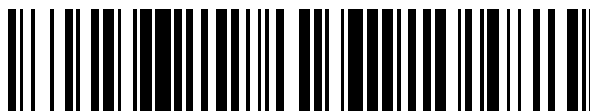


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 578**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2009** **PCT/FR2009/051293**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2010** **WO10001063**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2009** **E 09772745 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019** **EP 2293780**

54 Título: **Manitol bucodispersable**

30 Prioridad:

04.07.2008 FR 0854584

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2020

73 Titular/es:

ROQUETTE FRÈRES (100.0%)
62136 Lestrem, FR

72 Inventor/es:

BOIT, BAPTISTE;
LEFEVRE, PHILIPPE y
PASSE, DAMIEN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 763 578 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

Manitol bucodispersable

La presente invención tiene por objeto un coaglomerado de manitol de fina granulometría y almidón granular bucodispersable, así como el procedimiento que permite obtener este coaglomerado.

5 La industria farmacéutica es consumidora de tonelajes importantes de almidón y manitol. Estos se utilizan particularmente como excipientes en las formas secas como son por ejemplo los polvos de llenado de las cápsulas, los polvos para bolsitas para dispersar o para disolver extemporáneamente en agua, las formas sólidas orales y los comprimidos.

10 El último decenio ha visto la generalización de formulaciones farmacéuticas nómadas, medicamentos que se pueden llevar de forma permanente y consumir en cualquier lugar.

Estas formulaciones farmacéuticas nómadas existen más particularmente en forma bucodispersable o en disolución rápida y tienen la particularidad de disolverse, fundirse o desintegrarse en la boca en unos segundos sin agua y masticación.

15 Las mismas se fabrican clásicamente según diferentes tecnologías a partir de diferentes composiciones y se comercializan principalmente en forma de comprimidos, en forma liofilizada y más recientemente en forma de película (llamada « strip »).

Entre las diferentes tecnologías, se encuentran principalmente:

- la liofilización
- el moldeado (compresión – moldeado en caliente – procedimiento denominado « flash-heat »),
- 20 - la compresión directa
- la sublimación

Estas formulaciones han evolucionado mucho estos últimos años pues los fabricantes de formas bucodispersables buscan constantemente mejorar el sabor, la sensación organoléptica, el tiempo de desintegración en la boca, la disolución, la estabilidad, la dureza, la desmenuzabilidad...

25 Estas modificaciones son sin embargo principalmente aportadas mediante el agregado de ingredientes múltiples:

- mediante adición de ingredientes a base de azúcares y polioles (excipientes de compresión directa, edulcorantes, agentes de carga),
- por adición de agentes que tienen un gran poder desintegrante, denominados corrientemente « agentes super desintegrantes » y/o mediante adición de agentes efervescentes,
- 30 - mediante adición de agentes tensioactivos y/o activadores de la salivación.

En el ámbito de los comprimidos bucodispersables, los caracteres más importantes para la evaluación de los excipientes en forma de polvo y la formulación procedente de la mezcla de estos polvos, son:

- el comportamiento a la fluidez en los aparatos de fabricación: alimentación regular de la cámara de compresión (es decir la matriz) a partir de la tolva,
- 35 - la resistencia a la abrasión (o no-desmenuzabilidad) y
- la cohesión después del compactado de las partículas que condiciona la dureza de los comprimidos.

Los comprimidos producidos deben ser sin embargo lo suficientemente duros para resistir a la rotura pero al mismo tiempo tener buenas propiedades de desintegración.

40 Entre los excipientes más corrientemente encontrados para la preparación de comprimidos bucodispersables, se pueden citar particularmente:

- el manitol, el sorbitol, el eritritol, el maltitol, el isomalta y el palatinol,
- la celulosa, el almidón,
- la lactosa, la sacarosa, la glucosa, la fructosa, la maltosa, la trehalosa y la palatinosa.

45 La celulosa microcristalina cumple todas las condiciones esperadas de un excipiente de compresión directa, pero sigue siendo difícil de producir y relativamente costosa.

La misma presenta además el inconveniente de provocar una disminución de la dureza de los comprimidos como consecuencia de una nueva toma de agua en el transcurso del almacenado. Además, la misma proporciona una sensación muy desagradable en la boca, sensación de ahogo unido a un secado demasiado rápido de las mucosas.

- 5 El almidón presenta buenas propiedades desintegrantes debido a su poder de hinchamiento con el agua, pero contrariamente a los super desintegrantes, debe para ello ser incorporado en cantidad elevada, generalmente superior al 15% de la formulación final.

El almidón puede igualmente servir de diluyente e incluso, a baja concentración, de agente que favorece la fluidez, incluso de ligante cuando se le somete a una cocción previa.

- 10 Por el contrario, presenta debido al pequeño tamaño de sus partículas y de su baja densidad, el inconveniente de no fluir. La elasticidad importante de sus gránulos le confiere una pobre comprimibilidad que no permite la fabricación de comprimidos de dureza satisfactoria.

La lactosa es un diluyente muy empleado en la tecnología de los comprimidos. Se presenta en dos formas principales: cristalizada o atomizada.

Con el fin de mejorar sus propiedades en compresión, la lactosa ha sido modificada por atomización y aglomeración.

- 15 La lactosa atomizada es altamente compresible, y la esfericidad de sus partículas le confiere propiedades de fluidez satisfactorias, pero es menos estable y su tiempo de conservación es más corto que el de la lactosa cristalizada.

Además no presenta propiedades desintegrantes.

