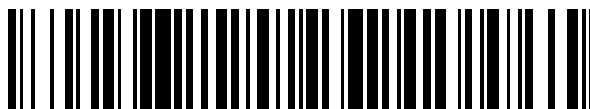


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 453**

51 Int. Cl.:

C08L 3/02 (2006.01)

C08L 5/00 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

C08J 3/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2011** **PCT/FR2011/052559**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012** **WO12059689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2011** **E 11802461 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019** **EP 2635632**

54 Título: **Polvo de polisacárido y poliol compresible y altamente viscoso**

30 Prioridad:

02.11.2010 FR 1059024

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.10.2019

73 Titular/es:

ROQUETTE FRÈRES (100.0%)
62136 Lestrem, FR

72 Inventor/es:

BOIT, BAPTISTE;
BUQUET, FABRICE;
LE BIHAN, GRÉGOR Y
LEFEVRE, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 726 453 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

Polvo de polisacárido y poliol compresible y altamente viscoso

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a un polvo de polisacárido soluble en frío y poliol, siendo dicho polvo altamente viscoso en agua y adecuado para compresión directa. La invención también se refiere a un método para preparar dicho polvo y a los usos del mismo, siendo la aplicación del polvo en particular para preparar formas sólidas con liberación controlada de un ingrediente activo.

Técnica anterior

- 10 En el campo de los excipientes farmacéuticos y nutracéuticos, las composiciones de matriz de liberación controlada, también conocidas como matrices de liberación controlada, permiten la administración de una dosis efectiva de ingrediente activo a una concentración en plasma constante y uniforme en un largo período de tiempo. Las matrices de liberación controlada son, de esta forma, particularmente ventajosas para los pacientes, dado que posibilitan la optimización del tratamiento, disminuyendo al mismo tiempo la frecuencia con la que los comprimidos deben tomarse y reduciendo los picos de plasma de ingrediente activo y, por consiguiente, los posibles efectos adversos.

- 15 Durante los últimos años, se han desarrollado ampliamente matrices hidrófilas de liberación controlada. En composiciones de matriz de este tipo, el ingrediente activo se dispersa en una matriz hidrófila sólida. La liberación del ingrediente activo fuera de la matriz se lleva a cabo en virtud del contacto de fluidos biológicos con dicha matriz. Más específicamente, los fluidos biológicos migran a través de la matriz, provocando la hinchazón de dicha matriz y solubilizando los ingredientes activos que luego se difunden a través de la red de matriz hidratada. La difusión
20 gradual de los ingredientes activos a través de la matriz modula el flujo de liberación.

Entre las formas orales que pueden utilizarse para la liberación controlada de los ingredientes activos, los comprimidos que pueden obtenerse mediante compresión directa son de gran interés para las industrias farmacéuticas dado que son simples de producir desde un punto de vista farmacotécnico y sus propiedades de liberación son fácilmente modulables.

- 25 Muchos polímeros que son solubles en agua a temperatura ambiente (polímeros solubles en frío) se han propuesto para matrices hidrófilas de liberación controlada. Entre los polímeros que se utilizan más comúnmente en estas formulaciones, se describen ampliamente polímeros y copolímeros sintéticos de ácidos acrílicos y metacrílicos, y polisacáridos solubles en frío tales como galactomananos, que se originan en particular a partir de gomas vegetales, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y almidones pregelatinizados.

- 30 Estos polisacáridos tienen en común el hecho de que son altamente viscosos en agua. Esta alta viscosidad complica la obtención de los mismos en forma de polvo. Asimismo, su tamaño molecular muy grande limita su cristalización y resulta en polvos que son predominantemente de apariencia amorfa, elástica y generalmente fibrosa, lo que dificulta que sean molidos. Obtener un polvo de polisacáridos con propiedades físicas precisas es, por lo tanto, complejo. Como consecuencia, estos polvos de polisacáridos fluyen con dificultad y no son muy compresibles, dificultando su
35 uso para producir comprimidos.

- A modo de ejemplo de los problemas técnicos que se encuentran durante el uso industrial de polisacáridos solubles en frío, se puede mencionar el caso particular del almidón pregelatinizado. Este polisacárido es uno de los biopolímeros más atractivos como un excipiente para matrices de liberación controlada porque puede producirse a gran escala con alta pureza y a bajo costo. Además, el almidón es biocompatible, biodegradable y no tóxico y puede,
40 por lo tanto, utilizarse con fines nutracéuticos. También tiene gran capacidad de hinchazón en agua. Adicionalmente, el almidón tiene la ventaja de ser capaz de utilizarse como agente de relleno, aglutinante o diluyente. Sin embargo, su alta viscosidad y su tamaño pequeño de partículas le confiere malas propiedades de flujo. La alta elasticidad del almidón le confiere una baja compresibilidad que no permite la producción de comprimidos por compresión directa. Por lo tanto, el almidón pregelatinizado se utiliza regularmente en pequeñas cantidades.

- 45 Con el fin de remediar esta situación, es práctica común de los especialistas en el campo utilizar almidón pregelatinizado. Una de las etapas de este método de producción consiste en la precipitación en un disolvente orgánico. El almidón pregelatinizado resultante no solo tiene las ventajas conocidas del almidón pregelatinizado, a saber, en particular, sus propiedades de matriz hidrófila de liberación controlada, sino que también puede comprimirse fácilmente y permite la producción de comprimidos mediante compresión directa.

- 50 Desafortunadamente, estas técnicas requieren del uso de grandes cantidades de disolventes orgánicos, haciendo así particularmente difícil implementar su industrialización.

Asimismo, es esencial recoger los disolventes orgánicos con el fin de evitar que se esparzan en la atmósfera.

Finalmente, pueden quedar restos de disolvente tóxico en el producto final.

En otras palabras, la preparación de estas composiciones resulta en un costo ambiental y económico particularmente alto debido, en particular, a la necesidad de utilizar grandes cantidades de disolventes orgánicos y a las numerosas limitaciones técnicas que deben superarse.

5 Con el fin de mejorar las propiedades reológicas de los excipientes, y en particular de los polisacáridos solubles en frío, los expertos en la técnica saben combinarlos con otros excipientes y/o texturizarlos utilizando técnicas particulares, tales como granulación, secado por pulverización simple o múltiples efectos, encapsulación, aglomeración, etc.

Entre los excipientes que se encuentran más comúnmente para la preparación de comprimidos, puede hacerse referencia en particular a la lactosa, sacarosa, glucosa, trehalosa, manitol, sorbitol, eritritol, maltitol e isomalt.

10 El manitol, debido a la baja higroscopicidad de su forma cristalina, es capaz de constituir un excipiente excelente. Asimismo, el manitol es, entre los excipientes solubles, el que aporta la mayor estabilidad a las formas sólidas medicamentosas, en virtud de su inercia química alta con respecto a los ingredientes activos.

15 El solicitante ha propuesto anteriormente, en su solicitud de patente FR 08.54584, gránulos de manitol y de almidón granular que pueden obtenerse mediante secado por pulverización y que se caracterizan por hacer posible la preparación, mediante compresión directa, de comprimidos bucodispersables que tienen, en particular, una notable dureza.

