proceso de recubrimiento y no la aglomeración de partículas. Durante el recubrimiento, las partículas presentan un movimiento circular repetitivo en la cámara, de modo que pasan varias veces por el área de recubrimiento. Por lo tanto, con el tiempo, el recubrimiento forma en primer lugar una película continua sobre la superficie de la partícula, cuyo espesor se incrementa durante el recubrimiento adicional

La figura 2 muestra un detalle del dispositivo de proceso en la proximidad del generador de flujo turbulento (4) y la boquilla de pulverización (6) para la distribución y la forma de los flujos locales (15), (16), (17) del medio (aire) para la fluidización. También se muestra la disposición típica de una densidad de orificio y sección transversal de la placa perforada exterior (3). En el área de la placa perforada (3) a lo largo de la pared (1) del dispositivo de proceso, está localizado un tramo de orificios de sección transversal más grande, que genera un mayor flujo de aire local (16) que el caso para el flujo de aire (15) de los orificios restantes de la placa perforada (3). De esta manera, se reduce el efecto de alojamiento de partículas en la esquina entre la placa perforada (3) y la pared (1) del dispositivo de proceso.

En las figuras 3,4 y 5 se muestra la geometría del generador de flujo turbulento (4). El generador de flujo turbulento (4) desvía el aire hacia un vórtice, que es el resultado de la inclinación de las ranuras (18) (muy frecuentemente, las ranuras (18) forman un ángulo de 30° con respecto a la línea vertical o un intervalo de entre 10 y 45 °) en el generador (4). El área de suelo total de las ranuras (18) del generador de flujo turbulento (4) es desde un 20 a un 50 % de la sección transversal horizontal del área superficial del tubo de aspiración (5). El diámetro del generador de flujo turbulento (4) es desde un 65 a un 100 % del diámetro del tubo de aspiración (5). El hecho de que las ranuras (18) del generador (4) estén abiertas al exterior (no tienen paredes en la periferia del generador (4)) es de vital importancia, ya que esto provoca la distribución de flujo de aire con un flujo incrementado centralmente a lo largo del lado de la boquilla de pulverización (6) y un flujo de aire reducido externamente con respecto al radio, lo que se corresponde al radio del tubo de aspiración (5). Si el flujo de aire en la sección transversal inferior del tubo de aspiración (5) tiene la distribución de velocidad como se describe anteriormente, entonces esta distribución se homogeneiza en la sección transversal superior del tubo de aspiración (5). Debido a la forma generada y características del flujo turbulento de aire a través del tubo de aspiración, hay una menor oportunidad para la recirculación de partículas en la parte inferior del tubo de aspiración (5) y el hueco, lo que da como resultado un menor potencial de aglomeración de partículas debido a la humectación excesiva y la variabilidad reducida en el espesor de los recubrimientos de película.

Durante una instalación potencial de una pared periférica de ranuras (18), la turbulencia generada, debida a su homogeneidad inicial en la distribución de la velocidad del aire a lo largo del radio del generador a través de la fuerza de aire centrífuga y la expansión inmediata del vórtice de aire después de pasar a través del generador (4), empujaría a un lado las partículas desde el hueco entre el tubo de aspiración (5) y la placa de distribución (3), interrumpiendo así la succión de partículas en el área de tracción horizontal (11).

El generador de flujo turbulento (4) reduce la DER del espesor de recubrimiento (ejemplo de implementación 1) de tal manera que el movimiento circular de partículas que siguen la corriente de aire reduce el efecto de sombreado mutuo de las partículas. Las partículas también se distribuyen de manera más uniforme en todo el volumen del tubo interior. Debido a la velocidad más alta del aire global (componente axial y tangencial), el flujo turbulento de aire es más eficaz succionando partículas y, por lo tanto, reduce el efecto de "punto muerto", que también reduce la DER del espesor de recubrimiento. Debido a las formas descritas anteriormente de movimiento de las partículas en el tubo de aspiración como resultado del flujo de aire turbulento, se incrementa el rendimiento de recubrimiento. Debido a la mejora de la transferencia de calor (como resultado de la trayectoria más larga de movimiento de las partículas en su recorrido a través del tubo de aspiración y el área de expansión del dispositivo), y la reducción de la densidad y las colisiones entre partículas en la pared de tubo de aspiración (5), cuando se compara con la cámara Wurster convencional, se ha observado una menor aglomeración de partículas en el caso del dispositivo de proceso con un generador de flujo turbulento (4) frente a la cámara Wurster convencional (ejemplos de implementación 2 y 3). Debido a la componente centrífuga del movimiento de las partículas, las partículas más pequeñas, después de pasar a través del tubo de aspiración (5), chocan contra la pared del dispositivo (1) y caen antes hacia la parte inferior del dispositivo, lo que reduce el problema de la dependencia del espesor de recubrimiento en el tamaño de partícula inicial, que característico para una cámara Wurster convencional (ejemplo de implementación 4).

