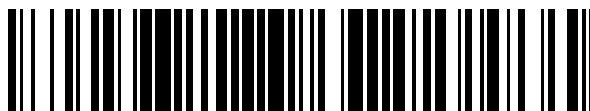


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 655**

51 Int. Cl.:
C08B 30/14 (2006.01)
C08B 30/06 (2006.01)
C08L 3/02 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **99401364 .7**
96 Fecha de presentación: **07.06.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **0964000**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.1999**

54 Título: **Composición diluyente y desintegrante, su procedimiento de obtención y su utilización**

30 Prioridad:
08.06.1998 FR 9807175

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.11.2012

73 Titular/es:
ROQUETTE FRÈRES (100.0%)
62136 Lestrem , FR

72 Inventor/es:
LEFEVRE, PHILIPPE y
QUETTIER, CLAUDE

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 390 655 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición diluyente y desintegrante, su procedimiento de obtención y su utilización.

La invención tiene por objeto una composición diluyente y desintegrante. Se refiere asimismo a un procedimiento de obtención de esta composición así como a la utilización de ésta en la industria, para la fabricación de formas sólidas.

- 5 Mediante la expresión "formas sólidas" se designa cualquier presentación de polvo(s) en forma de comprimidos, peletes, cápsulas duras, microesferas o granulados. Las fórmulas sólidas consisten esencialmente en materiales inertes, agrupados bajo el término de excipientes, como complemento de una o varias sustancias activas farmacéuticas, cosméticas, alimenticias, químicas o agroquímicas, tales como aromas, perfumes, detergentes, pesticidas, antibióticos, enzimas, vitaminas. Estos excipientes están clasificados generalmente según su(s)
- 10 función(es) principal(es), así que se distinguen los diluyentes, o agentes de relleno, los ligantes que aseguran la cohesión de los ingredientes entre sí, los desintegrantes que permiten la destrucción de la integridad física de las formas sólidas cuando están colocadas en un fluido apropiado. Otros excipientes pueden ser añadidos paralelamente, en particular unos lubricantes con el fin de mejorar las propiedades de fluidez de los polvos. Un buen diluyente de polvo debe poseer las propiedades siguientes:
- 15 - compatibilidad química con el principio activo,
- fluidez libre, para permitir un relleno regular de las matrices en las máquinas de formación modernas de cadencia elevada,
- granulometría adaptada a la del principio activo, con el fin de asegurar una dosificación constante,
- ausencia de polvos, para facilitar la manipulación, evitar el ensuciamiento y limitar los riesgos de explosión,
- 20 - densidad elevada, para favorecer la fluidez y limitar el tamaño de la forma sólida final,
- cohesión, para asegurar la estabilidad física de las formas sólidas.

Un buen desintegrante debe asegurar por su parte, una disponibilidad rápida de las sustancias activas, y presentar al mismo tiempo unas propiedades reológicas satisfactorias.

- 25 El formulador desea disponer de un excipiente principal que posee unas propiedades óptimas, que completará en función de las características de la forma sólida que desea desarrollar, con uno o varios excipientes secundarios. En efecto, no existe ningún excipiente universal que presente el conjunto de las propiedades descritas anteriormente.

El almidón y sus derivados forman parte de los excipientes de calidad, ofreciendo un amplio espectro de rendimientos para la formulación de formas sólidas.

- 30 En el estado nativo, el almidón se presenta en forma de gránulos, cuyo diámetro varía aproximadamente entre 1 y 100 μm .

- Su disponibilidad y su bajo coste, así como su origen natural son los factores principales que favorecen su utilización. La mayoría de los almidones del comercio proceden del maíz, pero el trigo y la patata son también unas fuentes importantes. Se conocen otras fuentes, como el arroz, la mandioca, el guisante. El almidón consiste en dos tipos de polímeros de α -D-glucosa, la amilosa y la amilopectina, que tienen una estructura diferente: la amilosa es un polímero lineal, mientras que la amilopectina posee una estructura ramificada.
- 35

La mayoría de los almidones, que proceden del maíz, del trigo o de la patata, contienen de 18 a 28% de amilosa.

En la fabricación de formas sólidas, el almidón se utiliza como diluyente, ligante o desintegrante.

- 40 El almidón nativo se ofrece, por sí sólo, a un número limitado de aplicaciones. En efecto, cuando se utiliza como diluyente de compresión directa, su compresibilidad es insuficiente para permitir la fabricación de comprimidos de dureza satisfactoria.

En efecto, en el caso particular de la compresión, las partículas sufren una deformación, que puede ser de diferentes tipos según su naturaleza: deformación elástica o plástica.

- 45 - durante una deformación elástica, la deformación desaparece cuando la fuerza deja de ser aplicada. Esta deformación no es favorable para la obtención de comprimidos, reencontrando las partículas su estado inicial al final de la compresión. Este es en particular el caso de los almidones nativos.
- durante una deformación plástica, al contrario, la deformación persiste cuando la fuerza deja de ser aplicada, siendo esto muy favorable para la obtención de comprimidos.

