(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 781 433**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
B01J 2/22 (2006.01)
C07C 229/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2017 PCT/EP2017/000078**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017 WO17144149**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2017 E 17701268 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3419606**

(54) Título: **Partículas de glicina, así como procedimiento para su preparación y su uso**

(30) Prioridad:

23.02.2016 EP 16000431

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.09.2020

(73) Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt , DE

(72) Inventor/es:

BENK, HARALD;
BIRK, GUDRUN;
DECKER, MELINA;
LUBDA, DIETER;
MODDELMOG, GUENTER;
MUESSIG, HARALD;
SCARAMUZZA, TANINO y
SCHLEEHAHN, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 781 433 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

Partículas de glicina, así como procedimiento para su preparación y su uso

La presente invención se refiere a granulado de glicina compactado cuyo tamaño de grano se encuentra por encima de 0,7 mm, así como al procedimiento para la preparación y al uso de los granulados de este tipo.

La glicina (ácido aminoacético) es un α-aminoácido, que no es quiral y con ello tampoco es ópticamente activo. La glicina se produce normalmente como un sólido cristalino, incoloro que es muy soluble en agua. El punto de fusión se encuentra en aproximadamente 234 ºC (descomposición).
La glicina cumple en muchos procesos del metabolismo funciones importantes, en particular como parte constituyente de muchas proteínas, tal como por ejemplo de la proteína del tejido conjuntivo colágeno, como componente para la síntesis del grupo hemo o en la función como neurotransmisor en el sistema nervioso central.

La glicina se usa por ejemplo en complementos alimenticios o en sistemas de tampón bioquímicos. Se usa de manera frecuente la glicina también como componente en formulaciones de alimentación para su aplicación en la medicina intensiva, así como en medios de cultivo biotecnológicos. La glicina se requiere para este campo de aplicación con frecuencia en grandes cantidades.
Para el procesamiento posterior industrial debe encontrarse la glicina de manera que fluya libremente para que pueda extraerse fácilmente de los recipientes de transporte y pueda mecanizarse sin problemas en las máquinas para la preparación de las formulaciones deseadas. En los envases —independientemente del tamaño y del tipo— se llega sin embargo siempre de nuevo a agregados fuertes de este tipo o incluso a apelmazamientos completos (formación de monobloque) del material, de modo que ya no puede extraerse de manera que fluya libremente de los recipientes. Esto conduce en el caso de los usuarios a considerables problemas en el desarrollo de producción, dado que el material apelmazado debe triturarse de nuevo mecánicamente (lo que ya no es posible prácticamente en el caso de algunos tipos de envases). Estos apelmazamientos se realizan parcialmente ya tras almacenamiento de algunas semanas.

El documento de patente DE 26 22 462 A1 da a conocer un procedimiento para la conformación por presión de los sólidos granulados para dar pellets o comprimidos moldeados en una sola pieza, moliéndose al menos el 0,01 % en peso de proteína de colágeno sólida y mezclándose con los sólidos granulados que van a conformarse mediante presión.

El documento de patente DE 697 06 988 T2 da a conocer un procedimiento para la preparación de partículas compactas a partir de una preparación farmacéutica particulada, que comprende la compactación de la preparación para la obtención de una preparación farmacéutica compactada y la reducción de tamaño de la preparación compactada para dar partículas compactas de un tamaño y densidad adecuados para aplicaciones médicas. La glicina se menciona sólo como “sustancia de transporte” para las sustancias farmacéuticas o productos farmacéuticos y no como componente principal de la composición.

El objetivo de la presente invención era, por tanto, encontrar un camino para poner a disposición polvo de glicina en una forma estable en almacenamiento y que pueda fluir.

Se encontró que el tamaño de partícula del polvo de glicina tiene una influencia muy fuerte sobre su estabilidad en almacenamiento. La glicina con un tamaño de partícula de al menos 0,7 mm también en el caso de almacenamiento más largo apenas muestra apelmazamientos. Ésta permanece esencialmente con capacidad de fluir durante más tiempo como polvo con tamaño de partículas más pequeño. Además, la velocidad de disolución en agua es aproximadamente igual de grande a pesar del tamaño de partícula más grande en comparación con los productos en polvo.

Por tanto, el objeto de la presente invención es un granulado de glicina, en el que al menos el 75 % (p/p) del granulado de glicina presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm. En una forma de realización preferente presenta el 85 %, de manera especialmente preferente el 90 %, en particular presenta el 95 % del granulado un tamaño de grano de al menos 0,7 mm.

En una forma de realización preferente presenta el 80 %, de manera especialmente preferente el 90 %, en particular el 95 % del granulado un tamaño de grano de al menos 0,8 mm.

En una forma de realización especialmente preferente presenta el 80 %, de manera especialmente preferente el 90 %, en particular el 95 % del granulado un tamaño de grano de al menos 1 mm.

En una forma de realización preferente tiene el granulado de glicina una densidad aparente inferior o igual a 0,9 g/ml, preferentemente entre 0,5 y 0,8 g/ml.

En una forma de realización preferente tiene el granulado de glicina una densidad aparente tras apisonado inferior o igual a 1 g/ml, preferentemente entre 0,6 y 0,9 g/ml.

En otra forma de realización preferente tiene el granulado de glicina una pérdida por secado no superior al 0,3 %, preferentemente no superior al 0,2 %, de manera especialmente preferente no superior al 0,1 %.

En una forma de realización preferente, el granulado de glicina tras el almacenamiento más allá de 3, preferentemente de 6, de manera especialmente preferente de 12 meses puede fluir en un envase cerrado a temperatura ambiente. La humedad del aire del ambiente asciende durante el almacenamiento preferentemente a entre el 20 y el 30 % de humedad relativa.

El objeto de la presente invención es también un granulado de glicina, en el que al menos el 75 % (p/p) del granulado de glicina presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm, que puede prepararse mediante compactación.

En una forma de realización preferente presenta el 85 %, de manera especialmente preferente el 90 %, en particular presenta el 95 % del granulado un tamaño de grano de al menos 0,7 mm.

En una forma de realización preferente presenta el 80 %, de manera especialmente preferente el 90 %, en particular el 95 % del granulado un tamaño de grano de al menos 0,8 mm.

En una forma de realización especialmente preferente presenta el 80 %, de manera especialmente preferente el 90 %, en particular el 95 % del granulado un tamaño de grano de al menos 1 mm.

Las indicaciones de porcentaje se refieren a este respecto en cada caso a la masa del granulado (p/p).

En una forma de realización preferente se realiza la preparación mediante
a) facilitación de glicina
b) compactación de la glicina de la etapa a) en un compactador de rodillos. Normalmente, la glicina facilitada está en forma de polvo. Preferentemente, el tamaño de grano de al menos el 75 % (p/p) de las partículas de polvo se encuentra por debajo de 0,7 mm.

En una forma de realización preferente, en la etapa b) está la fuerza de presión del compactador de rodillos entre 1 y 50 KN/cm de extensión de rodillo.

En una forma de realización especialmente preferente se realiza la preparación mediante
a) facilitación de glicina
b) compactación de la glicina de la etapa a) en un compactador de rodillos, produciéndose un material compactado, que contiene partículas con un tamaño de grano por encima de 0,7 mm,
c) reconducción al menos parcial de partículas de glicina del material compactado obtenido en la etapa b), que tienen un tamaño de grano inferior a 0,7 mm, a la glicina facilitada en la etapa a).

En otra forma de realización preferente se realiza la reconducción en la etapa c) mediante fractura de los materiales compactados y clasificación según el tamaño de grano, reconduciéndose partículas de glicina, que tienen un tamaño de grano inferior a 0,7 mm, al menos parcialmente a la glicina facilitada en la etapa a).

El objeto de la presente invención es también un procedimiento para la preparación de granulado de glicina, en el que al menos el 75 % (p/p) del granulado de glicina presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm, mediante
a) facilitación de polvo de glicina
b) compactación del polvo de glicina de la etapa a).

En una forma de realización preferente se realiza la compactación en un compactador de rodillos.