Los comprimidos fabricados a partir de lactosa atomizada desarrollan en el almacenado una coloración amarillenta más intensa que la desarrollada por la lactosa cristalizada monohidratada.

- 20 La lactosa aglomerada es un polvo estable que fluye bien, pero que es menos compresible que la lactosa atomizada.

La comprimibilidad de la lactosa sigue siendo insuficiente y ha podido mejorarse añadiéndola un excipiente ligante o diluyente que presenta una comprimibilidad mejor como una celulosa microcristalina.

- 25 Las celulosas microcristalinas tienen sin embargo los inconvenientes de un precio de coste elevado, de una sensación muy desagradable en la boca (como ya se ha mencionado más arriba) y el de una reducción de la dureza de los comprimidos formados como consecuencia de una toma de humedad.

La Sociedad Solicitante ha propuesto en cuanto a la misma en su patente EP 1.175.899 una composición de gránulos de almidón y lactosa, que presenta una desmenuzabilidad reducida, una fluidez que proporciona rendimiento, una buena comprimibilidad y propiedades desintegrantes satisfactorias, siendo poco higroscópica.

- 30 Para obtener tales gránulos, la Sociedad Solicitante había observado que convenía utilizar una mezcla de lactosa y de almidón granular y modificar sus características físicas utilizando un procedimiento apropiado de tal forma que se obtenga simultáneamente una desmenuzabilidad moderada, una comprimibilidad satisfactoria, una fluidez que proporciona rendimiento, manteniendo las propiedades desintegrantes.

- 35 En el ámbito de la utilización de los polioles, en lo que respecta al ámbito por el cual se interesa específicamente en la presente invención, a saber los excipientes farmacéuticos y los edulcorantes másicos utilizados en la industria alimentaria, ninguna solución satisfactoria ha sido aún realmente propuesta.

Varios polioles pulverulentos son de uso corriente. Se trata del sorbitol, del xilitol pero sobre todo del manitol.

En efecto el manitol, debido a la baja higroscopicidad de su forma cristalina, podría constituir un excelente excipiente, particularmente para su estabilidad respecto a los agentes activos.

- 40 El manitol es entre los excipientes solubles, el que confiere la mayor estabilidad a las formas sólidas medicamentosas, por su muy grande inercia química respecto a los principios activos y su ausencia de absorción de agua.

Desafortunadamente, el producto obtenido por cristalización en agua a partir de una solución sobresaturada, presenta siempre una friabilidad excesiva.

- 45 Además, las propiedades de fluidez ya mediocres del manitol cristalizado en agua debido a la estructura ortorrómbica de sus cristales, se vuelven particularmente malas cuando este incluye finas partículas.

Esto perjudica en particular al llenado y al vaciado de las tolvas y canales de alimentación de los dispositivos utilizados.

Numerosas soluciones han sido propuestas para tratar de remediar estas dificultades, pero sin obtener sin embargo una completa satisfacción.

El artículo "Mannitol", Industrial and Engineering Chemistry Research, vol. 49 nº 12, p 5854-5862 precisa que la forma gamma del manitol es la forma más estable termodinámicamente.

En el ámbito de la fabricación de compuestos bucodispersables por atomización o por compresión directa, se pueden citar por ejemplo:

- 5 - la solicitud de patente internacional WO 98/52541 que describe comprimidos de mascar de disolución rápida fabricados a partir de gránulos de baja densidad obtenidos bien sea por atomización, o por compactado de ingredientes de baja densidad tales como glúcidos hidrosolubles (tal como el manitol), pero necesita la adición de sales de metales alcalinotérreos (carbonato de calcio, de magnesio entre otros),
- 10 - la patente EP 743.850, que utiliza la técnica de atomización para producir comprimidos de disolución rápida.

Pero estos comprimidos son producidos por atomización de una mezcla de gelatina hidrolizada, de gelatina no hidrolizada, de manitol como agente de carga (60 a 96%), un polvo poroso de partículas que sirve de matriz de soporte de partículas para uno o varios agentes activos farmacéuticos.

- 15 Además de la utilización de gelatina, otros ingredientes pueden ser añadidos tales como agentes desintegrantes,
 - la solicitud de patente internacional WO 93/01805 que cubre comprimidos multi-particulares que se desintegran en menos de 60 segundos comprenden una sustancia activa, pero que debe comprender al menos un agente super desintegrante (Carboximetilcelulosa o Polivinilpirrolidona reticuladas) y al menos un agente hinchante (almidón, almidón modificado o celulosa microcristalina) y eventualmente un azúcar de compresión directa.

- 20 La sustancia activa es multi-particular y se presenta en forma de microcristales revestidos o de microgránulos revestidos.

- la solicitud de patente internacional WO 02/69934, que describe una preparación de desintegración rápida preparada a partir de la mezcla de un agente activo y de un polvo pulverulento (manitol, xilitol, sorbitol, eritritol) cuyas partículas tienen un diámetro medio comprendido entre 5 y 150 µm.

- 25 El polvo pulverulento se prepara por atomización pero debe contener igualmente un agente super desintegrante.
 - la solicitud de patente WO 00/47233 que cubre una preparación para comprimidos que comprenden la mezcla física de un principio activo, un almidón, un excipiente soluble en agua seleccionado entre el manitol y la lactosa, a los cuales es preciso no obstante añadir uno o varios lubricantes seleccionados entre el estearato de magnesio, el estearato de calcio, estearilfumarato de sodio y el anhídrido silícico ligero.

