



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 218 346**

⑤① Int. Cl.7: **C07C 31/26**
A61K 47/10
A61K 9/14

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑧⑥ Número de solicitud europea: **01400772 .8**
⑧⑥ Fecha de presentación: **26.03.2001**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1138661**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2001**

⑤④ Título: **Manitol en polvo y procedimiento para la preparación del mismo.**

③⑩ Prioridad: **29.03.2000 FR 00 03954**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2004

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2004

⑦③ Titular/es: **Roquette Frères**
62136 Lestrem, FR

⑦② Inventor/es: **Labergerie, Erik;**
Lefevre, Philippe y
Lis, José

⑦④ Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

ES 2 218 346 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 218 346 T3

DESCRIPCIÓN

Manitol en polvo y procedimiento para la preparación del mismo.

5 La presente invención tiene como objeto un manitol en polvo de granulometría fina, de densidad elevada y excelente aptitud de flujo, presentando por otra parte una riqueza elevada en manitol y una velocidad rápida de disolución en el agua.

10 La invención se refiere igualmente a un procedimiento de fabricación de dicho manitol, así como a su utilización en los campos farmacéutico y alimenticio.

15 Las industrias farmacéutica y alimenticia son consumidoras de cantidades importantes de polioles en polvo como excipientes, edulcorantes másicos o soportes de aditivos. Se trata, de manera más precisa, de sorbitol, xilitol, manitol y maltitol.

20 El sorbitol presenta la ventaja de ser entre estos tres polioles el producto menos caro, lo que explica su gran frecuencia de utilización. No obstante, su fuerte higroscopicidad conduce, en el momento de una absorción de agua, a un producto cuyo flujo es difícil e incluso imposible.

25 Para evitar este problema, se selecciona un sorbitol con granulometría más grosera, pero entonces el tiempo de disolución en el agua resulta en general demasiado largo. Además, el carácter higroscópico elevado del sorbitol hace en todos los casos la utilización de este poliol imposible cuando está asociado a principios activos o ingredientes muy sensibles al agua.

30 En cuanto al xilitol, es poco utilizado como excipiente puesto que presenta el inconveniente de solidificarse en condiciones normales de humedad, y ello de modo todavía más fácil que el sorbitol.

35 El manitol, dada su reducida higroscopicidad, podría constituir un excelente excipiente, dado que es compatible con la mayor parte de los principios activos, pero desafortunadamente, el producto obtenido por cristalización en el agua a partir de una solución sobresaturada presenta propiedades de flujo mediocres.

40 En efecto, el manitol cristalizado presenta una friabilidad excesiva, lo que conduce a la formación de partículas finas que perjudican especialmente sus características de flujo.

45 El manitol obtenido por cristalización en el agua presenta por otra parte, dada su estructura cristalina compacta, aptitudes poco favorables para la disolución. Esta reducida velocidad de solubilización, si bien puede ser ventajosa para ciertas aplicaciones específicas, en los casos a los que se refiere la invención, se considera siempre como un inconveniente principal que constituye un obstáculo para su utilización.

50 Otras formas en polvo de manitol, así como los medios de obtención de éstas se describen en la literatura especializada.

55 Por ejemplo, la Patente USA 3.341.415 se refiere a un método de preparación de un excipiente farmacéutico que contiene, como mínimo, 20% en peso de manitol y un azúcar adicional escogido entre la lactosa, sacarosa, eritritol, galactosa y sorbitol. No obstante, el procedimiento descrito es muy delicado de realizar a escala industrial. El producto obtenido es además muy higroscópico, muy compacto y muy difícil de solubilizar en el agua.

60 La solicitud de Patente JP 61.85330 se refiere a un procedimiento de preparación de excipientes, caracterizándose por el hecho de que consiste en secar D-manitol por nebulización. No obstante, parece que los productos obtenidos de este modo contienen más de 50% de partículas de dimensiones inferiores a 75 μm , lo que es perjudicial para un flujo correcto del producto.

