

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 382**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

B01J 2/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2013 PCT/EP2013/057082**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13150090**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2013 E 13714288 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2834217**

54 Título: **Polvo de nicotinamida y procedimiento y dispositivo para su producción**

30 Prioridad:

04.04.2012 EP 12163114

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

13.11.2018

73 Titular/es:

LONZA LTD (100.0%)

Lonzastrasse

3930 Visp, CH

72 Inventor/es:

GERRITZEN, DETLEF;

CLAUSEN, NORBERT;

IRLE, HEIKE y

ZACHER, UWE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 689 382 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

Polvo de nicotinamida y procedimiento y dispositivo para su producción

La invención se refiere a un polvo de nicotinamida, a un procedimiento para su producción y a dispositivos y usos relacionados con la preparación del polvo de nicotinamida.

5 **Antecedentes de la invención**

La nicotinamida (niacinamida, amida del ácido nicotínico, NSA, N° CAS 98-92-0) es la amida del ácido nicotínico (vitamina B3). Es una vitamina soluble en agua y parte del grupo de las vitaminas B. Como tal, cumple una función importante en el cuerpo de los seres humanos y animales en virtud de ser una parte de las coenzimas NAO⁺ y NADP⁺. La deficiencia de nicotinamida en seres humanos conduce a diversos síntomas, que incluyen pérdida de peso, alteración de la memoria, trastornos del sueño y la enfermedad de la piel pelagra, todos los cuales pueden tratarse mediante la administración de nicotinamida.

La nicotinamida se usa como aditivo alimentario y farmacéutico. Generalmente se aplica como parte de composiciones mixtas con otros componentes, especialmente otras vitaminas. Una forma de dosificación común de la nicotinamida o de composiciones que comprenden nicotinamida es un comprimido. Para tales aplicaciones, en un primer paso generalmente se produce una premezcla, que es una mezcla de nicotinamida con otras vitaminas e ingredientes inactivos, tales como compuestos auxiliares del procesado. La premezcla se prensa a continuación en comprimidos.

Es deseable producir tales comprimidos mediante compresión directa de la premezcla. En el método de compresión directa de producción de comprimidos, los ingredientes secos se mezclan completamente y luego se prensan en comprimidos. Esto elimina las etapas de secado asociadas con el método de granulación vía húmeda. También reduce los mayores costos involucrados en la granulación vía húmeda, que incluyen un mayor equipamiento, mano de obra, tiempo, validación del procedimiento y gasto de energía. Sin embargo, la compresión directa requiere propiedades especiales del polvo de nicotinamida o composición en polvo que comprende nicotinamida.

La compresión directa solo se aplica cuando se obtiene un comprimido estable. Para la compresión directa, el polvo de nicotinamida debe ser peletizado con una fuerza relativamente baja, mientras que el comprimido resultante debe tener una resistencia a la rotura relativamente alta.

En la producción de comprimidos industriales, se requieren varias propiedades para una buena y estable trabajabilidad. Entre éstas, es importante que el polvo de nicotinamida tenga una buena fluidez. La fluidez es importante para diversas aplicaciones, como el embalaje, el transporte, el almacenamiento y la mezcla de tales polvos. La fluidez también es esencial para producir comprimidos de polvos con maquinaria industrial de peletización.

Además, cuando se almacena se debe preservar el polvo la fluidez. Los polvos de nicotinamida conocidos en la técnica tienden a apelmazarse, agruparse y aglomerarse. De este modo se restringe el flujo en un dispositivo de peletización, se pueden formar depósitos en la maquinaria y se reduce la capacidad de producción. La fluidez suele ser alta si el contenido de agua de las partículas es bajo y se evita el apelmazamiento.

Las partículas de polvo deben tener una alta homogeneidad. Por ejemplo, esto es importante para el mezclado uniforme y la absorción uniforme por parte de un individuo después del consumo. Además, es ventajoso para la trabajabilidad que el polvo no comprenda partículas finas, las cuales provocan la formación de polvo.

En general, se requeriría un polvo de nicotinamida que tuviera una buena fluidez y una baja tendencia al apelmazamiento, así como una buena compresibilidad directa. Al menos en parte, estas propiedades son contradictorias, debido a que la alta fluidez y el bajo apelmazamiento generalmente requieren una alta sequedad del polvo, mientras que la compresibilidad suele ser fomentada por un cierto contenido de humedad. Por lo tanto, el polvo de nicotinamida conocido en la técnica no combina alta fluidez y bajo apelmazamiento con suficiente compresibilidad en la compresión directa. Comúnmente, si tales polvos tienen buena fluidez, no son adecuados para la compresión directa debido a la baja resistencia del comprimido.

En la técnica se conocen diversas rutas para la síntesis de nicotinamida. La ruta más común es la hidrólisis de 3-cianopiridina por catálisis química o enzimática. Los métodos de síntesis conocidos tienen en común que se obtiene una disolución de nicotinamida. Se han descrito varios métodos para obtener polvos de nicotinamida a partir de tales disoluciones.

Un procedimiento común para la recuperación de nicotinamida sólida a partir de una disolución acuosa es la cristalización, seguida de separación sólido-líquido, como se describe en los documentos DE 3014160 y GB 2050190A. La nicotinamida sólida se obtiene en forma de cristales con forma de aguja, los polvos tienen una distribución de tamaño de partícula irregular, tendiendo a la formación de polvo y teniendo una mala fluidez. La idoneidad de la nicotinamida producida de este modo para la compresión directa es insuficiente.

Otro procedimiento conocido para procesar tales cristales comprende la compactación y granulación de la nicotinamida cristalina sólida mediante compactación con rodillos y clasificación. Las principales desventajas de este procedimiento

son las propiedades subóptimas de los granulados de polvo resultantes y la necesidad de etapas de procedimiento adicionales.

5 Los documentos JP 03-157131A y CN 101569840A describen procedimientos para obtener polvos de nicotinamida, en los que la nicotinamida sólida se funde y se seca por atomización. Un inconveniente de este procedimiento es la descomposición térmica de la nicotinamida en la masa fundida de producto caliente que tiene un punto de fusión de 131°C. Además, aunque los productos secos suelen tener una buena fluidez, la compresión directa no es factible debido a la baja resistencia del comprimido.

10 Por lo tanto, existe una necesidad de polvos de nicotinamida y procedimientos para su producción que superen los problemas mencionados anteriormente. Específicamente, existe una necesidad de polvo de nicotinamida que tenga alta fluidez y baja tendencia al apelmazamiento, que pueda comprimirse directa, fácil y eficazmente en comprimidos que tengan alta resistencia.

Problema subyacente de la invención

El problema subyacente de la invención es proporcionar un polvo de nicotinamida, procedimientos para su producción, que superen los problemas mencionados anteriormente.

15 Específicamente, se debe proporcionar un polvo de nicotinamida, que tenga una buena fluidez, baja tendencia al apelmazamiento y que pueda comprimirse y peletizarse directamente, produciendo comprimidos de alta estabilidad. Las partículas deben ser altamente homogéneas, tener una distribución de tamaño uniforme y formas regulares. La cantidad de polvo fino en el polvo debe ser baja.

20 El procedimiento se llevará a cabo de forma continua a escala industrial. El procedimiento producirá nicotinamida con un alto rendimiento y ser respetuoso con el medio ambiente, requerirá especialmente la menor cantidad de energía posible y evitará la producción de residuos.

Descripción de la invención

25 Sorprendentemente, el problema subyacente de la invención se resuelve mediante el polvo de nicotinamida, y los procedimientos de acuerdo con las reivindicaciones. A lo largo de la descripción se describen realizaciones inventivas adicionales.

El objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de un polvo de nicotinamida, que comprende las etapas de

(a) Proporcionar una disolución acuosa de nicotinamida, y

(b) Secar por atomización la disolución acuosa.

30 Mediante el procedimiento de la invención, se obtiene un polvo sólido de nicotinamida. El procedimiento de la invención también es un procedimiento para secar nicotinamida y/o un procedimiento para la preparación de un polvo seco de nicotinamida.

35 El secado por atomización se caracteriza por la formación de partículas sólidas de polvo a partir de líquidos en una sola etapa de pulverización y secado combinados. La disolución se calienta y dispersa a través de una boquilla de pulverización, generalmente un atomizador. Las gotitas finas dispersadas por la boquilla se someten inmediatamente a secado. Se pulverizan en una cámara de secado, en la que entran en contacto con una corriente de gas caliente. Usualmente, la cámara de secado se coloca debajo de los atomizadores. El disolvente se extrae rápidamente de las gotitas en la corriente de gas caliente y se forman partículas sólidas. A menudo, la eliminación del disolvente es tan rápida que el tamaño y la forma de las partículas sólidas restantes se asemejan al tamaño y la forma de las gotitas. El tamaño, la forma y el contenido de humedad residual de las partículas sólidas se pueden controlar mediante diversos parámetros, tales como las temperaturas de la disolución y de la corriente de gas y las dimensiones del atomizador. El secado por atomización es distinto de otros procedimientos de pulverización, en los que las disoluciones líquidas simplemente se pulverizan.