- 30 - la solicitud de patente internacional WO 03/51338 que se refiere a comprimidos bucodispersables preparados por compresión directa que se desintegran en menos de 60 segundos. Pero se trata de un co-atomizado o de un co-granulado de manitol y de sorbitol con ingredientes tales como un agente activo y un super desintegrante.

- la solicitud de patente internacional WO 03/103629 que describe comprimidos que se desintegran en menos de 30 segundos que comprenden junto con el manitol atomizado, un principio activo, celulosa microcristalina como super desintegrante, pero también croscarmelosa sódica (como agente absorbente insoluble) y un agente lubricante.

- 35 Los documentos US 2004/180085, WO 2006/085497, JP 2000 273039 y US 6,544,552 y EP 1 022 021 describen unas composiciones a disolución rápida. Algunos de estos documentos describen unos procedimientos de granulación que incluyen a veces el manitol y el almidón. Sin embargo, ninguno de estos documentos se interesa a la forma cristalina del manitol o al diámetro de los gránulos obtenidos. En realidad, en estos documentos, la granulación se ve sólo como un simple medio de mezcla de los compuestos entre sí. Finalmente, estas composiciones comprenden todas obligatoriamente, unos agentes desintegrantes y/o unos ligantes, tales como la crospovidona o la croscarmelosa. Es también el caso de las composiciones divulgadas en los documentos EP 2133096 y US2003/114717.
- 40

- 45 En las solicitudes de patente anteriores, resulta que el manitol, que es el excipiente indispensable para evitar las recuperaciones de agua de los comprimidos y la inestabilidad que con ello se produce, debe a menudo ser incorporado con super desintegrantes que son por el contrario excipientes extremadamente ávidos de agua, lo cual conduce así a lo contrario de lo que se está buscando.

- 50 La invención tiene por consiguiente por objeto remediar estos inconvenientes y la Sociedad Solicitante ha tenido el mérito de encontrar, tras numerosos trabajos, que este fin podía ser logrado una vez que se utilizasen coaglomerados a base de almidón granular y de manitol de fina granulometría.

Por almidón granular, se entienden los almidones naturales de cualquier origen, naturales o híbridos, de tipo granular, y todos los almidones modificados químicamente que hayan mantenido una forma granular.

Se utilizará de preferencia un almidón de maíz blanco tal como el comercializado por la Sociedad Solicitante bajo la denominación « almidón extra-blanco » que permite obtener gránulos con una blancura completamente satisfactoria.

Por manitol de fina granulometría, se entiende un manitol cristalizado en agua cuyo diámetro medio volumico láser D4,3 está comprendido entre 1 y 200 μm .

- 5 De preferencia, el diámetro medio está comprendido entre 5 y 100 μm , más preferentemente aún comprendido entre 20 y 50 μm .

- 10 La invención tiene por lo tanto como objeto unos conglomerados constituidos de manitol de forma beta, cuyo diámetro medio en volumen láser D4,3 está comprendido entre 1 y 200 μm , y almidón granular, estando la proporción manitol/almidón comprendida entre 90/10 y 50/50 y presentando los conglomerados un diámetro medio en volumen láser D4,3 comprendido entre 60 y 500 μm .

Estos coaglomerados constituidos de manitol, cuyo diámetro medio volumico láser D4,3 se encuentra comprendido entre 1 y 200 μm , y almidón granular pueden permitir la preparación, por compresión directa, de comprimidos bucodispersables que presentan notables propiedades tanto en términos de dureza como de comportamiento para desintegrarse rápidamente en la boca.

- 15 En el sentido de la invención, se entiende por « comprimidos bucodispersables », comprimidos que cuando se colocan en la boca, se disgregan totalmente en menos de 1 minuto 30 segundos.

La invención tiene así por objeto la utilización de estos coaglomerados a la vez como agente ligante y como agente desintegrante para la preparación de comprimidos bucodispersables.

- 20 La invención tiene por último por objeto comprimidos bucodispersables, caracterizados porque el agente ligante y desintegrante está constituido por estos coaglomerados constituidos de manitol, cuyo diámetro medio volumico láser D4,3 está comprendido entre 1 y 200 μm , y almidón granular.

- 25 Estos coaglomerados constituidos de manitol, cuyo diámetro medio volumico láser D4,3 está comprendido entre 1 y 200 μm , y almidón granular pueden presentar un comportamiento en la disgregación determinado según un ensayo A tal que el tiempo de relajación medido esté comprendido entre 30 y 100 segundos y la fuerza de hinchamiento esté comprendida entre 0,8 y 3 N.

Este ensayo A consiste en fabricar a partir de los coaglomerados conformes a la invención comprimidos con un diámetro de 16 mm y un espesor de 4 mm.

- 30 Para este ensayo A, se mezcla un 98% de coaglomerados según la invención y 2% de estearato de magnesio durante 5 minutos utilizando un mezclador epicicloidial TURBULA T2C (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, CH-4005 Basel).

La mezcla se comprime en una prensa alternativa instrumentada, FETTE EXACTA 21 (FETTE GMBH, D621493 Schwarzenbek), equipada con punzones planos con un diámetro de 16 mm.

La prensa se ajusta con el fin de producir comprimidos de 1 g (es decir de 1000 mg + / - 20 mg) y con una dureza comprendida entre 100 N y 110 N.

- 35 El comprimido se coloca seguidamente en un receptáculo hueco con diámetro interno de 24 mm.

