

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 795 824**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20

(2006.01)

A61K 9/48

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2010** **PCT/FR2010/050813**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010** **WO10125313**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2010** **E 10727061 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020** **EP 2424508**

54 Título: **Coaglomerados de manitol y almidón granular comprimibles y de flujo libre**

30 Prioridad:

30.04.2009 FR 0952894

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

24.11.2020

73 Titular/es:

ROQUETTE FRÈRES (100.0%)
62136 Lestrem, FR

72 Inventor/es:

BOIT, BAPTISTE;
FRANCOIS, ALAIN;
LEFEVRE, PHILIPPE y
PASSE, DAMIEN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 795 824 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

Coaglomerados de manitol y almidón granular comprimibles y de flujo libre

La presente invención tiene por objeto coaglomerados de manitol cristalino y almidón granular que presentan una compresibilidad notablemente alta, lo que los destina muy en particular a la preparación de comprimidos.

- 5 La invención también se refiere a coaglomerados de manitol cristalino y almidón granular que presentan una excelente capacidad de flujo, lo que también los destina al uso para el llenado de cápsulas.

La invención se refiere finalmente al procedimiento que permite obtener estos coaglomerados.

- 10 En el campo del uso de polioles, en lo que se refiere al campo en el que se interesará específicamente la presente invención, a saber, los excipientes farmacéuticos y edulcorantes de carga usados en la industria alimentaria, varios polioles pulverulentos son de uso común. Estos son el sorbitol, xilitol y especialmente el manitol.

La industria farmacéutica consume cantidades importantes de manitol. Este se usa en particular como excipiente en las formas secas que son por ejemplo polvos para el llenado de cápsulas, polvos para sobres que se dispersan o disuelven de forma extemporánea en agua, formas orales sólidas y comprimidos.

- 15 En efecto, el manitol, debido a su sabor y la muy baja higroscopicidad de su forma cristalina, constituye un excelente excipiente, en particular por su gran inercia química con respecto a los principios activos.

Desafortunadamente, el producto obtenido por cristalización en agua a partir de una disolución sobresaturada no es naturalmente compresible.

Para remediar esta situación, los expertos en la técnica conocen la adición de un aglutinante para aumentar su compresibilidad.

- 20 La patente US 3.145.146 describe, por ejemplo, un procedimiento que consiste en usar parafina, goma o un derivado de celulosa como aglutinante antes de la etapa de atomización que conduce a la preparación del polvo de manitol.

Sin embargo, esta solución técnica no es apreciada por el usuario.

Para la preparación de cápsulas, el experto en la técnica sabe que las mezclas que pueden servir para llenar las cápsulas deben poder ser adecuadas para el llenado automático, con el fin garantizar una dosificación uniforme.

- 25 No hace falta decir que para ciertas sustancias es necesario un trabajo de formulación galénica, con el fin de garantizar un llenado uniforme y preciso en máquinas a muy alta velocidad.

En particular, se deben vigilar los siguientes parámetros:

- forma y tamaño de las partículas,
- granulometría uniforme,
- 30 - homogeneidad de la mezcla,
- propiedad de flujo del polvo,
- nivel de humedad,
- buena aglomeración bajo presión.

- 35 Sin embargo, además de su no compresibilidad, hay que añadir otro inconveniente del manitol obtenido por cristalización en agua, que es que presenta propiedades de fluidez pobres debido a la estructura ortorrómbica de sus cristales, y especialmente debido a su friabilidad excesiva.

Esta friabilidad conduce a la formación de partículas finas que perjudican en particular a sus propiedades de flujo, en particular durante el llenado y vaciado de las tolvas y canales de alimentación de los dispositivos usados para fabricar comprimidos o para llenar cápsulas.

- 40 Por esto, el manitol cristalizado en agua no es en absoluto un excipiente de elección que se pueda usar para llenar las cápsulas.

Aquí todavía es necesario añadir un agente aglutinante.

- 45 En la patente US 3.145.146 la adición de un agente aglutinante no evita no obstante que al menos 50% de las partículas de polvo todavía tengan un tamaño inferior a 75 µm, lo que dista mucho de ser ideal para obtener un buen flujo.

En el campo de los comprimidos, el almidón se puede usar ventajosamente como aglutinante cuando se somete a una cocción previa, y también puede servir de diluyente.

Además, tiene buenas propiedades disgregantes debido a su hidrofilia en el agua cuando se usa en forma de gránulo.

Sin embargo, se debe incorporar en una cantidad elevada, en general superior a 15% de la formulación final.

- 5 Por otro lado, debido al pequeño tamaño de sus partículas y su baja densidad, presenta el inconveniente de no fluir.

La elasticidad importante de sus gránulos también le confiere también una mala compresibilidad, que no permite la fabricación de comprimidos de dureza satisfactoria.

- 10 Por lo tanto, un experto en la técnica no puede considerar asociar manitol y almidón granular con el fin de aprovechar las propiedades aglutinantes del almidón para proporcionar al manitol las propiedades de compresibilidad o fluidez de las que carece.

De hecho, si se ha usado la asociación de almidón y manitol, es más bien en el campo de la fabricación de comprimidos bucodispersables, donde se ha tratado principalmente de aprovechar las propiedades disgregantes y de dilución del almidón.

- 15 Por ejemplo, en la solicitud de patente WO 00/47233, se describe una preparación para comprimidos que comprende la mezcla física de un principio activo, un almidón, en particular con manitol. Sin embargo, se recomienda encarecidamente en esta solicitud de patente añadir a esta mezcla física uno o más lubricantes elegidos entre el estearato de magnesio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio y anhídrido de silicio ligero para facilitar el flujo de dichas mezclas en los equipos de fabricación de comprimidos.

- 20 En la solicitud de patente JP 09.077669, se describe una mezcla física que contiene manitol, almidón y vitamina C. Dicha mezcla física se seca por un procedimiento de atomización convencional, es decir, una atomización de tipo efecto simple sin reciclado de finos. El resultado es un polvo poco compresible y que presenta un flujo malo.

Por lo tanto, parece difícil proponer una solución única que permita conciliar a la vez las propiedades de compresibilidad y la capacidad de flujo de un polvo de manitol cristalino, y es ir en contra de un prejuicio técnico proponer una solución que consiste en usar un aglomerado de manitol y almidón granular.

- 25 Así es como incluso la compañía solicitante en su patente EP 1.138.661, lograba conferir a un manitol cristalino de granulometría fina una excelente capacidad de flujo, pero no conseguía atribuirle propiedades de compresibilidad.

El manitol pulverulento obtenido según dicha patente EP 1.138.661 se había ilustrado así en la formulación de un polvo de llenado de cápsulas, pero el llenado tuvo que simularse en un aparato especialmente diseñado para la experimentación.