65 La patente USA 3.145.146 describe un procedimiento de modificación de las características físicas del manitol gracias a un secado por pulverización, y el producto obtenido de este modo.

Se obtiene de esta manera un material en polvo cuya granulometría está comprendida entre 5 y 100 μm . No obstante, este procedimiento consiste en introducir un ligante, que puede ser una parafina, una goma o un derivado de celulosa, antes de la etapa de atomización subsiguiente. Además, todavía un mínimo de 50% de las partículas del material en polvo tienen dimensiones inferiores a 75 μm , lo que se encuentra lejos del ideal para obtener un buen flujo.

De todo lo anterior, resulta que existe la necesidad no satisfecha de disponer de un manitol como excipiente que presenta una granulometría fina, una densidad elevada y una excelente aptitud para el flujo, pudiéndose asociar ventajosamente estas características a la riqueza elevada en manitol y a una velocidad rápida de disolución en el agua.

65 Además, para que este excipiente sea utilizado de manera preferente como material en polvo de llenado de cápsulas, se ha determinado que es necesario disponer de un producto que sea compatible con el principio activo al que está asociado, que sus propiedades de flujo libre, de homogeneidad de mezcla, de perfil de solución y de densidad después de compactado se adapten a la aplicación deseada.

ES 2 218 346 T3

Para obtener un excipiente de este tipo que posea el conjunto de características funcionales indicadas anteriormente, la sociedad solicitante ha comprobado que, contra todo lo esperado, era conveniente escoger entre los polioles un manitol cristalino puro y modificar sus características físicas utilizando un procedimiento apropiado, de manera que presenta simultáneamente una granulometría fina, densidad elevada y excelente aptitud de flujo, y por otra parte una riqueza elevada de manitol y una velocidad rápida de disolución en el agua.

La sociedad solicitante ha tenido, por lo tanto, el mérito de conciliar todos estos objetivos considerados hasta el momento no conciliables, imaginando y elaborando, a base de múltiples investigaciones, un nuevo manitol en polvo.

La invención se refiere, por lo tanto, a un manitol en polvo que se caracteriza por presentar:

- un diámetro medio comprendido entre 60 y 200 μm , preferentemente comprendido entre 80 y 180 μm ,
- una densidad compactada, determinada según una prueba A, comprendida entre 0,65 y 0,85 gr/ml, preferentemente comprendida entre 0,7 y 0,8 gr/ml,
- una evaluación de flujo con un valor mínimo de 60, preferentemente comprendido entre 60 y 90.

El manitol en polvo según la invención presenta un diámetro medio comprendido entre 60 y 200 μm , preferentemente comprendido entre 80 y 180 μm . Estos valores se determinan en un granulómetro LASER LS de marca COULTER®, por la determinación del reparto volumétrico en dimensión de partículas de manitol en polvo.

La dimensión de las partículas constitutivas del manitol en polvo según la invención permite entonces conservar un diámetro medio en relación con la mayor parte de principios activos, y obtener de esta manera mezclas de principios activos/manitol homogéneas por equivalencia granulométrica.

En efecto, se ha determinado de manera general que una dimensión elevada de los cristales de los principios activos es perjudicial para su velocidad de solubilización. Un diámetro medio comprendido entre 80 y 200 μm es, por lo tanto, recomendable.

El manitol en polvo, según la invención, puede igualmente caracterizarse por su densidad compactada.

La determinación de la densidad compactada se realiza según el método indicado en el modo de utilización del aparato de comprobación de polvo HOSOKAWA tipo P.T.N.

En estas condiciones, el manitol en polvo según la invención presenta una densidad compactada elevada, es decir, comprendida entre 0,65 y 0,85 gr/ml, preferentemente comprendido entre 0,7 y 0,8 gr/ml.