Una fuerza inicial de 3 N se aplica sobre el comprimido por medio del punzón cilíndrico con un diámetro de 5 mm de una máquina universal de tracción-compresión INSTRON 4502 (Usa, Canton-MA).

2 ml de agua de manantial a la temperatura de 20° C se llevaron al fondo del receptáculo que soporta el comprimido, en contacto con dicho comprimido, con la ayuda de una pipeta de precisión.

- 40 La evolución de la fuerza aplicada es continuada durante 200 segundos.

Los dos parámetros más particularmente determinados son los siguientes:

- el tiempo de relajación (expresado en segundos) = disgregación del comprimido, corresponde al tiempo necesario para que la fuerza inicial de 3 N caiga la mitad,
 - el hinchamiento (expresado en N), caracterizado por el aumento inmediato de la fuerza inicial unida a una toma de volumen del comprimido en la introducción de agua, se calcula como la fuerza máxima alcanzada restada de la fuerza inicialmente aplicada.
- 45

Los valores representan la media calculada en 3 ensayos realizados para cada uno de los coaglomerados conformes a la invención sometidos a ensayo.

Los coágulos conformes a la invención presentan según este ensayo A un comportamiento en la disgregación tal que el tiempo de relajación medido se encuentre comprendido entre 30 y 100 segundos y la fuerza de hinchado se encuentre comprendida entre 0,8 y 3 N.

- 5 Los coágulos según la invención se caracterizan igualmente por una viscosidad, medida según un ensayo B, por un valor comprendido entre 2,0 y 10,0 mPa.s cuando se colocan en suspensión en agua a una concentración del 42,8% en peso.

El ensayo B consiste en seguir a una temperatura de 20°C la evolución de la viscosidad de suspensiones en agua de coágulos de manitol y almidón conformes a la invención, durante un tiempo de 15 minutos, por medio del reómetro PHYSICA MCR301 (ANTON PAAR).

- 10 Las suspensiones se prepararon a una concentración del 42,8% (15 g de coágulos de manitol y almidón en 20 g de agua desmineralizada).

Los coágulos conformes a la invención presentan según este ensayo B una viscosidad con un valor comprendido entre 2,0 y 10,0 mPa.s cuando se colocan en suspensión en agua a una concentración del 42,8% en peso.

- 15 Los coágulos según la invención se caracterizan por su comportamiento en compresión, determinado según un ensayo C.

El ensayo C consiste en medir la fuerza de compresión necesaria para realizar comprimidos con una dureza comprendida entre N y 110 N.

- 20 Para este ensayo C, se mezclaron un 98% de coágulos según la invención y un 2% de estearato de magnesio durante 5 minutos utilizando un mezclador epicicloidial TURBULA T2C (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, CH-4005 Basel).

La mezcla así obtenida se comprimió en una prensa alternativa instrumentada, FETTE EXACTA 21 (FETTE GMBH, D621493 Schwarzenbek), equipada con punzones planos con un diámetro de 16 mm.

- 25 La prensa se ajustó con el fin de producir comprimidos de 1 g (es decir 1000 mg + / - 20 mg) y una dureza comprendida entre 100 N y 110 N.

La dureza de los comprimidos se midió en un durómetro ERWEKA TBH30 GMD (ERWEKA GMBH D63150 Heusenstamm).

- 30 Los coágulos conformes a la invención presentan según este ensayo C un comportamiento en compresión tal que la fuerza de compresión necesaria para obtener los indicados comprimidos de dureza comprendida entre 100 N y 110N es inferior a 40 kN.

Los coágulos según la invención se caracterizan igualmente porque la relación manitol/almidón se encuentra comprendida entre 90/10 y 50/50.

- 35 Más allá del 90% de manitol o sin llegar al 50% de manitol, con relación al almidón contenido en los conglomerados, la Sociedad Solicitante ha observado que los indicados coágulos no presentaban propiedades desintegrantes satisfactorias.

De preferencia, se elegirá una relación de manitol y de almidón comprendida entre 80/20 y 65/35.

Los coágulos de manitol, cuyo diámetro medio volumétrico láser D4,3 está comprendido entre 1 y 200 µm y almidón granular según la invención se caracterizan porque el manitol tiene forma cristalina beta.

El manitol se comercializa bajo tres formas cristalinas: alfa, beta y delta.

- 40 La Sociedad Solicitante ha encontrado en efecto que los coágulos de manitol, cuyo diámetro medio volumétrico láser D4,3 está comprendido entre 1 y 200 µm, y almidón granular, cuando el manitol se presenta en una forma cristalina alfa o delta, se disgregan en un orden de cuatro veces más lentamente en la boca que los que contienen un manitol de forma cristalina beta.

- 45 La Sociedad Solicitante ha encontrado que el manitol de forma cristalina alfa o delta, puesto en presencia de una pequeña cantidad de agua, como es el caso en la cavidad bucal, se disolvía y luego se recrystalizaba en la forma beta.

Ahora bien, esta recrystalización es nefasta para el comportamiento en la desintegración buscada.

Los coágulos según la invención presentan un diámetro medio volumétrico láser D4,3 comprendido entre 60 y 500 µm, de preferencia comprendido entre 100 y 250 µm.

Los valores de distribución granulométrica se determinaron en un granulómetro de difracción LASER tipo LS 13-320 de la Sociedad BECKMAN-COULTER, equipado con su módulo de dispersión en polvo (vía seca), siguiendo el manual técnico y las especificaciones del constructor.