- 30 Por lo tanto, la invención tiene como objetivo remediar estos inconvenientes y la compañía solicitante ha tenido el mérito de descubrir, después de numerosos trabajos, que este objetivo se podía lograr cuando se usan coágulos basados en almidón granular y manitol como se definen en la reivindicación 1.

Por almidón granular se entiende almidones nativos de todos los orígenes, naturales o híbridos, de tipo granular, y todos los almidones modificados químicamente que han mantenido una forma granular.

- 35 Preferiblemente se usará un almidón de maíz blanco como el comercializado por la compañía solicitante con la denominación "almidón extra blanco" que permite obtener gránulos de una blancura totalmente satisfactoria.

La invención también tiene por objeto coágulos de manitol cristalino y almidón granular, caracterizados porque permiten:

- 40 - la preparación por compresión directa, de comprimidos que presentan propiedades notables de dureza,
- el llenado de cápsulas para la preparación de las cuales no es necesario usar grandes cantidades de lubricante y agente de fluidez para facilitar el llenado y vaciado de las tolvas y canales de alimentación de los dispositivos usados.

Por lo tanto, la invención tiene por objeto el uso de coágulos de manitol cristalino y de almidón granular donde el almidón granular participa en la compresibilidad de dicho aglomerado y facilita la lubricación, todas propiedades del almidón granular que el experto en la técnica no espera encontrar.

- 45 La invención tiene finalmente por objeto:

- comprimidos
- cápsulas

que contienen coágulos de manitol cristalino y almidón granular donde el almidón granular actúa a la vez como agente aglutinante y como agente lubricante.

La invención tiene por objeto coágulos de manitol cristalino y almidón granular, caracterizados porque presentan:

- 5 - una compresibilidad, determinada según un ensayo A superior a 120 N, preferiblemente comprendida entre 200 y 450 N, y más preferiblemente todavía entre 220 y 400 N,
- una calificación de flujo, determinada según el ensayo B, comprendida entre 3 y 15 segundos, preferiblemente comprendida entre 4 y 8 segundos y más preferiblemente todavía comprendida entre 4 y 6 segundos y
- una relación de manitol/almidón comprendida entre 99,5/0,5 y 50/50, y preferiblemente entre 95/5 y 70/30.

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

El ensayo A consiste en medir la fuerza, expresada en Newtons, que es necesaria para producir el aplastamiento de un comprimido preparado usando una prensa alternativa de laboratorio de FROGERAIS AM comercializada por la compañía SVIAC (Francia) a partir de dicho coágulo lubricado con 1,2% de estearato de magnesio (lubricación
15 llevada a cabo por mezclado durante 5 minutos del coágulo y el estearato de magnesio en una mezcladora TURBULA T2C de WILLY A. BACHOFEN), expresando así la resistencia al aplastamiento del comprimido que es cilíndrico con caras convexas con un diámetro de 13 mm, un espesor de 6 mm y un peso de 0,734 g, es decir, una densidad aparente de 1,3 g/ml. Esta fuerza, que expresa la dureza del comprimido y, por consiguiente, la compresibilidad del polvo, se mide en un durómetro ERWEKA TBH 30 GMD. El valor dado en Newtons corresponde
20 a una media realizada sobre 10 mediciones.

Los coágulos según la invención tienen entonces una compresibilidad, determinada según un ensayo A superior a 120 N, preferiblemente entre 200 y 450 N.

Dado que el almidón tiene una mala compresibilidad, es sorprendente constatar que los llamados coágulos de manitol y almidón presentan una compresibilidad alta. Esto permite hacer comprimidos que conteniendo además
25 principios activos farmacéuticos, veterinarios o nutracéuticos, o productos alimenticios o excipientes, aromas, colorantes, conservarán una dureza suficiente para su posterior manipulación, ya sea por recubrimiento de película, acondicionamiento en blíster, en tubo, incluso a granel.

También se busca una compresibilidad importante para el llenado de cápsulas, en particular en máquina encapsuladoras industriales que usan los principios del compresor-dosificador o del disco dosificador.

- 30 Los coágulos según la invención también se caracterizan por su capacidad de flujo, determinada según un ensayo B.

El ensayo B consiste en determinar el tiempo necesario para que fluyan 100 g de polvo según el método de medición recomendado por la Farmacopea Europea (PE 5.0 volumen 1, 01/2005: 20916, párrafo 2.9.1.6; equipo según la figura 2.9.16.-2).

- 35 Los coágulos según la invención presentan entonces una puntuación de flujo, determinada según el ensayo B, comprendida entre 3 y 15 segundos, preferiblemente entre 4 y 8 segundos.

Los coágulos presentan un flujo libre excelente, mientras que el almidón granular no fluye libremente y las mezclas físicas de manitol y almidón no fluyen o fluyen muy poco.

- 40 Los coágulos según la invención presentan un diámetro volumétrico medio por láser D4,3 comprendido entre 60 y 500 µm, preferiblemente comprendido entre 100 y 250 µm.

Los valores de distribución granulométrica se determinan en un granulómetro de difracción LÁSER tipo LS 200 de la compañía BECKMAN-COULTER, equipado con su módulo de dispersión de polvo (vía seca), siguiendo el manual técnico y las especificaciones del fabricante.

- 45 Las condiciones de funcionamiento de la velocidad del tornillo bajo la tolva y la intensidad de vibración del canal de dispersión se determinan de modo que la concentración óptica esté comprendida entre 4% y 12%, convenientemente 8%.

El intervalo de medición del granulómetro de difracción láser tipo LS 200 es de 0,04 µm a 2.000 µm. Los resultados se calculan en % volumétrico y se expresan en µm.

- 50 La curva de distribución granulométrica permite determinar también el valor del diámetro medio volumétrico (media aritmética) D4,3.

En los comprimidos y cápsulas que contienen principios activos, la homogeneidad de la dosis en principios activos se obtiene optimizando el diámetro medio de los excipientes en relación con el diámetro medio de los principios activos, generalmente, sin que esto sea sistemático, acercando estos diámetros medios.

- 5 Los coáguleros según la invención dan acceso a diámetros medios que corresponden a la mayoría de los principios activos, desde 60 hasta 500 μm , tanto para la formación de comprimidos como para el llenado de cápsulas.

Los coáguleros según la invención también se caracterizan porque la relación manitol/almidón está comprendida entre 99,5/0,5 y 50/50, y preferiblemente entre 95/5 y 70/30.

Por encima de 99,5% de manitol o por debajo de 50% de manitol, la compañía solicitante ha constatado que dichos coáguleros no tienen propiedades de compresibilidad o flujo satisfactorias.