Este valor elevado de la densidad confiere al manitol en polvo según la invención características especialmente adaptadas a su utilización como agente de llenado de cápsulas de pequeñas dimensiones en farmacia, dimensión que será más fácilmente adaptada por los pacientes.

Por otra parte, se puede igualmente caracterizar el manitol en polvo según la invención por su aptitud para el flujo, siendo conveniente esta propiedad en especial cuando dicho manitol es utilizado para llenar cápsulas.

La aptitud de flujo de dicho manitol es evaluada utilizando el aparato POWDER TESTER comercializado por la sociedad HOSOKAWA. Este aparato permite medir, en condiciones normalizadas y reproducibles, la aptitud de paso de un material en polvo y calcular una evaluación de paso, que se conoce como índice de Carr.

El manitol en polvo, según la invención, presenta una evaluación de paso excelente, de modo general, de un mínimo de 60, frecuentemente comprendida entre 60 y 90.

Este valor es en general superior al de los materiales en polvo de manitol cristalino de la técnica anterior y es equivalente al manitol en polvo obtenido por los procedimientos de extrusión o de atomización.

No obstante, los productos obtenidos por extrusión presentan habitualmente una fuerte granulometría de diámetro medio comprendido entre 250 y 600 μm , y los obtenidos por atomización poseen clásicamente una reducida densidad en compactado, inferior a 0,6 gr/ml, lo que hace estas dos categorías de productos especialmente poco adaptadas a los campos de aplicación pretendidos.

El manitol en polvo según la invención se caracteriza por presentar igualmente una riqueza de manitol, como mínimo, igual a 96% en peso, preferentemente, como mínimo igual a 98% en peso.

Desde el punto de vista de su composición química, el manitol en polvo según la invención es, por lo tanto, relativamente puro.

Por lo tanto, es sorprendente e inesperado que un manitol en polvo, que presenta tales características de flujo, incluso para una granulometría fina y dicha densidad compactada, presente conjuntamente tal pureza química.

ES 2 218 346 T3

En efecto, los únicos manitoles en polvo que presentan buenas aptitudes de flujo, según conocimiento de la solicitante, presentan, tal como se ha indicado anteriormente, ligante, tales como parafina, gomas o derivados de celulosa.

5 Finalmente, el manitol en polvo según la invención se caracteriza por su velocidad rápida de disolución en el agua, velocidad medida según una prueba B puesta a punto por la sociedad solicitante.

10 Para medir la velocidad de disolución en el agua según la prueba B, se introducen en 150 ml de agua desmineralizada y desgasificada, mantenida a 20°C y sometida a una agitación de 200 rpm, 5 gr exactamente del producto a comprobar.

El tiempo de disolución corresponde al tiempo necesario, después de introducción del producto, para obtener una perfecta limpidez visual de la suspensión preparada de este modo.

15 En estas condiciones, el manitol en polvo según la invención posee una velocidad de disolución rápida, es decir, comprendida entre 20 y 60 segundos. Estos tiempos de disolución son en general apropiados para las aplicaciones previstas.

20 El manitol en polvo, según la invención, es susceptible de ser obtenido procediendo a una etapa de granulación de un manitol en polvo por vía húmeda con ayuda de un ligante, y después de una etapa de maduración por secado del manitol en polvo obtenido de este modo.

25 Para obtener un manitol en polvo según la invención que posee las características funcionales enunciadas, la solicitante ha comprobado que era conveniente escoger como manitol de partida un manitol en polvo que puede ser obtenido por cristalización en agua o en otro disolvente, tal como alcohol.

La granulometría de dicho manitol de partida en polvo no constituye en sí mismo un factor limitativo para producir un manitol en polvo según la invención.

30 En cuanto al ligante, está constituido por agua o un jarabe de manitol de una materia seca, como máximo igual al 50%, preferentemente comprendida entre 20 y 40%, o incluso vapor de agua, tal como se indicará más adelante como ejemplo.

