



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 292 414**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00402159 .8**

(86) Fecha de presentación : **27.07.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1175899**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **30.01.2002**

(54) Título: **Gránulos a base de almidón y de lactosa.**

(73) Titular/es: **Roquette Frères**
62136 Lestrem, FR

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

(72) Inventor/es: **Luhn, Oliver**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

(74) Agente: **Durán Moya, Luis Alfonso**

ES 2 292 414 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

Gránulos a base de almidón y de lactosa.

5 La presente invención tiene por objeto una composición de gránulos a base de almidón y de lactosa de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, así como el procedimiento que permite obtener estos gránulos, de acuerdo con la reivindicación 4.

10 Igualmente, tiene por objeto la utilización de estos gránulos, en especial como excipiente, en la industria farmacéutica o alimenticia, o como aditivo o soporte en las industrias agroalimentarias o químicas.

15 La industria farmacéutica es consumidora de tonelajes importantes de almidón y de lactosa. Éstos son utilizados en especial como excipiente en las formas secas, que son por ejemplo los materiales en polvo para relleno de células, materiales de polvo para disolución, preparados nutritivos pulverulentos y comprimidos.

15 Por su parte, la industria alimenticia utiliza este tipo de excipiente en especial en alimentos o en bebidas para dispersar y diluir.

20 En lo que respecta al sector al que hace referencia específicamente la presente invención, es decir, los excipientes farmacéuticos o alimenticios, estos recipientes existen en forma de materiales en polvo obtenidos por granulación en húmedo de una mezcla de lactosa y de almidón, con la adición de ligantes o tensoactivos. Estos materiales en polvo poseen en general características poco satisfactorias para la compresión directa.

25 Los caracteres más importantes para apreciar la aptitud para la compresión directa de un material en polvo son la aptitud de flujo (alimentación regular de la cámara de compresión a partir de la tolva), resistencia a la abrasión (no friabilidad) y cohesión después de compactación de las partículas que condiciona la dureza de los comprimidos. Los comprimidos producidos deben ser suficientemente duros para resistir la rotura, pero al mismo tiempo deben tener buenas características de desintegración cuando se encuentran en el medio gástrico.

30 Entre los excipientes que se encuentran más corrientemente en compresión se puede citar, en especial, la celulosa, almidón, lactosa y el fosfato dicálcico.

35 La celulosa microcristalina cumple todas las condiciones esperadas de un excipiente de compresión directa, pero es difícil de fabricar y relativamente cara. Además, presenta el inconveniente de provocar la disminución de la dureza de los comprimidos después de la absorción de agua en el curso del almacenamiento. Además, proporciona una sensación poco agradable en boca.

40 La lactosa es un diluyente muy utilizado en la tecnología de los comprimidos. Se presenta en dos formas principales: cristalizada o atomizada. La lactosa cristalizada se presenta en tres formas cristalinas distintas: la α -lactosa anhidra (no disponible en el comercio), la β -lactosa anhidra (generalmente llamada lactosa anhidra), y la α -lactosa monohidratada. La lactosa anhidra presenta el inconveniente de ser higroscópica, lo que comporta problemas de estabilidad en el tiempo. La α -lactosa monohidratada es estable, pero su capacidad de compresión y el tiempo de desintegración son limitados. Con el objetivo de mejorar sus características de compresión, la lactosa ha sido modificada por atomización y aglomeración.

45 La lactosa atomizada es altamente compresible, y la esfericidad de sus partículas le confiere características de flujo satisfactorias. Es menos estable y su duración de conservación es más reducida que la de lactosa cristalizada. No posee además características desintegrantes. Los comprimidos fabricados a partir de la lactosa atomizada desarrollan en el curso del almacenamiento una coloración amarillenta más intensa que la desarrollada por la lactosa monohidratada.

50 La lactosa aglomerada es un material en polvo estable que fluye bien pero que es menos compresible que la lactosa atomizada.

55 La capacidad de compresión de la lactosa sigue siendo insuficiente y ha podido ser mejorada añadiéndole un excipiente ligante o diluyente que posee una capacidad de compresión mejor, tal como una celulosa microcristalina. Estas mezclas se comprimen fácilmente mediante la adición de un lubricante. Las celulosas microcristalinas tienen además el inconveniente de un precio elevado y baja dureza de los comprimidos formados debido a la absorción de humedad.