Desafortunadamente, en el campo particular de matrices de liberación controlada, es cuestión de texturizar no un almidón granular, que es insoluble en agua, sino un polisacárido soluble en frío que es altamente viscoso en un medio acuoso.

20 Tal como sucede, los expertos en la técnica saben (como se indica en particular en la patente US 4.156.020) que los polisacáridos solubles en frío o composiciones que contienen polisacáridos solubles, en particular almidón pregelatinizado, no pueden texturizarse mediante secado por pulverización cuando el almidón está así presente en estado frío, hinchado y viscoso. En efecto, la deshidratación de productos solubles en frío, incluso usando inyectores de vapor, resulta en la formación de grumos viscosos no texturizables.

25 Se ha propuesto, en la solicitud de patente WO 2010/017358, secar por pulverización un polisacárido soluble en frío (en particular goma guar o inulina) preparando una suspensión/solución de dicho polisacárido con manitol. En palabras del titular de la solicitud WO 2010/017358, la adición de manitol a la suspensión/solución de polisacárido permite una reducción de la viscosidad de dicha solución, que puede entonces secarse por pulverización. Sin embargo, esta técnica presenta algunas desventajas. En particular, solo una suspensión/solución que contiene bajas concentraciones de productos puede secarse por pulverización (suspensión/solución a 0.25% a 1.0% en peso de polisacárido, relación entre polisacárido/manitol de 1/05 a 1/10), y esto resulta en una fuerte hidratación del polisacárido antes de texturizar y en una dificultad para secar dicho polisacárido. Asimismo, el producto final resultante exhibe una forma esférica, desaparición del polisacárido en estado particulado, y un tamaño de partícula pequeño (entre 1 y 20 μm) no adecuado para compresión directa, imponiendo esta técnica el contenido más bajo posible de partículas de menos de 40 μm , idealmente menos de 5% (peso/peso) del polvo total. Además, el producto final en sí mismo no permite la producción de comprimidos capaces de obtenerse mediante compresión directa. Es necesario agregar cantidades de celulosa microcristalina a la composición con el fin de hacerla compresible.

40 De todo lo anterior, surge que hay una necesidad no satisfecha de contar con un producto que, por sí solo, tenga las características adecuadas para la producción industrial de matrices hidrófilas de liberación controlada y para la de comprimidos capaces de obtenerse mediante compresión directa, siendo estas características generalmente incompatibles.

El solicitante, con gran mérito, ha ido en contra de una preconcepción técnica que ha persistido durante muchos años, y de esta forma ha logrado resolver las características reológicas mencionadas anteriormente.

45 De esta forma, un primer objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un producto que tenga, por sí solo, las características adecuadas tanto para la producción industrial de matrices hidrófilas de liberación controlada como para la de comprimidos mediante compresión directa.

Un segundo objetivo de la presente invención consiste en proporcionar matrices de liberación controlada cuya composición no varía considerablemente de un lote a otro y sigue siendo estable con el tiempo.

50 Otro objetivo de la invención es proporcionar matrices biocompatibles, biodegradables y no tóxicas de liberación controlada que puedan prepararse fácilmente.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar matrices de liberación controlada cuyo costo de producción, tanto en términos económicos como ambientales, es bajo.

Otro objetivo adicional de la presente invención consiste en la producción de composiciones pulverulentas que tienen muy buen flujo y, por lo tanto, son adecuadas para la producción de formas sólidas a una alta cadencia y en prensas para comprimidos.

- 5 Otro objetivo adicional de la presente invención consiste en la producción de comprimidos que exhiben una alta homogeneidad de composición, dado que el polvo de acuerdo con la invención no induce ningún problema de separación de ingredientes convencionalmente encontrado en la industria de las formas sólidas.

Finalmente, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar un polvo adecuado para cualquier polisacárido soluble en frío, en particular para cualquier polisacárido que exhibe una alta viscosidad en agua a temperatura ambiente.

10 COMPENDIO DE LA INVENCION

Es un objeto de la invención un polvo de polisacárido soluble en frío y de poliol, teniendo las partículas de dicho polvo una forma irregular sustancialmente no esférica, exhibiendo el polisacárido y el poliol enlaces físicos entre sí, estando el polisacárido en forma particulada y el poliol predominantemente en forma cristalina y siendo seleccionado del grupo que consiste en manitol, sorbitol, isomalt y mezclas de los mismos.

- 15 La invención también se refiere a un método para preparar el polvo de acuerdo con la invención, caracterizado por que comprende una etapa de texturizado que emplea de forma simultánea al menos:

- una pulverización de un jarabe de poliol sobre un polisacárido soluble en frío en forma particulada, y
- un secado de dicho jarabe de poliol.

- 20 Finalmente, un objeto de la invención consiste en formas sólidas que comprenden el polvo de acuerdo con la invención y el uso de las mismas para liberación controlada de un ingrediente activo.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra las curvas de liberación controlada de un ingrediente activo (teofilina) con varios polvos de acuerdo con la invención y fuera de la invención.

- 25 Las Figuras 2 a 5 representan fotografías de observaciones realizadas con un microscopio de barrido de cuatro polvos de acuerdo con la invención, en varias modificaciones.

DESCRIPCION DETALLADA

La presente invención primero se refiere a un polvo de polisacárido soluble en frío y de poliol. De acuerdo con la invención, el polisacárido, en forma particulada, y el poliol, predominantemente en forma cristalina, del polvo, tienen enlaces físicos entre ellos.

- 30 En la presente invención, la expresión "polisacárido soluble en frío" significa cualquier polímero, que consiste en varios monosacáridos unidos entre sí a través de enlaces O-glicosídicos, siendo al menos 90% en peso de dicho polisacárido soluble en agua a $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Dicha solubilidad a 20°C permite asegurar la solubilidad del polisacárido a la temperatura del cuerpo humano, de aproximadamente 37°C . A modo de ejemplo, se pueden mencionar, entre los polisacáridos solubles en frío:

- 35
- derivados de celulosa modificados químicamente, tales como hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),
 - hemicelulosas nativas o modificadas,
 - almidones y féculas pregelatinizados, ya sean nativos o modificados químicamente,
 - polisacáridos derivados de plantas, tales como pectinas, goma guar, goma konjac, goma de esterculia, goma garrofin o goma arábica.
- 40
- polisacáridos derivados de algas, tales como agar-agar, carrageninas, alginatos y sales de los mismos,
 - polisacáridos derivados de microorganismos tales como goma de xantano o pululano,

y también los derivados de los polisacáridos mencionados anteriormente, y mezclas de los mismos.

- 45 De esta forma, la presente invención también se refiere a un polvo de polisacárido y de poliol, caracterizado por que el polisacárido es seleccionado del grupo que consiste en almidones y féculas pregelatinizados, derivados de celulosa químicamente modificados, hemicelulosas, polisacáridos derivados de plantas, polisacáridos derivados de algas o de microorganismos, los derivados de estos polisacáridos y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, un objeto de la presente invención es un polvo de polisacárido y de poliol, caracterizado por que el polisacárido se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidones pregelatinizados nativos o químicamente modificados, féculas pregelatinizadas nativas o químicamente modificadas, agar-agar, carrageninas, alginatos y sales de los mismos, goma de xantano, pululano, derivados de polisacáridos y mezclas de los mismos.

