

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 247**

51 Int. Cl.:

B01J 2/22 (2006.01)
B07B 1/24 (2006.01)
B07B 7/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61J 3/06 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2007** **PCT/FI2007/000265**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2008** **WO08056021**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2007** **E 07848134 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** **EP 2081669**

54 Título: **Proceso y aparato para producir gránulos**

30 Prioridad:

10.11.2006 FI 20060990
21.12.2006 FI 20061146
02.07.2007 FI 20070521

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2019

73 Titular/es:

ATACAMA LABS OY (100.0%)
Cultivator II Viikinkaari 4
00790 Helsinki, FI

72 Inventor/es:

POLITI, GIOVANNI y
HEILAKKA, ERKKI

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 703 247 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

Proceso y aparato para producir gránulos

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un procedimiento y aparato para la producción de gránulos y comprimidos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

Los comprimidos son una de las formas de distribución empleadas con más frecuencia para la mayoría de los preparados medicinales. Esta situación puede explicarse por el hecho de que esta forma de dosificación permite la dosificación exacta del componente activo de la formulación medicinal. Además, la manipulación y el envasado son más fáciles y la vida útil de almacenamiento y la estabilidad de estos preparados son generalmente mejores que los

15

de otras formulaciones. Estos mismos argumentos también explican la razón de por qué los comprimidos a menudo se usan como medios para otras aplicaciones tales como alimentos, incluyendo productos de confitería, aromas y edulcorantes, detergentes, tintes o productos fitosanitarios.

20

Un volumen sólido de masa en gránulos, que es necesaria para fabricar comprimidos, puede fabricarse usando dos procesos principales, granulación por vía húmeda o granulación por vía seca. Los comprimidos también puede fabricarse usando compresión directa. La compresión directa está relacionada con el procedimiento de formación de comprimidos en sí más que con la preparación del material de partida.

25

En la granulación por vía húmeda, los componentes normalmente son mezclados y granulados usando un aglutinante húmedo. Los granulados húmedos después son cribados, secados y opcionalmente molidos antes de la compresión en comprimidos. La granulación por vía húmeda se usa ampliamente en la industria farmacéutica aunque ha demostrado ser un procedimiento difícil, principalmente porque los líquidos necesarios en el proceso de fabricación de gránulos y comprimidos a menudo tienen un efecto adverso sobre las características de los ingredientes farmacéuticos activos (API, del inglés "active pharmaceutical ingredients") y/o sobre el producto final tal como un comprimido.

30

La granulación por vía seca se describe habitualmente como un procedimiento de trituración controlada de polvos precompactados densificados o bien mediante precompresión o bien pasando el material entre dos rodillos contrarrotatorios. Más específicamente, los componentes en polvo que pueden contener partículas muy finas normalmente son mezclados antes de ser compactados para producir preformas duras que después son molidas y cribadas antes de la adición de otros ingredientes y la compresión final para formar comprimidos. Debido a que sustancialmente no se usan líquidos en el proceso de granulación por vía seca, se evitan las cuestiones relacionadas con la granulación por vía húmeda. Aunque la granulación por vía seca parecería ser en muchos casos la mejor manera para producir productos tales como comprimidos que contienen API, se usado relativamente poco debido a los desafíos de producir la clase deseada de gránulos así como la gestión del material granulado en el proceso de fabricación. Procedimientos de granulación por vía seca conocidos, así como las cuestiones conocidas relacionadas con ellos están bien descritos en artículos científicos, tales como al artículo de análisis "Roll compaction / dry granulation: pharmaceutical applications" escrito por Peter Kleinebudde y publicado en el European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58 (2004) en las páginas 317-326.

35

40

45

55

Generalmente se considera que la compresión directa es el proceso más sencillo y más económico para producir comprimidos. Sin embargo, sólo puede aplicarse a materiales que no necesitan ser granulados antes de la formación de comprimidos. La compresión directa sólo requiere dos etapas principales: es decir, la mezcla de todos los ingredientes y la compresión de esta mezcla. Sin embargo, la compresión directa es aplicable sólo a un número relativamente pequeño de sustancias ya que los ingredientes de los comprimidos a menudo necesitan ser procesados mediante alguna técnica de granulación para hacerlos compresibles y/o para mejorar su homogeneidad y fluidez.

50

60

Un componente de un comprimido habitualmente se describe como que es o bien un excipiente o bien un ingrediente activo. Los ingredientes activos normalmente son los que provocan un efecto farmacéutico, químico o nutritivo y están presentes en el comprimido sólo en la cantidad necesaria para proporcionar el efecto deseado. Los excipientes son ingredientes inertes que se incluyen para facilitar la preparación de las formas de dosificación o para adaptar las características de liberación de los ingredientes activos, o para otros propósitos subordinados a los de

los ingredientes activos.

Los excipientes pueden caracterizarse de acuerdo con su función en la formulación como, por ejemplo, lubricantes, deslizantes, rellenos (o diluyentes), desintegrantes, aglutinantes, sabores, edulcorantes y tintes.

5

Los lubricantes están pensados para mejorar la expulsión del comprimido de la matriz del equipo de fabricación de comprimidos y para impedir que se peguen en los punzones.

10 Los deslizantes se añaden para mejorar el flujo de polvo. Se usan normalmente para ayudar a la mezcla de componentes a llenar la matriz por igual y uniformemente antes de la compresión.

Los rellenos son ingredientes inertes usados a veces como agentes de carga con el fin de disminuir la concentración del ingrediente activo en la formulación final. Los aglutinantes en muchos casos también funcionan como rellenos.

15 Los desintegrantes pueden añadirse a formulaciones con el fin de ayudar a los comprimidos a desintegrarse cuando se ponen en un entorno líquido y liberar así el ingrediente activo. Las propiedades de desintegración habitualmente están basadas en la capacidad del desintegrante de hincharse en presencia de un líquido, tal como agua o jugo gástrico. Este hinchamiento altera la continuidad de la estructura del comprimido y permite así que los diferentes componentes entre en solución o en suspensión.

20

Los aglutinantes se usan para mantener unida la estructura de los comprimidos. Tienen la capacidad de aglutinar entre sí los otros ingredientes después de haber sido aplicadas fuerzas de compresión suficientes y contribuyen a la integridad de los comprimidos.

25 Encontrar los excipientes apropiados para API particulares y determinar el proceso de fabricación apropiado para la combinación de excipientes y API puede ser un trabajo que lleva mucho tiempo que puede alargar el proceso de diseño de un producto farmacéutico, tal como un comprimido, significativamente, incluso en años.

30 Ambos procedimientos de granulación por vía seca y por vía húmeda de la técnica anterior pueden producir puentes sólidos entre las partículas dentro de los gránulos que pueden no ser deseables, por ejemplo, porque conducen a características insatisfactorias de los comprimidos subsiguientes. Los puentes sólidos pueden estar causados por fusión parcial, aglutinantes endurecedores o cristalización de sustancias disueltas. La fusión parcial puede producirse, por ejemplo, cuando se usa fuerza de compactación elevada en procedimientos de granulación por vía seca. Cuando se libera la presión en el proceso de compactación, puede tener lugar cristalización de partículas y las partículas se aglutinan entre sí. La introducción de aglutinantes endurecedores es común en las granulaciones farmacéuticas por vía húmeda cuando se incluye un aglutinante en el disolvente de granulación. El disolvente forma puentes líquidos, y el aglutinante se endurecerá o cristalizará al secar para formar puentes sólidos entre las partículas. Ejemplos de aglutinantes que pueden funcionar de esta manera son la polivinilpirrolidona, los derivados de la celulosa (p. ej., la carboximetilcelulosa) y el almidón pregelatinizado. Las sustancias, p. ej., la lactosa, que pueden disolverse durante un proceso de granulación por vía húmeda pueden cristalizar posteriormente al secar actuando como un aglutinante endurecedor.

45 Las fuerzas electrostáticas también pueden ser importantes al causar la cohesión del polvo y la formación inicial de aglomerados, p. ej., durante la mezcla. En general contribuyen significativamente a la resistencia final del gránulo. Las fuerzas de Van der Waals, sin embargo, pueden ser aproximadamente cuatro órdenes de magnitud mayores que las fuerzas electrostáticas y pueden contribuir significativamente a la resistencia de los gránulos, p. ej., los producidos mediante granulación por vía seca. La magnitud de estas fuerzas aumenta a medida que disminuye la distancia entre las superficies de las partículas.

50 Además de encontrar un proceso de fabricación práctico para un producto farmacéutico, la validación del proceso de fabricación es esencial. Validación significa que el proceso debe ser capaz de producir con fiabilidad un resultado aceptable y predecible consistentemente cada vez que se usa el proceso. Los procedimientos de granulación por vía húmeda son bastante difíciles de manejar en este sentido. El proceso de granulación por vía húmeda a menudo es bastante vulnerable a pequeños cambios en las condiciones de fabricación. Por ejemplo, las variaciones en el contenido de humedad del almidón en el proceso de fabricación después del secado pueden producir un comprimido que es demasiado higroscópico o que tiene una vida útil de almacenamiento reducida. Cuando un producto farmacéutico está siendo desarrollado en condiciones de laboratorio, las condiciones pueden controlarse con relativa facilidad. Sin embargo, las condiciones disponibles en entornos de producción en masa normalmente se pueden controlar con menos exactitud haciendo así que la validación del proceso de fabricación sea una tarea difícil y que requiere mucho tiempo. Puede decirse lo mismo acerca de los procedimientos de compresión directa donde la

calidad del producto final depende de las propiedades físicas del API y los excipientes. Un pequeño cambio en tales propiedades puede tener como resultado, por ejemplo, problemas de segregación y fluidez.

- Debido a las cuestiones de fabricación y validación de proceso relacionadas con los procedimientos de granulación por vía húmeda y de compresión directa, es deseable, particularmente en la industria farmacéutica, usar técnicas de granulación por vía seca siempre que sea posible.

- Sin embargo, los procedimientos de granulación por vía seca conocidos en la técnica anterior producen gránulos que rara vez son utilizables en un proceso de fabricación de comprimidos. Parámetros de diseño de proceso contrapuestos a menudo conducen a compromisos en los que algunas cualidades del producto en gránulos resultante puede ser buenas, pero se carece de otras cualidades deseables o están ausentes. Por ejemplo, las características de flujo de los gránulos pueden ser insuficientes, la inhomogeneidad de los gránulos puede causar segregación en el proceso de fabricación o decapado en los comprimidos, o algunos de los gránulos pueden presentar dureza excesiva, todo lo cual puede hacer que el proceso de formación de comprimidos sea muy difícil, lento y a veces imposible. Además, los gránulos a granel pueden ser difíciles de comprimir en comprimidos. Alternativamente o además, las características de desintegración de los comprimidos resultantes pueden estar por debajo del óptimo. Tales problemas están relacionados comúnmente con la no homogeneidad y la estructura de gránulo de la masa en gránulos producida por el compactador. Por ejemplo, la masa puede tener un porcentaje demasiado alto de partículas finas o algunos gránulos producidos por el compactador pueden ser demasiado densos para la formación efectiva de comprimidos.

También es bien conocido en la técnica que con el fin de obtener comprimidos uniformes el volumen que ha de ser transformado en comprimidos debería ser homogéneo y debería tener buenas características de flujo.

- En los procesos de granulación por vía seca de la técnica anterior tales como compactación por laminación, el volumen resultante generalmente no está fluyendo homogéneamente, por ejemplo, debido a la presencia de gránulos relativamente grandes (1-3 mm) y densos junto con partículas muy pequeñas (p. ej., 1-30 micrómetros). Esto puede causar segregación ya que los gránulos grandes, normalmente densos y/o duros de la técnica anterior fluyen de una manera diferente a las partículas finas cuando la masa en gránulos es transportada en el proceso de fabricación, p. ej., durante la formación de comprimidos. Debido a la segregación, a menudo es difícil asegurar la producción de comprimidos aceptables. Por esta razón, en la técnica existen algunos dispositivos conocidos en los que las partículas pequeñas y a veces también las partículas más grandes son separadas del resto de los gránulos con la ayuda de un dispositivo fraccionador tal como un tamiz (un conjunto de tamices) vibratorio(s). Este proceso generalmente es complicado y ruidoso y el resultado es un volumen que fluye de manera relativamente homogénea donde los gránulos son duros y difíciles de comprimir en comprimidos. Además, el proceso de separar las partículas pequeñas de los gránulos se vuelve muy difícil si el material es pegajoso y el tamaño de tamiz no es suficientemente grande.

- Generalmente, en este proceso las aberturas del tamiz deben tener una dimensión mínima de al menos 500 μm .

- Otro problema que se produce en los procedimientos de granulación por vía seca de la técnica anterior es la dificultad de preparar, en la fase de desarrollo, un volumen piloto que sea representativo del volumen de producción. Así, las fuerzas de compactación y los otros parámetros de compactación usados a escala de laboratorio pueden ser muy diferentes de los usados a escala de producción. Como resultado, las propiedades, p. ej., la fluidez del volumen de producción pueden ser muy diferentes de lo que se ha preparado en una instalación piloto. Un procedimiento de cribado aplicable a escala de laboratorio es el cribado por aire. Una criba por aire convencional implica pasar un polvo a través de una malla de tamaño definido con el fin de excluir las partículas por debajo del tamaño especificado (los gránulos deseados son retenidos encima de la malla y las partículas rechazadas pasan debajo). Se hace pasar aire a través de la malla para arrastrar las partículas finas. El problema con las cribas de aire de la técnica anterior es que su capacidad no es suficiente para producción industrial de masa en gránulos. Además, las cribas de aire que confían en el tamaño de malla en la separación del material rechazado a menudo excluyen gránulos pequeños deseables de la masa en gránulos aceptable al separar las partículas finas de la masa. Aún más, los gránulos frágiles pueden romperse en el proceso de cribado cuando las partículas de tamaño menor del debido son aspiradas a través de las aberturas de la criba.

- La solicitud de patente WO 99/11261 describe gránulos granulados por vía seca que pueden comprender API solo. En el procedimiento descrito en la solicitud, se usa una criba de aire conocida en la técnica anterior para separar las partículas finas (partículas y gránulos menores de 150 o 125 micrómetros) de los gránulos compuestos de hasta el 100 % de API. El cribado utiliza una criba cuyo tamaño de malla es aproximadamente el tamaño máximo de las

partículas rechazables, p. ej., 150 micrómetros. Parece que los gránulos de la descripción han sido creados usando fuerzas de compactación relativamente elevadas puesto que la proporción de partículas finas (menores de 125 micrómetros) después de la compactación es, como máximo, aproximadamente el 26 por ciento (véase la tabla 1). El procedimiento tiene como resultado, tras el cribado, una masa en gránulos homogénea fluyente que se esperaría que comprendiera generalmente gránulos duros y que sustancialmente carece de gránulos y partículas menores de 150 o 125 micrómetros.

La patente de EE.UU.US 4.161.516 enseña una composición para tratar la enfermedad de las vías respiratorias usando comprimidos blandos o gránulos para administración por inhalación. El procedimiento de la patente es adecuado para producir gránulos que son suficientemente blandos como para hacerse pedazos en una corriente de aire.

La patente de EE.UU. 6.752.939 enseña un procedimiento y un aparato para predecir la idoneidad de una sustancia para granulación por vía seca mediante compactación por rodillos usando tamaños de muestra pequeños.

La patente de RU1.558.153 describe un procedimiento para producir material de tinte orgánico a partir de partículas finamente divididas comprimiendo dichas partículas finamente divididas para producir una masa coherente de material, desmenuzando dicha masa coherente de material, y recuperando el material granular en el intervalo de tamaño de partícula de 100-1000 micras procedente de dicho material desmenuzado. Las partículas más finas son retiradas mediante flujo de aire.

El documento JP2041076372 describe un separador de polvo fino para una máquina de formación de grumos de polvo fino que impide que vuelvan a transformarse en polvo los cuerpos masivos producidos por la máquina de formación de grumos soplando el polvo fino con viento.

Ahora hemos hallado un procedimiento mejorado de realización de gránulos y comprimidos. El procedimiento es aplicable a una gran variedad de sustancias en polvo sólidas, p. ej., API y excipientes, así como productos no farmacéuticos, p. ej., los usados en las industrias química y alimentaria.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De acuerdo con la invención, proporcionamos un procedimiento para producir gránulos a partir de polvo, donde se aplica una fuerza de compactación baja al polvo para producir una masa compactada que comprende una mezcla de partículas finas y gránulos y separar las partículas de los gránulos arrastrando las partículas finas en una corriente de gas en la que fluye la masa compactada, donde la dirección del flujo de la corriente de gas es sustancialmente contraria a la de la dirección de flujo de la masa compactada, donde las partículas finas son separadas de los gránulos por medio de un aparato que comprende medios de fraccionamiento donde los medios de fraccionamiento comprenden un dispositivo rotatorio a lo largo de cuyo eje la masa compactada se mueve en dicha corriente de gas.

La invención también proporciona un aparato para granulación por vía seca, caracterizado porque el aparato comprende medios de compactación capaces de producir fuerza de compactación baja para compactar un polvo para producir una masa compactada que comprende una mezcla de partículas finas y gránulos y medios de fraccionamiento adaptados para separar las partículas finas de una masa compactada arrastrando las partículas finas en una corriente de gas en la que fluye la masa compactada, donde la dirección del flujo de la corriente de gas es sustancialmente contraria a la de la dirección de flujo de la masa compactada y donde los medios de fraccionamiento comprenden un dispositivo rotatorio a lo largo de cuyo eje la masa compactada se mueve en dicha corriente de gas.

El procedimiento normalmente además comprenderá la etapa de recoger los gránulos.

Como se explica más adelante, el procedimiento normalmente puede ejecutarse como un proceso continuo.

Adecuadamente, el proceso se lleva a cabo en ausencia sustancial de líquido.

El polvo, p. ej., los API y/o excipientes utilizables en la industria farmacéutica, que se usará en el proceso de granulación de la invención, comprende generalmente partículas finas. Además, el polvo normalmente puede tener un tamaño medio de partícula inferior a 100, 50 o 20 micrómetros. Las partículas finas en el polvo normalmente pueden tener un tamaño mínimo de partícula de 2, 5 o 10 μm y tamaño máximo de 150, 100 o 75 μm . Los inventores creen que las ideas inventivas del procedimiento descrito en este documento pueden ser aplicables para formar gránulos también a partir de polvo cuyo tamaño mínimo de partícula es menor que el tamaño mínimo típico

5 mencionado anteriormente, p. ej., 0,001, 0,01 o 1 μm .

El tamaño medio de partícula puede medirse, por ejemplo, usando un conjunto de cribas. En caso de polvos muy finos, también puede usarse un microscopio para analizar los tamaños de partícula. La fluidez de tales polvos es generalmente insuficiente para, p. ej., propósitos de formación de comprimidos.

Un procedimiento ejemplar para determinar la fluidez suficiente de una masa se describe en la descripción detallada de la figura 9.

10 Por lo tanto, "partículas finas" o "finos" son partículas individuales que tienen normalmente un tamaño medio de partícula inferior a 100, 50 o 20 micrómetros y un tamaño máximo de 150, 100 o 75 μm .

Cuando varias partículas finas (p. ej., 3, 5, 10 o más) se aglomeran para formar gránulos de tamaño máximo de 150, 100 o 75 μm , se denominan gránulos pequeños. Los gránulos mayores que el tamaño máximo se denominan
15 "gránulos aceptables". Aquellos gránulos que quedan después de que las partículas finas y/o los gránulos pequeños han sido arrastrados por la corriente de gas, se llaman "gránulos aceptados".

La fuerza de compactación baja puede proporcionarse, por ejemplo, usando un compactador de rodillos. El compactador de rodillos puede estar acompañado por un tamiz de trituración de copos u otro dispositivo, p. ej., un
20 molino oscilante o rotatorio, adecuado para producir gránulos a partir del material compactado. La etapa opcional de emplear un tamiz de trituración de copos u otro dispositivo preparará, si es necesario, el material para la separación de las partículas finas y/o los gránulos pequeños de otros gránulos.

Así normalmente la fuerza de compactación se aplica al polvo mediante el proceso que comprende el uso de un
25 compactador de rodillos para generar una cinta de polvo compactado que es despedazada para producir gránulos, p. ej., por medio de un triturador de copos. El triturador de copos o dispositivo similar puede permitir que el tamaño superior de los gránulos sea controlado, p. ej., pasándolos a través de un tamiz. El tamaño de abertura del tamiz de trituración de copos puede ser, p. ej., 0,5 mm, 1,0 mm o 1.2 mm.

30 La fuerza de compactación baja puede ajustarse para que esté al mínimo de modo que al menos el uno, el cinco, el diez o el quince por ciento de la sustancia en polvo se convierta en gránulos aceptables durante las etapas de compactación y/o fraccionamiento, mientras que el resto del material permanece en partículas finas y/o gránulos pequeños.

35 Si la fuerza de compactación usada es demasiado baja, los inventores han observado que los gránulos aceptados por el proceso pueden ser demasiado frágiles para, p. ej., propósitos de transformación de comprimidos. Tales gránulos también pueden ser demasiado grandes, p. ej., mayores de 3 mm. Los gránulos frágiles pueden no fluir suficientemente bien o ser demasiado fuertes para ser manejados p. ej., en un proceso de formación de comprimidos.

40 La fuerza de compactación baja máxima puede ajustarse de modo que el 75 por ciento o menos, el 70 por ciento o menos, el 65 por ciento o menos, el 50 por ciento o menos o el 40 por ciento o menos, del polvo sea compactado en gránulos aceptables y el resto permanezca como partículas finas y/o gránulos pequeños. La fuerza de compactación baja máxima es normalmente hasta el 500 %, el 250 % o el 150 % de una fuerza de compactación
45 baja mínima.

Por ejemplo, la fuerza de compactación puede ser suficientemente baja como para que el 75 % o menos en peso del polvo sea compactado en gránulos aceptables que tienen tamaño de partícula mayor de 150 μm (y/o un tamaño medio de 100 μm o mayor) y el resto permanezca como partículas finas y/o gránulos pequeños.

50 Las fuerzas de compactación bajas máxima y mínima dependerán, por supuesto, del compactador particular y el polvo usado. Así, por ejemplo, la fuerza de compactación baja mínima puede ajustarse de modo que sea la fuerza de compactación mínima posible, 15 kN, 20 kN o 30 kN en un compactador de rodillos Bepex Pharmapaktor L200/50P de Hosokawa™ (Osaka, Japón). La fuerza de compactación baja máxima también puede ajustarse de
55 modo que sea 80 kN o menos, 70 kN o menos, 60 kN o menos o 45 kN o menos en un compactador de rodillos Bepex Pharmapaktor L200/50P de Hosokawa™.

Normalmente una fuerza de compactación baja es 60 kN o menos, p. ej., 45 kN o menos. Normalmente, una fuerza

de compactación baja es 16 kN o más.

La fuerza de compactación baja máxima también puede ajustarse de modo que sustancialmente no se formen puentes sólidos en los gránulos de la masa resultante, p. ej., debido a calentamiento de la masa. Algunos compactadores conocidos en la técnica proporcionan medios para enfriar el material compactado para mitigar los problemas de calentamiento introducidos por el uso de fuerzas de compactación altas. Con el procedimiento y sistema de la presente invención, esta precaución es innecesaria.

La fuerza de compactación puede ajustarse usando un procedimiento apropiado para el compactador empleado, por ejemplo, mediante el control de la velocidad de alimentación al compactador.

La corriente de gas puede proporcionarse mediante cualquier medio adecuado, p. ej., un ventilador de succión. La corriente de gas, p. ej., aire, puede ser dirigida a través de una cámara de fraccionamiento. La corriente de gas separa al menos algunas partículas finas y/o gránulos pequeños de la masa que comprende gránulos aceptables, gránulos pequeños y partículas finas. Las partículas finas separadas y/o los gránulos pequeños arrastrados en la corriente de gas pueden ser transferidos de la cámara de fraccionamiento a un dispositivo de separación, p. ej., un ciclón donde el gas portador es separado de las partículas finas y/o los gránulos pequeños. Las partículas finas y/o los gránulos pequeños pueden devolverse después al sistema para reproceso inmediato (es decir, se hacen recircular para compactación) o pueden ser metidos en un contenedor para reproceso posterior.

Así, convenientemente, las partículas finas y/o los gránulos pequeños son separados de los gránulos aceptables por medio de un aparato que comprende medios de fraccionamiento. Deseablemente, los medios de fraccionamiento comprenden una cámara de fraccionamiento.

Como se analiza con mayor detalle en los ejemplos, los gránulos aceptables más grandes que salen de la cámara de fraccionamiento son habitualmente de mayor tamaño que los gránulos más grandes que entran en la cámara de fraccionamiento. Los inventores creen que un proceso por el cual los gránulos pequeños y/o las partículas finas se aglomeran con gránulos más grandes tiene lugar durante el transporte del material a través de la cámara de fraccionamiento.