En una forma de realización especialmente preferente se realiza la preparación mediante
a) facilitación de polvo de glicina
b) compactación del polvo de glicina de la etapa a) en un compactador de rodillos, produciéndose un material compactado que contiene partículas de glicina con un tamaño de grano por encima de 0,7 mm, preferentemente por encima de 1 mm.
c) reconducción al menos parcial de partículas de glicina del material compactado obtenido en la etapa b), que tienen un tamaño de grano inferior a 0,7 mm, al polvo de glicina facilitado en la etapa a).

En una forma de realización preferente, en la etapa b) está la fuerza de presión del compactador de rodillos entre 1 y 50 KN/cm de extensión de rodillo.

En otra forma de realización preferente se realiza la reconducción en la etapa c) mediante fractura de los materiales compactados y clasificación según el tamaño de grano, reconduciéndose partículas de glicina, que tienen un tamaño de grano inferior a 0,7 mm, al menos parcialmente a la glicina facilitada en la etapa a).

El objeto de la invención es de manera correspondiente a esto también granulado de glicina que puede prepararse según el procedimiento de acuerdo con la invención.

El objeto de la presente invención es también el uso de granulado de glicina, en el que al menos el 75 % (p/p) del granulado de glicina presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm, en particular del granulado de glicina compactado de acuerdo con la invención, para la preparación de medios de cultivo para aplicaciones médicas o en la biotecnología. Adicionalmente a las formas de realización individuales mencionadas anteriormente puede usarse la invención también en cualquier combinación de dos o varias de las formas de realización mencionadas anteriormente y

a continuación.

La figura 1 muestra esquemáticamente una posible disposición para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención.

Compactar o bien compactación de sólidos significa de acuerdo con la invención la preparación de partículas de un sólido más grandes en relación con el material de partida mediante prensado del material de partida con presión. La compactación se realiza sin adición de agua u otros disolventes. Se trata de una compactación en seco. La compactación puede realizarse por ejemplo en compactadores de rodillos, prensa excéntrica para la preparación de comprimidos o prensa rotativa. La compactación se realiza de acuerdo con la invención preferentemente en compactadores de rodillos.

Los compactadores de rodillos se denominan también prensa de rodillos o prensa de cilindros. Éstas son máquinas de prensado con dos cilindros preferentemente de marcha opuesta. Los cilindros tienen una distancia determinada uno de otro y por consiguiente forman un espacio. Por este espacio se prensa el material que va a compactarse. La anchura del espacio y la longitud de los rodillos o bien del espacio producido varían dependiendo del modelo. Además pueden estar dispuestos los rodillos de manera vertical, de manera horizontal o de manera inclinada. Los rodillos pueden presentar un perfil o preferentemente pueden tener una superficie lisa o corrugada. La alimentación del material que va a compactarse en el compactador de rodillos puede realizarse por ejemplo por medio de la fuerza de la gravedad o mediante tornillos sinfín. Los compactadores de rodillos adecuados de acuerdo con la invención pueden obtenerse por ejemplo por las empresas Alexanderwerk, Sahut Conreur, Hosokawa o Fitzpatrick Company.

Como clasificación se designa de acuerdo con la invención la separación de una mezcla de sólidos dispersa en fracciones según el tamaño de partícula. Preferentemente se realiza la clasificación por medio de tamizado. Los procedimientos de clasificación alternativos son clasificación por aire o vibración. El resultado de una clasificación son al menos dos fracciones que se diferencian debido a que el límite mínimo del tamaño de partícula de una fracción es igual al límite máximo de la otra fracción. Las partículas sólidas que se encuentra precisamente entremedias se denominan grano límite. Esto es sin embargo una observación idealizada del proceso de separación. En la práctica, en particular en el caso de polvos clasificados mediante tamizado, existen zonas de transición más o menos grandes entre las clases.

El tamizado es un procedimiento de separación mecánico para la separación por tamaño (clasificación) de material a granel o bien mezclas de sólidos dispersas. El material que va a separarse se añade para ello en un tamiz, que por ejemplo se desplaza en rotación o se agita. La fuerza motriz para el tamiz es por regla general el peso. Para llevar a contacto partículas a ser posible de manera frecuente con el tamiz, se mueve mediante oscilación, vibración y/o tambaleo el material que va a separarse. El tamiz está determinado mediante la probabilidad de paso de un grano con un ancho de malla dado. Técnicamente se realiza esto por ejemplo con un clasificador plano, una máquina de tamizado por tambaleo o máquina de tamizado por vibración. Con frecuencia están dispuestos los tamices en varias capas de tamiz uno por encima del otro.

El tamaño de grano de una partícula se determina mediante tamizado. A este respecto se coloca un juego con tamices que se vuelven cada vez más finos hacia abajo uno sobre otro. La muestra que va a analizarse se introduce en el tamiz superior y el juego de tamices se fija a continuación en una máquina de tamizado. La máquina agita o hace vibrar entonces el juego de tamices durante un cierto espacio de tiempo con una cierta amplitud. Si una partícula no accede por ejemplo por un tamiz con un ancho de malla de 0,7 mm, entonces tiene la partícula un tamaño de grano mayor de 0,7 mm.

El resultado de un análisis de tamaño de grano por medio de tamizado es la distribución del tamaño de grano, o sea una distribución de frecuencia. A partir de esto pueden calcularse los parámetros estadísticos habituales, tal como valor medio, mediana, valores de percentil, dispersión o inclinación de la distribución y con ello puede caracterizarse la muestra con respecto a su tamaño de grano. Una distribución del tamaño de grano puede ser estrecha o ancha, dependiendo de cómo de grande sean en una muestra las diferencias en el tamaño de grano.

Los polvos son materiales rotos de partículas sólidas. Las partículas individuales se diferencian mediante tamaño, forma, masa y superficie. La cohesión se garantiza mediante fuerzas de cohesión. Los polvos pueden ser cristales, sustancias amorfas, agregados o aglomerados. De acuerdo con la invención se designan como polvos de glicina mezclas de partículas de glicina, de las que menos del 75 % (p/p) presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm.

Los granulados están constituidos por granos o bien partículas. Los granulados de acuerdo con la invención están constituidos por granos o bien partículas de las que al menos el 75 % (p/p) presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm. Preferentemente están constituidos los granulados de acuerdo con la invención de partículas o bien granos que son un aglomerado de partículas de polvo. Esto significa que las partículas de granulado se han producido mediante compactación de partículas de polvo. Normalmente tienen las partículas de granulado una forma asimétrica.

Como apelmazado se designa de acuerdo con la invención un polvo, cuyas partículas ya no pueden moverse libremente una contra otra y que por tanto ya no tienen capacidad de flujo o bien no fluyen libremente. Esta característica se determina normalmente de manera visual. Mientras que los polvos ligeramente apelmazados pueden aún moverse uno contra otro dado el caso como grumos más grandes, los polvos fuertemente apelmazados forman en la mayoría de los casos un tipo de bloque monolítico. Los grumos o bloque deben destrozarse mecánicamente dado el caso para obtener

de nuevo un polvo que fluye libremente.

Un polvo con capacidad de flujo o bien que fluye libremente puede derramarse de un recipiente por ejemplo de manera uniforme sin grumos más grandes.

Un granulado es estable en almacenamiento cuando no se modifican esencialmente sus propiedades durante el tiempo de su almacenamiento. Por ejemplo, el granulado de glicina es estable en almacenamiento cuando éste sigue teniendo la capacidad de fluir durante el tiempo del almacenamiento.

Se encontró que las propiedades del sólido glicina pueden verse influidas fuertemente mediante la modificación del tamaño de partícula. En particular puede verse influido el apelmazamiento. Mientras que la glicina en forma de partículas finas con un tamaño de grano por debajo de 0,5 mm, en particular por debajo de 0,1 mm, con frecuencia incluso con exclusión de la humedad tiende a apelmazamientos no controlados, se impide en gran parte esto mediante compactación de las partículas finas para dar partículas de material compactado más grandes con un tamaño de grano de más de 0,7 mm. A este respecto, además del prensado durante la compactación y la fractura opcional posterior de las dartas (granulación) y clasificación no se someten las partículas preferentemente a ninguna otra etapa de tratamiento. La compactación se realiza sin adición de reactivos, tales como agua u otros disolventes.