Además, el almidón nativo posee malas propiedades de fluidez, lo cual hace que se desaconseje en las formulaciones para compresión directa. Esto se debe al pequeño tamaño de sus partículas, así como a su baja

densidad. Ahora bien, la fluidez de las formulaciones es un criterio esencial que condiciona la uniformidad de peso de los comprimidos terminados. Por el contrario, el almidón nativo posee buenas propiedades desintegrantes. En efecto, los gránulos de almidón se hinchan en presencia de agua, lo cual provoca el estallido de la estructura en la que están contenidos, y por lo tanto su desintegración.

5 El almidón nativo puede ser modificado de manera simple y poco costosa, mediante un tratamiento térmico que provoca el estallido de los gránulos y una hidrólisis parcial de las cadenas poliméricas. Se obtiene entonces un almidón pregelatinizado que, en forma de polvo y para una granulometría seleccionada, es un producto que fluye y se comprime bien, pero que posee un poder desintegrante prácticamente nulo. Se utiliza preferiblemente como ligante de polvos.

10 Se pueden aportar modificaciones químicas, tales como la reticulación, descrita en la patente US nº 4.369.308, al almidón pregelatinizado, pero éstas conducen a un agente desintegrante de mala calidad.

15 Teniendo en cuenta el hecho de que las propiedades del almidón pregelatinizado y del almidón nativo son diametralmente opuestas pero sin embargo requeridas conjuntamente en numerosas formas sólidas, se podría haber considerado una mezcla simple de los dos polvos. Sin embargo, estos dos almidones poseen unas granulometrías muy alejadas una de la otra, lo cual provoca un "desmezclado" rápido de los polvos a la más mínima manipulación, y una homogeneidad de la forma sólida final muy fluctuante, lo cual es industrialmente inaceptable.

20 Por lo tanto, se ha propuesto en la patente FR 1 583 232, un procedimiento de compactado que conduce a un almidón parcialmente pregelatinizado. El producto obtenido según este procedimiento, y comercializado con el nombre de STARCH 1500[®], posee buenas propiedades ligantes y diluyentes, pero su poder desintegrante sigue siendo limitado, y sus propiedades de fluidez son mediocres, lo cual necesita que los formuladores utilicen excipientes complementarios (VISAVARUNGROJ N, RENON J.P., (1992) Pharm. Tech. Int. ENE/FEB p. 26-32).

Además, la realización de este procedimiento, complejo y costoso, no permite un buen dominio de la granulometría, lo cual provoca una fuerte variación de las propiedades que ofrece este producto.

25 Más recientemente, se ha propuesto otro procedimiento de obtención de almidón pregelatinizado directamente comprimible, en la patente EP 402 186. El producto obtenido, comercializado bajo el nombre de SEPISTAB[®] ST 200, resulta de una granulación húmeda de almidón nativo por una disolución de engrudo de almidón. Este procedimiento, que necesita una fuerte proporción de almidón nativo, conduce a un polvo cuyos gránulos son sinterizables y frágiles, lo cual perjudica las utilizaciones de este polvo sobre máquinas industriales a cadencias elevadas, lo cual genera un estrés físico importante.

30 La solicitud WO 96/22110 da a conocer una técnica de esterilización del almidón en seco mediante inhibición térmica. Este procedimiento consiste en una primera etapa de deshidratación del almidón y una segunda etapa de calentamiento. El almidón descrito en esta solicitud tiene, en función de la naturaleza del almidón utilizado, unas propiedades diferentes. Así, el almidón descrito en la solicitud WO 96/22110 puede tener unas propiedades diluyentes o unas propiedades desintegrantes, pero no se menciona de ninguna manera un almidón que tenga estas
35 dos propiedades al mismo tiempo.

Por consiguiente, ninguno de los procedimientos de la técnica anterior permite obtener, de manera económicamente aceptable, unas composiciones de almidón que presenten simultáneamente buenas propiedades diluyentes y desintegrantes.

40 La invención tiene por lo tanto como objetivo evitar los inconvenientes de la técnica anterior, y proporcionar una composición de almidón diluyente y desintegrante tal como se define en la reivindicación 1, que responde mejor que las que ya existen a las diversas exigencias de la práctica.

La compañía solicitante tiene el mérito de descubrir que este objetivo se alcanzaba en cuanto se utiliza un almidón pregelatinizado que contiene un contenido no despreciable de gránulos intactos de almidón rico en amilosa.

45 De manera más precisa, la composición diluyente y desintegrante de acuerdo con la invención se caracteriza porque contiene una proporción eficaz de granos intactos de almidón rico en amilosa incluidos en una matriz de almidón pregelatinizado.

La invención se refiere asimismo a un procedimiento de preparación de una composición diluyente y desintegrante tal como se ha definido en la reivindicación 1.