La dirección del flujo de la corriente de gas es sustancialmente contraria a (p. ej., aproximadamente 150-180° respecto a), y preferentemente contraria a la de la dirección de flujo de la masa compactada.

El gas puede ser, por ejemplo, aire (adecuadamente aire seco).

Los medios de fraccionamiento pueden comprender medios para guiar una corriente de aire al interior de los medios de fraccionamiento, medios para poner la masa compactada en movimiento y medios para guiar las partículas finas retiradas y/o los gránulos pequeños arrastrados en la corriente de aire desde los medios de fraccionamiento, p. ej., para reproceso. La masa compactada puede ser puesta en movimiento simplemente por el efecto de gravitación y/o por medios mecánicos.

Los medios de fraccionamiento comprenden un dispositivo rotatorio, tal como un cilindro (o cono), a lo largo de cuyo eje la masa compactada se mueve en la corriente de gas. El movimiento de la masa compactada puede ser por medios gravitatorios o puede facilitarse por medios mecánicos, o por características del dispositivo (p. ej., el cilindro).

El dispositivo rotatorio puede comprender al menos una estructura para guiar la masa compactada dentro del dispositivo rotatorio, tal como mediante la provisión de una estructura espiral. La estructura espiral puede estar formada de canales o deflectores que guían el movimiento de la masa compactada. Un componente de asistencia gravitatoria o resistencia puede proporcionarse inclinando el eje del dispositivo rotatorio.

Ventajosamente, los medios de fraccionamiento no requieren el paso de la masa compactada a través de ninguna criba (tal como un tamiz de malla). Las cribas tienen una tendencia a despedazar los gránulos compactados ligeramente, por lo tanto evitar el uso de una criba permite que los gránulos compactados ligeramente, con sus propiedades favorables, sean conservados p. ej., para formación de comprimidos. Por otra parte, las cribas se obstruyen fácilmente, lo que altera el proceso, especialmente cuando se ejecuta en funcionamiento continuo.

Además, el tamaño de ojo de una criba puede variar durante el periodo de funcionamiento debido a obstrucción transitoria.

Los medios de fraccionamiento pueden contener aberturas a través de las cuales son arrastradas las partículas finas y/o los gránulos pequeños. En una realización específica de la invención la corriente de gas entre en el dispositivo rotatorio a lo largo de su eje (en el sentido opuesto al movimiento de la masa compactada) y sale del dispositivo

rotatorio a través de aberturas (perforaciones) en las paredes laterales del dispositivo rotatorio.

Como se indica anteriormente, los medios de fraccionamiento pueden comprender un dispositivo rotatorio para mover la masa compactada en los medios de fraccionamiento. El dispositivo rotatorio puede comprender aberturas a través de las cuales la corriente de gas fluye dentro y fuera del dispositivo móvil y a través de las cuales son arrastradas las partículas finas y/o los gránulos pequeños. Las aberturas a través de las cuales el gas sale del dispositivo pueden ser sustancialmente mayores que las partículas finas rechazables, p. ej., al menos el 50 %, el 100 % o el 150 % del diámetro promedio de los gránulos aceptados. En términos absolutos, las aberturas pueden tener, por ejemplo, una dimensión mínima de aproximadamente 250 μm , 500 μm o 750 μm o más. Esto ayuda a impedir que las aberturas se obstruyan incluso cuando volúmenes relativamente altos de partículas finas de material posiblemente pegajoso tienen que ser separados de la masa compactada. En este sentido, el dispositivo móvil se diferencia significativamente de una criba de aire de la técnica anterior donde el tamaño de malla de criba debe ser de aproximadamente el mismo tamaño que la partícula rechazada más grande. En lugar de confiar en el tamaño de malla en el cribado, el dispositivo de fraccionamiento de la invención confía en la capacidad de la corriente de gas para arrastrar las partículas finas de la masa compactada móvil. La determinación del tamaño de los gránulos aceptables se logra equilibrando su fuerza gravitatoria (junto con otras fuerzas, p. ej., fuerzas mecánica y centrífuga) contra la fuerza de la corriente de gas.

Algunas de las partículas finas y/o los gránulos pequeños pueden aglomerarse a otros gránulos en los medios de fraccionamiento y/o en los medios de transporte neumático por medio de la influencia individual o combinada de la corriente de gas portador, fuerzas mecánicas, fuerzas de atracción y fuerzas electrostáticas, por ejemplo. Así, el proceso puede producir gránulos que son mayores que lo que se produce mediante el tamiz de trituración de copos del sistema. En algunas realizaciones, el grado de aglomeración de la masa compactada en la fase de fraccionamiento puede ser significativo.

El movimiento de la masa en la corriente de gas puede lograrse aplicando, por ejemplo, una fuerza mecánica, fuerza gravitatoria, fuerza centrífuga o una combinación de éstas. En algunas realizaciones, un componente móvil mecánicamente en los medios de fraccionamiento puede no ser necesario en absoluto para producir los beneficios de la presente invención.

Normalmente el tiempo de permanencia promedio de la masa compactada dentro de los medios de fraccionamiento es al menos 2 segundos, quizá incluso al menos 5 segundos, aunque el efecto de fraccionamiento deseado (incluyendo cualquier efecto de aglomeración) también puede lograrse en un intervalo de tiempo más corto que ese.

Cabe destacar también que la fracción rechazada de la masa también puede contener gránulos aceptables. Permitiendo algo de reciclaje de gránulos aceptables puede hacerse que el aparato en conjunto sea p. ej., más eficiente y más fácil de mantener ya que la obstrucción del dispositivo de fraccionamiento puede evitarse más fácilmente. Estos gránulos aceptables rechazados pueden ser transportados al comienzo del proceso de granulación junto con el otro material rechazado para reproceso. Por eficiencia, preferimos que como máximo el 30, 45, 60 o 75 por ciento de los gránulos aceptables sean reciclados con los finos. Los inventores no han observado ningún efecto perjudicial sobre la masa en gránulos causado por el reciclaje. Esto es atribuible al uso de fuerza de compactación baja.

De acuerdo con una característica adicional de la invención proporcionamos un aparato tal como se reivindica que comprende medios de compactación y medios adaptados para separar las partículas finas y/o los gránulos pequeños de una masa compactada arrastrando las partículas finas y/o los gránulos pequeños en una corriente de gas, p. ej., aire.

Así, un aparato de acuerdo con la invención según se reivindica puede estar caracterizado porque dichos medios de fraccionamiento comprenden un dispositivo rotatorio (véase p. ej., (401) en los dibujos) y comprende al menos una abertura de salida (véase p. ej., (511) en los dibujos) a través de la cual dicha corriente de gas sale de dichos medios, siendo dicha abertura suficientemente grande como para permitir que un gránulo que tiene propiedades aceptables (p. ej., fluidez, aptitud para formar comprimidos, tamaño, tamaño especialmente) salga de dicho dispositivo.

El aparato puede comprender además un medio de separación (p. ej., un ciclón) para separar la corriente de gas de las partículas retiradas de la masa compactada.

Un aspecto específico adicional de la invención proporciona un aparato para granulación por vía seca según se reivindica, caracterizado porque el aparato comprende medios de compactación capaces de producir fuerza de compactación baja y medios de fraccionamiento adaptados para separar las partículas finas y/o los gránulos

pequeños de una masa compactada arrastrando las partículas finas y/o los gránulos pequeños en una corriente de gas. El aparato puede comprender adecuadamente un compactador de rodillos para generar una cinta de polvo compactado que después es despedazada para producir gránulos. Dicho aparato puede estar caracterizado porque dichos medios de fraccionamiento comprenden medios para mover dicha masa compactada. Dichos medios para mover dicha masa compactada pueden comprender medios para mover dicha masa compactada por medios gravitatorios o mecánicos. Un aparato de acuerdo con la invención puede, por ejemplo, estar caracterizado porque dichos medios de fraccionamiento comprenden al menos una estructura (véase p. ej., (403) en los dibujos) para guiar dicha masa compactada dentro de dichos medios de fraccionamiento.

- 10 Un aparato de acuerdo con la invención puede comprender medios para proporcionar la corriente de gas donde la dirección del flujo de la corriente de gas es sustancialmente contraria a la de la dirección de flujo de la masa compactada.

- Un aparato de acuerdo con la invención está provisto de un medio de fraccionamiento que comprende un dispositivo rotatorio (p. ej., un cilindro o un cono, especialmente un cilindro) a lo largo de cuyo eje la masa compactada se mueve en dicha corriente de gas. El movimiento de la masa compactada a lo largo del eje del dispositivo rotatorio puede facilitarse por medio de una estructura espiral que guía el movimiento de la masa compactada. Los medios de fraccionamiento, p. ej., el dispositivo rotatorio, pueden contener aberturas a través de las cuales son arrastradas las partículas finas y/o los gránulos pequeños. Cuando se desea producir gránulos de tamaño medio x, las aberturas pueden tener una dimensión mínima de 0,5x, o 1,0x o incluso 1,5x. En términos absolutos las aberturas pueden tener, por ejemplo, una dimensión mínima de 250 µm, 500 µm o 750 µm.

- La descripción también proporciona un dispositivo de fraccionamiento adaptado para separar las partículas finas y/o los gránulos pequeños de una masa compactada arrastrando las partículas finas en una corriente de gas que comprende un dispositivo rotatorio, tal como un cilindro o un cono, a lo largo de cuyo eje la masa compactada se mueve en dicha corriente de gas y el cual dispositivo rotatorio contiene aberturas a través de las cuales son arrastradas las partículas finas y/o los gránulos pequeños.

- En una realización, el dispositivo de fraccionamiento comprende una cámara de fraccionamiento en la que hay, montado dentro de la cámara, un cilindro (o cono) de extremos abiertos. El cilindro (o cono) de extremos abiertos puede estar soportado rotatoriamente en rodillos. Se suministra gas portador al interior del cilindro (o cono) de extremos abiertos. La camisa del cilindro (o cono) puede estar perforada con aberturas a través de las cuales las partículas finas y/o los gránulos pequeños son arrastrados en el gas portador. Como se describe en otra parte, las partículas finas y/o los gránulos pequeños arrastrados pueden ser capturados para reciclaje.

- En el procedimiento y aparato de acuerdo con la invención, puede usarse transporte neumático. Adecuadamente, el gas usado para arrastrar las partículas finas en la masa compactada está en comunicación fluida con el gas portador usado para transportar materiales en funcionamiento continuo.

- 40 Así, adecuadamente el polvo para compactación es transportado desde un depósito hasta los medios para aplicar fuerza de compactación por medios que comprenden el uso de un transportador neumático.

- El transporte neumático puede usar un dispositivo, p. ej., un ciclón, para separar el gas portador de las partículas finas. El dispositivo puede ser capaz, por ejemplo, de funcionamiento continuo a un caudal de gas aproximadamente uniforme, en el sentido de que la corriente de gas portador usada en el proceso de fraccionamiento no es alterada por cambios de presión, p. ej., por cambios de presión, tal como se requiere para mantener abiertos los filtros de diversos tipos.

- "Funcionamiento continuo" en este contexto significa la capacidad de funcionar sin mantenimiento u otras interrupciones durante al menos una hora, ocho horas o 24 horas.

Un aspecto de la descripción es una masa en gránulos secos que contiene gránulos obtenibles de acuerdo con el procedimiento de la invención.

- 55 De acuerdo con la descripción, también se proporciona una masa en gránulos, donde los gránulos pueden tener un tamaño medio de gránulo de más de 50, 100, 200 o 500 micrómetros, tamaño máximo de gránulo de 3, 2 o 1 milímetros y buena fluidez. La masa puede tener, alternativamente o además, al menos una, dos tres o cuatro de las siguientes propiedades: ausencia sustancial de puentes sólidos entre partículas dentro del gránulo, buena homogeneidad, estructura porosa de los gránulos, proporción sustancial de gránulos pequeños y/o partículas finas

en la masa (asociada normalmente con otros gránulos), buena compresibilidad o aptitud para formar comprimidos. Adecuadamente, los gránulos tienen un tamaño medio de gránulo de más 100 micrómetros y un tamaño máximo de gránulo de 3 milímetros.

- 5 Además, sin que esté limitado por la teoría, los inventores creen que el producto del proceso de la invención está influenciado por efectos triboeléctricos causados por el paso de polvo a través del sistema. En la técnica anterior se sugiere que las partículas pequeñas pueden tener una tendencia a desarrollar una carga negativa mientras que las partículas más grandes desarrollan una carga positiva (o al menos una carga menos negativa) (véase, p. ej., el artículo "Generation of bipolar electric fields during industrial handling of powders" de Ion. I. Inculet y col., Chemical Engineering Science 61 (2006), páginas 2249-2253) p. ej., cuando son transportadas por una corriente de gas o movidas de otro modo en una corriente de gas. Así, de acuerdo con un aspecto previsto de la descripción, se proporciona una masa en gránulos granulados por vía seca, caracterizada porque contiene gránulos que tienen normalmente un tamaño medio de entre 50 μm y 3 mm (p. ej., entre 100 μm y 3 mm) que consisten en (a) un núcleo comprimido que contiene partículas finas de material asociadas por fuerzas de Van der Waals; y (b) una capa de recubrimiento que contiene partículas finas y/o gránulos pequeños de dicho material asociados con dicho núcleo comprimido por fuerzas electrostáticas. De acuerdo con otro aspecto previsto de la descripción, se proporciona una masa en gránulos granulados por vía seca, caracterizada porque contiene gránulos que tienen un tamaño medio de entre 50 μm y 3 mm (p. ej., entre 100 μm y 3 mm) que consisten en (a) un núcleo comprimido que contiene partículas finas de material asociadas por fuerzas de Van der Waals; y (b) una capa de recubrimiento porosa que contiene partículas finas y/o gránulos pequeños de dicho material. En un aspecto de la descripción, la capa de recubrimiento (b) contiene principalmente, p. ej., 70, 80 o 90 % de partículas finas en contraposición a gránulos pequeños. En otro aspecto de la descripción, la capa de recubrimiento (b) contiene principalmente, p. ej., 70, 80 o 90 % de partículas finas en lugar de gránulos pequeños.

- 25 Adecuadamente, el núcleo comprimido está sustancialmente libre de puentes sólidos.

Tal masa en gránulos secos también puede estar caracterizada porque el tamaño medio de partícula de las partículas de material es 1-100 μm , el tamaño medio del núcleo comprimido es 50-3000 μm , y la relación del tamaño medio de partícula de las partículas finas y/o gránulos pequeños de material de la capa de recubrimiento al tamaño medio del núcleo comprimido es al menos 1:10, p. ej., al menos 1:30.

Las características más deseables de la masa en gránulos son normalmente buena fluidez, buena aptitud para formar comprimidos, buena homogeneidad, estructura porosa de los gránulos, proporción sustancial de gránulos pequeños en la masa y ausencia sustancial de partículas finas en la masa.

- 35 Para analizar el tamaño de partícula de una masa en gránulos, puede usarse una pila de, por ejemplo, cuatro cribas donde los tamaños de abertura de las cribas son, por ejemplo, 850 μm , 500 μm , 250 μm y 106 μm .

- 40 El tamaño medio de gránulo de material aceptado por los medios de fraccionamiento puede calcularse como la media geométrica de las aberturas diametrales en dos cribas adyacentes en la pila.

$$d_i = (d_u \times d_o)^{0.5}$$

donde

- 45 d_i = diámetro de la criba i-ésima en la pila
 d_u = abertura diametral a través de la cual pasarán las partículas (criba que sigue a la i-ésima)
 d_o = abertura diametral a través de la cual no pasarán las partículas (criba i-ésima).

- 50 Como no resulta práctico contar cada partícula individualmente y calcular un promedio, el tamaño promedio de partícula puede calcularse basándose en el peso. Esto puede hacerse, por ejemplo, con la siguiente ecuación:

$$d_{gw} = \log^{-1} [\sum (W_i \log d_i) / \sum W_i]$$

- 55 A continuación puede calcularse la desviación estándar de la siguiente manera:

La descripción más detallada del procedimiento de análisis de tamaño ejemplar aquí mostrado está disponible en un artículo de "Scott Baker y Tim Herrman, Evaluating Particle Size, Kansas State University, mayo de 2002."

5

Debería tenerse en cuenta que cuando el tamaño de partícula de la masa en gránulos se analiza por el procedimiento anterior, al menos algunas de las partículas de recubrimiento / los gránulos pequeños pueden desprenderse del núcleo comprimido.

- 10 Las características de flujo, p. ej., la buena fluidez, pueden determinarse usando un cono de extremos abiertos que tiene una abertura redonda en el extremo más estrecho del cono, p. ej., un embudo de filtro. Un conjunto de tales conos y el procedimiento de prueba relacionado se describe en más detalle con respecto a la figura 9.

- 15 La ausencia sustancial de puentes sólidos en la estructura de gránulo significa, por ejemplo, una estructura donde, de media, menos del 30 % o el 10 % de las partículas del gránulo se mantienen juntas con puentes sólidos. La presencia de puentes sólidos en la estructura de gránulo puede analizarse, por ejemplo, usando un microscopio electrónico de barrido. Con tal dispositivo, puede ser posible identificar partículas finas individuales en la estructura de gránulo así como puentes sólidos visibles tales como estructuras cristalizadas entre las partículas del gránulo.

- 20 La buena homogeneidad en este contexto puede significar, por ejemplo, una masa en gránulos que consiste en gránulos cuya desviación estándar del tamaño medio de gránulo es menos de 2,5, menos de 2,25 o menos de 2,0. Los inventores creen asimismo que las características homogéneas de la masa en gránulos de las realizaciones de la descripción pueden ser alcanzables al menos parcialmente mediante la estructura porosa de los gránulos. Debido a las características homogéneas de la masa, la masa puede ser transportada en el proceso de fabricación sin
25 ninguna segregación significativa de material. Aún más, la buena homogeneidad de la masa granular puede contribuir a la buena aptitud para formar comprimidos de la masa, p. ej., como se demuestra por menos susceptibilidad al fenómeno de decapado.

- La estructura de los gránulos aceptados, y especialmente una capa de recubrimiento, puede ser generalmente
30 porosa, es decir, los gránulos densos pueden estar sustancialmente ausentes en la masa en gránulos. Se espera que el núcleo del gránulo sea poroso debido al uso de fuerza de compactación baja. La estructura porosa del gránulo puede significar, alternativamente o además, por ejemplo, que puede observarse que la superficie del gránulo comprende poros y/o gránulos pequeños y/o partículas finas adheridos sin apretar de tamaño de aproximadamente al menos 1, 2 o 5 micrómetros y menos de 150, 100 o 50 micrómetros. Para imágenes de
35 ejemplo sobre gránulos que tienen estructura porosa, véanse las figuras 2d, 2e y 2f.

La ausencia sustancial de gránulos densos significa que menos del 20 o el 10 por ciento del peso de la masa resultante son gránulos densos. Gránulo denso es, p. ej., un gránulo cuya superficie parece ser una superficie comprimida, no porosa (véase, p. ej., la figura 2c).

40

- La masa en gránulos también puede comprender una proporción sustancial de gránulos pequeños y/o partículas finas, que forman posiblemente una capa de recubrimiento sobre gránulos más grandes que se adhiere sin apretar, p. ej., a través de fuerzas electrostáticas. Una proporción sustancial de gránulos pequeños y/o partículas finas puede ser más del 2 %, 5 % o 10 % del peso total de la masa en gránulos. La presencia de gránulos pequeños,
45 preferentemente porosos y/o partículas finas puede contribuir positivamente, p. ej., a la fluidez y compresibilidad de la masa en gránulos. Esto puede, por ejemplo, conducir a una resistencia a la tracción mejorada y/o un tiempo de desintegración más rápido de un comprimido a partir de la masa en gránulos. Sorprendentemente, y al contrario de lo que se enseña en la técnica anterior, p. ej., en el documento WO99/11261, la proporción sustancial de gránulos pequeños y/o partículas finas en la masa en gránulos de la descripción generalmente no parece afectar a la fluidez
50 de la masa en gránulos de ninguna manera negativa significativa.

- Los inventores también han descubierto que, al menos en algunos casos, si se toman gránulos obtenidos por el proceso de la invención y se vuelve a añadir una proporción del material de partida compuesto de partículas finas (p. ej., se vuelve a añadir hasta el 15 % de partículas finas a una masa en gránulos que ya puede tener, p. ej., el 20 %
55 de partículas finas y/o gránulos pequeños, p. ej., la masa del "ejemplo de fluidez 3"), entonces la homogeneidad, la fluidez y la aptitud para formar comprimidos de la masa en gránulos no se ve afectada negativamente de una manera significativa. Los finos añadidos, quizá, se introducen en la superficie porosa de los gránulos formados por el proceso de la invención. Los inventores creen así que, en algunas realizaciones, puede ser posible usar gránulos de

algunos aspectos de la descripción como "gránulos portadores" que pueden absorber, p. ej., dentro de los poros de los gránulos hasta el 10 %, el 20 %, el 30 % o más de las partículas finas y/o los gránulos pequeños que comprenden el mismo material que los gránulos portadores o un material diferente. La fluidez de tal mezcla puede estar a un nivel excelente, muy bueno o bueno.

5

Se cree que la masa en gránulos tiene buena compresibilidad porque al menos la superficie de los gránulos es porosa. La compresibilidad de la masa en gránulos de la descripción puede ser buena, es decir, puede tener una relación de Hausner superior a 1,15, 1,20 o 1,25. La fuerza de compactación baja del proceso de la presente invención puede ajustarse de modo que la compresibilidad tal como se indica por la relación de Hausner permanece a buen nivel.

10

La relación de Hausner puede calcularse usando la fórmula $p_{\text{tap}}/p_{\text{bulk}}$ donde p_{tap} representa la densidad aparente compactada de la masa en gránulos y p_{bulk} representa la densidad aparente suelta de la masa en gránulos. Las densidades aparentes pueden medirse vertiendo 50 mg de masa en gránulos dentro de un cilindro de vidrio (p. ej., marca FORTUNA, modelo 250:2 ml) que tiene un diámetro inferior de 3,8 mm. Después de verter la masa dentro del cilindro, se observa el volumen de la masa desde la escala del cilindro de vidrio y se calcula la densidad aparente suelta de la masa. Para medir la densidad aparente compactada, el cilindro de vidrio es compactado 100 veces contra un tablero usando una fuerza comparable a una caída desde la altura de 5 cm. Se observa el volumen de la masa compactada desde la escala del cilindro de vidrio y se calcula la densidad aparente compactada de la masa.

20

Sorprendentemente, y al contrario de lo que se enseña en la técnica anterior, p. ej., en el documento WO99/11261, la compresibilidad de la masa en gránulos de la descripción no presenta generalmente ninguna influencia negativa sobre la fluidez de la masa en gránulos. Por ejemplo, una masa en gránulos de un aspecto de la descripción con relación de Hausner superior a 1,25 generalmente presenta características de flujo muy buenas o excelentes.

25

En la industria farmacéutica se desean generalmente gránulos porosos de buena fluidez, por ejemplo, porque es posible producir comprimidos mejorados a partir de gránulos porosos. Tales comprimidos pueden, por ejemplo, desintegrarse sustancialmente más rápido que los comprimidos fabricados a partir de gránulos densos. Además, los comprimidos a partir de gránulos porosos a menudo muestran resistencia a la tracción más alta que los comprimidos a partir de gránulos densos. A menudo es deseable alta resistencia a la tracción para los comprimidos ya que tales comprimidos son más fáciles de envasar y transportar que los comprimidos frágiles.

30

La masa en gránulos puede ser capaz de formar comprimidos de modo que usando técnicas estándar de formación de comprimidos, p. ej., usando fuerzas de formación de comprimidos disponibles en máquinas de formación de comprimidos ampliamente utilizadas, es posible darle forma de comprimidos que tienen resistencia a la tracción de al menos 5 N, 10 N o 15 N. La resistencia a la tracción puede medirse, por ejemplo, usando un dispositivo de medición de marca MECMESIN™ (Mecmesin Limited, West Sussex, RU) y modelo BFG200N.

35

La masa en gránulos puede comprender al menos un API y/o al menos un excipiente utilizable en productos farmacéuticos. En un aspecto de la descripción la masa en gránulos comprende (p. ej., consiste en) al menos un (p. ej., uno) API. En otro aspecto de la descripción la masa en gránulos comprende al menos un (p. ej., uno) API y al menos un (p. ej., uno) excipiente.

40

De acuerdo con la invención, también proporcionamos un procedimiento para producir un comprimido que comprende producir gránulos de acuerdo con el procedimiento de la invención para proporcionar una masa en gránulos granulados por vía seca, opcionalmente mezclar la masa en gránulos granulados por vía seca con uno o más excipientes adicionales, y comprimir dicho material para producir un comprimido. Dichos uno o más excipientes adicionales comprenden típicamente un lubricante, p. ej., estearato de magnesio. Un comprimido obtenible mediante tal proceso es otro aspecto de la descripción.