45 En el procedimiento de la invención, toda la nicotinamida se seca preferiblemente por pulverización. No es necesario introducir nicotinamida adicional en disolución acuosa en el procedimiento por otros medios, por ejemplo, pulverizando una disolución de nicotinamida adicional para soportar la granulación. Tampoco es necesario agregar ningún otro líquido para soportar la granulación. Por lo tanto, el consumo global de agua y la energía requerida para la evaporación del agua pueden mantenerse bajos.

50 Después del secado por atomización, preferiblemente se lleva a cabo un tratamiento térmico del producto. En una realización preferida de la invención, el procedimiento comprende la etapa adicional de

(c) Fluidificar la nicotinamida secada por atomización en un lecho fluido.

En un lecho fluido, se coloca una sustancia particulada sólida en condiciones que provocan que el sólido se comporte como un fluido. Esto se logra mediante una corriente de gas de fluidización, que pasa a través del medio particulado. Como resultado, el medio particulado tiene las propiedades y características de los fluidos normales, tales como la capacidad de fluir libremente bajo el efecto de la gravedad, o ser bombeado usando tecnologías para fluidos.

- 5 En el procedimiento preferido, el polvo de nicotinamida obtenido a partir de la etapa de secado por atomización se fluidifica. El lecho fluido seca las partículas de nicotinamida secadas por atomización. Más importante aún, soporta la aglomeración de las partículas de nicotinamida secadas por atomización. Las partículas de bajo peso se expulsan del lecho fluido mediante la corriente de gas de fluidización. Se liberan del lecho fluido y vuelven a entrar en la cámara de secado por atomización, donde se aglomeran con gotitas liberadas del atomizador o con otras partículas sólidas de
- 10 suficiente humedad. La aglomeración de partículas también puede ocurrir dentro del lecho fluido. En general, solo los aglomerados que tienen un tamaño y peso mínimo permanecen en el lecho fluido. La corriente de gas de fluidización también asegura que los aglomerados no sean grumos grandes. De acuerdo con la invención, se encontró que cuando se combina el secado por pulverización con la fluidización del producto en un lecho fluido, el polvo resultante tiene una buena fluidez y compresibilidad directa, pero una tendencia relativamente baja hacia el apelmazamiento.
- 15 En una realización preferida de la invención, las etapas (b) y (c) se llevan a cabo en un secador por atomización en lecho fluido. En una realización preferida de la invención, el secador por atomización en lecho fluido comprende
- (A) Una cámara de secado central,
- (B) Un medio de secado por atomización colocado encima de la cámara de secado central,
- (C) Un lecho fluido colocado debajo de la cámara de secado central, y
- 20 (D) Medios para retirar el polvo de nicotinamida colocados debajo de la cámara de secado central.

Un secador por atomización en lecho fluido combina un medio para el secado por atomización con un lecho fluido (un lecho fluido interno) en un único aparato. El secador por atomización en lecho fluido comprende una cámara de secado central, en la que las gotitas pulverizadas y las partículas sólidas emergentes se secan en una corriente de gas caliente. El lecho fluido se coloca debajo del secador por atomización. Las partículas sólidas producidas por secado

25 por atomización descienden y entran en el lecho fluido. La corriente de gas para operar el lecho fluido transfiere polvo y partículas ligeras del lecho fluido y las reintroduce en la cámara de secado. De este modo, solo las partículas que tienen un peso dentro de un intervalo definido permanecen dentro del lecho fluido. El polvo y las partículas ligeras liberadas del lecho fluido se mezclan con las gotas secadas por atomización y las partículas húmedas y forman aglomerados. En general, solo los aglomerados que tienen un cierto tamaño y peso se mantienen en el lecho fluido.

30 Los aglomerados se secan en el lecho fluido. El tiempo medio de residencia en el lecho fluido se ajusta de modo que se obtengan partículas que tengan el contenido de humedad deseado.

Preferiblemente, la forma de la cámara de secado soporta la sedimentación de partículas hacia abajo en el lecho fluido. Preferiblemente, la parte inferior de la cámara de secado es cónica para soportar el deslizamiento de las partículas hacia abajo en el lecho fluido. La parte superior de la cámara de secado puede ser cilíndrica.

- 35 Se retira polvo de nicotinamida sólida del secador por atomización en lecho fluido, preferiblemente en una posición por debajo de la cámara de secado central. Los medios para la extracción están típicamente unidos al secador por atomización en lecho fluido. Preferiblemente, el producto se retira mediante un desbordamiento del lecho fluido. Las partículas fluidizadas retiradas todavía pueden tener un bajo contenido de agua residual, por ejemplo, en el intervalo de 0,05% a 1% (p/p).
- 40 En principio, los secadores por atomización en lecho fluido son conocidos en la técnica. Por ejemplo, un secador por atomización en lecho fluido aplicable en el procedimiento de la invención se describe en el documento WO 00/74835. Los secadores por atomización en lecho fluidos están disponibles comercialmente en Niro Group, EE. UU., bajo la marca comercial FSD. En realizaciones preferidas de la invención, la disolución acuosa en la etapa (a) comprende del 40% al 90%, preferiblemente del 60% al 90%, más preferiblemente del 75% al 85% (p/p) de nicotinamida.
- 45 Preferiblemente, la nicotinamida de la disolución es pura o sustancialmente pura, es decir, no comprende cantidades sustanciales de otros ingredientes sólidos. Preferiblemente, la cantidad de nicotinamida en la disolución es más que 95%, preferiblemente más que 99% o más que 99,9% (p/p), en base a la cantidad total de todos los sólidos. En una realización preferida de la invención, la disolución de nicotinamida es un producto de reacción de un procedimiento anterior, en el que la nicotinamida se produce por síntesis orgánica, preferiblemente a partir de 3-cianopiridina. En una
- 50 realización preferida, el producto de reacción se concentra antes del procedimiento de la invención, por ejemplo, por evaporación de agua.
- Preferiblemente, la disolución acuosa se calienta antes de la pulverización. Por ejemplo, la disolución acuosa puede calentarse a una temperatura entre 50°C y 100°C, preferiblemente entre 75°C y 95°C o entre 70°C y 90°C. Cuando se desea una alta concentración de nicotinamida, la temperatura debe ser suficientemente alta. Por ejemplo, para una
- 55 disolución de nicotinamida al 80% (p/p) en agua, la temperatura debe ser de al menos 80°C.

La pulverización se realiza preferiblemente con un atomizador o con múltiples atomizadores. Los atomizadores comprenden una sección estrecha, en la que se crea una caída de presión. Preferiblemente, el atomizador es un atomizador de presión de una sola sustancia. Sin embargo, se pueden usar otros dispositivos atomizadores conocidos en la técnica, tales como atomizadores giratorios, atomizadores neumáticos o atomizadores propulsores. El secado por atomización se realiza bajo presión, por ejemplo, entre 0,2 MPa (2 bar) y 15 MPa (150 bar), preferiblemente entre 1,5 MPa (15 bar) y 5 MPa (50 bar). Los atomizadores y su uso se describen, por ejemplo, en Peter Walzel, "Spraying and Atomizing of Liquids", Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, 2010, DOI: 10.1002/14356007.b02_06.pub2.

Las gotitas que emergen de los atomizadores se secan en una corriente de gas. Los atomizadores de secado por atomización están situados cerca de la corriente de gas. De acuerdo con la invención, la corriente de gas es preferiblemente una corriente de gas en paralelo, que fluye en la misma dirección que el producto secado por atomización. La corriente de gas golpea la nube de pulverización liberada por los atomizadores. Al entrar en contacto con la corriente de gas caliente, las gotitas evaporan la humedad rápidamente debido a la gran superficie total de las pequeñas gotitas. El gas es preferiblemente aire, que preferiblemente es seco. El secado preliminar del gas puede llevarse a cabo por condensación.

