

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :

2 944 971

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

09 52894

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 47/36** (2006.01), A 61 K 31/167, 31/047, 9/48,
9/20, A 61 P 29/00, A 23 L 1/09

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 30.04.09.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 05.11.10 Bulletin 10/44.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *ROQUETTE FRERES Société ano-
nyme* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : BOIT BAPTISTE, FRANCOIS ALAIN,
LEFEVRE PHILIPPE et PASSE DAMIEN.

⑦3 Titulaire(s) : ROQUETTE FRERES Société anonyme.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤4 **COAGGLOMERATS DE MANNITOL ET D'AMIDON GRANULAIRE COMPRIMABLES ET AECOULEMENT
LIBRE.**

⑤7 L'invention a pour objet des coagglomérats de manni-
tol cristallin et d'amidon granulaire, caractérisé en ce qu'ils
présentent une comprimabilité, déterminée selon un test A,
supérieure à 120 N, de préférence comprise entre 200 et
450 N, et une note d'écoulement, déterminée selon un test
B, comprise entre 3 et 15 secondes, de préférence compri-
se entre 4 et 8 secondes.

FR 2 944 971 - A1



COAGGLOMERATS DE MANNITOL ET D'AMIDON GRANULAIRE COMPRIMABLES
ET A ECOULEMENT LIBRE

5 La présente invention a pour objet des coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon granulaire qui présentent une comprimabilité remarquablement élevée, ce qui les destine tout particulièrement à la préparation de comprimés.

 L'invention est également relative à des coagglomérats de
10 mannitol cristallin et d'amidon granulaire présentant une excellente aptitude à l'écoulement, ce qui les destine également à être utilisés pour le remplissage de gélules.

 L'invention est enfin relative au procédé permettant d'obtenir ces coagglomérats.

15 Dans le domaine de l'utilisation des polyols, en ce qui concerne le domaine auquel on s'intéressera spécifiquement dans la présente invention, à savoir les excipients pharmaceutiques et les édulcorants massiques utilisés dans l'industrie alimentaire, plusieurs polyols pulvérulents sont d'usage
20 courant. Il s'agit du sorbitol, du xylitol et surtout du mannitol.

 L'industrie pharmaceutique est consommatrice de tonnages importants de mannitol. Celui-ci est notamment utilisé en tant qu'excipient dans les formes sèches que sont par exemple les
25 poudres de remplissage des gélules, les poudres pour sachet à disperser ou à dissoudre extemporanément dans l'eau, les formes solides orales et les comprimés.

 En effet le mannitol, en raison de sa saveur et de la très faible hygroscopicité de sa forme cristalline, constitue un
30 excellent excipient, notamment pour sa très grande inertie chimique vis-à-vis des principes actifs.

 Malheureusement, le produit obtenu par cristallisation dans l'eau à partir d'une solution sursaturée, n'est pas naturellement compressible.

35 Pour remédier à cette situation, il est connu par les spécialistes du domaine d'ajouter un liant pour augmenter sa comprimabilité.

Le brevet US 3,145,146 décrit par exemple un procédé consistant à utiliser de la paraffine, de la gomme ou un dérivé de la cellulose comme liant avant l'étape d'atomisation conduisant à la préparation de la poudre de mannitol.

5 Cette solution technique n'est cependant pas prisee par l'utilisateur.

Pour la préparation des gélules, il est connu de l'homme du métier que les mélanges susceptibles de servir au remplissage des gélules doivent pouvoir se prêter au remplissage
10 automatique, afin de garantir un dosage uniforme.

Il va de soi qu'un travail de formulation galénique est nécessaire pour certaines substances, afin d'assurer un remplissage uniforme et précis sur machines à très grande vitesse.

15 Il convient en particulier de veiller aux paramètres suivants :

- forme et taille des particules,
- granulométrie uniforme,
- homogénéité du mélange,
- 20 - propriété d'écoulement de la poudre,
- taux d'humidité,
- bonne agglomération sous pression.

Or, à côté de sa non comprimabilité, il faut ajouter un autre inconvénient du mannitol obtenu par cristallisation dans
25 l'eau qui est qu'il présente des propriétés d'écoulement médiocres en raison de la structure orthorhombique de ses cristaux, et surtout en raison de sa friabilité excessive.

Cette friabilité conduit à la formation de fines particules qui nuisent particulièrement à ses propriétés
30 d'écoulement, en particulier lors du remplissage et de la vidange des trémies et des goulottes d'alimentation des dispositifs mis en œuvre pour fabriquer des comprimés, ou pour remplir des gélules.

De ce fait, le mannitol cristallisé dans l'eau n'est
35 absolument pas un excipient de choix utilisable pour le remplissage de gélules.

Ici encore, il est nécessaire d'ajouter un agent liant.

Dans le brevet US 3,145,146, l'ajout d'agent liant n'empêche cependant pas qu'au moins 50 % des particules de la poudre ont encore une taille inférieure à 75 µm, ce qui est loin d'être idéal pour obtenir un bon écoulement.

5 Dans le domaine des comprimés, l'amidon peut être avantageusement utilisé comme liant lorsqu'on lui fait subir une cuisson préalable, et peut également servir de diluant.

Il possède par ailleurs de bonnes propriétés désintégrantées du fait de son hydrophilie dans l'eau lorsqu'il
10 est employé à l'état de granule.

Il doit cependant être incorporé en quantité élevée, généralement supérieure à 15 % de la formulation finale.

Par contre, il présente du fait de la faible taille de ses particules et de sa faible masse volumique, l'inconvénient de ne
15 pas s'écouler.

L'élasticité importante de ses granules lui confère par ailleurs une piètre comprimabilité qui ne permet pas la fabrication de comprimés de dureté satisfaisante.

Il ne peut donc être envisagé par l'homme du métier
20 d'associer le mannitol et l'amidon granulaire afin de mettre à profit les propriétés liantes de l'amidon pour apporter au mannitol les propriétés de comprimabilité ou d'écoulement qui lui font défaut.

En fait, si l'association de l'amidon et du mannitol a été
25 travaillée, c'est plutôt dans le domaine de la fabrication des comprimés orodispersibles, où il s'est surtout agi de mettre à profit les propriétés désintégrantées et diluantes de l'amidon.

Par exemple dans la demande de brevet WO 00/47233, il est décrit une préparation pour comprimés comprenant le mélange
30 physique d'un principe actif, un amidon, avec notamment du mannitol.

Or, il est fortement recommandé dans cette demande de brevet d'ajouter à ce mélange physique un ou plusieurs lubrifiants choisis parmi le stéarate de magnésium, le stéarate
35 de calcium, le stéarylfumarate de sodium et l'anhydride silicique léger pour faciliter l'écoulement desdits mélanges dans les équipements de fabrication de comprimés.