- 10 Preferiblemente, se elige una relación de manitol y almidón comprendida entre 95/5 y 70/30.

Según otra realización de la invención, los coáguleros comprenden manitol y almidón y además pueden contener cualquier aditivo adecuado siempre que no perjudique las propiedades buscadas de los gránulos finales, como en particular aromas, colorantes, agentes estabilizantes, aglutinantes, lubricantes, conservantes.

También puede ser principios activos farmacéuticos o fitosanitarios, detergentes.

- 15 Los coáguleros de acuerdo con la invención presentan:

- una densidad aireada comprendida entre 0,400 y 0,750 g/ml, preferiblemente comprendida entre 0,450 y 0,650 g/ml, y

- una densidad compactada comprendida entre 0,500 y 0,850 g/ml, preferiblemente comprendida entre 0,550 y 0,750 g/ml.

- 20 Las densidades aireadas y compactadas de los coáguleros de acuerdo con la invención son las densidades aparentes aireadas y compactadas determinadas según el método de medición recomendado por la Farmacopea Europea (PE 5.1 volumen 1, 01/2005: 20915 párrafo 2-9-15; equipo según la figura 2-9-15-1), obteniéndose la densidad aparente compactada después de 1.250 compactaciones.

- 25 Para disminuir el volumen de los comprimidos y cápsulas para tragar, y por lo tanto mejorar la observancia de la medicación de los pacientes, se buscan densidades compactadas altas.

Sin embargo, una homogeneidad de la mezcla entre el coágulero y el polvo de principios activos a menudo requiere una similitud en las densidades aireadas. Por lo tanto, es necesario que el coágulero sea más o menos denso dependiendo del principio activo que se incorpora.

- 30 Los coáguleros según la invención pueden presentar densidades en un amplio intervalo que es adecuado para la mayoría de los casos.

Los coáguleros de manitol cristalino y almidón granular según la invención finalmente se caracterizan porque el manitol se presenta a la vez en las formas cristalinas alfa y beta.

El manitol se vende convencionalmente en tres formas cristalinas: alfa, beta y delta, siendo la forma beta la más habitualmente usada debido a una mayor estabilidad.

- 35 De hecho, se sabe en general que el manitol en la forma cristalina alfa o delta, puesto en presencia de una pequeña cantidad de agua, era inestable, porque se disolvía y después recrystalizaba en forma beta.

Por lo tanto, la compañía solicitante estaba en contra de un prejuicio técnico que considera que debería preferirse la forma beta cristalina a la forma alfa, en particular en aplicaciones donde el riesgo de una recrystalización de la forma alfa a la forma beta es perjudicial, por ejemplo, por la capacidad de disgregación en la boca de los comprimidos que la contienen, o para tratar de optimizar las propiedades de compresibilidad, o la capacidad de flujo del manitol.

- 40

La determinación de la coexistencia de las dos formas cristalinas alfa y beta del manitol se puede llevar a cabo convencionalmente por cualquier método conocido asimismo para un experto en la técnica, es decir, por espectrometría infrarroja o por difracción de rayos X.

- 45 Por espectrometría infrarroja, el método comúnmente usado se llama formación de pastilla con bromuro potásico. Las dos formas cristalinas del manitol presentan entonces un perfil diferente.

Localmente, las diferencias son más o menos marcadas; la zona espectral estudiada se localiza así entre 2850 y 3050 cm^{-1} ; la forma alfa se caracteriza por la presencia de una banda de adsorción alrededor de 2885 cm^{-1} , la forma beta se caracteriza por las de alrededor de 2985 y 2900 cm^{-1} .

Las mezclas de estas dos formas mostrarán diferencias más o menos pronunciadas según las proporciones de las dos formas y el área espectral estudiada.

Gracias a las mediciones realizadas en mezclas de referencias de formas de cristal alfa y beta, es relativamente fácil cuantificar las proporciones de formas cristalinas en los coágulos de manitol cristalino y de almidón granular según la invención, como se ilustrará a continuación.

Estos valores se pueden confirmar por espectrometría de difracción de rayos X.

El experto en la técnica sabe en efecto que la cuantificación relativa es posible por la relación de intensidades de las líneas de difracción: la altura de la línea a $27^{\circ}2$ que corresponde a la forma cristalina beta con respecto a la altura de la línea a $20^{\circ}1$ que corresponde a la forma alfa.

- 10 Una mezcla que presenta, por ejemplo, 25% de forma cristalina alfa y 75% de forma cristalina beta da una relación de alturas de las líneas de 21, mientras que una mezcla al 50% da un valor de relación de las líneas de 5.

Los coágulos de acuerdo con la invención que tienen las características mencionadas anteriormente se pueden obtener muy particularmente según un procedimiento que comprende una etapa de atomización o de granulación de una mezcla de manitol y almidón.

- 15 Este objetivo no se había logrado hasta entonces mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica, y aplicables tanto al manitol como al almidón. Este último presenta, en efecto, el inconveniente, cuando se usa procedimientos térmicos en un medio acuoso, de cocer y perder así su carácter granular.

- 20 En una primera realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, los coágulos de manitol cristalino y almidón se preparan por atomización o por granulación de una mezcla de una disolución de manitol y almidón, poniendo en suspensión el almidón en la disolución de manitol.

En una segunda realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, los coágulos de manitol cristalino y almidón se preparan por atomización o por granulación de una mezcla de una disolución de manitol y almidón seco, incorporándose el almidón en forma seca en la torre de atomización o durante la etapa de granulación.

Según un primer modo preferido, se puede proceder según las siguientes etapas:

- 25 a) preparar a una temperatura comprendida entre 45 y 65°C una "disolución" de manitol y almidón granular en la que:
- la relación manitol/almidón está comprendida entre 99,5/0,5 y 50/50, y preferiblemente entre 95/5 y 70/30
 - la materia seca está comprendida entre 25 y 45% en peso seco,
- b) mantener dicha disolución de manitol y almidón a una temperatura comprendida entre 45 y 65°C,
- 30 c) atomizar dicha disolución en una torre de atomización de tipo MSD equipada con una boquilla de atomización de alta presión con reciclado de partículas finas en la cabeza de la torre,
- d) recuperar los coágulos de manitol y almidón así obtenidos.

Por lo tanto, la primera etapa consiste en preparar a una temperatura comprendida entre 45 y 65°C una disolución de manitol y almidón granular en la que:

- 35 - la relación de manitol/almidón está comprendida entre 99,5/0,5 y 50/50, y preferiblemente entre 95/5 y 70/30,
- la materia seca está comprendida entre 25 y 45% en peso seco.

