

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 324 957**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 33/10 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **06710498 .4**

96 Fecha de presentación: **06.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1861073**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54 Título: **Proceso para la producción de composiciones de calcio en un lecho fluido continuo**

30 Prioridad:
04.03.2005 DK 200500334

45 Fecha de publicación de la mención y de la
traducción de patente europea: **20.08.2009**

45 Fecha de la publicación de la mención de la
patente europea modificada BOPI: **21.08.2012**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente
europea modificada: **21.08.2012**

73 Titular/es:
**NYCOMED PHARMA AS
DRAMMENSVEIEN 852
1385 ASKER, NO**

72 Inventor/es:
**PIENE, Jan Yngvar y
LUNDE, Kjell Tomas**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 324 957 T5

DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción de composiciones de calcio en un lecho fluido continuo

Campo de la Invención

- 5 La presente invención se relaciona con el campo de la ciencia de la formulación farmacéutica, en particular con respecto a métodos para mejorar un proceso para la producción de calcio que contiene material en partículas, en donde el material en partículas que contiene calcio tiene un contenido de carbonato de calcio de al menos 40%.

Antecedente

- 10 Se puede producir material en partículas o un material granular mediante una variedad de procesos de producción en la fabricación farmacéutica que incluye mezcla a alta velocidad, granulación o compactación seca, extrusión y procesamiento de lecho fluido. El método más común de granulación en la fabricación farmacéutica que es por mezcla a alta velocidad o mezcla de alto corte y secado posterior del granulado húmedo en un lecho fluido. Este método produce un granulado denso que es apropiado para elaborar comprimidos pequeños con una alta densidad. La granulación de lecho fluido se utiliza mucho menos ya que este es un proceso más complicado y más costoso con respecto a la inversión, validación de procesos y costos de puesta en marcha. El proceso de granulación de lecho fluido produce un granulado menos denso, que puede ser indeseable cuando los comprimidos ordinarios a ser hinchados se fabrican. El uso para productos masticables de calcio demanda materias primas muy especializadas y lo más importante un proceso de producción muy delicado. Se ha mostrado la importancia de combinar características críticas de las materias primas junto con un proceso de producción seleccionado cuidadosamente para comprimidos masticables de calcio en la EP-A-1 128 815 de Nycomed Pharma AS.

- 20 Este documento describe un proceso por el cual se reduce la masa alta indeseable de un comprimido masticable que contiene carbonato de calcio. El tamaño de comprimido reducido se ha logrado mediante la selección cuidadosa de las propiedades físicas de la fuente de carbonato de calcio y la granulación de lecho fluido y el proceso de secado. Las ventanas óptimas para el tamaño de partícula medio y el área de superficie específica se encuentran que son de 3 a 40 μm y 0.1 a 1.2 m^2/g respectivamente para las calidades preferidas de carbonato de calcio. La elección del rango de tamaño de partícula es especialmente importante con el fin de alcanzar una masticabilidad y dispersión satisfactoria en la boca en donde el área de superficie específica es importante con el fin de alcanzar un tiempo de procesamiento corto o eficiente durante la granulación y fase de secado en un lecho fluido. La etapa de granulación de lecho fluido ha resultado en una distribución muy homogénea del ligador, que a su vez resulta en una dispersión rápida del comprimido cuando se mastica pero también tiene muy buenas propiedades de consolidación durante la etapa de comprimido. Esta última propiedad es muy importante para la productividad de máquinas de formación de comprimido de alta velocidad para asegurar la salida máxima y una demanda mínima para limpieza y mantenimiento de la herramienta de comprimido.

- 35 Sin embargo, el uso de la granulación de lecho fluido y secado hace surgir algunos problemas que permanecen sin resolver. Estos problemas se relacionan con el diseño del equipo de lecho fluido en tanda mismo pero también con el control del proceso de lecho fluido en tanda y la ejecución de una receta en tanda.

Los problemas experimentados con lechos fluidos experimentados con tandas se presentan en la sección adelante:

- 40 • Los problemas regulares son la adherencia de un polvo o granulado a las partes internas del aparato de lecho fluido, a las boquillas de aspersión y los filtros de aire. Otro problema ha sido las partículas de polvo finas que se alojan por debajo del tamiz de producto detectado en la cámara de sobrepresión inferior en donde la entrada de aire pasa dentro del lecho fluido. Además de la deposición gradual de capas de polvo en la cámara de expansión esto origina una necesidad de la limpieza regular.

- Durante el curso de una receta de tanda de granulado de calcio ha habido problemas en asegurar una fluidización satisfactoria durante el final de la etapa de granulación y el inicio de la etapa de secado. Especialmente durante la estación de verano

- 45 donde la capacidad de deshumidificación está en sus límites ha habido problemas con secado insuficiente y formación de grumos en el recipiente del producto. Esto origina un problema significativo de tandas de granulado, que no están de acuerdo con la especificación con respecto al contenido de humedad que también es alto. Con el fin de compensar esto ha sido necesario ajustar la concentración del ligador en el líquido de granulación e incrementar la capacidad del aire que a su vez origina desgaste y rasgado extra en los filtros de escape.

Así, una reproducibilidad no satisfactoria con respecto al contenido de humedad y tamaño de partícula/distribución del granulado se experimenta en un proceso de tanda aún durante condiciones ambiente constantes con respecto a la humedad del aire de entrada y humedad absoluta. Existe así la necesidad de incrementar la robustez del proceso especialmente en el caso de variaciones de la humedad del aire de entrada.

- 5 • El procedimiento de muestreo en proceso para un lecho fluido en tanda es un problema debido al hecho que los granulados de calcio como salen del recipiente de producto pueden no ser homogéneos con respecto al contenido de humedad y distribución del tamaño de partícula. Esto es especialmente el caso cuando ha existido un problema con condiciones muy húmedas en el lecho fluido con un secado insuficiente resultante y formación de grumos.
- 10 • El proceso en tanda se ha encontrado que es muy sensible con respecto al área de superficie específica, tamaño de partícula y forma del compuesto que contiene calcio a ser aglomerado. Un incremento en el área de superficie específica o una forma de partícula diferente de carbonato de calcio requerirá frecuentemente trabajo de reformulación y un nuevo conjunto de tandas de calificación y validación para ser producidas.

• Adicionalmente, el proceso es un proceso en tanda en donde la materia prima se puede cargar y remover después de cada tanda, lento retardando considerablemente la rata de producción.

- 15 La granulación de lecho fluido continuo y el secado es principalmente un proceso que se ha utilizado para procesos de alto volumen o monoproducto en la industria química y de alimentos. La industria farmacéutica no ha utilizado esta tecnología en ningún gran alcance debido al hecho que la producción farmacéutica requiere normalmente cambios de recetas y tandas rápidas, una limpieza rigurosa entre los cambios de producto y dificultades reguladoras en la definición del tamaño de tanda.

20 Resumen de la Invención

Se ha encontrado sorprendentemente, que el uso de un aparato de lecho fluido continuo resuelve la mayoría de los problemas con la adherencia del granulado a las partes internas del aparato de lecho fluido, la formación de grumos no controlada en humedades relativamente altas en el recipiente de producto, reproducibilidad no satisfactoria con respecto al contenido de humedad y tamaño de partícula/distribución y problemas relacionados con muestras no homogéneas durante el muestreo del proceso. Esto también reduce el proceso de carga/descarga que consume tiempo del aparato y en particular minimiza la necesidad de limpieza.

También se ha encontrado sorprendentemente que el tamaño de partícula medio puede variar efectivamente sobre un amplio rango de tamaño de partícula en el proceso de lecho fluido continuo al controlar cuidadosamente la carga de humedad, a la que se expone mezcla en polvo.

- 30 Adicionalmente se ha encontrado sorprendentemente que el proceso de lecho fluido continuo es mucho menos sensible a dificultades de procesamiento y variación en el contenido de humedad y tamaño de partícula/distribución del granulado cuando se emplean diferentes fuentes de calcio con diferentes características físicas similares al área de superficie específica, tamaño de partícula/distribución y forma de la partícula. Especialmente, se ha encontrado que es posible obtener una distribución del tamaño de partícula mucho más angosta al utilizar un proceso que involucra el lecho fluido continuo mediante un proceso que utiliza el lecho fluido en tanda. Tal una distribución estrecha del tamaño de partícula es de ventaja particular con el fin de obtener mezclas de polvo homogéneas.

- 40 Así, la presente invención se relaciona con un proceso para producir un material en partículas que comprende un compuesto que contiene calcio, el proceso comprende granular una composición fluidizada que comprende el compuesto que contiene calcio opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables bajo condiciones de fluidización en un aparato de lecho fluido continuo.

- 45 Se ha encontrado que el método actual es un método eficiente y efectivo en costos que, adicionalmente, tiene las ventajas de que se prepara un material en partículas que tiene el contenido de humedad controlable que tiene distribución del tamaño de partícula y tamaño de partícula controlables. Más aún, el método es un proceso robusto, significa que una vez se encuentran los parámetros del proceso para el proceso de lecho fluido y se inicia el proceso de lecho fluido, no se requieren ajustes o solo se requieren menores.

El proceso de la invención comprende las etapas de

- i) cargar continuamente la composición a una zona del aparato de lecho fluido continuo con una velocidad de carga (kg/h),
- 50 ii) transferir continuamente la composición fluidizada a través de una o más zonas del aparato de lecho fluido continuo con una velocidad correspondiente a la de la velocidad de carga,

iii) humectar continuamente la composición al rociar un líquido de granulación a la composición fluidizada con una carga de aspersión (kg disolvente lh),

iv) secar continuamente la composición húmeda, y

5 v) recolectar continuamente el material en partículas así obtenido con una velocidad de salida correspondiente a la de la velocidad de carga.

El material en partículas normalmente tiene un contenido del compuesto de calcio de por lo menos aproximadamente 40 % en peso, normalmente por lo menos aproximadamente 60% p/p tal como por lo menos aproximadamente 70% p/p, por lo menos aproximadamente 80% p/p, por lo menos aproximadamente 90% p/p o por lo menos aproximadamente 95% p/p.

10 Adicionalmente, el método puede comprender una etapa de comprimir el material en partículas obtenido opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o una o más sustancias terapéuticamente, profilácticamente y/o diagnósticamente activas para formar comprimidos.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un material en partículas que comprende un compuesto que contiene calcio y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el valor de intervalo está en más de aproximadamente 2.3 tal como, por ejemplo, en más de aproximadamente 2.25, en más de aproximadamente 2.1, en más de aproximadamente 2 o en más de aproximadamente 1.9. Como se ve en los ejemplos aquí, un valor de intervalo en el rango de aproximadamente 1.7 a aproximadamente 1.9 se puede obtener por el proceso de acuerdo con la invención, mientras el valor de intervalo obtenido se relaciona con la preparación de un material en partículas que tiene la misma composición pero utilizando un proceso de lecho fluido en tanda que resulta en un valor de intervalo de aproximadamente 2.6-2.7. De acuerdo con lo anterior, el cambio de un lecho fluido en tanda para un lecho fluido continuo reduce el valor de intervalo aproximadamente 30%. El valor de intervalo se calcula como $[D(v, 0.9) - D(v, 0.1)]/D(v, 0.5)$. El análisis de tamaño de partícula se desarrolla en un aparato de banco largo Malvern Mastersizer S en donde $D(v, 0.1)$, $D(v, 0.5)$ y $D(v, 0.9)$ da el tamaño de partículas para las cuales 10%, 50% y 90% de las partículas por volumen tienen tamaños por debajo de los valores dados. $D(v, 0.5)$ es el tamaño de partícula medio. Como se explica aquí, un proceso de lecho fluido continuo de acuerdo con la invención resulta en el material en partículas que tiene una distribución del tamaño de partícula muy estrecha como se evidencia por el valor de intervalo.

En un aspecto adicional, la invención se relaciona con el uso de un material en partículas como define aquí o se obtiene por un proceso como se define aquí para la preparación de una forma de dosificación.

30 También se describe un proceso para producir una forma de dosificación sólida que comprende un compuesto que contiene calcio, dicho proceso comprende las etapas de

i) mezclar opcionalmente un material en partículas obtenido como define aquí con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para producir una mezcla en polvo que tiene un contenido del compuesto que contiene calcio de por lo menos 60 % en peso; y

ii) procesar el material en partículas o la mezcla en polvo en la forma de dosificación sólida.

35 Descripción Detallada de la Invención

Como se mencionó anteriormente, existe una necesidad para mejorar el proceso de tecnología de lecho fluido en tanda.

Un lecho fluido en tanda se basa en el principio de que cuatro fases de proceso unitario distintas tienen lugar en uno y el mismo compartimiento, a saber precalentamiento/mezcla, granulación, secado y enfriamiento. Así, en el mismo compartimiento de procesamiento los puntos establecidos para el proceso crítico se cambiarán frecuentemente con el fin de llevar a cabo una receta en tanda. Todo en todo el proceso en tanda requiere control y monitoreo del proceso asegurado que los parámetros de proceso críticos estén dentro de la ventana de proceso validada en todos los tiempos. Esto se debe al hecho que el proceso en tanda requiere los ajustes en forma de etapas frecuentes de los parámetros de proceso críticos cuando la receta de tanda se lleva a cabo. En otras palabras, los parámetros del proceso empleado durante la etapa de precalentamiento/mezcla son diferentes de aquellos empleados en la etapa de granulación que de nuevo son diferentes de aquellos empleados en la etapa de secado y en la etapa de enfriamiento. Aunque normalmente se llevan a cabo cambios en los parámetros del proceso automáticamente, aún cambios pequeños pueden ser perjudiciales para el éxito del proceso.

En el proceso de lecho fluido continuo cada etapa de proceso tiene lugar con su compartimiento propio de entrada de aire o zonas, que pueden tener un término más propio, como las zonas individuales que no se pueden separar estrictamente una de la otra. Esto se visualiza en la figura 1 que muestra un aparato de lecho fluido continuo que tiene

- cuatro compartimientos de salida de aire, en este caso dos zonas de granulación y una zona de secado y una zona de enfriamiento. La entrada de aire de cada zona se puede controlar individualmente con respecto al volumen de aire, contenido de humedad absoluta y temperatura, que asegura que estos parámetros de proceso críticos no sean objeto de ningún cambio durante el proceso completo –una y la misma zona tienen la misma función, es decir lleva a cabo un proceso unitario particular durante el proceso completo y de acuerdo con lo anterior, no existe necesidad de ajustar ningún parámetro del proceso a otro proceso unitario. De acuerdo con lo anterior, todos los parámetros de proceso críticos permanecen sin cambio durante el proceso continuo.
- El proceso de lecho fluido continuo es un proceso en estado constante, que significa que en cualquier punto en el lecho fluidizado horizontal existirán condiciones estacionarias. Esto da un mejor control del proceso que un proceso en tanda, ya que no es necesario ajustar los parámetros de proceso críticos en cada compartimiento. Esto resulta en pocas fluctuaciones de los parámetros de proceso críticos y un mejor control del proceso.
- Adicionalmente, un lecho fluido continuo tiene una altura de lecho mucho menor y una cantidad menor de producto por m² de producto tamizado comparado con un proceso en tanda. Esto permite más aire de fluidización por kg de producto y da más flexibilidad con respecto a ajustar la carga de humedad y las condiciones de secado. El resultado es una fluidización más controlada con mucho menos cambio de aglomeración no controlada y humectación no uniforme del lecho en polvo.
- Los presentes inventores han encontrado que el uso del aparato de lecho fluido continuo resuelve la mayoría de los problemas con la adherencia del granulado a las partes internas del aparato de lecho fluido, formación de grumos no controlado en humedad relativamente alta en el recipiente de producto y en muestreo no homogéneo del material en partículas. El uso de un aparato de lecho fluido continuo también reduce el proceso de carga/descarga que consume tiempo y en particular minimiza la necesidad de limpieza.
- Otra ventaja de utilizar el aparato de lecho fluido continuo es que el tamaño de partícula medio puede variar efectivamente sobre un amplio rango de tamaño de partícula en el proceso de lecho fluido continuo al controlar cuidadosamente la carga de humedad a la que se expone la mezcla en polvo.
- El muestreo en el proceso es bien controlado en un proceso continuo cuando una muestra se toma de la corriente de producto homogéneo y continuo en el lado externo.
- El proceso de lecho fluido continuo así ofrece un mejor control del proceso y un proceso más reproducible con pocas variaciones en las características de producto similares a la densidad de masa, tamaño de partícula/distribución y el contenido de humedad cuando se compara con un proceso en tandas.
- Así, la presente invención se relaciona con un proceso para producir un material en partículas que comprende un compuesto que contiene calcio, el proceso comprende granular una composición fluidizada que comprende el compuesto que contiene calcio opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables bajo condiciones de fluidización en un aparato de lecho fluido continuo.
- En la Figura 1 se muestra un dibujo esquemático de un aparato de lecho fluido continuo. Como se ve en la figura, la composición se carga en el aparato y los procesos unitarios individuales tienen lugar en zonas dentro del lecho fluido continuo. De acuerdo con lo anterior, un proceso de acuerdo con la invención comprende las etapas de
- i) cargar continuamente la composición a una zona del aparato de lecho fluido continuo con una velocidad de carga (kg/h),
 - ii) transferir continuamente la composición fluidizada a través de una o más zonas del aparato de lecho fluido continuo con una velocidad correspondiente a la de la velocidad de carga,
 - iii) humectar continuamente la composición al rociar un líquido de granulación a la composición fluidizada con una carga de aspersión (kg disolvente/h),
 - iv) secar continuamente la composición húmeda, y
 - v) recolectar continuamente el material en partículas así obtenido con una velocidad de salida correspondiente a la de la velocidad de carga.
- En algunos casos también se puede aplicar enfriamiento a la composición seca antes que esta se recolecte.