50 Se designa mediante proporción eficaz, la necesaria y suficiente para obtener el efecto buscado, es decir buenas propiedades diluyentes y desintegrantes.

Mediante la expresión "almidón pregelatinizado" se designa cualquier almidón que ha sufrido un tratamiento térmico en presencia de agua, de manera que pierda su estructura granular, y se vuelva más o menos soluble en agua fría. Se designa por "almidón" los almidones de cualquier origen, naturales o híbridos, modificados o no, y sus mezclas cualesquiera.

Mediante la expresión "almidón rico en amilosa" se designa cualquier almidón que presenta un contenido en amilosa al menos igual a 50%, como en particular los almidones de maíz comercializados por la compañía solicitante bajo la marca de EURYLON®.

- 5 La composición diluyente y desintegrante de acuerdo con la invención está constituida por gránulos intactos de almidón rico en amilosa, es decir no estallados, que se encuentran recubiertos total o parcialmente de almidón pregelatinizado, habiendo perdido este último por su parte, su estructura granular. La naturaleza particular de esta composición le confiere por sí sola el conjunto de las propiedades requeridas en la formulación de formas sólidas, propiedades que no se habían reunido hasta entonces en un mismo producto de la técnica anterior. Esto permite considerar bajo una nueva luz las numerosas aplicaciones de la composición de acuerdo con la invención, en particular en la fabricación de comprimidos, de cápsulas duras, de granulados o de cualquier otra forma sólida susceptible de necesitar un excipiente que posee dichas propiedades. Por otra parte, el almidón rico en amilosa presenta una resistencia térmica y mecánica superior a los almidones estándares, lo cual permite considerar unos tratamientos de esterilización, de granulación-secado, o cualquier otro tratamiento realizado sobre la forma sólida que pueda representar un estrés físico.
- 10
- 15 La composición diluyente y desintegrante según la invención contiene una proporción de almidón rico en amilosa comprendida entre 20 y 90%, siendo este porcentaje calculado en peso con respecto al peso total de almidón rico en amilosa y de almidón pregelatinizado contenido en dicha composición. Preferiblemente, esta proporción está comprendida entre 30 y 80%.

- 20 En efecto, la solicitante ha demostrado, después de largas investigaciones, que esta segunda característica permitía obtener ventajosamente al mismo tiempo buenas propiedades diluyentes y desintegrantes.

Así, más allá del 90% de almidón rico en amilosa en la composición, resulta imposible generalmente formar una matriz de almidón pregelatinizado que incluye unos gránulos de amilosa, y por lo tanto, obtener el conjunto de las propiedades que caracterizan la composición según la invención. Por otro lado, por debajo del 20% de almidón rico en amilosa, las propiedades desintegrantes no son satisfactorias generalmente.

- 25 En lo que se refiere a la densidad aparente de la composición según la invención, que representa un criterio de interés para el formulador, ésta es ventajosamente mayor que 0,5 g/ml.

La densidad aparente o masa volúmica aparente antes de la compresión se ha medido según el método analítico 2.9.15 de la Farmacopea Europea, 3ª edición.

- 30 El principio de esta medición se basa en la determinación de los volúmenes antes y después de la compresión de los polvos y utiliza un equipo constituido por un aparato de compresión provisto de una probeta graduada, provocando dicho aparato unas caídas sucesivas de la probeta que contiene el polvo a ensayar.

- 35 La solicitante ha demostrado así que una densidad aparente al menos igual a 0,5 g/ml permitía obtener una fluidez particularmente satisfactoria de la composición según la invención y que, para su utilización, en particular en el relleno de cápsulas duras, una densidad elevada permitía reducir el tamaño de la cápsula dura, lo cual es muy indicado para facilitar su ingestión por el paciente en el caso de cápsulas duras farmacéuticas. Una composición diluyente y desintegrante que contiene al menos 10% en peso de almidón totalmente pregelatinizado, estando este porcentaje expresado con respecto al peso total de almidón contenido en dicha composición, y que presenta una densidad aparente mayor que 0,5 g/ml, constituye un producto nuevo, que se distingue de los almidones pregelatinizados de la técnica anterior.

- 40 La solicitante ha demostrado por otra parte que la granulometría de la composición según la invención se podía situar en una gama muy amplia, sin que las propiedades diluyentes y desintegrantes se vieran afectadas. Esta característica se ha calculado a partir de los rechazos obtenidos mediante tamizado sobre tamices sucesivos de aberturas decrecientes. La granulometría media de la composición según la invención puede estar comprendida en particular entre 50 µm y 1000 µm.

- 45 Esto permite adaptar ventajosamente con tranquilidad la granulometría de la composición según la invención a la de la sustancia activa, y conservar al mismo tiempo el conjunto de las propiedades citadas anteriormente.