En la presente invención, la expresión “polisacárido en forma particulada” significa un polisacárido en forma de un polvo, en donde las partículas que forman el polvo tienen un diámetro medio de volumen D_{4,3} de entre 10 y 200 µm, preferiblemente entre 20 y 150 µm e incluso más preferiblemente entre 50 y 100 µm. Las partículas de polisacárido también tienen alta viscosidad en agua, en particular una viscosidad mayor que 200 mPa.s⁻¹ cuando se encuentran en solución en una proporción de 1% a 5% en peso de materia seca (MS).

En la presente invención, el término “poliol” significa un compuesto seleccionado del grupo que consiste en manitol, sorbitol, isomalt y mezclas de los mismos.

En la presente invención, la expresión “enlace físico” significa la aglomeración de polisacárido en forma seca y particulada con un poliol, resultando dicha aglomeración del secado (o deshidratación) de un jarabe de dicho poliol pulverizado sobre o alrededor del polisacárido. Este secado resulta entonces en una adhesión o enlace físico entre el polisacárido y el poliol que va de un estado solubilizado a un estado predominantemente cristalino o microcristalino. La expresión “predominantemente cristalino” o “predominantemente en forma cristalina” significa el hecho de que el valor de la entalpía de fusión del poliol del polvo (ΔH_{polvo}), medido mediante ATD (Análisis Térmico Diferencial) y pesado con respecto al peso del poliol presente en el polvo de acuerdo con la invención (% de poliol en peso), es al menos mayor que 70% del valor de la entalpía de fusión del poliol cristalino solo ($\Delta H_{\text{poliol solo}}$), también medida mediante ATD, es decir:

$$\Delta H_{\text{polvo}} > 0.7 \times ((\Delta H_{\text{poliol solo}}) \times (\% \text{ poliol en peso})/100)$$

De esta forma, el polvo de la presente invención difiere por su forma de presentación y, por lo tanto, por sus características técnicas, de una mezcla física simple en la cual están presentes el polisacárido y el poliol en forma de entidades independientes, es decir, no enlazados. El polvo de la presente invención también difiere, por la forma de presentación y sus características técnicas, de un co-aglomerado que resulta del secado de una suspensión/solución de polisacárido y de poliol en la cual el polisacárido y el poliol tienen enlaces químicos covalentes entre sí, por ejemplo, enlaces de hidrógeno.

El polvo de acuerdo con la invención puede obtenerse en virtud de un método que comprende una etapa de texturizado que emplea de forma simultánea al menos una pulverización de un jarabe de poliol sobre un polisacárido soluble en frío en forma particulada y un secado de dicho jarabe de poliol.

Durante esta etapa de texturizado, el polisacárido en forma particulada puede introducirse de forma continua o en lotes.

En la presente invención, el término “pulverización” significa la división de un jarabe de poliol en gotitas finas por medio de una boquilla o por medio de una turbina. Con el fin de pulverizarlo, el jarabe de poliol se mantiene a una temperatura entre 40 y 120°C, permitiendo dicha temperatura que de esa forma se mantenga el poliol en estado disuelto. El jarabe de poliol también tiene un contenido de materia seca (MS) de entre 15% y 95% en peso.

La etapa de texturizado debe permitir un secado suficientemente rápido para evitar la hidratación del polisacárido en forma particulada y también para evitar que el jarabe de poliol y/o el polisacárido se solidifiquen.

En la presente invención, el término “secado” significa deshidratación del jarabe de poliol pulverizado por cualquier medio. En particular, el secado puede llevarse a cabo por convección, por conducción o por ondas, en particular por microondas u ondas infrarrojas. De acuerdo con un modo preferido de la presente invención, el secado se lleva a cabo con aire que tiene una temperatura de entre 40 y 300°C.

Preferiblemente, la etapa de texturizado puede llevarse a cabo en una torre de secado por pulverización o en un granulador de lecho de aire fluidizado.

De acuerdo con un modo particular del método de la presente invención, la etapa de texturizado se lleva a cabo en una torre de secado por pulverización, por ejemplo, una torre de secado por pulverización de tipo MSD (es decir, secadora de múltiples etapas, por sus siglas en inglés) equipada con una boquilla de secado por pulverización de alta presión.

La cámara de secado por pulverización de la torre de secado por pulverización comprende una zona de pulverización (en la parte de encima de la cámara) equipada con una entrada de aire de secado principal (aire aguas arriba). La cámara de secado por pulverización también comprende, en la parte inferior de la cámara, un lecho fluidizado estático con una entrada de aire específica (aire de lecho estático). La temperatura de los aires de entrada se fija de la siguiente forma:

- aire aguas arriba en la parte superior de la torre: temperatura entre 120°C y 240°C,
- aire de lecho estático: temperatura entre 40°C y 120°C.

Preferiblemente, la cámara de secado por pulverización comprende dos puntos de inyección de polvo, uno ubicado en la parte superior de la cámara y uno ubicado en la parte inferior de la cámara para introducir el polisacárido.

- 5 La torre de secado por pulverización también está ventajosamente equipada con un sistema de ciclonado que permite recuperar las partículas finas (por ejemplo, ventajosamente, las partículas con un tamaño de partícula de menos de 100 μm) transportadas por la corriente de aire de salida de la cámara de secado por pulverización. De esta forma, de acuerdo con un modo particular del método de acuerdo con la invención, la etapa de texturizado también comprende el reciclaje de una fracción de polvo. La expresión "fracción de polvo" significa aquí el reciclaje
- 10 de las partículas finas de polvo y, opcionalmente, una parte del polvo de acuerdo con la invención, que se muele o no se muele.

En el caso del uso de una torre de secado por pulverización de tipo MSD, el reciclaje puede llevarse a cabo mediante inyección de la fracción de polvo en la parte superior o inferior de la cámara de secado por pulverización.

- 15 De acuerdo con un modo particular del método de acuerdo con la invención, el polvo se somete a una etapa opcional de secado adicional, después de la etapa de texturizado. La etapa de secado adicional puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un lecho de aire fluidizado.

- Después de la etapa de texturizado o después de la etapa opcional de secado adicional, el polvo se somete a una etapa de enfriamiento. De acuerdo con un modo preferido del método de la invención, el enfriamiento hasta una temperatura de menos de 30°C se lleva a cabo sobre un lecho fluidizado en el cual la temperatura del aire está entre
- 20 15 y 25°C.

La etapa opcional de secado adicional y la etapa de enfriamiento pueden combinarse en un lecho de aire fluidizado compuesto por dos zonas (una utilizada para la etapa de secado y la otra utilizada para la etapa de enfriamiento).

- 25 De acuerdo con un modo particular del método objeto de la invención, el polvo se somete a una etapa opcional de tamizado. Dicha etapa de tamizado se lleva a cabo, en particular, con una o dos telas o tamices. De esta forma, las fracciones de polvo que son demasiado finas y/o demasiado gruesas pueden eliminarse. Asimismo, las fracciones de polvo tamizadas e indeseadas pueden reciclarse (directamente o después del molido) para la etapa de texturizado.