Si bien la granulometría inicial de los cristales de manitol no es una característica esencial, por el contrario, el contenido de almidón es un parámetro importante, así como su relación con el manitol.

Se elige entonces una relación de manitol/almidón comprendida entre 99,5/0,5 y 50/50, y preferiblemente entre 95/5 y 70/30.

- 40 La segunda etapa consiste en mantener dicha disolución de cristales de manitol y almidón a la temperatura comprendida entre 45 y 65°C.

El mantenimiento a esta temperatura permite conservar el manitol en estado disuelto o en forma de cristales de granulometría pequeña. La temperatura se elige de forma que se mantenga el almidón en forma granular.

- 45 La tercera etapa consiste entonces en atomizar dicha disolución en una torre de atomización de tipo MSD (es decir, un secador de múltiples etapas) equipada con una boquilla de atomización de alta presión con reciclado de partículas finas en la cabeza de la torre.

Como se ilustrará a continuación, la compañía solicitante recomienda usar una torre de tipo MSD 20 comercializada por la compañía NIRO.

- 5 La boquilla de pulverización se elige de manera que se obtenga una presión comprendida entre 20 y 250 bares, para un caudal comprendido entre 50 y 170 l/h, preferiblemente del orden de 120 l/h.

La temperatura del aire de entrada se ajusta de la siguiente manera:

- para la entrada de aire corriente arriba de la cabeza de la torre: temperatura comprendida entre 120°C y 240°C,
- para el lecho fluidizado estático: temperatura comprendida entre 50 y 120°C,
- para el lecho fluidizado vibrante: temperatura del orden de 20°C.

- 10 La temperatura de salida de la torre está comprendida entonces entre 50 y 120°C.

Los coágulos según la invención se recuperan finalmente a la salida de la torre de atomización.

Según un segundo modo preferido, se puede proceder según las siguientes etapas:

a) preparar a una temperatura comprendida entre 45 y 90°C una disolución de manitol en la que la materia seca está comprendida entre 25 y 50% en peso seco,

- 15 b) mantener dicha disolución de manitol a una temperatura comprendida entre 45 y 90°C,

c) atomizar dicha solución en una torre de atomización de tipo MSD equipada con una boquilla de atomización de alta presión con reciclado de partículas finas en la cabeza de la torre, inyectando mediante un dosificador ponderal el almidón seco en un sistema de reciclado de los finos en una relación de manitol/almidón comprendida entre 99,5/0,5 y 50/50, y preferiblemente entre 95/5 y 70/30

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

La compañía solicitante ha observado así que la inyección del almidón en el sistema de reciclado permite una mezcla íntima con el manitol durante el secado.

La disolución se atomiza, como en el modo preferido anterior, en una torre de atomización de tipo MSD (es decir, un secador de múltiples etapas) equipada con una boquilla de atomización de alta presión con reciclado de partículas finas en la cabeza de la torre.

- 25 Como se ilustrará a continuación, la compañía solicitante recomienda usar una torre de tipo MSD 20 comercializada por la compañía NIRO.

La boquilla de pulverización se elige de manera que se obtenga una presión comprendida entre 20 y 250 bares, para un caudal comprendido entre 50 y 170 l/h, preferiblemente del orden de 120 l/h.

- 30 Las temperaturas del aire de entrada se ajustan de la siguiente manera:

- para la entrada de aire corriente arriba de la cabeza de la torre: temperatura comprendida entre 120°C y 240°C,
- para el lecho fluidizado estático: temperatura comprendida entre 50 y 120°C,
- para el lecho fluidizado vibrante: temperatura del orden de 20°C.

La temperatura de salida de la torre está comprendida entre 50 y 120°C.

- 35 Los coágulos según la invención se recuperan finalmente a la salida de la torre de atomización.

Según un tercer modo preferido, se puede proceder según las siguientes etapas:

a) preparar a una temperatura comprendida entre 45 y 65°C una disolución de manitol y almidón granular en la que:

- la relación de manitol/almidón está comprendida entre 99,5/0,5 y 50/50, y preferiblemente entre 95/5 y 70/30
- la materia seca está comprendida entre 25 y 45% en peso seco,

- 40 b) mantener dicha disolución de manitol y almidón a una temperatura comprendida entre 45 y 65°C,

c) granular por pulverización dicha disolución en un granulador de lecho de aire fluidizado,

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

Para proceder a la granulación, se puede usar por ejemplo un granulador de lecho de aire fluidizado continuo.

Se puede elegir ventajosamente un granulador de lecho de aire fluidizado continuo circular con un tubo de descarga, o continuo rectangular de flujo en pistón.

- 5 Como se ilustrará a continuación, la compañía solicitante ha elegido usar un granulador de lecho de aire fluidizado continuo con clasificador de tipo AGT comercializado por la compañía GLATT.

La invención se entenderá mejor con la ayuda de los siguientes ejemplos, que pretenden ser ilustrativos y no limitantes.

Ejemplo 1: Preparación de coágulos según la invención por atomización de la mezcla de una disolución de manitol en la que se suspende el almidón granular

- 10 Se preparan diferentes composiciones de coágulos por atomización según la invención que consisten en manitol y almidón granular en relaciones de 99/1, 95/5, 90/10, 85/15 y 80/20 respectivamente.

Se usa manitol cristalizado, comercializado por la compañía solicitante con el nombre de PEARLITOL® 50C que presenta un diámetro volumétrico medio por láser de aproximadamente 50 µm, y almidón de maíz "extra blanco".

- 15 Se prepara una disolución de manitol y almidón con la materia seca deseada disolviendo el manitol cristalizado en agua desmineralizada a 55°C y suspendiendo en la misma el almidón de maíz extra blanco.

La agitación debe permitir obtener una disolución fluida, homogénea y sin grumos. Las condiciones operativas para la fabricación de estos coágulos en la torre de atomización de tipo MSD 20 comercializada por la compañía NIRO se muestran en la siguiente tabla 1.

Tabla 1

Coágulos según la invención	Relación manitol/almidón	Materia seca total (%)	Presión (bares)	Boquilla (Sistema de atomización tipo SK)	T aire corriente arriba (°C)	T del lecho fluidizado estático (°C)	T aire de salida (°C)
"A"	99/1	30	42	60*21	175	77	66
"B"	95/5	31,6	70	60*21	200	80	72
"C"	90/10	32	50	60*21	170	70	50
"D"	85/15	33,6	50	60*21	228	80	89
"E"	80/20	32	50	56*21	200	80	63
Testigo manitol solo EP 1.138.661	100/0	NS	NS	NS	NS	NS	NS

20

Cuando se modifica el nivel de almidón, la preparación de los coágulos de acuerdo con la invención requiere ajustes más en particular en la elección de la boquilla, la presión de atomización y las temperaturas del aire para obtener una granulometría media similar.