Las composiciones diluyentes y desintegrantes de acuerdo con la invención son susceptibles de ser obtenidas según una multitud de variantes, pero muy particularmente según un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- 50
- preparación de una leche de almidones que contiene de 20 a 90% e peso de almidón cuyo contenido en amilosa es al menos igual a 50%, estando estos porcentajes expresados con respecto al peso total de almidón y de almidón rico en amilosa contenidos en la leche,
 - cocción de esta leche a una temperatura menor que 130°C y preferiblemente menor que 110°C de manera que se obtiene una pasta,

- secado de esta pasta,
- triturado de la pasta secada,
- recuperación de la composición de almidón diluyente y desintegrante así obtenida.

Las características se pueden ajustar modificando la proporción de almidón rico en amilosa de la leche de partida.

5 En lo que se refiere a la preparación de la leche, se prefiere que ésta tenga una materia seca de al menos 30%.

Las etapas de cocción y de secado se pueden llevar a cabo mediante cualquier técnica conocida por el experto en la materia.

En lo que se refiere a la temperatura de cocción de la leche, se prefiere que sea próxima a 100°C.

10 Asimismo, la trituración se lleva a cabo según cualquier tipo de técnica conocida que permite obtener un polvo que posee las características granulométricas buscadas.

Según un modo de realización ventajoso del procedimiento de acuerdo con la invención, se prepara una leche que contiene 20 de 30 a 80% de almidón rico en amilosa, estando este porcentaje expresado en peso de almidón rico en amilosa con respecto al peso total de almidones contenidos en la leche.

15 Según un modo de realización ventajoso de dicho procedimiento, la temperatura de cocción de la leche de almidones está comprendida entre 80 y 105°C.

La compañía solicitante ha demostrado que se podía fabricar ventajosamente la composición de acuerdo con la invención utilizando un tambor-secador. Un equipamiento de este tipo permite reproducir en un mismo y único dispositivo las etapas de cocción y de secado del procedimiento de acuerdo con la invención.

20 Este material bien conocido permite, en efecto, explotando el calor transferido desde la superficie de los tambores calentados con vapor hasta la leche de almidones, gelatinizar esta leche, que se extiende uniformemente como una película delgada sobre la superficie caliente del tambor mediante unos elementos aplicadores.

Se raspa a continuación la película así formada con la ayuda de un cuchillo raspador, de manera que se despreja una hoja que se tritura después de manera que se obtiene una composición de acuerdo con la invención.

25 Una ventaja importante del procedimiento de acuerdo con la invención reside en el hecho de que su realización aplicada a la leche de almidones de acuerdo con la invención es simple y poco costosa. Permite por otra parte obtener una composición homogénea, que consiste en granos intactos de almidón rico en amilosa incluidos en una matriz de almidón pregelatinizado, que no tiene el riesgo de provocar una segregación durante su utilización para la fabricación de formas sólidas. Además, el procedimiento permite declinar una amplia gama de composiciones desintegrantes de acuerdo con la invención, ajustando las proporciones, dentro la mezcla, del almidón y del almidón
30 rico en amilosa, sin que sea en detrimento de las propiedades diluyentes de dichas composiciones. Además, es posible, en cualquier momento de este procedimiento, incluso por lo tanto antes, durante y/o después de la etapa de trituración descrita anteriormente, poner la composición amilácea en presencia de uno o varios constituyentes no amiláceos tales como, por ejemplo, unas sustancias activas, unos conservantes, unos excipientes, que tienen o no unas propiedades diluyentes o desintegrantes, mientras que dichos constituyentes no perjudiquen las propiedades
35 buscadas de la mezcla final.

En cualquier caso, las composiciones de acuerdo con la invención poseen unas propiedades diluyentes y desintegrantes mayores que las de los productos amiláceos de la técnica anterior.

40 Una explicación posible de estas propiedades remarcables es que el tratamiento de cocción-secado aplicado a la leche de almidones provoca una densificación inesperada de la mezcla, y preserva al mismo tiempo unos gránulos de almidón rico en amilosa intactos en proporción eficaz que aseguran, por su parte, el poder desintegrante buscado, y una resistencia física incrementada.

La composición de acuerdo con la invención se puede utilizar así ventajosamente en la fabricación de formas sólidas, como agente diluyente y desintegrante, ya sea en los campos alimentarios, farmacéuticos, cosméticos, químicos o agroquímicos.

45 Las ventajas de la presente invención se pondrán más claramente de manifiesto a partir de la lectura de los ejemplos siguientes y de las figuras que se refieren a los mismos, dados a título totalmente ilustrativo.

Ejemplo 1

Preparación de composiciones según la invención y comparación con unas composiciones de la técnica anterior.

50 Se preparan dos composiciones que contienen respectivamente 50 y 75% de almidón rico en amilosa en las condiciones siguientes:

Composición 1A:

50% de almidón de maíz estándar

50% de EURYLON® 7

Composición 1B:

5 25% de almidón de maíz estándar

75% de EURYLON® 7

Materia seca de las leches: 35%

Se cuece cada leche así preparada en tambor-secador monocilindro, a una temperatura de 100°C.