Preferiblemente, la corriente de gas para el secado por atomización, preferiblemente la corriente de gas en paralelo, se calienta a una temperatura entre 100°C y 180°C, más preferiblemente entre 100°C y 150°C. El contenido de agua de las gotitas que salen del secador por atomización se reduce rápidamente al entrar en la cámara de secado. Después de abandonar el secador por atomización, las partículas en procedimiento de secado y las gotitas se aglomeran entre sí o se aglomeran con partículas de polvo o partículas de bajo peso en la cámara de secado. Las partículas secas y aglomeradas descienden por gravedad hacia la parte inferior de la cámara de secado y entran en el lecho fluido. Dado que las partículas producidas en el procedimiento son aglomerados de múltiples partículas más pequeñas, las formas son aproximadamente esféricas. Por lo general, no se obtienen formas irregulares con bordes agudos o estructuras alargadas.

La temperatura del lecho fluido se controla al menos parcialmente mediante la corriente de gas de fluidización. El gas es preferiblemente aire, que preferiblemente se seca. La corriente de gas de fluidización y el lecho fluido preferiblemente enfrían las partículas secadas por atomización. Preferiblemente, la corriente de gas de fluidización tiene una temperatura que es inferior a la temperatura de la corriente de gas para el secado por atomización y/o de la cámara de secado. Preferiblemente, la diferencia de temperatura es de al menos 20°C o al menos 50°C. En una realización preferida de la invención, la corriente de gas de fluidización tiene una temperatura entre 30°C y 90°C, preferiblemente entre 40°C y 70°C.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, el polvo fino se elimina del polvo. La fracción de polvo fino puede comprender especialmente partículas que tienen un diámetro por debajo de 75 µm, por debajo de 50 µm o por debajo de 25 µm. No es deseable obtener una fracción de polvo fino en el producto. El polvo fino reduce la homogeneidad y la trabajabilidad y es desventajoso para muchas aplicaciones.

Preferiblemente, se retira polvo fino de nicotinamida del secador por atomización en lecho fluido, el polvo fino de nicotinamida se acumula a continuación en medios de acumulación, que preferiblemente comprenden al menos un ciclón y/o filtro, y el polvo fino de nicotinamida así acumulado se reintroduce en el secador por atomización en lecho fluido. El polvo se reintroduce en la cámara de secado, donde se puede aglomerar con otras partículas y gotitas liberadas por el secador por atomización. Al proceder en consecuencia, el polvo de nicotinamida se recicla e integra en el producto de nicotinamida. Preferiblemente, el polvo fino se retira junto con el aire descargado. El polvo fino de nicotinamida puede retirarse del secador por atomización en lecho fluido con aire descargado en una posición que es relativamente alta, de modo que no se retiran aglomerados más grandes. Preferiblemente, la temperatura del aire descargado no es demasiado alta, de modo que las partículas de polvo no se secan totalmente, sino que conservan un contenido de humedad residual. Por ejemplo, la temperatura del aire descargado del secador por atomización en lecho fluido puede ser inferior a 90°C, o entre 60 y 90°C. De acuerdo con la invención, se encontró que cuando se mantiene un contenido de humedad residual en el polvo, se puede mejorar la aglomeración posterior del polvo fino en la cámara de secado.

Los métodos y medios para acumular polvos son conocidos en la técnica. En una realización preferida, el polvo se acumula (pulveriza) en un ciclón, o una combinación de dos o más ciclones en serie. Un ciclón recupera partículas sólidas de un gas por separación con vórtice utilizando los efectos de rotación y la gravedad. En otra realización preferida, el polvo se acumula con al menos un filtro, tal como un filtro de bolsa. Los filtros son ventajosos para recuperar incluso partículas de polvo muy finas. El uso de ciclones y/o filtros es ventajoso, porque el polvo se acumula en forma pulverizada para su uso posterior. La pulverización del polvo evita que se adhiera a los dispositivos y conexiones de reciclaje. La nicotinamida pulverizada se vuelve a introducir en la pulverización fluidizada, donde se puede aglomerar con otras partículas. En conjunto, el polvo de nicotinamida se recicla. El polvo fino puede recuperarse casi cuantitativamente e incorporarse en el producto, de modo que se obtenga un alto rendimiento de nicotinamida. Se puede obtener un producto final, que no comprenda polvo fino o al menos cantidades no significativas y, por lo tanto, tenga una buena trabajabilidad.

Preferiblemente, las partículas aglomeradas se extraen continuamente del lecho fluido. Preferiblemente, las partículas se eliminan del lecho fluido mediante un rebosadero. La cantidad eliminada y/o el momento de tiempo pueden controlarse mediante una caída de presión del lecho fluido que indica que la cantidad de partículas en el lecho ha alcanzado un valor crítico. Por ejemplo, si se alcanza un valor crítico, podría abrirse automáticamente una salida para la liberación de partículas.

El tiempo de residencia de las partículas en el secador por atomización en lecho fluido y en el lecho fluido debe ser lo suficientemente alto para asegurar propiedades homogéneas del producto. Por ejemplo, el tiempo medio de residencia de las partículas en el pulverizador de lecho fluido puede estar entre 1 min y 1 hora, preferiblemente entre 2 y 20 min.

En general, con el secador por atomización en lecho fluido se pueden producir partículas aglomeradas que tengan un tamaño y distribución de peso definidos. De este modo, es posible obtener una distribución de tamaño de partícula altamente uniforme. De acuerdo con la invención, se encontró que se puede obtener un polvo uniforme a partir del secador por atomización en lecho fluido que tenga una fluidez excelente, excelente compresibilidad directa y una baja tendencia al apelmazamiento.

El polvo de nicotinamida sólida liberado del secador por atomización en lecho fluido puede comprender humedad residual. En una realización preferida de la invención, un polvo de nicotinamida obtenido a partir del secador por atomización en lecho fluido se somete a una etapa de secado adicional. Esta etapa de secado adicional se lleva a cabo preferiblemente mediante un dispositivo externo, que no es un componente interno del secador por atomización en lecho fluido. De acuerdo con la invención, el contenido de agua de los artículos se reduce adicionalmente mediante la etapa de secado adicional. De ese modo, la tendencia del producto sólido a aglomerarse y apelmazarse puede reducirse aún más. Sin embargo, el paso de secado adicional es opcional. El polvo de nicotinamida liberado del secador por atomización en lecho fluido ya tiene propiedades ventajosas y suficiente sequedad para muchas aplicaciones.

En una realización preferida de la invención, la etapa de secado adicional se realiza con al menos un dispositivo externo de lecho fluido. El lecho fluido adicional seca el polvo aún más, es decir, el contenido de agua se reduce adicionalmente. También mejora la homogeneidad del producto y proporciona una abrasión granular baja. De acuerdo con la invención, se encontró que un tratamiento de lecho fluido externo adicional disminuye adicionalmente la tendencia al apelmazamiento del producto. Preferiblemente, el lecho fluido externo comprende una corriente de gas para generar el lecho fluido que tenga una temperatura entre 50°C y 100°C. El gas es preferiblemente aire seco. Cuando se mantienen las partículas en el lecho fluido durante un intervalo de tiempo definido, se aumenta la uniformidad del producto. El tiempo promedio de residencia en el lecho fluido externo está preferiblemente entre 30 min y 6 horas, más preferiblemente entre 2 y 4 horas.

En una realización preferida de la invención, se utilizan dos o más lechos fluidos externos, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6 o más lechos fluidos externos, a través de los cuales se pasa el polvo. Por lo tanto, los lechos fluidos múltiples están dispuestos en serie. Alternativamente, un lecho fluido externo puede comprender secciones múltiples. Al pasar las partículas a través de múltiples lechos fluidos, se armoniza el tiempo de residencia promedio de las partículas. Por lo tanto, se mejora la uniformidad del producto, por ejemplo, con respecto al contenido de humedad y la distribución interna de la humedad.

En una realización preferida, se usan al menos dos lechos fluidos externos con temperaturas diferentes. En esta realización, uno o más lechos fluidos tienen una temperatura más alta para el secado de las partículas, mientras que otro lecho fluido tiene una temperatura menor para enfriar las partículas. Preferiblemente, la temperatura para el secado es entre 50°C y 120°C, preferiblemente entre 60°C y 100°C. Preferiblemente, la temperatura para el enfriamiento está entre 0°C y 50°C, más preferiblemente entre 5°C y 25°C. La etapa de enfriamiento se lleva a cabo después de la etapa de secado y ajusta la temperatura del polvo para aplicaciones posteriores, como el envasado.

En una realización preferida, se usan más de dos lechos fluidos para el secado y se usa un lecho fluido posterior para el enfriamiento. Preferiblemente, se utilizan tres lechos fluidos consecutivos operados a una temperatura entre 60°C y 100°C y un lecho fluido posterior operado a una temperatura entre 5°C y 25°C. En esta disposición, los medios de secado externos adicionales son una serie de cuatro lechos fluidos consecutivos.