Las figuras 6 y 7 indican la implementación esquemática de un dispositivo de semiindustrial o industrial para recubrir partículas con generadores de flujo turbulento (4), donde el incremento de la capacidad del dispositivo de proceso se hace incrementando el número de generadores de flujo turbulento (4), las boquillas de pulverización (6) y los tubos de aspiración (5) dentro de un dispositivo de proceso con filtros (19).

EJEMPLO DE IMPLEMENTACIÓN 1

Para el ejemplo de implementación 1 recubrimos 1 kg de gránulos con colorante tartrazina, y durante el experimento de recubrimiento se pulverizó 915 g 8 % (m/m) de dispersión acuosa de HPMC con una parte al 10,9 % (m/m) de agente colorante. Al final del recubrimiento, se muestrearon 30 muestras de gránulos, conteniendo cada una 10 gránulos y se disolvieron en un tampón de fosfato con pH = 6,5 y se midió espectrofotométricamente la concentración de colorante a una longitud de onda de 425 nm. A partir de la población de las mediciones de concentración de colorante se ha calculado la desviación estándar relativa del espesor de recubrimiento de película, como con una distribución estrecha y definida de gránulos con forma redonda, la variación de la concentración de colorante disuelto es ante todo una función del espesor de recubrimiento de película de los gránulos antes de disolverse. Al calcular la DER del espesor de recubrimiento de película entre gránulos individuales, se han usado los procedimientos y las ecuaciones proporcionados en Cheng XX, Turton R, The Prediction of Variability occurring in Fluidized Bed Coating Equipment. II. The Role of Particle Nonuniform Coverage Rates and a Bottom-Spray Fluidized Bed Coater. Pharm Dev. Tech., 5, 2000, 323 - 332.

Se realizaron tres experimentos de recubrimiento de 1000 g de gránulos, con un tamaño de fracción de 710 a 800 micrómetros de acuerdo con el esquema de procedimiento establecido en la tabla 1. El recubrimiento se realizó en una cámara Wurster convencional y en una cámara Wurster con un generador de flujo turbulento (4).

Tabla 1: Variables de proceso del procedimiento de recubrimiento de película

| proceso | temperatura | | pulverización | | |
|------------------|--------------|---------------|---------------|-------------|--------------|
| | entrada [°C] | producto [°C] | presión (bar) | bomba [RPM] | tasa [g/min] |
| precalentamiento | 55 | / | / | / | / |
| atemperación | 55 | 45 | / | / | / |
| pulverización | 55 | 40 - 46 | 2,0 | 8 | ~ 10,5 |
| secado | 70 | 40 - 54 | / | / | / |
| muestreo | 70 | 55 | / | / | / |
| detención | | 61-63 | | | |

El flujo de aire fluidizante se estableció en 130,4 m3/h.

Tabla 2: Resultados de la determinación de la DER del espesor de recubrimiento de película por experimento de recubrimiento

| Tipo de dispositivo | Altura del tubo de aspiración [mm] | DER del espesor de recubrimiento [%] |
|---|------------------------------------|--------------------------------------|
| cámara Wurster convencional | 20 | 21,1 |
| Wurster con generador de flujo turbulento | 10 | 8,05 |
| Wurster con generador de flujo turbulento | 20 | 9,28 |

A partir de los resultados es evidente que usando un dispositivo de proceso con generador de flujo turbulento se logró una reducción de un 56 a un 62 % de la DER del espesor de recubrimiento de película en relación con la cámara Wurster convencional.