Por tanto, el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de glicina compactada se realiza normalmente mediante

a) facilitación de glicina, preferentemente polvo de glicina. Este polvo de glicina está constituido por partículas, de las que menos del 75 % (p/p) presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm. Por regla general tiene al menos el 65 % (p/p) de las partículas del polvo un tamaño de grano de como máximo 0,5 mm. La glicina en forma de polvo adecuada como material de partida es por ejemplo glicina de la empresa Merck KGaA, Alemania, con el número de artículo 100590.
b) compactación de la glicina en forma de polvo de la etapa a)

La compactación, es decir, el prensado en seco, se realiza preferentemente en un compactador de rodillos. Los compactadores de rodillos los conoce el experto y pueden obtenerse comercialmente. Son especialmente adecuados de acuerdo con la invención los compactadores de rodillos con una distancia entre los rodillos de 0,5 a 3 mm, preferentemente entre 1 y 2 mm. Los compactadores de rodillos especialmente adecuados de acuerdo con la invención tienen rodillos con una anchura entre 10 y 50 cm, de modo que el espacio entre los dos rodillos tiene una longitud entre 10 y 50 cm.

La fuerza de presión del compactador de rodillos se encuentra normalmente entre 0,1 y 100 kN/cm de anchura de rodillo. Preferentemente se comprimen los rodillos con una fuerza entre 1 y 50 kN.

La alimentación de la glicina facilitada en el compactador de rodillos se realiza preferentemente por medio de uno o varios tornillos sinfín. Los compactadores de rodillos generan materiales compactados más grandes de los polvos mediante prensado de polvos entre cilindros que giran preferentemente con marchas opuestas. Con el uso de rodillos con superficies lisas o corrugadas se contienen con frecuencia materiales compactados en forma de placas, de dartas y/o de terrones.

La forma y el tamaño de los materiales compactados obtenidos del compactador de rodillos es normalmente muy irregular y puede verse influida por el procesamiento posterior. Sólo el trasvase o envasado de los materiales compactados conducirán normalmente a una fractura parcial de las dartas.

Los materiales compactados obtenidos directamente del compactador de rodillos se fracturan por tanto preferentemente en otra etapa de procedimiento para dar granulados o bien partículas más grandes. Esto puede realizarse por ejemplo mediante un triturador de rodillos con posterior tamizado a través de un tamiz vibratorio o tamiz de fricción, mediante un molino de homogeneización de rotor o un molino oscilante (tamiz de vibración oscilante). Los materiales compactados en forma de terrones, irregulares, se vuelven así partículas de granulado de polvo prensado. El tamaño de grano de las partículas puede ajustarse mediante la anchura de malla del tamiz. De esta manera puede verse influido también el límite superior del tamaño de grano. Preferentemente se generan granulados, cuyo tamaño de grano no se encuentre por encima de 5 mm.

Además se clasifican preferentemente a continuación los materiales compactados o los materiales compactados fracturados para dar partículas compactadas. Debido a ello puede obtenerse un material más homogéneo con respecto al tamaño de grano y adicionalmente puede separarse preferentemente la proporción fina al menos parcialmente. Como proporción fina se designan de acuerdo con la invención partículas que tienen un tamaño de grano por debajo del tamaño de grano mínimo deseado de por ejemplo 0,7 mm, 0,8 mm o 1 mm.

Dependiendo de la realización de la compactación y/o de la fractura pueden producirse granulados con una proporción fina baja o una proporción fina alta. En el caso de granulados con una baja proporción fina, no es normalmente necesario separar ésta. Sin embargo, si esto es deseado o necesario para cumplir la especificación del producto con respecto a las proporciones de tamaño de grano, puede realizarse una clasificación. Para evitar la pérdida de material y reciclar la proporción fina, puede separarse ésta y puede alimentarse de nuevo al material que se somete a la compactación.

Mediante la clasificación y la realización de la reconducción puede determinarse qué proporción de las partículas se reconduce. Si durante la clasificación se separan partículas con un tamaño de grano por debajo de por ejemplo 0,7 mm, pueden reconducirse todas éstas. Sin embargo, si pueden generarse también otros subgrupos y si bien pueden separarse del producto las partículas con un tamaño de grano de por ejemplo por debajo de 0,7 mm, sin embargo éstas no pueden reconducirse completamente sino por ejemplo sólo las partículas por debajo de 0,5 mm o por debajo de 0,2 mm. De la misma manera puede realizarse la clasificación de modo que se separen y se reconduzcan sólo partículas con un tamaño de grano de por ejemplo 0,5 mm o 0,2 mm, de modo que el producto contenga aún una proporción de partículas con un tamaño de grano de 0,5 mm o bien de 0,2 mm a por ejemplo 0,7 mm —siempre que esta proporción no sobrepase la proporción fina máxima definida para el correspondiente producto.

En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se separa la proporción fina total o parcialmente mediante clasificación del producto y preferentemente se mezcla completamente de manera continua de nuevo con el material facilitado en la etapa a) y se alimenta de nuevo a la etapa de compactación. Esta reconducción reduce la proporción fina en el producto compactado deseado, sin que deba aceptarse la pérdida de material.

Se encontró que los granulados de glicina tienen una tendencia esencialmente más baja al apelmazamiento, cuando éstos están constituidos por partículas, de las que al menos el 75 % (p/p) presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm. Preferentemente se prepararon los granulados por medio de compactación. De manera especialmente preferente tienen éstos una proporción fina inferior al 20 %, de manera especialmente preferente inferior al 10 % (p/p).

La figura 1 muestra esquemáticamente una posible disposición para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención. El compactador de rodillos está representado con los rodillos R1 y R2. El polvo de glicina P1 se alimenta desde un recipiente por medio de la fuerza de gravedad al compactador de rodillos. Como alternativa puede usarse para ello también un tornillo sinfín transportador no representado en la figura 1. El producto compactado, que se libera del compactador de rodillos, se fractura y se clasifica por medio de un dispositivo de molienda y de tamizado, representado como tamiz S. La fracción de producto deseada se separa para el uso posterior y dado el caso el envasado y la proporción fina P2, que presenta un tamaño de grano por debajo de por ejemplo 0,7 mm, se alimenta de manera continua de nuevo a la glicina en forma de polvo, que se rellena en el compactador de rodillos.

El objeto de la presente invención es también granulado de glicina, en el que al menos el 75 % (p/p) del granulado de glicina presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm.

Preferentemente se prepara esta glicina por medio de compactación. A continuación se denomina esta glicina por tanto también granulado de glicina compactado. Preferentemente tiene esta glicina una proporción fina inferior al 20 %, de manera especialmente preferente inferior al 10 % (p/p).

Preferentemente, este granulado de glicina compactado puede obtenerse mediante el procedimiento de acuerdo con la invención.

En una forma de realización preferente, el granulado de glicina compactado tiene una densidad aparente inferior o igual a 0,9 g/ml, preferentemente entre 0,5 y 0,8 g/ml.

En una forma de realización preferente, el granulado de glicina compactado tiene una densidad aparente tras apisonado inferior o igual a 1 g/ml, preferentemente entre 0,6 y 0,9 g/ml.

En otra forma de realización preferente, el granulado de glicina compactado tiene una pérdida por secado de no más del 0,3 %, preferentemente no más del 0,2 %, de manera especialmente preferente no más del 0,1 %.

En otra forma de realización, el granulado de glicina compactado tiene un factor de Hausner inferior o igual a 1,18 y un índice de compresibilidad inferior o igual al 15 %.

En particular se muestra sorprendentemente que la estabilidad en almacenamiento del granulado de glicina compactado es esencialmente mejor que la del material de partida en forma de polvo. Mientras que el material de partida en forma de polvo se ha apelmazado ya tras algunas semanas y debido a ello ya no tiene la capacidad de fluir, el granulado de glicina compactado apelmaza esencialmente menos o bien esencialmente más tarde. Por ejemplo, el granulado de glicina compactado en un almacenamiento abierto a 25 ºC y el 60 % de humedad relativa no apelmaza en absoluto tras 7 semanas, mientras que el material en forma de polvo ya apelmaza tras una semana. Otras comparaciones con las condiciones de almacenamiento distintas se encuentran en los ejemplos.