Cuando se usan múltiples lechos fluidos externos, se puede adaptar el tiempo de residencia total, y se puede asegurar que todas las partículas hayan sido sometidas a un tratamiento de secado suficiente. El tiempo promedio de residencia en los lechos fluidos externos está preferiblemente entre 30 min y 6 horas, más preferiblemente entre 2 y 4 horas.

En una realización preferida, el polvo fino se descarga por el lecho fluido externo, se recoge y se reintroduce en el procedimiento. Preferiblemente, se vuelve a introducir en el secador por atomización en lecho fluido. Antes de la reintroducción, puede combinarse con otra fracción de polvo fino de nicotinamida del procedimiento y/o acumularse en medios de acumulación, especialmente ciclones y/o filtros. Preferiblemente, los medios de recuperación de polvo fino del secador por atomización en lecho fluido y el lecho fluido externo están fusionados.

En una realización preferida, el procedimiento global es un procedimiento continuo. En otras palabras, la introducción de las corrientes de alimentación y de gas, el funcionamiento de los lechos fluidos y la retirada del producto se llevan

a cabo de manera sustancialmente continua. En un procedimiento continuo, las condiciones en el secador por atomización en lecho fluido están esencialmente en equilibrio.

Preferiblemente, el producto obtenido a partir del procedimiento global se enfría. Puede ser tamizado o sometido a otras etapas de acabado. El producto puede a continuación ser envasado, dividido, etc.

5 De acuerdo con la invención, se obtiene un polvo seco de nicotinamida. El contenido de agua del producto obtenido directamente del secador por atomización en lecho fluido puede ser inferior al 1% (p/p) o inferior al 0,5% (p/p), por ejemplo, entre 0,01% y 1% (p/p) o entre 0,02% y 0,4% (p/p). Cuando se lleva a cabo una etapa de secado adicional, por ejemplo, con uno o varios lechos fluidos adicionales, el contenido de agua puede reducirse aún más, por ejemplo, más que 10% o más que 50% (basado en el contenido de agua antes de la etapa de secado adicional). El contenido absoluto de agua del polvo de nicotinamida puede ser entonces inferior al 0,2% o inferior al 0,1% (p/p). En una realización preferida de la invención, el contenido de humedad del polvo de nicotinamida obtenido después de la etapa de secado adicional, especialmente con el o los lechos fluidos adicionales, está entre 0,005% y 0,2% (p/p), específicamente entre 0,01% y 0,1%. Un contenido de agua residual dentro de estos intervalos puede ser ventajoso para la combinación de buena fluidez, bajo apelmazamiento y buena compresibilidad directa.

15 El objeto de la invención es también un polvo de nicotinamida, que puede obtenerse mediante el procedimiento de la invención. Sorprendentemente, se encontró que el polvo de nicotinamida producido según el procedimiento de la invención tiene propiedades únicas, que no se lograron con polvos de nicotinamida conocidos en la técnica. Por una parte, el producto de la invención es seco, tiene una buena fluidez y no tiende a apelmazarse ni a agruparse. Por lo tanto, se puede envasar, transportar y almacenar convenientemente y tiene una buena trabajabilidad. Por otra parte, el polvo es adecuado para la compresión directa y la peletización, obteniendo de este modo comprimidos y pelets de alta resistencia. Esto fue inesperado, porque comúnmente los polvos secos que tienen una buena fluidez usualmente no son adecuados para la compresión directa debido al bajo contenido de humedad. Sin ligarse a la teoría, la distribución de humedad y la estructura interna de las partículas de polvo de la invención pueden favorecer la resistencia de unión interna dentro de comprimidos o pelets.

25 El objeto de la invención es también un polvo de nicotinamida, que tiene

- Un diámetro medio de partícula entre 50 μm y 500 μm ,

- Un ángulo de reposo por debajo de 40°, y

30 - Una resistencia a la rotura del comprimido superior a 150 N, preferiblemente superior a 175 N, después de la compresión directa de 330 mg de nicotinamida en un comprimido convexo estándar, diámetro 9 mm, con una fuerza de prensado de 10 kN y/o resistencia a la tracción de al menos 2,5 N/mm², más preferiblemente al menos 3,0 N/mm², para un comprimido obtenido por compresión directa con una presión de compresión de 157 N/mm².

Las propiedades del comprimido se pueden determinar como se describe en los ejemplos.

35 Preferiblemente, la resistencia a la tracción es al menos de 2,5 N/mm², más preferiblemente al menos 3,0 N/mm², para un comprimido obtenido por compresión directa con una presión de compresión de 157 N/mm². Preferiblemente, el comprimido se produce como se describe en los ejemplos. La resistencia a la tracción puede determinarse según Jeckel, P. S., "Bestimmung wesentlicher Tabletteneigenschaften mit Hilfe der Nahinfrarot-Spektroskopie", Tesis 2008, Universidad de Bon.

40 Preferiblemente, la función de flujo de Jenike es superior a 30, superior a 40 o superior a 50. Preferiblemente, la función de flujo de Jenike después de 24 h de consolidación de tiempo, 20°C, en humedad relativa de equilibrio (ERH) es al menos 8, más preferiblemente al menos 10. La función de flujo de Jenike puede determinarse de acuerdo con el método estándar D6128 (ASTM, 2000), o como se describe en los ejemplos.

Preferiblemente, la densidad aparente del polvo está entre 0,4 y 0,6 g/cm³, más preferiblemente entre 0,45 y 0,55 g/cm³. El diámetro medio de partícula puede estar entre 50 μm y 500 μm , preferiblemente entre 80 μm y 250 μm .

45 Las propiedades del polvo de nicotinamida, tales como la sequedad, el tamaño de partícula y la distribución del tamaño de partícula, se pueden controlar mediante el procedimiento de la invención. Las propiedades están influenciadas por varios parámetros. Por ejemplo, la concentración de nicotinamida en la disolución acuosa tiene una influencia sobre el tamaño de las partículas primarias obtenidas a partir de gotas secadas por atomización, por lo que una baja concentración de nicotinamida en la disolución acuosa conduce a partículas primarias más pequeñas que, sin embargo, se aglomeran más fácilmente. El tamaño de partícula también está influenciado por el tipo de boquilla, la temperatura y la presión en el secado por atomización. El tipo y las dimensiones de la boquilla se eligen para obtener gotitas del tamaño deseado. Una alta presión de la boquilla proporciona gotitas más pequeñas, pero aumenta la cantidad de polvo fino en el dispositivo. La temperatura de la corriente de gas de secado por atomización se ajusta no demasiado alta, de modo que el agua residual permanecerá unida a las partículas para la aglomeración. Además, la velocidad de flujo del gas influye en el secado, por lo que un caudal elevado usualmente acelera el secado. La temperatura interna del lecho fluido se controla de modo que se mantenga una sequedad residual para la aglomeración, especialmente de pequeñas partículas expulsadas del lecho fluido. La presión de la corriente de gas

de fluidización se ajusta para mantener los aglomerados en un tamaño deseado dentro del lecho, mientras que partículas más pequeñas se expulsan de vuelta a la cámara de secado. La temperatura interna del lecho fluido se ajusta para secar hasta un contenido final de humedad deseado.

Otro factor importante es el tiempo de residencia de las partículas en el procedimiento general. En general, las partículas deben tener un tiempo de residencia suficientemente alto para eliminar la humedad residual ligada dentro de las partículas. Se encontró que permitir un tiempo de residencia suficiente en el procedimiento global, especialmente mediante la adaptación del tiempo de residencia dentro del lecho o lechos fluidos, evita el apelmazamiento. El apelmazamiento se atribuye generalmente a la formación de puentes intercrystalinos por cristalización de la disolución sobresaturada residual en o cerca de la superficie del gránulo de nicotinamida. Probablemente, la causa más común de esta cristalización y, por lo tanto, del apelmazamiento, es la migración de la humedad de algunas regiones en la masa de nicotinamida debido a la aparición de gradientes de temperatura y diferencias de humedad. Sin ligarse a la teoría, se especula que un tiempo de residencia suficiente, especialmente en la etapa de secado adicional, es ventajoso no solo para el secado de las partículas, sino también para la formación de una estructura interna ventajosa, especialmente con respecto a la distribución interna de humedad. La formación de partículas uniformes en la etapa de secado adicional está soportada por la distribución de tamaño ya uniforme de las partículas obtenidas en el secador por atomización en lecho fluido.