EJEMPLO DE IMPLEMENTACIÓN 2

La fracción de las fases aglomeradas después de los experimentos de recubrimiento de gránulos con un tamaño inicial de 800 a 1000 micrómetros se ha determinado tamizando los gránulos a través de un tamiz de 1,200 mm, en el que quedaron atrás los grupos de gránulos aglomerados en el tamiz usado, mientras que los gránulos recubiertos individuales pasaron sin impedimento a través del tamiz. Se dividió la masa de los gránulos aglomerados restantes en el tamiz entre la masa de toda la serie de gránulos recubiertos antes del tamizado. De esta manera, se calculó la fracción de la fase aglomerada del procedimiento de recubrimiento, que se ha expresado en términos porcentuales. Se calculó el rendimiento de recubrimiento dividiendo el incremento real en la masa de los gránulos durante el recubrimiento entre una masa calculada teóricamente de material seco de dispersión, que se pulverizó durante el recubrimiento.

Se realizó el experimento de recubrimiento de gránulos con un 8% (m/m) de solución acuosa de HPMC con la adición de colorante en que se usaron los parámetros de proceso enumerados en la tabla 3. Se recubrieron 1000 g de gránulos (800 a 1000 micrómetros) con 986 g de dispersión de recubrimiento.

5 El flujo de aire fluidizante se estableció en 130,4 m³/h a una humedad relativa del aire de entrada de un 38 a un 39 % (humedad medida a 18 °C). La altura del tubo de aspiración (5) (el tamaño del hueco entre el tubo de aspiración y la placa de distribución) se estableció en 20 mm.

10 A partir de los resultados en la tabla 4 es evidente que el uso del generador de flujo turbulento (4) reduce la fracción de fase aglomerada en un 57,5 %, frente a la fracción de fase aglomerada obtenida por una cámara Wurster convencional. En la tabla 4 se muestra también que el uso de un generador de flujo turbulento (4) mejora el rendimiento de recubrimiento.

15 Tabla 3. Variables de proceso del procedimiento de recubrimiento de película

| proceso | temperatura | | pulverización | | |
|------------------|--------------|---------------|---------------|-------------|--------------|
| | entrada [°C] | producto [°C] | presión (bar) | bomba [RPM] | tasa [g/min] |
| precalentamiento | 56 | / | / | / | / |
| atemperación | 56 | 45 | / | / | / |
| pulverización | 56 | 40 - 46 | 2,0 | 14 | ~13,3 |
| secado | 70 | 40 - 54 | / | / | / |

Tabla 4: Resultados de la determinación de la fracción de fase aglomerada y del rendimiento de recubrimiento

| tipo de dispositivo | fracción de aglomeración [%] | rendimiento de recubrimiento [%] |
|---|------------------------------|----------------------------------|
| cámara Wurster convencional | 27,8 | 76,91 |
| Wurster con generador de flujo turbulento (4) | 11,8 | 80,25 |

20 EJEMPLO DE IMPLEMENTACIÓN 3

Se realizó el recubrimiento de gránulos de tamaño desde 200 a 355 micrómetros en una cámara Wurster convencional y en una cámara con un generador de flujo turbulento (4). Se determinó la fracción de fases aglomeradas después de los experimentos de recubrimiento de gránulos tamizando los gránulos recubiertos a través de un tamiz de 0,500 mm, en el que quedaron atrás los grupos de gránulos aglomerados en el tamiz usado, mientras que los gránulos recubiertos individuales pasaron sin impedimento a través del tamiz. Se dividió la masa de los gránulos aglomerados restantes en el tamiz entre la masa de toda la serie de gránulos recubiertos antes del tamizado. Se calculó el rendimiento de recubrimiento de la misma manera que en el ejemplo de implementación 2.

30 Se realizó el experimento de recubrimiento de gránulos con un 8% (m/m) de solución acuosa de HPMC con la adición de colorante en que se usaron los parámetros de proceso enumerados en la tabla 5. Se recubrieron 1000 g de gránulos (200 a 355 micrómetros) con 986 g de dispersión de recubrimiento. El flujo de aire fluidizante se estableció en 105 m³/h a una humedad relativa del aire de entrada de un 39% (humedad medida a 18 °C). La altura del tubo de aspiración (5) (el tamaño del hueco entre el tubo de aspiración y la placa de distribución) se estableció en 10 mm.