Il apparaît ainsi difficile de proposer une solution unique permettant de concilier à la fois les propriétés de comprimabilité et l'aptitude à l'écoulement d'une poudre de mannitol cristallin, et c'est aller à l'encontre d'un préjugé technique que de proposer une solution consistant à utiliser un agglomérat de mannitol et d'amidon granulaire.

C'est ainsi que même la société Demanderesse dans son brevet EP 1.138.661, réussissait à conférer à un mannitol cristallin de fine granulométrie une excellente aptitude à l'écoulement, mais échouait à lui attribuer des propriétés de comprimabilité.

Le mannitol pulvérulent obtenu selon ledit brevet EP 1.138.661 avait ainsi été exemplifié dans la formulation d'une poudre de remplissage de gélules, mais le remplissage avait dû être simulé sur un appareil spécialement conçu pour l'expérimentation.

L'invention a donc pour but de remédier à ces inconvénients et la société Demanderesse a eu le mérite de trouver, après de nombreux travaux, que ce but pouvait être atteint dès lors que l'on utilise des coagglomérats à base d'amidon granulaire et de mannitol.

Par amidon granulaire, on entend les amidons natifs de toutes origines, naturels ou hybrides, de type granulaire, et tous les amidons modifiés chimiquement ayant gardé une forme granulaire.

On utilisera de préférence un amidon de maïs blanc tel que celui commercialisé par la société Demanderesse sous l'appellation « amidon extra-blanc » qui permet d'obtenir des granules d'une blancheur tout à fait satisfaisante.

L'invention a également pour objet des coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon granulaire caractérisés en ce qu'ils permettent :

- la préparation par compression directe, de comprimés présentant de remarquables propriétés de dureté,
- le remplissage de gélules pour la préparation desquelles il n'est pas nécessaire d'utiliser de grandes quantités de lubrifiant et d'agent d'écoulement pour faciliter le remplissage

et la vidange des trémies et des goulottes d'alimentation des dispositifs mis en œuvre.

L'invention a ainsi pour objet l'utilisation des coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon granulaire où
5 l'amidon granulaire participe à la comprimabilité dudit agglomérat et facilite la lubrification, autant de propriétés de l'amidon granulaire que l'homme du métier ne s'attend pas à trouver.

L'invention a enfin pour objet :

- 10 - des comprimés
- des gélules

contenant des coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon granulaire où l'amidon granulaire agit à la fois comme agent liant et comme agent lubrifiant.

15 L'invention a plus particulièrement pour objet des coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon granulaire caractérisés en ce qu'ils présentent :

- une comprimabilité, déterminée selon un test A supérieure à 120 N, de préférence comprise entre 200 et 450 N,
20 - une note d'écoulement, déterminée selon le test B, comprise entre 3 et 15 secondes, de préférence comprise entre 4 et 8 secondes.

Les coagglomérats selon l'invention sont caractérisés par leur comportement en compression, déterminé selon un test A.

25 Le test A consiste à mesurer la force, exprimée en Newtons, qui est nécessaire pour provoquer l'écrasement d'un comprimé préparé à l'aide d'une presse alternative de laboratoire FROGERAIS AM commercialisée par la société SVIAC (FRANCE) à partir dudit coagglomérat lubrifié avec 1,2 % de
30 stéarate de magnésium (lubrification réalisée par le mélange pendant 5 minutes du coagglomérat et du stéarate de magnésium dans un mélangeur TURBULA T2C de WILLY A. BACHOFEN), traduisant donc la résistance à l'écrasement du comprimé qui est cylindrique à faces convexes d'un diamètre de 13 mm, d'une
35 épaisseur de 6 mm et d'un poids de 0,734 g, i.e. d'une masse volumique apparente de 1,3 g/ml. Cette force, exprimant la dureté du comprimé et par conséquent la comprimabilité de la poudre, est mesurée sur un duromètre ERWEKA TBH 30 GMD. La

valeur donnée en Newtons correspond à une moyenne réalisée sur 10 mesures.

Les coagglomérats selon l'invention présentent alors une comprimabilité, déterminée selon un test A supérieure à 120 N, de préférence comprise entre 200 et 450 N.

L'amidon possédant une piètre comprimabilité, il est surprenant de constater que les dits coagglomérats de mannitol et d'amidon présentent une comprimabilité élevée. Ce qui permet de réaliser des comprimés qui bien que contenant en plus des actifs pharmaceutiques, vétérinaires ou nutraceutiques, ou des produits alimentaires ou des excipients, arômes, colorants, conserveront une dureté suffisante pour leur manipulation ultérieure, que ce soit pelliculage, conditionnement en blister, en tube, voire en vrac.

Une comprimabilité importante est aussi recherchée pour le remplissage des gélules, notamment sur les géluleuses industrielles utilisant les principes du compresse-doseur ou du disque doseur.

Les coagglomérats selon l'invention sont également caractérisés par leur aptitude à l'écoulement, déterminée selon un test B.

Le test B consiste à déterminer le temps nécessaire à l'écoulement de 100 g de poudre selon la méthode de mesure préconisée par la Pharmacopée Européenne (PE 5.0 tome 1, 01/2005: 20916, paragraphe 2.9.1.6 ; équipement selon la figure 2.9.16.-2).

Les coagglomérats selon l'invention présentent alors une note d'écoulement, déterminée selon le test B, comprise entre 3 et 15 secondes, de préférence comprise entre 4 et 8 secondes.

Les coagglomérats présentent un excellent écoulement libre alors que l'amidon granulaire ne s'écoule pas librement et que les mélanges physiques de mannitol et d'amidon ne s'écoulent pas ou très peu.

Les coagglomérats selon l'invention présentent un diamètre moyen volumique laser D_{4,3} compris entre 60 et 500 µm, de préférence compris entre 100 et 250 µm.

Les valeurs de répartition granulométrique sont déterminées sur un granulomètre à diffraction LASER type LS 13-

320 de la société BECKMAN-COULTER, équipé de son module de dispersion poudre (voie sèche), en suivant le manuel technique et les spécifications du constructeur.

Les conditions opératoires de vitesse de vis sous trémie et d'intensité de vibration de la goulotte de dispersion sont déterminées de manière à ce que la concentration optique soit comprise entre 4 % et 12 %, idéalement de 8 %.

La gamme de mesure du granulomètre à diffraction LASER type LS 13-320 est de 0,04 μm à 2.000 μm . Les résultats sont calculés en % volumique, et exprimés en μm .

La courbe de distribution granulométrique permet également de déterminer la valeur du diamètre moyen volumique (moyenne arithmétique) D4,3.

Dans les comprimés et les gélules contenant des actifs, l'homogénéité du dosage en actifs est obtenue en optimisant le diamètre moyen des excipients par rapport au diamètre moyen des actifs, généralement, sans que ce soit systématique, en rapprochant ces diamètres moyens.