Se encontró que el granulado de glicina compactado tras el almacenamiento de más de 3, preferentemente 6, de manera especialmente preferente 12 meses en un envase cerrado a temperatura ambiente seguía teniendo la capacidad de fluir. La humedad del aire del ambiente asciende durante el almacenamiento a entre el 20 y el 30 % de humedad relativa. Preferentemente, el envase está cerrado de manera hermética al aire. De esta manera puede elevarse dado el caso aún más la estabilidad en almacenamiento. Un envase es cualquier tipo de empaque que es adecuado para el almacenamiento de polvos o granulados y puede cerrarse. El experto conoce envases de este tipo. Los envases preferentes son recipientes de tapa roscada de vidrio o plástico, tales como por ejemplo de PE, sacos de PE, *big bags* o barriles de plástico.

Esto es en particular sorprendente, dado que la glicina tanto como polvo como también como material compactado es menos higroscópico y la glicina compactada no es menos higroscópica (véanse ensayos para la higroscopicidad).

Además muestra el granulado de glicina compactado un comportamiento en solución similar tal como glicina en forma de polvo. Esto significa que el granulado de glicina compactado puede disolverse en las mismas condiciones rápidamente al igual que la glicina en forma de polvo, no compactada.

El objeto de la presente invención es también el uso del granulado de glicina compactado para la preparación de medios de cultivo para aplicaciones médicas o en la biotecnología. Ejemplos de medios de cultivo de este tipo son en particular soluciones de inyección, soluciones de infusión y medios de cultivo celular. Los medios de cultivo de este tipo se encuentran normalmente como mezcla de sólidos o solución acuosa. El granulado de glicina compactado puede añadirse a los medios como sólido o puede disolverse en agua u otro disolvente y puede añadirse entonces a los medios de cultivo. El experto conoce procedimientos para la preparación de medios de cultivo. Preferentemente se mezclan los componentes del medio de cultivo en forma sólida y se muelen. A continuación se disuelven éstos mediante adición de agua o un tampón acuoso. Mientras que los componentes higroscópicos o inestables dado el caso deben almacenarse y disolverse por separado, puede procesarse el granulado de glicina compactado sin problemas con los otros componentes estables.

El objeto de la presente invención es también un procedimiento para el aumento de la estabilidad en almacenamiento de polvo de glicina, en particular para la obtención de la capacidad de flujo de glicina. A este respecto se compacta el polvo de glicina para dar granulado de glicina, en el que al menos el 75 % (p/p) del granulado de glicina obtenido presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm.

A este respecto se aplican las formas de realización preferentes mencionadas anteriormente del procedimiento de preparación de granulado de glicina compactado. El procedimiento puede realizarse a temperatura ambiente. El granulado de glicina obtenido por medio del procedimiento presenta una estabilidad en almacenamiento claramente más alta que el polvo de glicina usado como material de partida. En particular permanece la capacidad de flujo durante más tiempo en comparación con el polvo de glicina con iguales condiciones de almacenamiento.

Los procedimientos de acuerdo con la invención son sencillos y eficaces de realizar. Sin modificación química de la glicina, sólo mediante acciones mecánicas tales como prensado y opcionalmente tamizado, pueden modificarse las propiedades de la glicina. En particular se realiza un claro aumento de la estabilidad en almacenamiento, dado que el material de acuerdo con la invención apelmaza esencialmente de manera más lenta y sigue teniendo la capacidad de fluir durante más tiempo.

También sin otras realizaciones se parte de que un experto puede usar la descripción anterior en el alcance más amplio. Las formas de realización preferentes y ejemplos han de interpretarse por este motivo únicamente como divulgación descriptiva, de ningún modo como limitativa.

Ejemplos

A) <u>Aparatos y procedimientos para la caracterización de las propiedades de sustancia</u>

1. Densidad aparente: de acuerdo con la norma DIN EN ISO 60: 1999 (versión alemana)
- Indicación en “g/ml”

2. Densidad aparente tras apisonado: de acuerdo con la norma DIN EN ISO 787-11: 1995 (versión alemana)
- Indicación en “g/ml”

3. Índice de compresibilidad: de acuerdo con 2.9.36. Powder Flow Ph Eur 8.0 (versión inglesa)
- Indicación en “%”

4. Factor de Hausner: de acuerdo con 2.9.36. Powder Flow Ph Eur 8.0 (versión inglesa)
- Ninguna dimensión

5. Determinación del tamaño de partícula mediante tamizado en seco a través de una torre de tamizado: Retsch AS 200 control, empresa Retsch (Alemania); cantidad de sustancia: aprox. 110,00 g; tiempo de tamizado: 30 minutos; intensidad de amplitud: 1 mm; intervalo: 5 segundos; tamices de análisis con tejido de alambre metálico de acuerdo con la norma DIN ISO 3310
- Anchos de tamiz (en µm) para comparación 1 y 2: 1000, 710, 600, 500, 400, 355, 300, 250, 200, 150, 100, 50, 32
- Anchos de tamiz (en µm) para ejemplo A, B, C, D, E y F: 2000, 1700, 1600, 1400, 1250, 1120, 1000, 900, 800, 710, 600, 500
- Indicación de la distribución de cantidad por fracción de tamiz en las tablas como “% en peso de la pesada inicial”

6. Determinación de la pérdida por secado:
Determinación según la Farmacopea Europea 8.6 de acuerdo con la monografía de glicina: secar 1,000 g de sustancia a 105 ºC durante 2 horas en el horno (Farmacopea Europea 8.6 en 2.2.32.)
- Indicación en “% en peso”

7. Condiciones DVS (determinación de la higroscopicidad):
Surface Measurement Systems Ltd. UK 1996 - 2007, método: 0-98 % de humedad relativa,
10 % de etapas, 25 ºC, 0,0005 % en peso-min., medio ciclo.sao; realización de la medición de acuerdo con las especificaciones del fabricante
- Indicación del aumento de peso en "% en peso"

8. Velocidad de disolución:
Aparatos usados: Waage Mettler AT201, vaso de precipitados 150 ml,
placa agitadora magnética IKA® RCT basic, cilindro de medición 50 ml, diámetro de barritas agitadoras 7 mm y longitud 4 cm, velocidad de agitación 200 rpm,
cantidad de sustancia 4,00g+/-0,1g, agua CD con una temperatura entre 20 y 25 ºC ("agua CD" es "agua completamente desalinizada");
realización: añadir 50 ml de agua CD a un vaso de precipitados y conectar el agitador. Colocar el termómetro en el agua CD, añadir la sustancia y medir el tiempo (cronómetro) hasta que la sustancia se encuentra disuelta visualmente libre de residuos.
- Indicación en "segundos"