- El método de acuerdo con la invención de esta forma permite obtener un polvo de polisacárido soluble en frío y de poliol. El polisacárido de dicho polvo, en forma particulada, y el poliol, predominantemente en forma cristalina, están enlazados físicamente entre sí. La relación entre poliol/polisacárido del polvo de acuerdo con la invención está entre 95/5 y 30/70, preferiblemente entre 90/10 y 40/60 y aún más preferentemente entre 85/15 y 50/50.
- 30

- Las partículas del polvo de acuerdo con la invención tienen una forma irregular, básicamente no esférica (figuras 2 a 5). Dentro de dichas partículas o en la superficie de las mismas de acuerdo con la invención, el polisacárido en estado particulado sigue siendo claramente visible al igual que el poliol predominantemente presente en estado cristalino o microcristalino (figura 5 en particular).
- 35

El polvo de acuerdo con la invención también puede tener un tamaño de partícula $D_{4,3}$ de entre 50 y 500 μm , preferiblemente entre 80 y 300 μm y aún más preferentemente entre 100 y 250 μm .

- 40 En la presente invención, el tamaño de partícula de los productos pulverulentos se determina en un analizador de tamaño de partícula de difracción LS 13-320 LASER de la compañía Beckman-Coulter, equipado con su módulo de dispersión de polvo (proceso seco), de acuerdo con el manual técnico y las especificaciones del fabricante.

Las condiciones operativas de la velocidad del tornillo de la subtolva y de la intensidad de la vibración del conducto de dispersión se determinan de forma tal que la concentración óptica esté entre 4% y 12%, de forma ideal 8%.

El rango de medición del analizador de tamaño de partícula de difracción LS 13-320 LASER es de 0.04 μm a 2000 μm . Los resultados se calculan como porcentaje en volumen y se expresan en μm .

- 45 La curva de distribución del tamaño de partículas permite determinar el valor del diámetro medio de volumen (media aritmética) $D_{4,3}$.

Preferiblemente, el polvo de acuerdo con la invención tiene una viscosidad en agua, evaluada de acuerdo con una prueba A descrita más adelante, de entre 100 $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ y 10000 $\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1}$, preferiblemente entre 200 $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ y 5000 $\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1}$, e incluso más preferentemente aún entre 400 $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ y 1000 $\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1}$.

- 50 La prueba A consiste en:

- preparar una suspensión/solución de la muestra para evaluar incorporando 10.0 g de muestra en 90.0 g de agua destilada a $20 \pm 2^\circ\text{C}$;

- dejar hidratar la suspensión/solución durante 1 h y homogeneizarla por agitación;

5 - medir la viscosidad a $20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ usando el reómetro Physica MCR301 equipado con una geometría de medición de tipo cono-placa con un diámetro de 5 cm y 1° de ángulo, comercializado por la compañía Anton Paar, de acuerdo con las instrucciones y las recomendaciones del fabricante (el gradiente de corte fijado en 5 s^{-1} se proporciona por la velocidad angular en rad.s^{-1}).

10 Preferiblemente, el polvo de acuerdo con la invención tiene un tiempo de flujo, determinado de acuerdo con una prueba B, de entre 3 y 15 segundos, preferiblemente entre 4 y 12 segundos y aún más preferiblemente entre 5 y 10 segundos.

La prueba B consiste en determinar el tiempo necesario para el flujo de 100.0 g de polvo de acuerdo con el método de medición recomendado por la Farmacopea Europea (EP 5.0 volumen 1, 01/2005:20916, sección 2.9.1.6; equipamiento de acuerdo con la figura 2.9.16.-2).

15 El polvo de acuerdo con la invención se caracteriza además ventajosamente por su densidad aparente y su densidad de compactación, determinada de acuerdo con la prueba C que corresponde en particular al método de medición recomendado por la Farmacopea Europea (EP 5.1 volumen 1, 01/2005: 20915 sección 2-9-15; equipo de acuerdo con la figura 2-9-15-1) y también por su compresibilidad.

20 Brevemente, la prueba C consiste en introducir 100 g de polvo en un cilindro graduado de 250 ml, con un diámetro de 35 mm y una altura de 335 mm. El volumen que ocupan los 100 g de polvo se mide antes de la compactación (volumen antes de compactación) y luego se mide (volumen después de compactación) después de 2500 golpecitos dados desde arriba hacia abajo (caída de 3 mm $\pm$ 0.2) usando, por ejemplo, un aparato Stampf Volumeter STAV 2003. Este aparato permite entonces medir, en condiciones estandarizadas y reproducibles, la compresibilidad de un polvo calculando la densidad aparente, la densidad de compactación y, a partir de estos datos, la compresibilidad, de acuerdo con las siguientes fórmulas:

25 Densidad aparente = $100 \text{ (g)} / \text{volumen antes de compactación (ml)}$

Densidad de compactación = $100 \text{ (g)} / \text{volumen después de compactación (ml)}$

Compresibilidad (%) = $[(\text{densidad de compactación} - \text{densidad aparente}) / \text{densidad aparente}] \times 100$

El polvo de acuerdo con la invención ventajosamente tiene:

30 - una densidad aparente de entre 0.25 y 0.65 g/ml, preferiblemente entre 0.30 y 0.60 g/ml y aún más preferentemente entre 0.35 y 0.55 g/ml,

- una densidad de compactación de entre 0.40 y 0.80 g/ml, preferiblemente entre 0.45 y 0.75 g/ml y aún más preferentemente entre 0.50 y 0.70 g/ml, y

- una compresibilidad de entre 5% y 45%, preferiblemente entre 10% y 40% y aún más preferentemente entre 12% y 35%.

35 El polvo de acuerdo con la invención ventajosamente permite obtener, de acuerdo con la prueba D, comprimidos de $400 \pm 10 \text{ mg}$ y con una dureza de $100 \pm 10 \text{ N}$ a una fuerza de compresión de entre 5 y 50 kN, preferiblemente entre 8 y 40 kN, aún más preferentemente entre 10 y 25 kN y aún más preferentemente entre 9 y 25 kN.

40 La prueba D consiste en medir la fuerza, expresada en kN, que es necesaria para obtener un comprimido con una dureza de $100 \pm 10 \text{ N}$ preparado usando una prensa de vaivén de laboratorio de tipo XL1, comercializada por la compañía Korsch y equipada con punzones planos de 10 mm de diámetro, a partir de dicho coágulo lubricado con 0.5% a 2.0% de estearato de magnesio. La lubricación se lleva a cabo mezclando el polvo y el estearato de magnesio durante 5 minutos en una mezcladora epicicloidial de Turbula tipo T2C (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, CH-4005 Basilea). La prensa se ajusta para producir comprimidos de $400 \text{ mg} \pm 10 \text{ mg}$ y con una dureza de $100 \text{ N} \pm 10 \text{ N}$. El comprimido es un cilindro con caras planas que tiene un diámetro de 10 mm. La dureza de los comprimidos o resistencia al aplastamiento se mide en un durómetro de tipo Erweka TBH 30 GMD, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

45 El polvo de acuerdo con la invención ventajosamente permite la preparación de formas sólidas tales como, en particular, comprimidos o cápsulas. De esta forma, es también objeto de la invención una forma sólida que comprende polvo de acuerdo con la invención y al menos un ingrediente activo. En la presente invención, la expresión "ingrediente activo" significa cualquier molécula capaz de introducirse en forma sólida y de tener una aplicación, en particular, en el campo de los productos alimenticios, farmacéuticos, nutracéuticos, veterinarios, fitosanitarios, cosméticos, desinfectantes y detergentes. Un objeto de la invención es también, por lo tanto, el uso de la forma sólida de acuerdo con la invención en los campos mencionados anteriormente.