50

De acuerdo con la otra característica adicional de la descripción, proporcionamos un comprimido que comprende gránulos granulados por vía seca. El comprimido está caracterizado porque el comprimido puede tener ausencia sustancial de puentes sólidos que aglutinan las partículas dentro de los gránulos que forman el comprimido. Alternativamente o además, el comprimido puede tener al menos dos o tres de las siguientes propiedades: alta resistencia a la tracción, alta carga de fármaco, baja cantidad de lubricante, rápido tiempo de desintegración e insensibilidad al tiempo de almacenamiento.

55

La insensibilidad al tiempo de almacenamiento puede significar, por ejemplo, que la ganancia de peso del

comprimido en comparación con un comprimido nuevo es menos del 2,0 %, 1,5 %, o 1,0 % después de que el comprimido ha sido almacenado durante cuatro meses en temperatura de 40 grados Celsius y en la humedad relativa del 75 %.

- 5 Alta carga de fármaco significa que, por ejemplo, el comprimido puede comprender al menos el 40 por ciento, el 60 por ciento o el 80 por ciento de API del peso total del comprimido.

Tiempo rápido de desintegración puede ser menos de 600, 120 o 30 segundos cuando el comprimido se introduce en agua a temperatura aproximadamente corporal (es decir, 37 grados Celsius).

- 10 Como puede verse de los ejemplos, los comprimidos de la descripción que tienen alta resistencia a la tracción pueden, no obstante, ser capaces de desintegración rápida en agua.

- La alta resistencia a la tracción del comprimido puede ser más de 100 N, 60 N, 30 N o 15 N, p. ej., medida por el 15 dispositivo MECMESIN™ BFG200N.

- Una baja cantidad de lubricante puede ser menos del 1,0 %, 0,5 %, 0,3 % o 0,2 % del peso del comprimido. Se conoce en la técnica que el material lubricante tal como el estearato de magnesio a menudo tiene un efecto perjudicial sobre la resistencia a la tracción, el tiempo de desintegración y/o el tiempo de disolución de un 20 comprimido. Cuando se mezcla lubricante con gránulos de la técnica anterior, el material lubricante puede tener una tendencia a formar una película alrededor de los gránulos (densos), por ejemplo. La película puede impedir la formación de enlaces apropiados entre los gránulos durante la formación de comprimidos. (Véase, p. ej., el artículo "A coherent matrix model for the consolidation and compaction of an excipient with magnesium stearate" de K.A. Rietma y col., International Journal of Pharmaceutics, 97 (1993), páginas 195-203.) El uso de una baja cantidad 25 de lubricante con los gránulos de la presente descripción puede contribuir así positivamente a la resistencia a la tracción y el tiempo de desintegración del comprimido. Los inventores especulan que la superficie posiblemente blanda y porosa del gránulo de la descripción puede impedir la formación de tales películas porque los gránulos pueden tener una mayor superficie, más irregular disponible para que el lubricante se asocie con ella. De este modo, las propiedades del comprimido resultante pueden mejorarse aún más.

- 30 El lubricante puede distribuirse esencialmente sobre la superficie porosa de los gránulos del comprimido. El lubricante puede, por ejemplo, situarse esencialmente sobre la superficie y en los poros de la superficie de los gránulos que forman el comprimido mientras que no hay, o hay poco lubricante dentro del núcleo del gránulo. El lubricante puede distribuirse, p. ej., de modo que más del 90, 80 o 70 por ciento de lubricante se sitúe en un área de 35 la sección transversal (superficie de corte) que sea menos del 10, 20 o 30 por ciento del área de la sección total de un comprimido. La situación de las partículas de lubricante en un área de la sección de un comprimido puede observarse usando, p. ej., un sistema que comprende un microscopio electrónico de barrido y equipo adicional capaz de identificar especialmente las partículas que comprenden material lubricante.

- 40 El comprimido puede presentar adecuadamente porcentaje sustancialmente bajo de líquido con enlace de hidrógeno, p. ej., agua.

- Un comprimido presenta adecuadamente porcentaje sustancialmente bajo de líquido y/o enlaces de hidrógeno, el lubricante está distribuido irregularmente a través del comprimido y el comprimido tiene además al menos dos de las 45 siguientes propiedades: tiempo rápido de desintegración, alta resistencia a la tracción, alta carga de fármaco y baja cantidad de lubricante.

- El comprimido de la descripción puede comprender excipiente que comprende almidón granulado por vía seca. Por ejemplo, puede comprender excipiente que comprende hasta el 60 % de almidón granulado por vía seca.

- 50 Una masa en gránulos o comprimido de la presente descripción puede comprender normalmente como mínimo el 1, 5 o 10 por ciento (en peso) y como máximo el 100, 95, 90, 80 o 70 % de al menos un ingrediente farmacéutico activo. En algunos aspectos de la descripción, dicho polvo contiene una cantidad de ingrediente farmacéutico activo de al menos el 60 %, p. ej., al menos el 80 %. La masa en gránulos o el comprimido pueden comprender además 55 como mínimo el 5, 10, 20 o 30 % (en peso) y como máximo el 99, 95 o 90 % de al menos un excipiente, p. ej., polímero de cadena larga, p. ej., almidón o celulosa.

Para controlar la desintegración y el tiempo de disolución de un comprimido de la presente descripción, puede

añadirse a la formulación hasta el 90, 70 o 50 por ciento (en peso) de, p. ej., metolosa o hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa). El tiempo de disolución de tal comprimido puede ser al menos 1, 4, 8 o 12 horas en el sistema gástrico.

- 5 El perfil de disolución de una formulación que comprende, p. ej., hipromelosa puede ser, por ejemplo, tal que después de aproximadamente 2 horas, se libera de aproximadamente el 12 % a aproximadamente el 60 % del (de los) API; después de aproximadamente 4 horas, se libera de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 80 % del (de los) API; después de aproximadamente 8 horas, se libera de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 100 % del (de los) API; después de aproximadamente 12 horas, se libera más de aproximadamente el 75 % del
10 (de los) API.

- Para lograr un tiempo rápido de desintegración para un comprimido que comprende al menos el 5, 20 o 30 por ciento (en peso) de al menos un ingrediente farmacéutico activo, el comprimido puede comprender además como mínimo el 1, 3 o 5 por ciento y como máximo el 7, 10 o 20 por ciento (en peso) de desintegrante. En algunos
15 aspectos de la descripción, el porcentaje de desintegrante en un comprimido también puede ser superior al 20 por ciento. El desintegrante puede ser, p. ej., algún almidón o carboximetilcelulosa (CMC, p. ej., Nymcel™) o una combinación de éstos. La masa en gránulos o el comprimido también puede comprender como mínimo el 1, 5 o 10 por ciento y como máximo el 60, 80 o 94 % (en peso) de relleno (diluyente), p. ej., celulosa microcristalina. El API, el desintegrante y el relleno pueden ser granulados juntos o por separado usando el procedimiento de la presente
20 invención.

- Para mejorar el sabor de, p. ej., un comprimido de desintegración rápida (comprimido de desintegración oral), puede incluirse en el comprimido hasta el 50, 70 o 90 % de edulcorante, p. ej., xilitol. Si es necesario, el edulcorante puede ser granulado usando una realización del procedimiento de la presente invención. Además, el edulcorante puede ser
25 granulado por separado o junto con al menos un otro componente (API o excipiente) de una formulación. Hemos observado que al menos con algunos API, el uso de edulcorante (xilitol) granulado por separado en un comprimido puede tener como resultado un tiempo de liberación más rápido en comparación con un comprimido donde el edulcorante es granulado junto con otros componentes.

- 30 El comprimido de la descripción puede tener buena uniformidad de contenido. Por ejemplo, la desviación estándar del peso del comprimido puede ser menos del 3,0 %, 2,0 % o 1,0 % del peso promedio de los comprimidos.

- El procedimiento y el aparato de granulación de la invención pueden aplicarse para muchos propósitos en las industrias farmacéutica, química y alimentaria. El procedimiento y el aparato usan fuerza de compactación baja y
35 corriente de gas para formar gránulos de propiedades deseadas. La fuerza de compactación puede ajustarse de modo que la introducción de puentes sólidos se evita sustancialmente en la etapa de compactación. El procedimiento y el aparato están adaptados para tratar los gránulos de producto cuidadosamente para evitar romperlos, para separar las partículas finas y/o los gránulos pequeños de los gránulos aceptables, y opcionalmente hacer recircular el material rechazado para reproceso en el sistema. El aparato y el procedimiento pueden hacerse
40 fácilmente ajustables, controlables y más o menos operables continuamente.

- La distribución de tamaño y/o la fluidez de los gránulos producidos por el aparato pueden analizarse en tiempo real y la distribución de tamaño de los gránulos puede ajustarse basándose en el análisis. Por ejemplo, el tamiz de trituración de copos (véanse las figuras 1a y 1b más adelante) puede ser tal que el tamaño de abertura de la malla
45 usada para trituración de almidón puede variarse usando algún medio de ajuste. Otro parámetro ajustable normalmente es el caudal de gas del dispositivo de fraccionamiento.

- El procedimiento puede hacerse económico ya que permite el reproceso del material rechazado prácticamente sin desperdicio, y puede adaptarse para proporcionar tratamiento rápido de grandes cantidades de material. El aparato
50 de la presente invención puede adaptarse para que sea fácil de limpiar y ensamblar y el proceso puede adaptarse para que sea estable y predecible haciéndolo así fácil de controlar.

- Debido, por ejemplo, a la homogeneidad y/o fluidez de los gránulos resultantes, pueden evitarse las cuestiones relacionadas con la segregación. El procedimiento de la presente invención puede usarse en aplicaciones tanto a
55 pequeña escala como a gran escala. Así, cuando un producto, p. ej., gránulos o un comprimido que contiene API ha sido desarrollado satisfactoriamente bajo condiciones de laboratorio, el tiempo requerido para establecer un proceso de fabricación a gran escala validado puede ser corto.

Como el procedimiento y aparato de la presente invención es capaz de granular una diversidad de polvos, incluyendo los que consisten en el 100 % de API, es posible producir masa en gránulos a partir de sustancias separadas en procesos de granulación separados y mezclar los gránulos resultantes entre sí después de sus granulaciones individuales. Granular API y excipientes por separado antes de la combinación puede resultar
5 ventajoso, p. ej., cuando los materiales en bruto tienen tamaños de partículas muy diferentes.

Diferentes tipos de productos finales, incluyendo comprimidos, suspensiones orales y cápsulas pueden fabricarse a partir de la masa en gránulos.

10 Hemos hallado que el procedimiento de la presente invención puede usarse para producir gránulos de gran variedad de sustancias en polvo utilizables en la industria farmacéutica.

El procedimiento de la presente invención puede ser aplicable así para producir gránulos y comprimidos a partir de material que comprende API de una o múltiples clases de API, incluyendo las clases, por ejemplo, antipiréticos,
15 analgésicos, antiflogísticos, hipnosedantes, antihipnóticos, antiácidos, digestivos, cardiotónicos, antiarrítmicos, antihipertensivos, vasodilatadores, diuréticos, antiulcerosos, antiflatulentos, agentes terapéuticos para la osteoporosis, antitusivos, expectorantes, antiasmáticos, antihongos, mejoradores de la micción, revitalizantes, vitaminas y otros agentes administrados por vía oral. Los API pueden usarse solos o pueden usarse dos o más de ellos en combinación.

20 El procedimiento de la presente invención también puede ser aplicable para producir gránulos y comprimidos a partir de material que comprende API específicos, por ejemplo paracetamol, acebutolol, metformina, fluoxetina, aspirina, aluminio aspirina, acetaminofeno, etenzamida, sazapirina, salicilamida, lactil fenetidina, isotipendilo, difenilpiralina, difenhidramina, difeterol, triprolidina, tripelenamina, tonzilamina, fenotiazina, metdilazina, salicilato de difenhidramina,
25 difenildisulfonato de carbinoxamina, tartrato de alimemazina, tannato de difenhidramina, teoclato de difenilpiralina, napadisilato de mebhidrolina, disalicilato de prometazina metileno, maleato de carbinoxamina, dl-maleato de clorofenilamina, d-maleato de clorofenilamina, fosfato de difeterol, aloclamida, cloperastina, pentoxiverina (carbetapentano), tipepidina, hidrobromuro de dextrometorfano, fenolfthalinato de dextrometorfano, hibenazato de tipepidina, fendizoato de cloperastina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, noscapina, sal de sacarina de
30 dl-metilefedrina, guaiaacolsulfonato de potasio, guaifenesina, cafeína, cafeína anhidra, vitamina B1 y derivados de la misma, vitamina B2 y derivados de la misma, vitamina C y derivados de la misma, hesperidina y derivados de la misma y sales de la misma, vitamina B6 y derivados de la misma y, nicotinamida, pantotenato de calcio, aminoacetato, silicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, hidrotalcita sintética, óxido de magnesio, glicinato de magnesio, producto de coprecipitación de hidróxido de aluminio/carbonato de hidrógeno, producto de
35 coprecipitación de hidróxido de aluminio/carbonato de calcio/carbonato de magnesio, producto de coprecipitación de hidróxido de magnesio/sulfato de aluminio y potasio, carbonato de magnesio, aluminometasilicato de magnesio, ranitidina, cimetidina, famotidina, naproxeno, diclofenaco, piroxicam, azuleno, indometacina, ketoprofeno, ibuprofeno, difenidol, prometazina, meclizina, dimenidrinato, tannato de fenetazina, fumarato de difenhidramina, hidrobromuro de escopolamina, oxifenciclimina, diciclomina, metixeno, metilbromuro de atropina, metilbrouro de
40 anisotropina, metilbromuro de escopolamina, bromuro de metilbenacticio, extracto de belladona, yoduro de isopropamida, papaverina, ácido aminobenzoico, oxalato de cesio, aminofilina, diprofilina, teofilina, dinitrato de isosorburo, efedrina, cefalexina, ampicilina, sucralfato, alilisopropilacetilurea, bromovalerilurea, y si procede (otro) ácido aceptable farmacéuticamente o sales de adición de base de los mismos (p. ej., aquellas sales que son de uso común) y otros de tales ingredientes activos farmacéuticamente descritos en la Farmacopea Europea, 3ª Edición y
45 uno, dos o más de ellos en combinación.

El procedimiento de la presente invención también puede ser aplicable para producir gránulos y comprimidos a partir de material que comprende API sólidos que pueden ser poco solubles en agua, tales como, por ejemplo, agentes analgésicos antipiréticos tales como ácido benzoico, quinina, gluconato de calcio, dimercaprol, sulfamina,
50 teobromina, riboflavina, mefenesina, fenobarbital, tioacetazona, quercetina, rutina, ácido salicílico, pirabital, irgaporina, digitoxina, griseofulvina, fenacetina, fármaco del sistema nervioso, narcóticos de sedación, relajante muscular, agente hipotensor, antihistaminas, antibióticos tales como acetilspiramicina, eritromicina, kitasamicina, cloramfenicol, nistatina, sulfato de colistina, hormonas esteroideas tales como metiltestosterona, progesterona, benzoato de estradiol, etinilestradiol, acetato de desoxicorticosterona, acetato de cortisona, hidrocortisona,
55 prednisolona, hormonas de yema no esteroideas tales como dienestrol, dietilestilbestrol, clorotrianiseno, otras vitaminas liposolubles, y si procede (otro) ácido aceptable farmacéuticamente o sales de adición de base del mismo(p. ej., aquellas sales que son de uso común) y otros de tales ingredientes activos farmacéuticamente descritos en la Farmacopea Europea, 3ª Edición y uno, dos o más de ellos en combinación.

El ingrediente farmacéutico activo puede, por ejemplo, seleccionarse de entre acebutolol HCl, fluoxetina HCl, paracetamol, valproato de sodio, ketoprofeno y metformina HCl.

El procedimiento de la presente invención también puede ser aplicable para producir gránulos y comprimidos a partir de material que comprende excipientes u otros ingredientes utilizables en, p. ej., la industria farmacéutica, tales como, por ejemplo, ácido L-aspártico, polvo de gluten de trigo, polvo de acacia, ácido algínico, alginato, almidón alfa, etilcelulosa, caseína, fructosa, levadura seca, gel de hidróxido de aluminio desecado, agar, xilitol, ácido cítrico, glicerina, gluconato de sodio, L-glutamina, arcilla, sodio croscarmeloso, Nymcel™, carboximetilcelulosa de sodio, crospovidona, silicato de calcio, polvo de canela, sodio celuloso-carmeloso cristalino, silicato de aluminio sintético, almidón de trigo, almidón de arroz, acetato de potasio, ftalato de acetato de celulosa, aminoacetato de dihidroxialuminio, 2,6-dibutil-4-metilfenol, dimetilpolisiloxano, ácido tartárico, potasio hidrogeno tartrato, hidróxido de magnesio, estearato de calcio, estearato de magnesio, laca purificada, sacarosa purificada, D-sorbitol, polvo de leche desnatada, talco, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, dextrina, tragacanto en polvo, lactato de calcio, lactosa, sacarosa, almidón de patata, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, glucosa, almidón parcialmente pregelatinizado, pululano, celulosa en polvo, pectina, polivinilpirrolidona, maltitol, maltosa, D-manitol, lactosa anhidra, hidrogenofosfato de calcio anhidro, fosfato de calcio anhidro, aluminometasilicato de magnesio, metilcelulosa, monoestearato de aluminio, monoestearato de glicerilo, monoestearato de sorbitano, carbono medicinal, almidón de maíz granular, ácido DL-málico y posiblemente otros de tales clasificados como excipientes en el documento de Arthur H. Kibbe: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Edición, y uno, dos o más de ellos en combinación.

El procedimiento de la presente invención puede ser aplicable para producir gránulos y comprimidos a partir de material que comprende desintegrantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, Nymcel™, carboximetilcelulosa de sodio, sodio croscarmeloso, celulosa tal como hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, almidón tal como carboximetil almidón de sodio, hidroxipropil almidón, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón de patata, almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado y otros clasificados como desintegradores en el documento de Arthur H. Kibbe: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Edición, y uno, dos o más de ellos en combinación.

El procedimiento de la presente invención puede ser aplicable para producir gránulos y comprimidos a partir de material que comprende aglutinantes tales como, por ejemplo, polímeros sintéticos tales como crospovidona, sacáridos tales como sacarosa, glucosa, lactosa y fructosa, alcoholes de azúcar tales como manitol, xilitol, maltitol, eritritol, sorbitol, polisacáridos hidrosolubles tales como celulosas tales como celulosa cristalina, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, hidroxipropilcelulosa y metilcelulosa, almidones, polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, compuestos inorgánicos tales como carbonato de calcio y otros clasificados como aglutinantes en el documento de Arthur H. Kibbe: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Edición, y uno, dos o más de ellos en combinación.

Ejemplos de agentes fluidizantes incluyen compuestos de silicio tales como dióxido de silicio hidrato, anhídrido silícico ligero y otros clasificados como agentes fluidizantes en el documento de Arthur H. Kibbe: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Edición, y uno, dos o más de ellos en combinación.

De acuerdo con otro aspecto de la descripción, proporcionamos una masa en gránulos, caracterizada porque la masa es apta para formar comprimidos y tiene buena fluidez y porque la masa comprende al menos el 10 % de al menos uno de los siguientes ingredientes farmacéuticos:

- acebutolol HCl,
- fluoxetina HCl,
- paracetamol,
- valproato de sodio,
- ketoprofeno y
- metformina HCl.

De acuerdo con otro aspecto de la descripción, proporcionamos un comprimido, caracterizado porque la resistencia a la tracción del comprimido es al menos 10 N y el comprimido es fabricado a partir de gránulos granulados por vía seca que comprenden al menos el 10 % (en peso) de al menos uno de los siguientes ingredientes farmacéuticos activos:

- acebutolol HCl,

- fluoxetina HCl,
- paracetamol,
- valproato de sodio,
- ketoprofeno, y
- 5 - metformina HCl.

De acuerdo con otro aspecto de la descripción, proporcionamos un comprimido formado por compresión de una masa en gránulos secos que comprende el 60 % o más (p. ej., el 70 % o el 80 % o más) de ingrediente farmacéutico activo seleccionado de entre paracetamol, metformina HCl, acebutolol HCl, y valproato de sodio. El

10 resto de la composición de la masa en gránulos secos puede, por ejemplo, ser uno o más desintegrantes seleccionados de entre almidón, celulosa y derivados de la celulosa. De acuerdo con otro aspecto de la descripción, proporcionamos un comprimido formado por compresión de una masa en gránulos secos que comprende (i) gránulos que comprenden el 80 % o más (p. ej., el 90 % o más, p. ej., el 100 %) de ingrediente farmacéutico activo seleccionado de entre paracetamol, metformina HCl, acebutolol HCl y valproato de sodio y (ii) gránulos que

15 comprenden uno o más desintegrantes seleccionados de entre almidón, celulosa y derivados de la celulosa. En cualquier caso, un lubricante puede combinarse opcionalmente con la masa en gránulos secos antes de comprimirla en comprimidos.

En algunos aspectos de la descripción, los comprimidos se desintegran en agua de temperatura aproximadamente

20 corporal, es decir 37 grados Celsius, en menos de 60 segundos. Para comprimidos de desintegración rápida, el API adecuadamente no excede del 95 % de la composición del comprimido y la composición contiene al menos el 2 % de desintegrante. Los comprimidos tienen adecuadamente una resistencia a la tracción de más de 40 N. En una realización los comprimidos pueden comprender xilitol en una cantidad del 90 % o menos.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En lo que viene a continuación, se ilustra la invención, pero de ningún modo limitada por referencia a los dibujos adjuntos, en los que

- 30 la Fig. 1a muestra un aparato de acuerdo con un aspecto no reivindicado de la descripción,
la Fig. 1b muestra un aparato ejemplar de acuerdo con una realización de la invención,
la Fig. 2a muestra el uso de compactador de rodillos de acuerdo con una realización de la invención,
la Fig. 2b muestra el uso de compactador de rodillos que produce gránulos tanto densos evitables (de acuerdo con la técnica anterior) como porosos deseables.
- 35 la Fig. 2c muestra un ejemplo de un gránulo producido por un procedimiento de la técnica anterior.
La Fig. 2d muestra un ejemplo de un gránulo de acuerdo con una realización de la invención.
La Fig. 2e muestra un otro ejemplo de gránulos de acuerdo con una realización de la invención,
la Fig. 2f muestra otro ejemplo más de gránulos de acuerdo con una realización de la invención,
la Fig. 2g ilustra un ejemplo acerca de la formación de masa granular de una realización de la presente invención,
- 40 la Fig. 2h muestra diagramas de distribución de tamaño de partículas de materiales mostrados en la figura 2g,
la Fig. 2i muestra imágenes de superficie de gránulos producidos usando diferentes fuerzas de compactación baja de acuerdo con realizaciones de la presente invención,
la Fig. 3 muestra un dispositivo de fraccionamiento de acuerdo con un aspecto no reivindicado de la descripción,
la Fig. 4 muestra un dispositivo de fraccionamiento ejemplar que contiene un dispositivo rotatorio adicional utilizable
- 45 de acuerdo con una realización de la invención,
la Fig. 5a y la Fig. 5b muestran dos componentes cilíndricos ejemplares alternativos que pueden usarse en el dispositivo de fraccionamiento mostrado en la figura 4,
la Fig. 5c muestra una chapa de acero perforada ejemplar que puede usarse como parte de un dispositivo rotatorio de acuerdo con una realización de la presente invención,
- 50 la Fig. 6 muestra una disposición de doble filtro ejemplar para permitir el funcionamiento continuo del sistema de una realización de la presente invención,
la Fig. 7 muestra una disposición ejemplar para monitorizar y ajustar las características de los gránulos aceptados en tiempo real,
la Fig. 8 muestra una disposición ejemplar para mezclar masas en gránulos a partir de sustancias compactadas por
- 55 separado, y
la Fig. 9 muestra un dispositivo ejemplar para determinar la fluidez de un polvo o masa en gránulos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LOS DIBUJOS

El aparato (100) (figuras 1a y 1b) de un aspecto de la descripción y una realización de la invención comprende un dispositivo de compactación que compacta material en polvo en gránulos y un dispositivo de fraccionamiento que fracciona al menos algunas partículas finas y/o gránulos pequeños de gránulos aceptables. En las figuras 1a y 1b se muestran dos alternativas diferentes para un dispositivo de fraccionamiento. El dispositivo de fraccionamiento (112) de la figura 1a (no reivindicado) se muestra en más detalle en la figura 3. El dispositivo de fraccionamiento (112) de la figura 1b se muestra en más detalle en la figura 4. El aparato mostrado en la fig. 1a y la fig. 1b comprende un contenedor de alimentación de material en bruto (101), dentro del cual es suministrado el material que ha de ser granulado. El contenedor de alimentación está conectado a un conducto transportador neumático (102), al que se pasa el material a través de una válvula alimentadora (103). Los tubos del sistema transportador neumático tienen un diámetro de aproximadamente 47 mm y su material puede ser, por ejemplo, algún material plástico adecuado, p. ej., polieteno. La válvula alimentadora puede ser una válvula denominada de charnela en forma de estrella. Una de tales válvulas es fabricada por el fabricante italiano de dispositivos farmacéuticos CO.RA™ (Lucca, Italia). En funcionamiento, el elemento de cierre de la válvula puede ser girado 180° alternativamente en cualquier dirección, por lo que puede evitarse la acumulación de la sustancia en polvo en el contenedor. También puede usarse otro equipo pensado para carga continua de sustancia en polvo, tal como alimentadores de compartimentos.