Les coagglomérats selon l'invention donnent accès à des diamètres moyens correspondant à la majorité des actifs, de 60 à 500 μm , autant pour la réalisation de comprimés que pour le remplissage de gélules.

Les coagglomérats selon l'invention sont également caractérisés en ce que le ratio mannitol / amidon est compris entre 99,5/0,5 et 50/50, et de préférence entre 95/5 et 70/30.

Au-delà de 99,5 % de mannitol ou en deçà de 50 % de mannitol, la société Demanderesse a constaté que lesdits coagglomérats ne possédaient pas de propriétés de comprimabilité ou d'écoulement satisfaisantes.

De préférence, on choisit un ratio de mannitol et d'amidon compris entre 95/5 et 70/30.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, les coagglomérats comprennent du mannitol et de l'amidon et peuvent de plus contenir tout additif approprié dès lors qu'il ne nuise pas aux propriétés recherchées des granules finales, comme notamment des arômes, des colorants, des agents stabilisants, des liants, des lubrifiants, des conservateurs.

Il peut s'agir également de principes actifs pharmaceutiques ou phytosanitaires, de détergents.

Les coagglomérats conformes à l'invention présentent :

- une masse volumique aérée comprise entre 0,400 et 0,750 g/ml, de préférence comprise entre 0,450 et 0,650 g/ml, et
- une masse volumique tassée comprise entre 0,500 et 0,850 g/ml, de préférence comprise entre 0,550 et 0,750 g/ml.

Les masses volumiques aérées et tassées des coagglomérats conformes à l'invention sont les masses volumiques apparentes aérées et tassées déterminées selon la méthode de mesure préconisée par la Pharmacopée Européenne (PE 5.1 tome 1, 01/2005 : 20915 paragraphe 2-9-15 ; équipement selon la figure 2-9-15-1), la masse volumique apparente tassée étant obtenue après 1.250 tassements.

Pour diminuer le volume des comprimés et des gélules à avaler, et donc améliorer l'observance médicamenteuse des patients, des masses volumiques tassées élevées sont recherchées.

Néanmoins, une homogénéité de mélange entre le coagglomérat et la poudre d'actifs nécessite souvent une similitude dans les masses volumiques aérées. Il faut donc que le coagglomérat soit plus ou moins dense en fonction de l'actif à incorporer.

Les coagglomérats selon l'invention peuvent présenter des masses volumiques sur une plage importante s'adaptant à la majorité des cas.

Les coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon granulaire selon l'invention sont enfin caractérisés en ce que le mannitol se présente à la fois sous les formes cristallines alpha et bêta.

Le mannitol est classiquement commercialisé sous trois formes cristallines : alpha, bêta et delta, la forme bêta étant la forme la plus communément utilisée car d'une plus grande stabilité.

Il est en effet connu en toute généralité que le mannitol de forme cristalline alpha ou delta, mis en présence d'une faible quantité d'eau était instable, car se dissolvait puis recristallisait sous forme bêta.

La société Demanderesse a donc été à l'encontre d'un préjugé technique qui considère qu'il faut préférer la forme cristalline bêta à la forme alpha, notamment dans des applications où le risque d'une recristallisation de la forme alpha en forme bêta est néfaste, par exemple pour l'aptitude à la désintégration en bouche de comprimés en contenant, ou pour tenter d'optimiser les propriétés de comprimabilité, ou l'aptitude à l'écoulement, du mannitol.

La détermination de la coexistence des deux formes cristallines alpha et bêta du mannitol peut être réalisée classiquement par toute méthode connue par ailleurs de l'homme du métier, i.e. par spectrométrie infrarouge ou par diffraction X.

Par spectrométrie infrarouge, la méthode communément utilisée est dite du pastillage au bromure de potassium. Les deux formes cristallines du mannitol présentent alors un profil différent.

Localement, les différences sont plus ou moins marquées ; la zone spectrale étudiée est ainsi localisée entre 2850 et 3050 cm^{-1} ; la forme alpha se caractérise par la présence d'une bande d'adsorption vers 2885 cm^{-1} , la forme bêta se caractérise quant à elle par celles vers 2985 et 2900 cm^{-1} .

Les mélanges de ces deux formes montreront alors des différences plus ou moins prononcées selon les proportions des deux formes et la zone spectrale étudiée.

Grâce à des mesures effectuées sur des mélanges étalons de formes cristallines alpha et bêta, il est relativement aisé de quantifier les proportions de formes cristallines dans les coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon granulaire selon l'invention, comme il sera exemplifié ci-après.

Une confirmation de ces valeurs peut être réalisée par spectrométrie de diffraction des rayons X.

L'homme du métier sait en effet que la quantification relative est rendue possible au moyen du rapport d'intensité des raies de diffraction : la hauteur de la raie à $27^{\circ}2$ correspondant à la forme cristalline bêta par rapport à la hauteur de la raie à $20^{\circ}1$ correspondant à la forme alpha.

Un mélange présentant par exemple 25 % de forme cristalline alpha et 75 % de forme cristalline bêta donne un rapport de hauteur des raies de 21, alors qu'un mélange à 50 % donne une valeur de rapports de raies de 5.

5 Les coagglomérats conformes à l'invention possédant les caractéristiques mentionnées ci-dessus sont susceptibles d'être obtenus tout particulièrement selon un procédé qui comprend une étape d'atomisation ou de granulation d'un mélange de mannitol et d'amidon.

10 Ce but n'avait pas été atteint jusqu'alors au moyen des procédés connus de l'homme du métier, et applicables à la fois au mannitol et à l'amidon. Ce dernier présente en effet l'inconvénient, lorsque l'on utilise des procédés thermiques en milieu aqueux, de cuire et de perdre ainsi son caractère
15 granulaire.

Dans un premier mode préférentiel de réalisation du procédé conforme à l'invention, les coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon sont préparés par atomisation ou par granulation d'un mélange d'une solution de mannitol et d'amidon,
20 l'amidon étant mis en suspension dans la solution de mannitol.

Dans un deuxième mode préférentiel de réalisation du procédé conforme à l'invention, les coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon sont préparés par atomisation ou par granulation d'un mélange d'une solution de mannitol et d'amidon
25 sec, l'amidon étant incorporé sous forme sèche dans la tour d'atomisation ou lors de l'étape de granulation.

Selon un premier mode préférentiel, on peut procéder selon les étapes suivantes :

a) préparer à une température comprise entre 45 et 65°C
30 une « solution » de mannitol et d'amidon granulaire dans laquelle :

- le ratio mannitol/amidon est compris entre 99,5/0,5 et 50/50, et de préférence entre 95/5 et 70/30

- la matière sèche est comprise entre 25 et 45 % en poids
35 sec,

b) maintenir ladite solution de mannitol et d'amidon à une température comprise entre 45 et 65°C,

c) atomiser ladite solution dans une tour d'atomisation de type MSD équipée d'une buse d'atomisation haute pression avec recyclage des fines particules en tête de tour,

d) récupérer les coagglomérats de mannitol et d'amidon
5 ainsi obtenus.