Otro objeto de la invención es un comprimido, pelet o gránulo que comprende nicotinamida, que puede obtenerse por compresión directa de un polvo de nicotinamida de la invención, o de una composición en polvo que comprende un polvo de nicotinamida de la invención. La composición puede comprender aditivos comunes, especialmente excipientes y lubricantes, y/u otros ingredientes activos, tales como otras vitaminas. En realizaciones preferidas, los comprimidos, pelets o gránulos comprenden al menos 20%, 50%, 80%, 90%, 95% o 98% (p/p) de nicotinamida. En una realización preferida, los comprimidos consisten en nicotinamida.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra esquemáticamente un dispositivo ejemplificado para llevar a cabo un procedimiento de la invención.

La Fig. 2 muestra una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) de nicotinamida cristalizada de acuerdo con un procedimiento de la técnica.

La Fig. 3 muestra una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) de nicotinamida compactada con rodillos de acuerdo con un procedimiento de la técnica.

La Fig. 4 muestra una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) de polvo de nicotinamida de la invención producido por secado por atomización en lecho fluido y posterior secado en lecho fluido.

La Fig. 5 es una imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) ampliada correspondiente a la Fig. 4.

La Fig. 6 muestra un gráfico de la resistencia del comprimido frente a la fuerza de compresión para comprimidos producidos por compresión directa de un polvo de la invención (comprimido convexo estándar, 9 mm, 330 mg de nicotinamida).

La Fig. 1 ilustra de forma esquemática y ejemplificada un dispositivo de la invención para llevar a cabo un procedimiento de la invención. El dispositivo comprende un secador por atomización 1 de lecho fluido que comprende medios de secado por atomización 2, tales como boquillas, una cámara de secado 3 y un lecho fluido 4. Los medios de secado por atomización 2 están situados encima de la cámara central de secado 3. El lecho fluido 4 está situado debajo de la cámara de secado central. La disolución acuosa para alimentar los medios de secado por atomización 2 se calienta en un depósito 5. La disolución acuosa se transfiere a los medios de secado por atomización 2 a través de conexiones 6, tales como tubos o mangueras, por lo que la transferencia puede realizarse mediante una bomba 7. Una corriente 8 de gas que fluye en paralelo se alimenta al secador por atomización en lecho fluido a través de la entrada 9, de manera que la corriente de gas fluya en la misma dirección que las gotitas secadas por atomización liberadas desde los medios de secado por atomización. Una corriente de gas de fluidización 10 se alimenta al secador por atomización en lecho fluido a través de la entrada 11 en una posición en la parte inferior del dispositivo, de manera que se genera un lecho fluido 4. Las gotitas liberadas por las boquillas 2 pasan por la cámara de secado 3 y, después de la aglomeración a un tamaño y peso suficiente, entran en el lecho fluido 4. Las partículas de polvo se eliminan del lecho fluido a través de un rebosadero y se retiran del secador por atomización en lecho fluido a través de la salida 12. El producto se transfiere a través de las conexiones 13 a un lecho fluido 30 adicional, que es externo al secador por atomización en lecho fluido. Alternativamente, se puede usar una serie de múltiples lechos fluidos externos consecutivos, por ejemplo, una serie de tres lechos fluidos para el secado y un lecho fluido para el enfriamiento. El lecho fluido externo se genera con una corriente de gas fluidificante 32 que entra por la entrada 33. El lecho fluido puede comprender una corriente de gas de refrigeración 34 adicional que entra por la entrada 35. Se obtiene un polvo de nicotinamida del tamaño de partícula y sequedad deseados a través de la salida 31. Todas las corrientes de gas para el secado por atomización y que hacen funcionar los lechos fluidos pueden ser de aire seco.

El dispositivo puede comprender medios para recoger y reciclar el polvo fino. Se puede recoger el polvo fino en una sección superior del dispositivo de lecho fluido a través de la salida 20 y llevarlo a los medios de acumulación 21, 22.

Los medios de acumulación son ciclones. Se pueden combinar en serie dos o más medios de acumulación, por ejemplo, dos ciclones. Múltiples medios de acumulación están conectados a través de las conexiones 26. El polvo fino acumulado en los medios de acumulación se reintroduce en forma pulverizada en el secador por atomización en lecho fluido a través de las conexiones 23. La reintroducción puede ser soportada por la corriente de gas 24, por ejemplo, como un sistema de transporte neumático. El gas residual, del cual se eliminó el polvo fino, se puede desviar a través de la conexión de escape 25, que puede comprender un filtro. Además, el polvo fino que emerge por el segundo lecho fluido 30 puede transferirse al procedimiento de reciclado a través de la conexión 36. Por lo tanto, se asegura que el polvo fino total se elimina del producto, se recicla y se integra en el producto por aglomeración. El dispositivo global comprende conexiones apropiadas, tales como tubos y mangueras. El flujo de las corrientes de gas y polvos es soportado por medios apropiados, tales como medios y/o bombas de transporte neumático, por ejemplo, en las conexiones 8, 10, 23, 24, 31, 24 y 7.

El procedimiento de la invención y el polvo de nicotinamida solucionan los problemas que subyacen a la invención. El procedimiento de la invención permite la producción de un polvo de nicotinamida con una combinación nueva e inesperada de propiedades ventajosas. Específicamente, el polvo de nicotinamida tiene una alta fluidez y baja tendencia al apelmazamiento y formación de grumos, mientras que al mismo tiempo es adecuado para la compresión directa y la peletización. El polvo no contiene partículas de polvo y, por lo tanto, no libera polvo cuando se procesa. Las propiedades son ventajosas para el envasado, el transporte y el procesado, por ejemplo, en maquinaria de fabricación de comprimidos. El polvo es muy homogéneo con respecto a la distribución del tamaño y la forma de las partículas. La mezcla con otros componentes en una premezcla es homogénea y la tendencia a la segregación es baja. Esto es especialmente importante para productos tales como las vitaminas, las cuales se almacenan, transportan y procesan a gran escala. El procedimiento de producción global puede llevarse a cabo de forma continua y relativamente conveniente partiendo de una disolución acuosa.

Cuando se recicla el polvo fino, la recuperación total de la nicotinamida es casi del 100% y, por lo tanto, se evitan los desechos. Además, el procedimiento puede llevarse a cabo de manera eficiente partiendo de disoluciones acuosas que comprenden aproximadamente 80% (p/p) de nicotinamida. Por lo tanto, solo se tiene que evaporar aproximadamente el 20% (p/p) del agua y, por lo tanto, el consumo total de energía puede mantenerse bajo. El procedimiento es por lo tanto ventajoso en comparación con otros procedimientos de pulverización, tales como la granulación vía húmeda, en la que se introducen cantidades mayores de agua en el procedimiento.

Ejemplos

30 Métodos

La forma de las partículas, el tamaño medio de partícula y la distribución del tamaño de partícula se determinaron por análisis de tamizado (tamiz de chorro de aire ALPINE) o difracción LASER.

El ángulo de reposo se determinó según la norma DIN 53916.

35 La función de flujo de Jenike se determinó con un equipo de ensayo de cizalla Jenike según lo descrito por Jenike, A.W.: Storage and Flow of Solids, Bull. No. 123, Engin. Exp. Station, Univ. Utah, Salt Lake City (1970). El ensayo también se describe en "Standard Shear Testing Technique for Particulate Solids Using the Jenike Shear Cell", Institution of Chemical Engineers (European Federation of Chemical Engineering), Rugby UK, 1989. Para determinar el apelmazamiento, la función de flujo de Jenike se determinó después de 24 h de consolidación a la humedad relativa de equilibrio (ERH, "humedad relativa" sobre sólido a granel en un recipiente cerrado en equilibrio; la ERH de una sustancia es un estado en el que la sustancia no pierde humedad).

La densidad aparente se determinó según la norma DIN 53912.

45 La fuerza de rotura de los comprimidos se determinó de la siguiente manera: se produjeron comprimidos convexos estándar de 9 mm de diámetro (altura de la banda 3 mm, altura de la curvatura 1 mm, altura total 5 mm) a partir de 330 mg de nicotinamida con una prensa excéntrica a una fuerza de compresión de 10 kN. Las formas estándar de los comprimidos, tales como la convexa estándar, que se usan en la presente memoria son las definidas por la American Pharmacist Association, 2010. Después de endurecer durante 24 h, se determinó la fuerza de rotura de los comprimidos en un ensayo de rotura diametral con un equipo de ensayo de comprimidos (Schleuniger, DE). Se calculó el promedio de 10 resultados.