35 A partir de los resultados de la tabla 6 es evidente que el uso del generador de flujo turbulento (4) reduce la fracción de fase aglomerada en comparación con una cámara Wurster convencional, también en el caso de recubrimiento de partículas pequeñas (200 - 300 micrómetros), lo que indica una mejor eficiencia térmica del nuevo dispositivo. El rendimiento de recubrimiento para ambas cámaras de procesamiento es comparable.

Tabla 5. Variables de proceso del procedimiento de recubrimiento de película

| proceso | temperatura | | pulverización | | |
|------------------|--------------|---------------|---------------|-------------|--------------|
| | entrada [°C] | producto [°C] | presión [bar] | bomba [RPM] | tasa [g/min] |
| precalentamiento | 56 | / | / | / | / |
| atemperación | 56 | 45 | / | / | / |
| pulverización | 56 | 40 - 46 | 2,0 | 10 | ~ 9,5 |
| secado | 70 | 40 - 54 | / | / | / |

Tabla 6: Resultados de la determinación de la fracción de fase aglomerada y del rendimiento de recubrimiento

5

| tipo de dispositivo | fracción de aglomeración [%] | rendimiento de recubrimiento [%] |
|---|------------------------------|----------------------------------|
| cámara Wurster convencional | 70,7 | 56,3 |
| Wurster con generador de flujo turbulento (4) | 43,6 | 57,7 |

EJEMPLO DE IMPLEMENTACIÓN 4

10 Se mezclaron tamaños de intervalo de gránulos de fracción desde 500 a 700 micrómetros y de tamaño de intervalo desde 800 a 1000 micrómetros en proporción de peso 1: 1. Se realizaron dos experimentos de recubrimiento de gránulos usando una solución de polímero de HPMC, que contiene un 10,9 % de colorante tartrazina. El proceso de recubrimiento se llevó a cabo con una cámara Wurster convencional y una cámara con un generador de flujo turbulento (4).

15 Se realizó el experimento de recubrimiento de gránulos con un 8% (m/m) de solución acuosa de HPMC con la adición de colorante en que se usaron los parámetros de proceso enumerados en la tabla 7. Se recubrieron 1000 g de gránulos de la mezcla mencionada anteriormente con 975 g de dispersión de recubrimiento.

20 El flujo de aire fluidizante se estableció en 130,4 m³/h a una humedad relativa del aire de entrada de un 38 % (humedad medida a 18 °C). La altura del tubo de aspiración (5) (el tamaño del hueco entre el tubo de aspiración y la placa de distribución) se estableció en 20 mm.

25 Después de completar ambos recubrimientos, se usó un tamiz de 0,800 mm para tamizar los gránulos recubiertos en dos fracciones de tamaño básico. A partir de cada fracción de tamaño se muestrearon aleatoriamente 12 muestras e 10 gránulos cada una y se determinó espectrofotométricamente la concentración de colorante para las muestras de ambas fracciones de tamaño. Se calculó el valor promedio de concentración de colorante para ambas fracciones de tamaño. Con el factor de corrección, basado en la proporción del área del tamaño inicial de los gránulos de ambas fracciones de tamaño, se multiplicó la concentración promedio de colorante medido por la fracción de tamaño más pequeña de los gránulos, y, por lo tanto, se logró que la concentración de colorante representara un espesor de recubrimiento promedio comparable en fracciones de tamaño individual de los gránulos. Se comparó la diferencia entre los valores promedio de las concentraciones de colorante para ambas fracciones de gránulos tras el recubrimiento, tanto para el recubrimiento con una cámara Wurster convencional como una cámara con un generador de flujo turbulento (4).