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

Tabla 2

Coágulos según la invención	Formas cristalinas alfa/beta (%)	Compresibilidad (N)	Puntuación de flujo (s)	Granulometría láser (D4,3 - µm)	Densidad compactada (g/ml)	Densidad aireada (g/ml)
"A"	80/20	279	4 - 5	165	0,633	0,543
"B"	85/15	231	3 - 4	119	0,719	0,621
"C"	75/25	377	4 - 5	124	0,565	0,481
"D"	70/30	184	4 - 5	127	0,654	0,559
"E"	70/30	205	5 - 6	120	0,667	0,562
Testigo manitol solo EP 1.138.661	Beta	60 a 80 N	5 - 7	101 a 126	0,70-0,71	0,53-0,54

El comportamiento de los coágulos de manitol según la invención es completamente satisfactorio en términos de compresibilidad y flujo.

30

Con contenidos de almidón bajos (1%) o mayores (20%), el coaglomerado según la invención presenta una compresibilidad alta.

Esta compresibilidad alta permite formular comprimidos que conservan una dureza y, por lo tanto, una cohesión suficientes después de la incorporación de un contenido alto de principio activo.

- 5 Por lo tanto, es una característica esencial y buscada para un excipiente farmacéutico dirigido a comprimidos y cápsulas. Además, los tiempos de flujo medidos son muy cortos, lo que permitirá un uso industrial a muy alta velocidad en prensas de compresión y máquinas encapsuladoras.

Ejemplo 2: Preparación de coaglomerados según la invención por atomización de una disolución de manitol e incorporación de almidón granular en forma seca en la torre de atomización.

- 10 Se preparan diferentes composiciones de coaglomerados por atomización según la invención que consisten en manitol y almidón en relaciones de 80/20, 70/30 y 50/50 respectivamente.

Se usa manitol cristalizado, comercializado por la compañía solicitante con el nombre de PEARLITOL® 50C que presenta un diámetro volumétrico medio por láser de aproximadamente 50 µm y almidón de maíz "extra blanco".

- 15 Se prepara una disolución de manitol con la materia seca deseada disolviendo el manitol cristalizado en agua desmineralizada a 70°C.

El almidón se introduce en forma seca en el reciclado de finos por un dosificador ponderal comercializado por la compañía K-TRON.

Las condiciones operativas de fabricación de estos coaglomerados en la torre de atomización de tipo MSD 20 comercializada por la compañía NIRO se muestran en la siguiente tabla.

20 Tabla 3

Coaglomerados según la invención	Relación manitol/ almidón	Materia seca total (%)	Presión (bares)	Boquilla (Sistema de atomización tipo SK)	T aire corriente arriba (°C)	T del lecho fluidizado estático (°C)	T aire de salida (°C)
"F"	80/20	40	25	56*21	156	84	64
"G"	80/20	40	110	69*21	150	84	65
"H"	80/20	40	40	60*21	133	70	58
"I"	70/30	40	40	60*21	133	77	60
"J"	50/50	40	40	60*21	133	77	60

Las condiciones de preparación de los coaglomerados H, I, J según la invención muestran que con los mismos parámetros, el aumento del nivel de almidón hace disminuir la granulometría media.

- 25 Las relativas a la preparación de los coaglomerados F y G muestran que cuanto mayor es la presión de atomización más disminuye la granulometría media.

Las características de los coaglomerados de manitol y almidón según la invención se presentan en la siguiente tabla 4, en comparación con dos mezclas físicas P1 y P2:

- estando constituida la mezcla P1 por 80% de PEARLITOL® 50 C y 20% de almidón "extra blanco",

- 30 - estando constituida la mezcla P2 por 80% de PEARLITOL® 200 SD (comercializado por la compañía solicitante) y 20% de almidón "extra blanco".

Tabla 4

Coaglomerados según la invención	Formas cristalinas alfa/beta (%)	Compresibilidad (N)	Puntuación de flujo (s)	Granulometría láser (D4,3 - µm)	Densidad compactada (g/ml)	Densidad aireada (g/ml)
"F"	75/25	229	7 - 8	178	0,565	0,472
"G"	90/10	262	5 - 6	98	0,676	0,575
"H"	85/15	312	5 - 6	173	0,568	0,483
"I"	90/10	262	5	145	0,595	0,505
"J"	95/5	220	5	131	0,599	0,508
Mezcla de polvos P1	0/100	Imposible	5 a 6	34	0,667	0,548
Mezcla de polvos P2	50/50	Imposible	Infinita	148	0,769	0,538

El comportamiento de los coágulos de manitol según la invención es completamente satisfactorio en términos de flujo y compresibilidad.

Se pueden variar los parámetros de producción para ajustar la granulometría y la densidad del polvo.

- 5 La homogeneidad de mezcla de un excipiente y un principio activo depende del procedimiento de mezcla usado, pero también de la similitud de las características de los dos polvos.

Es más fácil mezclar un polvo de principio activo y un polvo de excipiente cuando presentan la misma granulometría y la misma densidad.

- 10 De ahí el interés de variar estas características y de disponer una variedad de polvos con diferentes propiedades para adaptarse a los diferentes polvos de principios activos. Además, se puede variar el contenido de almidón del coágulo para ajustar la compresibilidad al producto que se va a formular sin alterar las propiedades notables de flujo del polvo.

Una simple mezcla física de polvos (P1 y P2) no permite obtener los comprimidos buscados.

- 15 Ejemplo 3: Preparación de coágulos según la invención por granulación de la mezcla de una disolución de manitol y almidón, poniéndose en suspensión el almidón en la disolución de manitol

Se preparan diferentes composiciones de coágulos por granulación según la invención que consisten en manitol y almidón en relaciones de 85/15, 70/30 y 50/50 respectivamente.

Se usa manitol cristalizado, comercializado por la compañía solicitante con el nombre de PEARLITOL® 50C que presenta un diámetro volumétrico medio por láser de aproximadamente 50 µm y almidón de maíz "extra blanco".

- 20 Se prepara una disolución de manitol y almidón con la materia seca deseada disolviendo el manitol cristalizado en agua desmineralizada a 55°C y poniendo en suspensión el almidón extra blanco.

La agitación debe permitir obtener una disolución fluida, homogénea y sin grumos.

Las condiciones operativas de fabricación de estos coágulos en el granulador de lecho de aire fluidizado continuo de tipo AGT 150 comercializado por la compañía GLATT se dan en la siguiente tabla 5.

- 25 La boquilla de pulverización está en la posición "bottom spray" (pulverización inferior).