La première étape consiste donc à préparer à une température comprise entre 45 et 65°C une solution de mannitol et d'amidon granulaire dans laquelle :

- le ratio mannitol/amidon est compris entre 99,5/0,5 et
10 50/50, et de préférence entre 95/5 et 70/30,

- la matière sèche est comprise entre 25 et 45 % en poids sec.

Si la granulométrie initiale des cristaux de mannitol n'est pas une caractéristique essentielle, la teneur en amidon
15 est au contraire un paramètre important, ainsi que son rapport au mannitol.

Il est alors choisi un ratio mannitol/amidon compris entre 99,5/0,5 et 50/50, et de préférence entre 95/5 et 70/30.

La deuxième étape consiste à maintenir ladite solution de
20 cristaux de mannitol et d'amidon à la température comprise entre 45 et 65°C.

Le maintien à cette température permet de conserver le mannitol à l'état dissous ou sous formes de cristaux de faible granulométrie. La température est choisie de façon à conserver
25 l'amidon sous forme granulaire.

La troisième étape consiste alors à atomiser ladite solution dans une tour d'atomisation de type MSD (i.e. Multi Stage Dryer) équipée d'une buse d'atomisation haute pression avec recyclage des fines particules en tête de tour.

30 Comme il sera exemplifié ci-après la société Demanderesse recommande d'utiliser une tour de type MSD 20 commercialisée par la société NIRO.

La buse de pulvérisation est choisie de manière à obtenir une pression comprise entre 20 et 250 bars, pour un débit
35 compris entre 50 et 170 l/h, de préférence de l'ordre de 120 l/h.

La température des airs d'entrée sont réglées de la manière suivante :

- pour l'air d'entrée en amont de la tête de tour :
température comprise entre 120°C et 240°C,

- pour le lit fluidisé statique : température comprise
entre 50 et 120°C,

5 - pour le lit fluidisé vibré : température de l'ordre de
20°C.

La température de sortie de tour est alors comprise entre
50 et 120°C.

Les coagglomérats selon l'invention sont enfin récupérés
10 en sortie de tour d'atomisation.

Selon un second mode préférentiel, on peut procéder selon
les étapes suivantes :

a) préparer à une température comprise entre 45 et 90°C
une solution de mannitol dans laquelle la matière sèche est
15 comprise entre 25 et 50 % en poids sec,

b) maintenir ladite solution de mannitol à une température
comprise entre 45 et 90°C,

c) atomiser ladite solution dans une tour d'atomisation de
type MSD équipée d'une buse d'atomisation haute pression avec
20 recyclage des fines particules en tête de tour, en injectant via
un doseur pondéral l'amidon sec dans le système de recyclage des
fines dans un ratio mannitol/amidon compris entre 99,5/0,5 et
50/50, et de préférence entre 95/5 et 70/30

d) récupérer les coagglomérats de mannitol et d'amidon
25 ainsi obtenus.

La société Demanderesse a ainsi observé que l'injection de
l'amidon dans le système de recyclage permet un mélange intime
avec le mannitol lors du séchage.

La solution est atomisée, comme dans le mode préférentiel
30 précédent, dans une tour d'atomisation de type MSD (i.e. Multi
Stage Dryer) équipée d'une buse d'atomisation haute pression
avec recyclage des fines particules en tête de tour.

Comme il sera exemplifié ci-après la société Demanderesse
recommande d'utiliser une tour de type MSD 20 commercialisée par
35 la société NIRO.

La buse de pulvérisation est choisie de manière à obtenir
une pression comprise entre 20 et 250 bars, pour un débit

compris entre 50 et 170 l/h, de préférence de l'ordre de 120 l/h.

Les températures des airs d'entrée sont réglées de la manière suivante :

- 5 - pour l'air d'entrée en amont de la tête de tour :
température comprise entre 120°C et 240°C,
- pour le lit fluidisé statique : température comprise
entre 50 et 120°C,
- pour le lit fluidisé vibré : température de l'ordre de
10 20°C.

La température de sortie de tour est alors comprise entre 50 et 120°C.

Les coagglomérats selon l'invention sont enfin récupérés en sortie de tour d'atomisation.

- 15 Selon un troisième mode préférentiel, on peut procéder
selon les étapes suivantes :

- a) préparer à une température comprise entre 45 et 65°C
une solution de mannitol et d'amidon granulaire dans laquelle :
 - le ratio mannitol/amidon est compris entre 99,5/0,5 et
20 50/50, et de préférence entre 95/5 et 70/30
 - la matière sèche est comprise entre 25 et 45 % en poids
sec,

- b) maintenir ladite solution de mannitol et d'amidon à une
température comprise entre 45 et 65°C,

- 25 c) granuler par pulvérisation de ladite solution dans un
granulateur à lit d'air fluidisé,

- d) récupérer les coagglomérats de mannitol et d'amidon
ainsi obtenus.

Pour procéder à la granulation, on peut employer par
30 exemple un granulateur à lit d'air fluidisé continu.

Il peut être choisi avantageusement un granulateur à lit
d'air fluidisé continu circulaire avec tube de déchargement, ou
continu rectangulaire à écoulement piston.

Comme il sera exemplifié ci-après, la société Demanderesse
35 a choisi d'employer un granulateur à lit d'air fluidisé continu
avec classificateur de type AGT commercialisé par la société
GLATT.

L'invention sera mieux comprise à l'aide des exemples qui suivent, lesquels se veulent illustratifs et non limitatifs.

Exemple 1 : Préparation de coagglomérats selon l'invention
5 par atomisation du mélange d'une solution de mannitol dans laquelle l'amidon granulaire est mis en suspension

On prépare par atomisation selon l'invention différentes compositions de coagglomérats consistant en mannitol et en
10 amidon granulaire à des ratios respectivement de 99/1, 95/5, 90/10, 85/15 et 80/20.

On utilise du mannitol cristallisé, commercialisé par la société Demanderesse sous le nom PEARLITOL® 50C présentant un diamètre moyen volumique laser d'environ 50 µm et de l'amidon de
15 maïs « extra-blanc ».

On prépare une solution de mannitol et d'amidon à la matière sèche désirée en dissolvant le mannitol cristallisé dans de l'eau déminéralisée à 55°C, et en y mettant en suspension l'amidon extra blanc de maïs.

20 L'agitation doit permettre d'obtenir une solution fluide, homogène et sans grumeaux. Les conditions opératoires de fabrication de ces coagglomérats dans la tour d'atomisation de type MSD 20 commercialisée par la société NIRO sont figurées dans le tableau 1 suivant.