En general, las etapas se desarrollan en dos o más zonas del aparato de lecho fluido continuo, aunque esto puede diferir de aparato a aparato. En aquellos casos, en donde se utilizan dos o más zonas, las etapas i) y iv) y/o las etapas iii) y iv) se desarrollan en diferentes zonas del aparato de lecho fluido continuo.

5 Así, visto desde un aspecto, la presente invención describe un proceso como se describió anteriormente, en donde la adherencia del material procesado en las partes internas del aparato de lecho fluido continuo se evita sustancialmente.

En todavía otra realización la presente invención describe un proceso como se describió anteriormente en donde el material en partículas obtenido es un material en partículas no adherente, de flujo libre.

10 En una modalidad de la presente invención el bajo contenido de humedad corresponde a un rango de de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.5% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 0.3%.

15 La siguiente es una descripción de los parámetros de proceso críticos para un proceso de lecho fluido continuo y en particular la ventana de procesamiento típica para los parámetros de proceso críticos para la granulación de un compuesto que contiene calcio en un rango de los modelos de lecho fluido continuo con diferentes capacidades o salidas. La velocidad de carga de la composición que contiene calcio aplicada al proceso dependerá del aparato particular utilizado como se coloca en la tabla adelante. Los valores específicos establecidos adelante se basan en la preparación de un material específico en partículas como se describe en los ejemplos aquí. En general, dependiendo del aparato particular empleado, la composición del material en partículas particular a ser preparada y el tamaño de partícula medio deseado por ejemplo la velocidad de carga, la carga de aspersión, el flujo de aire y la carga de lecho pueden variar dentro de ciertos límites tal como por ejemplo $\pm 50\%$, $\pm 40\%$, $\pm 30\%$, $\pm 20\%$ o $\pm 10\%$.

20

Modelo de producción	Área de detección de producto (m^2)	Velocidad de carga (kg/hr)	Carga de lecho (kg)	Carga de aspersión (g H_2O /min)	Flujo de aire (m^3 /hr)	Velocidad del aire lineal (m/s)	Velocidad de carga/carga de aspersión
Heinen WT 4/13	0.52	75 (50-100)	75	159	1000	0.53	7.85
Heinen WT 5/58	2.9	500 (250-500)	500	1060	5000	0,54	7.85
Heinen WT 10/58	5.8	500-1000	1000	2120	10800	0.52	7.85

25 El equipo de producción a escala que se coloca en la tabla anterior es de Heinen y se debe entender que las mismas condiciones de procesamiento y relaciones aplicarán a otros tipos de granulación de lecho fluido continuo y equipo de secado de proveedores similares a Glatt y Niro/Aeromatic. La tabla da la relación entre los parámetros de proceso críticos para un producto particular en un lecho fluido continuo con las siguientes definiciones:

Área de tamiz de producto (m^2): esta es el área de lecho fluido específico (m^2 /kg/h), que es importante cuando se produce gradualmente hacia arriba o hacia abajo de un lecho fluido continuo. El valor debe ser constante para cada sección de procesamiento individual (aglomeración, secado y enfriamiento).

30 Velocidad de carga (kg/hr): esto es proporcional a la salida y denota la capacidad de producción para un equipo dado de producción a escala.

Carga de lecho (kg): Esta denota la cantidad actual del material dentro del equipo en cualquier momento.

Carga de aspersión (g H_2O /min): Esta es la cantidad de agua pura (o disolvente) aspersión sobre el lecho móvil cuando se corrige para el material seco en el ligador agregado.

Flujo de aire (m^3/hr): Este es el volumen total de aire que va a través de la suma de los compartimientos de proceso en el equipo de procesamiento.

Velocidad lineal del aire (m/s): Esta es la velocidad del aire, que el lecho en polvo fluidizado experimenta en el fondo del recipiente de producto cerca al tamiz del fondo.

- 5 Velocidad de carga (kg/h)/carga de aspersión (kg/h): Esto es un índice, que es constante para un compuesto de producto particular y es independiente del equipo de producción a escala utilizado. La carga de aspersión se selecciona de tal manera que da un granulado con características de gránulo óptimas con respecto al tamaño de partícula/distribución, densidad de masa y el contenido de humedad.

Tiempo de retención (hr): que se define como la carga de lecho sobre la velocidad de carga.

- 10 Más aún, se utilizan aquí las siguientes definiciones:

El término "proceso de lecho fluido continuo" está destinado a significar un proceso, en donde cada fase de proceso unitaria tiene lugar con su propio compartimiento de entrada de aire. Esto se visualiza en la figura 1 mediante uno o dos compartimientos de granulación, uno de secado y uno de enfriamiento. La entrada de aire de cada compartimiento se puede controlar individualmente con respecto al contenido de humedad absoluta y la temperatura, que asegura que estos parámetros de proceso críticos puedan permanecer sin cambio durante el proceso continuo.

- 15 El término "material en partículas" pretende ser sinónimo de material granulado o granulado simple.

- 20 El término "formulado" está destinado a referirse a la selección de excipientes, portadores, vehículos, disolventes, co-disolventes, conservantes, agentes colorantes, agentes saborizantes y se establece en la preparación de un medicamento utilizando dicha composición. En el presente contexto, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" está destinado a denotar cualquier material, que es inerte en el sentido que esto sustancialmente no tiene ningún efecto terapéutico o profiláctico per se. Se puede agregar un excipiente farmacéuticamente aceptable a la sustancia de fármaco activa con el propósito hacer posible obtener una formulación farmacéutica, que tiene propiedades técnicas aceptables.

- 25 Los siguientes parámetros de procesamiento establecidos son importantes para ajustar propiamente por ejemplo cuando cambia la composición del material en partículas a ser preparado o en relación con por ejemplo la escala alta o baja entre diferentes tamaños de equipo de lecho fluido continuo:

- i) velocidad del aire,
 ii) entrada de temperatura de aire,
 iii) humedad del aire de entrada,
 30 iv) peso del lecho,
 v) velocidad de carga (kg/h)/carga de aspersión (kg disolvente/h),
 vi) atomizar la presión para las boquillas empleadas,
 vii) número de boquillas/área de detección del producto.

- 35 Los presentes inventores han encontrado que por lo menos uno de estos parámetros se pueden mantener constantes durante la escala alta y baja (en este contexto el término "escala alta y baja" se utiliza para denotar un cambio en el tamaño del aparato y no solo un incremento o reducción en la carga de lecho de un aparato particular). En general, el parámetro más importante para mantener constante es la velocidad entre la velocidad de carga (kg/h) y la carga de aspersión (kg disolvente/h). En la modalidad adicional de la invención dos o más tal como, por ejemplo, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más o todas las s de los parámetros de procesamiento establecidos se mantienen constantes durante la escala alta o baja.

- 40 Cuando se ha encontrado un conjunto óptimo de los parámetros de proceso críticos para un tamaño de producción entonces el aumento o reducción proporcional es directo debido al hecho de que los parámetros de proceso anteriores se mantienen constantes.

- 45 Además de la posibilidad de aumento o reducción proporcional, el proceso de acuerdo con la invención es relativamente robusto con respecto a los parámetros de procesamiento de punto establecidos hacia los cambios en el tamaño de

partícula medio del compuesto que contiene calcio particular empleado. Esto significa que en el caso que se utilice el carbonato de calcio como el compuesto que contiene calcio entonces es posible seleccionar diferentes calidades tal como, por ejemplo calidades que tienen diferentes tamaños de partícula medio sin ningún cambio significativo en los parámetros de procesamiento de punto establecidos, si los hay. Lo mismo aplica para las calidades que tienen diferentes densidades de masa.

En una modalidad específica se han llevado a cabo una serie de ensayos en un modelo piloto Heinen WT 4/13 de lecho fluido continuo. El aparato WT4/13 de lecho fluido continuo consiste de una placa de fondo de tamiz de aproximadamente 0.52 m² y con tres secciones de entrada de aire que se pueden controlar separadamente con respecto al volumen de aire, temperatura y humedad. El equipo tiene una capacidad en el rango de hasta 100 kg del producto aglomerado por hora, un rendimiento de aire de máximo de 1800 m³/h y una velocidad de evaporación máxima de 70 kg/h. Las tres boquillas de aspersión se posicionan después de cada una antes del lecho fluidizado (aspersión superior) en el centro del lecho en donde la primera boquilla se rocía en un ángulo contra la dirección de de lecho móvil y las dos siguientes boquillas en un ángulo con el lecho móvil. Dos boquillas se posicionan en el primer compartimiento en donde la tercera boquilla se posiciona en el segundo compartimiento. La Figura 2 muestra una fotografía de WT4/13.

Los ensayos muestran un índice de velocidad de carga/carga de aspersión en un rango de 4.5 a 45, tal como, por ejemplo de aproximadamente 5 a aproximadamente 40, de aproximadamente 5 a aproximadamente 35, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25, de aproximadamente 6 a aproximadamente 20, de aproximadamente 6 a aproximadamente 15, de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 o de aproximadamente 7 a aproximadamente 8. Preferiblemente, de 6.8 a 22.5 y más preferiblemente aproximadamente 7.9.

Etapa de granulación

La carga de los ingredientes en la primera zona está normalmente en la forma de una composición que comprende uno o más compuestos que contienen calcio. La composición se puede componer exclusivamente de uno o más compuestos que contienen calcio, en particular de un compuesto que contiene calcio, o este se puede componer de una mezcla del compuesto que contiene calcio, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y, si es relevante, una o más sustancias terapéuticamente, profilácticamente y diagnósticamente activas tal como, por ejemplo, aquellas mencionadas aquí. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son materiales normalmente empleados tal como, por ejemplo rellenos, diluyentes etc. Ejemplos específicos se pueden encontrar bajo el encabezado "Excipientes farmacéuticamente aceptables" y en los ejemplos aquí.

En un aspecto específico, el material en partículas obtenido mediante un método de acuerdo con la invención comprende

i) uno o más compuestos que contienen calcio,

ii) uno o más ligadores

iii) opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

iv) opcionalmente, uno o más agentes endulzantes.

Normalmente, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y/o agentes endulzantes, si están presentes, están contenidos en la composición que contiene el compuesto que contiene calcio que se granula en el lecho fluido continuo. Como se discutió anteriormente, el ligador también puede estar presente en esta composición.

Más específicamente, el material en partículas comprende

i) de aproximadamente 40% a aproximadamente 99.9% p/p de uno o más compuestos que contienen calcio,

ii) de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 30% p/p de uno o más ligadores

iii) de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, si están presentes, y

iv) de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% p/p de uno o más agentes endulzantes, si están presentes, dado que la concentración total no excede 100%.

La velocidad de carga depende del tamaño del área de detección del producto del aparato de lecho fluido continuo. La velocidad de carga está normalmente en un rango de 25 a 200 kg/h, tal como por ejemplo 50 a 100 kg/h, en particular

60 a 80 kg/h y preferiblemente aproximadamente 75 kg/h para un aparato con una carga de lecho de aproximadamente 75 kg. El tiempo de retención es una hora con una carga de lecho resultante de 75 kg. Como aparece en la tabla anterior, la velocidad de carga puede ser mucho más mayor, por ejemplo de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 kg/h cuando se emplean los tamaños de equipo más grandes.

- 5 Como se mencionó anteriormente, la velocidad entre la velocidad de carga (kg/h) de la composición que comprende el compuesto que contiene calcio y la carga de aspersión (kg disolvente/h) del líquido de granulación son importantes con el fin de obtener el producto deseado. En modalidades específicas la velocidad está en un rango de aproximadamente 4 a aproximadamente 45 tal como, por ejemplo, en un rango de aproximadamente 6 a aproximadamente 23, de aproximadamente 6 a aproximadamente 12, de aproximadamente 6 a aproximadamente 10, de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 8.5 o de aproximadamente 7 a aproximadamente 8.

10 La granulación tiene lugar en las dos primeras zonas con posición de las boquillas como se describió anteriormente. El número de boquillas puede variar, compare con lo anterior. En una modalidad específica, se utilizan tres boquillas y ellas se posicionan al pulsar por encima del lecho en polvo para liberar un aspersión atomizado fino con el líquido de granulación (que en una modalidad específica contiene el ligador disuelto) con una aglomeración resultante de partículas para formar gránulos o aglomerados más grandes.

Líquido de granulación

La granulación de la composición fluidizada se desarrolla por medio de un líquido de granulación que se aplica a la composición fluidizada que comprende el compuesto que contiene calcio.

- 20 Con el fin de construir aglomerados de la mezcla en polvo que se carga al aparato de lecho fluido continuo, se requiere generalmente utilizar un ligador. En un aspecto, como se ejemplifica en los ejemplos aquí, el líquido de granulación comprende un ligador farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, la aglomeración adecuada se puede obtener mediante la aplicación de un líquido de granulación a una composición fluidizada que comprende un ligador farmacéuticamente aceptable. El último caso puede ser de interés específico cuando la composición comprende por ejemplo un alcohol de azúcar que tiene propiedades de ligado. Dentro del alcance de la invención es también el uso de un ligador en el líquido de granulación así como también en la composición fluidizada.

El líquido de granulación también puede contener uno o más excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables o aditivos tal como, por ejemplo, endulzantes solubles o intensos.

El líquido de granulación se basa normalmente en agua aunque se pueden agregar disolventes orgánicos similares a por ejemplo alcohol (por ejemplo etanol, propanol o isopropanol).

- 30 En una modalidad específica el ligador se selecciona de ligadores solubles en agua.

Ejemplos de ligadores adecuados son dextrinas, maltodextrinas (por ejemplo Lodex® 5 y Lodex® 10), dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, eritritol, isomalt, lactitol, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por aspersión, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose®, varios grados de Pharmatose®, Microtosa o Fast-Floc®), maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (por ejemplo LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 disponible de Shin-Etsu Chemical Co.), celulosa microcristalina (por ejemplo, varios grados de Avicel®, tal como Avicel® PH101, Avicel® PH102 o Avicel® PH105, Elcema® P100, Emccel®, Vivacel®, Ming Tai® y Solka-Floc®), almidones o almidones modificados (por ejemplo almidón de papa, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón pregelatinizado), povidona, povidona/copolímero vinilacetato, agar (por ejemplo alginato de sodio), carboxialquilcelulosa, dextratos, gelatina, goma arábica, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polietilenglicol, óxido de polietileno, polisacáridos por ejemplo dextrano, polisacáridos de soya.

Preferiblemente, el líquido de granulación es un medio acuoso. En el caso en donde el ligador se incluye en el líquido de granulación, el líquido de granulación se prepara al disolver o dispersar el ligador en agua. Alternativamente el ligador se puede mezclar en una forma seca con el polvo.

- 45 Los presentes inventores han encontrado que la velocidad de aspersión o más correctamente la carga de aspersión del líquido de granulación tiene un impacto mayor en el tamaño de partícula medio, en donde la temperatura de entrada y la concentración de ligador en el líquido de granulación tiene efecto menor en el tamaño de partícula. El secado posterior y, si se necesita, las etapas de enfriamiento tienen poca influencia en el tamaño de partícula medio.

De acuerdo con lo anterior, en una modalidad específica la invención proporciona un método para controlar el tamaño de partícula medio del material en partículas obtenido mediante un proceso de acuerdo con la presente invención mediante el ajuste propio de la carga de aspersión y/o el contenido de humedad de la entrada de aire. En general, el tamaño de partícula se incrementa cuando se reduce con la carga de aspersión (si se utiliza un medio acuoso en el

líquido de granulación) o con incremento del contenido de humedad de la entrada de aire (ver por ejemplo los ejemplos aquí).

Normalmente, un material en partículas obtenido por un proceso de acuerdo con la invención tiene un tamaño de partícula medio que es adecuado para uso dentro del campo farmacéutico especialmente en relación con procesamiento adicional del material en partículas en una forma de dosificación sólida. Para ser más específico, el tamaño de partícula medio del material en partículas obtenido está normalmente en un rango de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 μm tal como, por ejemplo, de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 μm , de aproximadamente 100 a aproximadamente 350 μm o de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 μm .

En una modalidad la presente invención se relaciona con un proceso, en donde se obtiene una distribución de tamaño muy angosta del material en partículas. Una distribución de tamaño angosta es importante con el fin de asegurar una homogeneidad aceptable cuando el material en partículas se mezcla con otro excipiente farmacéuticamente aceptable sólido por ejemplo para la fabricación de formas de dosificación sólidas. Una homogeneidad adecuada asegura que la dosis correcta está contenida en cada forma de dosificación, así, que permite el cumplimiento de los requerimientos oficiales con respecto a por ejemplo la variación de dosis. Más aún, un tamaño de partícula medio que coincide con el tamaño de partícula medio y distribución del tamaño de partícula de la vitamina D3 se ha encontrado que es importante con el fin de asegurar una homogeneidad satisfactoria de la vitamina D3 en el material en partículas o la mezcla final de comprimido. Una distribución angosta para el tamaño de partícula se caracteriza por un valor bajo para el valor de intervalo como se define adelante.

El valor de intervalo se calcula como $[D(v, 0.9) - D(v, 0.1)]/D(v, 0.5)$, El análisis de tamaño de partícula se desarrolla en un aparato Malvern Mastersizer S long bench en donde $D(v, 0.1)$, $D(v, 0.5)$ y $D(v, 0.9)$ da el tamaño de partículas para el que 10%, 50% y 90% de las partículas por volumen tienen tamaños entre los valores dados. $D(v, 0.5)$ es el tamaño de partícula medio.

En una modalidad de la presente invención, el valor de intervalo está en más de aproximadamente 2.3 tal como, por ejemplo, en más de aproximadamente 2.25, en más de aproximadamente 2.1, en más de aproximadamente 2 o en más de 1.9.

Adicionalmente, una distribución del tamaño de partícula angosta se puede obtener con respecto al tipo y tamaño del aparato de lecho fluido continuo empleado, y/o el carbonato de calcio empleado particular.