Tabla 5

Coágulos según la invención	Relación manitol/ almidón	Materia seca total (%)	Caudal de alimentación (g/h)	Caudal de aire (m3/h)	T aire de entrada (°C)	T del lecho producido (°C)	Presión de pulverización boquilla (bar)	Presión del clasificador en zig-zag (bar)
"K"	70/30	38	2700	105	105	55	1,0	0,25
"L"	50/50	45	2140	85	100	58	1,0	0,3
"M"	85/15	34	4000	100	125	50	1,5	0,25
"N"	85/15	39	3700	100	125	62	1,5	0,3
"O"	85/15	34	3700	100	105	41	1,0	0,5

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

- 30 Tabla 6

Coágulos según la invención	Formas cristalinas alfa/beta (%)	Compresibilidad (N)	Puntuación de flujo (s)	Granulometría láser (D4,3 - µm)	Densidad compactada (g/ml)	Densidad aireada (g/ml)
"K"	85/15	158	4	120	0,719	0,588
"L"	75/25	120	5 - 6	180	0,649	0,549
"M"	15/85	172	6	125	0,770	0,676
"N"	35/65	147	5 - 6	154	0,733	0,609
"O"	20/80	132	7	293	0,713	0,659

Los resultados obtenidos demuestran que por granulación se obtienen coágulomerados de acuerdo con la invención equivalentes a los obtenidos por atomización.

Ejemplo 4: Preparación de coágulomerados según la invención por atomización de la mezcla de una disolución de manitol y de almidón granular introducido en forma seca en la torre de atomización.

- 5 Se preparan tres coágulomerados por atomización según la invención que consisten en manitol y almidón en una relación de 80/20 con manitol cristalizado y tres almidones granulares diferentes, almidón de maíz "extra blanco", fécula de patata y un almidón de maíz ceroso reticulado con fosfato y estabilizado hidroxipropilado, comercializado por la compañía solicitante con el nombre de CLEARAM® CR 20/10.

Las condiciones operativas de fabricación de estos coágulomerados se muestran en la siguiente tabla 7.

10 Tabla 7

Coágulomerados según la invención	Almidón en suspensión en la disolución de manitol	Materia seca (%)	Presión (bares)	Boquilla (Sistema de atomización tipo SK)	T aire corriente arriba (°C)	T del lecho fluidizado estático (°C)	T aire de salida (°C)
"H"	Almidón de maíz extra blanco	40	40	60*21	133	70	58
"P"	Fécula de patata	40	40	60*21	150	77	63
"Q"	CLEARAM CR 20 10	40	40	60*21	150	77	63

Las características de los coágulomerados de manitol y almidón según la invención se presentan en la siguiente tabla 8.

Tabla 8

Coágulomerados según la invención	Formas cristalinas alfa/beta (%)	Compresibilidad (N)	Puntuación de flujo (s)	Granulometría láser (D4,3 - µm)	Densidad compactada (g/ml)	Densidad aireada (g/ml)
"H"	85	312	5 - 6	173	0,568	0,483
"P"	90	227	4 - 5	165	0,654	0,556
"Q"	85	284	5 - 7	236	0,546	0,463

- 15 El comportamiento de los coágulomerados de manitol según la invención es completamente satisfactorio en términos de compresibilidad y flujo.

Es posible la sustitución del almidón de maíz extra blanco por cualquier otro tipo de almidón granular conservando las características esenciales del producto según la invención.

- 20 Por lo tanto, se puede producir este aglomerado sea cual sea el almidón granular a su disposición, y por lo tanto eludir los problemas de disponibilidad, cultivo regional, pero también tener en cuenta los deseos o limitaciones de los consumidores (ausencia de organismos genéticamente modificados) o pacientes (almidón de trigo que causa enfermedad celíaca).

- 25 También se puede realizar una modificación química del almidón para modular sus propiedades siempre que permanezca granular.

Ejemplo 5: Llenado de cápsulas en una máquina encapsuladora automática del tipo disco dosificador, con un coágulomerado según la invención y en comparación con dos polvos de manitol comercializados por la compañía solicitante

- 30 El objeto de estos ensayos es determinar el nivel mínimo de lubricante necesario para el correcto funcionamiento de la máquina encapsuladora.

Para esto, se usa el estearato de magnesio, que es el lubricante más usado en farmacia.

Se prepara una mezcla homogénea del polvo de ensayo y estearato de magnesio farmacéutico vegetal de BARLÖCHER (Alemania). En un recipiente de una capacidad de 1 litro, se ponen las cantidades de producto de ensayo y de estearato de magnesio de manera que se alcance una masa final para los dos de 300 g.

Los dos productos se mezclan después durante 5 min usando un mezclador epicicloidal Turbula T2F de WILLY A. BACHOFEN (Suiza). La mezcla así producida se denomina lubricada.

El material usado para llenar dichas cápsulas es una máquina encapsuladora In-Cap DOTT. BONAPACE (Italia).

5 El tamaño de las cápsulas elegidas es el formato "2" y se instalan todas las piezas que corresponden a este formato en la máquina encapsuladora In-Cap.

Son posibles dos formatos de tambor dosificador en la máquina encapsuladora In-Cap. Se usa el modelo grande.

Las agujas de compresión se ajustan de la siguiente manera: aguja 1 = 27,5 mm, aguja 2 = 29 mm, aguja 3 = 32 mm y aguja 4 = 35 mm.

10 La distancia expresada es la medida entre la cara superior de la tuerca de fijación de cada aguja y la cara inferior de la tuerca de ajuste de cada aguja.

La aguja 1 es la primera aguja que entra en acción. La aguja 1 penetra lo más profundamente en el disco dosificador y la aguja 4 penetra lo menos profundamente en el disco dosificador. El disco dosificador y el contradisco tienen un espesor de 14,5 mm.

Las cubiertas de las cápsulas usadas son Coni-Snap de CAPSUGEL (referencia 2CS Natural Tr. Código 43.000).

15 El espesor del lecho de polvo se ajusta en el tambor dosificador con el fin de obtener cápsulas llenas con la mezcla lubricada y con una masa final de 310 mg.

El ensayo se considera satisfactorio si se puede producir una serie continua de 300 cápsulas.

No se tolera ninguna interrupción de ningún tipo durante la producción de estas 300 cápsulas.

20 Las cápsulas no se cierran permanentemente con el fin de poder abrirlas de nuevo y así observar los núcleos que contienen.