10 Las principales características físicas de las composiciones 1A y 1B así obtenidas se indican en la tabla siguiente, en comparación con un almidón de maíz estándar y un almidón de maíz pregelatinizado comercializado por la solicitante bajo la marca de LYCATAB PGS®.

| | 1A | 1B | Almidón de maíz | LYCATAB PGS |
|--|------|------|-----------------|-------------|
| Diámetro medio (1) μm (micrones) | 85 | 90 | 13,8-14,5 | 90 |
| Masa volúmica aparente antes de la compresión (2) g/ml | 0,65 | 0,64 | 0,43 | 0,45 |
| Aptitud para la fluidez (3) (segundos) | 5 | 6 | ind. | 9 |
| Contenido en almidón rico en amilosa (%/sec) | 50 | 75 | 0 | 0 |
| Contenido en almidón estándar (%/sec) | 50 | 25 | 100 | 100 |

(1) El diámetro medio se calcula a partir de la granulometría medida por tamizado sobre tamices sucesivos de 200, 100, 80, 63 y 40 μm (micrones), salvo para el almidón de maíz cuyo valor considerado es el citado en WHISTLER R.L., BE MILLER J.N., PASCHALL E.F., (1984), Starch Chem. and Techn., 2ª ed.

(2) La masa volúmica aparente se mide según el método de farmacotecnia 2.9.15 de la Farmacopea Europea, 3ª edición.

(3) La aptitud para la fluidez se mide según el método de la farmacotecnia 2.9.16 de la Farmacopea Europea 3ª edición.

Se concluye a partir de estos resultados que las composiciones según la invención poseen una densidad aparente mayor que los productos de la técnica anterior, y una mejor aptitud para la fluidez.

Figuras 1 a 7

15 Observación en microscopio electrónico de las composiciones 1A y 1B según el ejemplo 1.

Las composiciones observadas presentan un aspecto muy diferente de los almidones pregelatinizados habituales: se presentan en efecto en forma redondeadas, de tipo granulados. Los gránulos de almidón rico en amilosa son particularmente visibles en la composición 1B, son claramente visibles en las cavidades. Estos gránulos están recubiertos de almidón desestructurado.

20 **Ejemplo 2**

Evaluación del poder desintegrante de las composiciones preparadas según el ejemplo 1. Comparación con unas composiciones de la técnica anterior.

Se evalúan las propiedades desintegrantes según el ensayo siguiente:

25 En una prensa alternativa de tipo FROGERAIS AM, se realizan unos comprimidos planos, de 13 mm de diámetro, de 5 mm de grosor, de 1 g de peso y de composición siguiente:

- composiciones 1A o 1B según el ejemplo 1,
- fosfato dicálcico dihidratado para compresión directa (EMCOMPRESS®): 50%,
- estearato de magnesio: 0,5%.

(EMCOMPRESS® está comercializado por la compañía MENDELL).

Los tiempos de desintegración de estos comprimidos se miden según el método de farmacotecnia 2.9.1 de la Farmacopea Europea, 3ª edición.

Los tiempos de desintegración indicados anteriormente son los tiempos necesarios para la desintegración total del comprimido.

| Productos | 1A | 1B | Almidón pregelatinizado | STARCH 1500 |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|
| Tiempo de desintegración | 2 min. 50 s | 1 min. 45 s | > 15 min. | 2 min. 45 s |

- 5 Se concluye de estos resultados que las composiciones de acuerdo con la invención poseen una función desintegrante clara, equivalente a las composiciones de la técnica anterior cuando el contenido en EURYLON® es del 50%, superior para un contenido de 75% de EURYLON®.

Los gránulos de amilosa incluidos en la matriz de almidón pregelatinizado tienen por lo tanto una función desintegrante suficiente para oponerse a la acción ligante del almidón pregelatinizado.

10 Ejemplo 3

Evaluación de composiciones de acuerdo con la invención en el relleno de cápsulas duras. Comparación con unas composiciones de la técnica anterior.

Se fabricar una muestra para el relleno de cápsulas duras de la manera siguiente: se utiliza una matriz metálica atravesada por un orificio vertical de forma cilíndrica y de 6,3 mm de diámetro y de 50 mm de altura.

- 15 En un primer tiempo, se cierra el extremo inferior del orificio mediante una placa metálica. Después, se vierten 0,78 ml de las composiciones de almidón descritas en el ejemplo 1 o unos productos de la técnica anterior, a todos los cuales se les ha añadido previamente 0,5% de estearato de magnesio.

En un segundo tiempo, se ejerce, por medio de un punzón, una fuerza sobre el polvo hasta la obtención de una muestra suficientemente cohesiva para ser manipulada.

- 20 En un tercer tiempo, se retira la placa metálica que obstruye el extremo inferior del orificio y se expulsa la muestra en una cápsula dura que se cierra a continuación.