25

Tableau 1

Coagglomérats Selon l'invention	Rapport mannitol / amidon	Matière sèche totale (%)	Pression (bars)	Buse (SPRAYING SYSTEM type SK)	Tp air amont (°C)	Tp du lit fluidisé statique (°C)	Tp air de sortie (°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
Témoin mannitol seul EP 1.138.661	100/0	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Lors de la modification du taux d'amidon, la préparation des coagglomérats conformes à l'invention nécessite plus particulièrement des ajustements dans le choix de la buse, de la pression d'atomisation et des températures d'air pour obtenir
5 une granulométrie moyenne similaire.

Les caractéristiques des coagglomérats de mannitol et d'amidon selon l'invention sont présentées dans le tableau 2 suivant.

10 Tableau 2

Coagglomérats selon l'invention	Formes cristallines Alpha / Bêta (%)	Comprimabilité (N)	Note d'écoulement (s)	Granulométrie laser (D4,3 - µm)	Masse volumique tassée (g/ml)	Masse volumique aérée (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
Témoin mannitol seul EP 1.138.661	Bêta	60 à 80 N	5 - 7	101 à 126	0,70 - 0,71	0,53 - 0,54

Le comportement des coagglomérats de mannitol selon l'invention est tout à fait satisfaisant en termes de comprimabilité et d'écoulement.

15 Avec des teneurs en amidon faible (1%) ou plus élevée (20%), le coagglomérat selon l'invention présente une comprimabilité élevée.

Cette comprimabilité élevée permet de formuler des comprimés qui conservent une dureté et donc une cohésion
20 suffisante après incorporation d'une teneur élevée en principe actif.

C'est donc une caractéristique essentielle et recherchée pour un excipient pharmaceutique dédié aux comprimés et gélules. De plus, les temps d'écoulement mesurés sont très courts ce qui

permettra une utilisation industrielle à très haute cadence sur des presses à comprimer et des géluleuses.

Exemple 2 : Préparation de coagglomérats selon l'invention par atomisation d'une solution de mannitol et incorporation d'amidon granulaire sous forme sèche dans la tour d'atomisation.

On prépare par atomisation selon l'invention différentes compositions de coagglomérats consistant en mannitol et en amidon à des ratios respectivement de 80/20, 70/30 et 50/50.

On utilise du mannitol cristallisé, commercialisé par la société Demanderesse sous le nom PEARLITOL® 50C présentant un diamètre moyen volumique laser d'environ 50 µm et de l'amidon de maïs « extra-blanc ».

On prépare une solution de mannitol à la matière sèche désirée en dissolvant le mannitol cristallisé dans de l'eau déminéralisée à 70 °C.

L'amidon est introduit sous forme sèche dans le recyclage des fines via un doseur pondéral commercialisé par la société K-TRON.

Les conditions opératoires de fabrication de ces coagglomérats dans la tour d'atomisation de type MSD 20 commercialisée par la société NIRO sont figurées dans le tableau 3 suivant.

25

Tableau 3

Coagglomérats Selon l'invention	Rapport mannitol / amidon	Matière sèche (%)	Pression (bars)	Buse (SPRAYING SYSTEM type SK)	Tp air amont (°C)	Tp du lit fluidisé statique (°C)	Tp air de sortie (°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

Les conditions de préparation des coagglomérats H, I, J selon l'invention montrent qu'aux mêmes paramètres, l'augmentation du taux d'amidon fait diminuer la granulométrie moyenne.

5 Celles relatives à la préparation des coagglomérats F et G montrent que plus la pression d'atomisation est importante et plus la granulométrie moyenne diminue.

Les caractéristiques des coagglomérats de mannitol et d'amidon selon l'invention sont présentées dans le tableau 4
10 suivant, en comparaison avec deux mélanges physiques P1 et P2 :

- le mélange P1 étant constitué de 80 % de PEARLITOL® 50 C et 20 % d'amidon « extra-blanc »,

- le mélange P2 étant constitué de 80 % de PEARLITOL® 200 SD (commercialisé par la société Demanderesse) et 20 % d'amidon
15 « extra-blanc ».

Tableau 4

Coagglomérats selon l'invention	Formes cristallines Alpha / Bêta (%)	Comprimabilité (N)	Note d'écoulement (s)	Granulométrie laser (D4,3 - µm)	Masse volumique tassée (g/ml)	Masse volumique aérée (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
Mélange de poudres P1	0/100	Impossible	5 à 6	34	0,667	0,548
Mélange de poudres P2	50/50	Impossible	Infini	148	0,769	0,538

20 Le comportement des coagglomérats de mannitol selon l'invention est tout à fait satisfaisant en termes d'écoulement et de comprimabilité.

Il est possible de faire varier les paramètres de production pour ajuster la granulométrie et la masse volumique de la poudre.

L'homogénéité de mélange d'un excipient et d'un actif dépend du procédé de mélange mis en œuvre mais aussi de la similitude des caractéristiques des deux poudres.

Il est plus facile de mélanger une poudre de principe
5 actif et une poudre d'excipient quand ils présentent la même granulométrie et la même masse volumique.

D'où l'intérêt de faire varier ces caractéristiques et de disposer d'une gamme de poudres de propriétés différentes pour s'adapter aux différentes poudres de principes actifs. De plus,
10 il est possible de faire varier la teneur en amidon du coagglomérat pour ajuster la comprimabilité au produit à formuler sans perturber les remarquables propriétés d'écoulement de la poudre.

Un simple mélange physique de poudres (P1 et P2) ne permet
15 pas d'obtenir les comprimés recherchés.

Exemple 3 : Préparation de coagglomérats selon l'invention par granulation du mélange d'une solution de mannitol et d'amidon, l'amidon étant mis en suspension dans la solution de
20 mannitol

On prépare par granulation selon l'invention différentes compositions de coagglomérats consistant en mannitol et en amidon à des ratios respectivement de 85/15, 70/30 et 50/50.

25 On utilise du mannitol cristallisé, commercialisé par la société Demanderesse sous le nom PEARLITOL® 50C présentant un diamètre moyen volumique laser d'environ 50 µm et de l'amidon de maïs « extra-blanc ».

On prépare une solution de mannitol et d'amidon à la
30 matière sèche désirée en dissolvant le mannitol cristallisé dans de l'eau déminéralisée à 55°C et en mettant en suspension l'amidon extra blanc de maïs.

L'agitation doit permettre d'obtenir une solution fluide, homogène et sans grumeaux.

35 Les conditions opératoires de fabrication de ces coagglomérats dans le granulateur à lit d'air fluidisé continu de type AGT 150 commercialisé par la société GLATT sont figurées dans le tableau 5 suivant.