60 En cuanto al almidón presenta, por el hecho de la reducida dimensión de sus partículas y de su reducida densidad, el inconveniente de un flujo defectuoso. La elasticidad importante de sus gránulos le confiere una defectuosa capacidad de compresión que no permite la fabricación de comprimidos de dureza satisfactoria. Por el contrario, posee buenas características de desintegración por el hecho de su poder de hinchamiento en el agua. El almidón puede servir igualmente de ligante y de diluyente, e incluso de agente que favorece el flujo.

65 Se ha propuesto asociar lactosa y almidón por granulación en húmedo (BODE-TUNJI M.O., JAIYEKOBA K.T., Labo-Pharma - Probl. Tech. - 32, nº 340, Marzo 1984, páginas 190-192). No obstante, se ha demostrado que la adición

ES 2 292 414 T3

de almidón a la lactosa reduce la dimensión media de los gránulos y aumenta su friabilidad, quedando compensado este efecto por la adición de un tensoactivo.

Igualmente, se ha propuesto granular lactosa y almidón utilizando un polímero sintético como agente ligante (WAN 5. L.C., LIM K.S., S.T.P. Pharma Sciences 1 (5) 285-293, 1991). Los compuestos obtenidos presentan un flujo aceptable pero densidades relativamente reducidas.

Además, se conocen procedimientos de preparación por atomización de excipientes de compresión complejos, tales como el que se describe en la Patente USA 5.006.345, comprendiendo lactosa, un ligante tal como polivinilpirrolidona o hidroxipropilmelcelulosa, y un desintegrante, tal como especialmente la carboximetilcelulosa reticulada o almidón carboximetilado.

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad no satisfecha de disponer de un compuesto de gránulos de almidón y de lactosa que posea una friabilidad reducida, una capacidad de flujo eficaz, buena capacidad de compresión, y características desintegrantes satisfactorias, siendo simultáneamente poco higroscópica.

La presente invención tiene como objetivo solucionar los problemas indicados, y la solicitante ha tenido el mérito de descubrir, después de numerosos trabajos, que este objetivo podría ser conseguido cuando se utilizan los gránulos, de acuerdo con la presente invención, a base de almidón y de lactosa. Para obtener estos gránulos, el solicitante ha comprobado que, contrariamente a lo que se podía esperar, es necesario utilizar una mezcla de lactosa y de almidón granular y modificar sus características físicas utilizando un procedimiento apropiado, de manera tal, que se obtiene simultáneamente una friabilidad moderada, una capacidad de compresión satisfactoria, un flujo satisfactorio, conservando simultáneamente características de desintegración.

La invención tiene por lo tanto por objeto gránulos que consisten en lactosa y almidón, caracterizándose porque la proporción lactosa/almidón está comprendida entre 90/10 y 25/75, y porque presentan una friabilidad inferior o igual a 80% según una prueba A.

Esta prueba A consiste en someter los gránulos a comprobar a una acción mecánica en un aparato denominado medidor de friabilidad o friabilímetro. Se utiliza para ello un aparato de marca ERWEKA TA, fabricado por la sociedad ERWEKA (RFA-63150 HEUSENSTAMM) que gira a una velocidad de rotación uniforme de 25 revoluciones por minuto, y que está dotado de un tambor de abrasión en el que se han introducido 5 bolas de acero idénticas con un diámetro de 17 mm y un peso de 18,87 g. Para realizar esta prueba A se introduce en el tambor de abrasión de este friabilímetro, una cantidad de 15 g de producto con una granulometría comprendida entre 100 y 200 μm , y a continuación se pone el aparato en rotación durante 5 minutos.

Al final de la experiencia, se determina la proporción ponderal representada por el residuo retenido sobre una criba con una anchura de mallas de 100 micras.

El valor de la friabilidad corresponde a un porcentaje de polvo no retenido por la criba anteriormente definida. La friabilidad es tanto más grande cuanto mayor es el porcentaje de polvo no retenido por la criba.

Los gránulos según la invención presentan, de acuerdo con esa prueba A, una friabilidad moderada, es decir, inferior o igual a 80%, y preferentemente, inferior o igual a 60%.

Los gránulos según la invención se caracterizan igualmente por una estructura esférica cuando se observan al microscópico electrónico de barrido. Esta estructura, que es específica, se ha mostrado en las figuras 1, 1' y 2, 2', que muestran la esfericidad perfecta de los gránulos obtenidos. La figura 1 representa una fotografía de microscopio electrónico de barrido de un gránulo según la invención cuya proporción de lactosa y almidón es de 75/25. La figura 2 presenta una fotografía de microscopio electrónico de barrido de un gránulo según la invención cuya proporción de lactosa y almidón es de 85/15. Gracias a esta estructura esférica, los gránulos según la invención presentan un flujo completamente satisfactorio.