La presión del aire que fluye dentro del transportador (102) puede ajustarse para que sea más baja que la de los alrededores. Esto puede lograrse, por ejemplo, usando un ventilador de succión extractor (104). El ventilador de succión es de la marca BUSCH™ (Maulburg, Alemania) y modelo Mink MM 1202 AV. El ventilador puede hacerse funcionar, por ejemplo, a 1860 RPM. Puede suministrarse gas portador auxiliar a través de una conexión (105). El material suministrado desde el contenedor de alimentación es transportado a través del transportador (102) a un dispositivo de separación (106), donde las partículas rechazadas finas y la nueva alimentación procedente del contenedor (101) son separadas del gas portador. El ventilador puede estar provisto de filtros (mostrados en la figura 6) situados junto al dispositivo de separación. El dispositivo puede ser capaz de funcionamiento continuo. Uno de tales dispositivos es un ciclón. Después de la etapa de separación, el polvo separado cae dentro de un recipiente intermedio (107).

El contenedor (107) puede estar montado sobre células de carga (108) para medir el peso del material. El recipiente intermedio (107) está provisto de una válvula (109) que puede ser del mismo tipo que la válvula de contenedor de alimentación (103). Desde el recipiente intermedio (107), el polvo es transferido a un dispositivo de compactación, p. ej., el compactador de rodillos (110) para producir una cinta de material compactado que después se pasa a un tamiz de trituración de copos (111) donde se crean los gránulos triturando la cinta. En el contexto de esta invención, la compactación se considera como la etapa del proceso que produce gránulos que han de ser fraccionados, independientemente de si se usa un tamiz o dispositivo de molienda separado (111) o no. La fuerza de compactación del compactador (110) puede ajustarse, p. ej., alterando la velocidad de alimentación de la sustancia en polvo, la velocidad de rotación de los rodillos del compactador de rodillos, la presión aplicada a los rodillos del dispositivo compactador y/o el grosor de la cinta resultante. La fuerza de compactación aplicada por el compactador puede ajustarse a un nivel bajo para lograr las propiedades deseadas de la masa compactada, p. ej., la porosidad de los gránulos resultantes y/o la proporción de partículas finas y/o gránulos pequeños. El compactador y el tamiz de trituración de copos son dispositivos bien conocidos por una persona experta en la materia. Después de pasar por los dispositivos de compactación y trituración de copos, el material está parcialmente en forma de gránulos, pero parte del material todavía estará en forma de partículas finas y/o gránulos pequeños. El tamaño máximo de los gránulos así como el tamaño medio de los gránulos puede verse afectado, por ejemplo, por el tamaño de malla del tamiz de trituración de copos. Cabe destacar, sin embargo, que el tamaño de un gránulo puede aumentar como resultado de la aglomeración en las etapas de fraccionamiento y/o transporte del proceso.

En algunas realizaciones (no mostradas en la figura), el aparato (100) puede comprender más de un dispositivo de compactación, p. ej., el compactador de rodillos, para mejorar, p. ej., la capacidad y/o las capacidades de proceso continuo del aparato. Los dispositivos de compactación pueden requerir algunas interrupciones de servicio periódicas, p. ej., para limpieza. El aparato (100) puede seguir funcionando aunque uno de los dispositivos de compactación esté siendo revisado.

El producto de las etapas anteriores que contiene partículas finas y gránulos porosos y que puede estar cargado estáticamente (p. ej., por triboelectrificación) es transportado a una cámara de fraccionamiento (112). Puede haber una o dos válvulas, p. ej., de charnela en forma de estrella entre el dispositivo de compactación y el dispositivo de

fraccionamiento para controlar el flujo de material compactado al dispositivo de fraccionamiento. El dispositivo de fraccionamiento divide la masa en gránulos en una fracción aceptada y una fracción rechazada basándose en cómo las diferentes partículas de la masa se ven afectadas por la corriente de gas portador que fluye en el dispositivo de fraccionamiento. La fracción rechazada pasa con la corriente de gas portador suministrada al transportador de alimentación (102), para reproceso, y la fracción aceptada es conducida a un contenedor de producto (113). Por este medio los gránulos de producto son tratados cuidadosamente y un volumen relativamente grande de material que comprende en su mayor parte partículas finas y/o gránulos pequeños es retirado de la masa.

El funcionamiento de la cámara de fraccionamiento (112) se describe en más detalle con referencia a las Figuras 3-6. Existen muchos dispositivos de fraccionamiento alternativos posibles.

En el aspecto de la descripción y la realización de la invención mostrados en la Figura 1a y la Figura 1b, células de carga (108) están instaladas en el contenedor (107). Tales sensores y otra instrumentación también pueden estar dispuestos en otros contenedores y componentes del sistema. No toda la instrumentación posible se muestra en las figuras. Por ejemplo, el transportador neumático, de ser necesario, puede estar provisto de al menos un sensor de diferencia de presión (114), cuya información puede usarse para controlar el funcionamiento del aparato.

La presente invención también puede llevarse a cabo como un proceso por lotes donde la fracción de rechazo no es devuelta inmediatamente al sistema usando el transportador (102), sino suministrada a un contenedor de material de rechazo. Tal sistema no se describe en detalle, pero su construcción y uso resultarán evidentes inmediatamente para los expertos en la materia.

El aparato puede ser automatizado transfiriendo la información recibida de los diversos sensores, p. ej., los sensores de diferencia de presión (114), las células de carga (108) y las válvulas (103) así como la información respecto a la velocidad de rotación y las cargas de los motores a una unidad de control y aplicando lógica de control apropiada y circuitos de control de una manera conocida por una persona experta en la materia. El control de la fuerza de compactación del dispositivo de compactación, p. ej., el compactador de rodillos es particularmente útil, ya que la estructura de gránulo así como la proporción de partículas finas y/o gránulos pequeños se ve afectada significativamente por la fuerza de compactación usada. La fuerza de compactación depende de varios parámetros, tales como la velocidad de rotación de los rodillos y la velocidad de alimentación de la sustancia en polvo. Por ejemplo, cuanto más alta es la velocidad de alimentación de la sustancia en polvo para una velocidad de rotación de rodillo dada, más alta será la fuerza de compactación.

El material del transportador (102) puede ser, p. ej., PVC, p. ej., FDA PVC. Diversos componentes del sistema pueden ser conectados entre sí con cables eléctricos con fines de puesta a tierra. Adecuadamente, el sistema entero está puesto a tierra.

En la figura 2a el compactador de rodillos (200) compacta la masa (203) que contiene material en bruto y opcionalmente partículas recicladas desde el dispositivo de fraccionamiento en una cinta (204), (205), (206) usando rodillos (201), (202) que aplican fuerza mecánica a la masa que ha de ser compactada. Dependiendo de la fuerza de compactación aplicada a la masa y el grosor de la cinta, la cantidad de masa que se compacta en gránulos (204), (205) varía. La masa restante (206) puede seguir siendo gránulos pequeños y/o partículas finas, por ejemplo en el medio de la cinta. Los gránulos pequeños y/o las partículas finas pueden no ser capaces de formar gránulos aceptables solos. Sin embargo, la presencia de tal masa puede tener un papel de contribución positiva a la formación de gránulos aceptables en las etapas de fraccionamiento y/o transporte del proceso, p. ej., a través de triboelectrificación y fuerzas electrostáticas. Dependiendo del material de alimentación y los parámetros de compactación, tal grosor de la cinta, la proporción de partículas finas y/o gránulos pequeños puede variar.

Una manera conveniente de ajustar los parámetros de funcionamiento del sistema es establecer la fuerza de compactación del compactador de rodillos en el mínimo que produce al menos algunos gránulos y establecer la velocidad de rotación (véase la descripción relacionada con la figura 4) del dispositivo de fraccionamiento en el máximo disponible (p. ej., aproximadamente 100 RPM) en el dispositivo de marca ROTAB™ (Warren, MI, EE.UU.) y modelo 400EC/200 y después ajustar el caudal de gas portador de modo que los gránulos aceptables con características de flujo deseadas empiecen a fluir fuera del sistema. Demasiado poco flujo de gas en el dispositivo de fraccionamiento hace que la proporción de partículas finas y/o gránulos pequeños aumente en la masa de gránulos aceptados mientras que el uso de un flujo de gas demasiado alto hace que una gran proporción de gránulos aceptables sean reprocesados innecesariamente. La configuración del flujo de gas óptimo puede hacerse manual o automáticamente, por ejemplo, usando medición de flujo en tiempo real de los gránulos aceptados y las

características de esos gránulos. En la figura 7 se muestra una de tales disposiciones de medición.

La figura 2b ilustra un ejemplo de la creación de gránulos densos no deseados y/o gránulos que tienen puentes sólidos (210), (211) cuando se usa una fuerza de compactación alta como en la técnica anterior. Cuantos más gránulos densos hay en la masa, más baja puede ser la calidad de la masa para formación de comprimidos. Aunque las características de flujo de la masa que resulta de usar fuerzas de compactación altas de la técnica anterior (o compactación repetida con fuerzas más bajas) pueden ser aceptables incluso sin fraccionamiento, la compresibilidad y/o la aptitud para formar comprimidos de la masa con algunos materiales pueden ser significativamente más bajas, o algunas otras características del comprimido tales como el tiempo de desintegración pueden no ser deseables. Por otra parte, puede observarse que el calentamiento significativo del material en la etapa de compactación del proceso de granulación de la técnica anterior conduce, por ejemplo, a la formación de puentes sólidos a través de cristalización y/o degradación de componentes de los gránulos o características no deseables de la masa en gránulos. Aún más, el uso de fuerza de compactación alta normalmente reduce la proporción de gránulos pequeños y/o partículas finas (206) en la masa en gránulos resultante. Un porcentaje demasiado bajo de tales gránulos pequeños y/o partículas finas en las etapas de fraccionamiento y/o transporte del proceso puede afectar negativamente a la calidad de los gránulos aceptados resultantes.

La figura 2c muestra una foto de microscopio electrónico de barrido (SEM) de un gránulo de almidón de maíz denso ejemplar que se produce usando fuerza de compactación alta (p. ej., más de 80 kN usando el compactador de rodillos Hosokawa Bepex Pharmapaktor L200/50P) para almidón de maíz (CERESTAR™ código de producto C*Gel 03401, número de lote SB4944) típico de los procedimientos de granulación por vía seca de la técnica anterior.

La figura 2d muestra una foto de un gránulo de almidón poroso ejemplar del mismo almidón que se produce usando fuerza de compactación baja (en este caso, 30-35 kN usando el mismo compactador de rodillos Hosokawa) y el posterior fraccionamiento usando corriente de gas de acuerdo con una realización de la presente invención. Para diferentes materiales, la "fuerza de compactación baja" que produce gránulos porosos y la "fuerza de compactación alta" que produce una cantidad inaceptable de gránulos densos y/o gránulos con puentes sólidos puede variar. Hemos observado que la superficie del gránulo de la Figura 2c es menos porosa (es decir, más densa) que el gránulo de la Figura 2d. Hay más espacio libre (es decir, poros) entre las partículas individuales en el gránulo poroso de la Figura 2d que en el gránulo denso de la Figura 2c. También parece haber mayor proporción de partículas adheridas sin apretar en la superficie del gránulo poroso de la figura 2d que en el gránulo denso de la figura 2d. Además, el gránulo de la Figura 2c tiene más bordes que el gránulo de la figura 2d. La forma redonda del gránulo poroso puede contribuir a las buenas características de flujo de la masa en gránulos que contiene tales gránulos. Los poros entre partículas en la superficie del gránulo poroso como se muestra en la figura 2d pueden mejorar la compresibilidad del gránulo.

La figura 2e muestra otra realización de gránulos de la presente descripción. La imagen (250) muestra una pluralidad de 100 % de gránulos de paracetamol (251) producidos por el aparato de una realización de la invención. Se usó una fuerza de compactación de 60 kN en el proceso de granulación. De acuerdo con nuestra observación, el paracetamol puede ser granulado usando fuerzas de compactación más altas que la mayoría de los demás materiales. A menos que se especifique de otro modo, el dispositivo de fraccionamiento usado en el proceso de este y los siguientes ejemplos es similar al descrito en las figuras 4 y 5c. El tamaño típico de un gránulo (251) en este ejemplo es entre 500 y 1000 μm . La imagen (252) muestra una foto ampliada de la superficie de uno de tales gránulos. Puede observarse de la imagen (252) que la superficie compactada (254) del gránulo está cubierta en su mayor parte por gránulos pequeños (255) (p. ej., en el intervalo de aproximadamente 5 μm - 50 μm). Tales gránulos pequeños individuales (257) también se muestran en la imagen (256). Los gránulos pequeños (255) están adheridos relativamente sin apretar al gránulo (251) formando una superficie porosa para el gránulo. Así, aunque la fuerza de compactación usada fue más alta que con los materiales típicos, puede observarse visualmente que la superficie de los gránulos resultantes es porosa. Los inventores contemplan que los gránulos pequeños y/o las partículas finas pueden haberse adherido a los gránulos más grandes por medio de fuerzas electrostáticas creadas, p. ej., por triboelectrificación durante la etapa de fraccionamiento del proceso. Los inventores contemplan además que la superficie porosa lograda por medio de gránulos pequeños adheridos sin apretar en la superficie del gránulo aceptado puede tener una contribución positiva significativa a las propiedades de flujo y aptitud para formar comprimidos de la masa en gránulos.

La figura 2f muestra otra realización más de gránulos de la presente descripción. La imagen (260) muestra una pluralidad de gránulos de excipiente (261) que comprenden el 70 % de celulosa microcristalina y el 30 % de

almidón de maíz. Se usó una fuerza de compactación de 16 kN en el proceso de granulación. El tamaño típico de un gránulo (261) en este ejemplo es entre 500 y 1000 μm . La imagen (262) muestra una foto ampliada de la superficie de uno de tales gránulos. Puede observarse de la imagen (262) que la superficie compactada del gránulo está cubierta por gránulos pequeños y/o partículas finas (263) (p. ej., en el intervalo de aproximadamente 5 μm - 100 μm). Tales gránulos pequeños individuales (265) y partículas finas individuales (266) también se muestran en la imagen (264). Los gránulos pequeños (265) y las partículas finas (266) están adheridos relativamente sin apretar al gránulo (261) formando una superficie porosa para el gránulo. La proporción de gránulos pequeños (en este ejemplo, gránulos menores de 106 μm) fue aproximadamente el 20 %. Se observó que la fluidez de la masa era excelente.

La figura 2g ilustra la formación de gránulos a partir de material en bruto que comprende 50 % de celulosa microcristalina y 50 % de almidón de maíz. La imagen (270) muestra una imagen SEM de material en bruto sin procesar. La imagen (271) muestra una imagen SEM de masa granular compactada pero aún no fraccionada. Se usó una fuerza de compactación de 25 kN en el experimento. La imagen (272) muestra una imagen SEM de la masa granular aceptada por el dispositivo de fraccionamiento de una realización de la presente invención. La ampliación de las imágenes (270) y (271) es esencialmente similar y la imagen (272) tiene una ampliación de 0,1x en comparación con las imágenes (270) y (271). La imagen (270) prácticamente no muestra gránulos. En la imagen (271), se llama la atención hacia el tamaño relativamente pequeño de los gránulos producidos en la etapa de compactación. Los gránulos en la masa compactada (271) creada por el compactador de rodillos y el triturador de copos ((110) y (111) en las figuras 1a y 1b) son generalmente menores de 500 μm mientras que la mayoría de los gránulos (272) aceptados por el dispositivo de fraccionamiento (véase la figura 4) son mayores de 500 μm . Esta observación sorprendente hace que los inventores crean que pueden crearse nuevos gránulos aceptables y/o los gránulos pueden aglomerarse aún más durante la fase de fraccionamiento del procedimiento de una realización de la presente invención.

La figura 2h muestra gráficos de distribución de tamaño de partículas de los materiales representados en las imágenes (271) y (272) de la figura 2g. De acuerdo con los datos de certificación de producto de los materiales en bruto usados, la distribución de tamaño de las partículas del material en bruto (no mostrada en las figuras) es tal que prácticamente todas las partículas de la masa son menores de 106 μm . Cuando la masa es compactada, la proporción de gránulos de tamaño aceptable aumenta ligeramente como se muestra en la imagen (280) pero la mayoría (aproximadamente el 73 %) de las partículas todavía son menores de 106 μm . La imagen (281) muestra que después del fraccionamiento, la proporción de gránulos mayores de 106 μm aumenta significativamente. La fracción aceptada todavía contiene aproximadamente el 10 % de gránulos pequeños y/o partículas finas menores de 106 μm . A pesar de la proporción relativamente grande de gránulos pequeños y/o partículas finas, la masa presenta excelente fluidez. La proporción total de gránulos aceptados de la masa compactada en la etapa de fraccionamiento fue aproximadamente el 10 %. Así, aproximadamente el 90 % de la masa fue rechazada por el dispositivo de fraccionamiento.

La figura 2i muestra imágenes SEM de superficies de gránulos fabricados usando realizaciones de la presente invención. Se han usado diferentes fuerzas de compactación en el proceso de granulación. El material mostrado comprende el 50 % de celulosa microcristalina y el 50 % de almidón de maíz. Las imágenes (290), (291), (292) representan gránulos producidos usando fuerza de compactación de 25 kN, 40 kN y 60 kN, respectivamente. Se llama la atención hacia la porosidad superficial decreciente cuando se aumenta la fuerza de compactación. Numerosos poros son fácilmente detectables en los gránulos de las imágenes (290) y (291), mientras que existen grandes áreas densas en el gránulo de la imagen (292). La falta de poros en la superficie del gránulo puede deteriorar al menos algunas de las propiedades de la masa granular, p. ej., la fluidez de la masa, la aptitud para formar comprimidos de la masa y/o el tiempo de desintegración del comprimido resultante. Por lo tanto, se sugiere que la fuerza de compactación óptima para producir gránulos a partir de este material en bruto sea probablemente inferior a 60 kN. Aunque las imágenes SEM (290), (291) no muestran diferencias significativas en la estructura de la superficie del gránulo, la masa granular producida usando fuerza de compactación de 25 kN forma comprimidos con resistencia a la tracción más alta y tiempo de desintegración más rápido que la masa producida con fuerza de compactación de 40 kN.

La figura 3 muestra un dispositivo de fraccionamiento de la descripción (no reivindicado) para retirar las partículas finas y/o los gránulos pequeños de la masa en gránulos (303) producida por el compactador. El dispositivo tiene una cámara (300) que contiene aberturas para diferentes propósitos. El material de entrada (301) procedente del

compactador y el triturador de copos es suministrado a través de una o múltiples aberturas (302). La gravedad hace que el material (305) fluya hacia abajo hacia la abertura (304) a través de la cual la masa en gránulos aceptada (306) fluye fuera del sistema a un contenedor. De la misma abertura (304), el gas portador (aire) (307) fluye dentro del sistema. El gas puede fluir dentro del sistema también desde alguna otra abertura que está colocada de modo
5 que se logra el efecto de retirar la partícula fina y/o los gránulos pequeños deseados del flujo de gas portador. El gas portador fluye en una dirección que es diferente del (contracorriente al) flujo de gránulos aceptados. Los gránulos aceptados caen fuera del dispositivo de fraccionamiento a través del tubo (304) por efecto de gravitación. Mientras que los gránulos están moviéndose en el dispositivo de fraccionamiento (300), las partículas finas y/o los gránulos pequeños pueden aglomerarse con otros gránulos, haciendo de ese modo que los gránulos crezcan más. Las
10 partículas finas y/o los gránulos pequeños (308) son transportados fuera del dispositivo de fraccionamiento por el flujo de gas portador (309) a través de la abertura (310). Puede haber múltiples aberturas para los gránulos aceptados así como para las partículas finas y/o los gránulos pequeños rechazados.

La figura 4 ilustra un ejemplo de un dispositivo de fraccionamiento mejorado. En la figura, los componentes y las
15 estructuras que se encuentran dentro del dispositivo están dibujadas usando líneas de puntos. El dispositivo (400) comprende una cámara de fraccionamiento y, montado dentro de la cámara, un cilindro (o dispositivo en forma de cono, no ilustrado) de extremos abiertos (401) soportado de manera rotatoria en rodillos (410). La velocidad de rotación del cilindro puede ajustarse para que sea, por ejemplo, la máxima disponible en el dispositivo de marca ROTAB™ (Warren, MI, EE.UU.) y modelo 400EC/200. La camisa del cilindro o el cono puede estar perforada. No
20 existen restricciones con respecto al número y la forma de las posibles aberturas o sus bordes salvo que las aberturas deberían estar construidas de modo que el gas (aire) junto con las partículas finas arrastradas pueda salir del cilindro a través de ellas. Las aberturas pueden ser, por ejemplo, redondas, ovaladas o ranuras. En una realización, las aberturas son redondas y han sido cortadas usando técnicas de corte por láser. En una realización, el diámetro de las aberturas redondas es 1,5 mm. Un motor de accionamiento (402) está dispuesto para hacer rotar
25 el cilindro a una velocidad adecuada, p. ej., a 100 RPM. Una estructura espiral (403) está provista dentro del cilindro para transportar el material sólido desde el extremo de alimentación (411) hasta la salida (404) a medida que el cilindro rota. En lugar de una espiral, diversos tipos de aletas u otras estructuras pueden estar provistas internamente dentro del cilindro para obtener el movimiento del material compactado, y su interacción con la corriente de gas. El ángulo de inclinación del cilindro puede ajustarse según sea necesario, por ejemplo, cambiando
30 la posición del dispositivo de fraccionamiento entero (400) en su estructura de suspensión (413), (414).

El polvo (405) que sale del dispositivo de compactación cae a través de una conexión de carga (412) al extremo de alimentación (411) del cilindro y es transportado por la espiral (403) hacia un tubo de salida (404). El gas portador (406) que fluye a través de la salida (404) se mueve en la dirección opuesta a los gránulos aceptados (407). Los
35 gránulos aceptables pasan dentro del cilindro (401), y caen a través de la salida (404) a un contenedor de producto (no mostrado) por efecto de gravitación. Las partículas finas y/o los gránulos pequeños inaceptables que pueden estar acompañando a los gránulos aceptables al tubo (404) generalmente son vueltos a transportar desde el tubo (404) hasta el cilindro (401) por la corriente de gas (406). En el presente dispositivo, la salida (404) es un tubo que apunta hacia abajo cuya longitud es 70 mm y su diámetro es 40 mm. La fracción rechazada de partículas finas y/o
40 gránulos pequeños (408) junto con la corriente de gas portador fluye al transportador de alimentación (véase (102) en la figura 1), a través de la conexión (409) para su reproceso. Los gránulos pueden aumentar de tamaño en el dispositivo de fraccionamiento (400) (o (300) en la figura 3). Esta aglomeración puede estar causada, p. ej., por triboelectrificación y fuerzas electrostáticas.

45 Puede influirse en las propiedades de la fracción aceptada, p. ej., cambiando la velocidad de rotación del cilindro, el ángulo de inclinación del cilindro, el paso de la espiral, y el tamaño, el número y la ubicación y la forma de las aberturas en el cilindro así como variando el caudal del gas portador.

Las figuras 5a y 5b muestran dos formas diferentes del dispositivo en forma de cilindro que se encuentra dentro del
50 dispositivo de fraccionamiento (véase (400) en la figura 4). Un cilindro (500) tiene aberturas (501) que en la figura 5a están situadas por toda la camisa del cilindro mientras que en la figura 5b sólo hay aberturas en un extremo del cilindro. El material de entrada (502) que contiene tanto gránulos como partículas finas es suministrado al cilindro rotatorio desde un extremo del cilindro. El movimiento rotatorio (503) del cilindro (500) y la espiral (véase (403) en la figura 4) dentro del cilindro empujan el material de entrada hacia el otro extremo del cilindro. Mientras que el
55 material se está moviendo en el cilindro, el flujo de gas portador (504) separa los gránulos aceptables de las partículas finas y/o los gránulos pequeños rechazados (505) que son transportados fuera del cilindro a través de las

aberturas (501) con el flujo de gas portador. Los gránulos aceptados (506) finalmente son expulsados del cilindro por la estructura espiral que se encuentra dentro del cilindro.