Tabla 9

Producto ensayado	PEARLITOL® 200SD	PEARLITOL® 300DC	Aglomerado según la invención
Peso del polvo incorporado en la cápsula (mg)	310	370	280
Nivel mínimo de lubricante (estearato de magnesio) %	3	3	1,5

25 Con un nivel de estearato de magnesio inferior a 3% para PEARLITOL® 200SD y PEARLITOL® 300DC (dos calidades de manitol comercializadas por la compañía solicitante), o inferior a 1,5% para los coaglomerados según la invención, la máquina encapsuladora In-Cap no puede funcionar correctamente

Se produce el bloqueo de los núcleos en el disco dosificador y la aguja de eyección debe ejercer una fuerza anormalmente alta para empujarlas al cuerpo de las cápsulas.

Lo que causa problemas que van desde una irregularidad del peso de las cápsulas, a paradas frecuentes de producción, hasta la rotura de la máquina encapsuladora.

30 La adición de un contenido alto - 3% - de estearato de magnesio permite resolver el problema en todos los casos, pero crea un retraso en la disolución de la cápsula y, por lo tanto, de la biodisponibilidad del principio activo, en detrimento del tratamiento que aporta al paciente.

35 De hecho, el estearato de magnesio es insoluble en agua, y a esta concentración alta de 3%, genera una capa de barrera insoluble alrededor del contenido de la cápsula, una capa de barrera insoluble que ralentiza fuertemente la disolución de la cápsula.

Los coaglomerados según la invención requieren solo un nivel bajo de estearato de magnesio; la mitad del nivel anterior. La capa de barrera insoluble no se puede crear o es demasiado frágil para limitar la disolución y la biodisponibilidad del principio activo.

Ejemplo 6: Llenado de cápsulas con coaglomerados según la invención y un principio activo, paracetamol.

40 El material usado para llenar las cápsulas es un simulador montado en una máquina universal de tracción-compresión INSTRON (EE.UU.). El simulador es un bloque de metal perforado con un orificio vertical cilíndrico cerrado en la parte inferior por una cola de milano móvil.

El diámetro interno de este orificio es ligeramente más pequeño que el diámetro interno de una cubierta de cápsula de tamaño "0". La parte inferior del bloque de metal está prevista para recibir un soporte que sostiene la parte inferior de la cubierta de la cápsula en el eje del orificio vertical.

- 5 Un cilindro de metal, llamado pistón, con un diámetro ligeramente inferior al del orificio vertical se usa para comprimir el polvo lubricado en el bloque de metal y así formar el núcleo.

Se prepara una mezcla homogénea del coaglomerado, paracetamol (RHODAPAP® finamente cristalizado de RHODIA) y el estearato de magnesio farmacéutico vegetal de BARLÖCHER (Alemania).

- 10 En un recipiente de una capacidad de 1 litro, se ponen 147,75 g (49,25%) de coaglomerado y 147,75 g (49,25%) de paracetamol. Los dos productos se mezclan durante 5 min usando un mezclador epicicloidial Turbula T2F de WILLY A. BACHOFEN (Suiza).

Se añaden 4,5 g (1,5%) de estearato de magnesio y se mezcla de nuevo durante 5 min. La mezcla así formada se denomina lubricada.

Las cubiertas de cápsulas de formato "0" usadas provienen del Laboratorio LGA (Bandol Francia).

- 15 Se introducen 500 mg de mezcla lubricada en el simulador. El pistón encargado de comprimir el polvo desciende a una velocidad vertical constante de 20 mm por minuto hasta que la fuerza aplicada a la mezcla lubricada para formar el núcleo es de 600 N.

El núcleo, una vez formado, y después de retirar la cola de milano móvil, es empujado por el pistón hacia la parte inferior de la cubierta de la cápsula.

Las cápsulas a continuación se cierran manualmente.

- 20 El tiempo de disgregación de las cápsulas así preparadas se mide de acuerdo con el método recomendado por la Farmacopea Europea (P.E. 6.0, 01/2008: 20901, 2.9.1. Disgregación de comprimidos y cápsulas), medición realizada en 12 cápsulas.

Tabla 10

Coaglomerado según la invención	"A"	"H"	"I"	"J"	"P"	"Q"
Tiempo de descomposición (s)	151	147	175	161	164	159

- 25 Las cápsulas de paracetamol así preparadas presentan un tiempo de disgregación en agua muy corto, inferior a 3 minutos. Este tiempo es muy inferior a los 15 minutos, el tiempo de disgregación impuesto por la Farmacopea Europea para las cápsulas.

Estos ensayos confirman que los coaglomerados según la invención permiten alcanzar tiempos de disgregación muy cortos.

- 30 Ejemplo 7: Formación de comprimidos con coaglomerados según la invención y en comparación con un polvo de manitol comercializado por la compañía solicitante

El objeto de estos ensayos es determinar el nivel mínimo de lubricante necesario para el correcto funcionamiento de la prensa de compresión. Para esto, se usa estearato de magnesio, que es el lubricante más usado en farmacia.

- 35 Se prepara una mezcla homogénea del polvo de ensayo y estearato de magnesio farmacéutico vegetal de BARLÖCHER (Alemania).

En un recipiente de una capacidad de 1 litro, se ponen las cantidades de producto de ensayo y de estearato de magnesio para alcanzar una masa final para los dos de 300 g.

Después los dos productos se mezclan durante 5 minutos usando un mezclador epicicloidial Turbula T2F de WILLY A. BACHOFEN (Suiza). La mezcla así formada se denomina lubricada.

- 40 Los comprimidos se preparan usando una prensa alternativa de laboratorio FROGERAIS AM comercializada por la compañía SVIAC (Francia) equipada con punzones cóncavos de 13 mm de diámetro. Los comprimidos de caras convexas y 13 mm de diámetro mm tienen un espesor de 6 mm y un peso de 0,734 g.

Se ensayan contenidos decrecientes de estearato de magnesio: 1,2%; 1,0%; 0,8%; 0,6%, 0,4% (% expresado con respecto a la mezcla de los dos polvos).

Se observa la presencia de pegado (una parte del polvo queda pegado a la superficie del punzón después de la eyección del comprimido) y de bloqueo (el canto de los comprimidos presenta estrías). El contenido mínimo de lubricante corresponde al contenido en el que no se observa ninguno de estos dos defectos.

5 Para PEARLITOL® 200SD, polvo de manitol comercializado por la compañía solicitante, este contenido es 1,2%. Para los coaglomerados según la invención, es de 0,6%.

Un contenido de lubricante más bajo es favorable para la disolución y la biodisponibilidad de los principios activos, además presagia una mayor facilidad para la producción industrial de los comprimidos.

La lubricación simple y fácil permite alcanzar velocidades de producción muy altas sin el riesgo de pérdidas o detención después de problemas de pegado o bloqueo.

10 Ejemplo 8: Comparación de coaglomerados según la invención y de aglomerados de manitol y almidón realizados en una torre de atomización de efecto simple

Se preparan aglomerados de manitol cristalino y almidón granular, en relaciones de manitol/almidón de 80/20 y 50/50 respectivamente, en una torre de atomización de efecto simple.