Ejemplo 1a: Secado por atomización en lecho fluido

50 Se llevó a cabo un procedimiento de la invención con un dispositivo como se muestra en la figura 1. Una disolución de nicotinamida al 79% (p/p) en agua se calienta a 80°C y se transporta continuamente con una bomba de alta presión a una boquilla pulverizadora centrada en la parte superior de la cámara de pulverización de un secador por atomización en lecho fluido (265 kg/h, que corresponde a 209 kg/h de nicotinamida). La parte superior cilíndrica de la cámara de pulverización tiene un diámetro de 1,7 m y una altura de 1 m, la parte inferior es cónica con un ángulo de 40°. La disolución de nicotinamida atomizada se seca simultáneamente con aire caliente (125°C, 1500 kg/h) en corriente en paralelo que entra por la parte cilíndrica superior de la cámara de secado de atomización. Las partículas parcialmente secadas y aglomeradas se acumulan en la parte inferior de la cámara de secado. La parte inferior debajo de la parte

cónica contiene un lecho fluido integrado, en el que tiene lugar una aglomeración adicional y la separación de las partículas finas. El lecho fluido se hace funcionar por una corriente de aire (860 kg/h) calentada a 50°C. El gas residual que comprende polvo fino de nicotinamida se conduce desde la cámara de secado a la parte superior del dispositivo. El polvo fino del gas residual se acumula en un ciclón externo. El polvo fino se reintroduce en la cámara de secado, donde se aglomera con partículas pulverizadas. Las partículas sólidas que alcanzan un cierto tamaño y peso se descargan continuamente por el fondo del lecho fluido y se transfieren fuera del secador por atomización en lecho fluido mediante un alimentador giratorio. El producto sólido se sometió a una etapa de secado adicional en un lecho fluido externo, que se fluidifica mediante una corriente de aire que tiene una temperatura de 19°C.

Ejemplo 1b: Secado por atomización en lecho fluido

Se llevó a cabo un procedimiento de la invención de acuerdo con el ejemplo 1a. Se llevó a cabo una etapa de secado posterior con un lecho fluido externo adicional. El lecho fluido externo 30 está construido como una cascada de 4 lechos fluidos con 3 zonas de secado (calentamiento) y 1 zona de enfriamiento. Las partículas sólidas que alcanzan un cierto tamaño y peso se descargan continuamente por el fondo del lecho fluido y se transfieren fuera del secador por atomización en lecho fluido mediante un alimentador giratorio. El producto sólido se sometió a una cascada adicional de etapas de secado de 4 lechos fluidos de igual tamaño, que se fluidifican mediante una corriente de aire que tiene una temperatura de 90°C en el primer lecho fluido, 78°C en el segundo y tercer lecho fluido y 11°C en el cuarto lecho. El tiempo total de residencia en la cascada fue de 3 horas.

Ejemplo comparativo 2: Cristalización por enfriamiento de la disolución acuosa

La nicotinamida se disolvió a 80°C en agua para obtener una disolución al 50% (p/p). Después de enfriar a 20°C, los cristales con forma de aguja se separaron por centrifugación. Después de lavar y secar, el polvo sólido se usa para una evaluación adicional del producto.

Ejemplo comparativo 3: Escamado

Se vertió una masa de nicotinamida fundida en una placa de metal fría y se cristalizó. El producto sólido se trituró (granulador de tamiz Frewitt) y se cribó (tamizado). Para una evaluación adicional del producto se usó una fracción de tamiz con un tamaño de partícula de 200 a 800 µm.

Ejemplo comparativo 4: Granulación de nicotinamida fundida

Se fundió nicotinamida (1000 g) en un recipiente a presión de 2 L de 160 a 180°C durante aproximadamente 5 h. La temperatura de fusión se mantuvo a 150°C. La masa fundida se pulverizó en una cámara de pulverización (11 kg/h) con un atomizador a presión (ángulo de dispersión 30°, diámetro de la boquilla 0,5 mm, 4 bar). La presión de pulverización se ajustó con gas nitrógeno, de modo que se generó una neblina de pulverización fina. Se condujo una corriente gaseosa de nitrógeno frío (5°C) en contracorriente a la cámara de pulverización (60 L/min). El gas nitrógeno había sido enfriado antes con nitrógeno líquido. La temperatura promedio en la cámara de pulverización fue de -5°C a 5°C.

Ejemplo comparativo 5: Compactación con rodillos

Se compactó un producto sólido producido mediante cristalización por enfriamiento según el ejemplo 2 con un compactador de rodillos (presión 95 kN, ancho de hueco 4 mm, 60 kg/h, reciclado de granos sobredimensionados y de tamaño insuficiente), se trituró con un granulador de tamiz Frewitt (tamiz 1 mm, alambre redondo) y se tamizaron los granos de tamaño insuficiente (tamaño de malla 180 µm, 0,72 m²) y los granos sobredimensionados (630 µm, 0,36 m²). Se obtuvo una fracción tamizada con un tamaño medio de partícula de 400 µm para una posterior evaluación del producto.

Ejemplo comparativo 6: Granulación por pulverización en lecho fluido

Se introdujeron 700 g de nicotinamida húmeda cristalizada (procedente de la centrifugación del ejemplo 2) en un granulador por pulverización en lecho fluido. Se pulverizan continuamente en el lecho fluido 350 g de una disolución caliente (60°C) de nicotinamida al 70% en agua (13 g/min) con una boquilla de pulverización (chorro de dos componentes). La fluidificación y el secado están mediados por aire caliente (temperatura de entrada 95°C, temperatura de salida 30°C). Después de la adición del líquido de granulación, se continuó el secado final hasta que la temperatura de salida alcanzó 60°C.

Comparación de resultados

Las imágenes creadas por microscopía electrónica de barrido (SEM) del producto de la invención del ejemplo 1 se muestran en las figuras 4 y 5. Las partículas tienen una distribución de tamaño uniforme y formas aproximadamente esféricas. Las imágenes SEM de productos comparativos se muestran en la figura 2 (cristalizado, ejemplo 2) y la figura 5 (comprimido con rodillos, ejemplo 3). Las partículas respectivas tienen distribuciones de tamaño heterogéneas y formas irregulares.

5 Las propiedades de los productos se determinaron mediante los métodos de ensayo descritos anteriormente. Los resultados se resumen en la tabla 1 a continuación. En general, una resistencia a la rotura del comprimido de al menos 150 N se considera aceptable para la compresión directa, mientras que una resistencia a la rotura del comprimido por debajo de 100 N es insuficiente. La fluidez de los polvos se determina midiendo el ángulo de reposo y determinando la función de flujo de Jenike. Un ángulo de reposo bajo y una función de flujo de Jenike de aproximadamente 10 son
10 indicativos de una buena fluidez. Los resultados muestran que el polvo de la invención preparado según el ejemplo 1 combina una excelente fluidez con una excelente compresibilidad directa. Por el contrario, los polvos preparados según otros procedimientos no combinan una buena fluidez con una compresibilidad directa suficiente. El apelmazamiento de los polvos se indica mediante la función de flujo de Jenike medida después de una consolidación de 24 h. El polvo de la invención del ejemplo 1a todavía tiene buenas propiedades de flujo después de 24 h y, por lo tanto, una tendencia relativamente baja al apelmazamiento. Cuando se realiza una etapa de secado adicional con un lecho fluido externo, la tendencia al apelmazamiento se puede reducir aún más. La Figura 6 muestra la resistencia a la rotura del comprimido frente a la fuerza de compresión de un comprimido producido por compresión directa de un polvo de la invención (comprimido convexo estándar, 9 mm, 330 mg de nicotinamida). Se pueden obtener resistencias a la rotura de comprimidos de hasta 300 N incrementando la fuerza de compresión moderadamente. En general, el
15 polvo de la invención combina una buena fluidez, una baja tendencia al apelmazamiento y una buena compresibilidad directa.

20 Además, los polvos de la invención tienen una distribución relativamente homogénea de tamaño de partícula así como tamaños de partícula relativamente uniformes cercanos a esféricos. El tamaño medio de partícula del producto del ejemplo 1b es de aproximadamente 180 μm . La cantidad de partículas con un diámetro $< 63 \mu\text{m}$ fue solo del 3,2% y la cantidad de partículas $< 100 \mu\text{m}$ fue solo del 18% (tamiz de chorro de aire ALPINE), lo que indica una distribución de tamaño de partícula estrecha. El tamaño y la estructura uniformes y la forma casi esférica se ilustran en las figuras 4 y 5. La figura 2 muestra un polvo cristalizado comparativo y la figura 3 muestra un polvo comparativo compactado con rodillos. Las formas son irregulares y la distribución del tamaño es ancha.