La buse de pulvérisation est en position « bottom spray ».

Tableau 5

5

Coaggloméré -rats Selon l'invention	Rapport mannitol / amidon	Matière sèche totale (%)	Débit alimenta- tion (g/h)	Débit d'air (m3/h)	Tp air entrée (°C)	Tp lit produit (°C)	Pression pulvéri- sation buse (bars)	Pression classifi- cateur zig-zag (bars)
« 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

Les caractéristiques des coagglomérats de mannitol et d'amidon selon l'invention sont présentées dans le tableau 6 suivant.

10

Tableau 6

Coagglomérats selon l'invention	Formes cristallines Alpha / Bêta (%)	Comprima- bilité (N)	Note d'écoulement (s)	Granulométrie laser (D4,3 - µm)	Masse volumique tassée (g/ml)	Masse volumi- que aérée (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

Les résultats obtenus démontrent que l'on obtient par 15 granulation des coagglomérats conformes à l'invention équivalents à ceux obtenus par atomisation.

Exemple 4 : Préparation de coagglomérats selon l'invention par atomisation du mélange d'une solution de mannitol et 20 d'amidon granulaire introduit sous forme sèche dans la tour d'atomisation.

On prépare par atomisation selon l'invention trois coagglomérats consistant en mannitol et en amidon à un ratio de 80/20 avec du mannitol cristallisé et trois amidons granulaires différents, l'amidon de maïs « Extra-blanc », la fécule de pomme de terre, et un amidon de maïs waxy réticulé phosphate et stabilisé hydroxypropylé, commercialisé par la société demanderesse sous l'appellation CLEARAM® CR 20/10.

Les conditions opératoires de fabrication de ces 10 coagglomérats sont figurées dans le tableau 7 suivant.

Tableau 7

Coagglomérats Selon l'invention	Amidon mis en suspension dans la solution de mannitol	Matière sèche (%)	Pression (bars)	Buse (SPRAYING SYSTEM type SK)	Tp air amont (°C)	Tp du lit fluidisé statique (°C)	Tp air de sortie (°C)
« H »	Amidon de maïs extra blanc	40	40	60*21	133	70	58
« P »	Fécule de pomme de terre	40	40	60*21	150	77	63
« Q »	CLEARAM CR 20 10	40	40	60*21	150	77	63

15 Les caractéristiques des coagglomérats de mannitol et d'amidon selon l'invention sont présentées dans le tableau 8 suivant.

Tableau 8

Coagglomérats selon l'invention	Formes cristallines Alpha / Bêta (%)	Comprima- bilité (N)	Note d'écoulement (s)	Granulométrie laser (D4,3 - µm)	Masse volumique tassée (g/ml)	Masse volumi- que aérée (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

Le comportement des coagglomérats de mannitol selon l'invention est tout à fait satisfaisant en comprimabilité et en écoulement.

Le remplacement de l'amidon de maïs extra blanc par tout
5 autre type d'amidon granulaire est possible tout en préservant les caractéristiques essentielles du produit selon l'invention.

Il est donc possible de réaliser cet agglomérat quel que soit l'amidon granulaire à sa disposition, et donc de s'affranchir des problèmes de disponibilité, de culture
10 régionale, mais aussi de tenir compte du souhait ou des contraintes des consommateurs (absence d'organisme génétiquement modifié) ou des patients (amidon de blé causant la maladie cœliaque).

Une modification chimique de l'amidon pour moduler ses
15 propriétés est aussi réalisable dès lors que celui-ci reste granulaire.

Exemple 5 : Remplissage de gélules sur une géluleuse automatique de type disque doseur, avec un coagglomérat selon
20 l'invention et en comparaison, avec deux poudres de mannitol commercialisées par la société demanderesse

L'objet de ces essais est de déterminer le taux minimal de lubrifiant nécessaire à un fonctionnement correct de la
25 géluleuse.

Pour cela, on utilise le stéarate de magnésium qui est le lubrifiant le plus utilisé en pharmacie.

Un mélange homogène de la poudre à tester et de stéarate de magnésium pharma végétal de BARLÖCHER (Allemagne) est
30 préparé. Dans un pot d'une contenance de 1 litre, on place les quantités de produit à tester et de stéarate de magnésium de manière à atteindre une masse finale pour les deux de 300 g.

Les deux produits sont ensuite mélangés pendant 5 mn à l'aide d'un mélangeur épicycloïdale Turbula T2F de WILLY A.
35 BACHOFEN (Suisse). Le mélange ainsi réalisé est dit lubrifié.

Le matériel utilisé pour remplir les dites gélules est une géluleuse In-Cap de DOTT. BONAPACE (Italie).

La taille des gélules choisie est le format « 2 » et toutes les pièces correspondant à ce format sont installées sur la géluleuse In-Cap.

Deux formats de tambour doseur sont possibles sur la géluleuse In-Cap. On utilise le grand modèle.

On règle les aiguilles de compression de la façon suivante : aiguille 1 = 27,5 mm, aiguille 2 = 29 mm, aiguille 3 = 32 mm et aiguille 4 = 35 mm.

La distance exprimée est celle mesurée entre la face supérieure de l'écrou de fixation de chaque aiguille et la face inférieure de l'écrou de réglage de chaque aiguille.

L'aiguille 1 est la première aiguille à entrer en action. L'aiguille 1 pénètre le plus profondément dans le disque doseur et l'aiguille 4 pénètre le moins profondément dans le disque doseur. Le disque doseur et le contre-disque ont une épaisseur de 14,5 mm.

Les enveloppes de gélules utilisées sont des Coni-Snap de CAPSUGEL (référence 2CS Natural Tr. Code 43.000).

On règle l'épaisseur du lit de poudre dans le tambour doseur afin d'obtenir des gélules remplies avec le mélange lubrifié et d'une masse finale de 310 mg.

L'essai est considéré comme satisfaisant si la production d'une série continue de 300 gélules est possible.

Aucune interruption d'aucune sorte n'est tolérée pendant la production de ces 300 gélules.

Les gélules ne sont pas refermées définitivement afin de pouvoir les ouvrir à nouveau et ainsi faire une observation des carottes qu'elles contiennent.

30

Tableau 9

Produit testé	PEARLITOL® 200SD	PEARLITOL® 300DC	Agglomérat selon l'invention
Poids de la poudre incorporée dans la gélule (mg)	310	370	280
Taux minimal de lubrifiant (stéarate de magnésium) ‰	3	3	1,5

Avec un taux de stéarate de magnésium inférieur à 3 % pour le PEARLITOL® 200SD et le PEARLITOL® 300DC (deux qualités de mannitol commercialisées par la société Demanderesse), ou
5 inférieur à 1,5 % pour les coagglomérats selon l'invention, la géluleuse In-Cap ne peut pas fonctionner correctement.