5 Las condiciones operativas de velocidad de tornillo bajo tolva y de intensidad de vibración del canal de dispersión se determinaron de forma que la concentración óptica se encuentre comprendida entre un 4% y un 12%, idealmente un 8%.

La gama de medición del granulómetro de difracción LASER tipo LS 13-320 es de 0,04 μm a 2.000 μm . Los resultados se calcularon en % volúmico, y expresaron en μm .

10 La curva de distribución granulométrica permitió igualmente determinar el valor del diámetro medio volúmico (media aritmética) D_{4,3}.

Los coágulos según la invención permiten realizar comprimidos que se desintegran en la boca, según un ensayo D, en menos de 60 segundos, de preferencia en menos de 40 segundos.

15 El ensayo D consiste en realizar con un grupo de personas entrenadas un ensayo de disgregación *in vivo*. El grupo está constituido por 5 personas. Cada persona bebió un vaso de agua de al menos 125 ml y luego espero 30 segundos antes de colocarse un comprimido en la lengua.

Durante todo el periodo de disgregación, la boca debe permanecer cerrada y solo realizar pequeños movimientos con la lengua.

20 El tiempo de disgregación corresponde al tiempo entre el momento en que el comprimido es colocado en la boca y el momento en que el comprimido no tiene ya cohesión, es decir, a lo sumo solo queda una suspensión de gránulos o de polvo en la boca.

Las 5 personas del grupo ensayaron tres veces cada comprimido. El valor retenido para este ensayo es la media de estos 15 tiempos de disgregación así medidos.

25 Según otro modo de realización de la invención, los coágulos comprenden manitol y almidón y pueden además contener cualquier aditivo apropiado mientras no perjudique a las propiedades buscadas de los gránulos finales, como particularmente aromas, colorantes, agentes estabilizantes, ligantes, lubricantes, conservantes.

Puede tratarse igualmente de principios activos farmacéuticos o fitosanitarios, de detergentes.

Los coágulos conformes a la invención

30 Los coágulos conformes a la invención con las características mencionadas anteriormente son susceptibles de ser obtenidos muy particularmente según un procedimiento que comprende una etapa de atomización de una suspensión de cristales de manitol y almidón.

Este fin no había sido logrado hasta entonces por medio de los procedimientos conocidos del experto en la materia, y aplicables a la vez al manitol y al almidón. Este último presenta en efecto el inconveniente, cuando se utilizan procedimientos térmicos en medio acuoso, de cocer y perder así su carácter granular y por consiguiente desintegrante.

35 De forma preferente, se puede proceder según las etapas siguientes:

a) preparar a una temperatura comprendida entre los 15 y los 25°C una suspensión de cristales de manitol y almidón granular en la cual:

- los cristales de manitol presentan un diámetro medio volúmico láser D_{4,3} comprendido entre 1 y 200 μm , de preferencia comprendido entre 5 y 100 μm , más preferentemente aún comprendido entre 20 y 50 μm ,

40 - la proporción manitol/almidón se encuentra comprendida entre 90/10 y 50/50, y de preferencia entre 80/20 y 65/35,

- la materia seca se encuentra comprendida entre 40 y 60% en peso seco,

b) mantener la indicada suspensión de cristales de manitol y almidón a la temperatura comprendida entre los 15 y los 25°C,

45 c) atomizar la indicada suspensión en una torre de atomización de tipo MSD equipada con una boquilla de atomización de alta presión con reciclado de las finas partículas en cabeza de la torre,

d) recuperar los coágulos de manitol y almidón así obtenidos.

La primera etapa consiste por consiguiente en preparar a una temperatura comprendida entre los 15 y los 25°C una suspensión de cristales de manitol y almidón en la cual:

- los cristales de manitol presentan un diámetro medio volúmico láser D4,3 comprendido entre 1 y 200 μm , de preferencia comprendido entre 5 y 100 μm , más preferentemente aún comprendido entre 20 y 50 μm .
- la proporción manitol/almidón se encuentra comprendida entre 90/10 y 50/50, y de preferencia entre 80/20 y 65/35,
- la materia seca está comprendida entre 40 y 60% en peso seco.

5 Resulta particularmente ventajoso, en el procedimiento conforme a la invención, disponer en la suspensión de manitol y almidón, de un contenido elevado en cristales de manitol.

Se selecciona utilizar un manitol cristalino de fina granulometría, es decir que presente un diámetro medio volúmico láser D4,3 comprendido entre 1 y 200 μm , de preferencia comprendido entre 5 y 100 μm , más preferentemente aún comprendido entre 20 y 50 μm , pues la Sociedad Solicitante ha encontrado que con cristales de manitol ortorrómbicos de tamaño superior a 200 μm , disminuían la homogeneidad de los coágulos y consecuentemente la cohesión de los comprimidos.

Por otro lado, un manitol cristalino de granulometría inferior a 1 μm no puede ser utilizado eficazmente para la preparación de los coágulos de manitol y almidón granular conformes a la invención.

15 El manitol al ser poco soluble en agua (concentración máxima de 18 g/l a 20°C), se elige entonces preparar a una temperatura comprendida entre los 15 y los 25°C (por ejemplo 20°C), una suspensión de manitol y almidón de una materia seca comprendida entre el 40 y el 60% (por ejemplo 50%).

El contenido en almidón es igualmente un parámetro importante, así como su relación respecto al manitol.

Se selecciona entonces una proporción de manitol/almidón comprendida entre 90/10 y 50/50, y de preferencia entre 80/20 y 65/35.