9. Condiciones de almacenamiento en el armario climatizado:

a) Comparaciones 1 y 2 así como los ejemplos E y F: en cada caso se almacenan 160 g +/- 5 g de sustancia a 25 ºC/60 % de humedad relativa así como 40 ºC/75 % de humedad relativa tanto de manera abierta (en un cuenco de vidrio) como también de manera cerrada (en un vaso con tapa roscada). La evaluación del apelmazamiento se realiza tras un tiempo de almacenamiento de 1, 2 y 7 semanas.
- Cuenco de vidrio: 95 mm de diámetro, 55 mm de altura, la sustancia se distribuye en espesor de capa uniforme sobre la base del cuenco; la evaluación se realiza mediante inclinación del cuenco y una observación visual del comportamiento de flujo dependiendo del ángulo de inclinación (parcialmente se han apelmazado las muestras sin embargo ya tan fuerte que ya no puede observarse ningún flujo libre de polvo)
- Vaso con tapa roscada: 250 ml, altura 11,5 cm, diámetro exterior 7 cm, vidrio blanco con tapa roscada de plástico cerrada de manera fija; la evaluación se realiza mediante inclinación del vaso y una observación visual del comportamiento de flujo dependiendo del ángulo de inclinación (parcialmente se han apelmazado las muestras sin embargo ya tan fuerte que ya no puede observarse ningún flujo libre de polvo —tras giro del vaso en 180º permanece la glicina en estos casos adherida a la base del vaso o bien cae sólo parcialmente)

b) Ejemplos A, B. C y D: en cada caso se almacenan 120 g +/- 5 g de sustancia a 40 ºC/75 % de humedad relativa tanto de manera abierta (en un cuenco de vidrio) como también de manera cerrada (en un vaso con tapa roscada) —la evaluación del apelmazamiento se realiza tras un tiempo de almacenamiento de 2 y 7 semanas.
- Cuenco de vidrio: 95 mm de diámetro, 55 mm de altura, la sustancia se distribuye en espesor de capa uniforme sobre la base del cuenco; la evaluación se realiza mediante inclinación del cuenco y una observación visual del comportamiento de flujo dependiendo del ángulo de inclinación (parcialmente se han apelmazado las muestras sin embargo ya tan fuerte que ya no puede observarse ningún flujo libre de polvo)
- Vaso con tapa roscada: 250 ml, altura 11,5 cm, diámetro exterior 7 cm, vidrio blanco con tapa roscada de plástico cerrada de manera fija; la evaluación se realiza mediante inclinación del vaso y una observación visual del comportamiento de flujo dependiendo del ángulo de inclinación (parcialmente se han apelmazado las muestras sin embargo ya tan fuerte que ya no puede observarse ningún flujo libre de polvo —tras giro del vaso en 180º permanece la glicina en estos casos adherida a la base del vaso o bien cae sólo parcialmente)

10. Modificaciones de peso tras el almacenamiento
- Indicación de la modificación de peso en "g" en comparación con el valor inicial en el inicio del almacenamiento

11. Determinación de la "energía de rotura":
REVOLUTION Powder Analyzer (Mercury Scientific Inc, Newton, EE. UU.);
velocidad de rotación 0,3 rpm, método de ensayo FlowMethod_SP.fam; 100 mm de diámetro de tambor; 95-100 ml de cantidad de polvo
-indicación en "mJ"

12. Determinación del "ángulo de avalancha":
REVOLUTION Powder Analyzer (Mercury Scientific Inc, Newton, EE. UU.);
velocidad de rotación 0,3 rpm, método de ensayo FlowMethod_SP.fam; 100 mm de diámetro de tambor; 95-100 ml de cantidad de polvo
-indicación en grado ("º")

B) Métodos de trabajo

Glicina en forma de polvo cristalina habitual en el comercio (artículo 100590 glicina crist. adecuada para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph Eur, BP, JP, USP de la empresa Merck KGaA, Darmstadt, Alemania) se somete a una granulación en seco a través de compactadores de rodillos con fractura posterior y tamizado a través de un molino de tamiz oscilante.

Se trabaja con dos compactadores distintos:

1. Ejemplos A a D: compactador tipo RC 100 de la empresa powtec Maschinen und Engineering, Remscheid, Alemania; diámetro del rodillo 100 mm, anchura del rodillo 30 mm, superficie del rodillo corrugada, ningún enfriamiento del rodillo, ancho de malla del tamiz 3 mm, tamizado de grano inferior 1 mm sin reconducción del material; la anchura del espacio resulta mediante la presión del rodillo seleccionada

2. Ejemplos E y F: compactador tipo K200/100 con molino con tamiz FC 400 de la empresa Hosokawa Bepex, Leingarten, Alemania; diámetro del rodillo 200 mm, anchura del rodillo 100 mm, superficie del rodillo corrugada, ningún enfriamiento del rodillo, ancho de malla del tamiz 2 mm; tamizado de grano inferior 1 mm con reconducción del material; la anchura del espacio resulta mediante la presión del rodillo seleccionada

La comparación frente al estado de la técnica se realiza frente a 2 cargas de una glicina en forma de polvo cristalina habitual en el comercio de la empresa Merck KGaA, Darmstadt (Alemania), artículo 100590 glicina crist.

1. Ejemplos A, B, C y D: Preparación de una glicina compactada
con capacidad de flujo y estabilidad en almacenamiento mejoradas (glicina compactada con proporciones gruesas >2000 µm preparada con distintas presiones de rodillo)
Compactación ejemplo A:
velocidad de giro del tornillo sinfín 30 rpm, velocidad de giro del rodillo 5 rpm, presión de apriete en los rodillos de presión 5,23 +/- 0,33 KN/cm
Compactación ejemplo B:
velocidad de giro del tornillo sinfín 30 rpm, velocidad de giro del rodillo 5 rpm, presión de apriete en los rodillos de presión 6,54 +/- 0,33 KN/cm
Compactación ejemplo C:
velocidad de giro del tornillo sinfín 20 rpm, velocidad de giro del rodillo 4 rpm, presión de apriete en los rodillos de presión 7,84 +/- 0,33 KN/cm
Compactación ejemplo D:
velocidad de giro del tornillo sinfín 30 rpm, velocidad de giro del rodillo 5 rpm, presión de apriete en los rodillos de presión 3,92 +/- 0,33 KN/cm
rpm = revoluciones por minuto

Densidad aparente, densidad aparente tras apisonado, índice de Carr:

(Detalles con respecto a los procedimientos de medición, véanse en métodos)

Muestra	Densidad aparente (g/ml)	Densidad aparente tras apisonado (g/ml)	Factor de Hausner	Índice de compresibilidad (%)	Pérdida por secado (%)
Ejemplo A	0,72	0,82	1,14	12,7	0,02
Ejemplo B	0,72	0,82	1,13	11,4	0,04
Ejemplo C	0,72	0,80	1,12	10,5	0,05
Ejemplo D	0,73	0,82	1,12	10,6	0,04

Distribución de partículas determinada a través de tamizado en torre:

Indicación en % en peso (detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en métodos)

Muestra	<500 µm	500-600 µm	600-710 µm	710-800 µm	800-900 µm	900-1000 µm	1000-1120 µm
Ejemplo A	2,4	0,5	0,9	1,9	4,9	4,0	7,0
Ejemplo B	1,2	0,2	0,6	1,5	4,2	3,8	7,1
Ejemplo C	2,2	0,7	1,3	2,3	6,1	4,8	8,6
Ejemplo D	2,2	0,5	1,0	1,8	4,7	4,0	7,2

Muestra	1120-1250 µm	1250-1400 µm	1400-1600 µm	1600-1700 µm	1700-2000 µm	> 2000 µm
Ejemplo A	8,0	8,9	15,3	7,4	22,7	16,1
Ejemplo B	8,6	9,8	15,6	7,1	22,2	18,1
Ejemplo C	10,6	11,0	14,5	6,6	19,2	12,1
Ejemplo D	7,7	8,0	15,1	6,4	22,6	18,8

2. Ejemplos E y F: Preparación de una glicina compactada con capacidad de flujo y estabilidad en almacenamiento mejorada (glicina compactada con baja proporción gruesa >2000 µm)

Compactación ejemplo E y F:
velocidad de giro del tornillo sinfín 17 hasta 19 rpm,
velocidad de giro del rodillo 21 rpm, presión de apriete en los rodillos de presión 9,15 +/- 0,65 KN/cm.
Se extrajeron 2 muestras y se caracterizaron: ejemplo E y ejemplo F.