Las mediciones efectuadas son el peso inicial de polvo que corresponde al los 0,78 ml de relleno, la densidad final de la muestra, y el tiempo de desagregación de la cápsula dura que contiene la muestra. Este tiempo de desintegración se mide según el método de farmacotecnia 2-9-1 de la Farmacopea Europea. El tiempo indicado es el necesario para una disolución total de la envoltura de la cápsula dura y de desagregación total de la muestra.

25

| | 1A | 1B | Almidón de maíz pregelatinizado LYCATAB PGS | STARCH 1500 |
|---|------------|------------|---|-------------|
| Peso inicial de polvo (en g) | 0,54 | 0,53 | 0,37 | 0,48 |
| Densidad final de la muestra | 1,02 | 0,99 | 0,86 | 0,89 |
| Tiempo de desagregación de la cápsula dura completa | 5 min. 30s | 3 min. 20s | > 60 min. | 10 min. |

Los valores de peso inicial de polvo y de densidad final de la muestra para las composiciones según la invención son superiores a las de las composiciones de la técnica anterior.

- 30 Estas características son particularmente interesantes ya que permiten para un mismo peso de contenido y por lo tanto de igual dosificación de ingrediente activo, disminuir el tamaño de las cápsulas duras, producidas por enrasamiento (con relación al peso inicial de polvo) o sobre máquinas equipadas con disco dosificador o compresor-dosificador (con relación a la densidad final de la muestra).

Ahora bien, un tamaño de cápsula dura bajo es beneficioso para el tratamiento ya que facilita el cumplimiento por parte del paciente.

- 35 Es aún más remarcable que este aumento de densidad no se realiza en detrimento de la desagregación: las composiciones según la invención proporcionan unas desagregaciones claramente más rápidas que las composiciones de la técnica anterior.

Ejemplo 4

Evaluación de la compresibilidad de una composición según la invención.

Se preparan unos comprimidos a partir de una composición de acuerdo con la invención, que contiene 50% de EURYLON® a la que se añaden 0,5% en peso de estearato de magnesio como lubricante.

- 5 La compresión se efectúa gracias a una prensa alternativa FROGERAIS de tipo AM. Esta prensa está equipada con punzones redondos con cara cóncavas, de un diámetro igual a 13 mm.

Se regula sobre la prensa el hundimiento del punzón superior y el volumen de relleno de la matriz, de manera que se obtengan unos comprimidos de 5 mm de grosor y de 1,14 de densidad.

La dureza de los comprimidos se mide utilizando un durómetro SCHLEUNIGER-2E.

- 10 La composición de acuerdo con la invención, que contiene 50% de EURYLON® presenta una compresibilidad muy satisfactoria. Ésta se traduce por una dureza de 105N.

Es remarcable además que se haya obtenido una dureza de este tipo con estearato de magnesio supuestamente inadapado para la lubricación y la compresión de derivados amiláceos.

Ejemplo 5

- 15 Evaluación del poder ligante en granulación húmeda de las composiciones de acuerdo con la invención.

La composición según el ejemplo 1A se utiliza como ligante de granulación húmeda en la fórmula siguiente:

| | | |
|---|--|---------|
| - | paracetamol cristalizado fino (RHODAPAP/RHONE POULENC) | 250,0 g |
| - | Almidón de maíz estándar (ROQUETTE) | 19,5 g |
| - | Composición del ejemplo 1A | 36,8 g |
| - | Agua | 70,0 g |

Se preparan unos granulados de la manera siguiente: se mezclan los tres polvos en un mezclador planetario a velocidad mínima durante 5 minutos, el agua se pulveriza lentamente sobre los polvos en movimiento. Después, el conjunto se transfiere a un mezclador de alto cizallado y se mezcla a velocidad muy alta durante 5 minutos.

- 20 Por último, se secan los gránulos obtenidos durante 30 minutos a 30°C en un secador de lecho de aire fluidizado (AEROMATIC).

La mezcla inicial de polvo presenta menos del 15% de partículas de tamaño superior a 200 micrones.

Los gránulos obtenidos tienen la granulometría siguiente:

| | | |
|---|--------------------|-------|
| - | superior a 200 µm: | 95,5% |
| - | superior a 315 µm: | 84,1% |
| - | superior a 500 µm: | 35,0% |

- 25 La comparación de la granulometría inicial de la mezcla de los polvos y de la granulometría de los granulados muestra que las composiciones según la invención tienen un real poder ligante de granulación húmeda.

Por lo tanto, se pueden utilizar ventajosamente para la producción de granulados que podrán ser ulteriormente transformados en comprimidos después de la calibración, lubricación y compresión sobre prensa de comprimir.

Ejemplo 6

- 30 Evaluación de la sinterización de las composiciones de acuerdo con la invención. Comparación con unas composiciones de la técnica anterior.