De acuerdo con lo anterior, el material en partículas obtenido normalmente tiene un valor de intervalo de más de aproximadamente 2.3 tal como, por ejemplo, en más de aproximadamente 2.25, en más de aproximadamente 2.1 o en más de aproximadamente 2 con respecto al tamaño del lecho del aparato de lecho fluido continuo empleado, dado que la composición del material en partículas particular es la misma y la velocidad entre la velocidad de carga (kg/h) y la carga de aspersión (kg/h) se mantiene sustancialmente constante, y/o el material en partículas obtenido tiene un valor de intervalo de más de aproximadamente 2.3 tal como, por ejemplo, en más de aproximadamente 2.25, en más de aproximadamente 2.1 o en más de aproximadamente 2 con respecto del tamaño de partícula del compuesto que contiene calcio particular empleado dado que todas las otras condiciones incluyen los parámetros de procesamiento para los puntos establecidos son sustancialmente idénticos, y/o el material en partículas obtenido tiene un valor de intervalo de más de aproximadamente 2.3 tal como, por ejemplo, en más de aproximadamente 2.25, en más de aproximadamente 2.1 o en más de aproximadamente 2 sin relación con la densidad de masa del compuesto que contiene calcio particular empleado dado que todas las otras condiciones incluyen los parámetros de procesamiento para los puntos establecidos que son sustancialmente idénticos.

Como se mencionó anteriormente y como se ejemplificó en los ejemplos, la composición granulada obtenida bajo por un proceso de acuerdo con la invención tiene un valor de intervalo que es más pequeño que el obtenido cuando se granula la misma composición con el mismo líquido de granulación, pero en un aparato de lecho fluido en tanda. En general, el valor de intervalo obtenido es aproximadamente 10% o más tal como, por ejemplo, aproximadamente 15% o más, aproximadamente 20% o más o aproximadamente 30% o más pequeño que el obtenido utilizando un aparato de lecho fluido en tanda.

Con el fin de obtener una granulación rápida y eficiente (es decir aglomeración) de la composición que contiene calcio los presentes inventores han encontrado que un parámetro crítico es la carga de humedad que expone la mezcla en polvo de las boquillas de aspersión en donde el líquido de granulación opcionalmente contiene un ligador aceptable. En los ejemplos aquí, se ilustra un proceso de acuerdo con la invención mediante la preparación de un material en partículas que contiene un compuesto que contiene calcio, en donde el compuesto que contiene calcio en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se granula con una solución acuosa de povidona como un ejemplo de un ligador. En muchas situaciones, en donde se emplea una solución acuosa del ligador, la concentración de el ligador farmacéuticamente aceptable en la dispersión, preferiblemente una solución que se esparce en la mezcla en polvo está en más de aproximadamente 50% p/p tal como en más de aproximadamente 33% p/p.

Etapas de enfriamiento y secado

- 5 El secado tiene lugar normalmente en otra zona que se utiliza para aplicación del líquido de granulación. Durante el secado la humedad dentro de los gránulos se evapora mediante la ayuda de difusión. Es favorable practicar una entrada de temperatura alta con el fin de asegurar un proceso de secado rápido con un contenido de mezcla resultante bajo por debajo de 0.5% en la salida del material granular. La entrada de aire para secado está en el rango de 45 a 100°C y más preferiblemente 70 a 100°C.

En un modelo piloto el lecho fluido continuo similar a WT 4/13 no existe un compartimiento de enfriamiento separado. Sin embargo en un modelo de producción se encontrará una cuarta sección dedicada a enfriamiento y en donde la temperatura del material granular se toma bajo una temperatura de producto entre 40 y 50°C.

- 10 Los puntos establecidos más favorables para las variables de proceso críticas que se demuestran en los ejemplos 4 y 5 son como sigue:
- Entrada de volumen de aire: 1000 m³/h (a aproximadamente 35°C)
 - Contenido de humedad absoluta de la entrada de aire: 4 g/kg
 - Concentración de PVP en líquido de granulación: 15%
- 15
- Velocidad de carga de humedad en polvo: 75 kg/h
 - Tiempo de retención 1 hora
 - Velocidad de aspersión con tres boquillas: 187.5 g/min
 - Temperatura de aire de entrada en todos los tres compartimientos de salida de aire: 80°C

Otros aspectos de la invención

- 20 El material en partículas obtenido con las pruebas de la invención comprende
- i) uno o más compuestos que contienen calcio,
 - ii) uno o más ligadores
 - iii) opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables
 - iv) opcionalmente, uno o más agentes endulzantes.
- 25 Más específicamente, el material en partículas comprende
- i) de aproximadamente 40% a aproximadamente 99.9% p/p de uno o más compuestos que contienen calcio,
 - ii) de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 30% p/p de uno o más ligadores
 - iii) de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, si está presente, y
 - 30 iv) de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% p/p de uno o más agentes endulzantes, si está presente, dado que la concentración total no excede 100%.

Más aún, la invención se relaciona con el uso de un material en partículas como define aquí u obtenido por un proceso como define aquí para la preparación de una forma de dosificación. De interés específico es el uso de un material en partículas junto con una vitamina D que contiene la composición para la preparación de una forma de dosificación.

- 35 En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un proceso para producir una forma de dosificación sólida que comprende un compuesto que contiene calcio, dicho proceso comprende la etapas de
- i) mezclar opcionalmente un material en partículas obtenido como define aquí con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para producir una mezcla en polvo que tiene un contenido del compuesto que contiene

calcio de por lo menos 60 % en peso; y

ii) procesar el material en partículas o la mezcla en polvo en la forma de dosificación sólida.

Más específicamente, la presente invención proporciona un proceso para producir una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, dicho proceso comprende la etapas de

5 i) mezclar opcionalmente el material en partículas obtenido mediante el empleo del proceso de lecho fluido continuo de acuerdo con la presente invención con uno o más componentes adicionales, es decir una o más sustancias activas adicionales y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para producir un segundo material en partículas, preferiblemente que tiene un contenido del compuesto de calcio de por lo menos 60 % en peso; y

ii) opcionalmente comprimir dicho primer y segundo material para formar comprimidos.

10 En una modalidad de la presente invención dicho componente adicional mezclado con el material en partículas obtenido del proceso de lecho fluido continuo es un agente activo terapéuticamente, profilácticamente y/o para diagnóstico activo.

En una modalidad preferida de la presente invención dicho componente adicional mezclado con el material en partículas obtenido del proceso de lecho fluido continuo es Vitamina D.

15 En una modalidad particular de la presente invención dicho componente adicional mezclado con el material en partículas obtenido del proceso de lecho fluido continuo es Vitamina D₃ o Vitamina D₂ o derivados de las mismas, o mezclas de las mismas.

20 En una modalidad la presente invención describe un proceso como se describió anteriormente, en donde la homogeneidad del componente adicional tal como Vitamina D₃ es muy alta en el material en partículas utilizado para prensar los comprimidos (es decir en la mezcla del material en partículas obtenido del proceso de lecho fluido continuo y el uno o más componentes adicionales) y los comprimidos resultantes. El material en partículas resultante (es decir el material utilizado para la compresión) contiene una fracción de recubrimiento mucho más pequeña comparado con granulados de un proceso en tanda y así es más adecuado con respecto a la eficiencia de mezcla y prevención de segregación posterior.

25 Una forma de dosificación sólida adecuada son comprimidos, cápsulas o sobres que incluyen comprimidos masticables, para chupar y para tragar.

En una modalidad específica, la forma de dosificación sólida está en la forma de comprimidos que se proporcionan opcionalmente con un recubrimiento.

Todos los detalles y particulares mencionados bajo el aspecto principal de la invención (proceso para preparar un material en partículas) aplican mutatis mutandis para los otros aspectos de la invención.

30 Compuesto que contiene calcio

El compuesto que contiene calcio utilizado en un proceso de acuerdo con la invención es un compuesto que contiene calcio fisiológicamente tolerable que es terapéuticamente y/o profilácticamente activo.

35 El calcio es esencial para número de funciones clave en el cuerpo, como calcio ionizado y un complejo de calcio (Campbell AK. Clin Sci 1987; 72: 1-10). El comportamiento celular y el crecimiento se regulan por el calcio. En asociación con troponina, el calcio controla la contracción y relajación muscular (Ebashi S. Proc R Soc Lond 1980; 207: 259-86).

40 Los canales selectivos de calcio son una característica universal de la membrana celular y la actividad eléctrica del tejido nervioso y la descarga de gránulos neurosecretores son una función del balance entre los niveles de calcio intracelular y extracelular (Burgoyne RD. Biochim Biophys Acta 1984; 779: 201-16). La secreción de hormonas y la actividad de enzimas y proteínas claves dependen del calcio. Finalmente el calcio como un complejo de fosfato de calcio confiere rigidez y resistencia al esqueleto (Boskey AL. Springer, 1988: 171-26). Debido a que los huesos contienen más del 99% del calcio corporal total, el calcio del esqueleto también sirve como el reservorio de calcio de largo término principal.

45 Las sales de calcio tal como, por ejemplo, carbonato de calcio se utilizan como una fuente de calcio especialmente para pacientes que sufren de o están en riesgo de osteoporosis. Más aún, se utiliza carbonato de calcio como un agente neutralizante ácido en comprimidos antiácidos.

Como se mencionó anteriormente, el calcio tiene un número de funciones importantes dentro del cuerpo del mamífero

5 en particular en los humanos. Adicionalmente, en muchos modelos de animal, la ingesta de calcio baja crónica produce osteopenia. La osteopenia afecta el hueso esponjoso más que el hueso cortical y no se puede reversar completamente con el complemento de calcio. Si el animal crece reducidamente la ingesta de calcio conduce al síndrome de crecimiento reducido. Entre mayor sea la ingesta de calcio en el neonato humano prematuro, mayor incremento de
10 acumulación de calcio del esqueleto que, si es lo suficientemente alto, puede igualar la retención de calcio gestacional. Durante el crecimiento la deficiencia de calcio crónica origina raquitismo. Los complementos de calcio en niños saludables en las etapas de pre- y postpubertad conducen a incrementar la masa ósea. Entre mayor sea la ingesta de calcio en adolescentes, mayor es la retención de calcio, la más alta retención ocurre justo después de la menarquía. Tomados juntos, estos datos sugieren que en niños y adolescentes considerados por estar tomando una ingestión
15 adecuada de calcio, la masa ósea pico se puede optimizar al complementar la dieta con calcio. Los mecanismos involucrados en la deposición optimizada de calcio en el esqueleto durante el crecimiento se desconocen. Ellas son probablemente propiedades innatas del proceso de mineralización que asegura la calcificación óptima del osteoide si los complementos de calcio son altos. Los factores responsables del síndrome de crecimiento reducido en los estados de deficiencia de calcio también se desconocen pero claramente involucran factores de crecimiento que regulan el tamaño del esqueleto.

En los adultos el complemento de calcio reduce la velocidad de pérdida ósea relacionada con la edad (Dawson-Hughes B. Am J Clin Nut 1991; 54: S274-80). Los complementos de calcio son importantes para los individuos quienes no puede o no alcanzarán las ingestas de calcio óptimas del alimento. Adicionalmente, el complemento de calcio es importante en la prevención y tratamiento de osteoporosis etc.

20 Adicionalmente, el calcio puede tener acciones antineoplásicas dentro del colon. Varios estudios preliminares han mostrado que las dietas altas de calcio o la ingesta de complementos de calcio se asocian con cáncer de colorrectal reducido. Existe creciente evidencia que el calcio en combinación con ácido acetilsalicílico (ASA) y otros fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDS) reducen el riesgo de cáncer colorrectal.

25 Estudios de investigación recientes sugieren que el calcio puede aliviar el síndrome premenstrual (PMS). Algunos investigadores consideran que las interrupciones en la regulación del calcio son un factor importante en el desarrollo de los síntomas de PMS. En un estudio, la mitad de las mujeres de un grupo de 466 personas de mujeres premenopáusicas a lo largo de los Estados Unidos fueron seguidas por tres ciclos menstruales y se les da 1200 mg de complementos de calcio diariamente a lo largo del ciclo. Los resultados finales muestran que el 48% de las mujeres que tomaron el placebo tienen síntomas relacionados con PMS. Solo el 30% de aquellos que reciben comprimidos de calcio
30 los tuvieron.

Las sales de calcio como, por ejemplo, carbonato de calcio se utilizan en comprimidos y debido a su alta dosis de calcio requerida, tales comprimidos están frecuentemente en la forma de comprimidos masticables. Es un reto para formular por ejemplo comprimidos masticables que contengan una sal de calcio, cuyos comprimidos tengan un sabor agradable y un gusto en la boca aceptable sin el sabor dominante característico o sensación de tiza.

35 El carbonato de calcio puede ser usado sólo o en combinación con otros compuestos que contienen calcio, tales como, por ejemplo, calcio bisglicino, acetato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, malato citrato de calcio, cornato de calcio, fluoruro de calcio, glubionato de calcio, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, hidrogenfosfato de calcio, hidroxipatita de calcio, lactato de calcio, lactobionato de calcio, lactogluconato de calcio, fosfato de calcio, pidolato de calcio, estearato de calcio y trifosfato de calcio. Otras fuentes de calcio pueden ser sales
40 de calcio solubles en agua, o complejos similares por ejemplo alginato de calcio, EDTA de calcio y similares o compuestos orgánicos que contienen calcio similar a por ejemplo organofosfatos de calcio. Se desaconseja el uso de harina de hueso, dolomita y otras fuentes de calcio no refinadas debido a que estas fuentes pueden contener contaminantes de plomo y otros contaminantes tóxicos. Sin embargo, tales fuentes pueden ser relevantes si ellas se purifican en un grado deseado.

45 Normalmente, una forma de dosificación hecha de acuerdo con la invención contiene una cantidad del compuesto que contiene calcio que corresponde a de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg Ca tal como, por ejemplo, de aproximadamente 150 a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg o de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg Ca.

Carbonato de calcio

50 El carbonato de calcio puede estar en tres diferentes estructuras de cristal: calcita, aragonita y vaterita. Mineralógicamente, estas son fases de mineral específicas, que se relacionan con el arreglo distinto del calcio, átomos de carbono y oxígeno en la estructura de cristal. Estas fases distintas influyen la forma y simetría de las formas de cristal. Por ejemplo, la calcita está disponible en cuatro formas diferentes: escalenohédrica, prismática, esférica y rombohédrica, y los cristales aragonita se pueden obtener como por ejemplo formas similares a aguja discretas o
55 agrupadas. Otras formas están también disponibles tal como, por ejemplo, formas cúbicas (Scoralite 1A + B de Scora).

Una calidad adecuada de carbonato de calcio es carbonato de calcio que tiene un tamaño de partícula medio de 60 μm o menos de tal como, por ejemplo, 50 μm o menos o 40 μm o menos.

Adicionalmente, una calidad de interés de carbonato de calcio tiene una densidad de masa por debajo de 2 g/mL.

- 5 El carbonato de calcio 2064 Merck (disponible de Merck, Darmstadt, Alemania) que tiene un tamaño de partícula medio de 10 - 30 μm , una densidad de masa evidente de 0.4 a 0.7 g/mL, y un área de superficie específica de 0.3 m²/g;

El carbonato de calcio 2069 Merck (disponible de Merck, Darmstadt, Alemania) que tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 3.9 μm , y una densidad de masa evidente de 0.4 a 0.7 g/mL;

Scoralite 1A (disponible de Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño de partícula medio de 5 a 20 μm , una densidad de masa evidente de 0.7 a 1.0 g/mL, y un área de superficie específica de 0.6 m²/g;

- 10 Scoralite 1 B (disponible de Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño de partícula medio de 10 -25 μm , una densidad de masa evidente de 0.9 a 1.2 g/mL, y un área de superficie específica de 0.4 a 0.6 m²/g;

Scoralite 1A + B (disponible de Scora Watrigant SA, Francia) tiene un tamaño de partícula medio de 7 - 25 μm , una densidad de masa evidente de 0.7 a 1.2 g/mL, y un área de superficie específica de 0.35 a 0.8 m²/g;

- 15 Pharmacarb LL (disponible de Chr. Hansen, Mahawah New Jersey) L tiene un tamaño de partícula medio de 12 - 16 μm , una densidad de masa evidente de 1.0 a 1.5 g/mL, y un área de superficie específica de 0.7 m²/g;

Sturcal L, Sturcal H, Sturcal F y Sturcal M (disponible de Specialty Minerals, Bethlehem, Pensilvania); Sturcal L tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 7 μm , una densidad de masa evidente de 0.78 a 0.96 g/mL, Sturcal L consiste De cristales con forma escalenohédrica;

- 20 Sturcal H tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 4 μm , una densidad de masa evidente de 0.48 a 0.61 g/mL;

Sturcal F tiene un tamaño de partícula medio de aproximadamente 2.5 μm , una densidad de masa evidente de 0.32 a 0.43 g/mL;

Sturcal M tiene un tamaño de partícula medio de 7 μm , una densidad de masa evidente de 0.7 a 1.0 g/mL, y un área de superficie específica de 1.0 m²/g;

- 25 Mikhart 10, SPL, 15, 40 y 65 (disponible de Provencale, Provencale, Francia); Mikhart 10 tiene un tamaño de partícula medio de 10 μm ,

Mikhart SPL tiene un tamaño de partícula medio de 20 μm ,

Mikhart 15 tiene un tamaño de partícula medio de 17 μm ,

Mikhart 40 tiene un tamaño de partícula medio de 30 μm , una densidad de masa evidente de 1.1 a 1.5 g/mL;

- 30 Mikhart 65 tiene un tamaño de partícula medio de 60 μm , una densidad de masa evidente de 1.25 a 1.7 g/mL;

Omyapure 35, (disponible de Omya S.A.S, Paris, Francia) tiene un tamaño de partícula medio de 5 - 30 μm , y un área de superficie específica de 2.9 m²/g;

Socal P2PHV (disponible de Solvay, Brussels, Bélgica) tiene un tamaño de partícula medio de 1.5 μm , una densidad de masa evidente de 0.28 g/mL, y un área de superficie específica de 7.0 m²/g;

- 35 Calci Pure 250 Heavy, Calci Pure 250 Extra Heavy y Calci Pure GCC HD 212 con un tamaño de partícula medio de 10-30 μm , una densidad de masa evidente de 0.9 - 1.2 μm /ml, y un área de superficie específica de 0.7 m²/g (disponible de Particle Dynamic Inc., St. Louis Montana).