La forma sólida de acuerdo con la invención tiene ventajosamente una propiedad de liberación controlada del o los ingredientes activos que contiene. De esta forma, un objeto de la presente invención también es una forma sólida caracterizada por que menos del 80%, preferiblemente menos del 60%, e incluso más preferiblemente menos del 40% en peso del ingrediente activo de la misma es liberado, de acuerdo con una prueba E, después de un período de 1 h. La forma sólida de acuerdo con la invención también se caracteriza ventajosamente por que menos del 80%, preferiblemente menos del 60%, e incluso más preferentemente menos del 50% en peso del ingrediente activo de la misma es liberado, de acuerdo con una prueba E, después de un período de 6 h.

La prueba E consiste en:

- mezclar 196.0 mg del polvo que debe evaluarse con 2.0 mg de estearato de magnesio, 2.0 mg de sílice (Aerosil 200) y 200.0 mg de ingrediente activo (teofilina anhidra con una pureza de más de 99% en peso, comercializada por la compañía Sigma) en una mezcladora epicycloidal de tipo Turbula T2C (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, CH-4005 Basilea) durante 5 minutos,

- preparar un comprimido de 400 ± 10 mg usando una prensa de vaivén de tipo Fette Exacta 21 equipada con punzones planos de 10 mm en diámetro. La prensa se ajusta para producir comprimidos de 400 ± 10 mg y con una dureza de 100 ± 10 N. El comprimido obtenido es un cilindro con caras planas, que tiene un diámetro de 10 mm,

- realizar una prueba de disolución en el sistema de control de disolución Sotax AT7 equipado con una bomba de pistón Sotax CY 7-50 y un colector de fracción Sotax C613. La configuración del sistema de disolución es de tipo 2; por lo tanto, está equipado con paletas. La temperatura del baño de disolución es de 37°C y la velocidad de las paletas es de 50 revoluciones/minuto. La primera etapa de la prueba de disolución consiste en sumergir el comprimido en el baño de disolución que contiene 500 ml de una solución salina de ácido clorhídrico a pH 1.2. Durante esta primera etapa, se toman seis muestras del baño de disolución (15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos). La segunda etapa consiste en la adición de 500 ml de solución amortiguadora de fosfato ($\text{NaOH} + \text{KH}_2\text{PO}_4$) para tener 1 l de solución amortiguadora, pH 6.8, realizándose dicha adición de solución amortiguadora de fosfato justo después de tomar una muestra de 120 minutos. Durante esta segunda etapa, se toman doce muestras del baño de disolución (2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 horas). La teofilina contenida en las muestras tomadas de esa forma finalmente se ensaya mediante espectrofotometría a una longitud de onda de 272 nm.

Finalmente, un objeto de la presente invención es el uso de las formas sólidas de acuerdo con la invención en el campo de los productos alimenticios, farmacéuticos, nutracéuticos, veterinarios, fitosanitarios, cosméticos, desinfectantes y detergentes.

La invención será comprendida más claramente a través de los ejemplos a continuación y de las figuras que se refieren a los mismos, que pretenden ser ilustrativas y no limitativas y meramente se refieren a ciertas realizaciones y a ciertas propiedades ventajosas del polvo de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1: Preparación de polvos de acuerdo con la invención

1.1 Polvo de almidón pregelatinizado y de manitol

Se utiliza una torre de secado por pulverización Niro MSD con una capacidad de evaporación de agua de aproximadamente 80 kg/h para preparar un polvo de almidón pregelatinizado soluble en frío y de poliol.

Un jarabe acuoso de manitol (40% en peso de materia seca, temperatura de 80°C) se pulveriza a 40 bar (presión HP) en la cámara de secado por pulverización con un sistema de pulverización de boquilla de alta presión (SK 60*21). Al mismo tiempo, un almidón pregelatinizado pulverulento (PREGEFLO® CH10 comercializado por el solicitante) se inyecta continuamente, por medio de un dispositivo de medición de peso, en la parte superior de la cámara de secado por pulverización, a una tasa de flujo de forma tal que permita obtener una relación en peso seco/seco de manitol/almidón pregelatinizado de 54/46 (relación entre M/P).

Las temperaturas de la torre de secado por pulverización se ajustan para tener una temperatura de aire aguas arriba de 135°C (T° aguas arriba), y una temperatura de lecho de aire estático de 77°C (T° SFB), permitiendo así obtener una temperatura de aire de salida de la torre de secado por pulverización de 63°C (T° de salida). Las partículas finas de almidón pregelatinizado y manitol (o finos), recuperadas por separación ciclónica del aire de salida, se vuelven a inyectar en la cabeza de la cámara de secado por pulverización (parte superior de la cámara de secado por pulverización).

El polvo obtenido a la salida de la cámara de secado por pulverización se enfría en el lecho fluidizado que se hizo vibrar hasta una temperatura de 20°C. Luego el polvo es tamizado en un tamiz que tiene un tamaño de malla de 500 µm, eliminándose la fracción de polvo con un tamaño de partícula de más de 500 µm. Luego se recoge un polvo de almidón pregelatinizado y de manitol de acuerdo con la invención, al que posteriormente se hace referencia como PREGEL-MAN 1.

1.2 Polvos de polisacárido y manitol

El proceso se lleva a cabo como se describió anteriormente, aunque se varían los parámetros enumerados en la tabla 1 y la naturaleza del polisacárido soluble en frío de la siguiente forma:

- PREGEL-MAN 1 y 2 = almidón de maíz céreo reticulado con un reactivo de adipato, mezcla de anhídrido acético y de ácido adípico, pregelatinizado en una secadora de tambor y comercializado por el solicitante (PREGEFLO® CH10, ROQUETTE FRERES)
- PREGEL-MAN 3 y 8 = almidón de patata pregelatinizado en una secadora de tambor y comercializado por el solicitante (PREGEFLO® P100, ROQUETTE FRERES)
- PREGEL-MAN 4 y 5 = almidón de maíz céreo pregelatinizado en una secadora de tambor y comercializado por el solicitante (PREGEFLO® C100 lote S0960, ROQUETTE FRERES)
- PREGEL-MAN 9 y 10 = almidón de maíz céreo pregelatinizado en una secadora de tambor y comercializado por el solicitante (PREGEFLO® C100 lote S0988, ROQUETTE FRERES)
- PREGEL-MAN 6 = almidón de maíz pregelatinizado en una secadora de tambor y comercializado por el solicitante (PREGEFLO® M, ROQUETTE FRERES)
- PREGEL-MAN 7 = almidón de guisante hidroxipropilado con un grado de sustitución (GS) de entre 0.16 y 0.21 y pregelatinizado en una secadora de tambor
- HPMC-MAN 1, 2, 3 y 4 = HPMC comercializada por la compañía AQUALON (BENECEL® K4M PH CR, IMCD)
- CARRA-MAN 1 y 2 = carragenina comercializada por la compañía FMC BIOPOLYMER (VISCARIN® GP 209 NF, IMCD)
- ALGI-MAN = alginato comercializado por la compañía FMC BIOPOLYMER (PROTANAL® LF 120 M, IMCD).