La sinterización se mide utilizando el ensayo siguiente:

- se colocan 15 g de polvo en el tambor de un medidor de sinterización ERWEKA TA (equipado con el tambor de aletas (12) de 19,5 cm de diámetro). Se añaden cinco bolas de acero de 16,7 mm de diámetro y de 94,3 g de peso total. El conjunto se pone en rotación durante 30 minutos.

- 35 Se miden los porcentajes de partículas menores que 100 micrones antes y después de este ensayo.

ES 2 390 655 T3

El aumento de este porcentaje después de este ensayo proporciona la sinterización del polvo.

| Partículas menores que 100 μm | 1A | SEPISTAB ST 200 |
|--|------|-----------------|
| Porcentaje antes del ensayo | 58,8 | 31,2 |
| Porcentaje después del ensayo | 58,9 | 40,3 |
| Aumento (sinterización) | 0% | 29,20% |

5 Al contrario del producto de la técnica anterior, las composiciones según la invención no son sinterizables, lo cual es una ventaja indiscutible. El usuario podrá hacer sufrir al polvo uno o varios tratamientos mecánicos estresantes, si es necesario durante un tiempo muy largo sin temer la aparición de polvos que se deben evitar tanto durante los procedimientos de compresión como de relleno de las cápsulas duras. Además, la ausencia de sinterización es una garantía de preservación de las propiedades esenciales del polvo: granulometría, fluidez, masa volúmica antes y después de la compresión, sean cuales sean los tratamientos sufridos.

10 Las composiciones de acuerdo con la invención reúnen por lo tanto ventajosamente unas propiedades que, hasta ahora, no se habían encontrado simultáneamente en una misma composición amilácea. En efecto, poseen al mismo tiempo unas propiedades diluyentes y desintegrantes, es decir en otra palabras, una densidad elevada, buenas propiedades de fluidez, una granulometría adaptada, una desagregación rápida, y una sinterización prácticamente nula.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición diluyente y desintegrante, caracterizada porque está constituida en proporción eficaz por gránulos intactos de almidón que tiene un contenido en amilosa al menos igual a 50%, estando dichos gránulos total o parcialmente revestidos de almidón pregelatinizado, habiendo este último, por su parte, perdido su estructura granular, y porque comprende de 20 a 90% en peso de almidón que tiene un contenido en amilosa al menos igual a 50%, estando estos porcentajes expresados con respecto al peso total de almidón contenido en dicha composición.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende de 30 a 80% en peso de almidón que tiene un contenido en amilosa al menos igual a 50%, estando estos porcentajes expresados con respecto al peso total de almidón contenido en dicha composición.
- 10 3. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque presenta una densidad aparente mayor que 0,5 g/ml, y/o una granulometría media comprendida entre 50 y 1000 μm .
- 15 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque contiene al menos 10% en peso de almidón totalmente pregelatinizado que ha perdido su estructura granular, estando estos porcentajes expresados con respecto al peso total de almidón contenido en dicha composición, y porque presenta una densidad aparente mayor que 0,5 g/ml.
- 20 5. Procedimiento de obtención de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende las etapas que consisten en:
 - preparar una leche de almidones que contiene de 20 a 90% en peso de un almidón cuyo contenido en amilosa es al menos igual a 50%, estando estos porcentajes expresados con respecto al peso total de almidón y de almidón rico en amilosa contenidos en la leche,
 - cocer la leche así obtenida a una temperatura menor que 130°C, de manera que se obtiene una pasta,
 - secar dicha pasta,
 - triturar la pasta secada,
 - recoger la composición diluyente y desintegrante así obtenida.
- 25 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la leche contiene de 30 a 80% en peso de almidón rico en amilosa, estando estos porcentajes expresados con respecto al peso total de almidón y de almidón rico en amilosa contenidos en la leche.
- 30 7. Procedimiento según una u otra de las reivindicaciones 5 y 6, caracterizado porque la temperatura de cocción de la leche está comprendida entre 80°C y 105°C.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizado porque la cocción y el secado de la leche de almidones se realizan en tambor-secador.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado porque se tritura la pasta secada de manera que se obtiene una granulometría comprendida entre 50 y 1000 μm .
- 35 10. Forma sólida, caracterizada porque comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, u obtenida según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9.
11. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la temperatura de cocción de la leche es menor que 110°C.

COMPOSICIÓN 1B

Observaciones en microscopia electrónica de barrido

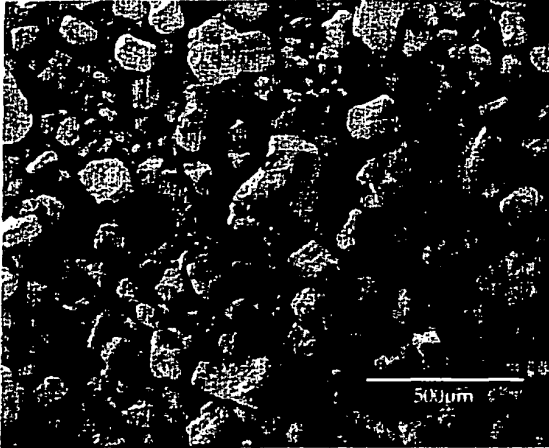


Figura 1
Agrandamiento: 55 veces.