- 40 El contenido del compuesto que contiene calcio en un comprimido hecho de acuerdo con la presente invención está en un rango de aproximadamente 40% a aproximadamente 100% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 98% p/p, de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 55% a aproximadamente 90% p/p o por lo menos aproximadamente 60% p/p, por lo menos aproximadamente 65% p/p, por lo menos aproximadamente 70% p/p o por lo menos aproximadamente 75% p/p.

Normalmente, la dosis de calcio para los propósitos terapéuticos o profilácticos es de aproximadamente 350 mg (por ejemplo recién nacidos) a aproximadamente 1200 mg (mujeres lactando) diariamente. La cantidad del compuesto que contiene calcio en los comprimidos se puede ajustar a cuyos comprimidos son adecuados para administración 1-4 veces diariamente, preferiblemente una vez o dos veces diariamente.

- 5 En una modalidad específica el compuesto que contiene calcio utilizado en un proceso de la invención es carbonato de calcio tal como el carbonato de calcio mencionado anteriormente.

Vitamina D u otras sustancias activas

- 10 Un granulado o comprimido hecho de acuerdo con la invención puede comprender una sustancia terapéuticamente o profilácticamente activa adicional, o esta puede contener uno o más nutrientes tal como, por ejemplo uno o más vitaminas o minerales. Son de interés específico por ejemplo vitamina B, vitamina C, vitamina D y/o vitamina K y minerales similares a por ejemplo zinc, magnesio, selenio etc.

Son de interés particular uno o más Compuestos de vitamina D tal como, por ejemplo, Vitamina D2 (ergocalciferol) y Vitamina D3 (colecalfiferol) que incluye vitamina D3 seca, 100 CWS disponible de Roche y vitamina D3 seca 100 GFP disponible de BASF.

- 15 Además de su acción en la homeostasis del calcio y el esqueleto, la vitamina D se involucra en la regulación de varios sistemas principales en el cuerpo. Las acciones de la vitamina D se median en el genoma mediante un complejo formado por $1,25-(OH)_2$ vitamina D principalmente producida en el riñón, con el receptor de vitamina D (VDR). El último se distribuye ampliamente en muchos tipos celulares. El complejo $1,25-(OH)_2$ de vitamina D/VDR tiene papeles reguladores importantes en la diferenciación celular y en el sistema inmune. Algunas de estas acciones son
20 probablemente dependientes de la capacidad de ciertos tejidos diferentes al riñón para producir $1,25-(OH)_2$ de vitamina D localmente y actúa como un paracrino (Adams JS et al. Endocrinology 1996; 137: 4514-7).

- 25 En los humanos, la deficiencia de vitamina D da como resultado raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos. La anomalía básica es un retraso en la velocidad de mineralización osteoide cuando se coloca por el osteoblasto (Peacock M. London Livingstone, 1993: 83-118). No es claro si esto retrasa debido a la falla de un mecanismo $1,25-(OH)_2$ dependiente de vitamina D en el osteoblasto o reduce el suministro de calcio y fosfato secundario a la mala absorción o una combinación de ambas. Acompañando el retraso de mineralización, hay suministro reducido de calcio y fosfato, hiperparatiroidismo secundario severo con hipocalcemia e hipofosfatemia e incrementa el recambio óseo.

- 30 La insuficiencia de vitamina D, la fase preclínica de la deficiencia de vitamina D, también origina un suministro de calcio reducido e hiperparatiroidismo secundario, no obstante en un grado más suave que se encuentra con deficiencia. Si este estado permanece crónico, resulta en osteopenia. El proceso bioquímico resalta su estado de insuficiencia de calcio que es probablemente el nivel apropiado de $1,25-(OH)_2$ de vitamina D debido a una reducción en su sustrato 25-OHD (Francis RM et al. Eur J Clin Invest 1983; 13: 391-6). El estado de la insuficiencia de vitamina D se encuentra más comúnmente en los ancianos. Con la edad existe una reducción en el suero 25-OH de vitamina D debido a la reducida exposición a la luz solar y posible reducción de la síntesis de la piel. Adicionalmente, en los ancianos la afección se
35 exacerba mediante una reducción en la ingesta de calcio y una reducción paradójica en la absorción del calcio. La reducción en la función renal con la edad eleva la función renal reducida $1,25-(OH)_2$ de producción de vitamina D que puede ser un factor de contribución. Existen un número de estudios de los efectos del complemento de vitamina D en pérdida ósea en los ancianos. Algunos son sin complemento de calcio y otros son con complemento de calcio. Aparece de los estudios que aunque el complemento de vitamina D es necesario para reversar la deficiencia y la insuficiencia, es
40 aún más importante en lo que se relaciona con el esqueleto proporcionar el complemento de calcio ya que el defecto principal del esqueleto es la deficiencia de calcio. En la literatura basada en ensayos clínicos, los hallazgos recientes sugieren tendencias hacia la necesidad de dosis mayores de vitamina D para los pacientes ancianos (Compston JE. BMJ 1998; 317: 1466-67). Un estudio abierto casi aleatorizado de inyecciones anuales de 150.000-300.000 IU de vitamina D (que corresponde a aproximadamente 400-800 IU/día) muestra una reducción significativa en el índice de
45 fractura general pero no en el índice de fractura de cadera en los pacientes tratados (Heikinheimo RJ et al. Calcif Tissue Int 1992; 51: 105-110).

- 50 Como aparece anteriormente, es de interés una combinación de calcio y vitamina D. La asignación recomendada diariamente (RDA) de calcio y vitamina D3 son como sigue (European Commission. Report on osteoporosis in the European Community. Action for prevention. Office for official Publications of the European Communities, Luxembourg 1998):

Edad del grupo (años)	Calcio (mg)*	Vitamina D ₃ (µg)
Recien nacido	0-0.5 0.5-1.0	400 360-400
Niños	1.0-3.0 4.0-7.0 8.0-10	10-25 10-25 10 0-10 0-10
Hombres	11-17 18-24 25-65 65+	900-1000 900-1000 700-800 700-800 0-10 0-15 0-10 10
Mujeres	11-17 18-24 25-50 51-65 65+	900-1000 900-1000 700-800 800 700-800 0-15 0-10 0-10 0-10 10
Embarazadas	700-900	10
Lactantes	1200	10

***RDA de varios calcio de país a país y se reevalúa en muchos países.**

La vitamina D es muy sensible a la humedad y se somete a degradación. Por lo tanto, la vitamina D se administra frecuentemente en una matriz protectora. De acuerdo con lo anterior, cuando se preparan comprimidos que contienen una vitamina D es de suma importancia que las fuerzas de compresión aplicadas durante la etapa de prensado no reduzcan el efecto protector de la matriz y deterioren por lo tanto la estabilidad de la vitamina D. Para este fin, la combinación de los varios ingredientes en un granulado o comprimido hecho de acuerdo con la invención ha probado ser muy adecuado en aquellos casos en donde vitamina D también se incorpora en la composición cuando es posible emplear una fuerza de compresión relativamente baja durante comprimido y aún alcanzar un comprimido con resistencia mecánica adecuada (resistencia a la trituración, friabilidad etc.).

10 Otros ingredientes activos

Ejemplos incluyen isoflavonas, vitamina K, vitamina C, vitamina B6 y oligosacáridos tal como inulina y oligofructosa. Las isoflavonas exhiben un efecto oestrogénico débil y pueden así incrementar la densidad ósea en las mujeres postmenopáusicas. Las isoflavonas están disponibles bajo el nombre comercial Novasoy 400 de ADM Nutraceutical, Illinois, USA. El Novasoy 400 contiene 40% de isoflavonas y se utilizará típicamente en una cantidad suficiente para proporcionar 25 a 100 mg de isoflavona/dosificación. Las isoflavonas se pueden incluir en el segundo granulado; sin embargo como el Novasoy 400 es un polvo relativamente cohesivo se prefiere que se incluya en el primer granulado con el fin de asegurar que este se distribuya uniformemente. La vitamina K (más especialmente vitamina K1) puede mejorar los marcadores bioquímicos de la formación ósea y la densidad ósea y bajas concentraciones de vitamina K, se han asociado con densidad mineral ósea baja y fracturas óseas. La vitamina K, está disponible de Roche como Vitamina K Seca, 5% SD, una sustancia seca que contiene 5% de vitamina K1. Típicamente la vitamina K, se utilizará en una cantidad suficiente para proporcionar 0.05 a 5 mg de vitamina K1/dosificación. La vitamina C y vitamina B6 (disponible de Roche, Takeda y BASF entre otras) funciona como cofactores en la formación de colágeno, el componente principal de la matriz orgánica del hueso. La vitamina C y vitamina B6 se utilizarán típicamente en cantidades suficientes para proporcionar 60 a 200 mg de vitamina C/dosificación y 1.6 a 4.8 mg de vitamina B6/dosificación respectivamente.

Los oligosacáridos se han mostrado por facilitar e incrementar la absorción del calcio y se pueden utilizar típicamente en cantidades suficientes para proporcionar 0.3 a 5 g de oligosacárido/dosificación. En general es deseable que un total de por lo menos 5g de oligosacárido se administre diariamente para facilitar la ingesta de calcio y para obtener un efecto pre-biótico.

En donde se utiliza un componente activo que forma una parte del granulado general, por ejemplo vitamina D, se prefiere generalmente para producir una premezcla de tal un componente y el primer granulado antes de mezclar la premezcla y la cantidad requerida restante del primer granulado. Esto asegura la distribución uniforme del componente menor en el segundo granulado. En una modalidad específica, la invención proporciona un comprimido que comprende

- 5 i) un compuesto que contiene calcio como una sustancia activa,
- ii) una vitamina D, y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Más específicamente, el comprimido puede comprender

- i) por lo menos 200 mg del compuesto que contiene calcio (rango normal 200-1500 mg),
- 10 ii) por lo menos 5 µg de la vitamina D (rango normal 5-100 µg 1 µg = 40 IU), y
- iii) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad específica, la invención proporciona un comprimido que comprende

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p del compuesto que contiene calcio,
- ii) de aproximadamente 0.00029% o aproximadamente 0.0122 p/p de una vitamina D, y
- 15 iii) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con la condición que la cantidad total de ingredientes corresponde a aproximadamente 100% p/p.

En particular, el comprimido puede comprender

- i) de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% p/p del compuesto que contiene calcio,
- ii) de aproximadamente 5 a aproximadamente 30% p/p de un agente endulzante,
- 20 iii) de aproximadamente 0.12% a aproximadamente 4.9 % p/p de una vitamina D que incluye una matriz protectora, como se suministra por el proveedor.
- iv) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con la condición que la cantidad total de ingredientes corresponde a aproximadamente 100% p/p.

Preparación de un comprimido

- 25 El proceso de acuerdo con la invención también puede comprender compresión de un material en partículas obtenido como se describió aquí opcionalmente en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En general, se pueden preparar comprimidos mediante cualquier proceso adecuado conocido por una persona experta en la técnica. Una persona experta en la técnica conocerá como emplear diferentes técnicas opcionalmente con la guía de Remington's The Science and Practice of Pharmacy (2003).

- 30 Normalmente, la cantidad del compuesto que contiene calcio en un comprimido corresponde de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg Ca tal como, por ejemplo, de aproximadamente 150 a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 600 mg o de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 mg de Ca.

Excipientes farmacéuticamente aceptables

- 35 En el presente contexto, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" está destinado a denotar cualquier material, que es inerte en el sentido que no tiene sustancialmente ningún efecto terapéutico y/o profiláctico per se. Se puede agregar un excipiente farmacéuticamente aceptable a la sustancia de fármaco activa con el propósito de elaborar lo posible para obtener una composición farmacéutica, que tiene propiedades técnicas aceptables.

El compuesto que contiene calcio se mezcla normalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

- 5 antes de compresión en los comprimidos. Tales excipientes incluyen aquellos utilizados normalmente en la formulación de formas de dosificación sólidas tal como, por ejemplo rellenos, ligadores, desintegrantes, lubricantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, que incluye endulzantes, agentes que ajustan el pH, agentes amortiguadores, agentes estabilizantes, etc. En los siguientes se dan ejemplos de excipientes adecuados para uso en un comprimido preparado de acuerdo con la presente invención.

Excipiente	Concentración [% de formulación]
Agentes endulzantes	5-30, si está presente
Endulzantes artificiales	0.05-0.3, si está presente
Saborizantes	0.1-3, si está presente
Agentes desintegrantes	0.5-5, si está presente
Aglutinantes y lubricantes	0.1-5, si está presente
Rellenos/diluyentes/ligadores	0.1-30, si está presente
Agentes formadores de película	0.1-5, si está presente
Aditivos de película	0.05-5, si está presente

Agentes endulzantes

- 10 Ejemplos de endulzantes adecuados incluyen dextrosa, eritritol, fructosa, glicerina, glucosa, inositol, isomalt, lactitol, lactosa, maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, etc. Los sorbitoles por ejemplo Neosorb P100T, Sorbidex P166B0 y Sorbogerm Fines Crystalline Sorbitol disponible de Roquette Freres, Cerestar y SPI Poliolis Inc. respectivamente. Maltisorb P90 (maltitol) disponible de Roquette Freres, Xilitol CM50, Fructofin CM (fructosa) y Lactitol CM50 disponible de Endulzantes Danisco, Isomalt ST-PF, Gaio Tagatose y Manitol disponible de Palatinit, Arla Foods y Roquette, Freres respectivamente. El sorbitol tiene un efecto endulzante (comparado con sacarosa) de 0.55; maltitol que tiene un efecto endulzante de ≤ 1 ; xilitol que tiene un efecto endulzante de 1, isomalt que tiene un efecto endulzante de < 0.5 , etc. El efecto endulzante puede ser de un valor en relación con la elección de los agentes endulzantes individuales. Así, si se desea un peso y volumen de comprimido reducido, es adecuado la elección de un agente endulzante que tiene un efecto endulzante alto.

Endulzantes artificiales

- 20 El Potasio acesulfam, alitame, aspartame, ácido ciclámico, sal de ciclamato (por ejemplo ciclamato de calcio, ciclamato de sodio), dihidrocalcone neohesperidina, clorhidrato de neohesperidina, sacarina, sal de sacarina (por ejemplo sacarina de amonio, sacarina de calcio, sacarina de potasio, sacarina de sodio), sucralosa, taumatina y mezclas de estos.

Saborizantes

- 25 Albaricoque, Limón, Limón/Lima, Lima, Naranja, Mandarina, tal como Apricot 501.110 AP0551, Limón 501.051 TP0551, Limón 501.162 AP0551, Limón/Lima 501.053 TP0551, Lima 501.054 TP0551, Naranja 501.071 AP0551, Naranja TP0551, Naranja 501.434 P0551, Mandarina 501.AP0551, Limón Durarome 501.282 TDI1091 disponible de Firmenich, Kerpen, Alemania o Sabor de Jugo de Limón T3602 disponible de TasteTech, Bristol, Inglaterra o Sabor de lima limón Permaseal 11029-31, Sabor de Limón Permaseal 12028-31, Sabor de limón Ultradseal 96918-71 Disponible de Givaudan Schweiz AG, Kempththal, Schweiz o Sabor de limón Powder 605786, Sabor de limón Powder 605897 disponible de Frey + Lau GmbH, Henstedt-Ulzburg, Alemania

- 30 Agentes desintegrantes

- 35 Ácido algínico-alginatos, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), derivados de celulosa tal como hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (por ejemplo LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 disponible de Shin-Etsu Chemical Co.) y celulosa microcristalina, polacrín potasio o sodio, ácido poliacrílico, policarbofil, polietilenglicol, polivinilacetato, povidona (por ejemplo Polividon® CL, Polividon® CL-M, Kollidon® CL, Poliplasdone® XL, Poliplasdone® XL-10); almidón carboximetil

de sodio (por ejemplo Primogel® y Explotab®), croscarmelosa de sodio (es decir sal de sodio carboximetilcelulosa reticulada; por ejemplo Ac-Di-Sol®), glicolato de almidón de sodio, almidones (por ejemplo almidón de papa, almidón de maíz, almidón de arroz), almidón pregelatinizado.

- 5 Aquellos expertos en la técnica apreciarán que es deseable para los comprimidos compresibles desintegrarse dentro de 30 minutos, más deseable dentro de 15 min, más deseable dentro de 5 min; por lo tanto, el desintegrante utilizado preferiblemente resulta en la desintegración del comprimido dentro de 30 minutos, más preferible dentro de 15 min, más preferible dentro de 5 min. Sin embargo, solo para los comprimidos masticables se les permite un tiempo de desintegración mayor.

- 10 El agente efervescente (por ejemplo mezcla de hidrogen carbonato de sodio (carbonatos, metales alcalinos y alcalinotérreos) y ácido cítrico (ácido tartárico, ácido fumárico etc.)).

Deslizantes y lubricantes

Los aglutinantes y lubricantes se pueden incorporar tal como ácido esteárico, estearatos metálicos, talco, ceras y glicéridos con altas temperaturas de ebullición, aceites vegetales hidrogenados, sílice coloidal, estearil fumarato de sodio, polietilenglicoles y sulfatos alquilo.

- 15 Los lubricantes adecuados incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y similares. Preferiblemente, se utiliza estearato de magnesio.