Tabla 1

	Relación entre M/P	Reciclaje de finos	Presión HP	Boquilla SK	T° aguas arriba	T° SFB	T° de salida	Tamizado (µm)
PREGEL-MAN 1	54/46	Superior	40	60*21	135	77	63	500
PREGEL-MAN 2	72/28	Superior	40	60*21	150	77	63	500
PREGEL-MAN 3	69/31	Superior	40	60*21	150	77	63	500
PREGEL-MAN 4	54/46	Superior	40	60*21	150	77	63	500
PREGEL-MAN 5	70/30	Superior	40	60*21	150	77	63	500
PREGEL-MAN 6	55/45	Superior	50	60*21	150	77	69	500
PREGEL-MAN 9	51/49	Superior	50	60*21	150	60	63	500
PREGEL-MAN 10	51/49	Superior	50	60*21	135	65	60	500
PREGEL-MAN 7	56/44	Superior	40	60*21	150	77	62	500
PREGEL-MAN 8	72/28	Inferior	30	57*21	150	65	52	800
HPMC-MAN 1	76/24	Inferior	30	57*21	160	65	59	800
HPMC-MAN 2	83/17	Inferior	30	57*21	150	65	52	800
HPMC-MAN 3	49/51	Inferior	40	60*21	150	65	54	800
HPMC-MAN 4	62/38	Superior	50	60*21	160	60	65	500
CARRA-MAN 1	83/17	Inferior	30	57*21	150	65	52	800
CARRA-MAN 2	78/22	Inferior	30	57*21	150	65	52	800
ALGI-MAN	85/15	Inferior	30	57*21	150	65	52	800

Ejemplo 2: Características de los polvos de acuerdo con la invención y comparaciones

Los polvos de acuerdo con la invención descritos en el ejemplo anterior (tabla 1) se caracterizaron en términos de:

- tiempo de flujo, medido en segundos y fueron evaluados de acuerdo con la prueba B,
- densidades aparentes y de compactación, medidas en g/ml y evaluadas de acuerdo con la prueba C,
- 5 - compresibilidad, evaluada como % de acuerdo con la prueba C,
- viscosidad, medida en Pa/s y evaluada de acuerdo con la prueba A,
- diámetro medio de volumen D4,3, medido en μm y determinado en un analizador de tamaño de partícula de difracción LS 13-320 LASER de la compañía Beckman-Coulter tal como se describió anteriormente.

Las características de los polvos de acuerdo con la invención también se comparan (Tabla 2) con las de los polisacáridos tomados de forma aislada:

- PREGEL = almidón de maíz céreo reticulado con un reactivo de adipato, mezcla de anhídrido acético y de ácido adípico, pregelatinizado en una secadora de tambor y comercializado por el solicitante (PREGEFLO® CH10, ROQUETTE FRERES)
- HPMC = HPMC comercializada por la compañía AQUALON (BENECEL® K4M PH CR, IMCD)
- 15 - CARRA = carragenina comercializada por la compañía FMC BIOPOLYMER (VISCARIN® GP 209 NF, IMCD)
- ALGI = alginato comercializado por la compañía FMC BIOPOLYMER (PROTANAL® LF 120 M, IMCD)

y con aquellas de mezclas físicas simples de polisacáridos/manitol:

- PREGEL + MAN = mezcla física (relación entre M/P en peso 50/50) de manitol (PEARLITOL® 160C, ROQUETTE FRERES) y almidón de maíz céreo reticulado con un reactivo de adipato, mezcla de anhídrido acético y ácido adípico, pregelatinizado en una secadora de tambor y comercializado por el solicitante (PREGEFLO® CH10, ROQUETTE FRERES)
- 20 - HPMC + MAN = mezcla física (relación entre M/P en peso 83/17) de manitol (PEARLITOL® 160C, ROQUETTE FRERES) y HPMC comercializada por la compañía AQUALON (BENECEL® K4M PH CR, IMCD).

Tabla 2

	Tiempo de flujo (s)	Densidad aparente (g/ml)	Densidad de compactación (g/ml)	Compresibilidad (%)	Viscosidad ($\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1}$)	D4,3 (μm)
PREGEL	∞	0.490	0.676	38.0	35.0	39.3
PREGEL + MAN	∞	0.532	0.725	36.3	3.3	58.2
PREGEL-MAN 1	6	0.477	0.544	14.0	0.8	157.1
PREGEL-MAN 2	7	0.529	0.599	12.0	0.6	138.6
PREGEL-MAN 3	8	0.523	0.605	15.7	0.4	160.3
PREGEL-MAN 4	8	0.467	0.557	19.3	1.7	136.6
PREGEL-MAN 5	8	0.523	0.603	13.0	0.5	162.5
PREGEL-MAN 6	5	0.501	0.602	20.2	0.8	154.8
PREGEL-MAN 9	7	0.427	0.543	21.4	0.5	118.0
PREGEL-MAN 10	7	0.435	0.529	17.8	0.6	145.0
PREGEL-MAN 7	5	0.452	0.608	34.5	0.6	143.1
PREGEL-MAN 8	7	0.439	0.542	23.5	0.4	242.9

HPMC	∞	0.321	0.510	58.9	518.0	135.4
HPMC + MAN	∞	0.505	0.758	50.1	1.7	98.9
HPMC-MAN 1	8	0.357	0.510	42.9	6.9	223.7
HPMC-MAN 2	12	0.316	0.410	29.7	3.2	277.9
HPMC-MAN 3	10	0.321	0.433	35.0	75.1	299.8
HPMC-MAN 4	10	0.337	0.418	19.4	52.2	165.0
CARRA	∞	sd	sd	sd	368.0	69.4
CARRA-MAN 1	7	0.413	0.515	24.7	3.3	235.2
CARRA-MAN 2	7	0.42	0.526	25.2	6.9	206.4
ALGI	∞	sd	sd	sd	329.0	52.0
ALGI-MAN	6	0.431	0.541	25.5	0.5	272.7

∞ = tiempo infinito; sd = sin determinar.

En comparación con los polisacáridos tomados aislados o con las mezclas físicas simples, los polvos de acuerdo con la invención exhiben un excelente flujo (tiempo de flujo de menos de 15 segundos), menos viscosidad y un diámetro medio de volumen más alto D4,3.

5 Ejemplo 3: Evaluación de la compresibilidad de los polvos de acuerdo con la invención y comparaciones

Los polvos de acuerdo con la invención que se describen en el ejemplo 1 (tabla 1), algunos polisacáridos tomados aislados y las mezclas físicas simples de polisacárido/manitol se caracterizaron en términos de compresibilidad de acuerdo con la prueba D (tabla 3).