15 Para esto, se usa manitol cristalizado, comercializado por la compañía solicitante con el nombre de PEARLITOL® 50C que presenta un diámetro volumétrico medio por láser de aproximadamente 50 µm y almidón de maíz "extra blanco".

Se prepara una disolución de manitol y almidón con la materia seca deseada disolviendo el manitol cristalizado en agua desmineralizada a 55°C y suspendiendo en la misma el almidón de maíz extra blanco.

20 La agitación debe permitir obtener una disolución fluida, homogénea y sin grumos. Las condiciones operativas de fabricación de estos aglomerados en la torre de atomización de efecto simple comercializada por la compañía NIRO (atomizador Niro Minor) se presentan en la siguiente tabla 11.

Tabla 11

Aglomerados	Relación manitol/almidón	Materia seca total (%)	T aire corriente arriba (°C)	T aire de salida (°C)
"R"	80/20	32	200	63
"S"	50/50	32	200	63

Las características de los aglomerados de manitol y almidón así preparados en una torre de atomización de efecto simple se presentan en la siguiente tabla 12.

25 Tabla 12

Aglomerados	Relación manitol/almidón	Compresibilidad (N)	Puntuación de flujo (s)	Granulometría láser (D4,3 - µm)	Densidad compactada (g/ml)	Densidad aireada (g/ml)
"R"	80/20	45	infinita	37	0,649	0,877*
"S"	50/50	-	infinita	43	0,685	0,877*

*Se ayuda al flujo en el embudo gracias a una varilla con el fin de obtener el volumen aireado.

En relación con el comportamiento de los coaglomerados según la invención, el comportamiento de los aglomerados de manitol y almidón realizados en una torre de atomización de efecto simple no es en absoluto satisfactorio en términos de compresibilidad y flujo.

30 La baja compresibilidad (aglomerado "R"), incluso inexistente (aglomerado "S"), no permite la formulación de comprimidos que conservan una dureza y, por lo tanto, una cohesión suficientes después de la incorporación de un contenido alto de principio activo.

Además, las propiedades de flujo de los aglomerados "R" y "S" son tan malas que no permiten medir un tiempo de flujo (tiempo infinito según el ensayo B).

35

REIVINDICACIONES

1. Coaglomerados de manitol cristalino y de almidón granular caracterizados por que presentan:
 - una compresibilidad, determinada según el ensayo A, superior a 120 N, preferiblemente comprendida entre 200 y 450 N,
- 5 - una puntuación de flujo, determinada según un ensayo B, comprendida entre 3 y 15 segundos, preferiblemente comprendida entre 4 y 8 segundos, y
 - una relación de manitol/almidón comprendida entre 99,5/0,5 y 50/50 y preferiblemente entre 95/5 y 70/30.
2. Coaglomerados según la reivindicación 1, caracterizados por que presentan un diámetro volumétrico medio por láser D4,3 comprendido entre 60 y 500 μm , preferiblemente entre 100 y 250 μm .
- 10 3. Coaglomerados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizados por que presentan
 - una densidad aireada comprendida entre 0,400 y 0,750 g/ml, preferiblemente comprendida entre 0,450 y 0,650 g/ml, y
 - una densidad compactada comprendida entre 0,500 y 0,850 g/ml, preferiblemente entre 0,550 y 0,750 g/ml.
- 15 4. Coaglomerados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados por que el almidón se elige del grupo constituido por almidón de maíz estándar, almidón de maíz extra blanco, fécula de patata, tomados solos o en combinación.
5. Coaglomerados según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados por que el manitol se presenta tanto en la forma cristalina alfa como beta.
- 20 6. Procedimiento de preparación de coaglomerados de manitol cristalino y de almidón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:
 - a) preparar a una temperatura comprendida entre 45 y 65°C, una disolución de manitol y almidón granular en la que:
 - la relación de manitol/almidón está comprendida entre 99,5/0,5 y 50/50 y preferiblemente entre 95/5 y 70/30,
 - la materia seca está comprendida entre 25 y 45% en peso seco,
 - b) mantener dicha disolución de manitol y almidón a una temperatura comprendida entre 45 y 65°C,
 - 25 c) atomizar dicha disolución en una torre de atomización de tipo MSD equipada con una boquilla de atomización de alta presión con reciclado de las partículas finas en la cabeza de la torre,
 - d) recuperar los coaglomerados de manitol y almidón así obtenidos.
7. Procedimiento de preparación de coaglomerados de manitol cristalino y almidón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:
 - 30 a) preparar a una temperatura comprendida entre 45 y 90°C, una disolución de manitol en la que la materia seca está comprendida entre 25 y 50% en peso seco,
 - b) mantener dicha disolución de manitol a una temperatura comprendida entre 45 y 90°C,
 - c) atomizar dicha disolución en una torre de atomización de tipo MSD equipada con una boquilla de atomización de alta presión con reciclado de las partículas finas en la cabeza de la torre, inyectando el almidón seco mediante un dosificador ponderal en el sistema de reciclado de finos en una relación de manitol/almidón comprendida entre 99,5/0,5 y 50/50 y preferiblemente entre 95/5 y 70/30,
 - 35 d) recuperar los coaglomerados de manitol y de almidón así obtenidos.
8. Procedimiento de preparación de coaglomerados de manitol cristalino y almidón según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:
 - 40 a) preparar a una temperatura comprendida entre 45 y 65°C una disolución de manitol y de almidón granular en la que:
 - la relación de manitol/almidón está comprendida entre 99,5/0,5 y 50/50 y preferiblemente entre 95/5 y 70/30,
 - la materia seca está comprendida entre 25 y 45% en peso seco,

- b) mantener dicha disolución de manitol y almidón a una temperatura comprendida entre 45 y 65°C,
- c) granular por pulverización de dicha disolución en un granulador de lecho de aire fluidizado,
- d) recuperar los coágulos de manitol y de almidón así obtenidos.

5 9. Uso de los coágulos de las reivindicaciones 1 a 5, o preparados según el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, para la fabricación de comprimidos dirigidos a los campos alimentarios, farmacéuticos, fitosanitarios y de detergentes.

10. Comprimidos compuestos de coágulos de manitol y almidón granular de las reivindicaciones 1 a 5, u obtenidos por el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.

10 11. Uso de los coágulos de las reivindicaciones 1 a 5, o preparados según el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, para la fabricación de cápsulas dirigidas a los campos alimentarios y farmacéuticos.

12. Cápsulas compuestas de coágulos de manitol y almidón granular de las reivindicaciones 1 a 5, u obtenidas según el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.