Rellenos/diluyentes/ligadores

- 20 Las dextrinas, maltodextrinas (por ejemplo Lodex® 5 y Lodex® 10), dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, eritritol, isomalt, lactitol, lactosa (por ejemplo, lactosa secada por aspersión, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose®, varios grados de Pharmatose®, Microtose o Fast-Floc®), maltitol, maltosa, manitol, sorbitol, sacarosa, tagatosa, trehalosa, xilitol, hidroxipropilcelulosa sustituida inferior (por ejemplo LH 11, LH 20, LH 21, LH 22, LH 30, LH 31, LH 32 disponible de Shin-Etsu Chemical Co.), celulosa microcristalina (por ejemplo, varios grados de Avicel®, tal como Avicel® PH101, Avicel® PH102 o Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® y Solka-Floc®), almidones o almidones modificados (por ejemplo almidón de papa, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón pregelatinizado),
- 25 povidona, povidona/copolímero vinilacetato, agar (por ejemplo alginato de sodio), hidrogenfosfato de calcio, fosfato de calcio (por ejemplo fosfato de calcio básico, hidrogenfosfato de calcio), sulfato de calcio, carboxialquilcelulosa, dextratos, fosfato de calcio dibásico, gelatina, goma arábiga, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbonato de magnesio, cloruro de magnesio, metilcelulosa, polietilenglicol, óxido de polietileno, polisacáridos por ejemplo dextrano, polisacárido de soya, carbonato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de sodio.

- 30 Tensoactivos/mejoradores

- Se pueden emplear tensoactivos tal como tensoactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, polisorbato 85, polisorbato 120, monoisostearato sorbitán, monolaurato sorbitán, monopalmitato sorbitán, monostearato sorbitán, monooleato sorbitán, sesquioleato sorbitán, trioleato sorbitán, gliceril monooleate y polivinilalcohol), aniónicos (por ejemplo, docusato sodio y laurel sulfato de sodio) catiónicos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cetrimida).
- 35

Los ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres grasos, por ejemplo: oleato de etilo, oleato de sodio, ácido laurico, laurato de metilo, ácido oleico, caprato de sodio.

- 40 Dioctil sulfosuccinato de calcio, dioctil sulfosuccinato de potasio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de trimetiltetradecilamonio, éteres polioxietileno (polioxietileno-9- lauril éter), dodecil sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio, laurato de sodio, 5-metoxisalicilato de sodio, salicilato de sodio;

sales biliares, por ejemplo:

deoxicolato de sodio, ácido desoxicólico, colato de sodio, ácido cólico, glicocolato de sodio, glicodeoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, taurodeoxicolato de sodio;

citoadhesivos, por ejemplo:

- 45 lectinas (por ejemplo Lycopersicon Esculentum Agglutinin, Wheat Germ Agglutinin, Urtica Dioica Agglutinin).

Aminoácidos N-acilados (especialmente ácido N-[8-(2-hidroxi-4-metoxi)benzoil] aminocaprílico (4-MOAC), ácido 4-[4-(2-hidroxibenzoil) amino] butírico, N-[8-(2-hidroxibenzoil) amino]-caprilato de sodio; fosfolípidos, por ejemplo:

hexadecilfosfolina, dimiristoilfosfatidilglicerol, lisofosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, 1,2-di(2,4- octadecadienol)-sn-glicerol-3-fosforilcolina y fosfatidilcolinas (por ejemplo didecanoil-L-fosfatidilcolina, dilauroilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, distearoilfosfatidilcolina), lisofosfatidilcolina es de interés particular;

ciclodextrinas, por ejemplo:

- 5 β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, hidroxipropil β -ciclodextrina, metil ciclodextrin; especialmente dimetil- β -ciclodextrina es de interés particular;

derivados de ácido fusídico, por ejemplo:

taurohidrofusidato de sodio, glicodihidrofusidato de sodio, fosfato-dihidrofusidato de sodio; especialmente taurohidrofusidato de sodio es de interés particular;

- 10 otros:

sales de sodio de por ejemplo ácido glicirrízico, ácido cáprico, alcanos (por ejemplo azacicloalcanos), aminas y *amidas* (por ejemplo N-metilpirrolidona, AzonA), aminoácidos y compuestos de aminoácidos modificados (por ejemplo acetil-L-cisteína), polioles (por ejemplo propilenglicol, hidrogeles), sulfóxidos (por ejemplo dimetilsulfóxido), terpenos (por ejemplo carvona), glicirrizinato de amonio, ácido hialurónico, miristato isopropilo, n-lauril-beta-D-maltopiranosida, saponinas, cloruro de DL-octanonilcarnitina, cloruro de palmitoil-DL-carnitina, cloruro de DL-estearoilcarnitina, acilcarnitinas, cloruro de etilenodiaminadihidro, fosfato-dihidrofusidato, sodio CAP); especialmente n-lauril-beta-D-maltopiranosida es de interés particular, péptido alfa 1000, péptido MW<1000 que comprende por lo menos 6 mol% de ácido aspártico y glutámico, jalea real descompuesta, prebiótica, butirato, ácido butírico, vitamina D2, vitamina D3, hidroxí-vitamina D3, 1.25-dihidroxí-vitamina D3, espirulina, proteoglicano, hidrolisato de soya, lisina, ácido láctico, difructosa-anhídrido, vilitol Ca-(lactato), hidrolisato de caseína en particular un caseinoglicomacropéptido, ionización negativa de CaCO₃, ácido acetilsalicílico, vitamina K, creatina.

Agentes formadores de película

- 25 La forma de dosificación se puede proveer de un recubrimiento. Formadores de película hidrófila tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo HPMC E5, HPMC E15), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, povidona y maltodextrina, Sepifilm™ y Sepifilm™ LP disponible de Seppic S.A., Pharmacoat® disponible de Shin-Etsu Chemical Co, Opadry® y Opagloss® disponible de Colorcon y Kolicoat® disponible de BASF AG.

Aditivos de película

- 30 Monoglicérido acetilado, acetiltributil, acetiltributil citrato, acetiltriethyl citrato, bencil benzoato, estearato de calcio, aceite de ricino, cetanol, clorebutanol, dióxido de sílice coloidal, dibutil eftalato, dibutil sebacato, dietil oxalato, dietil malato, dietil maleato, dietil malonato, dietil fumarato, dietil eftalato, dietil sebacato, dietil succinato, dimetileftalato, dioctil eftalato, glicerina, gliceroltributirato, gliceroltriacetato, gliceril behanato, gliceril monostearato, aceite vegetal hidrogenado, lecitina, leucina, silicato de magnesio, estearato de magnesio, polietilenglicol, propilen, glicol, polisorbato, silicona, ácido esteárico, talco, dióxido de titanio, triacetina, tributil citrato, trietil citrato, estearato de zinc, cera.

Los siguientes ejemplos no limitantes están previstos para ilustrar la presente invención.

35 Ejemplos

Los ensayos descritos en los ejemplos de la invención se llevan a cabo en un modelo piloto del lecho fluido continuo WT4/13 en el Heinen Technology Centre en Varel, Alemania y en un modelo piloto de lecho fluido continuo GF 20 en las instalaciones de prueba de Glatt en Weimar, Alemania durante cinco periodos de ensayo separados en 2003 y 2004.

Materiales y método

- 40 Una mezcla premezclada de carbonato de calcio y sorbitol que contiene 74.5% carbonato de calcio y 23.3% sorbitol se utilizan para todos los ensayos descritos en los ejemplos adelante. La composición que incluye la cantidad de povidona (PVP) se mantiene constante a través de los ensayos excepto para unos pocos ejemplos en la primera serie de tandas. La cantidad nominal o correcta de PVP en el granulado que contiene calcio es 2.2% y la ayuda se mantiene menos constante debido a las dificultades reguladoras, que sigue un cambio de la compuesto de producto.
- 45 Se utiliza agua libre desionizada de bacterias con el fin de preparar el líquido de granulación. Se utilizan líquidos de granulación que contienen 10, 15, 20, 26 y 33% povidona (PVP) para los ensayos.

Ejemplo 1 (tanda 1-15)

Los ensayos tienen los siguientes objetivos:

- Investigar si es posible producir granulados de un compuesto que contiene calcio que tiene esencialmente las mismas características de producto como un material en partículas, que se produce en un lecho fluido en tanda.

5 • Investigar la ventana de procesamiento para los parámetros de proceso críticos en el lecho fluido continuo WT 4/13.

Un diseño factorial 23 con dos puntos centrales (H2901-1 y -2) se utiliza de acuerdo con la tabla adelante en donde los diez ensayos individuales en el diseño factorial se muestran como el área sombreada en la tabla. Tres valores de establecimiento adicional también se incluyen dentro del modelo (H2801-1, -2 y -3):

Tanda no.	PVP conc. en granulado (%)	PVP conc. en líquido (%)	Punto est. gran. temp. entrada observado (°C) *)	Velocidad de vol. rociado (g/min)	entrada aire (m³/h)
H2801-1	2.2	20	55/55/75 – 40.3/39.1/42.3	136	1000
H2801-2	2.2	20	55/60/80 – 42.5/41/44.9	136	1000
H2801-3	2.2	20	55/60/80 – 43.1/42/44.9	136	1000
H2901-1	2.2	20	60/60/80 – 44.6/43.2/46.5	136	1000
H2901-2	2.2	20	60/60/80 – 39.7/38.7/41.1	136	750
H2901-3	0.7	10	45/45/80 – 40.3/38.9/42.9	83	1000
H2901-4	1.6	10	45/45/80 – 29.2/27.9/31.6	205	1000
H2901-5	0.7	10	75/75/80 – 58.1/56.9/58.9	83	1000
H2901-6	1.6	10	75/75/80 – 46.4/45.1/48.3	205	1000
H3001-1	2.2	33	45/45/80 – 42/40.2/44.3	83	1000
H3001-2	5.5	33	45/45/80 – 31.5/30.4/33.4	205	750
H3001-3	2.2	33	75/75/80 – 59.7/58.8/60.8	83	1000
H3001-4	5.5	33	75/75/80 – 49.6/48.8/50.6	205	1000
H3001-5	2.2	26	55/55/80 – 46.3/44.8/48.7	106	1000
H3001-6	2.2	26	45/45/80 – 31.3/30.7/32.7	106	500

10 *) Los tres puntos establecidos para la temperatura de aire de entrada y las temperaturas de producto observadas se dan en las tres zonas.

Tabla 1. Concentración de PVP en el granulado, salida de volumen de aire y puntos establecidos para las variables críticas en el diseño factorial

15 Los tres parámetros de procesamiento que pueden variar con un valor alto y bajo de acuerdo con el diseño con la concentración de PVP, temperatura de granulación (es decir la temperatura en los primeros dos compartimientos de salida de aire) y la velocidad de aspersión.

20 La ventana de procesamiento relativamente amplia se selecciona con el fin de alcanzar diferencias detectables para las variables de respuesta. Las variables de respuesta son el contenido de humedad, tamaño de partícula/ distribución y densidad de masa. Estas son las características de gránulo importantes para la mezcla posterior y las propiedades de comprimido.

La ayuda se obtiene de un material en partículas con los siguientes límites:

Distribución del tamaño de partícula: >420 µm; max 30%
<125 µm; max 50%

Densidad de masa: 0.6-1.0 g/ml

Pérdida en el secado: max 0.5%

El requerimiento en el proceso para el contenido de humedad se establece en un máximo de 0.35% debido a los problemas, que se eleva ocasionalmente debido la humectación local en el lecho fluido.

- 5 Este problema es debido probablemente a la pobre fluidización en el lecho fluido en tanda con espesor resultante del granulado en las paredes del recipiente de producto.

En general, los ensayos son buenos a pesar de la ventana de procesamiento amplia, que se ha seleccionado para los parámetros de proceso críticos. Una fluidización satisfactoria fue observada en todos los ensayos, lo que indica un proceso muy robusto.

- 10 El tamaño de partícula/distribución, densidad de masa y el contenido de humedad se miden después de cada ensayo. Generalmente se produce un granulado más fino con una superficie en forma de frambuesa opuesta a los gránulos con forma más redonda de un lecho de fluido vertical. Los gránulos del lecho de fluido horizontal así crean un lecho más expandido con una reducción resultante en la densidad de masa.

- 15 Una experiencia recurrente también con un mayor granulado y la formación de grumos húmedos se ve cuando la velocidad de aspersión se incrementa o cuando el volumen de fluidización del aire se reduce para las tandas 1-15 en el ejemplo 1.

Esta observación se considera que se debe a una distribución del líquido de granulación insuficiente que de nuevo incrementa la sobrehumectación local del granulado.

- 20 La inspección visual dentro del tren de procesamiento del lecho de fluido horizontal no revela depósito alguno en las paredes, fondo del tamiz o en las boquillas. Cuando se detecta el fondo articulado abierto no existe acumulación inusual de polvo por debajo del tamiz. Así el problema presente con el espesor y aglutinamiento del granulado dentro del lecho fluido en tanda vertical existente y la carga del granulado por debajo del producto tamizado parecen ser mucho menos pronunciados en un lecho fluido continuo horizontal.

Resultados

- 25 Se recolectan muestras de 5 a 6 kg de granulados de los ensayos anteriores y los granulados se tamizan en un tamiz de 2 mm y se anota el peso. El contenido de humedad de la fracción sobredimensionado se mide así como también el contenido de humedad en la fracción tamizada por debajo de 2 mm. La densidad de masa de la fracción tamizada se mide y el tamaño de partícula/distribución mediante análisis por tamiz se repite. El tamaño de partícula y distribución se miden adicionalmente mediante el análisis Malvern.
- 30 Los resultados se dan en la tabla adelante.

Tabla 2. Características de granulado del ejemplo 1 y tandas 1 a 15

Tanda no.	Humedad (% edad)	Humedad >2mm (% edad)	Densidad de masa (g/ml)	Análisis de tamiz (% edad)				Análisis Malvern (µm)		
				>2 mm	>425 µm	425-125 µm	<125 µm	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
H2801-1	0.10	0.20	0.65	1.7	1.8	55.9	42.3	30.0	150.0	335.2
H2801-2	0.30	0.30	0.70	1.7	1.8	50.9	47.3	24.3	133.6	318.7
H2801-3	0.30	0.30	0.71	2.0	2.0	49.2	49.1	29.5	155.3	367.2
H2901-1	0.20	0.20	0.68	3.0	2.3	45.3	53.0	25.9	127.8	305.5
H2901-2	0.30	0.30	0.67	3.6	2.3	46.9	51.7	26.3	132.4	319.0
H2901-3	0.20	0.20	0.73	0.5	1.3	28.6	70.7	19.8	113.8	336.8
H2901-4	0.30	0.20	0.62	0.4	5.0	47.9	48.2	25.7	128.4	364.2
H2901-5	0.10	0.20	0.78	1.0	1.7	30.1	68.3	18.5	120.3	340.5

H2901-6	0.20	0.20	0.71	6.3	5.3	59.4	35.9	29.3	154.5	396.0
H3001-1	0.30	0.40	0.78	0	1.0	21.5	78.0	16.7	87.0	226.6
H3001-2	0.40	0.50	0.64	4.9	5.8	60.0	34.8	47.6	219.3	536.9
H3001-3	0.20	0.20	0.82	0.3	1.3	30.2	68.9	18.9	102.0	305.7
H3001-4	0.30	0.30	0.69	3.9	5.3	60.6	34.9	38.1	182.6	429.8
H3001-5	0.20	0.30	0.78	0.2	1.7	33.5	66.0	22.2	120.0	326.7
H3001-6	0.30	0.30	0.66	0.9	0.9	39.1	61.2	22.7	116.4	289.1

5 Contenido de humedad: Los resultados para el contenido de humedad muestra valores bien adelante en el requerimiento de proceso de máximo 0.35%. Solo un granulado se sobre humecta (H3001-2) y la razón para hacer esto es que esta tanda recibe la carga de aspersión mayor en la temperatura menor con una concentración PVP de 33% en el líquido de granulación.

Densidad de masa: El valor medio para la densidad de masa es 0.71 g/ml. Esto es aproximadamente 15% menos que el obtenido de un lecho fluido en tanda con la misma composición para el granulado empleado en los dos casos. La razón es que el granulado del lecho fluido continuo se ha sometido menos a fuerzas friccionales y así muestran una estructura más expandida con un valor bajo resultante para la densidad de masa.

10 Tamaño de partícula/distribución: Los resultados del análisis de tamiza muestran granulados que son generalmente muy finos en donde 8 de las tandas están fuera de la especificación con respecto a la fracción de tamaño fino por encima de 125 µm. Los resultados Malvern también confirman esto en donde el tamaño de partícula medio para los 15 granulados es 136 µm. Esto es algo menor cuando se compara con el tamaño de partícula medio de un lecho fluido en tanda, que está en el rango de 200 - 250 µm.

15 Fotografías SEM: Las imágenes de microscopía electrónica de barrido se muestran en las Figuras 3-6 para la tanda Heinen H2901-2 y para un granulado de lecho fluido con base en un lecho fluido en tanda.

20 Los gránulos del proceso de lecho fluido continuo son característicamente más irregulares en forma cuando estos no se han expuesto a la misma fricción y las fuerzas gravitacionales que están presentes en un proceso de tanda. Los dos dibujos con la magnificación más grande muestran que el mecanismo de ligado es el mismo entre las dos tecnologías. Aquí las hebras finas de PVP se pueden ver por unir los cristales con forma cúbica de carbonato de calcio junto en una malla de interaseguramiento. Esta distribución homogénea del ligador también explica las excelentes propiedades de consolidación del granulado durante la compresión de la tableta.