En la realización mostrada, el dispositivo rotatorio es un cilindro de diámetro de 190 mm y longitud de 516 mm y comprende aberturas que tienen cada una un diámetro de 1,5 mm y las aberturas se encuentran, por término medio, a 6 mm unas de otras. La corriente de aire que entra en el dispositivo de fraccionamiento a través de la abertura (404) (figura 4) es conducida asimismo fuera de la cámara de fraccionamiento para reproceso a través de una abertura ((409) en la figura 4) de 50 mm de diámetro. Dentro del cilindro hay una estructura de guiado en forma de tornillo que avanza 80 mm por revolución hacia la abertura de material aceptado (506). La altura de la estructura de guiado es 25 milímetros. La figura 5c muestra un dibujo de una chapa de acero inoxidable perforada ejemplar que puede usarse para construir un cilindro adecuado. El grosor de la chapa es aproximadamente 0,8 mm. El dispositivo ROTAB™ descrito anteriormente ha sido modificado cambiando el cilindro por uno ensamblado a partir de la chapa de acero de la figura 5c y la cámara de fraccionamiento ha sido cambiada por una que tiene la forma similar a una mostrada en (400) de la Figura 4.

Aunque los dispositivos mostrados en las Figuras 5a y 5b son de extremos abiertos y en forma de cilindro, y el movimiento implicado es un movimiento rotatorio, también pueden usarse dispositivos transportadores de otras formas y que utilizan otros tipos de movimientos para transportar la masa en la corriente de aire de fraccionamiento.

El dispositivo puede ser adaptado opcionalmente para mejorar sus capacidades de proceso continuo. Una de tales adaptaciones se describe en la figura 6 donde se ilustra un conjunto de doble filtro. La mayoría de las partículas finas y/o los gránulos pequeños es separada del gas portador, p. ej., aire, en el ciclón (602) (véase también (106) en la figura 1a o 1b), pero algunas partículas finas y/o gránulos pequeños puede ser aspirados fuera del ciclón con el gas portador. Puede ser necesario filtrar esas partículas antes de que el gas portador salga del sistema. Los filtros (607a), (607b) recogen las partículas finas y/o los gránulos pequeños hasta que el filtro es limpiado. Un filtro (607a), (607b) puede estar activo mientras que el otro está siendo limpiado, p. ej., haciéndolo vibrar. Las válvulas (605), (612) pueden usarse para guiar el flujo de gas a través del filtro activo y para aislar el filtro que está siendo limpiado de la corriente de gas. El polvo que resulta de la limpieza del filtro cae debajo del filtro y asimismo a un tubo (609a), (609b) cuando la válvula (608a), (608b) se abre respectivamente. En el otro extremo del tubo, puede haber una válvula inferior (610a), (610b) que se abre después de que la válvula superior (608a), (608b) se ha cerrado. La apertura de la válvula inferior hace que el polvo vuelva a caer en la circulación para reproceso. Esta disposición hace posible limpiar uno de los filtros mientras el aparato está en funcionamiento y la operación de limpieza no tiene como resultado choques de presión no deseables de gas portador en el aparato.

El aparato también puede estar equipado opcionalmente, por ejemplo, con sensores que miden el tamaño de los gránulos aceptados en tiempo real. Tal disposición se muestra en la figura 7. Los gránulos aceptados salen del dispositivo de fraccionamiento (700) a través del tubo (701). Dispositivos emisores de luz (702) así como sensores sensibles a la luz (703) han sido instalados en el tubo para observar el tamaño de los gránulos aceptados que pasan. Basándose en la información creada por los sensores, la lógica de control del sistema puede ajustar los parámetros de funcionamiento del aparato. Uno de tales parámetros ajustables puede ser, por ejemplo, el tamaño de los gránulos producidos por el tamiz de trituración de copos (704). Otro de tales parámetros ajustables puede ser el caudal de gas del sistema.

La figura 8 ilustra una disposición opcional ejemplar para granular polvos por separado y después mezclar los gránulos entre sí. Las propiedades, p. ej., el tiempo de desintegración, del producto final, p. ej., el comprimido, pueden verse afectadas granulando los componentes de una formulación en múltiples procesos de granulación frente a juntos en un proceso.

Cada uno de los sistemas de granulación (801), (802) produce gránulos a partir de diferentes sustancias (o a partir de la misma sustancia pero con diferentes parámetros de granulación tales como la fuerza de compactación y el tamaño de los gránulos aceptados). Cada sistema tiene sus propios medios (811), (812) de ajuste de los parámetros de granulación. Los gránulos aceptados de cada sistema de granulación son conducidos a través de un transportador (803), (804) a un dispositivo mezclador de gránulos que tiene medios (806), (807) para controlar la cantidad de cada uno de los gránulos en la mezcla final. El dispositivo mezclador también puede tener medios mezcladores de gránulos (808) para mezclar los gránulos entre sí antes de que la masa en gránulos fluya al contenedor de producto final (810) o directamente a una máquina de formación de comprimidos (no mostrada). El

transportador (803), (804) de la figura 8 es un tubo que conduce al dispositivo mezclador, pero el transportador también puede conducir los gránulos a un contenedor de almacenamiento intermedio desde el cual la masa puede transportarse al dispositivo mezclador.

- 5 La figura 9 ilustra un dispositivo sencillo para medir la fluidez del polvo o la masa en gránulos. Se usan dispositivos de diferentes tamaños para determinar diferentes grados de fluidez. El grado de fluidez puede ser suficiente, bueno, muy bueno o excelente.

El dispositivo para determinar la suficiente fluidez tiene un cono de superficie de plástico lisa (900) con una altura
10 (901) de 45 milímetros y con ángulo de cono (902) de aproximadamente 59 grados y una abertura redonda (903) cuyo diámetro es 12 milímetros. La longitud del tubo (904) es 23 mm. En un procedimiento de prueba de fluidez, el cono es llenado con polvo o masa en gránulos mientras que la abertura redonda (903) se mantiene cerrada. Se abre la abertura, se golpea ligeramente el cono para iniciar el flujo y se observa el flujo del polvo a través de la abertura por simple gravitación. Durante la prueba no se permite agitación adicional u otro tipo de movimiento del cono. El
15 material pasa la prueba de fluidez si el cono se vacía sustancialmente. "Sustancial" significa aquí que al menos el 85 %, el 90 % o el 95 % del polvo sale del cono.

El dispositivo para determinar buena fluidez usando el procedimiento de prueba explicado anteriormente tiene un cono de superficie de vidrio lisa (900) con una altura (901) de 50 milímetros y con diámetro de cono (905) de 70
20 mm y una abertura redonda (903) cuyo diámetro es 7 milímetros. La longitud del tubo (904) es 70 mm.

El dispositivo para determinar muy buena fluidez tiene un cono de superficie de plástico lisa (900) con una altura (901) de 35 milímetros y con diámetro de cono (905) de 48 mm y una abertura redonda (903) cuyo diámetro es 4
25 milímetros. La longitud del tubo (904) es 50 mm.

El dispositivo para determinar excelente fluidez tiene un cono de superficie de plástico lisa (900) con una altura (901) de 40 milímetros y con diámetro de cono (905) de 55 mm y una abertura redonda (903) cuyo diámetro es 3
30 milímetros. La longitud del tubo (904) es 60 mm.

Usando la realización anteriormente mencionada u otras realizaciones de la presente invención, es posible producir gránulos que tienen una o múltiples de algunas características generales deseables, p. ej., buena fluidez, buena compresibilidad, buena aptitud para formar comprimidos, rápido tiempo de desintegración de un comprimido y alta carga de fármaco. Hemos observado que esas características son aplicables a muchos API y excipientes. Así, algunas partes que potencialmente requieren mucho tiempo y son caras del proceso de diseño de formulación de
35 fármaco de la técnica anterior pueden evitarse con muchos API. Las realizaciones mostradas también son relativamente económicas de construir y usar. Por ejemplo, es posible construir una disposición que sea capaz de producir varios kilogramos o decenas de kilogramos de gránulos por hora. El proceso también es relativamente sencillo y fácil de controlar en comparación, p. ej., con los procedimientos de granulación por vía húmeda de la técnica anterior. En las realizaciones mostradas, existen pocos parámetros que puedan tener que ser ajustados.

40 Los valores porcentuales (%) dados en este documento son en peso a menos que se indique otra cosa.

Los valores medios son valores medios geométricos a menos que se indique otra cosa.

- 45 Los ejemplos que figuran a continuación describen características de algunos gránulos y comprimidos típicos alcanzables usando las realizaciones de la presente invención.

EJEMPLOS

50 Para observar las características de la masa en gránulos de diversas realizaciones de la invención y su aptitud para formar comprimidos, se ha llevado a cabo una serie de pruebas. En todas las pruebas, se ha usado el procedimiento y aparato descrito en este documento (p. ej., la figura 1b y la figura 4). El caudal de gas del aparato fue ajustado de modo que el efecto de fraccionamiento del flujo de gas tuvo como resultado una masa en gránulos que tenía buena, muy buena o excelente fluidez. El caudal de gas en las pruebas se logró haciendo funcionar el ventilador de succión
55 (BUSCH™ Mink MM 1202 AV) del sistema a una velocidad predeterminada de aproximadamente 1860 RPM. Con algunos materiales, la velocidad fue alterada respecto al valor predeterminado para lograr la calidad deseada de la masa en gránulos. La fuerza de compactación del compactador de rodillos fue ajustada para producir gránulos con características óptimas de formación de comprimidos. La fuerza usada fue registrada como kilonewtons según indica

el compactador de rodillos HOSOKAWA Bepex Pharmapaktor L200/50P) usado en las pruebas. El diámetro de los rodillos del compactador es 200 mm y la anchura de trabajo de los rodillos es 50 mm. El grosor de la cinta producida por el compactador es aproximadamente 4 mm. La velocidad de rotación de los rodillos es normalmente entre 10 y 12 RPM. La velocidad de rotación exacta es ajustada por el compactador de rodillos para lograr la fuerza de compactación deseada. El tamaño de malla predeterminado del tamiz de trituración de copos es 1,00 mm. En algunos experimentos, el tamaño de malla del tamiz de trituración de copos fue alterado respecto al valor predeterminado.

A menos que se especifique de otro modo, un dispositivo rotatorio como se muestra en la figura 4 que funciona a aproximadamente 100 RPM fue usado como el medio de fraccionamiento del aparato de las pruebas. El tamaño predeterminado de las aberturas en el cilindro de los medios rotatorios fue 1,5 mm.

En todas las pruebas de formación de comprimidos, se añadió como lubricante el 0,25 % de estearato de magnesio a la masa en gránulos antes de la formación de comprimidos.

Se estimó que el almidón de maíz usado en las pruebas tenía tamaño de partículas entre 5 y 30 micrómetros.

La resistencia a la tracción de los comprimidos se ha medido usando un dispositivo de medición de marca MECMESIN™ (Mecmesin Limited, West Sussex, RU) y modelo BFG200N.

La distribución de tamaño de partículas de la masa en gránulos fue medida usando pila de cribas. En las mediciones, la pila de cuatro cribas fue agitada durante 5 minutos usando un Electromagnetic Sieve Shaker (fabricante: C.I.S.A Cedaceria Industrial, S.L, modelo: RP 08) con configuración de potencia 6. Los tamaños de abertura de las cribas usadas fueron 850 µm, 500 µm, 250µm y 106 µm.

EJEMPLO DE FORMACIÓN DE COMPRIMIDOS 1 - 90 % Acebutolol HCl

Fue mezclada na masa en polvo de 5,0 kg que tiene 90 % de polvo de acebutolol HCl (tamaño medio de partícula 27 micrómetros) y 10 % de almidón. Se usó fuerza de compactación de 40 kN para compactar la masa en gránulos que tienen tamaño medio de 877 micrómetros y desviación estándar de 1,421 después del fraccionamiento. La densidad aparente suelta de la masa resultante fue 0,68 g/ml y la masa tenía buena fluidez. Fueron creados comprimidos redondos de 10 mm de diámetro y 500 mg de peso usando fuerza de formación de comprimidos de 6-8 kN. La resistencia promedio a la tracción del comprimido fue 80 N (N=10). Se observó que el tiempo de desintegración del comprimido era aproximadamente 6,5 minutos en agua de temperatura aproximadamente corporal.

EJEMPLO DE FORMACIÓN DE COMPRIMIDOS 2 - 20 % Fluoxetina HCl

Fue mezclada una masa en polvo que tiene 20 % (2,24 kg) de Fluoxetina HCl (Fabricante: SIFAVITOR SpA, Casaletto Lodigiano. Italia. Nº de lote. 2700/01/06), 64 % (7,168 kg) de celulosa microcristalina (EMCOCEL Nº CAS 9004-34-6, lote 5S3682) y 16 % (1,792 kg) de almidón de maíz (CERESTAR Nº Mat. 03401 lote 01015757). Se usó fuerza de compactación de 35 kN para compactar la masa en gránulos que tienen tamaño medio de 461 micrómetros y desviación estándar de 2,358 después del fraccionamiento. El tamaño de malla del tamiz de trituración de copos se estableció en 1,25 mm. La densidad aparente suelta de la masa resultante fue 0,595 g/ml y la masa tenía buena fluidez. Fueron creados comprimidos redondos de 6 mm de diámetro y 112 mg de peso promedio (N=10, desviación estándar=1,89 %) usando fuerza de formación de comprimidos máxima que no produjo decapado. La resistencia promedio a la tracción del comprimido fue 44 N (N=10, desviación estándar=11,17 %). Se observó que el tiempo de desintegración del comprimido era aproximadamente 10 segundos en agua de temperatura aproximadamente corporal.

EJEMPLO DE FORMACIÓN DE COMPRIMIDOS 3 - 60 % Paracetamol

Fue mezclada una masa en polvo de aproximadamente 4,0 kg que tiene 60% de polvo fino de paracetamol (Fabricante: Mallinckrodt Inc. - Raleigh (EE.UU.) - Lote 7845906C563, 59 % de partículas menores de 20 micrómetros, 96 % de partículas menores de 75 micrómetros), 20 % de celulosa microcristalina (EMCOCEL Nº CAS 9004-34-6, lote 5S3689, 50 % de partículas menores de 71 micrómetros) y 20 % de almidón de maíz (CERESTAR

Nº Mat. 03401, lote 01015757). Se usó fuerza de compactación de 30 kN para compactar la masa en gránulos que tienen tamaño medio de 645 micrómetros y desviación estándar de 1,464 después del fraccionamiento. El tamaño de malla del tamiz de trituración de copos se estableció en 1,00 mm. La densidad aparente de la masa resultante fue 0,586 g/ml y la masa tenía buena fluidez. Fueron creados comprimidos redondos de 10 mm de diámetro y 454 mg de peso promedio (N=10, desviación estándar=0,6 %) usando fuerza de formación de comprimidos máxima que no produjo decapado. Este fue un resultado muy bueno ya que hasta la fecha se ha considerado difícil, si no imposible, producir comprimidos de carga alta de paracetamol por compresión de gránulos preparados usando procedimientos de granulación por vía seca. La resistencia promedio a la tracción del comprimido fue 49 N (N=10, desviación estándar=12,73 %). Se observó que el tiempo de desintegración del comprimido era menos de un minuto en agua de temperatura aproximadamente corporal.

EJEMPLO DE FORMACIÓN DE COMPRIMIDOS 4 - 90 % Valproato de sodio

Fue mezclada una masa en polvo de 5,56 kg que tiene 90 % de valproato de sodio (Fabricante: Chemische Fabrik Berg), 5 % de hipromelosa (PHARMACOAT 606, lote 5115055) y 5 % de almidón de maíz (CERESTAR Nº Mat. 03401, lote 01015757). Se usó fuerza de compactación de 35 kN para compactar la masa en gránulos que tienen tamaño medio de 550 micrómetros y desviación estándar de 1,686. El tamaño de malla del tamiz de trituración de copos se estableció en 1,25 mm. La densidad aparente suelta de la masa resultante fue 0,532 g/ml y la masa tenía buena fluidez. Fueron creados comprimidos convexos redondos de 12 mm de diámetro y 560 mg de peso promedio (N=10, desviación estándar = 1,29 %) usando fuerza de formación de comprimidos máxima que no produjo decapado. La resistencia promedio a la tracción del comprimido fue 84 N (N=10, desviación estándar = 11,80 %). Debido a las características de liberación lenta introducidas por la hipromelosa como excipiente, se observó que el tiempo de desintegración del comprimido era 40 minutos en agua de temperatura aproximadamente corporal.

25 EJEMPLO DE FORMACIÓN DE COMPRIMIDOS 5 - 50 % Ketoprofeno

Fue mezclada una masa en polvo de aproximadamente 8,0 kg que tiene 50 % de ketoprofeno (Fabricante: Ketoprofen S.I.M.S. Società italiana medicinali Scandicci, lote 121.087, 79 % o partículas menores de 60 micrómetros) y 50 % de almidón de maíz (CERESTAR Nº Mat. 03401, lote SB4944). Se usó fuerza de compactación de 40 kN para compactar la masa en gránulos que tienen tamaño medio de 900 micrómetros y desviación estándar de 1,418. El tamaño de malla del tamiz de trituración de copos se estableció en 1,00 mm. La densidad aparente suelta de la masa resultante fue 0,625 g/ml y la masa tenía buena fluidez. Fueron creados comprimidos convexos redondos de 6 mm de diámetro y 94 mg de peso promedio (N=10, desviación estándar =1,94 %) usando fuerza de formación de comprimidos máxima que no produjo decapado. La resistencia promedio a la tracción del comprimido fue 39 N (N=10, desviación estándar=14,56 %). Se observó que el tiempo de desintegración del comprimido era aproximadamente 10 segundos en agua de temperatura aproximadamente corporal.

EJEMPLO DE FORMACIÓN DE COMPRIMIDOS 6 - 80 % Metformina HCl

Aproximadamente 4,0 kg de masa en polvo que tiene 100 % de metformina HCl (Suministrador: SIMS trading (Florenzia, Italia), lote 21.039) fueron compactados usando fuerza de compactación de 35 kN para producir gránulos que tienen tamaño medio de 668 micrómetros y desviación estándar de 1,554. El tamaño de malla del tamiz de trituración de copos se estableció en 1,00 mm. La densidad aparente suelta de la masa resultante fue 0,694 g/ml y la masa tenía buena fluidez. Por separado, fueron mezclados gránulos de excipiente que contienen 70 % de celulosa microcristalina (EMCOCEL Nº CAS 9004-34-6, lote 5S3689) y 30 % de almidón de maíz (CERESTAR Nº Mat. 03401, lote 01015757) y granulados usando la misma fuerza de compactación. Después, fueron mezclados 80 % de gránulos de metformina con 20 % de gránulos de excipiente y comprimidos en comprimidos. Fueron creados comprimidos convexos redondos de 12 mm de diámetro y que contienen 500 mg de metformina usando fuerza de formación de comprimidos máxima que no produjo decapado. La resistencia promedio a la tracción del comprimido fue 59 N (N=3). No se midió el tiempo de desintegración del comprimido.

Además de ejemplos de formación de comprimidos, se probó la compresibilidad y la fluidez de la masa en gránulos de aspectos de la descripción midiendo la relación de Hausner de la masa y observando la fluidez de la masa. Los procedimientos utilizables para calcular la relación de Hausner y observar la fluidez de la masa se han descrito anteriormente en esta descripción.

EJEMPLO DE FLUIDEZ 1 - 100 % Paracetamol

Una masa en polvo de 4,0 kg que tiene 100% de paracetamol (Fabricante: Mallinckrodt Inc. - Raleigh (EE.UU.) -
 5 Lote 6088906C107) fue compactada usando fuerza de compactación de 12 kN y tamaño de malla de tamiz de trituración de copos de 1,00 mm en gránulos que tienen tamaño medio de 708 micrómetros y desviación estándar de 1,349 después del fraccionamiento. El 0,58 % de los gránulos de la masa tenían diámetro de menos de 106 micrómetros. La densidad aparente de la masa resultante fue 0,610 g/ml y la densidad aparente compactada fue 0,758 g/ml. Se calculó que la relación de Hausner de la masa era 1,24. A pesar de la compresibilidad relativamente
 10 alta según se indica por la relación de Hausner, se observó que la fluidez de la masa era excelente.

EJEMPLO DE FLUIDEZ 2 - 90 % Metformina HCl

Fue mezclada una masa en polvo que tiene 90 % (4,0 kg) de Metformina (METFORMIN HYDROCHLORIDE USP,
 15 LOTE N. 17003742, USV LIMITED, B.S.D. Marg. Govandi, Bombay 400 088, INDIA), 8 % (356 g) de celulosa microcristalina (EMCOCEL N° CAS 9004-34-6, Lote 5S3682) y 2 % (88 g) de almidón de maíz (CERESTAR N° Mat. 03401, lote 01015757). Se usó fuerza de compactación de 30 kN, tamaño de malla de tamiz de trituración de copos de 1,00 mm y velocidad de ventilador de succión de 2100 RPM para producir gránulos que tienen tamaño medio de 477 micrómetros y desviación estándar de 2,030 después del fraccionamiento. El 11,0 % de los gránulos
 20 de la masa tenían diámetro de menos de 106 micrómetros. La densidad aparente suelta de la masa resultante fue 0,581 g/ml y la densidad aparente compactada fue 0,714 g/ml. Se midió que la relación de Hausner de la masa era 1,23. A pesar de la compresibilidad relativamente alta según se indica por la relación de Hausner, se observó que la fluidez de la masa era excelente. Al experimentar con metformina, los inventores también han hecho una observación sorprendente de que aunque el 100 % de polvo fino de metformina presenta aglomeración gruesa
 25 (formando aglomerados grandes y duros) cuando se almacena a temperatura ambiente y humedad ambiente, el 100 % de los gránulos de metformina hechos de tal polvo usando un procedimiento de la invención prácticamente no muestran tal aglomeración durante el tiempo de almacenamiento.

EJEMPLO DE FLUIDEZ 3 - Excipiente

30 Fue mezclada una masa en polvo de aproximadamente 3,0 kg que contiene 70 % de celulosa microcristalina (EMCOCEL N° CAS 9004-34-6 Lote 5S3689) y 30 % de almidón de maíz (CERESTAR N° Mat. 03401, lote 01015757). Se usó fuerza de compactación de 16 kN y tamaño de malla de tamiz de trituración de copos de 1,00 mm para producir gránulos que tienen tamaño medio de 318 micrómetros y desviación estándar de 2,159 después
 35 del fraccionamiento. El 19,6 % de los gránulos de la masa tenían diámetro de menos de 106 micrómetros. La densidad aparente suelta de la masa resultante fue 0,379 g/ml y la densidad aparente compactada fue 0,510 g/ml. Se midió que la relación de Hausner de la masa era 1,35. A pesar de la alta compresibilidad de la masa según se indica por la relación de Hausner, se observó que la fluidez era excelente.

40 EJEMPLO DE FLUIDEZ 4 - 20 % Ketoprofeno

Se mezcló una masa en polvo de aproximadamente 4,0 kg que contiene 20 % de ketoprofeno (S.I.M.S. Società italiana medicinali Scandicci, lote 121.087) y 80 % de celulosa microcristalina (EMCOCEL N° CAS No. 9004-34-6 Lote 5S3689). Se usó fuerza de compactación de 24 kN y tamaño de malla de tamiz de trituración de copos de
 45 0,71 mm para producir gránulos. Cuando la velocidad del ventilador de succión del sistema se estableció en 1980 RPM, el tamaño medio de los gránulos aceptados fue 304 micrómetros y la desviación estándar fue 2,275 después del fraccionamiento. El 23,0 % de la masa tenía tamaño de partícula menor de 106 micrómetros. La densidad aparente suelta de la masa fue 0,510 g/ml y la densidad aparente compactada fue 0,676 g/ml. Se midió que la relación de Hausner de la masa era 1,325. Se observó que la fluidez de la masa era suficiente. Cuando la velocidad
 50 del ventilador de succión del sistema se estableció en 2400 RPM, el tamaño medio de los gránulos aceptados fue 357 micrómetros y la desviación estándar fue 2,121 después del fraccionamiento. El 13,7 % de la masa tenía tamaño de partícula menor de 106 micrómetros. La densidad aparente suelta de la masa fue 0,521 g/ml y la densidad aparente compactada fue 0,714 g/ml. Se midió que la relación de Hausner de la masa era 1,371. Se observó que la fluidez de la masa era excelente. Este ejemplo muestra que variando el caudal de gas del sistema,
 55 puede obtenerse masa en gránulos con diferentes características de flujo. Este ejemplo también indica que, al

contrario de lo que se enseña en la técnica anterior, p. ej., la patente de EE.UU. 6.752.939, la relación de Hausner no predice necesariamente la fluidez de la masa en gránulos. Por ejemplo, la distribución de tamaño de gránulo de la masa en gránulos puede tener mayor efecto sobre la fluidez que la compresibilidad de la masa en gránulos. La buena compresibilidad y la fluidez pueden coexistir así en la misma masa en gránulos.