Tabla 1: Comparación de las propiedades de los productos

Ejemplo nº	1 (inventivo)	1b (inventivo)	2 (comparativo)	3 (comparativo)	4 (comparativo)	5 (comparativo)	6 (comparativo)
Procedimiento	Atomización en lecho fluido	Atomización en lecho fluido	Cristalización	Escamado/Tamizado	Atomización de la masa fundida (granulación)	Compactación con rodillos/Tamizado	Granulación por pulverización en lecho fluido
Forma de partícula	Aproximadamente esférica	Aproximadamente esférica	Agujas	Irregular	Esférica	Irregular	Aproximadamente esférica
Tamaño medio de partícula [μm]	175	180	300	380	230	400	205
Distribución de tamaño de partícula	Aguda	Aguda	Ancha	Moderada	Muy aguda	Moderada	Moderada-Aguda
Ángulo de reposo [°]	35	34	55	39	30	37	39
Función de flujo de Jenike (tensión/límite elástico sin confinar)	45	51	2	15	48	29	21
Función de flujo de Jenike (tiempo de consolidación 24 h, humedad relativa de equilibrio a 20°C)	9	12	<1	7	-	4	7
Densidad aparente [g/cm^3]	0,51	0,51	0,51	0,72	0,70	0,71	0,53
Resistencia a la rotura del comprimido [N]	200	195	45	32	25	126	90

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un polvo de nicotinamida, que comprende las etapas de
- 5 (a) proporcionar una disolución acuosa de nicotinamida,
 (b) secar por atomización la disolución, y
 (c) fluidificar la nicotinamida secada por atomización en un lecho fluido (4),
 donde las etapas (b) y (c) se llevan a cabo en un secador por atomización en lecho fluido (1).
- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el secador por atomización en lecho fluido comprende
 (A) una cámara de secado central (3),
 (B) un medio de secado por atomización (2), colocado encima de la cámara de secado central (3),
 15 (C) un lecho fluido (4), colocado debajo de la cámara de secado central, y
 (D) medios para retirar el polvo de nicotinamida, colocados debajo de la cámara de secado central.
- 20 3. El procedimiento según al menos una de las reivindicaciones precedentes, donde la etapa de secado por atomización (b) se realiza con una corriente de gas en paralelo (8) que tiene una temperatura de entrada entre 100°C y 180°C y/o donde el lecho fluido comprende una corriente de gas fluidificante (10) que tiene una temperatura entre 30°C y 90°C.
4. El procedimiento según al menos una de las reivindicaciones precedentes, donde la disolución acuosa comprende del 50% al 90% (p/p) de nicotinamida.
- 25 5. El procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, donde se retira polvo fino de nicotinamida del secador por atomización en lecho fluido (1), el polvo fino de nicotinamida se acumula entonces en medios de acumulación (21, 22), medios de acumulación que preferiblemente comprenden al menos un ciclón y/o un filtro, y así el polvo fino de nicotinamida acumulado se reintroduce en el secador por atomización en lecho fluido.
6. El procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, por el cual el polvo de nicotinamida obtenido del secador por atomización en lecho fluido (1) se somete a una etapa de secado adicional.
- 30 7. El procedimiento según al menos una de las reivindicaciones precedentes, que comprende una etapa de secado adicional en un lecho fluido adicional (30), donde la temperatura del lecho fluido adicional (30) está entre 60°C y 100°C.
8. El procedimiento según al menos una de las reivindicaciones precedentes, donde el contenido de agua del polvo de nicotinamida obtenido del secador por atomización en lecho fluido (1) está entre 0,05% y 0,3% (p/p) y/o donde el contenido de humedad del polvo de nicotinamida obtenido después de la etapa de secado adicional está entre
 35 0,01% y 0,07% (p/p).
9. Un polvo de nicotinamida, que tiene
- un diámetro medio de partícula entre 50 µm y 500 µm,
 40 - un ángulo de reposo por debajo de 40°, y
 - una fuerza de rotura del comprimido superior a 150 N, preferiblemente superior a 175 N, después de la compresión directa de 330 mg de nicotinamida en un comprimido convexo estándar, diámetro 9 mm, con una fuerza de prensado de 10 kN, y/o una resistencia a la tracción de al menos 2,5 N/mm², más preferiblemente al menos 3,0 N/mm², para un comprimido obtenido por compresión directa con una presión de compresión de 157 N/mm².
- 45 10. Un comprimido, pelet o gránulo que comprende nicotinamida, obtenida por compresión directa del polvo de nicotinamida según la reivindicación 9 o de una composición en polvo que comprende el polvo de nicotinamida según la reivindicación 9.
- 50