20 La segunda etapa consiste en mantener la indicada suspensión de cristales de manitol y almidón a la temperatura comprendida entre los 15 y los 25°C.

El mantenimiento a esta temperatura permite estabilizar el contenido de cristales de manitol en la suspensión.

Como se ejemplificará a continuación, excelentes resultados fueron obtenidos cuando aproximadamente un 65% del manitol se encuentra en forma de cristales.

25 La tercera etapa consiste entonces en atomizar la indicada suspensión en una torre de atomización de tipo MSD (es decir Multi Stage Dryer) equipada con una boquilla de atomización a presión elevada con reciclado de las finas partículas en la cabeza de la torre.

Como se ejemplificará a continuación la Sociedad Solicitante recomienda utilizar una torre de tipo MSD 20 comercializada por la Sociedad NIRO.

30 La boquilla de inyección es elegida con el fin de obtener una presión comprendida entre 20 y 50 bares, de preferencia del orden de 30 bares, para un caudal comprendido entre 100 y 150 l/h, de preferencia del orden de 120 l/h.

La temperatura de los aires de entrada se regula de la forma siguiente:

- 35 - para el aire de entrada río arriba de la cabeza de la torre: temperatura comprendida entre 150 y 180°C, de preferencia 155°C,
- para el lecho fluidizado estático: temperatura comprendida entre 50 y 120°, de preferencia 84°C,
- para el lecho fluidizado vibrado: temperatura del orden de los 20°C.

La temperatura de salida se encuentra entonces comprendida entre 55 y 80°C, de preferencia del orden de los 60°C.

Los coágulos según la invención son finalmente recuperados a la salida de la torre de atomización.

40 La invención se comprenderá mejor con la ayuda de los ejemplos que siguen, los cuales son ilustrativos y no limitativos.

Ejemplo 1: Preparación de coágulos según la invención

Se prepararon mediante atomización según la invención diferentes composiciones de coágulos consistentes en manitol y almidón en unas proporciones respectivamente de 90/10, 85/15, 80/20, 65/35 y 50/50.

45 Se utilizó manitol cristalizado de fina granulometría, comercializado por la Sociedad Solicitante bajo el nombre de Mannitol 35 que presenta un diámetro medio volúmico láser de aproximadamente 50 μm y almidón de maíz « extra-

blanco ».

Las condiciones operativas de fabricación de estos coáguleros se representan en la tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Coáguleros según la invención	Relación manitol/almidón	Materia seca (%)	Presión (bares)	Boquilla (SPRAYING SYSTEM tipo SK)	Temp. del aire arriba (°C)	Temp. del lecho fluidizado estático (°C)	Temp. del aire salida (°C)
« A »	90/10	50	20	52*21	170	84	75
« B »	85/15	52	25	52*21	175	84	70
« C »	80/20	55	30	52*21	155	84	60
« D »	65/35	55	25	52*21	160	84	60
« E »	50/50	57	25	52*21	160	84	65
Testigo manitol solo	100/0	45	20	52*21	175	84	75

- 5 Las características de los coáguleros de manitol y almidón según la invención se presentan en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Coáguleros según la invención	Granulometría láser (D4,3 µm)	Viscosidad al 42,8% de MS (mPa.s)	Tiempo de relajación (s)	Fuerza de hinchamiento (N)	Fuerza de compresión (KN)	Dureza (N)	Desintegración en la boca (s)
« A »	230	3,6	80	2,08	29,3	110	43
« B »	150	3,8	81	0,96	32,1	100	48
« C »	123	3,8	59	2,17	30,4	110	36
« D »	124	2,7	51	2,77	35,6	102	35
« E »	198	2,6	42	2,73	39,6	100	39
Testigo manitol solo	290	3,3	118	0,12	29,6	110	105

- 10 El comportamiento de los coáguleros de manitol según la invención es completamente satisfactorio en términos de:

- comportamiento en la disgregación y tiempo de desintegración en la boca que traducen el comportamiento del almidón granular en actuar como agente desintegrante eficaz;
- la viscosidad al 42,8% de MS, que traduce la homogeneidad de los coáguleros puestos de nuevo en suspensión, el almidón añadido que no modifica el comportamiento de la indicada suspensión;
- la fuerza de compresión y la dureza preservadas.

Los mejores resultados se obtienen para los coáguleros cuya proporción manitol/almidón se encuentra de preferencia comprendida entre 80/20 y 65/35.

Ejemplo 2: Preparación de coáguleros según la invención

Se prepararon por atomización según la invención tres coáguleros que consisten en manitol y en almidón en

una proporción de 80/20 con manitol cristalizado Mannitol 35 y tres almidones granulares diferentes, el almidón de maíz «Extra-blanco», la fécula de patata, y un almidón de maíz ceroso reticulado fosfato e hidroxipropilo estabilizado, comercializado por la Sociedad Solicitante bajo la denominación CLEARAM CR 20/10.

Las condiciones operativas de fabricación de estos coáguleros se representan en la tabla 3 siguiente.

5 Tabla 3

Coáguleros según la invención	Almidón incorporado	Materia seca (%)	Presión (bares)	Boquilla (SPRAYING SYSTEM tipo SK)	Temp. del aire río arriba (°C)	Temp. del lecho fluidizado estático (°C)	Temp. del aire de salida (°C)
« C »	Almidón de maíz Extra-blanco	55	30	52*21	155	84	60
« F »	Fécula de patata	51	25	52*21	160	84	63
« G »	CLEARAM CR 20 10	50	28	52*21	160	84	60

Las características de los coáguleros de manitol y almidón según la invención se presentan en la tabla 4 siguiente.