5

EJEMPLO DE CAPACIDAD

Las realizaciones descritas en esta descripción son capaces de producir cantidades significativas de masa en gránulos. En una prueba de capacidad de una realización que comprende el dispositivo de fraccionamiento de la figura 4, 5,98 kg de paracetamol (7845 Paracetamol Fine Powder - Mallinckrodt Inc. - Raleigh (EE.UU.) - Lote 7845906C563), 10,69 kg de celulosa microcristalina (Nº CAS 9004-34-6- JRS PHARMA LP - Patterson (EE.UU.) - Lote 5S3689), 37,10 kg de almidón de maíz (CERESTAR Nº Mat. 03401 Lote 01015757), 12,19 kg de lactosa (LACTOSE MONOHYDRATE - DMV International Pharmatose 80M DP5500 Lote 10209285 906535704), 34,04 kg de celulosa ("Technocel" - CFF GmbH - Gehren Alemania - Lote G13060620) se mezclaron y granularon usando fuerza de compactación de alrededor de 40 kN y velocidad del ventilador de succión de 2160 RPM. El aparato estuvo funcionando durante dos horas y 38 minutos produciendo 94,66 kg de gránulos que tenían al menos buenas características de fluidez.

EJEMPLO DE FRACCIONAMIENTO 1

20

Fue mezclada y granulada una masa en polvo de aproximadamente 5,0 kg que contiene 50 % de celulosa microcristalina (EMCOCEL Nº CAS 9004-34-6 Lote 5S3689) y 50 % de almidón de maíz (CERESTAR Nº Mat. 03401, lote 01015757). El reproceso de la fracción rechazada se impidió en el proceso de granulación. Para lograr esto, la masa que ha de ser procesada fue suministrada manualmente al recipiente intermedio ((107) en la figura 1b) de donde fue transportada al compactador ((110) en la figura 1b) abriendo la válvula ((109) en la figura 1b) antes de iniciar el proceso. Después se inició el proceso y la masa de 5,0 kg fue granulada y fraccionada. Durante el proceso, la válvula ((109) en la figura 1b) fue mantenida cerrada para impedir el reproceso de la fracción rechazada. Se usó fuerza de compactación de 40 kN y tamaño de malla de tamiz de trituración de copos de 1,00 mm para producir gránulos que tienen tamaño medio de 523 micrómetros (desviación estándar 1,70) después del fraccionamiento. El ensayo produjo 1630 g (32,6 %) de gránulos aceptados. Una imagen SEM de la superficie de un gránulo aceptado se muestra en la imagen (291) de la figura 2i. El resto de la masa fue rechazada por el dispositivo de fraccionamiento. El 4,0 % de los gránulos/partículas de la masa aceptada tenían diámetro de menos de 106 micrómetros. La densidad aparente suelta de la masa resultante fue 0,56 g/ml y la densidad aparente compactada fue 0,641 g/ml. Se midió que la relación de Hausner de la masa era 1,15. Se observó que la fluidez de la fracción aceptada era excelente. Por otra parte, se observó que la fluidez de la fracción rechazada era insuficiente.

La fracción rechazada contenía 16,4 % de gránulos mayores de 250 micrómetros mientras que la fracción aceptada contenía 92 % de gránulos mayores de 250 micrómetros.

40

Para observar la aptitud para formar comprimidos de la fracción aceptada de la masa en gránulos, se añadió 0,5 % de estearato de magnesio a la masa y fueron producidos comprimidos de peso promedio de 588 mg. Se midió que la resistencia promedio a la tracción del comprimido (N=6) era 23,56 N y la desviación estándar era 1,308. Se observó que el tiempo de desintegración del comprimido era aproximadamente 12 segundos.

45

EJEMPLO DE FRACCIONAMIENTO 2 (un ejemplo de la descripción)

Fue mezclada y granulada una masa en polvo de aproximadamente 4,0 kg que contiene 50 % de celulosa microcristalina (EMCOCEL Nº CAS 9004-34-6 Lote 5S3689) y 50 % de almidón de maíz (CERESTAR Nº Mat. 03401, lote 01015757). A diferencia de los ejemplos anteriores, en la etapa de fraccionamiento del proceso se usó un dispositivo de fraccionamiento de acuerdo con las realizaciones de las figuras 1a y 3 de esta descripción. El reproceso de la fracción rechazada fue impedido en el proceso de granulación. Para lograr esto, la masa que ha de ser procesada fue suministrada manualmente al recipiente intermedio ((107) en la figura 1a) de donde fue transportada al compactador ((110) en la figura 1a) abriendo la válvula ((109) en la figura 1a) antes de iniciar el proceso. Después se inició el proceso y la masa de 4kg fue granulada y fraccionada. Durante el proceso, la válvula ((109) en la figura 1a) fue mantenida cerrada para impedir el reproceso de la fracción rechazada. Se usó fuerza de

compactación de 16 kN y tamaño de malla de tamiz de trituración de copos de 1,00 mm para producir gránulos que tienen tamaño medio de 437 micrómetros (desviación estándar 2,42) después del fraccionamiento. El ensayo produjo 670g (16,75 %) de gránulos aceptados. El resto de la masa fue rechazada por el dispositivo de fraccionamiento. El 20,9% de los gránulos/partículas de la masa aceptada tenían diámetro de menos de 106 micrómetros. La densidad aparente suelta de la masa resultante fue 0,455 g/ml y la densidad aparente compactada fue 0,568 g/ml. Se midió que la relación de Hausner de la masa era 1,248. A pesar de la alta compresibilidad de la masa aceptada según se indica por la relación de Hausner, se observó que la fluidez era excelente. Por otra parte, se observó que la fluidez de la fracción rechazada era insuficiente.

- 10 La fracción rechazada contenía 7,1 % de gránulos mayores de 250 micrómetros mientras que la fracción aceptada contenía 68,4 % de gránulos mayores de 250 micrómetros.

Para observar la aptitud para formar comprimidos de la fracción aceptada de la masa en gránulos, se añadió 0,5 % de estearato de magnesio a la masa y fueron producidos comprimidos de peso promedio de 584 mg. Se midió que la resistencia promedio a la tracción del comprimido era 63,34 N y la desviación estándar era 6,78 (N=6). Cabe destacar que la resistencia a la tracción del comprimido es significativamente más alta que en el ejemplo de fraccionamiento 1. Se observó que el tiempo de desintegración del comprimido era aproximadamente 12 segundos.

- 15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir gránulos a partir de polvo, **caracterizado porque** se aplica fuerza de compactación baja al polvo para producir una masa compactada que comprende una mezcla de partículas finas y gránulos y separar las partículas finas de los gránulos arrastrando las partículas finas en una corriente de gas en la que fluye la masa compactada, donde la dirección del flujo de la corriente de gas es sustancialmente contraria a la de la dirección de flujo de la masa compactada, donde las partículas finas son separadas de los gránulos por medio de un aparato que comprende medios de fraccionamiento donde los medios de fraccionamiento comprenden un dispositivo rotatorio a lo largo de cuyo eje la masa compactada se mueve en dicha corriente de gas.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la fuerza de compactación es suficientemente baja como para que el 75 % o menos en peso del polvo sea compactado en gránulos aceptables que tienen tamaño de partícula mayor de 150 μm y el resto permanezca como partículas finas y/o gránulos pequeños.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la fuerza de compactación es 45 kN o menos.
4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la fuerza de compactación es 16 kN o más.
5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la fuerza de compactación se aplica al polvo mediante un proceso que comprende el uso de un compactador de rodillos para generar una cinta de polvo compactado que es despedazada para producir gránulos.
6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** dicha masa compactada se mueve en dicha corriente de gas por efecto de gravitación y/o por medios mecánicos.
7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el dispositivo rotatorio es un cilindro o un cono.
8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** dicho polvo comprende un excipiente utilizable en productos farmacéuticos y/o un ingrediente farmacéutico activo.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, donde el polvo comprende un ingrediente farmacéutico activo seleccionado de entre acebutolol HCl, fluoxetina HCl, paracetamol, valproato de sodio, ketoprofeno y metformina HCl.
10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, donde dicho polvo contiene una cantidad de ingrediente farmacéutico activo de al menos el 60 % en peso.
11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde las partículas finas y/o los gránulos pequeños arrastrados se hacen recircular para compactación.
12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el polvo es transportado desde un depósito hasta los medios para aplicar la fuerza de compactación por medios que comprenden el uso de un transportador neumático.
13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende además la etapa de recoger los gránulos.
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, que se ejecuta como un proceso continuo.
15. Un aparato para granulación por vía seca, **caracterizado porque** el aparato comprende medios de compactación capaces de producir fuerza de compactación baja para compactar un polvo para producir una masa compactada que comprende una mezcla de partículas finas y gránulos y medios de fraccionamiento adaptados para separar las partículas finas de una masa compactada arrastrando las partículas finas en una corriente de gas en la que fluye la masa compactada, donde la dirección del flujo de la corriente de gas es sustancialmente contraria a la

de la dirección de flujo de la masa compactada y donde los medios de fraccionamiento comprenden un dispositivo rotatorio a lo largo de cuyo eje la masa compactada se mueve en dicha corriente de gas.

16. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 15, donde los medios de compactación comprenden un compactador de rodillos para generar una cinta de polvo compactado que es despedazada para producir gránulos.

17. Un aparato de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 16, **caracterizado porque** dichos medios de fraccionamiento comprenden medios para mover dicha masa compactada por medios gravitatorios o medios mecánicos.

10

18. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, **caracterizado porque** dichos medios de fraccionamiento comprenden al menos una estructura para guiar dicha masa compactada dentro de dichos medios de fraccionamiento.

15 19. Un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, donde el dispositivo rotatorio es un cilindro o un cono.

20. Un procedimiento o un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en el que el movimiento de la masa compactada a lo largo del eje del dispositivo rotatorio se facilita por medio de una estructura espiral.

20

21. Un procedimiento o un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde los medios de fraccionamiento contienen aberturas a través de las cuales son arrastradas las partículas finas y/o los gránulos pequeños.

25

22. Un procedimiento o un aparato de acuerdo con la reivindicación 21 para producir gránulos de tamaño medio deseado x, donde las aberturas tienen una dimensión mínima de 0,5x, por ejemplo, 250 µm.

23. Un procedimiento o un aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, donde los medios de fraccionamiento no requieren el paso de la masa compactada a través de ninguna criba.

30

24. Un procedimiento para producir un comprimido que comprende producir gránulos de acuerdo con el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o 20 a 23 para proporcionar una masa en gránulos granulada por vía seca, combinar opcionalmente la masa en gránulos granulada por vía seca con uno o más excipientes adicionales, y comprimir dicho material para producir un comprimido.

35

25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, donde el comprimido contiene ingrediente farmacéutico activo en una cantidad que no excede el 95 % y donde la composición del comprimido contiene al menos el 2 % de desintegrante y comprende xilitol en una cantidad del 90 % o menos.