35 De manera sorprendente e inesperada, la solicitante ha comprobado que la granulación de un manitol en polvo por vía húmeda con ayuda de un ligante permite preparar con un elevado rendimiento un producto según la invención en cuanto a su granulometría, su densidad y su aptitud de flujo.

En efecto, los procedimientos descritos anteriormente no permiten obtener el conjunto de características deseadas.

40 Para proceder a la granulación, se puede utilizar por ejemplo un mezclador granulador continuo de tipo FLEXOMIX vertical comercializado por la sociedad HOSOKAWA SCHUGI, o del tipo CB horizontal comercializado por la sociedad LÖDIGE en el que se introduce, mediante un dosificador ponderal, el manitol en polvo de partida a granular de manera continua y mediante un dosificador volumétrico, el ligante (agua, vapor de agua o solución de manitol) de forma continua. La granulación puede igualmente efectuarse en una torre de atomización, o en un granulador de lecho fluidizado.

45 De modo preferente, se escoge la utilización de un mezclador granulador continuo de tipo FLEXOMIX vertical HOSOKAWA SCHUGI. El material en polvo del manitol de partida y el ligante son mezclados muy íntimamente en el mezclador granulador dotado de un eje con cuchillas dispuestas en forma de palas, y de un sistema de pulverización de líquidos mediante toberas de inyección.

50 En una forma preferente del procedimiento, la buena dispersión de los componentes y la aglomeración de las partículas de polvo de manitol de partida se realizan por agitación a gran velocidad, es decir, con un valor, como mínimo, igual a 2000 rpm, preferentemente, como mínimo, igual a 3000 rpm. A la salida del mezclador granulador, los gránulos formados son descargados de manera continua en un secador. La descarga se hace preferentemente por gravedad en el caso de dicho granulador vertical, y por impulsión, mediante el eje de las cuchillas rotativas, si se utiliza el granulador horizontal.

55 Esta segunda etapa de secado a la salida del mezclador granulador permite eliminar el agua que procede del ligante y cristalizar la materia seca que procede del mismo, en el caso en el que una solución de manitol ha sido utilizada, de manera que la cristalización se produce después de la etapa previa de granulación. El secador puede ser, por ejemplo, un secador de lecho fluidizado o un tambor madurador rotativo.

60 El manitol en polvo, según la invención, es obtenido después de enfriamiento y eventualmente cribado. En este caso, las partículas finas pueden ser recicladas directamente en el cabezal de granulación, y las groseras pueden ser trituradas y recicladas en el cabezal de cribado o el cabezal de granulación.

Otras características y ventajas de la invención aparecerán en la lectura de los ejemplos siguientes que, no obstante, solamente tienen carácter ilustrativo y no limitativo.

ES 2 218 346 T3

Ejemplo 1

Se alimenta un mezclador-granulador FLEXOMIX vertical SCHUGI en continuo mediante un dosificador de material en polvo, con un caudal de 500 kg/h, con un manitol cristalino, fabricado por cristalización.

Por otra parte, se alimenta el mezclador-granulador de forma continua con una solución de manitol al 50% en peso a 80°C y con un caudal de 60 a 70 l/h, mediante una tobera de pulverización. El eje rotativo de cuchillas ha sido ajustado previamente a la velocidad de 3000 rpm.

El material en polvo granulado en húmedo salido del mezclador-granulador cae de forma continua, por gravedad, en un secador madurador de lecho fluidizado SCHUGI de 4 compartimentos. En los 3 primeros compartimentos, el producto granulado es secado mediante aire a 125-150°C, y a continuación es enfriado mediante aire a 30°C en el último compartimento.

El producto granulado, secado y enfriado es cribado a continuación de forma continua sobre una criba rotativa dotada de una tela metálica de 740 μm .

El manitol cristalino de partida A y el manitol en polvo B según la invención, preparado con una solución de manitol como ligante, presentan las características reunidas en la siguiente tabla I.