Se entiende por lactosa la lactosa monohidratada, tal como se ha definido por la farmacopea europea, 1997, 0187-55 página 1111-1112. Por almidón, se entienden almidones de cualquier origen, naturales o híbridos, de tipo granular. Se utilizará preferentemente un almidón de maíz natural y, en particular, un almidón de maíz blanco, tal como el comercializado por la solicitante con la designación "almidón extrablancos", que permite conseguir gránulos con una blancura completamente satisfactoria.

Más allá de 90% de lactosa con respecto al almidón contenido en los gránulos, la solicitante ha comprobado que dichos gránulos ya no poseen características de desintegración satisfactorias. Para menos de 25% de lactosa, es decir, más de 75% de almidón en los gránulos, éstos no se comprimen correctamente por las características elásticas del almidón, y las características de flujo no son satisfactorias.

Preferentemente, se escogerá una proporción de lactosa y de almidón comprendida entre 85/15 y 50/50.

Los gránulos, según la invención, pueden ser caracterizados por su capacidad de compresión, determinada según una prueba B.

ES 2 292 414 T3

Esta prueba B consiste en medir las fuerzas, expresadas en Newtons, que son representativas de la capacidad de compresión del compuesto de gránulos estudiado, proporcionadas por dos valores distintos de densidad de los comprimidos. Estas fuerzas traducen la resistencia al aplastamiento de los comprimidos que son cilíndricos con caras convexas (radio de curvatura de 14 mm), con un diámetro de 13 mm, un espesor de 6 mm, y masas de volumen aparente de 1,3 y 1,4 g/ml. Esa capacidad de compresión expresada con estas densidades de comprimidos refleja las características ventajosas de los gránulos, de acuerdo con la invención, en materia de compresión directa.

Para efectuar esta prueba B, se preparan comprimidos a partir de gránulos según la invención, en los cuales se añade previamente 0,5% del peso de estearato magnésico como lubricante.

La compresión es efectuada gracias a una prensa alternativa FROGERAIS tipo AM. Esta prensa está dotada de punzones redondos de caras cóncavas, con un diámetro igual a 13 mm.

Se ajusta en la prensa el hundimiento del punzón superior y el volumen de llenado de la matriz, de manera que se varíe la densidad de los comprimidos y se determine la dureza correspondiente de los mismos, utilizando un durómetro ERWEKA de tipo TBH 30 GMD.

Los gránulos según la invención, cuya proporción de lactosa y de almidón está comprendida entre 90/10 y 50/50, presentan una capacidad de compresión notable, superior a la de unos productos de la técnica anterior, la cual se traduce en una dureza de los comprimidos superior a 70 N, y preferentemente superior a 80 N, para una densidad de 1,3 g/ml, y/o superior a 170 N, y preferentemente superior a 180 N para una densidad de 1,4 g/ml.

Los gránulos según la presente invención se caracterizan además por un ángulo de reposo inferior a 45°, y preferentemente inferior a 40°. La determinación del ángulo de reposo de un material en polvo es uno de los métodos más generalmente utilizados para apreciar sus características de flujo. Se trata de medir la altura de un cono formado por el polvo que discurre desde un cilindro de volumen conocido, y deducir de ello el ángulo formado por este cono en función del radio del cilindro utilizado. Cuanto mayor es el ángulo formado, menos satisfactorio es el flujo del material en polvo. A título de ejemplo, los ángulos de reposo de los excipientes más generalmente utilizados en compresión directa varían entre 35 y 67°, los valores más elevados se observan con celulosa, y los menos elevados se observan con productos granulados, tales como sorbitol o fosfato dicálcico modificado. La lactosa atomizada presenta en general un ángulo de reposo del orden de 46° (según STAMM A. y MATHIS C., Labo-Pharma - Problèmes et Techniques – Nº 252 - Marzo 1976). En cuanto al almidón, se puede decir que no fluye.