40

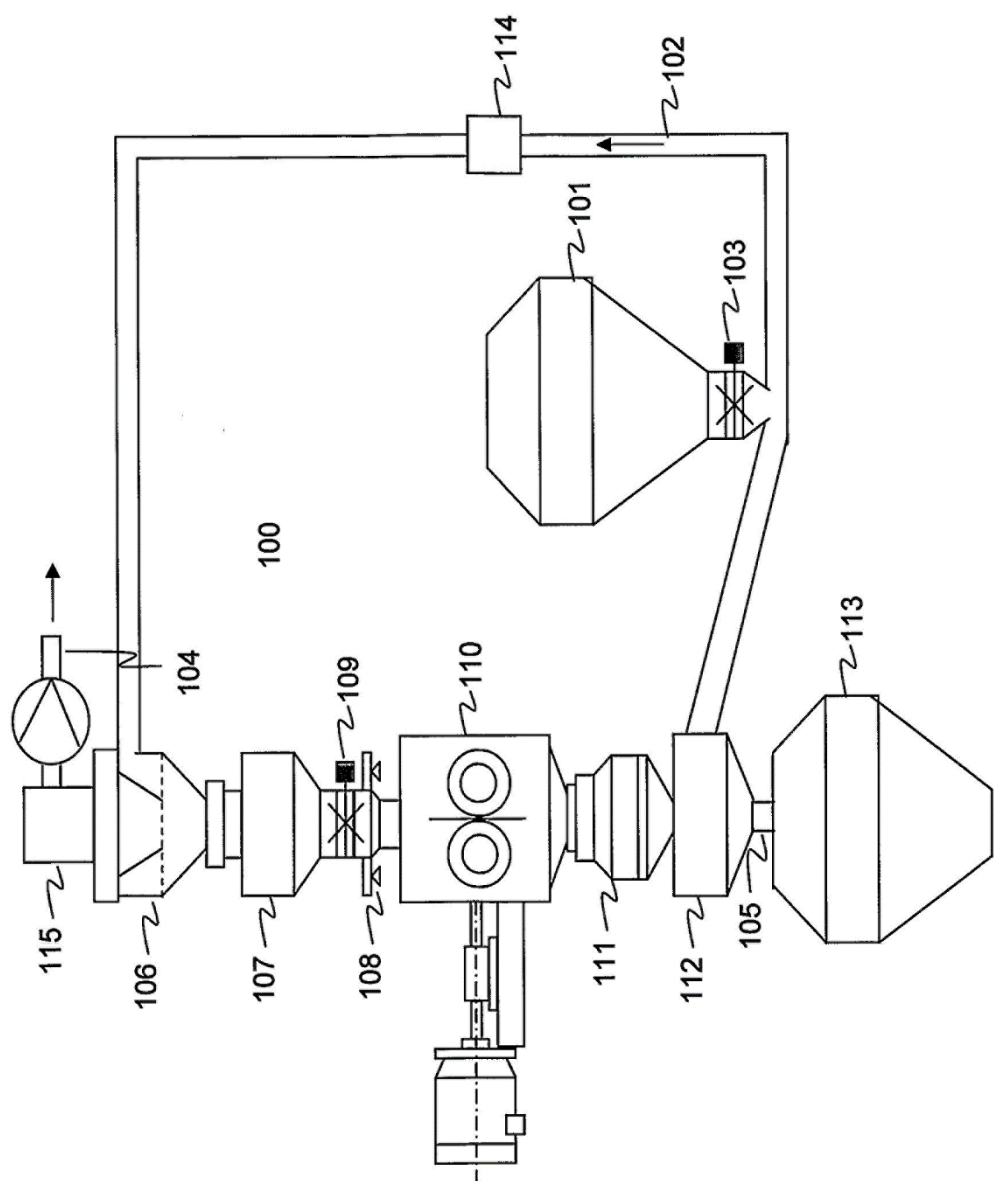


Fig 1a

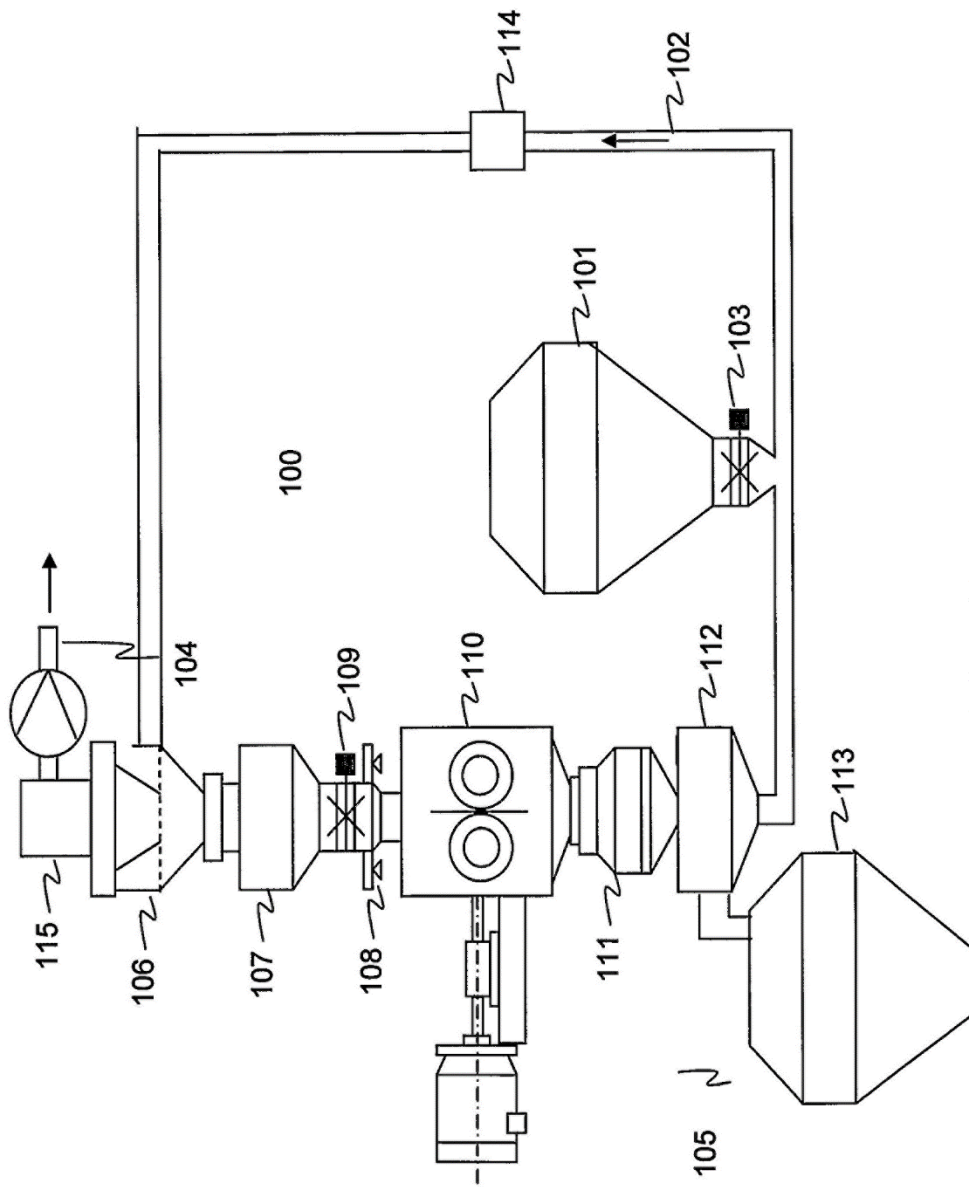


Fig 1b

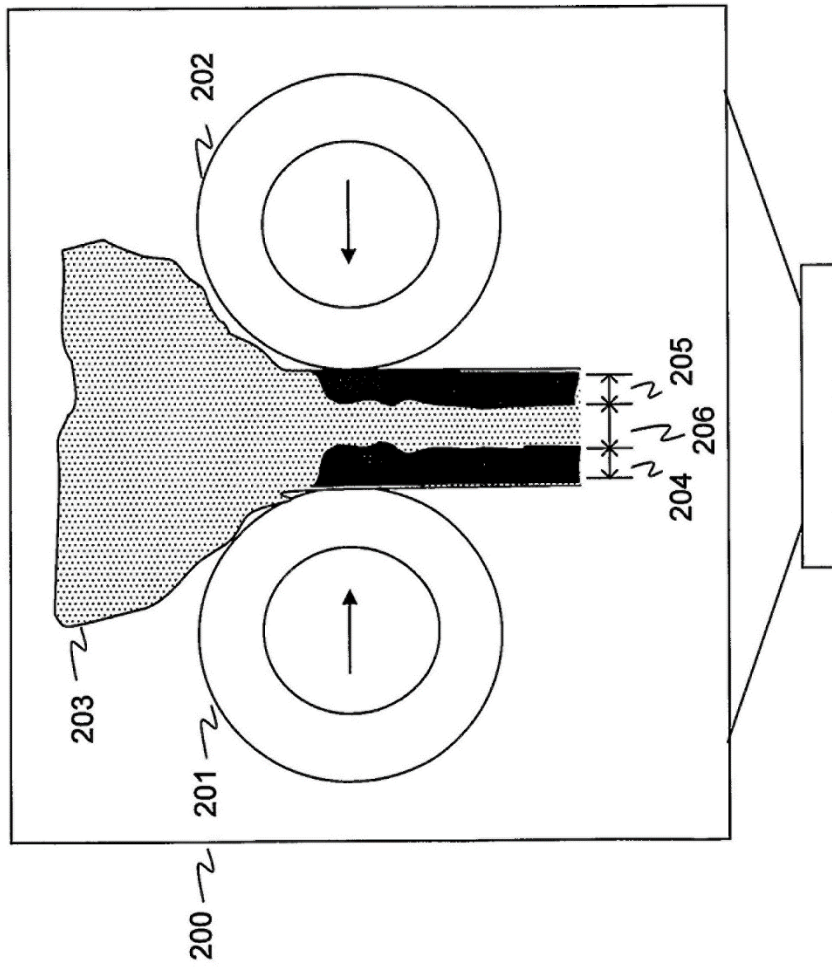


Fig 2a

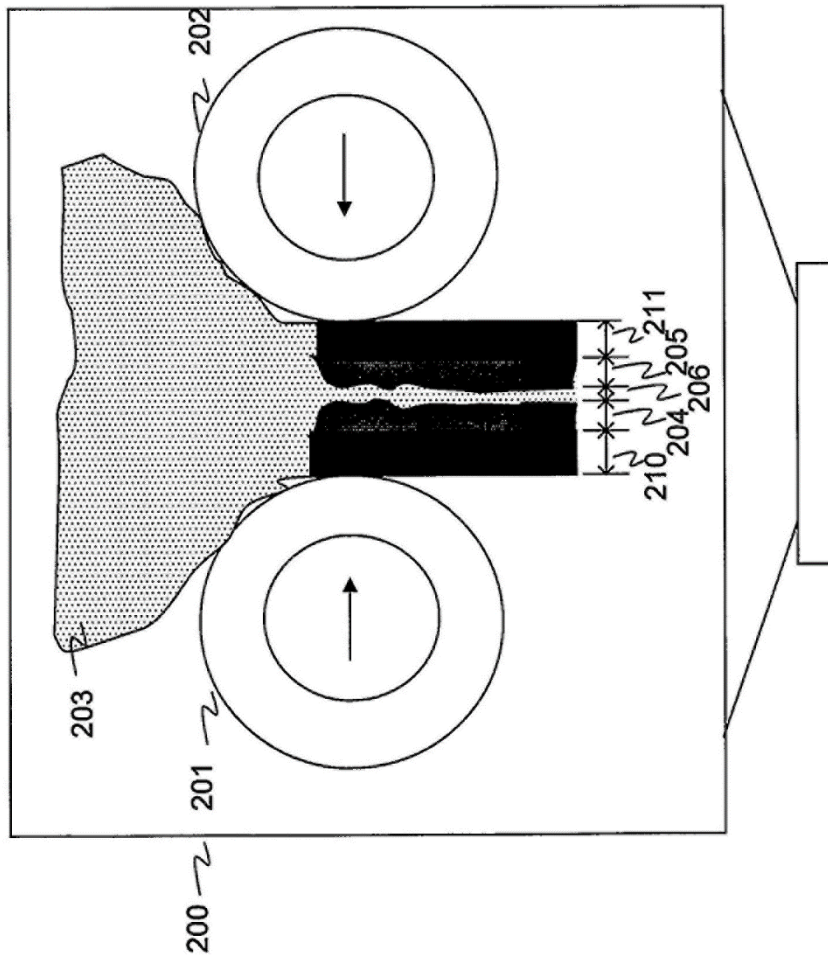


Fig 2b
TÉCNICA ANTERIOR

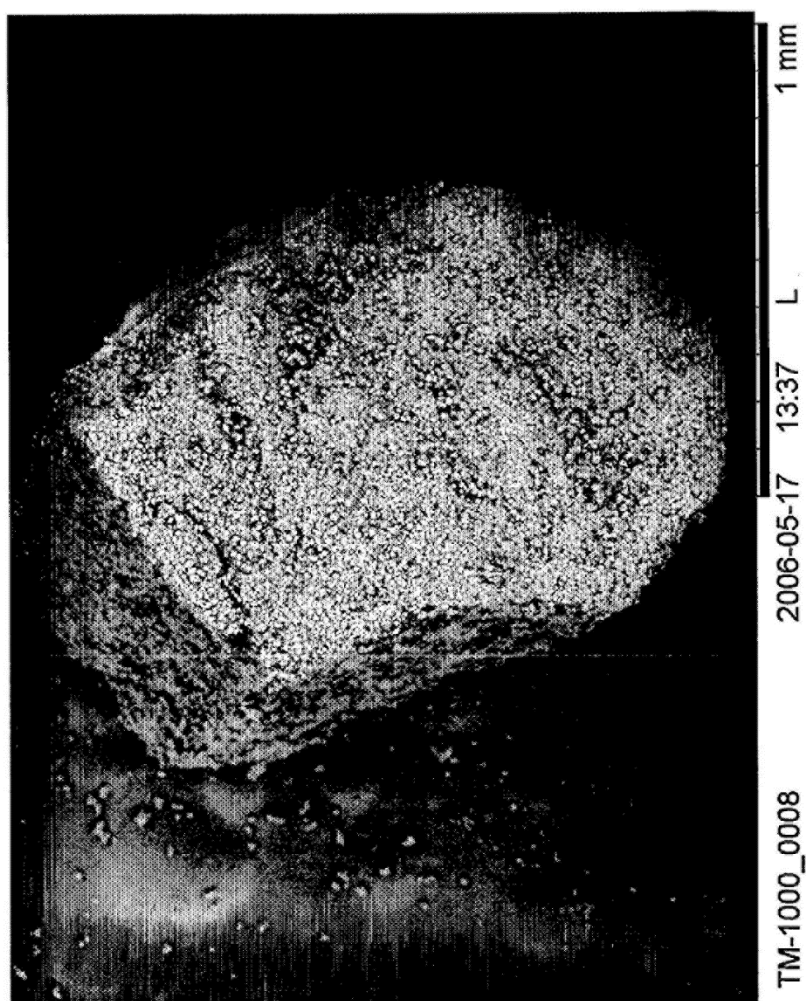


Fig 2c
TÉCNICA ANTERIOR

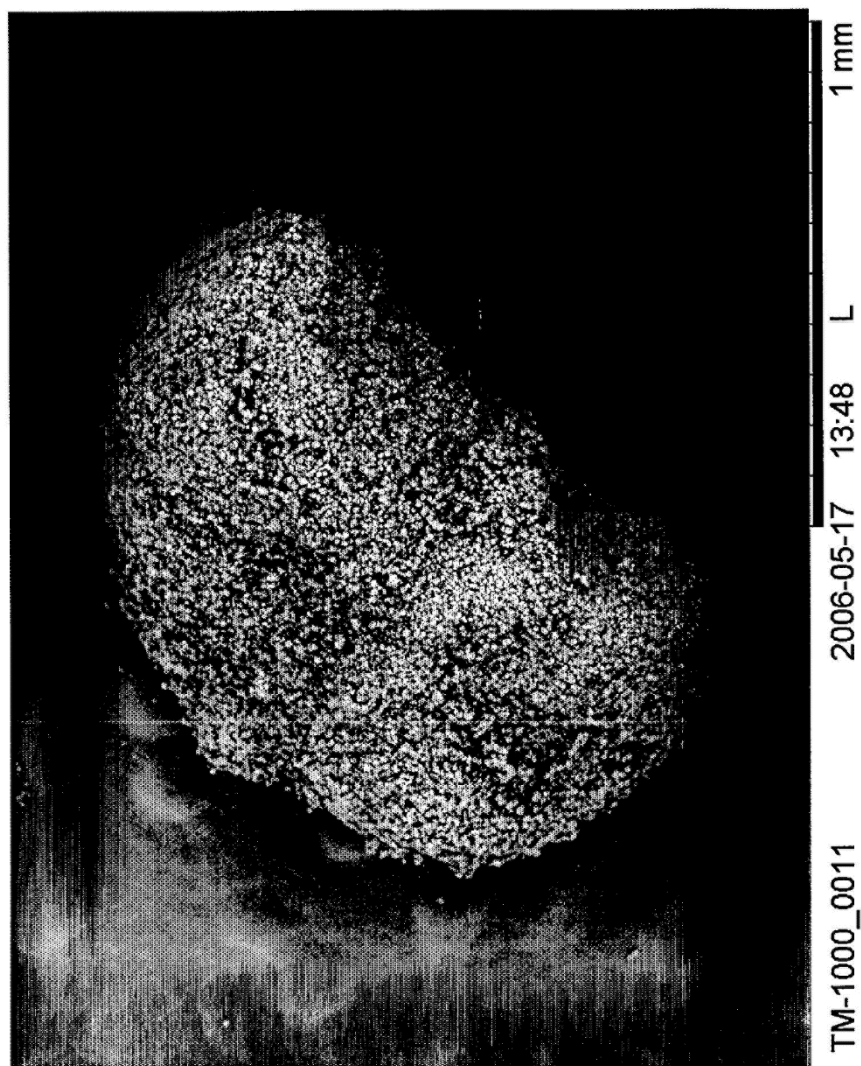


Fig 2d

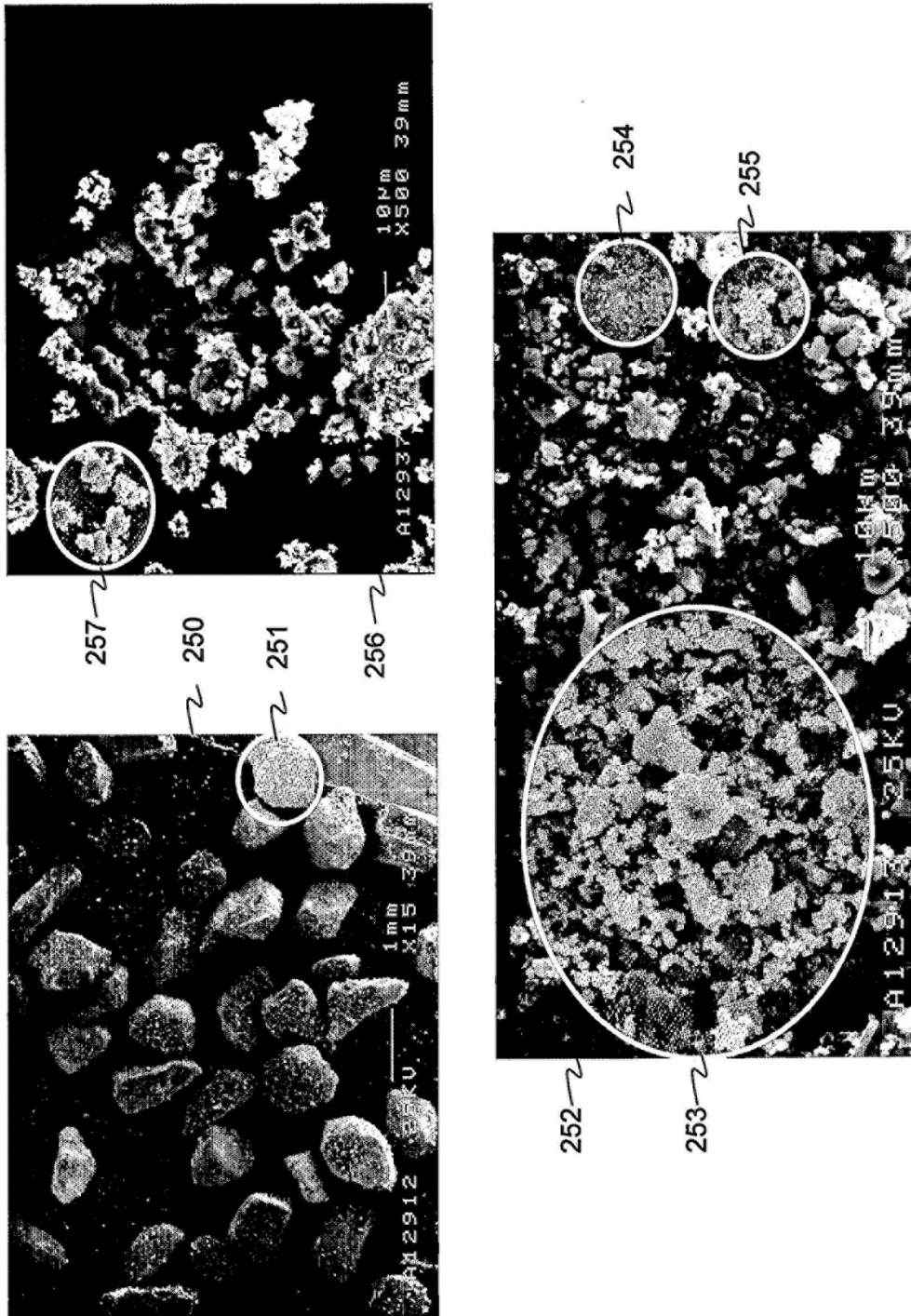


Fig 2e

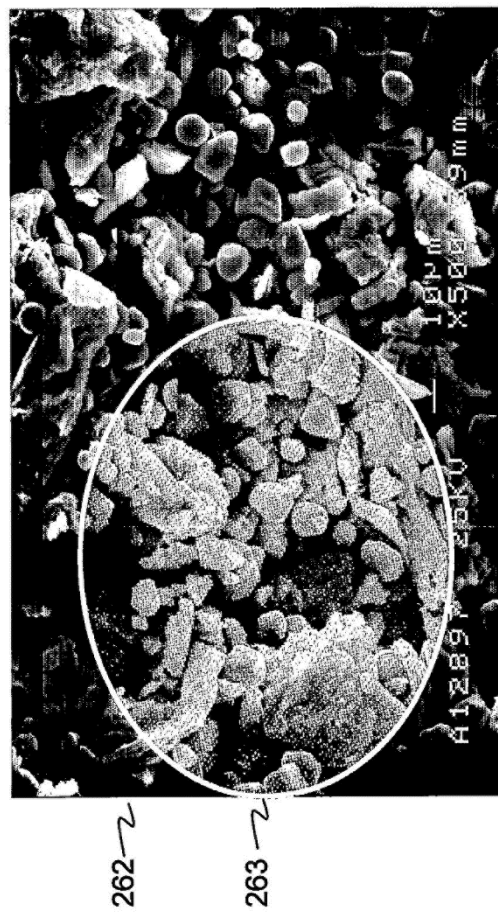
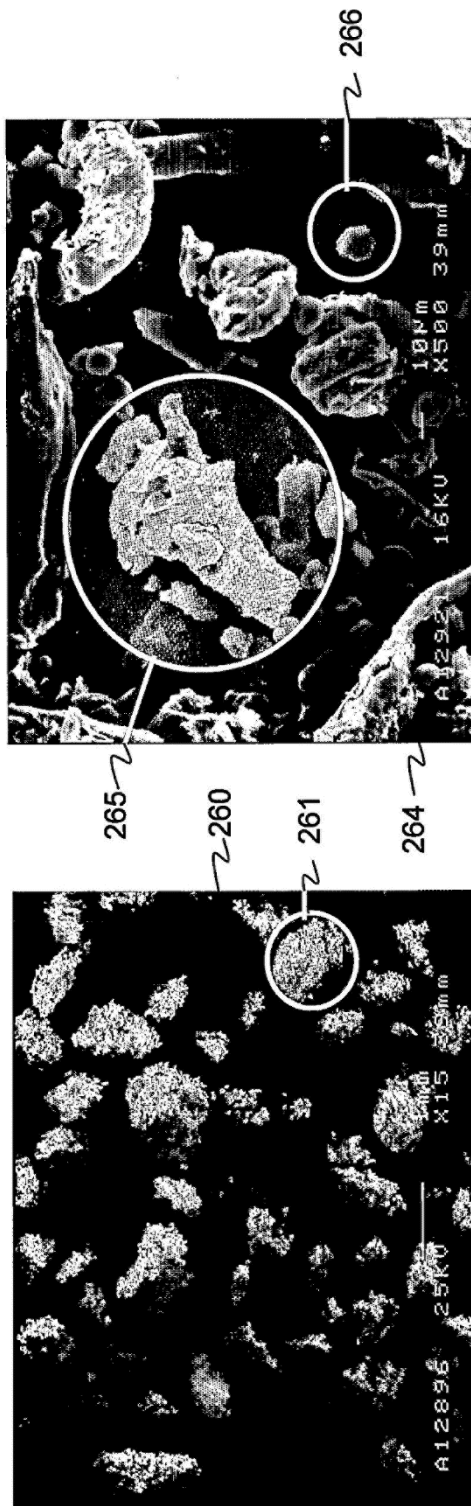
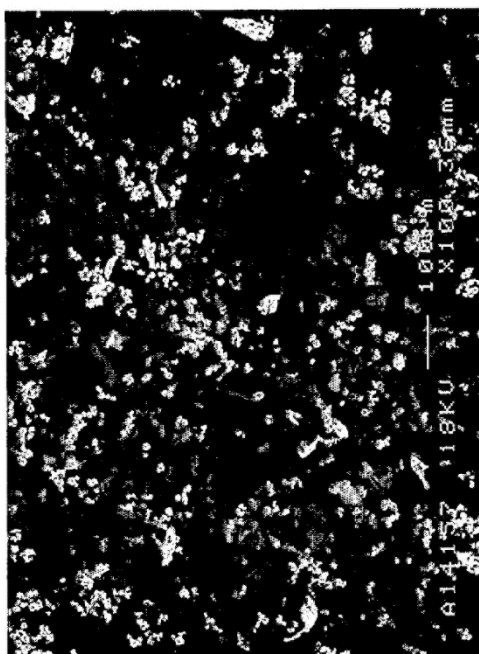
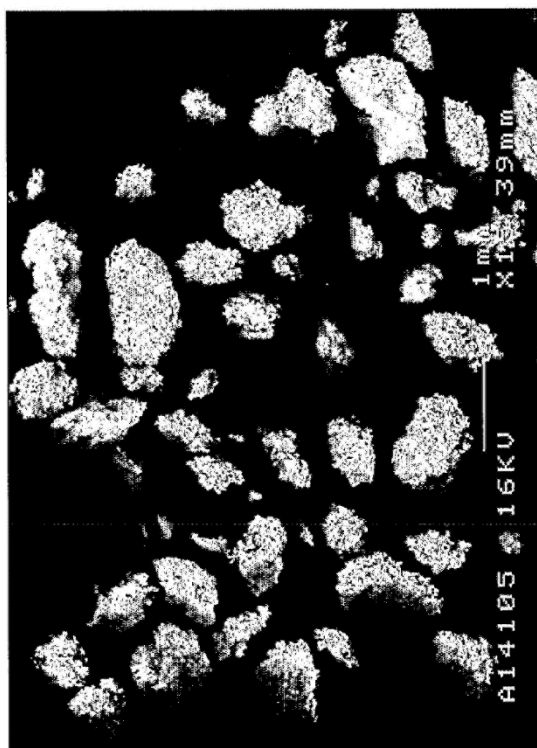


Fig 2f



270~

271~



272~

Fig 2g

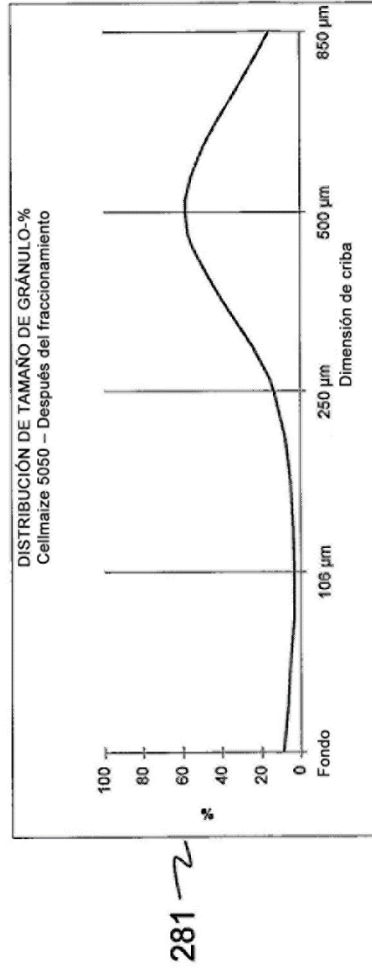
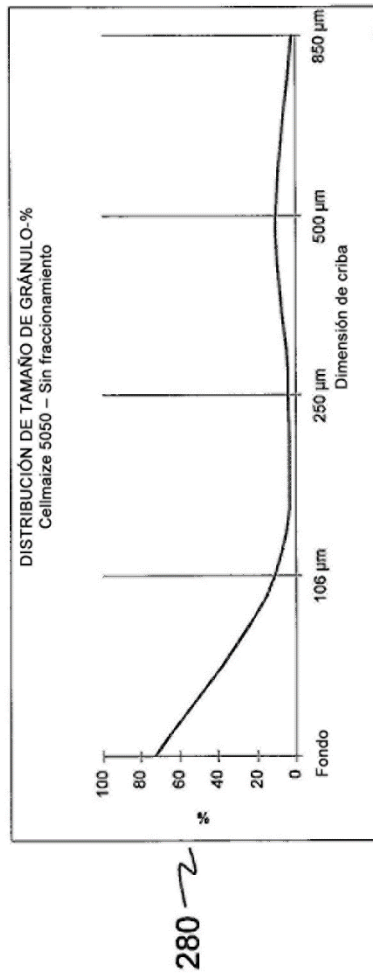


Fig 2h

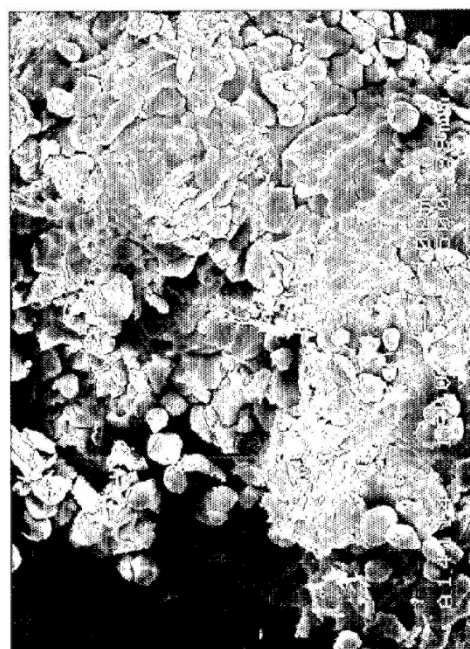
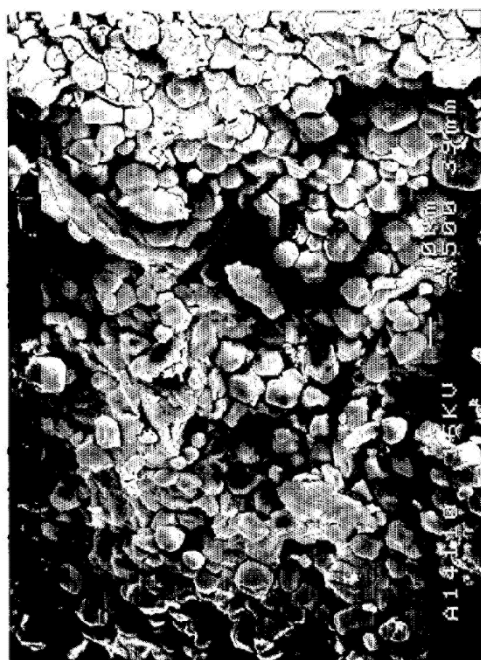