Tabla 3

	Contenido de estearato de magnesio (%)	Fuerza de compresión (kN)
PREGEL	0.5	x
PREGEL + MAN	0.5	18.7
PREGEL-MAN 1	1.0	23.6
PREGEL-MAN 2	1.0	12.1
PREGEL-MAN 3	1.0	12.0
PREGEL-MAN 4	1.0	15.1
PREGEL-MAN 5	1.0	14.3
PREGEL-MAN 6	1.0	20.0
PREGEL-MAN 9	0.5	10.0
PREGEL-MAN 10	0.5	14.0
PREGEL-MAN 7	1.0	21.5
PREGEL-MAN 8	1.0	19.9
HPMC	2.0	x
HPMC + MAN	2.0	x
HPMC-MAN 1	0.5	11.8

HPMC-MAN 2	1.0	10.5
HPMC-MAN 3	1.0	10.3
HPMC-MAN 4	0.5	9.3
CARRA-MAN 1	0.5	11.2
CARRA-MAN 2	2.0	11.3
ALGI-MAN	0.5	11.6
<i>x = imposible preparar comprimidos de la dureza necesaria independientemente de la fuerza de compresión aplicada.</i>		

Al contrario que los polisacáridos tomados aislados y ciertas mezclas físicas de polisacárido/manitol, los polvos de acuerdo con la invención permiten obtener, de acuerdo con una prueba D, comprimidos con una dureza de 100 ± 10 N a una fuerza de compresión de menos de 25 kN.

5 Ejemplo 4: Perfil de disolución de las formas sólidas de acuerdo con la invención y comparaciones

Las propiedades de liberación controlada de un ingrediente activo (teofilina) de las formas sólidas de acuerdo con la invención, y de las formas sólidas obtenidas a partir de ciertos polisacáridos tomados aislados y de mezclas físicas simples de polisacárido/manitol, fueron evaluadas de acuerdo con la prueba E ([figura 1](#)).

- 10 Las formas sólidas de acuerdo con la invención exhiben una liberación controlada de teofilina de menos del 80% en peso de teofilina después de un período de 1 h. Asimismo, ciertas formas sólidas de acuerdo con la invención exhiben también ventajosamente una liberación controlada de teofilina de menos del 60% en peso de teofilina después de un período de 6 h.

Ejemplo 5: Observaciones de microscopía de escaneo de polvos de acuerdo con la invención

- 15 Los polvos de acuerdo con la invención se observaron mediante electromicroscopía de barrido, ESEM – FEI – Quanta FEG 200. Las Figuras 2 a 5 son el resultado de fotografías de estas observaciones.

[Figura 2](#): PREGEL-MAN 4 (aumento: 136 veces)

[Figura 3](#): PREGEL-MAN 4 (aumento: 340 veces)

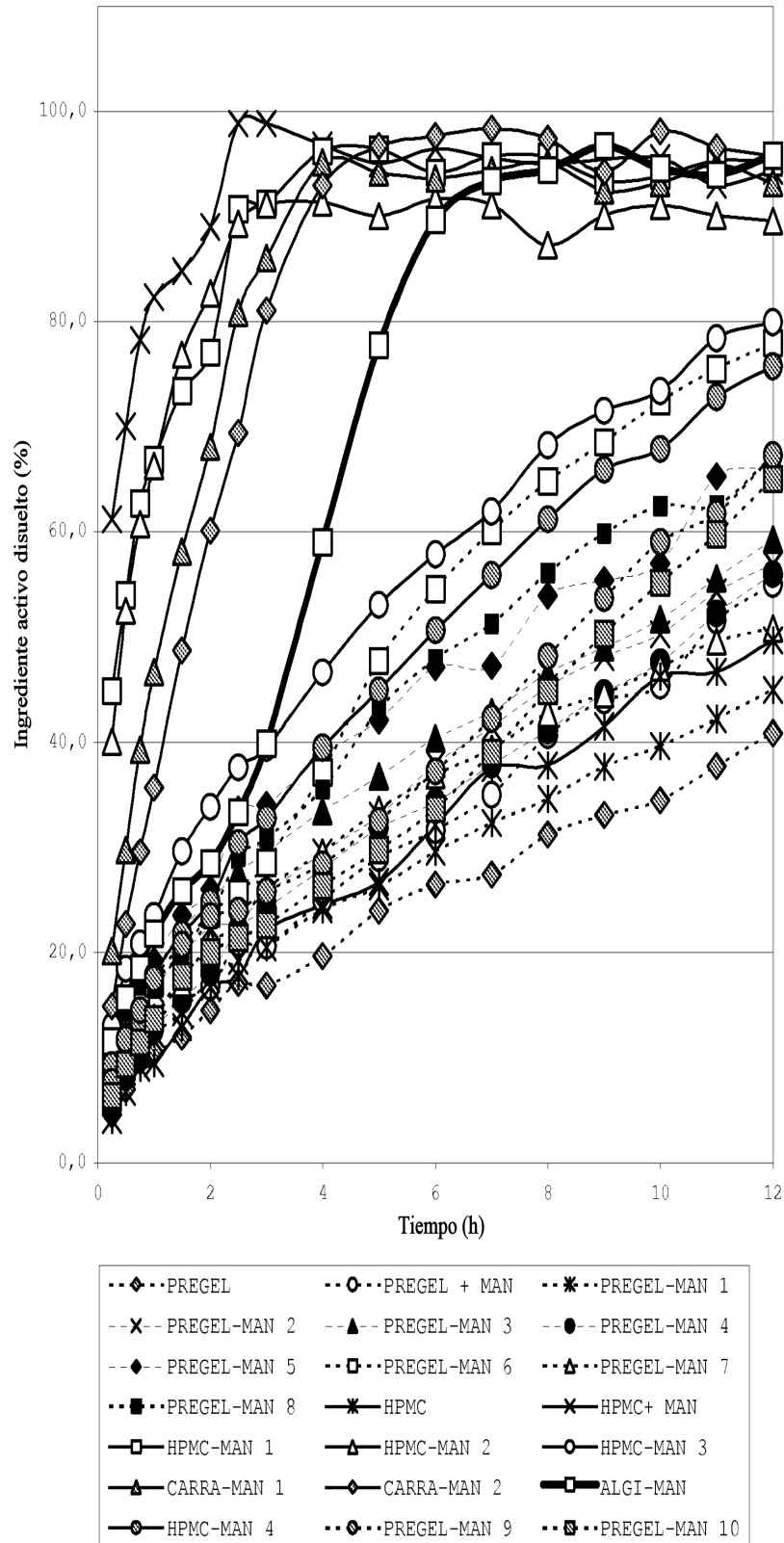
[Figura 4](#): PREGEL-MAN 1 (aumento: 680 veces)

[Figura 5](#): PREGEL-MAN 5 (aumento: 680 veces)