25 El análisis estadístico y la significancia de la velocidad de aspersión y la concentración de PVP se describe en la figura 7, que muestra los efectos principales en el tamaño de partícula medio. Las tres variables investigadas en el diseño factorial son la concentración de PVP, temperatura de aire de entrada y velocidad de aspersión. Esto parece luego el parámetro más importante con respecto al tamaño de partícula que es la velocidad de aspersión. La concentración de PVP tiene un efecto positivo en el tamaño de partícula pero es menos pronunciado que el efecto de la velocidad de aspersión. La temperatura no afecta el tamaño de partícula.

30 La última observación es sorprendente, como uno podría esperar un incremento de la temperatura de entrada para originar un incremento en la velocidad de evaporación que resulta en una capacidad de aglomeración reducida. Esto significa que la temperatura de entrada se puede establecer en un nivel alto con el fin de optimizar la capacidad de secado del proceso continuo.

35 Así, cuando se consideran las tandas que tienen una cantidad de 2.2% de PVP parece que esta es la concentración de PVP de 20% que da el tamaño de partícula medio más favorable. De los resultados se concluye que una concentración de PVP más diluida o una carga de aspersión mayor con la cantidad correcta de 2.2% PVP conduciría probablemente a un incremento adicional del tamaño de partícula medio y posiblemente se puede utilizar una temperatura de entrada de granulación mayor. Esto se investiga durante los ensayos en el ejemplo 3 en el siguiente texto.

El efecto principal visto en los ensayos en el ejemplo 1 es la importancia de la carga de aspersión en donde un incremento en la carga de aspersión resulta en un incremento del tamaño de partícula medio.

40 Evaluación sensorial

Se llevó a cabo una evaluación sensorial mediante un panel de 7 personas calificadas. La tanda PU30305 con una baja densidad de masa y PU30306 con una alta densidad de masa del granulado de calcio Heinen constituyente se prueban contra una referencia con base en la tanda de lecho fluido del granulado de calcio (PU30307). Las dos tandas que se

basan en los granulados Heinen se prueban contra la referencia mediante un par de pruebas con respecto al sabor de naranja y la dureza.

El panel sensorial no detecta cualquier diferencia significativa en el nivel de 5% entre las muestras en cada caso.

Ejemplo 2 (tanda 16-21)

- 5 Los ensayos se llevan a cabo en el Glatt facility en Dresden que tienen los siguientes objetivos:

- Investigar la aglomeración y secado en el lecho fluido continuo Glatt GF 20 con aspersión de fondo.

Resultados

Las muestras y métodos de análisis se llevan a cabo en la misma forma como el ejemplo 1.

Los resultados para los granulados producidos se dan en la tabla adelante:

- 10 Tabla 3. Características de granulado para granulados producidos con Glatt GF 20

Tanda no.	Humedad	Densidad de masa	Análisis de tamiz G/NP			Análisis Malvern (μm)			
			>450 μm	450-125 μm	<125 μm	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	Valor de intervalo
Prueba 2, Gr. 2	0.2	0.80	0.9	30.2	68.9	22.7	126.2	288.0	2.10
Prueba 3, Gr. 3	0.2	0.80	1.8	33	65.7	22.5	127.5	285.5	2.16
Prueba 3, Gr. 7	0.2	0.77	1.8	33	65.7	22.2	127.7	279.4	2.01
Prueba 3, Gr. 10	0.2	0.85	2.1	32.6	65.8	17.8	123.1	280.7	2.14
Prueba 4, Gr. 7	0.2	0.78	3.1	38.5	58.9	22.7	142.9	329.6	2.15

- 15 Contenido de humedad y densidad de masa: Los resultados para el contenido de humedad y la densidad de masa muestran una muy buena reproducibilidad con valores bien especificados en los requerimientos. Los valores para las densidades de masa son mayores que los resultados de los ensayos Heinen. Esto se debe más probablemente a que el tamaño de partícula de los granulados de los ensayos Glatt son más finos con una tendencia de empaque densa resultante para los granulados.

- 20 Tamaño de partícula/distribución: Existe una buena correlación entre los resultados Malvern y el análisis de tamiz. El valor para el tamaño de partícula medio varía muy poco excepto para la última tanda en donde el valor medio se incrementa de aproximadamente 125 μm a 143 μm . El tamaño de la fracción entre 450 y 125 μm es también pequeño y el tamaño de la fracción por encima de 125 μm es también grande. La razón para el valor relativamente pequeño para el tamaño de partícula medio es que el proceso se lleva a cabo con las condiciones de procesamiento, que favorecen las "condiciones secas". La optimización adicional que incluye incremento de la carga de aspersión podría ser necesaria con el fin de incrementar el valor para el tamaño de partícula medio.

- 25 Aspersión del fondo: Los ensayos muestran que el aspersión del fondo puede ser efectivamente utilizado para producir granulados, que son el objetivo para este conjunto de ensayos.

Ejemplo 3 (tanda 22-27)

Estos ensayos tienen los siguientes objetivos:

- Concentración de PVP en el líquido aspersión (15 y 20%) con un ajuste de la velocidad de aspersión.
 - Número y tipo de boquillas: cambio dos de tres boquillas. Las tres boquillas se posicionan después cada una en la mitad del lecho en donde la primera boquilla se rocía en un ángulo contra la dirección del lecho móvil y las dos siguientes boquillas en un ángulo con el lecho móvil. Se posicionan dos boquillas en la primera zona en donde la tercera boquilla se posiciona en la segunda zona.
- 30

- Temperatura de aire de entrada

Tabla 4. Concentración de PVP en el líquido de granulación y variables del proceso crítico para los ensayos llevados a cabo en un Heinen WT4/13

Tanda no.	conc. PVP en líquido (%)	punto est. gran. de temp. entrada- temp. s producto observado (°C)	Velocidad de rociado (g/min)	vol. entrada de aire (m³/h)
1A 12:15	20	60/60/80 - 45.3/45.7/46.9	141	1000
2A 12:40	20	60/60/80 - 45.2/45.9/46.9	141	1000
4A 15:10	15	80/80/80 - 51.7/51.7/53.0	187.5	1000
5A 15:50	15	80/80/80 - 51.7/51.7/53.0	187.5	1000
6A 16:30	15	80/80/80 - 51.7/51.7/53.0	187.5	1000

- 5 Los ensayos se llevan a cabo con una humedad del aire de entrada de 8 g de aire H₂O/kg según se opone a la humedad del aire de entrada para las tandas en el ejemplo 1, que es 4 g de aire H₂O/kg. Esta diferencia origina un incremento en la humedad relativa dentro de los compartimientos de proceso de granulación, que de nuevo incrementan la capacidad de aglomeración cuando se compara con las condiciones durante los ensayos reportados en el Ejemplo 1.
- 10 Todas las cinco tandas se secan durante 10 min adicionales a 80°C en un lecho fluido en tanda de laboratorio (*mobatch*) para compensar durante una zona de secado muy corta en la WT 4/13. Los dos primeros ensayos con 20% de PVP y con una temperatura de granulación de entrada de 60°C resultan en un contenido de humedad muy alto. La temperatura de entrada así se incrementa a 80°C para los ensayos posteriores con 15% PVP.

Resultados

- 15 Los granulados se analizan de acuerdo con el mismo procedimiento como para los ensayos llevados a cabo en la semana 5. Los resultados se dan en la tabla adelante:

Tabla 5. Características de granulado para ensayos del ejemplo 3

Tanda no.	Humedad	Densidad de masa	Análisis de tamiz				Análisis Marvern (µm)			
			>2 mm	>425 µm	425-125 µm	<125 µm	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	Span value
1A 12:15	0.28	0.69	1.4	9.2	67.7	22.9	52	185	424	2.01
2A 12:40	0.25	0.74	0.9	6.2	59.7	34.1	36	174	409	2.14
4A 15:10	0.29	0.72	1.9	8.2	72.1	19.9	79	232	476	1.71
5A 15:50	0.31	0.72	1.3	8.5	71.5	20.1	60	225	449	1.72
6A 16:30	0.29	0.73	0.7	7.3	72.3	20.6	58	224	446	1.73

- 20 Contenido de humedad y densidad de masa: Los resultados para las mediciones de humedad y densidad de masa están todos entre los requerimientos y son muy similares para los resultados alcanzados de los ensayos en el ejemplo 1.

- 25 Tamaño de partícula/distribución: Se producen las tandas 1A y 2A con los mismos puntos establecidos para los parámetros de proceso como H2901-1 y H2901-2 (tabla 1 y 2), todavía existe una diferencia significativa en el tamaño de partícula entre los dos pares de tandas. El tamaño de partícula dado como D₁₀, D₅₀ y D₉₀ are 26, 130, 312 µm para la tanda H2901-1/H2901-2 y 44, 180, 417 µm para la tanda 1A/2A. En adición a un incremento en el tamaño de partícula para las tandas producidas en el ejemplo 3, existe también un cambio en la distribución del tamaño de partícula en donde la distribución llega a ser más angosta para las tandas producidas en el ejemplo 3.

La gran diferencia en la entrada de aire el contenido de humedad explica la diferencia en el tamaño de partícula entre

los granulados producidos durante los dos periodos de prueba.

Las temperaturas del producto para las series de tandas en 60/60/80°C en el ejemplo 1 y en el presente ejemplo son 45.8 y 40.8 °C, respectivamente, que son equivalentes con relación al contenido de humedad en la cámara de proceso de 16 y 29%.

- 5 Así existe cercanamente un incremento de dos veces en la humedad relativa, que ha influenciado obviamente la capacidad de aglomeración.

Una comparación entre el proceso de lecho fluido en tanda y el proceso de lecho fluido continuo se lleva a cabo con respecto a la distribución del tamaño de partícula.

Los resultados del análisis Malvern se dan en la tabla adelante.

- 10 Tabla 6. Tamaño de partícula medio, distribución y valor de intervalo para granulados de lecho de fluido en tanda comparado con las mismas características de tres series de tandas Heinen

Tandas de lecho fluido	Análisis Malvern (μm)			
	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	Valor de intervalo
10 FB tandas (Aeromatic S6, tam. tanda 250 kg)	61	183	530	2.56
10 FB tandas (GPCG 300, tam. tanda 750 kg)	42	225	637	2.67
Ejemplo 3: Heinen CFB tandas : 4A 15:10, 5A 15:50 y 6A 16:30 - (15%)	66	227	457	1.72
Ejemplo 4: Heinen CFB tanda no. 10206383	60	246	516	1.85
Ejemplo 5: Heinen CFB tanda no. 31-37	82	272	604	1.92
(lecho de fluido continuo se denota CFB, mientras se denota el lecho de fluido en forma de tanda FB)				

- 15 Se producen los granulados Heinen CFB en tres ocasiones diferentes y con las mismas condiciones de procesamiento establecidas como se especifica bajo los ejemplos respectivos. De la tabla se puede ver que la distribución del tamaño de partícula es más angosta para los granulados CFB cuando se compara con los resultados del lecho fluido en tandas. La distribución del tamaño de partícula angosta para el granulado CFB se muestra por el bajo resultados para el valor de intervalo. Una distribución de tamaño más angosta para las tandas CFB también se ejemplifica por el valor inferior para D₉₀ con una reducción en el curso de la fracción aproximadamente 20-25% cuando se comparan series de tanda con aproximadamente el mismo tamaño de partícula medio.

- 20 Control del tamaño de partícula medio mediante la optimización de la carga de humedad

- 25 La carga de humedad se define aquí como el efecto de mezcla combinada de la humedad del aire de entrada y la carga de aspersión (velocidad de aspersión en una cierta concentración de PVP). La concentración PVP se han graficado contra el tamaño de partícula medio del análisis Malvern en la figura 9. Los resultados graficados dentro de los dos espirales todos contienen la cantidad nominal o correcta de 2.2% PVP mientras que las concentraciones de PVP para las otras tandas son mayores o menores que este valor. Los experimentos se han llevado a cabo en dos diferentes veces en la semana 5/2003 y 32/2003 en donde el contenido de humedad absoluta en la entrada de aire es 2.9 y 7.5 g/m³ respectivamente.

- 30 Partiendo de 10% de las tandas PVP con una velocidad de aspersión de 83 g/min (H2901-3 y -5) uno puede ver que existe la pequeña diferencia entre las temperaturas de granulación de 45 y 75°C. Cuando la velocidad de aspersión se incrementa a 205 g/min (H2901-4 y -6) existe una diferencia amplia entre las dos temperaturas de entrada de granulación en donde la temperatura de entrada mayor produce el valor más alto para el tamaño de partícula medio.

Se han producido tres tandas en la semana 32 con un contenido de PVP de 15% y con contenido de humedad del aire de entrada de 7.5 g/m^3 . Estas tres tandas tienen un tamaño de partícula medio de $227 \mu\text{m}$ y así constituyen la población con el tamaño de partícula medio mayor entre las tandas descritas en la figura 8. Esto se debe al hecho que estas tres tandas han experimentado la mayor carga de humedad.

- 5 Se han producido cinco tandas en la semana 5 con 20% de concentración de PVP en el líquido de granulación y con un contenido de humedad del aire de entrada de 2.9 g/m^3 (H2801-1,-2,-3 y H2901-1 y -2). Las tandas se producen con una velocidad de aspersión de 136 g/min y no solo difieren por 5°C con respecto a la fase de temperatura de aire de entrada durante la granulación. Como se ve en la gráfica el tamaño de partícula medio para las cinco tandas se reúnen bien en un rango de tamaño de 130 a $155 \mu\text{m}$, que indica una reproducibilidad satisfactoria.
- 10 Las dos tandas se producen en la semana 32 con una composición idéntica del líquido de granulación pero con un contenido de humedad de la entrada de aire de 7.5 g/m^3 . De la tabla 2 y 5 se puede ver que el tamaño de partícula medio tiene incremento de $140 \mu\text{m}$ a $180 \mu\text{m}$ para tandas que contienen 20% PVP y se producen en la semana 5 y 32 respectivamente. La razón para el tamaño de partícula medio para las dos tandas en la semana 32 es la carga de humedad incrementada que han expuesto estas dos tandas.
- 15 Se producen dos tandas (H3001-5 y -6) con 26% de concentración de PVP en el líquido de granulación y con una velocidad de aspersión de 106 g/min en donde la entrada de temperatura de granulación difiere por 10°C entre las dos tandas. Aquí el tamaño de partícula medio se ha reducido a aproximadamente $120 \mu\text{m}$.

- 20 Una reducción adicional en el tamaño de partícula medio debido a una reducción de la carga de aspersión se ve cuando la concentración de PVP se incrementa a 33% y el contenido de PVP se mantiene en el valor teórico de 2.2% (H3001-1 y -3). La carga de aspersión se define aquí como la cantidad de humedad en la velocidad de aspersión. Una velocidad de aspersión de 83 g/min y un contenido de PVP 33% dan así la carga de aspersión más baja entre los ensayos en el diseño experimental. En esta concentración de PVP y velocidad de aspersión parece que la carga de aspersión es insuficiente con el fin de lograr una aglomeración satisfactoria.

- 25 El tamaño de partícula medio se ve para la velocidad de aspersión mayor de 205 g/min pero esto también contiene tanto como 5.5% de PVP en el granulado. En esta velocidad de aspersión la carga de aspersión es suficiente y en combinación con un contenido de PVP incrementado esto asegura una capacidad de aglomeración incrementada.

Los resultados descritos en la figura 9 muestran que esto es el efecto combinado de la contenido de humedad del aire de entrada y la carga de aspersión, que determina el tamaño de partícula medio del granulado de calcio resultante. De la gráfica se puede ver que el tamaño de partícula medio puede variar en una forma controlada entre 87 y $227 \mu\text{m}$.

30 Ejemplo 4 (tanda 28-30)

Un ensayo de largo término con los puntos establecidos más favorables para las variables de proceso críticas se lleva a cabo con el fin de investigar la estabilidad del proceso y al mismo tiempo para producir suficiente granulado para un ensayo de escala en una escala industrial.

El punto establecido para las variables de proceso críticas son como sigue:

- 35
 - Entrada de volumen de aire: $1000 \text{ m}^3/\text{h}$ (a aproximadamente 35°C)
 - Contenido de humedad absoluta de la entrada de aire: 4 g/kg
 - Concentración de PVP en líquido de granulación: 15%
 - Velocidad de carga de humedad en polvo: 75 kg/h
 - Tiempo de retención: 1 hora
- 40
 - Velocidad de aspersión con tres boquillas: 187.5 g/min
 - Temperatura de aire de entrada en todos los tres compartimientos: 80°C

Se dan adelante los resultados de la distribución del tamaño de partícula, densidad de masa y pérdida en el secado de tanda 10206383 (el lecho fluido continuo granulado) antes y después de mezcla (tanda 10206906).

- 45 Tabla 7: Distribución del tamaño de partícula, densidad de masa y contenido de humedad para 6 muestras del granulado de calcio de lecho fluido continuo

Etapas de proceso	Resultados de tanda no. 10206383								
Antes de mezcla	Tamiz (%)			Malvern (μm)				Densidad de masa (g/cm³)	Pérdida en el secado (%)
	>425 μm	<425> 125 μm	<125 μm	d(0,5)	d(0,1)	d(0,9)	Valor de intervalo		
1.	12.6	70.8	16.8	231	55.4	471	1.79	0.68	0.22
2.	13.6	68.4	18.1	235	51.8	494	1.88	0.68	0.20
3.	14.8	67.8	17.5	244	56.5	511	1.86	0.68	0.24
4.	16.6	69.9	13.6	251	59.2	540	1.92	0.66	0.24
5.	18.6	68.3	13.1	262	69.3	539	1.79	0.65	0.25

Etapas de proceso	Resultados de tanda no. 10206383								
Antes de mezcla	Tamiz (%)			Malvern (μm)				Densidad de masa (g/cm³)	Pérdida en el secado (%)
	>425 μm	<425> 125 μm	<125 μm	d(0,5)	d(0,1)	d(0,9)	Span value		
6.	21.2	66.3	12.7	255	67.3	538	1.84	0.64	0.22
Después de mezcla	Resultados de tanda no. 10206906 del mezclador 3 Vrieco								
1.	12.9	61.1	26.2	234	39.5	539		0.81	-

5 Densidad de masa y contenido de humedad: Las densidades de masa para las muestras tomadas de las bolsas grandes durante el proceso de granulación continuo son típicamente bajas en valor. Durante el proceso de mezcla la densidad de masa se incrementa a un nivel que es comparable con la densidad de masa para un granulado con base en un proceso en tanda. Los resultados para el contenido de humedad son bajos y buenos dentro del requerimiento del proceso de 0.35%.