TABLA I

Parámetros	A	B
Diámetro medio láser (μm)	62	106
Densidad compactada (gr/ml)	0,79	0,71
Evaluación flujo (valor/100)	40	67
Riqueza en manitol (% en peso)	>98	>98
Velocidad de disolución en el agua (s)	83	36

Ejemplo 2

Se alimenta un mezclador-granulador FLEXOMIX vertical SCHUGI de forma continua mediante un dosificador de material en polvo, con un caudal de 500 kg/h, con un manitol cristalino, fabricado por cristalización.

Por otra parte se alimenta el mezclador-granulador de forma continua con una solución de manitol al 40% en peso a 90°C y un caudal de 90 l/h, mediante una tobera de pulverización. El eje rotativo de cuchillas ha sido ajustado previamente a la velocidad de 3000 rpm.

El material en polvo granulado húmedo a la salida del mezclador-granulador cae de manera continua, por gravedad, en un secador-madurador de lecho fluidizado SCHUGI de 4 compartimientos. En los 3 primeros compartimientos, el producto granulado es secado por aire a 125-150°C, y a continuación es enfriado por aire a 30°C en el primer compartimento.

El producto granulado, secado y enfriado es cribado a continuación de forma continua sobre una criba rotativa dotada de una tela metálica de 740 μm .

El manitol cristalino de partida A y el manitol en polvo C según la invención, preparado con una solución de manitol como ligante, presentan las características indicadas en la siguiente tabla II.

ES 2 218 346 T3

TABLA II

Parámetros	A	C
Diámetro medio láser (μm)	62	126
Densidad compactada (gr/ml)	0,79	0,71
Evaluación de flujo (valor/100)	40	65
Riqueza en manitol (% en peso)	> 98	> 98
Velocidad de disolución en el agua (s)	83	43

Ejemplo 3

Se alimenta un mezclador-granulador FLEXOMIX vertical SCHUGI en continuo mediante un dosificador de material en polvo, con un caudal de 450 kg/h, con un manitol cristalino, fabricado por cristalización.

Por otra parte, se alimenta el mezclador-granulador de manera continua con vapor de agua a una presión de 1,3 bars a una temperatura de 107°C con un caudal de 40 kg/h, mediante una tobera de pulverización. El eje rotativo de cuchillas es ajustado previamente a una velocidad de 3000 rpm.

El material en polvo granulado húmedo a la salida del mezclador-granulador cae de manera continua, por gravedad, en un secador-madurador de lecho fluidizado SCHUGI de 4 compartimientos. En los 3 primeros compartimientos, el producto granulado es secado mediante aire a 150°C, a continuación es enfriado mediante aire a 30°C en el último compartimiento.

El producto granulado, secado y enfriado es cribado a continuación de manera continua sobre una criba rotativa dotada de una tela metálica de 740 μm .

El manitol cristalino de partida A y el manitol en polvo D según la invención, preparado con vapor de agua como ligante, presentan las características que se reúnen en la siguiente tabla III.

TABLA III

Parámetros	A	D
Diámetro medio láser (μm)	62	101
Densidad compactada (gr/ml)	0,79	0,70
Evaluación de flujo (valor/100)	40	67
Riqueza en manitol (% en peso)	> 98	> 98
Velocidad de disolución en el agua (s)	83	33

Ejemplo 4

Se alimenta un mezclador-granulador FLEXOMIX vertical SCHUGI en continuo mediante un dosificador de material en polvo, con un caudal de 800 kg/h, con un manitol cristalino, fabricado por cristalización.

Por otra parte, se alimenta el mezclador-granulador de manera continua con una solución de manitol al 20% en peso con una temperatura de 50°C con un caudal de 75 l/h, a través de una tobera de pulverización. El eje rotativo de cuchillas es previamente ajustado a la velocidad de 3650 rpm.