Tabla 4

Coáguleros según la invención	Granulometría láser (D4,3 µm)	Viscosidad al 42,8% de MS	Tiempo de relajación (s)	Fuerza de hinchamiento (N)	Fuerza de compresión (KN)	Dureza (N)	Desintegración en la boca (s)
« C »	123	3,8	59	2,17	30,4	110	36
« F »	142	2,7	93	2,73	37,6	109	57
« G »	182	2,6	97	1,26	28,5	108	59

10

El comportamiento de los coáguleros de manitol según la invención es completamente satisfactorio en términos de tiempo de desintegración en la boca. La invención se puede realizar con almidones naturales o modificados que hayan mantenido una forma granular.

Ejemplo 3: Preparación de coáguleros según la invención

15 Se prepararon por atomización según la invención tres coáguleros que consisten en manitol y en almidón en una proporción respectivamente de 80/20 con almidón de maíz « Extra-blanco » y tres polvos de manitol cristalizado con granulometrías diferentes, el Mannitol 25 y el Mannitol 35, comercializados por la Sociedad Solicitante y que presentan respectivamente un diámetro medio volumétrico láser de aproximadamente 25 µm y aproximadamente 50 µm y un polvo de manitol cristalizado de diámetro medio volumétrico láser D4,3 de aproximadamente 110 µm.

20 Las condiciones operativas de fabricación de estos coáguleros se representan en la tabla 5 siguiente.

Tabla 5

Coáguleros según la invención	Polvo de manitol	Materia seca (%)	Presión (bares)	Boquilla (SPRAYING SYSTEM tipo SK)	Temp. del aire río arriba (°C)	Temp. del lecho fluidizado estático (°C)	Temp. del aire de salida (°C)
-------------------------------	------------------	------------------	-----------------	------------------------------------	--------------------------------	--	-------------------------------

« C »	Maltitol 35	55	30	52*21	155	84	60
« H »	Maltitol 25	50	28	52*21	160	84	62
« I »	Manitol de diámetro medio láser D4,3 de 110 µm	52	30	52*21	155	84	60

Las características de los coágulados de manitol y de almidón según la invención se presentan en la tabla 6 siguiente.

Tabla 6

Coágulados según la invención	Granulometría láser (D4,3 µm)	Viscosidad al 42,8% de MS	Tiempo de relajación (s)	Fuerza de hinchamiento (KN)	Fuerza de compresión (N)	Dureza (N)	Desintegración en la boca (s)
« C »	123	3,8	59	2,17	30,4	110	36
« H »	99	3,9	53	2,40	30,7	105	30
« I »	150	2,4	61	1,39	32,5	104	38

5

El comportamiento de los coágulados de manitol según la invención es completamente satisfactorio en términos de tiempo de desintegración en la boca.

Ejemplo 4: Ejemplo comparativo

10 Los coágulados de manitol y almidón « C » del ejemplo 1 se compararon con los compuestos y mezclas siguientes:

- coágulado de lactosa y almidón preparado por la Sociedad Solicitante según las enseñanzas de su patente EP 1.175.899,

- manitol comercializado por la Sociedad Solicitante bajo la marca comercial PEARLITOL® 50C,

- mezcla física de PEARLITOL® 50C y almidón de maíz « extra-blanco » en la proporción de 80/20,

15 - coágulado de almidón y manitol en una proporción de 80/20 preparado por atomización de una suspensión al 32% de materia seca y calentada a 50°C con el fin de solubilizar totalmente el manitol presente « F ». Este coágulado es de forma cristalina alfa mayoritaria.

La Tabla 7 siguiente presenta los resultados obtenidos.

Tabla 7

	Granulometría láser (D4,3 µm)	Viscosidad al 42,8% de MS	Tiempo de relajación (s)	Fuerza de hinchamiento (N)	Fuerza de compresión (KN)	Dureza (N)	Desintegración en la boca (s)
Coágulado lactosa + almidón (85/15)	125	2,2	70	0,68	33,3	100	37

PEARLITOL® 50C	50	4,2	ND	ND	ND	ND	ND
Mezcla física Aproximada- PEARLITOL® mente 50C + almidón (80/20)	45	3	ND	ND	ND	ND	ND
« F »	120	208	180	0,54	25,2	108	122
« C »	123	3,8	59	2,17	30,4	111	36

Se ha mostrado imposible realizar comprimidos con el PEARLITOL® 50C solo o en mezcla con el almidón. El PEARLITOL® 50C y el almidón de maíz « extra-blanco » tienen una granulometría muy fina y por este motivo no presentan una fluidez libre. Por consiguiente les es imposible llenar la matriz, primera etapa de la obtención de un comprimido en una prensa de comprimir.

Ejemplo 5: Desarrollo por compresión directa y caracterización de comprimidos bucodispersables con principios activos

a) Formulación de los comprimidos bucodispersables por compresión directa.

El coaglomerado de manitol de fina granulometría y almidón natural se utilizó como agente ligante, agente diluyente y agente desintegrante. El estearato de magnesio vegetal (Barlôcher) se utilizó como agente lubricante. La composición de cada comprimido se describe en la tabla 8 siguiente.

Tabla 8: formulación de los comprimidos bucodispersables con principios activos.