10 Tamaño de partícula/distribución: La principal proporción de los granulados están dentro del tamaño de la fracción de 425 a 125 μm en donde solo una fracción de tamaño pequeño está por encima 125 μm. El tamaño de partícula medio solo se reduce de 246 a 234 μm después de la compleción del proceso de mezcla que muestra que la mezcla de granulado puede soportar el proceso de mezcla en una forma satisfactoria. La reproducibilidad del tamaño de partícula y distribución para las seis muestras de granulado del proceso de granulación continuo se describe en la figura 7 que muestra el análisis Malvern para las muestras.

15 Ensayo a escala: 1288 kg de la mezcla de comprimido final se produce en un mezclador sinfín cónico Vrieco y 16 mm de comprimidos biconvexos se producen en una máquina de comprimido Fette 3090 con una velocidad de comprimido de 6000 comprimidos por min de acuerdo con la siguiente Fórmula de tanda:

Granulado de calcio del lecho fluido Heinen continuo:	1242 kg
Granulado sabor limón:	37.5 kg
Colecalciferol 100 CES-tamiz 250 μg	3.26 kg
20 Aspartame:	0.741kg
Estearato de magnesio:	4.45 kg

25 Los comprimidos se transfieren automáticamente a una máquina de empaque y se empaqueta en contenedores de comprimidos de 275. El proceso de comprimido en la velocidad de comprimido específica a 6000 comprimidos per min se lleva a cabo en una forma satisfactoria sin ningún problema. De forma similar la transferencia automática de los comprimidos a la máquina de empaque y el proceso de empaque en sí mismo procede en una forma normal sin ningún rompimiento de los comprimidos.

Ejemplo 5 (tanda 31-42)

El conjunto de ensayos tiene los siguientes objetivos:

- Mostrar resultados reproducibles con respecto a las características de granulado en un periodo de ensayo de largo término.
- 5 • Mostrar la robustez del proceso con respecto a un cambio en la calidad para el carbonato de calcio con diferentes características físicas.
- Mostrar el control del tamaño de partícula medio al variar la granulación carga de aspersión.
- Mostrar la reproducibilidad satisfactoria para la homogeneidad de la vitamina D3 en comprimidos de calcio masticables.
- 10 El mismo conjunto de parámetros de proceso para el proceso de granulación continuo se utiliza como se describe en el ejemplo 4. El proceso de granulación corre durante 13 horas con el fin de producir una cantidad suficiente de granulado de calcio para los ensayos de mezcla y mostrar reproducibilidad como se da en la tabla adelante.

Resultados

15 Tabla 8. Distribución del tamaño de partícula y densidad de masa de 7 muestras del granulado de calcio de lecho fluido continuo

Tanda no.	densidad de masa	Análisis de tamiz (% edad)			Análisis Malvern (μm)			
		>425μm	425-125μm	<125 μm	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	Valor intervalo
6/513:00	0.69	15.2	64.7	20.2	67.6	255	553	1.90
6/513:30	0.70	15.5	63.6	21.0	57.2	251	565	2.02
6/514:40	0.67	16.1	65.7	18.2	76.9	259	562	1.87
7/5 09:55	0.78	13.5	60.2	26.5	64.5	260	568	1.93
7/510:20	0.67	20.3	67.0	12.7	107	311	770	2.13
7/511:00	0.65	17.5	67.3	15.3	85	268	576	1.83
7/511:40	0.64	19.4	67.1	13.5	112	300	640	1.76
Media	0.69	16.9	65.1	18.2	81.5	272	604	1.92
Desv. Estn.	0.05	2.4	2.5	4.9	21.2	23.7	78.3	0.12

20 Reproducibilidad: Las características de granulado con respecto a la densidad de masa y tamaño de partícula y distribución muestras valores constantes y muy reproducibles. Una distribución del tamaño de partícula angosto se ejemplifica de nuevo mediante una porción más grande de granulado entre 425-125 μm del análisis de tamiz y del resultado bajo para el valor de intervalo del análisis Malvern.

El control del tamaño de partícula puede variar la carga de daaspersión.

Tabla 9: Carga de aspersión alta y baja de dos temperaturas diferentes de entrada de aire de granulación

Tanda no.	PVP concen líquido (%)	puntos est. ent. i. ... ("C") *	carga rociado (g H ₂ O/min)	Comentario
1a	33	55/55/70	125.6	tem. baja-condiciones secas
1b	20	55/55/70	150.0	tem. baja-condiciones húmedas
1e	25	80/80/80	140.6	tem. alta-condiciones secas
1f	15	80/80/80	159.4	tem. alta-condiciones húmedas

Las cuatro tandas se producen con una velocidad de aspersión de granulación 187.5 g/min y dos ensayos con una

carga de aspersión alta y baja respectivamente se llevan a cabo en dos temperaturas de entrada de granulación como se mostró anteriormente. Los cuatro ensayos proceden satisfactoriamente dando surgimiento a granulados de calcio con características como se muestra adelante.

5 Tabla 10: Distribución del tamaño de partícula y densidad de masa para granulados con una carga de aspersión alta y baja

Tanda no.	densidad de masa	Análisis de tamiz (% edad)			Análisis Malvern (μm)		
		>425 μm	425-125 μm	<125 μm	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
1a	0.86	0.5	30.0	69.6	16.7	95.3	258
1b	0.67	2.5	48.1	49.6	28.7	130	301
1e	0.69	1.2	38.1	60.8	20	106	277
1f	0.70	24.9	55.3	19.9	58.6	295	642

De los resultados anteriores se puede ver que el tamaño de partícula se puede controlar mediante la carga de aspersión y que este control se ejecuta más efectivamente en una temperatura de granulación de entrada de 80°C. Los resultados muestran un control del tamaño de partícula medio en un rango de 100 a 300 μm .

10 Robustez: se lleva a cabo un ensayo con el fin de mostrar robustez con respecto a la procesabilidad una calidad de carbonato de calcio con diferentes características físicas. Todos los ensayos de las series de ejemplo se han llevado a cabo con Scoralite 1A+1B que consiste de cristales de tamaño mono, pseudocúbicos o cúbicos con superficies regulares y lisas. Los cristales tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 10 a 20 μm , un área de superficie específica en el rango de 0.3 a 0.6 m^2/gram y una densidad de masa en el rango de 0.9 a 1.2 g/ml .

15 Una nueva calidad para carbonato de calcio denotada: "Carbonato de calcio precipitado, extra puro, 102064 de Merck" tiene un tamaño de partícula en el rango de 10 a 16 μm , un área de superficie específica de 0.3 a 0.6 m^2/gramo y una densidad de masa en el rango de 0.4 a 0.7 g/ml . Los dibujos de microscopio de electrón de barrido han revelado que la superficie de los cristales es irregular en donde una partícula consiste de tres o cuatro cristales que se "pegan" juntos. Los ensayos de producción en 250 kg de un lecho fluido en tanda han demostrado que el conjunto existen de puntos establecidos para los parámetros de proceso para un lecho fluido en tanda no se puede utilizar para esta calidad. Un estudio laborioso a gran escala se ha iniciado con una definición de un nuevo conjunto de puntos establecidos para los parámetros de proceso críticos para esta calidad. Esto se describe en el ejemplo de referencia adelante.

20 Así el objetivo con esta nueva calidad de carbonato de calcio en el lecho fluido continuo Heinen WF 4/13 muestra que el mismo conjunto de puntos establecidos para los parámetros de proceso se pueden utilizar cuando cambia Scoralite 1A+1B existente a la nueva calidad Merck sin ninguna dificultad relacionada con procesabilidad o características de granulado insatisfactorias.

25 El cambio de las calidades de las materias primas se lleva a cabo sin interrumpir la entrada o los parámetros de proceso para los puntos establecidos. Se nota una pequeña reducción en la velocidad de carga debido a la densidad de masa reducida de la calidad Merck, que afecta la dosificación volumétrica de la materia prima premezclada.

30 El ensayo con Merck corre durante cuatro horas y media sin cambiar ninguno de los parámetros del proceso.

Las características de granulado están todas dentro de los requerimientos como se muestra en la tabla adelante:

Tabla 11: Características de granulado para el granulado de calcio con Merck 102064

Tanda no.	densidad de masa	Análisis de tamiz (% edad)			Análisis Malvern (μm)			
		>425 μm	425-125 μm	<125 μm	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	Valor intervalo
6/5 18:30	0.63	4.8	58.5	36.9	36	172	407	2.15

35 El hecho que el proceso fue ejecutado sin cambio en ninguno de los parámetros del proceso y con características de granulado completamente dentro de los requerimientos muestran que el proceso de lecho fluido continuo es un proceso robusto capaz de tolerar cambios en las características físicas de la materia prima en una forma satisfactoria. Esto es en contraste con un proceso de lecho fluido en tanda en donde un conjunto de calidad extensiva de los ensayos es

necesario con el fin de implementar la nueva cualidad de carbonato de calcio como se describe en el ejemplo de referencia.

Homogeneidad de la vitamina D₃: El granulado de calcio se utiliza con el fin de producir tres tandas de mezcla cada una contiene 230 kg de granulado. El tamaño de partícula medios antes de mezcla para las tres tandas es 217, 203 y 252 µm respectivamente.

Tres tandas de comprimidos de calcio masticable que contiene 10 µg (400 I.U.) de vitamina D₃ y con sabor de limón se producen con la misma composición como el ejemplo 4.

El mezclador Ruberg 400 es un mezclador de bajo corte vertical de dos ejes con convección de fuerza y con un volumen de mezcla efectivo de 320 litros (80%). El tamaño de tanda para las tres tandas es 238.52 kg. Todos los ingredientes excepto para estearato de magnesio se cargan en el mezclador y se mezcla durante 4 min a 50 RPM, se agrega estearato de magnesio y se mezcla durante 1 min adicional. Tres muestras de 3 kg se toman como muestras durante la descarga del mezclador: al inicio de la descarga, la mitad y el final de la descarga. Las muestras tres separadas para cada tanda se hacen en comprimidos de forma convexa normales de 16 mm y una muestra representativa de 10 comprimidos se hace para los tres lotes de comprimidos a ser analizados con respecto al contenido de vitamina D₃. Los resultados para la uniformidad del contenido con respecto a una vitamina D₃ como IU (unidades internacionales) para las tres tandas de comprimidos de calcio masticable se muestra en la tabla adelante:

Tabla 12: Uniformidad de contenido para la vitamina D₃ para tres tandas de comprimidos de calcio masticable con 20 µg de vitamina D₃

Comprimido	PU40101		PU40102		PU40103	
	IU	%	IU	%	IU	%
1	486	103.2	486	101.9	482	98.7
2	468	99.3	474	99.3	488	100.0
3	463	98.3	470	98.6	485	99.2
4	469	99.4	476	99.7	469	96.0
5	487	103.3	484	101.4	506	103.6
6	468	99.4	497	104.2	507	104.7
7	502	106.4	446	93.4	512	104.7
8	447	94.9	479	100.4	496	101.4
9	468	99.3	492	103.2	467	95.6
10	455	96.5	467	98.0	474	97.1
Promedio	471		477		488	
DE	16.1		14.6		16.1	
RSD	3.4		3.1		3.3	

Los resultados muestran una homogeneidad excelente de vitamina D₃ en los comprimidos en donde todos los valores están bien dentro de los requerimientos de $\pm 155\%$ del contenido promedio de vitamina D₃. Esto se describe en la figura 11 en donde el contenido de colecalciferol se grafica para las tres tandas. La buena homogeneidad también se caracteriza por los valores bajos para la desviación estándar relativa en el rango de 3.1 - 3.4%.

Las dos consideraciones más importantes que se relacionan con el tamaño de partícula y distribución del granulado de calcio se relacionan con la homogeneidad de la distribución de vitamina D₃ y las propiedades de compresión de la mezcla de comprimido final.

Actualmente el tamaño de partícula medio de la vitamina D₃ tamizada está en la región de 180-200 µm y la ayuda para obtener el tamaño de partícula medio se reduce a aproximadamente 150-180 µm con el fin de mejorar la homogeneidad de la vitamina D₃ aún adicionalmente. La reducción en el tamaño de partícula para la vitamina D₃ es benéfica debido al incremento resultante en el número de partículas de vitamina D₃ por unidad de dosificación, que asegura más aún la distribución de vitamina D₃.

A este respecto los granulados Heinen son bien adecuados por coincidir el tamaño de partícula y distribución de la

vitamina D₃.

Los problemas de segregación en la mezcla final de formación de comprimido pueden ocurrir cuando se incrementa la fracción de tamaño áspera en la mezcla de formación de comprimido. Esto puede ocurrir como una función de vibración durante manipulación o flujo no uniforme en los recipientes IBC durante la etapa de comprimido. A este respecto sería deseable reducir la fracción áspera en el granulado en forma de tanda FB.

Los granulados Heinen contienen una fracción áspera mucho menor comparada con granulados de un proceso en tanda y así son más adecuados con respecto a la eficiencia de mezcla y prevención de segregación posterior.

Ejemplo de referencia 1

La misma composición de la premezcla de carbonato de calcio y sorbitol como se describe bajo "materiales y métodos" se utiliza en los siguientes ensayos de calidad con carbonato de calcio, Merck 102064.

Los ensayos de calidad corren en un lecho fluido en tanda Aeromatic tamaño 6 con un tamaño de tanda de 250 kg.

Los parámetros de proceso más importantes que controlan el proceso de aglomeración en un lecho fluido en tanda son la temperatura de aire de entrada velocidad de aspersión y humedad del aire de entrada. Los puntos establecidos existentes que se basan en la granulación de Scoralite 1A+1 B son 50°C y 720 g/ml para la temperatura de granulación de entrada de aire y velocidad de aspersión respectivamente. La humedad del aire de entrada es ambiente de acuerdo con las condiciones climáticas del aire externo. Se compensan las variaciones en la humedad del aire de entrada al ajustar la concentración de PVP y así mantener la carga de humedad constante durante los ensayos.

Se advierte rápidamente que los puntos establecidos de los conjuntos existentes para la temperatura de aire de entrada y la velocidad de aspersión no produce un granulado de calcio con características de granulado satisfactorias. El granulado resultante tiene una proporción mucho mayor de las partículas finas que excede 50% más 125 µm. Incrementar la velocidad de aspersión y así la carga de humedad con el fin de incrementar el tamaño de partícula medio resulta en una proporción mayor de las partículas grandes sin reducir la cantidad de finura significativamente. Esto indica una distribución del líquido de granulación no uniforme en estas condiciones de proceso.

En conjunto las 24 tandas se ejecutan con el fin de definir un nuevo conjunto de condiciones de proceso en donde se encuentra necesario reducir la temperatura de granulación de entrada de aire de 50°C a 38°C. Esto resulta en una reducción en la temperatura del producto durante granulación de 24-26°C a 20-24°C. La humedad relativa dentro del recipiente de producto durante la etapa de granulación se incrementa cuando la temperatura del producto se reduce cuando mantiene la carga de humedad constante. Esto resulta en un granulado más pegajoso y un peligro de sobrehumectación y formación de grumos en el recipiente de producto. Esto también destaca la importancia de ser muy cuidadoso con el monitoreo de la humedad absoluta en la entrada del aire de proceso y la necesidad de ajustes frecuentes de la concentración PVP en el líquido de granulación para compensar estas variaciones.

Con todo el carbonato de calcio, Merck 102064 es una calidad difícil de correr en un lecho fluido en tanda. Las dificultades del proceso se pueden relacionar con las propiedades físicas de las partículas de carbonato de calcio en donde la forma y superficies de las partículas primarias requiere un conjunto diferente de puntos establecidos para los parámetros de proceso críticos.

Conclusión de los ensayos con relación al proceso de acuerdo con la invención

Parámetros del proceso: Los puntos establecidos más favorables para las variables de proceso críticas en WT 4/13 de planta de lecho fluidizado continuo Heinen son como sigue:

- Entrada de volumen de aire: 1000 m³/h (a aproximadamente 35 °C)
- Contenido de humedad absoluta de la entrada de aire: 4 g/kg
- Concentración de PVP en líquido de granulación: 15%
- Velocidad de carga de humedad en polvo: 75 kg/h
- Tiempo de retención 1 hora
- Velocidad de aspersión con tres boquillas: 187. 5 g/min
- Temperatura de aire de entrada en todos los tres compartimientos de salida de aire: 80°C

- Control del tamaño y distribución de partícula medios: Los ensayos han mostrado que el tamaño de partícula medio se puede controlar efectivamente en una ventana de tamaño de partícula que varía de 100 a 300 μm y con una distribución de tamaño angosta documentado por los valores de intervalo pequeños. Este control sobre el tamaño de partícula medio y el mismo tiempo mantiene una distribución de tamaño angosta que facilita un ajuste perfecto del granulado de calcio con el tamaño y distribución de partícula medio para una baja cantidad de vitamina D₃ en el granulado secundario. El ajuste perfecto de los dos componentes durante la etapa de mezcla se documenta mediante la buena homogeneidad de la vitamina D₃ en los comprimidos de calcio masticables resultantes.
- 5
- Robustez: El proceso de lecho fluido continuo se ha mostrado por ser mucho más robusto en varios aspectos conectados con la granulación y secado de un granulado de calcio cuando se opone al proceso en tanda.
- 10 El proceso de lecho fluido continuo es más robusto con respecto a las dificultades de proceso como aglutinamiento del polvo en el tamiz del recipiente del producto, las paredes en el recipiente de producto y la cámara de expansión y, aglutinamiento en los filtros de aire de escape. El proceso continuo no es sensible en las variaciones de tanda a tanda debido a cambios frecuentes en los puntos establecidos para los parámetros de proceso críticos y también es menos susceptible a cambios de la humedad de aire de entrada comparado con un proceso en tanda. Finalmente se ha
- 15 mostrado que el proceso continuo es mucho más robusto a cambios en las características físicas del compuesto que contiene calcio.