El material en polvo granulado húmedo a la salida del mezclador-granulador cae de manera continua, por gravedad, en un secador-madurador de lecho fluidizado SCHUGI de 4 compartimientos. En los 3 primeros compartimientos, el producto granulado es secado mediante aire a 120-125°C, y después es enfriado mediante aire a 25°C en el último compartimiento.

El producto granulado, secado y enfriado es cribado a continuación en continuo en una criba rotativa dotada de una tela metálica de 740 μm .

ES 2 218 346 T3

El manitol cristalino de partida E y el manitol en polvo F según la invención, preparado con una solución de manitol como ligante, presentan las características reunidas en la siguiente tabla IV.

TABLA IV

Parámetros	E	F
Diámetro medio láser (μm)	90	101
Densidad compactada (gr/ml)	0,76	0,77
Evaluación de flujo (valor/100)	40	60
Riqueza en manitol (% en peso)	> 98	> 98
Velocidad de disolución en el agua (s)	47	52

Ejemplo 5

Se prepararon otros productos en polvo según la invención aplicando el proceso descrito en el ejemplo 1, pero modificando las condiciones de puesta en práctica para conseguir una gama de muestras con una granulometría, una densidad compactada y un flujo variables. Los productos obtenidos presentan las características indicadas en la siguiente tabla V, y se comparan con manitoles en polvo conocidos por otra parte.

TABLA V

Parámetros	Productos según la invención	Productos realizados por cristalización	Productos realizados por extrusión	Productos realizados por atomización
Diámetro medio láser (μm)	100 – 200	50 – 150	250 – 600	80 - 200
Densidad compactada (gr/ml)	0,7 - 0,8	0,75 - 0,8	0,65 - 0,75	< 0,6
Evaluación de flujo (valor/100)	60 – 90	< 60	60 – 80	70 - 90
Riqueza en manitol (% en peso)	> 98%	> 98%	> 98%	> 98%
Velocidad de disolución en el agua (s)	20 – 60	15 – 25	60 – 80	8 - 15

Los manitoles en polvo según la invención poseen en todos los casos, en comparación con los productos de la técnica anterior, excelentes características funcionales, de aptitud de flujo y de velocidad de disolución en el agua para una granulometría fina y una densidad compactada elevada y ello con una gran riqueza en manitol. Estos nuevos productos, especialmente los que presentan características de flujo importantes para una densidad compactada superior a 0,7 gr/ml, son particularmente apropiados para su utilización sin inconvenientes en las industrias farmacéuticas, en particular como excipientes para la aplicación de llenado de cápsulas. Según conocimientos de la solicitante, no existe manitol en polvo que presente estas características.

Ejemplo 6

Se procede a la comparación de las características farmacéuticas de los manitoles en polvo de la invención (en especial el manitol en polvo B del ejemplo 1) y los de la técnica anterior. Las características farmacotécnicas han sido medidas con los métodos de la farmacopea europea y figuran en la siguiente tabla VI. Las dimensiones de las partículas han sido determinadas por granulometría láser.

ES 2 218 346 T3

TABLA VI

	Productos realizados por cristalización	Productos realizados por atomización	Productos realizados por extrusión	Manitol en polvo B	
5	Volumen aparente (ml)	162	208	152	182
10	Antes de compactado V_0	156	206	148	167
	Después de compactado V_{10}	126	188	136	143
15	V_{500}	124	186	135	142
	V_{1250}				
20	Aptitud de compactado $V_{10} - V_{500}$ (ml)	30	18	12	24
25	Masa volúmica aparente (gr/ml)				
	Antes de compactado	0,617	0,481	0,658	0,549
	Después de compactado	0,806	0,538	0,741	0,704
30	Flujo (s)	Infinito	7	9	5
	Dimensión de partículas (μm)	80	170	400	106

35 El manitol en polvo B según la invención posee las características reológicas indispensables y pretendidas en numerosos procesos galénicos, es decir:

- 40 - flujo libre, lo que permite homogeneidad de peso del medicamento y de dosificación del principio activo,
- densidades libre y compactada elevadas, que permiten reducir las dimensiones del medicamento final y en consecuencia lo harán más fácil de administrar,
- 45 - granulometría, compatible con las de la mayor parte de los principios activos, la que asegura una homogeneidad de reparto del principio activo y una dosis exacta del principio activo en el medicamento.