Densidad aparente, densidad aparente tras apisonado, factor de Hausner, Índice de compresibilidad:

(Detalles con respecto a los procedimientos de medición véanse en métodos)

Muestra	Densidad aparente (g/ml)	Densidad aparente tras apisonado (g/ml)	Factor de Hausner	Índice de compresibilidad (%)	Pérdida por secado (%)
Ejemplo E	0,72	0,80	1,12	10,6	0,03
Ejemplo F	0,72	0,81	1,12	10,4	0,03

Distribución de partículas determinada a través de tamizado en torre:

Indicaciones en % en peso (detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en métodos)

Muestra	<500 µm	500-600 µm	600-710 µm	710-800 µm	800-900 µm	900-1000 µm
Ejemplo E	0,2	0,2	0,1	0,5	1,6	4,2
Ejemplo F	0,4	0,0	0,2	0,5	1,5	4,3

Muestra	1000-1120 µm	1120-1250 µm	1250-1400 µm	1400-1600 µm	1600-1700 µm	1700-2000 µm	> 2000 µm
Ejemplo E	9,7	12,1	13,5	25,2	13,1	19,4	0,2
Ejemplo F	11,2	14,0	15,7	26,1	10,8	15,3	0,0

3. Comparaciones 1 y 2: glicina cristalina habitual en el comercio

Se usan 2 cargas de una glicina habitual en el comercio para fines de comparación (como estado de la técnica)

Comparación 1: glicina crist. adecuada para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph.Eur., BP, JP, USP n.º art. 1.00590.9025; carga: VP708290

Comparación 2: glicina crist. adecuada para su uso como excipiente EMPROVE® exp Ph.Eur., BP, JP, USP n.º art. 1.00590.9025; carga: VP709890

Densidad aparente, densidad aparente tras apisonad, factor de Hausner, Índice de compresibilidad:

(Detalles con respecto a los procedimientos de medición véanse en métodos)

Muestra	Densidad aparente (g/ml)	Densidad aparente tras apisonado (g/ml)	Factor de Hausner	Índice de compresibilidad (%)	Pérdida por secado (%)
Comparación 1	1,01	1,15	1,14	12,5	0,02
Comparación 2	1,03	1,26	1,23	18,4	0,02

Aunque las dos comparaciones muestran un contenido en agua muy bajo y también densidades aparentes y densidades aparentes tras apisonado comparables, éstas se diferencian en el nivel del factor de Hausner y en el índice de compresibilidad (de acuerdo con la Farmacopea Europea 6ª edición, tabla 2.9.36-2 “Einteilung des Fließverhaltens” puede clasificarse la comparación 1 como “buena”, la comparación 2 como “satisfactoria”) —en la evaluación visual muestra la comparación 2 a diferencia de la comparación 1 ya ligeras tendencias al apelmazamiento, sin embargo destruyéndose los aglomerados mediante ligera aplicación de presión.

Distribución de partículas determinada a través del tamizado en torre:

Indicaciones en % en peso (detalles con respecto al procedimiento de medición véanse en métodos)

Muestra	<32 µm	32-50 µm	50-100 µm	100-150 µm	150-200 µm	200-250 µm	250-300 µm	300-355 µm
Comparación 1	0,0	0,5	1,5	5,3	6,0	8,6	12,9	8,5
Comparación 2	0,0	5,6	6,7	8,5	9,3	12,3	15,8	8,2

Muestra	355-400 µm	1400-500 µm	500-600 µm	600-710 µm	710-1000 µm	> 1000 µm
Comparación 1	8,2	17,0	15,9	8,6	7,0	0,0
Comparación 2	8,9	13,3	7,7	2,6	1,1	0,0

C) Resultados

Resumen de los resultados de ensayo

1. La glicina (ejemplos de acuerdo con la invención y comparaciones) muestran en el DVS un comportamiento idéntico en la modificación de masa; sólo a partir de >90 % de humedad relativa puede distinguirse en general un aumento de la masa, es decir el material —tanto ejemplos de acuerdo con la invención o comparaciones —prácticamente no es higroscópico hasta el 90 % de humedad relativa. Los aumentos de peso en el 98 % de humedad relativa muestran para las comparaciones 1 y 2 que apelmazan rápidamente incluso una absorción de agua tendencialmente más baja en comparación con los ejemplos A-F estables.

2. No pueden distinguirse modificaciones de las pérdidas por secado tras la carga con estrés —todas las muestras (ejemplos de acuerdo con la invención y comparaciones) se comportan igual y no muestran ninguna higroscopicidad.

3. A pesar de esta falta de tendencia a la absorción de agua, las muestras muestran durante el almacenamiento con carga de estrés sorprendentemente claras diferencias en su comportamiento de flujo (deslizamiento): mientras que los ejemplos A a F siguen teniendo la capacidad de flujo, las comparaciones 1 y 2 apelmazan ya tras un tiempo más corto y ya no pueden extraerse de manera que fluyan libremente de los recipientes de almacenamiento —esto se aplica incluso a la comparación 1 con su valor de partida muy bueno con respecto al comportamiento de flujo.

4. Los ensayos y comparaciones muestran que la glicina compactada con su tamaño de partícula especial >700 µm también tras el almacenamiento en condiciones de estrés, es decir temperatura y humedad relativa elevadas, sigue teniendo la capacidad de flujo claramente durante más tiempo que el material de comparación.

5. El comportamiento de disolución del ejemplo A a F está prácticamente inalterado también tras el almacenamiento y

en su velocidad es suficiente para el procesamiento posterior sin problemas.

Resultados de ensayos en detalle

1) Higroscopicidad (DVS)

Tanto los ejemplos A a F de acuerdo con la invención como las comparaciones 1 y 2 muestran sólo a partir de una humedad relativa de >90 % un aumento de peso (DVS). Con una humedad relativa del 98 % muestran los ejemplos A a E compactados y no agregados incluso de manera tendencial un aumento de peso ligeramente más fuerte que las comparaciones 1 y 2.

Medición de DVS (*dynamic vapor sorption*, sorción de vapor dinámica):

	Humedad relativa (%)										
	0,0	10,0	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0	70,0	80,0	90,0	98,0
Ejemplo A	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,03	2,29
Ejemplo B	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	3,25
Ejemplo C	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,02	0,04	2,70
Ejemplo D	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,03	3,15
Ejemplo E	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,02	2,49
Ejemplo F	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,02	2,86
Comparación 1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	1,83
Comparación 2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	1,40

Indicación de los aumentos de peso en “% en peso”

2) Pérdidas por secado tras el almacenamiento en condiciones de estrés

Indicaciones en % en peso

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo A	no se realiza ningún almacenamiento			
Ejemplo B	no se realiza ningún almacenamiento			
Ejemplo C	no se realiza ningún almacenamiento			
Ejemplo D	no se realiza ningún almacenamiento			
Ejemplo E	0,03	0,05	0,05	0,09
Ejemplo F	0,03	0,09	0,02	0,09
Comparación 1	0,02	0,07	0,01	0,04
Comparación 2	0,02	0,05	0,04	0,02

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo A	no se realiza ningún almacenamiento			
Ejemplo B	no se realiza ningún almacenamiento			
Ejemplo C	no se realiza ningún almacenamiento			

Ejemplo D	no se realiza ningún almacenamiento			
Ejemplo E	0,03	0,06	0,03	0,08
Ejemplo F	0,03	0,08	0,06	0,10
Comparación 1	0,02	0,01	0,02	0,04
Comparación 2	0,02	0,05	0,03	0,02

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo A	0,02	-	0,01	0,02
Ejemplo B	0,04	-	0,04	< 0,01
Ejemplo C	0,05	-	< 0,01	0,01
Ejemplo D	0,04	-	< 0,01	< 0,01
Ejemplo E	0,03	0,06	0,03	0,08
Ejemplo F	0,03	0,04	0,04	0,07
Comparación 1	0,02	0,01	0,01	0,04
Comparación 2	0,02	0,04	0,03	0,03

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo A	0,02	-	< 0,01	< 0,01
Ejemplo B	0,04	-	0,04	< 0,01
Ejemplo C	0,05	-	< 0,01	0,01
Ejemplo D	0,04	-	0,02	0,025
Ejemplo E	0,03	0,01	0,03	0,08
Ejemplo F	0,03	0,08	0,04	0,09
Comparación 1	0,02	0,03	0,02	0,04
Comparación 2	0,02	0,05	0,02	0,03

3) Modificaciones del peso tras el almacenamiento en condiciones de estrés

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

Muestra	Diferencia [g] tras 1 semana	Diferencia [g] tras 2 semanas	Diferencia [g] tras 7 semanas
Ejemplo A	no se realiza ningún almacenamiento		
Ejemplo B	no se realiza ningún almacenamiento		
Ejemplo C	no se realiza ningún almacenamiento		
Ejemplo D	no se realiza ningún almacenamiento		