Fig 2i

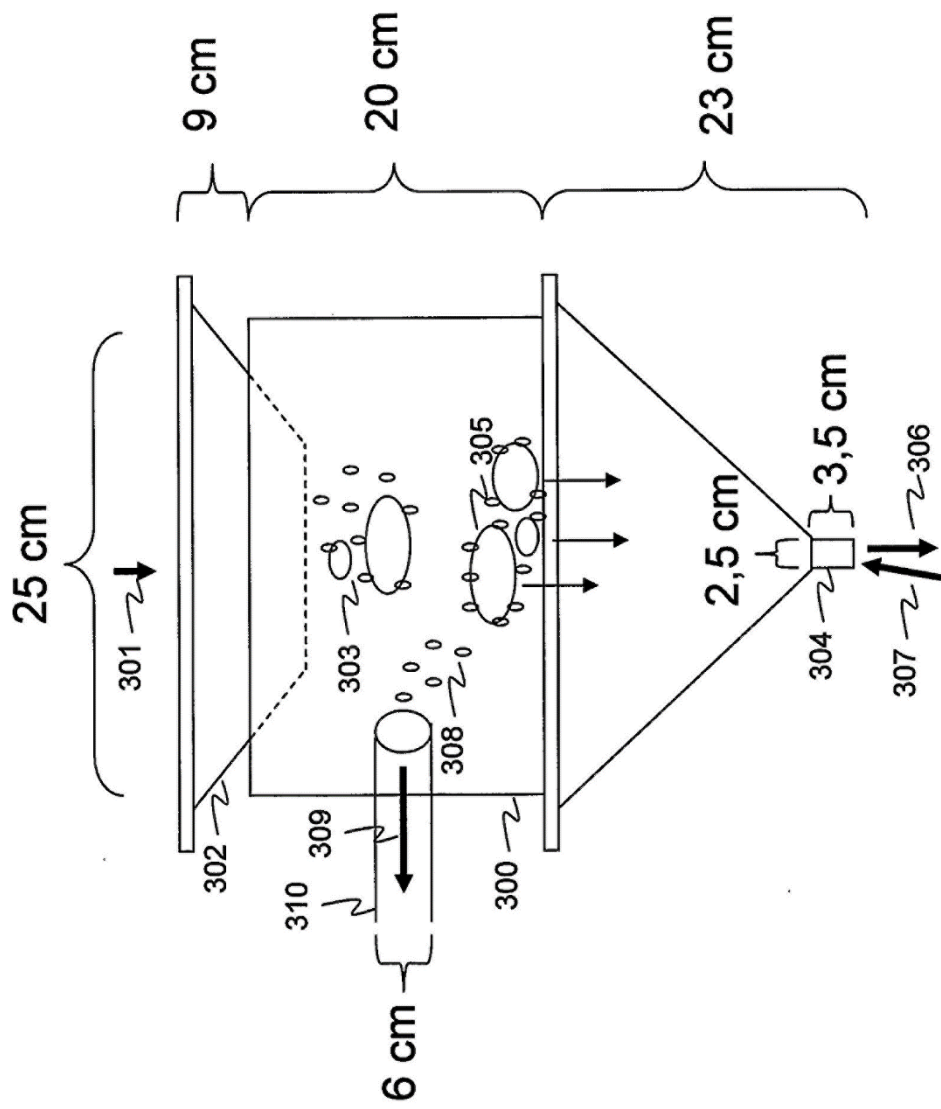


Fig 3

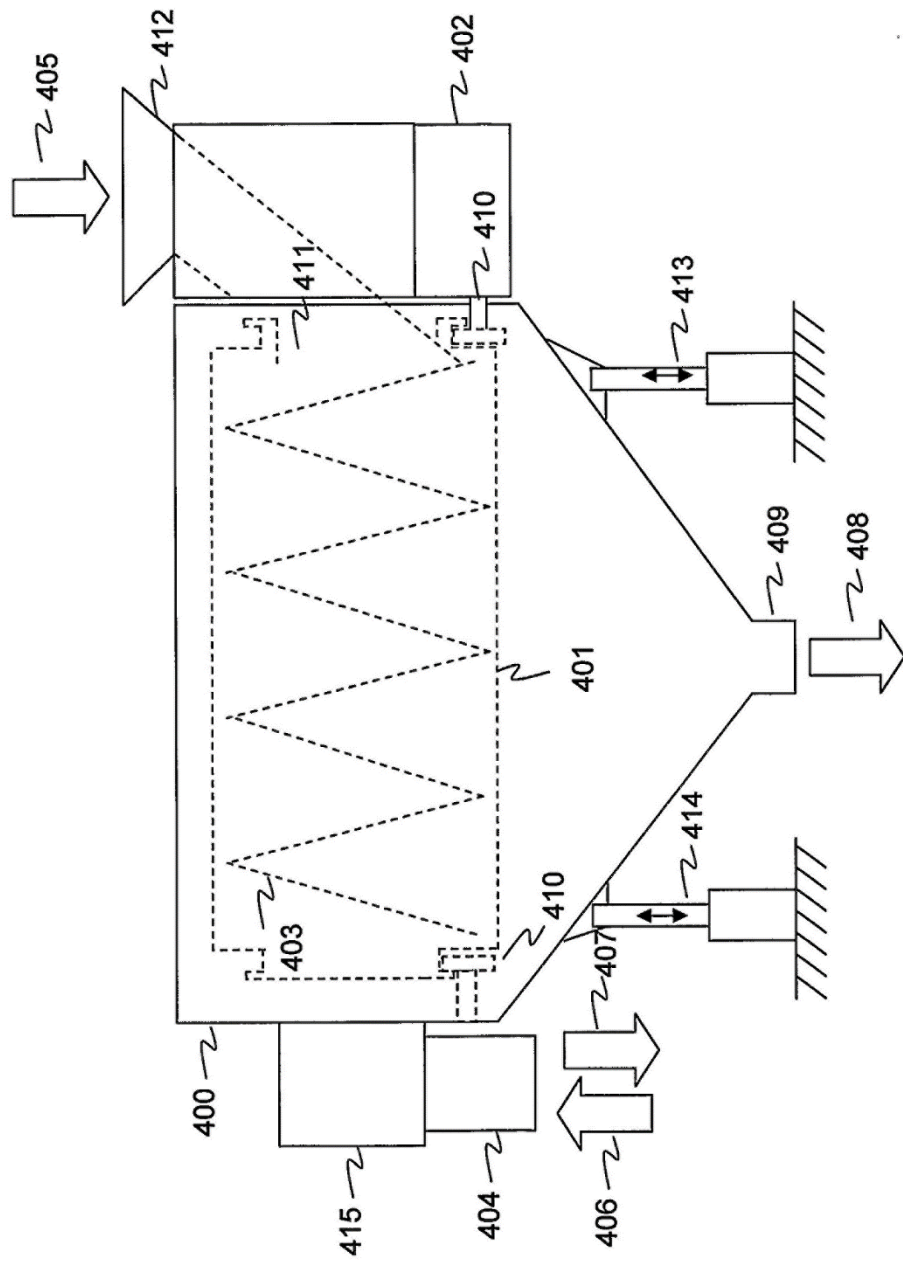


Fig 4

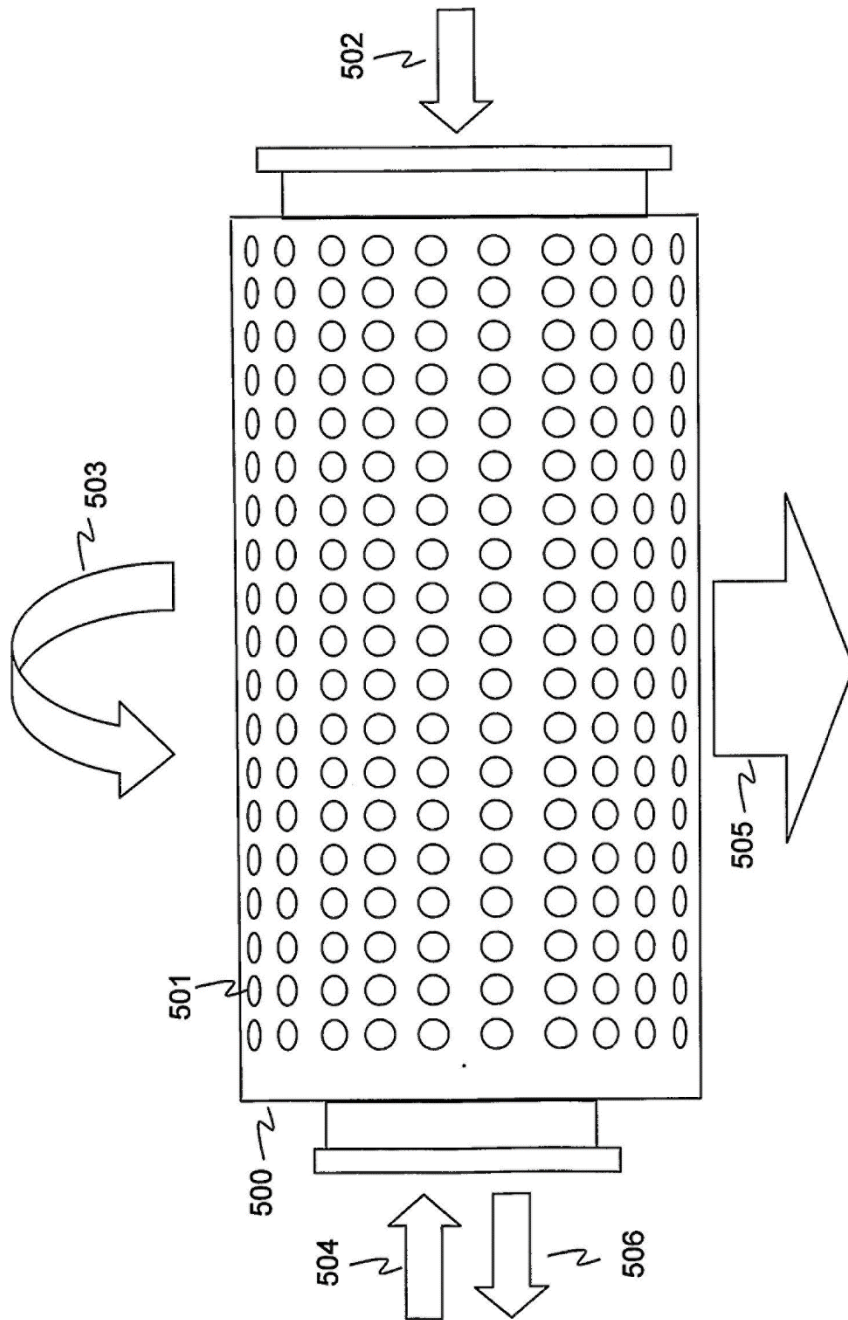


Fig 5a

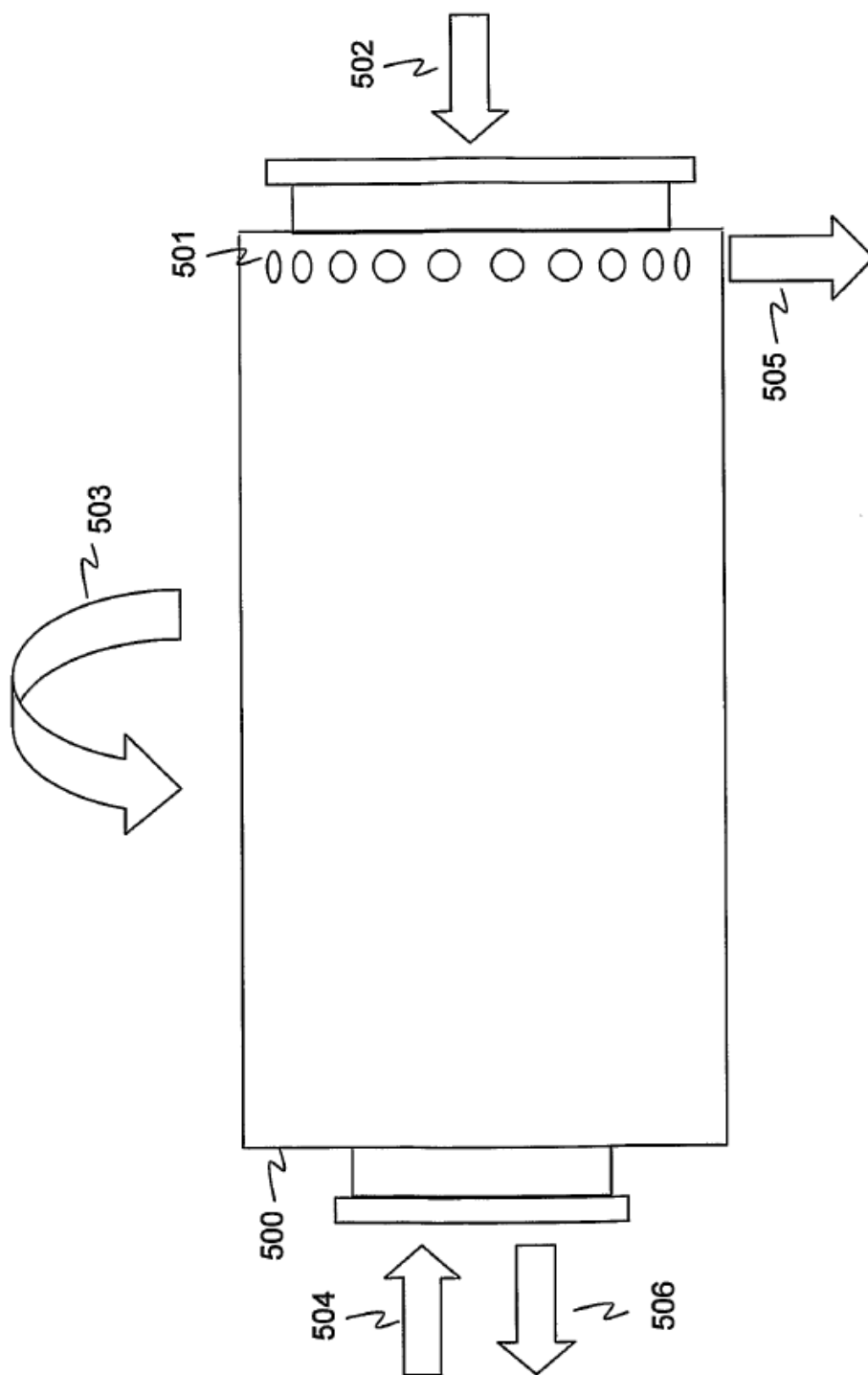


Fig 5b

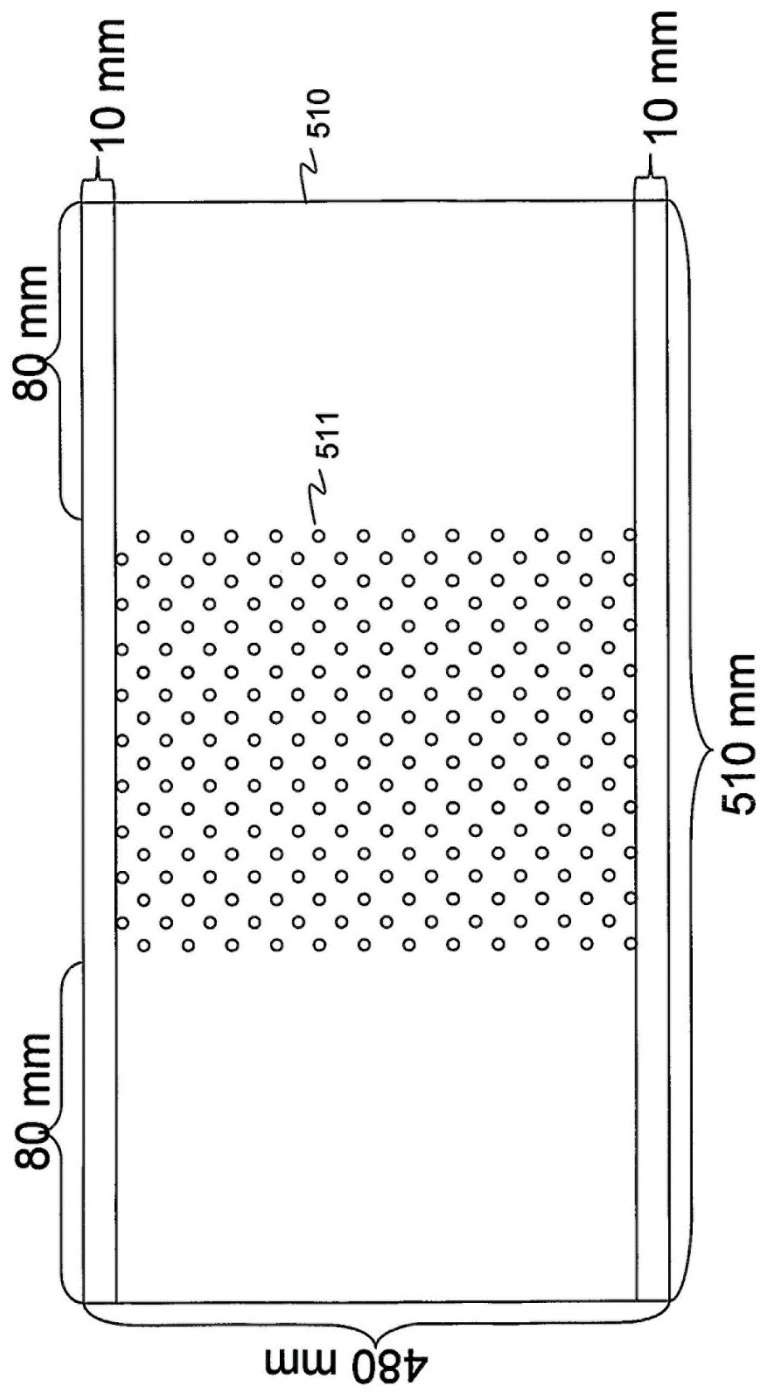


Fig 5c

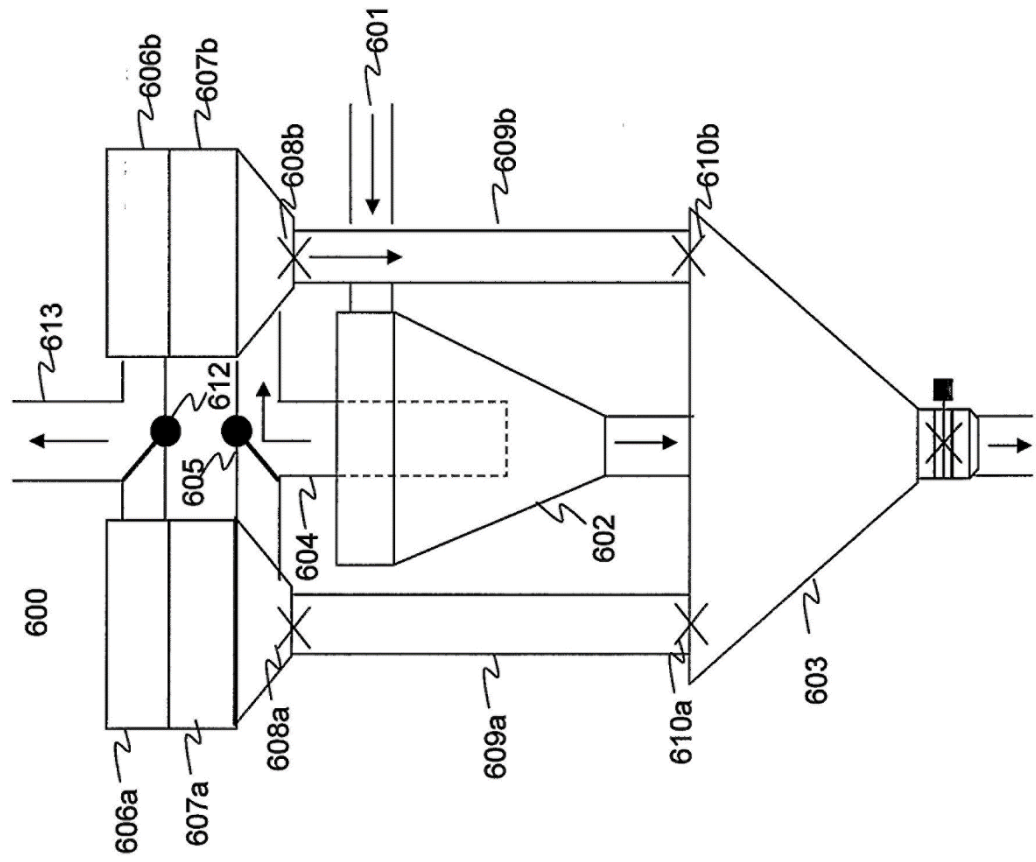


Fig 6

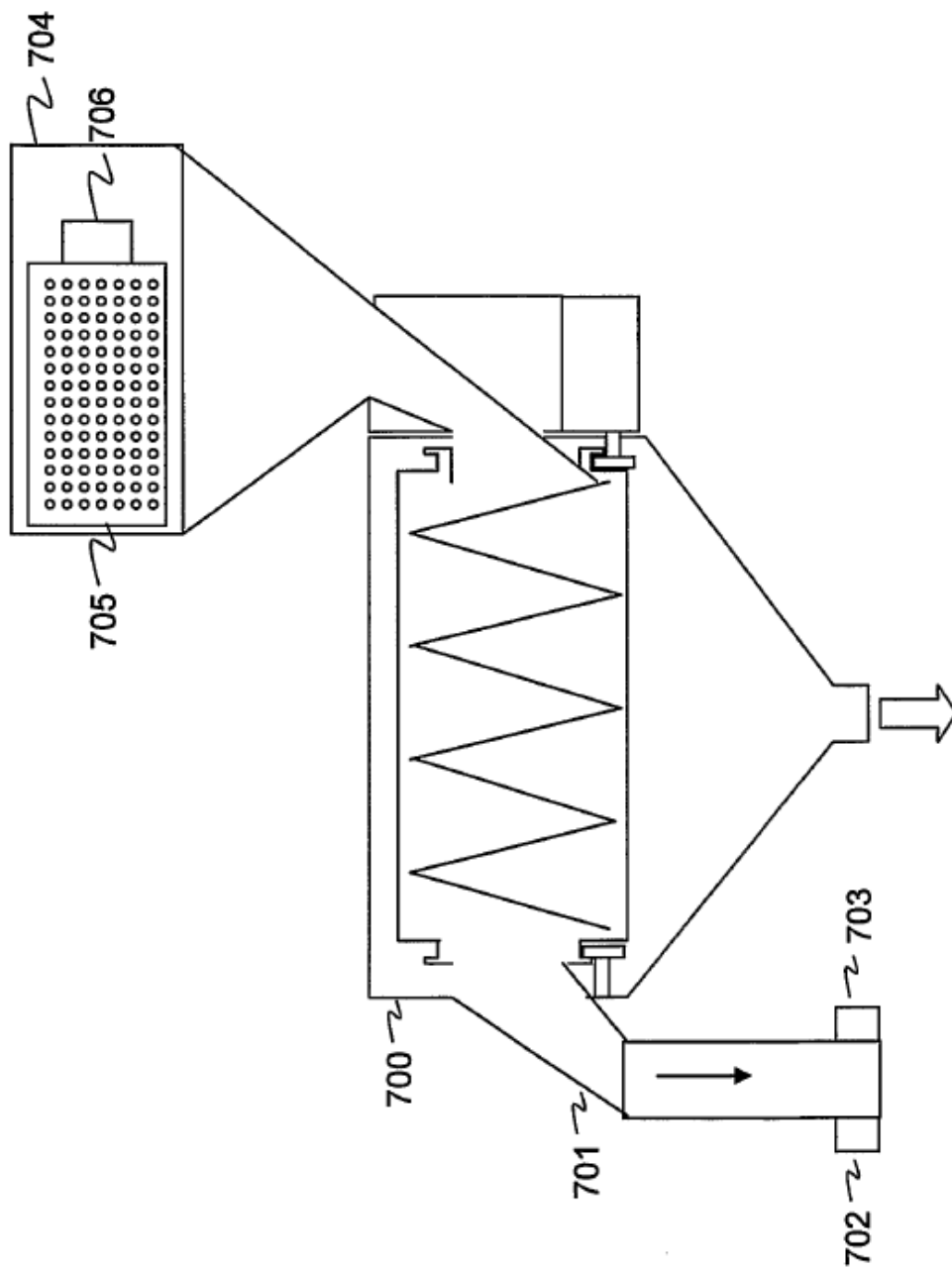


Fig 7

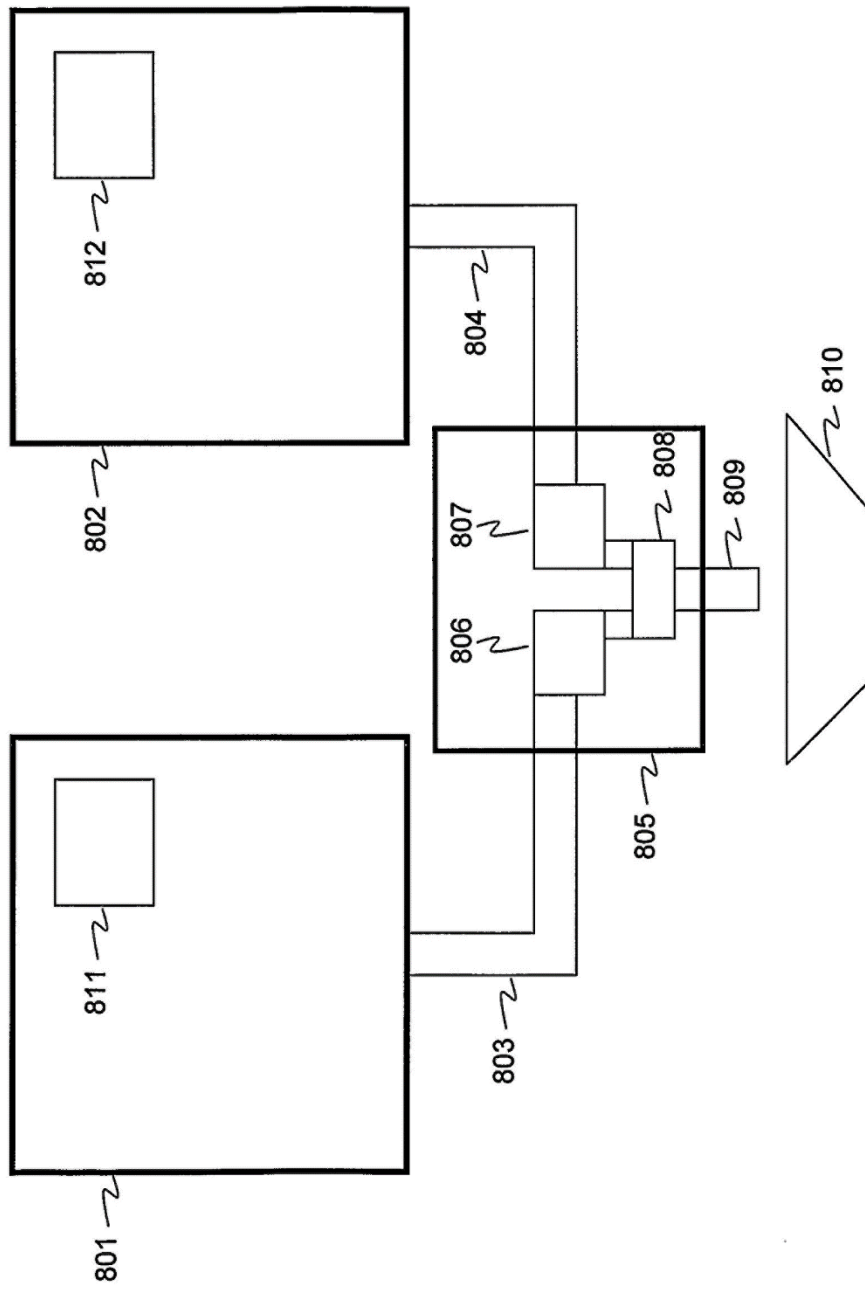


Fig 8

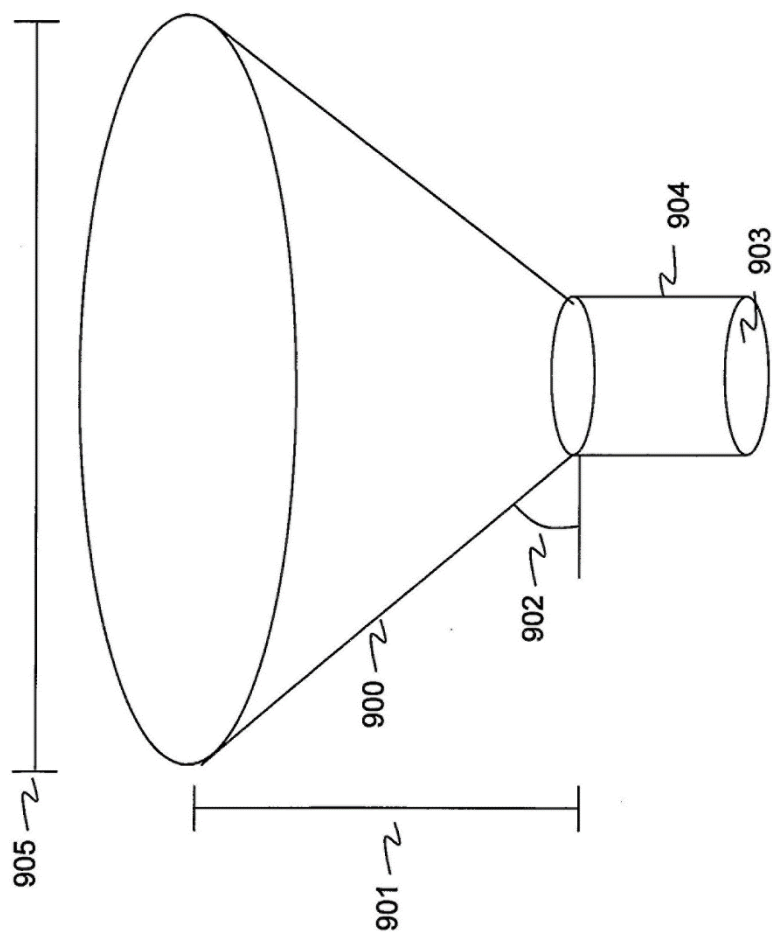


Fig 9