En efecto, se comprueba que el manitol cristalizado por un contrario, no fluye libremente, y su utilización impone una etapa previa de granulación.

50 El manitol en polvo que sale del procedimiento de atomización posee por su parte densidades libre y compactada más reducidas, lo que facilitará, en los procesos galénicos de poca densificación, medicamentos de dimensiones más elevadas y por lo tanto de administración más difícil.

55 Finalmente, el manitol en polvo realizado por extrusión presenta una dimensión de partículas demasiado elevada con respecto a la de los principios activos; se utilizará más bien en formulaciones en las que el principio activo se encuentra granulado o en forma de película.

Ejemplo 7

60 Se procede a la comparación de un manitol en polvo según la invención (específicamente el manitol en polvo B del ejemplo 1) y otros manitoles en polvo en la formulación de un material en polvo para el llenado de cápsulas.

La envoltura de la cápsula es de dimensión 2, dimensión pequeña de administración fácil, y la masa de polvo es de 250 mg por cápsula.

65 El llenado de las cápsulas es semi-automático, por enrasado y vibraciones.

ES 2 218 346 T3

Las propiedades farmacotécnicas buscadas son habitualmente, para esta aplicación:

- un flujo libre para llenado uniforme de la cápsula
- una densidad compactada superior a 0,675 gr/ml, permitiendo la incorporación de 250 mg de material en polvo en la cápsula de dimensión 2 (volumen interno 0,37 ml)
- una granulometría comprendida entre 80 y 150 μm para obtener una mezcla homogénea con el principio activo.

La siguiente tabla VII presenta la comparación de las características farmacotécnicas buscadas.

TABLA VII

Propiedades buscadas	Pruebas efectuadas	Productos realizados por cristalización	Productos realizados por atomización	Productos realizados por extrusión	Manitol en polvo B
Flujo libre	Flujo (s)	Infinito	7	9	5
Densidad compactada (> 0,675)	Masa volúmica aparente después de compactado V_{1250} (gr/ml)	0,806	0,538	0,741	0,704
Granulometría (80 - 150 μm)	Diámetro medio láser (μm)	80	170	400	106

El manitol en polvo B según la invención es el único que posee el conjunto de propiedades buscadas, y por lo tanto el único que permite la formulación de dicho material en polvo para cápsulas.

Ejemplo 8

Se procede a la comparación de un manitol en polvo según la invención (específicamente el manitol en polvo B del ejemplo 1) y otros manitoles en polvo en la formulación de un material en polvo para llenado de cápsulas.

La envoltura de las cápsulas es de dimensión 0, dimensión que permite una dosis elevada de principios activos, es decir, hasta 700 mg.

Las cápsulas son rellenas por la técnica de compresión- dosificación.

Para la formulación del material en polvo de llenado de las cápsulas, el llenado es simulado sobre un aparato especialmente concebido dotado de una matriz de volumen 0,78 ml, y de un punzón de diámetro 6,3 mm.

La parte inferior de la matriz se puede abrir y permite, por lo tanto, la expulsión de la pastilla formada en una envoltura de cápsula de dimensión 0.

En el ensayo, el material en polvo es comprimido en la matriz con ayuda de un punzón hasta la obtención de una pastilla suficientemente cohesionada para su manipulación.

Se debe evitar una cohesión demasiado importante de dicha pastilla que disminuiría su velocidad de disolución, puesto que es necesaria una disolución rápida para tener un efecto terapéutico inmediato del medicamento.