35

Tabla 7. Variables de proceso del procedimiento de recubrimiento de película

| proceso | temperatura | | pulverización | | |
|------------------|--------------|---------------|---------------|-------------|--------------|
| | entrada [°C] | producto [°C] | presión (bar) | bomba [RPM] | tasa [g/min] |
| precalentamiento | 55 | / | / | / | / |
| atemperación | 55 | 45 | / | / | / |
| pulverización | 55 | 41 | 2,0 | 10 | ~ 9,3 |
| secado | 60 | 48 - 49 | / | / | / |

5 Tabla 8. Resultados de la determinación de de la concentración promedio de colorante con correcciones con respecto al área superficial de cada muestra de gránulos

| Tamaño de la fracción de gránulos | cámara Wurster convencional | Wurster con generador de flujo turbulento |
|---|---|---|
| | Concentración de colorante [g/ml] | Concentración de colorante [g/ml] |
| 500 - 800 micrómetros | $(3,18 \times 10^{-6} \times 2,21) = 7,03 \times 10^{-6}$ | $(3,39 \times 10^{-6} \times 2,21) = 7,49 \times 10^{-6}$ |
| 800 - 1000 micrómetros | $9,40 \times 10^{-6}$ | $7,77 \times 10^{-6}$ |
| Diferencia de concentración de colorante entre fracciones | $2,37 \times 10^{-6}$ | $0,28 \times 10^{-6}$ |

10 A partir de la tabla 8, es evidente que en el caso de un dispositivo Wurster convencional, existe realmente una dependencia del espesor del recubrimiento aplicado con respecto al tamaño inicial del gránulo, que se refleja en la diferencia entre las concentraciones promedio normalizadas en la superficie de colorante para cada fracción de tamaño de gránulos. Al usar un dispositivo de proceso con un generador de flujo turbulento (4), la diferencia entre las concentraciones de colorante de la fracción de tamaño más grande y más pequeño de gránulos se reduce significativamente. Las diferencias reducidas en la concentración de colorante muestran que con el uso del dispositivo de proceso con un generador de flujo turbulento (4), también se reduce la diferencia en el recubrimiento aplicado para gránulos de fracciones de tamaño más pequeño y más grande.

15

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de proceso para recubrir partículas en el que en la pared interior (1), hay una o más unidades instaladas, en el que cada unidad consiste en un generador de flujo turbulento (4) alrededor del que está localizada en sección transversal una
5 placa perforada recta o curvada (3) y un tubo de aspiración (5), donde está instalada centralmente a través del generador de flujo turbulento (4) una boquilla de pulverización de fase única o múltiple (6) con un conducto (7) para la dispersión para el recubrimiento y un conducto (8) de aire comprimido,
10 caracterizado por que,
el generador de flujo turbulento (4) tiene ranuras que forman un ángulo con respecto a la línea vertical, y las ranuras (18) están abiertas hacia el exterior.
15
2. Un dispositivo de proceso para recubrir partículas de acuerdo con la reivindicación 1
caracterizado por que:
20 el ángulo de las ranuras (18) con respecto la línea vertical es de entre 10 y 45 °.
3. Un dispositivo de proceso para recubrir partículas de acuerdo con la reivindicación 1 y 2,
caracterizado por que:
25 el área de suelo total de las ranuras (18) del generador de flujo turbulento (4) es desde un 20 a un 50 % del corte en sección transversal horizontal del tubo de aspiración (5) y el diámetro del generador de flujo turbulento (4) es desde un 65 a un 100 % del diámetro del tubo de aspiración (5).