Muestra	Diferencia [g] tras 1 semana	Diferencia [g] tras 2 semanas	Diferencia [g] tras 7 semanas
Ejemplo E	0,01	-0,03	0,00
Ejemplo F	-0,02	0,03	0,00
Comparación 1	0,00	-0,01	0,04
Comparación 2	0,01	0,07	0,08

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

Muestra	Diferencia [g] tras 1 semana	Diferencia [g] tras 2 semanas	Diferencia [g] tras 7 semanas
Ejemplo A	no se realiza ningún almacenamiento		
Ejemplo B	no se realiza ningún almacenamiento		
Ejemplo C	no se realiza ningún almacenamiento		
Ejemplo D	no se realiza ningún almacenamiento		
Ejemplo E	-0,01	-0,02	0,00
Ejemplo F	-0,01	-0,01	0,01
Comparación 1	0,00	-0,01	-0,02
Comparación 2	0,04	0,08	0,00

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

Muestra	Diferencia [g] tras 1 semana	Diferencia [g] tras 2 semanas	Diferencia [g] tras 7 semanas
Ejemplo A	-	0,01	0,00
Ejemplo B	-	0,00	-0,01
Ejemplo C	-	-0,01	-0,01
Ejemplo D	-	0,00	-0,02
Ejemplo E	0,04	0,00	0,04
Ejemplo F	-0,01	0,03	-0,02
Comparación 1	-0,02	0,03	0,00
Comparación 2	0,02	0,02	-0,04

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

Muestra	Diferencia [g] tras 1 semana	Diferencia [g] tras 2 semanas	Diferencia [g] tras 7 semanas
Ejemplo A	-	-0,02	-0,03
Ejemplo B	-	-0,02	-0,03
Ejemplo C	-	0,01	-0,04
Ejemplo D	-	0,00	-0,04
Ejemplo E	0,07	-0,02	0,00

Muestra	Diferencia [g] tras 1 semana	Diferencia [g] tras 2 semanas	Diferencia [g] tras 7 semanas
Ejemplo F	-0,03	-0,01	-0,02
Comparación 1	0,03	0,01	-0,06
Comparación 2	0,01	0,03	-0,01

4) Modificaciones de las velocidades de disolución tras el almacenamiento en condiciones de estrés (indicaciones en "segundos")

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

Muestra	Valor inicial / día de almacenamiento	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo E	318 ± 20	331 ± 13	343 ± 7	328 ± 19
Ejemplo F	316 ± 15	300 ± 7	341 ± 10	343 ± 20
Comparación 1	233 ±51	176 ± 14	194 ± 7	198 ± 6
Comparación 2	127 ± 11	181 ± 8	185 ± 5	191 ± 9

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

Muestra	Valor inicial / día de almacenamiento	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas (
Ejemplo E	318 ± 20	328 ± 7	352 ± 8	358 ± 19
Ejemplo F	316 ± 15	301 ± 13	339 ± 6	363 ± 25
Comparación 1	233 ±51	176 ± 13	216 ± 6	207 ± 20
Comparación 2	127 ± 11	173 ± 6	209 ±5	196 ± 5

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

Muestra	Valor inicial / día de almacenamiento	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo A	358 ± 12	-	335 ± 11	313 ± 5
Ejemplo B	347 ± 11	-	340 ± 16	309 ± 12
Ejemplo C	339 ± 6	-	346 ± 18	324 ± 20
Ejemplo D	348 ± 5	-	332 ± 9	270 ± 10
Ejemplo E	318 ± 20	336 ± 12	326 ± 22	337 ± 10
Ejemplo F	316 ± 15	312 ± 18	332 ± 13	330 ± 12
Comparación 1	233 ±51	192 ± 9	202 ± 13	191 ± 17
Comparación 2	127 ± 11	182 ± 5	187 ±6	209 ± 12

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

Muestra	Valor inicial / día de almacenamiento	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo A	358 ± 12	-	350 ± 23	297 ± 4
Ejemplo B	347 ± 11	-	332 ± 12	304 ± 9
Ejemplo C	339 ± 6	-	326 ± 10	299 ± 6
Ejemplo D	348 ± 5	-	319 ± 11	290 ± 1
Ejemplo E	318 ± 20	322 ± 8	343 ± 5	343 ± 14
Ejemplo F	316 ± 15	316 ± 7	350 ± 15	342 ± 12
Comparación 1	233 ±51	177 ± 6	215 ± 8	203 ± 4
Comparación 2	127 ± 11	201 ± 17	193 ± 10	215 ± 9

5) Comportamiento de agregación tras el almacenamiento en condiciones de estrés (descripción visual)

"Que fluye libremente" = la glicina fluye libremente sin aporte de energía – los aglomerados no pueden distinguirse visualmente.

"Grumosa" = la glicina muestra aglomerados/incrustaciones más grandes aislados (de aprox. 1 cm de diámetro) sin embargo aún fluye libremente.

"Ligeramente apelmazada" = la glicina es sólida; sin embargo puede llevarse de nuevo al estado que fluye libremente mediante aporte ligero de energía (revolver ligeramente con una varilla de vidrio o espátula, golpear o agitar).

"Fuertemente apelmazada" = la glicina es sólida; se requiere un fuerte aporte de energía (revolver fuertemente con una varilla de vidrio o espátula) para aflojar de nuevo la glicina —sin embargo, tras esto está la glicina todavía fuertemente adherida (formación de terrones) y no fluye libremente.

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo E	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente
Ejemplo F	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente
Comparación 1	que fluye libremente	ligeramente apelmazada	ligeramente apelmazada	ligeramente apelmazada
Comparación 2	grumosa	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo E	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente
Ejemplo F	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente
Comparación 1	que fluye libremente	grumosa	que fluye libremente	ligeramente apelmazada

Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Comparación 2	grumosa	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo A	que fluye libremente	-	ligeramente apelmazada	ligeramente apelmazada
Ejemplo B	que fluye libremente	-	ligeramente apelmazada	ligeramente apelmazada
Ejemplo C	que fluye libremente	-	ligeramente apelmazada	ligeramente apelmazada
Ejemplo D	que fluye libremente	-	ligeramente apelmazada	ligeramente apelmazada
Ejemplo E	que fluye libremente	ligeramente apelmazada	ligeramente apelmazada	ligeramente apelmazada
Ejemplo F	que fluye libremente	ligeramente apelmazada	ligeramente apelmazada	ligeramente apelmazada
Comparación 1	que fluye libremente	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada
Comparación 2	grumosa	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo A	que fluye libremente	-	que fluye libremente	que fluye libremente (aglomerados débiles)
Ejemplo B	que fluye libremente	-	que fluye libremente	que fluye libremente
Ejemplo C	que fluye libremente	-	que fluye libremente	que fluye libremente
Ejemplo D	que fluye libremente	-	que fluye libremente	que fluye libremente
Ejemplo E	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente
Ejemplo F	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente	que fluye libremente
Comparación 1	que fluye libremente	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada
Comparación 2	grumosa	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada	fuertemente apelmazada

6) Modificaciones del comportamiento de flujo (medidas como modificación del "ángulo de avalancha" en el Revolution Powder Analyzer) tras el almacenamiento en condiciones de estrés

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

	Ángulo de avalancha [º]			
Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo E	43,6	42,5	41,8	42,1
Ejemplo F	45,6	43,2	41,9	42,2
Comparación 1	39,4	40,8	39,5	40,2
Comparación 2	65,6	n.d.	n.d.	n.d.

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

	Ángulo de avalancha [º]			
Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo E	43,6	42,6	41,8	42,1
Ejemplo F	45,6	42,8	43,2	42,3
Comparación 1	39,4	41,8	39,6	40,5
Comparación 2	65,6	n.d.	n.d.	n.d.

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

	Ángulo de avalancha [º]			
Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo E	43,6	43,8	43,2	43,5
Ejemplo F	45,6	43,7	42,7	42,6
Comparación 1	39,4	n.d.	n.d.	n.d.
Comparación 2	65,6	n.d.	n.d.	n.d.