Un lubricante, estearato de magnesio, es añadido al material de polvo para facilitar el deslizamiento de la pastilla en su expulsión.

Su contenido depende del material en polvo utilizado y es determinado de forma empírica.

Para la selección del manitol en polvo mejor adaptado para esta formulación de material en polvo para cápsula, se realizan los ensayos con la mezcla binaria de manitol en polvo y estearato magnésico.

La siguiente tabla VIII presenta el conjunto de los resultados obtenidos.

ES 2 218 346 T3

TABLA VIII

	Productos realizados por cristalización	Productos realizados por atomización	Productos realizados por extrusión	F	
5					
	Proporción de estearato de magnesio (%)	0,9	1,4	0,9	1
10	Densidad inicial del material en polvo (gr/ml)	0,67	0,49	0,68	0,63
15	Densidad final de la pastilla (gr/ml)	0,99	0,84	1,05	1,09
20	Peso de la pastilla (mg)	520	390	530	494
25	Dimensión de la pastilla (mm)	16,89	14,85	16,12	14,48
30	Tiempo de disolución de la cápsula (s)	60	165	430	180
35	Cantidad máxima en la cápsula de dimensión 0 (mg)	671	572	717	744

40 El manitol en polvo mejor adaptado es el manitol según la invención, según los criterios respetados de:

- llenado de la pastilla uniforme durante los ensayos,
- densidad final elevada, superior a los demás manitales en polvo,
- tiempo de disolución reducido (3 minutos).

50 El manitol cristalizado ha generado en efecto problemas de fluctuación de peso de las pastillas debido a su falta de flujo.

El manitol producido por atomización ha facilitado pastillas de densidad demasiado reducida: al sustituirlo por el manitol en polvo de la invención, resulta posible disminuir la dimensión de la cápsula, lo que mejora netamente la comodidad de los pacientes.

55 El manitol fabricado por extrusión tiene una granulometría no adaptada. Además de que su diferencia con la del principio activo creará problemas de irregularidad de dosificación, ello tiene también como consecuencia una disolución demasiado lenta de la célula.

60 Solamente el manitol en polvo de la invención permitirá la formulación del material en polvo para llenado de cápsulas respetando el conjunto de los criterios fijos.

65

ES 2 218 346 T3

REIVINDICACIONES

1. Manitol en polvo, **caracterizado** por presentar:

- un diámetro medio comprendido entre 60 y 200 μm , preferentemente comprendido entre 80 y 180 μm ,
- una densidad compactada, determinada según la prueba A según el método preconizado en la forma de utilización del aparato de pruebas de materiales en polvo HOSOKAWA de tipo P.T.N., comprendida entre 0,65 y 0,85 gr/l, preferentemente comprendida entre 0,7 y 0,8 gr/ml,
- una evaluación de flujo con un valor mínimo 60, preferentemente comprendido entre 60 y 90, utilizando el aparato POWDER TESTER comercializado por la sociedad HOSOKAWA.

2. Manitol en polvo, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque presenta una riqueza de manitol mínima de 96% en peso, preferentemente como mínimo de 98% en peso.

3. Manitol en polvo, según una u otra de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por presentar una velocidad de disolución en el agua según una prueba B comprendida entre 20 y 60 segundos.

4. Procedimiento de preparación de un manitol en polvo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** por comprender una etapa de granulación de un manitol en polvo por vía húmeda con ayuda de un ligante y una etapa de maduración, por secado, del manitol en polvo obtenido de este modo.

5. Procedimiento de preparación, según la reivindicación 4, **caracterizado** porque la etapa de granulación es realizada en un mezclador granulador continuo.

6. Utilización del manitol en polvo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, u obtenido por el procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, como excipiente en compuestos destinados en particular al campo farmacéutico.

7. Utilización de manitol en polvo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, u obtenido por el procedimiento, según una u otra de las reivindicaciones 4 y 5, como excipiente para material en polvo para el llenado de cápsulas.