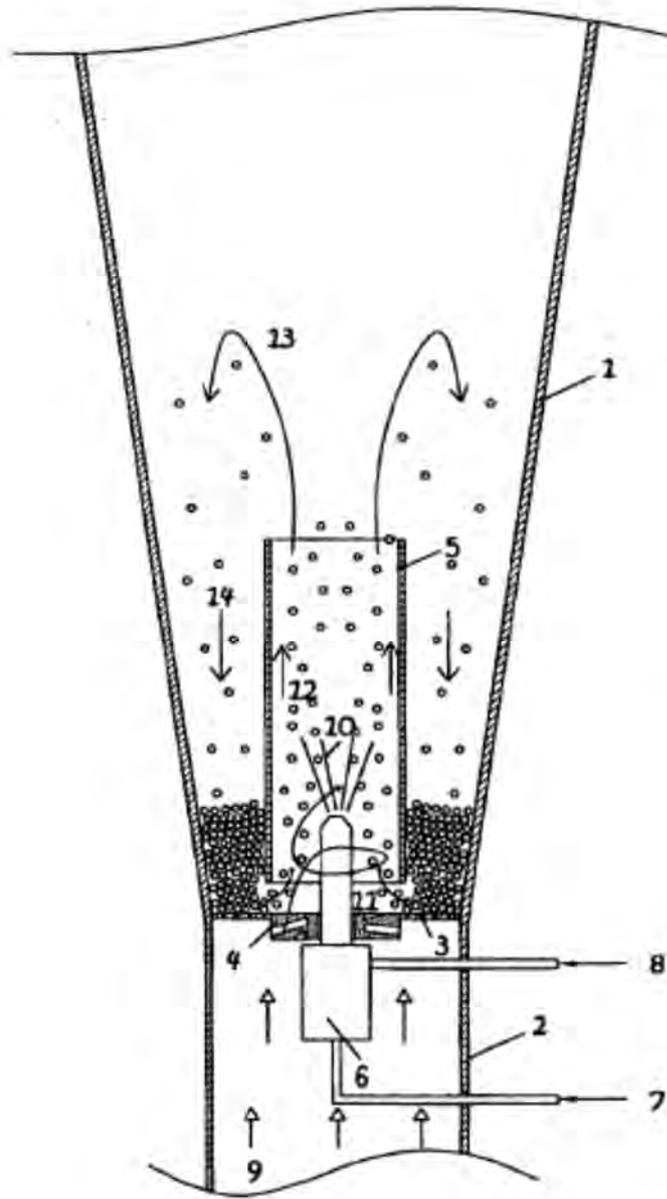


FIG. 1

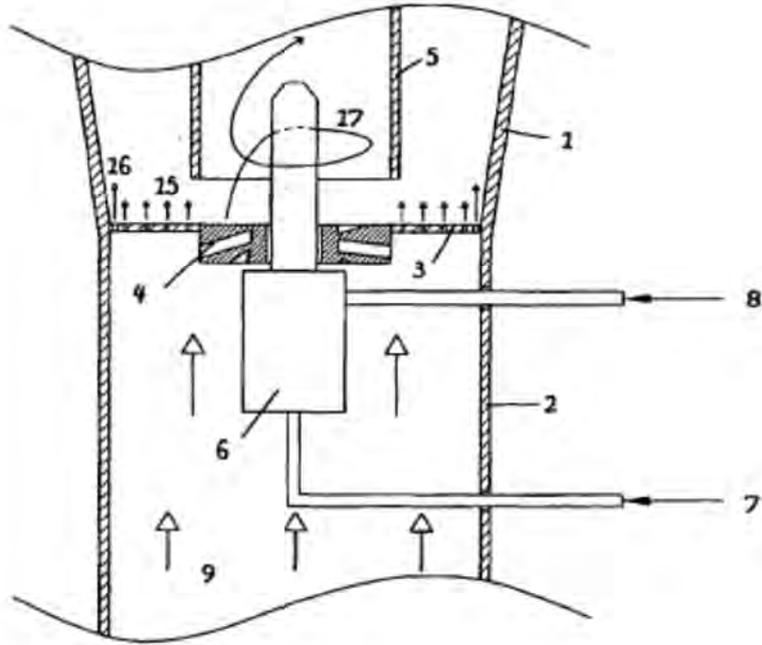


FIG. 2