Il se produit un grippage des carottes dans le disque doseur et l'aiguille d'éjection doit exercer une force anormalement élevée pour les pousser dans le corps des gélules.

10 Ce qui occasionne des problèmes qui vont d'une irrégularité de poids des gélules, à des arrêts fréquents de production, jusqu'à la casse de la géluleuse.

L'ajout d'une teneur élevée - 3 % - de stéarate de magnésium permet de résoudre le problème dans tous les cas, mais
15 elle crée un retard à la dissolution de la gélule et donc de la biodisponibilité du principe actif, au détriment du soin apporté au patient.

En effet, le stéarate de magnésium est insoluble dans l'eau, et à cette concentration élevée de 3 %, il génère une
20 couche barrière insoluble autour du contenu de la gélule, couche barrière insoluble qui ralentit fortement la dissolution de la gélule.

Les coagglomérats selon l'invention ne nécessitent qu'un faible taux de stéarate de magnésium ; la moitié du taux
25 précédent. La couche barrière insoluble ne peut pas se créer ou est trop fragile pour limiter la dissolution et la biodisponibilité du principe actif.

30 **Exemple 6** : Remplissage de gélules avec des coagglomérats selon l'invention et un principe actif, le paracétamol.

Le matériel utilisé pour remplir les gélules est un simulateur monté sur une machine universelle de traction-
35 compression INSTRON (USA). Le simulateur est un bloc de métal percé d'un trou vertical cylindrique fermé à la partie inférieure par une queue d'aronde mobile.

Le diamètre intérieur de ce trou est légèrement inférieur au diamètre intérieur d'une enveloppe de gélule de format « 0 ». La partie inférieure du bloc métallique est prévue pour recevoir un support maintenant la partie inférieure de l'enveloppe de la gélule dans l'axe du trou vertical.

Un cylindre métallique, appelé piston, d'un diamètre légèrement inférieur à celui du trou vertical est utilisé pour comprimer la poudre lubrifiée dans le bloc métallique et ainsi former la carotte.

Un mélange homogène du coagglomérat, du paracétamol (RHODAPAP® cristallisé fin de RHODIA) et de stéarate de magnésium pharma végétal de BARLÖCHER (Allemagne) est préparé.

Dans un pot d'une contenance de 1 litre, on place 147,75 g (49.25 %) de coagglomérat et 147,75g (49,25 %) de paracétamol. Les deux produits sont mélangés pendant 5 mn à l'aide d'un mélangeur épicycloïdale Turbula T2F de WILLY A. BACHOFEN (Suisse).

On ajoute 4,5 g (1,5 %) de stéarate de magnésium et on mélange à nouveau pendant 5 mn. Le mélange ainsi réalisé est dit lubrifié.

Les enveloppes de gélules de format « 0 » utilisées proviennent du Laboratoire LGA (Bandol France).

On introduit 500 mg de mélange lubrifié dans le simulateur. Le piston chargé de comprimer la poudre descend à une vitesse verticale constante de 20 mm par minute jusqu'à ce que la force appliquée sur le mélange lubrifié pour former la carotte soit de 600 N.

La carotte, une fois formée, et après retrait de la queue d'aronde mobile, est poussée par le piston dans la partie inférieure de l'enveloppe de la gélule.

Les gélules sont ensuite fermées manuellement.

Le temps de désagrégation des gélules ainsi préparées est mesurée selon la méthode préconisée par la Pharmacopée Européenne (P.E. 6.0, 01/2008 :20901, 2.9.1. Désagrégation des comprimés et des capsules), mesure réalisée sur 12 gélules.

Tableau 10

Coagglomérat selon l'invention	« A »	« H »	« I »	« J »	« P »	« Q »
Temps de délitement (s)	151	147	175	161	164	159

Les gélules de paracétamol ainsi préparées présentent un
 5 temps de désintégration dans l'eau très court, inférieur à 3
 minutes. Ce temps est très inférieur aux 15 minutes, temps de
 désagrégation imposé par la Pharmacopée Européennes pour les
 gélules.

Ces essais confirment que les coagglomérats selon
 10 l'invention permettent d'atteindre des temps de désintégration
 très courts.

Exemple 7 : Réalisation de comprimés avec des
 coagglomérats selon l'invention et en comparaison avec une
 15 poudre de mannitol commercialisée par la société demanderesse

L'objet de ces essais est de déterminer le taux minimal de
 lubrifiant nécessaire à un fonctionnement correct de la presse à
 comprimer. Pour cela, on utilise le stéarate de magnésium qui
 20 est le lubrifiant le plus utilisé en pharmacie.

Un mélange homogène de la poudre à tester et de stéarate
 de magnésium pharma végétal de BARLÖCHER (Allemagne) est
 préparé.

Dans un pot d'une contenance de 1 litre, on place les
 25 quantités de produit à tester et de stéarate de magnésium de
 manière à atteindre une masse finale pour les deux de 300 g.

Les deux produits sont ensuite mélangés pendant 5 mn à
 l'aide d'un mélangeur épicycloïdal Turbula T2F de WILLY A.
 BACHOFEN (Suisse). Le mélange ainsi réalisé est dit lubrifié.

Les comprimés sont préparés à l'aide d'une presse
 30 alternative de laboratoire FROGERAIS AM commercialisé par la
 société SVIAC (France) équipée de poinçons concaves de diamètre
 13 mm. Les comprimés à faces convexes et de diamètre 13 mm ont
 une épaisseur de 6 mm et un poids de 0,734 g.

Des teneurs décroissantes en stéarate de magnésium sont testées : 1,2 % ; 1,0 % ; 0,8 % ; 0,6 %, 0,4 % (% exprimé par rapport au mélange des deux poudres).

La présence de collage (une partie de la poudre reste collée à la surface du poinçon après éjection du comprimé) et de grippage (la tranche des comprimés présente des stries) est observée. La teneur minimale en lubrifiant correspond à la teneur à laquelle aucun de ces deux défauts n'est observé.

Pour le PEARLITOL® 200SD, poudre de mannitol commercialisée par la société demanderesse, cette teneur est de 1,2 %. Pour les coagglomérats selon l'invention, elle est de 0,6 %.

Une plus faible teneur en lubrifiant est favorable à la dissolution et à la biodisponibilité des actifs, de plus elle présage d'une plus grande facilité à produire industriellement les comprimés.

Une lubrification simple et aisée permet d'atteindre des cadences de production très élevées sans risque de déclassement ou arrêt suite à des problèmes de collage ou de grippage.

REVENDICATIONS

1. Coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon
5 granulaire caractérisés en ce qu'ils présentent :

- une comprimabilité, déterminée selon un test A,
supérieure à 120 N, de préférence comprise entre 200 et 450 N

- une note d'écoulement, déterminée selon un test B,
comprise entre 3 et 15 secondes, de préférence comprise entre 4
10 et 8 secondes.