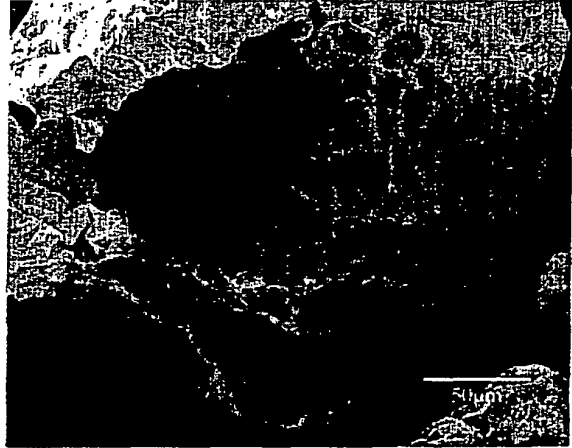


Figura 2
Agrandamiento: 365 veces.



Figura 3
Agrandamiento: 730 veces.

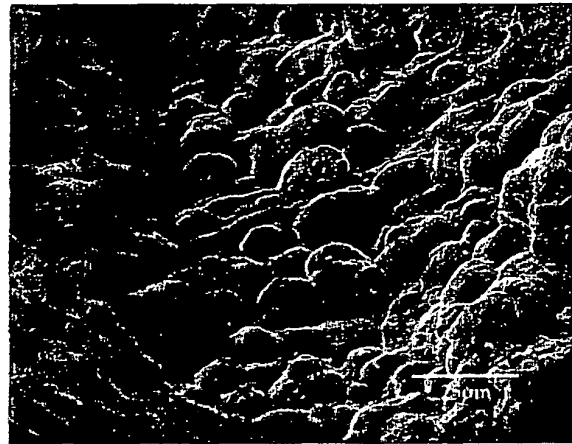


Figura 4
Agrandamiento: 730 veces.

COMPOSICIÓN 1A

Observaciones en microscopía electrónica de barrido

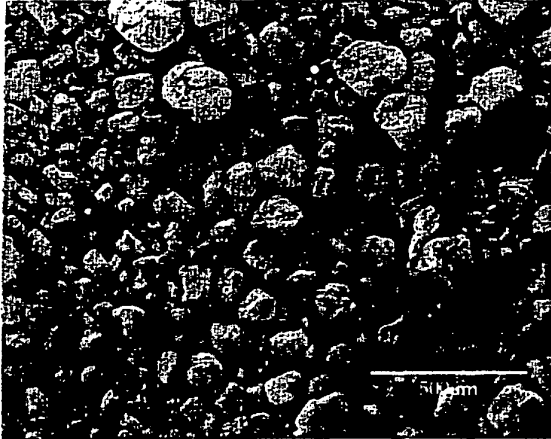


Figura 5
Agrandamiento: 55 veces

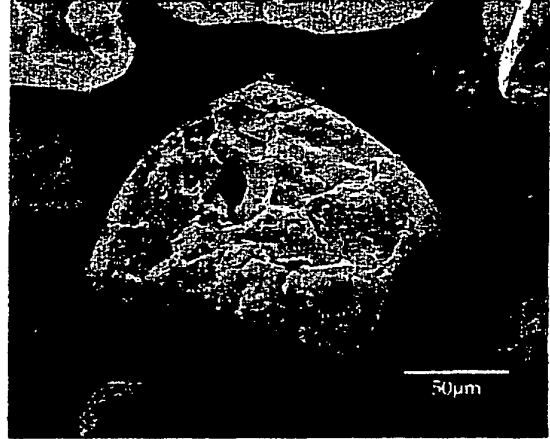


Figura 6
Agrandamiento: 365 veces

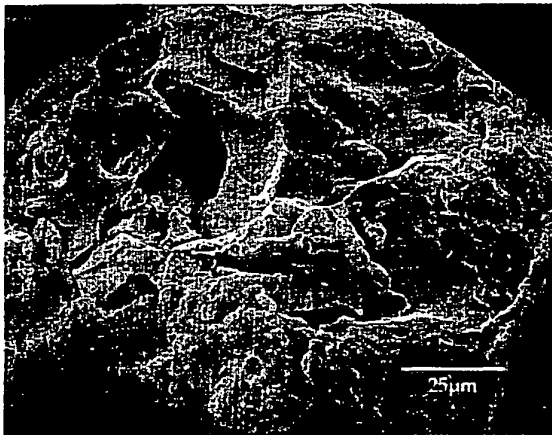


Figura 7
Agrandamiento: 730 veces