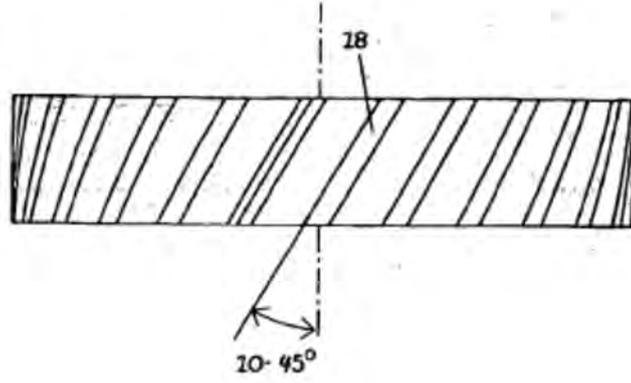


FIG. 3

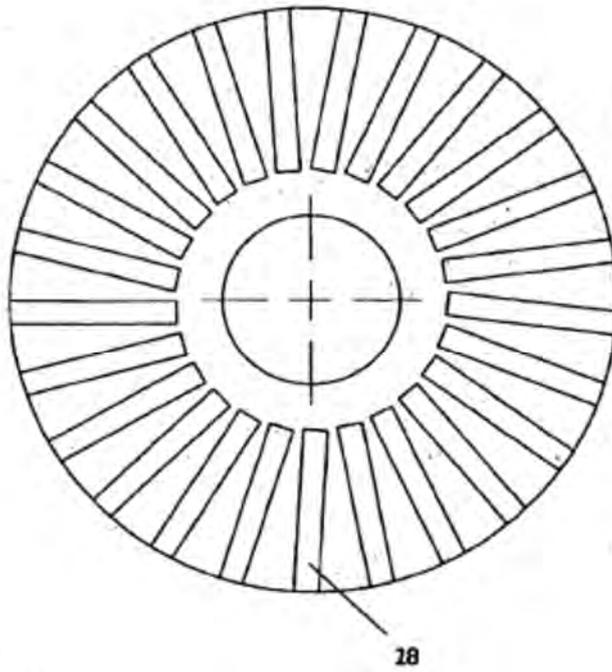


FIG. 4

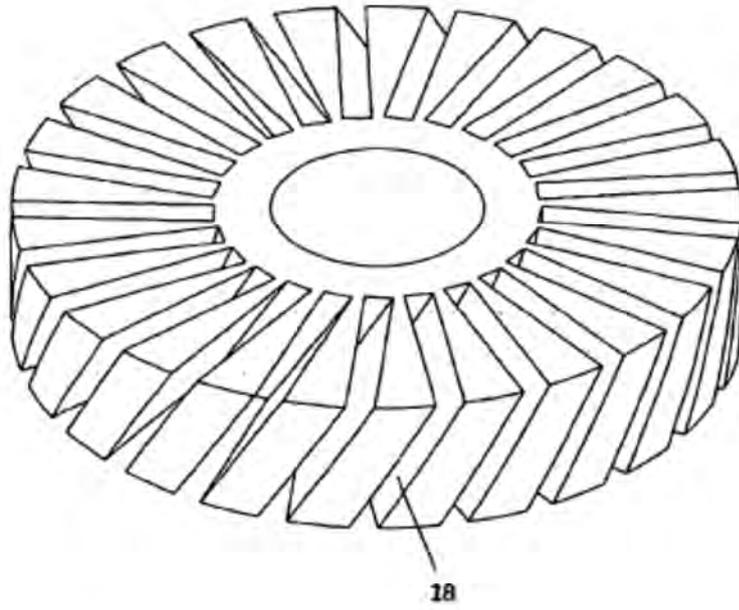