	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
Coaglomerado de manitol/almidón natural	94,6%	74,6%	97,4%
Hidroclorotiazida	5,0%		
Acido ascórbico cristalizado Roche		25,0%	
Fluoruro de sodio			2,2%
Estearato de magnesio vegetal	0,4%	0,4%	0,4%
Total	100%	100%	100%

El coaglomerado y la molécula activa se mezclaron durante 5 minutos utilizando un mezclador epicicloidal TURBULA T2C (Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, CH-4005 Basel). El lubricante se añadió a esta mezcla. La fórmula se mezcló 5 minutos en el mezclador epicicloidal.

La mezcla se comprimió en una prensa alternativa instrumentada, KORSCH XP1 (KORSCH AG, Breitenbachstrasse 1, Germany), equipada con punzones planos de diámetro adaptado a la fórmula (tabla 9) con bordes biselados con una cadencia de 20 comprimidos por minuto.

Tabla 9: compresión en la prensa alternativa Korsch XP1.

	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3
Diámetro de punzones (mm)	13	16	7

b) Caracterización de los comprimidos bucodispersables

Los comprimidos formulados se evaluaron según los métodos de la farmacopea: peso (balanza de precisión *Erweka TBH 30N*), espesor (Micrómetro), dureza (Schleuniger), desmenuzabilidad (*Erweka*). El tiempo de disgregación en boca se determinó por la realización del ensayo E tal como se ha descrito en esta patente. Los resultados se resumen en la tabla 10 siguiente.

Tabla 10: características de los comprimidos bucodispersables formulados.

	Fórmula 1	Fórmula 2	Formula 3
Peso (mg $\pm$ diferencia-tipo)	505,4 $\pm$ 0,67	1020 $\pm$ 3,41	104,4 $\pm$ 0,19
Espesor (mm $\pm$ diferencia-tipo)	2,96 $\pm$ 0,007	3,74 $\pm$ 0,011	1,93 $\pm$ 0,01
Dureza (N $\pm$ diferencia-tipo)	77,4 $\pm$ 1,35	68,8 $\pm$ 6,99	82,8 $\pm$ 2,28
Desmenuzabilidad (%)	0,26	2,25	0,16
Tiempo de desintegración en la boca (s $\pm$ diferencia-tipo)	20 $\pm$ 5	28 $\pm$ 4	22 $\pm$ 2

5 Las fórmulas desarrolladas solo contienen tres ingredientes: el conglomerado de manitol/almidón, el agente activo, y el lubricante para la compresión. El coaglomerado según la invención permite por consiguiente formular rápida y fácilmente comprimidos bucodispersables, mientras que la formulación de estos se considera compleja. Además, estos comprimidos con agentes activos presentan los tres un tiempo de disgregación en la boca muy corto, inferior a treinta segundos, tal como es recomendado por las autoridades sanitarias.

REIVINDICACIONES

1. Conglomerados constituidos de
 - manitol de forma cristalina beta, cuyo diámetro medio en volumen láser D4,3 está comprendido entre 1 y 200 μm ,
 - y almidón granular,
- 5 estando la proporción manitol/almidón comprendida entre 90/10 y 50/50 y presentando los conglomerados un diámetro medio en volumen láser D4,3 comprendido entre 60 y 500 μm .
2. Coaglomerados según la reivindicación 1, caracterizados porque la proporción manitol/almidón se encuentra comprendida entre 80/20 y 65/35.
- 10 3. Coaglomerados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque el almidón es seleccionado entre el grupo formado por el almidón de maíz convencional, el almidón de maíz extra-blanco, la fécula de patata, tomado solo o en combinación.
4. Coaglomerados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizándose los indicados coaglomerados porque presentan un diámetro medio volúmico láser D4,3 comprendido entre 100 y 250 μm .
- 15 5. Procedimiento de preparación de coaglomerados de manitol, cuyo diámetro medio volúmico láser D4,3 se encuentra comprendido entre 1 y 200 μm y almidón granular según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque comprende una etapa de atomización de una suspensión de cristales de manitol y de almidón.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque comprende las etapas siguientes:
 - a) preparar a una temperatura comprendida entre los 15 y los 25°C una suspensión de cristales de manitol y almidón granular en la cual:
- 20 - los cristales de manitol presentan un diámetro medio volúmico láser D4,3 comprendido entre 1 y 200 μm , de preferencia comprendido entre 5 y 100 μm , más preferentemente aún comprendido entre 20 y 50 μm ,
- la proporción manitol/almidón se encuentra comprendida entre 90/10 y 50/50, y de preferencia entre 80/20 y 65/35,
- la materia seca se encuentra comprendida entre 40 y 60% en peso seco,
- 25 b) mantener la indicada suspensión de cristales de manitol y almidón a la temperatura comprendida entre los 15 y los 25°C,
- c) atomizar la indicada suspensión en una torre de atomización de tipo MSD equipada con una boquilla de atomización de alta presión con reciclado de las finas partículas en cabeza de la torre,
- d) recuperar los coaglomerados de manitol y de almidón así obtenidos.
- 30 7. Utilización de coaglomerados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como agentes ligantes y agentes desintegrantes para la preparación de comprimidos bucodispersables.
8. Utilización de los coaglomerados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o preparados según el procedimiento de una u otra de las reivindicaciones 5 y 6 en preparaciones bucodispersables destinadas a los ámbitos alimentarios, farmacéuticos, fitosanitarios y detergentes.
- 35 9. Comprimidos bucodispersables cuyos agentes ligantes y los agentes desintegrantes están constituidos por coaglomerados de manitol según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.