REIVINDICACIONES

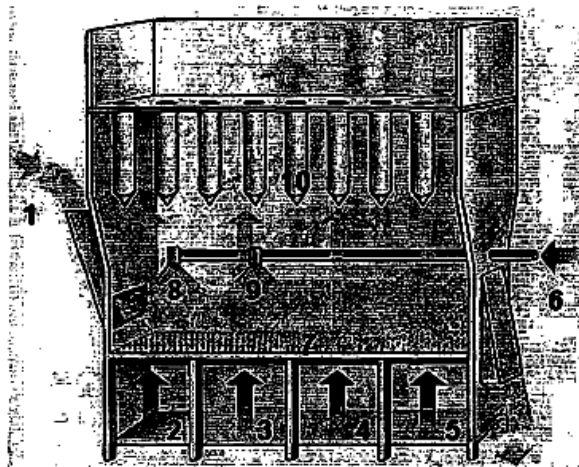
1. Un proceso para producir un material en partículas que tiene un contenido de carbonato de calcio de al menos 40%, comprendiendo el proceso granular una composición fluidizada que comprende el compuesto que contiene calcio opcionalmente junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables bajo condiciones de fluidización en un aparato de lecho fluido continuo.
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la granulación se desarrolla por medio de un líquido de granulación que se aplica a la composición fluidizada que comprende carbonato de calcio.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el líquido de granulación comprende un ligador farmacéuticamente aceptable.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición que comprende carbonato de calcio comprende un ligador farmacéuticamente aceptable.
5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde el líquido de granulación comprende un disolvente farmacéuticamente aceptable.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el disolvente es agua.
7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende las etapas de
 - i) cargar continuamente la composición a una zona del aparato de lecho fluido continuo con una velocidad de carga (kg/h),
 - ii) transferir continuamente la composición fluidizada a través de una o más zonas del aparato de lecho fluido continuo con una velocidad correspondiente a la de la velocidad de carga,
 - iii) humectar continuamente la composición al rociar un líquido de granulación a la composición fluidizada con una carga de aspersión (kg disolvente/h),
 - iv) secar continuamente la composición húmeda, y
 - v) recolectar continuamente el material en partículas así obtenido con una velocidad de salida correspondiente a la de la velocidad de carga.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde las etapas se desarrollan en dos o más zonas del aparato de lecho fluido continuo.
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde la etapa i) y iv) se desarrolla en diferentes zonas del aparato de lecho fluido continuo.
10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde las etapas iii) y iv) se desarrollan en diferentes zonas del aparato de lecho fluido continuo.
11. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material en partículas obtenido tiene un valor de intervalo de más de aproximadamente 2.3 tal como, por ejemplo, en más de aproximadamente 2.25, en más de aproximadamente 2.1, en más de aproximadamente 2 o en más de aproximadamente 1.9.
12. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el proceso es relativamente robusto con respecto a parámetros de procesamiento establecidos hacia los cambios en el tamaño de partícula medio del carbonato de calcio particular empleado.
13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el proceso es relativamente robusto con respecto a parámetros de procesamiento establecidos hacia los cambios en la densidad de masa del carbonato de calcio particular empleado.
14. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material en partículas obtenido tiene un valor de intervalo de más de aproximadamente 2.3 tal como, por ejemplo, en más

de aproximadamente 2.25, en más de aproximadamente 2.1 o en más de aproximadamente 2 con respecto del tamaño de lecho del aparato de lecho fluido continuo empleado, dado que la composición del material en partículas particular es la misma y la velocidad entre la velocidad de carga (kg/h) y la carga de aspersión (kg/h) se mantiene sustancialmente constante.

- 5 15. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la escala alta o baja entre diferentes tamaños de equipo de lecho fluido continuo se lleva a cabo al mantener uno o más de los siguientes parámetros de procesamiento establecidos constantes
 - i) velocidad del aire,
 - ii) entrada de temperatura de aire,
 - 10 iii) humedad del aire de entrada,
 - iv) peso del lecho,
 - v) velocidad de carga (kg/h)/carga de aspersión (kg disolvente/h),
 - vi) atomizar la presión para las boquillas empleadas,
 - vii) número de boquillas/área de detección del producto.
- 15 16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dos o más de los parámetros de procesamiento de punto establecidos se mantienen constante durante el escalamiento hacia arriba o hacia abajo.
- 20 17. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde 3 o más tal como, por ejemplo, 4 o más, 5 o más, 6 o más o todos los parámetros de procesamiento de punto establecidos se mantienen constantes durante el escalamiento hacia arriba o hacia abajo.
- 25 18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde todos los parámetros de procesamiento establecidos se mantienen constantes durante el escalamiento hacia arriba o hacia abajo.
- 25 19. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material en partículas obtenido tiene un valor de intervalo de más de aproximadamente 2.3 tal como, por ejemplo, en más de aproximadamente 2.25, en más de aproximadamente 2.1, en más de aproximadamente 2 o en más de aproximadamente 1.9 con respecto del tamaño de partícula del compuesto que contiene calcio particular empleado dado que todas las otras condiciones incluyen los parámetros de procesamiento para los puntos establecidos son sustancialmente idénticos.
- 30 20. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el material en partículas obtenido tiene un valor de intervalo de más de aproximadamente 2.3 tal como, por ejemplo, en más de aproximadamente 2.25, en más de aproximadamente 2.1, en más de aproximadamente 2 o en más de aproximadamente 1.9 con respecto de la densidad de masa del compuesto que contiene calcio particular empleado dado que todas las otras condiciones incluyen los parámetros de procesamiento para los puntos establecidos que son sustancialmente idénticos.
- 35 21. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición granulada obtenida bajo las condiciones de estado constante tiene un valor de intervalo que es más pequeño que el obtenido cuando se granula la misma composición con el mismo líquido de granulación, pero en un aparato de lecho fluido en tanda.
- 40 22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el valor de intervalo obtenido es aproximadamente 10% o más pequeño que el obtenido utilizando un aparato de lecho fluido en tanda.
23. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la densidad de masa del carbonato de calcio es menos de aproximadamente 1.5 g/ml.
24. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño de partícula medio del carbonato de calcio empleado es menos de aproximadamente 60 μm .

- 5 25. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la velocidad entre la velocidad de carga (kg/h) de la composición que comprende el compuesto que contiene calcio y la carga de aspersión (kg disolvente/h) del líquido de granulación está en un rango de aproximadamente 4.5 a aproximadamente 45 tal como, por ejemplo de aproximadamente 5 a aproximadamente 30, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15, de aproximadamente 6 a aproximadamente 14, de aproximadamente 6 a aproximadamente 12, de aproximadamente 6 a aproximadamente 10, de aproximadamente 6.5 a aproximadamente 8.5 o de aproximadamente 7 a aproximadamente 8.
- 10 26. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño de partícula medio del material en partículas obtenido se controla mediante la carga de aspersión y/o el contenido de humedad de la entrada de aire.
27. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en donde el tamaño de partícula medio del material en partículas obtenido se controla mediante la carga de aspersión y el contenido de humedad de la entrada de aire es constante.
- 15 28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26 o 27, en donde el tamaño de partícula medio del material en partículas obtenido se incrementa al incrementar carga de aspersión.
- 20 29. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tamaño de partícula medio del material en partículas obtenido está en un rango de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 μm tal como, por ejemplo, de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 μm , de aproximadamente 100 a aproximadamente 350 μm o de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 μm .
30. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-29, en donde el material en partículas comprende
- i) carbonato de calcio,
- ii) uno o más ligadores
- 25 iii) opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables
- iv) opcionalmente, uno o más agentes endulzantes.
31. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el material en partículas comprende
- i) de aproximadamente 40% a aproximadamente 99.9% p/p de carbonato de calcio,
- ii) de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 30% p/p de uno o más ligadores
- 30 iii) de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 15% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, si está presente, y
- iv) de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% p/p de uno o más agentes endulzantes, si están presentes, con la condición de que la concentración total no excede 100%.
- 35 32. Uso de un material en partículas tal como se obtiene por un proceso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-31 para la preparación de una forma de dosificación.
33. Uso de un material en partículas tal como se obtiene por un proceso como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-31 junto con una composición que contiene vitamina D para la preparación de una forma de dosificación.

Diagrama esquemático de un lecho fluido continuo



- 1: Carga de entrada de polvo
- 2-3: Compartimientos de granulación de entrada de aire
- 4: Compartimiento de secado de aire de entrada
- 5: Compartimiento de enfriamiento de aire de entrada
- 6: entrada del líquido de granulación
- 7: tamiz de producto
- 8-9: boquillas de rociado
- 10: filtros de aire de escape

Fig. 1

Modelo piloto del lecho de fluido continuo WT4-13

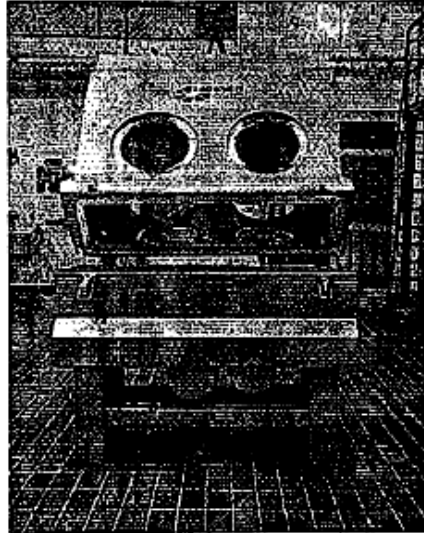


FIG . 2

Fotografías SEM que muestran gránulos y estructura de unión del lecho de fluido en tanda y continuo

Lecho fluido continuo

Fig. 3



Fig. 5

Lecho fluido en tanda

Fig. 4



Fig. 6

Fig. 3-6

Efecto principal en el tamaño de partícula medio del Análisis estadístico Statgraphics

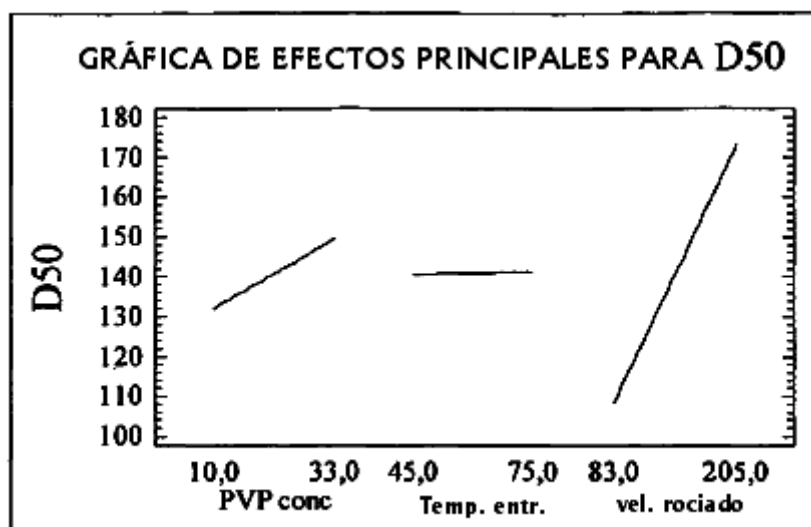


Fig. 7

Valores medidos de resistencia a la compresión y friabilidad correspondiente en el proceso para tandas de perfil de compactación del ejemplo 3

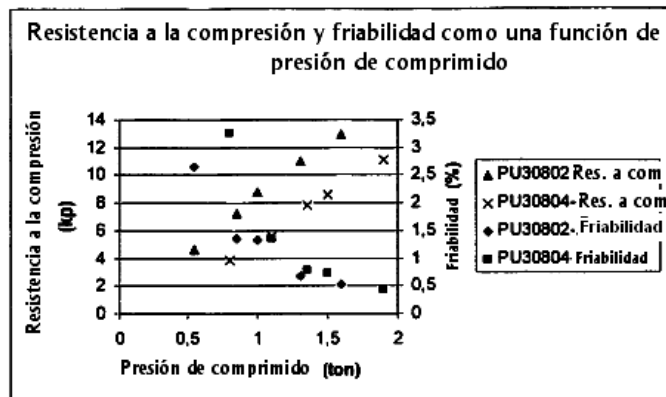


Fig. 8

El efecto de las velocidades de aspersión, concentraciones PVP, temperaturas de granulación de entrada y temperatura de granulación de entrada y humedad del aire de entrada en el tamaño de partícula medio

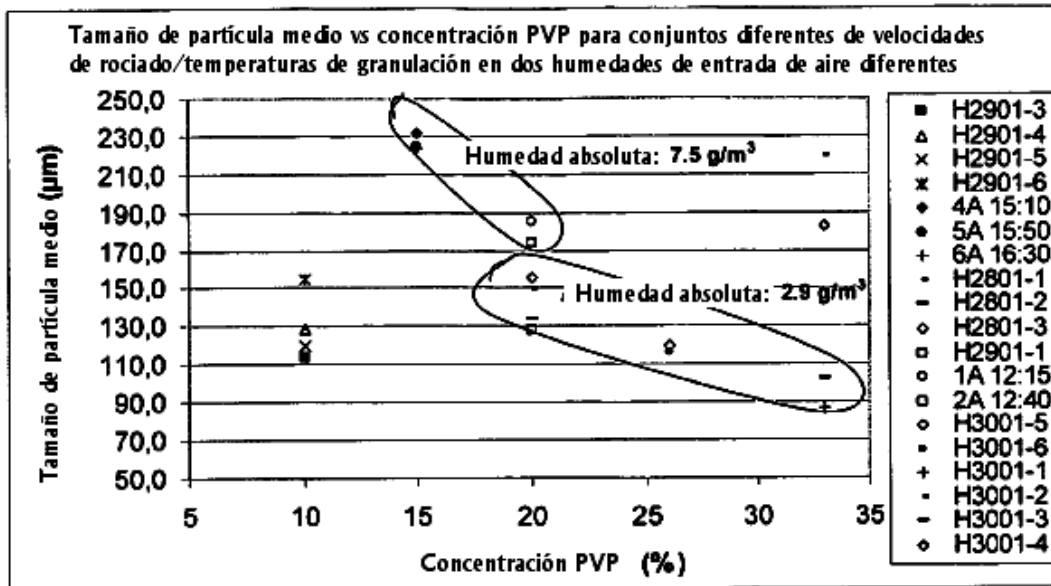


Fig. 9

Distribuciones de tamaño de partícula mediante análisis Malvern para gránulos de calcio del ejemplo 4

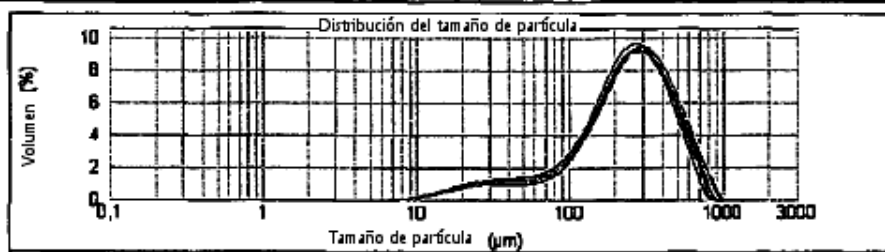


Fig. 10

Contenido de datos de uniformidad de 10 comprimidos de cada tanda del ejemplo 5

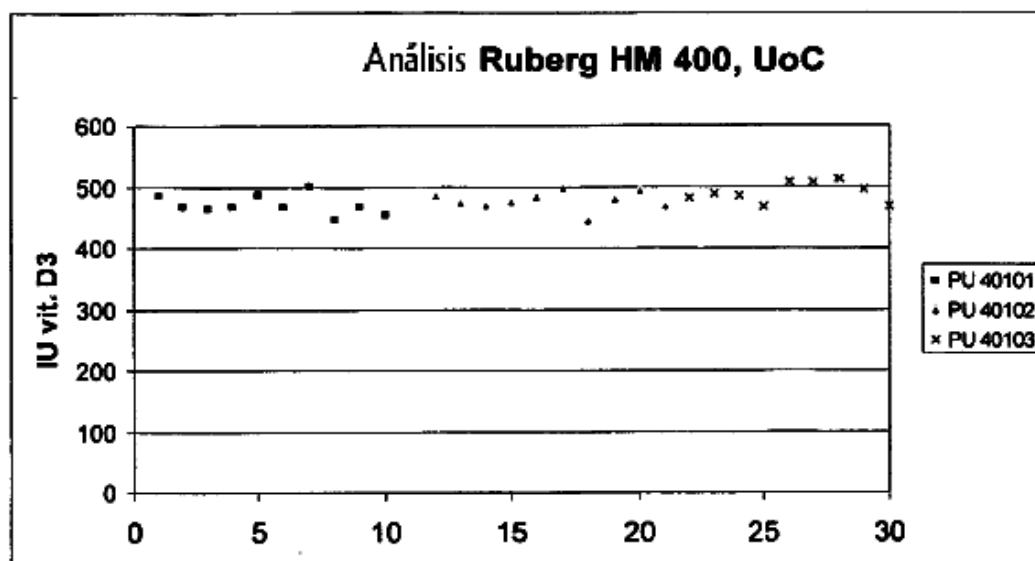


Fig. 11