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

	Ángulo de avalancha [º]			
Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo E	43,6	42,8	42,8	42,9
Ejemplo F	45,6	43,4	42,4	42,8
Comparación 1	39,4	n.d.	n.d.	n.d.
Comparación 2	65,6	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. = no determinable dado que el material ya se ha apelmazado de manera sólida para extraerlo del recipiente (están presentes demasiados aglomerados o bien el material debe separarse revolviendo del cuenco/botella)

7) Modificaciones del comportamiento de flujo (medidas como modificación de la “energía de rotura” en el Revolution Powder Analyzer) tras el almacenamiento en condiciones de estrés

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

	Energía de rotura [mJ]			
Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo E	28,4	28,1	27,7	27,9
Ejemplo F	28,8	28,6	28,3	28,2
Comparación 1	27,4	27,5	27,2	27,5
Comparación 2	33,5	n.d.	n.d.	n.d.

Condición de almacenamiento: 25 ºC/60 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

	Energía de rotura [mJ]			
Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo E	28,4	28,1	27,7	27,9
Ejemplo F	28,8	28,5	28,6	27,9
Comparación 1	27,4	28,0	27,1	27,4
Comparación 2	33,5	n.d.	n.d.	n.d.

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento abierto

	Energía de rotura [mJ]			
Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo E	28,4	28,7	28,0	28,0
Ejemplo F	28,8	28,7	28,3	28,1
Comparación 1	27,4	n.d.	n.d.	n.d.
Comparación 2	33,5	n.d.	n.d.	n.d.

Condición de almacenamiento: 40 ºC/75 % de humedad relativa, almacenamiento cerrado

	Energía de rotura [mJ]			
Muestra	Valor inicial	Tras 1 semana	Tras 2 semanas	Tras 7 semanas
Ejemplo E	28,4	28,3	28,4	28,2
Ejemplo F	28,8	28,9	28,0	28,5
Comparación 1	27,4	n.d.	n.d.	n.d.
Comparación 2	33,5	n.d.	n.d.	n.d.

n.d. = no determinable dado que el material ya se ha apelmazado de manera demasiado sólida para extraerlo del recipiente (están presentes demasiados aglomerados o bien el material debe separarse revolviendo del cuenco/botella).

REIVINDICACIONES

1. Granulado de glicina, en el que al menos el 75 % (p/p) del granulado de glicina presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm.

2. Granulado de glicina según la reivindicación 1, caracterizado porque al menos el 80 % (p/p) del granulado de glicina presenta un tamaño de grano de al menos 0,8 mm.

3. Granulado de glicina según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el granulado de glicina presenta una densidad aparente inferior o igual a 0,9 g/ml.

4. Granulado de glicina según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el granulado de glicina puede fluir tras el almacenamiento más allá de 3 meses en un envase cerrado a temperatura ambiente.

5. Granulado de glicina según la reivindicación 1, que puede prepararse mediante compactación.

6. Granulado de glicina según la reivindicación 5, caracterizado porque la preparación se realiza mediante
a) facilitación de polvo de glicina
b) compactación del polvo de glicina de la etapa a) en un compactador de rodillos.

7. Granulado de glicina según la reivindicación 5 o 6, caracterizado porque en la etapa b) se encuentra la fuerza de presión del compactador de rodillos entre 1 y 50 KN/cm de extensión de rodillo.

8. Glicina según una o varias de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada porque la preparación se realiza mediante
a) facilitación de polvo de glicina
b) compactación del polvo de glicina de la etapa a) en un compactador de rodillos, produciéndose un material compactado que contiene partículas con un tamaño de grano por encima de 0,7 mm.
c) reconducción al menos parcial de partículas de glicina del material compactado obtenido en la etapa b), que tienen un tamaño de grano inferior a 0,7 mm, al polvo de glicina facilitado en la etapa a).

9. Glicina según una o varias de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizada porque la reconducción en la etapa c) se realiza mediante fractura de los materiales compactados y clasificación según el tamaño de grano, reconduciéndose partículas de glicina, que presentan un tamaño de grano inferior a 0,7 mm, al menos parcialmente al polvo de glicina facilitado en la etapa a).

10. Procedimiento para la preparación de granulado de glicina, en el que al menos el 75 % (p/p) del granulado de glicina presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm, mediante
a) facilitación de polvo de glicina
b) compactación del polvo de glicina de la etapa a).

11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la preparación se realiza mediante
a) facilitación de polvo de glicina
b) compactación del polvo de glicina de la etapa a) en un compactador de rodillos, produciéndose un material compactado, que contiene partículas con un tamaño de grano por encima de 0,7 mm
c) reconducción al menos parcial de partículas de glicina del material compactado obtenido en la etapa b), que tienen un tamaño de grano inferior a 0,7 mm, al polvo de glicina facilitado en la etapa a).

12. Procedimiento según la reivindicación 10 u 11, caracterizado porque en la etapa b) la fuerza de presión del compactador de rodillos se encuentra entre 1 y 50 KN/cm de extensión de rodillo.

13. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado porque la reconducción en la etapa c) se realiza mediante fractura de los materiales compactados y clasificación según el tamaño de grano, reconduciéndose partículas de glicina, que tienen un tamaño de grano inferior a 0,7 mm, al menos parcialmente al polvo de glicina facilitado en la etapa a).

14. Uso de granulado de glicina, en el que al menos el 75 % (p/p) del granulado de glicina presenta un tamaño de grano de al menos 0,7 mm, para la preparación de medios de cultivo para aplicaciones médicas o en la biotecnología.

15. Uso según la reivindicación 14, caracterizado porque el granulado de glicina está compactado.
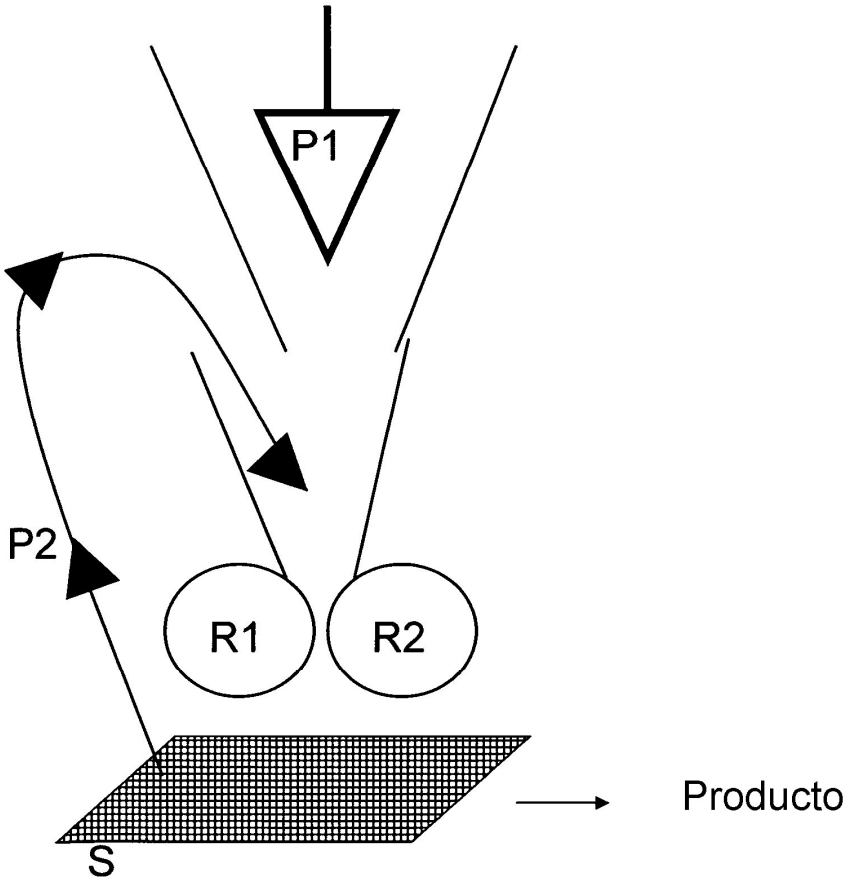
Fig. 1