2. Coagglomérats selon la revendication 1, caractérisés en
ce qu'ils présentent un diamètre moyen volumique laser D_{4,3}
compris entre 60 et 500 µm, de préférence compris entre 100 et
15 250 µm.

3. Coagglomérats selon l'une ou l'autre des revendications
1 et 2, caractérisés en ce que le ratio mannitol / amidon est
compris entre 99,5/0,5 et 50/50, et de préférence entre 95/5 et
20 70/30.

4. Coagglomérats selon l'une quelconque des revendications
1 à 3, caractérisés en ce qu'ils présentent

- une masse volumique aérée comprise entre 0,400 et 0,750
25 g/ml, de préférence comprise entre 0,450 et 0,650, et

- une masse volumique tassée comprise entre 0,500 et 0,850
g/ml, de préférence comprise entre 0,550 et 0,750 g/ml.

5. Coagglomérats selon l'une quelconque des revendications
30 1 à 4, caractérisés en ce que l'amidon est choisi dans le groupe
constitué par l'amidon de maïs standard, l'amidon de maïs extra-
blanc, la fécule de pomme de terre, pris seuls ou en
combinaison.

35 6. Coagglomérats selon l'une quelconque des revendications
1 à 5, caractérisés en ce que le mannitol se présente à la fois
sous les formes cristallines alpha et bêta.

7. Procédé de préparation de coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'atomisation ou de granulation d'un mélange d'une « solution » de mannitol et d'amidon, l'amidon étant mis en suspension dans la solution de mannitol.

8. Procédé de préparation de coagglomérats de mannitol cristallin et d'amidon selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'atomisation ou de granulation d'un mélange d'une solution de mannitol et d'amidon sec, l'amidon étant incorporé sous forme sèche dans la tour d'atomisation ou lors de l'étape de granulation.

9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) préparer à une température comprise entre 45 et 65°C une solution de mannitol et d'amidon granulaire dans laquelle :

- le ratio mannitol/amidon est compris entre 99,5/0,5 et 50/50, et de préférence entre 95/5 et 70/30

- la matière sèche est comprise entre 25 et 45 % en poids sec,

b) maintenir ladite solution de mannitol et d'amidon à une température comprise entre 45 et 65°C,

c) atomiser ladite solution dans une tour d'atomisation de type MSD équipée d'une buse d'atomisation haute pression avec recyclage des fines particules en tête de tour,

d) récupérer les coagglomérats de mannitol et d'amidon ainsi obtenus.

30

10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) préparer à une température comprise entre 45 et 90°C une solution de mannitol dans laquelle la matière sèche est comprise entre 25 et 50 % en poids sec,

b) maintenir ladite solution de mannitol à une température comprise entre 45 et 90°C,

c) atomiser ladite solution dans une tour d'atomisation de type MSD équipée d'une buse d'atomisation haute pression avec recyclage des fines particules en tête de tour, en injectant via un doseur pondéral l'amidon sec dans le système de recyclage des fines dans un ratio mannitol/amidon compris entre 99,5/0,5 et 50/50, et de préférence entre 95/5 et 70/30

d) récupérer les coagglomérats de mannitol et d'amidon ainsi obtenus.

10 11. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) préparer à une température comprise entre 45 et 65°C une solution de mannitol et d'amidon granulaire dans laquelle :

15 - le ratio mannitol/amidon est compris entre 99,5/0,5 et 50/50, et de préférence entre 95/5 et 70/30

- la matière sèche est comprise entre 25 et 45 % en poids sec,

b) maintenir ladite solution de mannitol et d'amidon à une température comprise entre 45 et 65°C,

20 c) granuler par pulvérisation de ladite solution dans un granulateur à lit d'air fluidisé,

d) récupérer les coagglomérats de mannitol et d'amidon ainsi obtenus.

25 12. Utilisation des coagglomérats des revendications 1 à 6 ou préparés selon le procédé de l'une quelconque des revendications 7 à 11 pour la fabrication de comprimés destinés aux domaines alimentaires, pharmaceutiques, phytosanitaires et détergents.

30

13. Comprimés composés de coagglomérats de mannitol et d'amidon granulaire des revendications 1 à 6 ou obtenus selon le procédé de l'une quelconque des revendications 7 à 11.

35

14. Utilisation des coagglomérats des revendications 1 à 6 ou préparés selon le procédé de l'une quelconque des revendications 7 à 11 pour la fabrication de gélules destinées aux domaines alimentaires et pharmaceutiques.

15. Gélules composées de coagglomérats de mannitol et d'amidon granulaire des revendications 1 à 6 ou obtenus selon le procédé de l'une quelconque des revendications 7 à 11.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 721235
FR 0952894

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	<p>DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 mai 1997 (1997-05-22), ASOGAWA, TATSUO ET AL: "Vitamin B granules" XP002560481 extrait de STN Database accession no. 1997:326257 * abrégé *</p> <p>-& JP 09 077669 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 25 mars 1997 (1997-03-25) -& DATABASE WPI Week 199722 1997, Thomson Scientific, London, GB; AN 1997-241649 XP002560482 "Vitamin B granules" & JP 09 077669 A (TAKEDA CHEM IND LTD) 25 mars 1997 (1997-03-25) * abrégé *</p> <p>-----</p>	1-15	<p>A61K47/36 A61K31/047 A61K9/20 A61K9/48 A61K31/167 A61P29/00 A23L1/09</p>
X	<p>DATABASE WPI Week 198624 1986, Thomson Scientific, London, GB; AN 1986-152485 XP002560483 & JP 61 085331 A (FUJI CHEM IND CO LTD) 30 avril 1986 (1986-04-30) * abrégé *</p> <p>-----</p>	1-6,12, 13	<p>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)</p> <p>A61K</p>
X	<p>EP 1 153 616 A (SUMITOMO PHARMA [JP]) 14 novembre 2001 (2001-11-14) * page 5 - page 6; exemple 8 *</p> <p>-----</p>	1-6,12, 13	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
15 décembre 2009		Muller, Sophie	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0952894 FA 721235**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 15-12-2009

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 9077669	A	25-03-1997	AUCUN	

JP 61085331	A	30-04-1986	JP 1880608 C	21-10-1994
			JP 5086373 B	10-12-1993

EP 1153616	A	14-11-2001	AT 283708 T	15-12-2004
			AU 2462200 A	29-08-2000
			CA 2360102 A1	17-08-2000
			CN 1339972 A	13-03-2002
			DE 60016381 D1	05-01-2005
			DE 60016381 T2	15-12-2005
			ES 2233329 T3	16-06-2005
			WO 0047233 A1	17-08-2000
			TW 271198 B	21-01-2007