FIG. 5

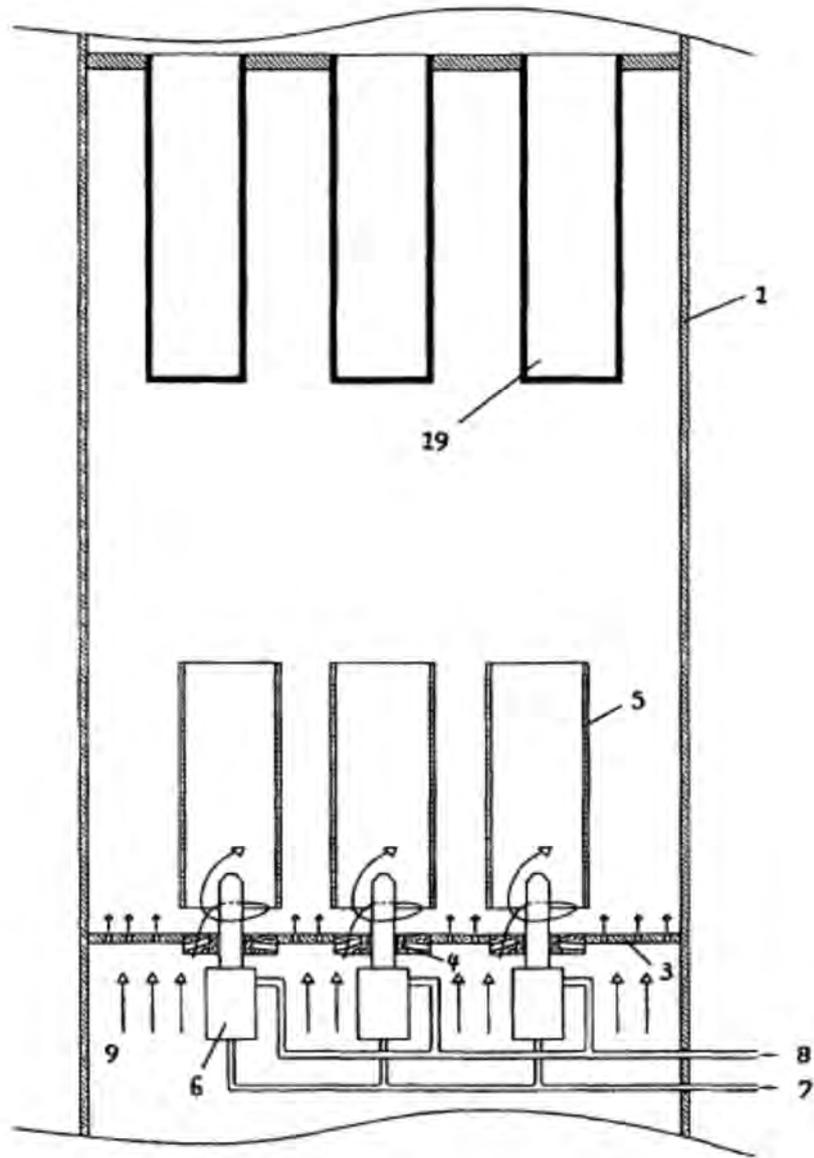


FIG. 6

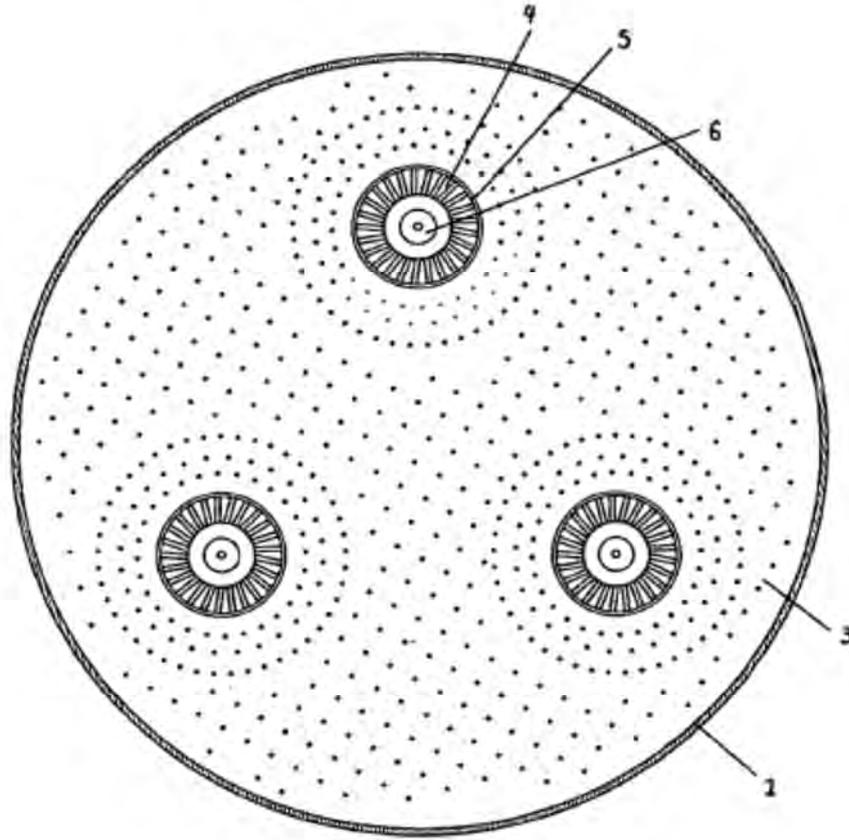


FIG. 7