Figura 1

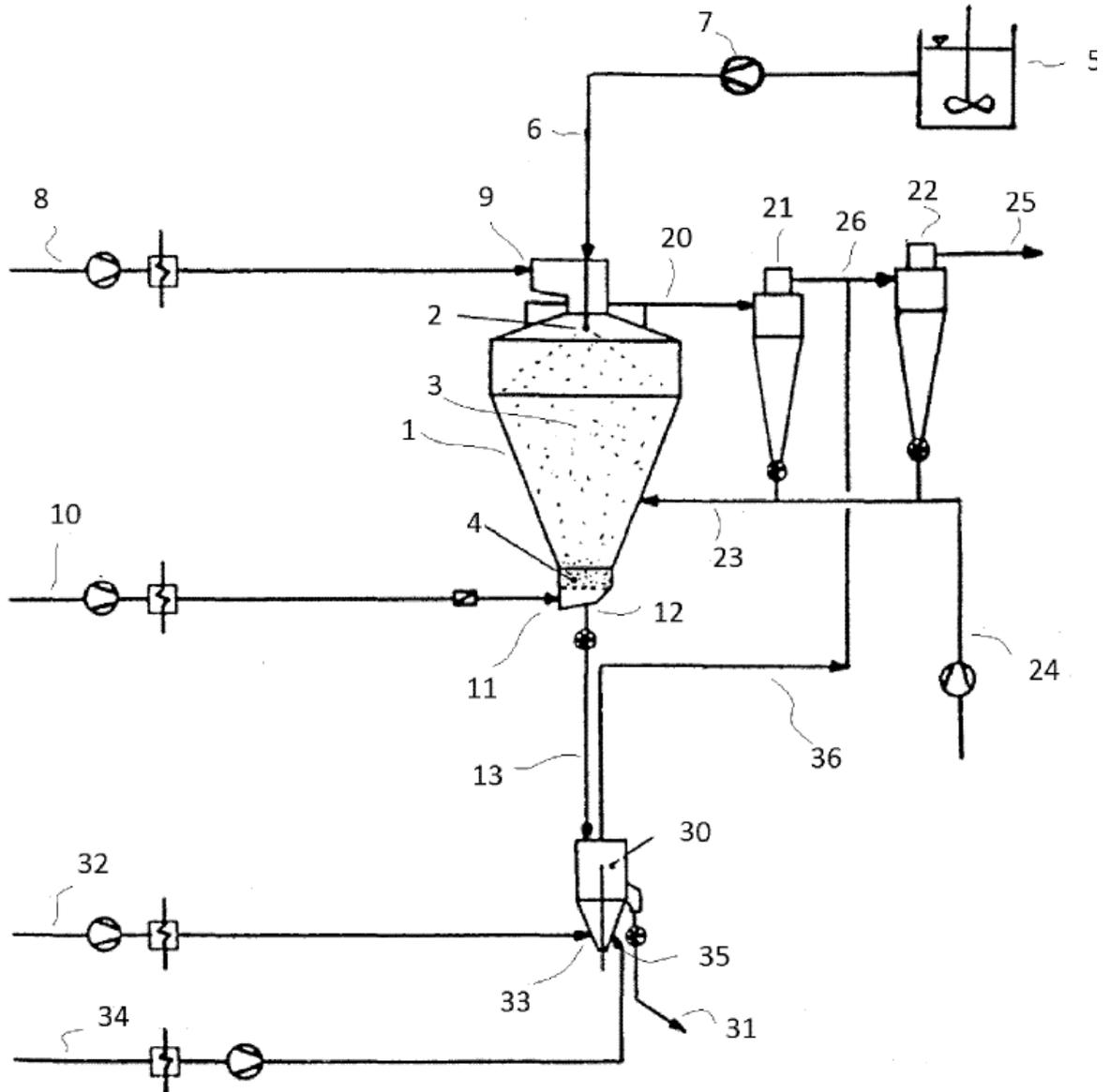


Figura 2

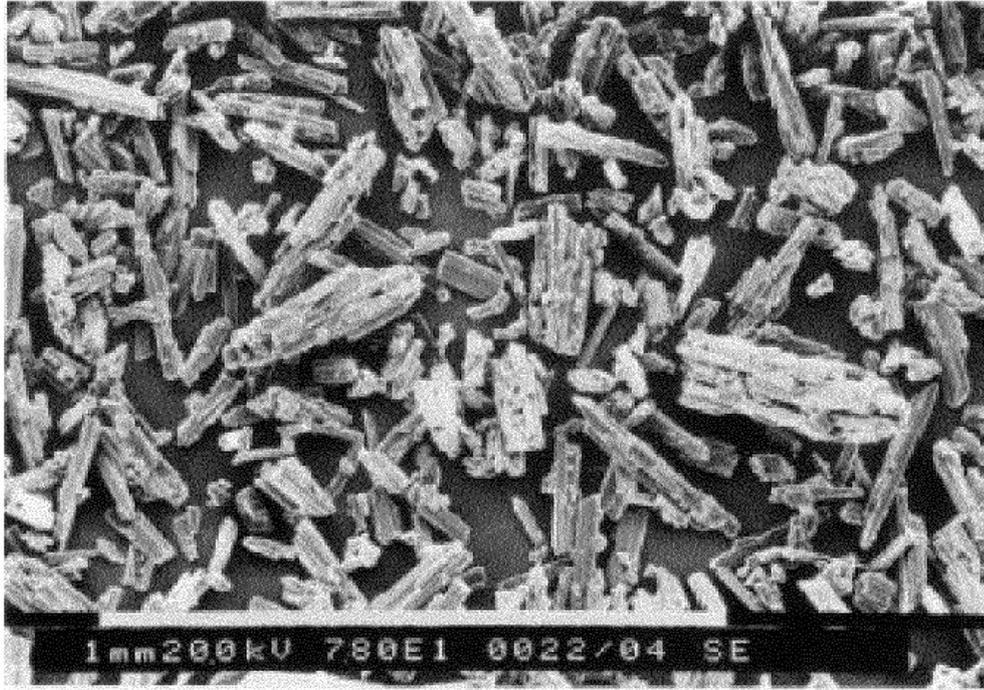


Figura 3

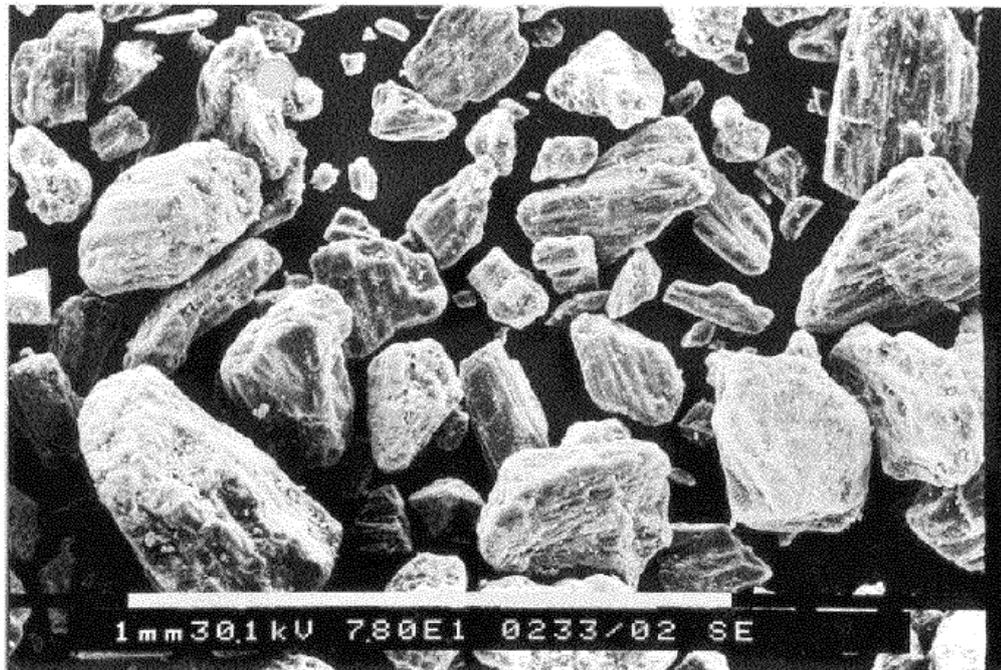


Figura 4

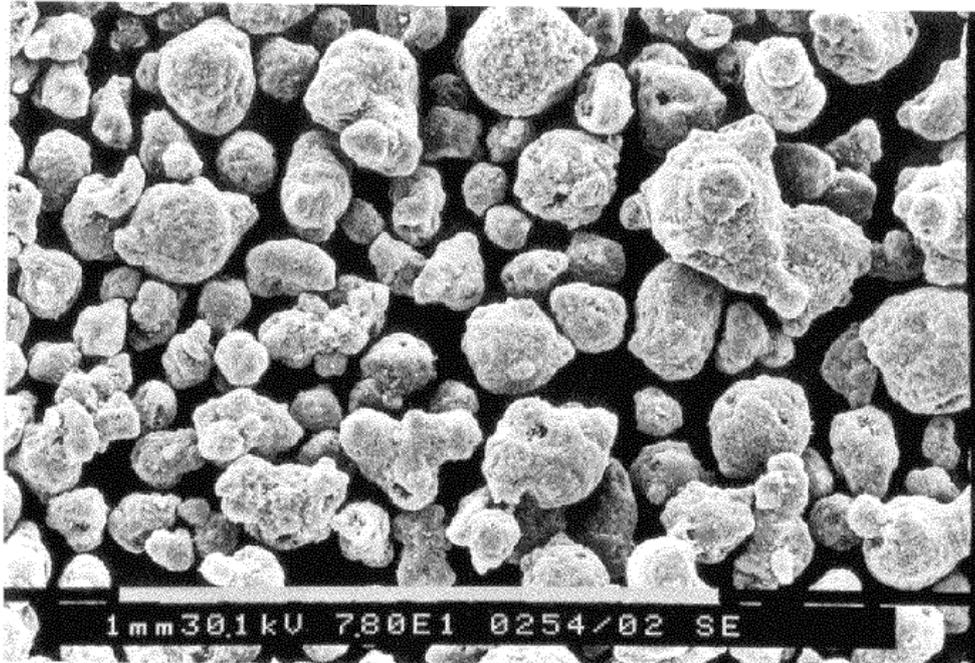


Figura 5

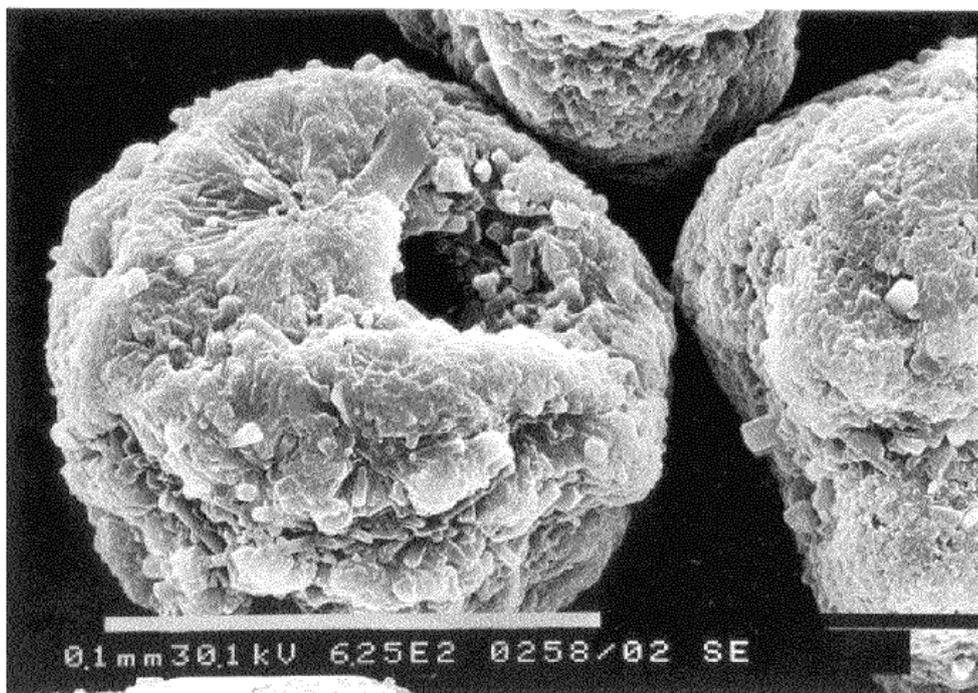


Figura 6