REIVINDICACIONES

1. Un polvo de polisacárido soluble en frío y de poliol, teniendo las partículas de dicho polvo una forma irregular sustancialmente no esférica, teniendo el polisacárido y el poliol enlaces físicos entre sí, estando el polisacárido en forma particulada y el poliol predominantemente en forma cristalina seleccionado del grupo que consiste en manitol, sorbitol, isomaltita y mezclas de los mismos.
2. El polvo de la reivindicación 1, **caracterizado por que** la relación entre poliol/polisacárido está entre 95/5 y 30/70, preferentemente entre 90/10 y 40/60 y aún más preferentemente entre 85/15 y 50/50.
3. El polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por que** el polisacárido se selecciona del grupo que consiste en almidones y féculas pregelatinizados, derivados de celulosa químicamente modificados, hemicelulosas, polisacáridos derivados de plantas, polisacáridos derivados de algas o de microorganismos, los derivados de estos polisacáridos y mezclas de los mismos.
4. El polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el polisacárido se selecciona del grupo que consiste en hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidones pregelatinizados nativos o químicamente modificados, féculas pregelatinizadas nativas o modificadas químicamente, agar-agar, carrageninas, alginatos y sales de los mismos, goma de xantano, pululano, los derivados de estos polisacáridos y mezclas de los mismos.
5. El polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** dicho polvo tiene un tamaño de partícula D_{4,3} de entre 50 y 500 μm , preferiblemente entre 80 y 300 μm y aún más preferiblemente entre 100 y 250 μm .
6. El polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** dicho polvo tiene una viscosidad en agua, evaluada de acuerdo con una prueba A, de entre 100 $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ y 10000 $\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1}$, preferiblemente entre 200 $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ y 5000 $\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1}$ e incluso aún más preferentemente entre 400 $\text{mPa}\cdot\text{s}^{-1}$ y 1000 $\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1}$.
7. El polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** dicho polvo tiene un tiempo de flujo, determinado de acuerdo con una prueba B, de entre 3 y 15 segundos, preferiblemente entre 4 y 12 segundos y aún más preferentemente entre 5 y 10 segundos.
8. El polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** dicho polvo tiene una compresibilidad, determinada de acuerdo con una prueba C, de entre 5% y 45%, preferiblemente entre 10% y 40% y aún más preferentemente entre 12% y 35%.
9. El polvo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** dicho polvo permite obtener, de acuerdo con una prueba D, comprimidos con una dureza de 100 ± 10 N a una fuerza de compresión de entre 5 y 50 kN, preferiblemente entre 8 y 40 kN, aún más preferentemente entre 10 y 25 kN y aún más preferentemente entre 9 y 25 kN.
10. Un método de preparación de un polvo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 **caracterizado por que** comprende una etapa de texturizado que emplea de forma simultánea al menos:
 - una pulverización de un jarabe de poliol sobre un polisacárido soluble en frío en forma particulada, y
 - un secado de dicho jarabe de poliol.
11. El método de la reivindicación 10, **caracterizado por que** la etapa de texturizado también comprende reciclar una fracción de polvo.
12. El método de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, **caracterizado por que** la etapa de texturizado se lleva a cabo en una torre de secado por pulverización.
13. El método de las reivindicaciones 10 u 11, **caracterizado por que** la etapa de texturizado se lleva a cabo en un granulador de lecho de aire fluidizado.

Figura 1 - Perfil de disolución de teofilina



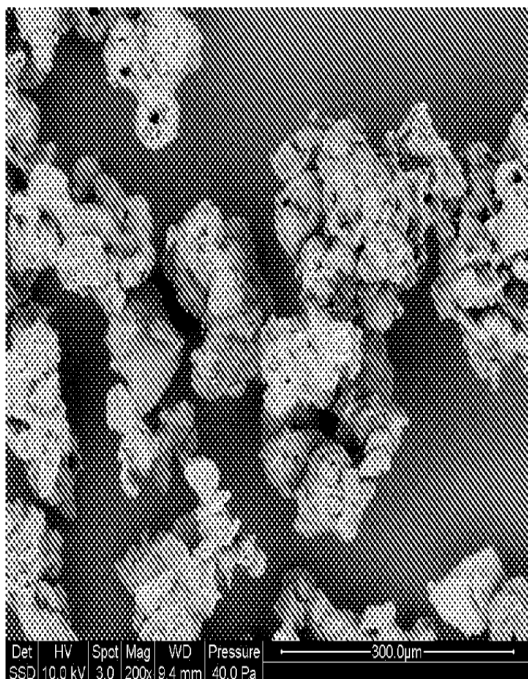


Figura 2

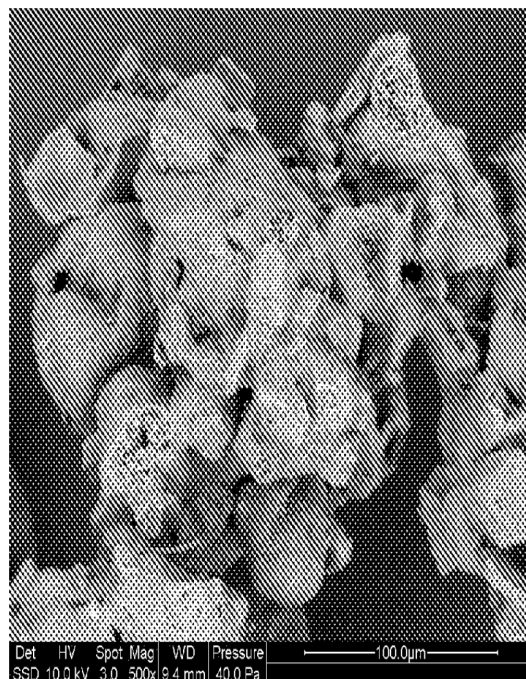


Figura 3

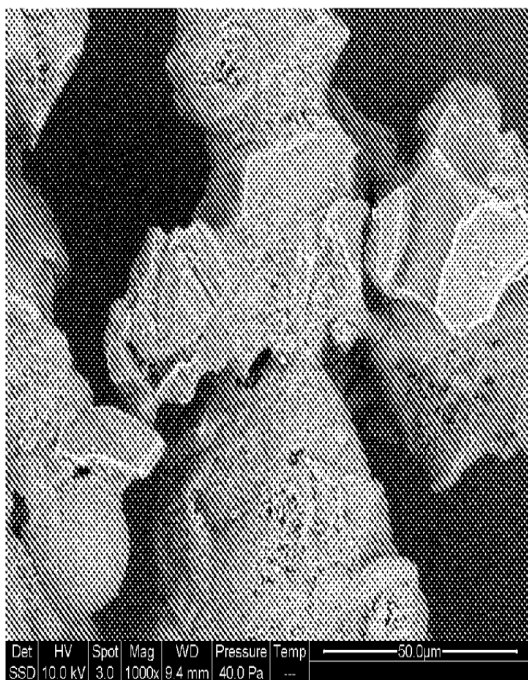


Figura 4

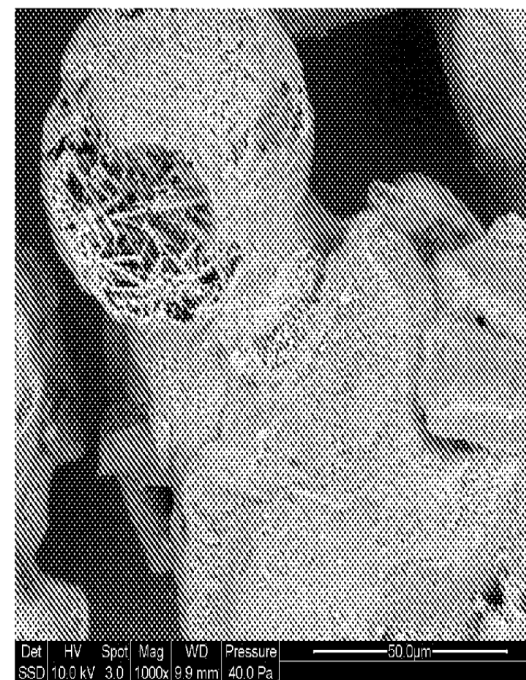


Figura 5