Los gránulos según la invención que poseen las características anteriormente mencionadas son susceptibles de ser obtenidos según una multitud de variantes, pero especialmente según un procedimiento caracterizado por comprender una etapa de atomización de una suspensión de lactosa y de almidón. De manera sorprendente e inesperada, la solicitante ha comprobado que la atomización aplicada a una suspensión de lactosa y de almidón natural permite obtener gránulos esféricos que poseen una friabilidad moderada, una capacidad de compresión y flujo satisfactorios, conservando simultáneamente características de desintegración. Este objetivo no había sido conseguido hasta el momento por medio de los procedimientos conocidos por los técnicos en la materia y aplicables simultáneamente a la lactosa y al almidón. En realidad, este último presenta un inconveniente cuando se utiliza en procesos térmicos en medio acuoso, que es el riesgo de cocción y de perder por lo tanto su carácter granular y, por lo tanto, capacidad de desintegración.

Para proceder a la atomización, se prepara una suspensión de almidón en agua fría, a la cual se añade lactosa monohidratada. La mezcla, que tiene una temperatura comprendida habitualmente entre 15 y 25°C, es atomizada a continuación en un atomizador clásico conocido por los técnicos en la materia escogiendo, en general, una temperatura de entrada próxima a 160°C y un caudal tal que las temperaturas del aire y del producto atomizado sean a la salida próximas a 65°C. De modo general, se utilizará una suspensión acuosa de almidón de 20% en peso. La mezcla podrá comprender igualmente otras sustancias distintas a la lactosa y el almidón, siempre que éstas no estén sometidas a degradación térmica. En lo que respecta al contenido de agua de la suspensión que contiene la lactosa y el almidón, se dispondrá en general con una materia seca de 40-50%. La lactosa utilizada adopta preferentemente forma monohidratada. En lo que respecta al almidón, cualquier almidón granular puede ser conveniente. Se escogerá de manera ventajosa almidón de maíz, y preferentemente almidón de maíz del tipo llamado "extrablancos", tal como el comercializado por la solicitante con esta denominación. El material en polvo atomizado puede ser utilizado de forma directa. Se presenta en forma de gránulos perfectamente esféricos que comprenden lactosa y almidón coatomizados, y de esta manera puede ser utilizado ventajosamente como excipiente, como soporte de aditivos, como agente de textura, en los sectores alimenticio y farmacéutico. También se pueden prever otras muchas aplicaciones de los gránulos según la invención por el hecho de sus características funcionales ventajosas, en especial en las aplicaciones de veterinaria, fitosanitarias, agrícolas, y en el campo de los detergentes.

La invención se comprenderá mejor con la ayuda de los ejemplos siguientes y de las figuras 1, 1' y 2, 2' que se refieren a ella, cuyas figuras tienen carácter ilustrativo pero no limitativo.

ES 2 292 414 T3

Ejemplo 1

Preparación de gránulos según la invención y caracterización física de los mismos

5 Se preparan por coatomización según la invención diferentes compuestos de gránulos que consisten en lactosa y almidón con proporciones respectivamente de 85/15, 75/25, 50/50 y 25/75. Se utiliza lactosa monohidratada y almidón de maíz “extrablancos”.

10 Las principales características físicas de los compuestos preparados se indican en la siguiente tabla en comparación con los productos de la técnica anterior.

	25/75	50/50	75/25	85/15	Almidón de maíz natural	Mezcla física de almidón estándar y lactosa monohidratada
15						
20	Diámetro medio (μm)	215	182	171	183	41
25	Masa en volumen aparente (g/l)	0,60	0,60	0,58	0,59	0,43
30	Masa en volumen después de compresión (g/l)	0,65	0,65	0,69	0,70	0,74
35	Tiempo de flujo (s)	3,7	3,8	4	5	infinito
	Ángulo de reposo ($^{\circ}$)	30	28	33	38	55
						52

40 El diámetro medio es medido con ayuda de un granulómetro láser LS de marca COULTER, por la determinación del reparto de volumen en dimensiones de los gránulos.

La masa volúmica aparente es medida según el método de farmacotecnia 2.9.15 de la Farmacopea Europea, 3^a edición.

45 El tiempo de flujo es medido según el método de la farmacotecnia 2.9.16 de la Farmacopea Europea, 3^a edición.

El ángulo de reposo es medido en el aparato POWDER TESTER comercializado por la sociedad HOSOKAWA, según el método desarrollado por Carr.

50 Los gránulos según la invención se presentan en forma de polvos densos, lo que es inesperado para composiciones atomizadas. Estos materiales en polvo tienen características de flujo notables.

Figuras 1,1' y 2,2'

55 Los compuestos de gránulos 75/25 y 85/15 tales como los preparados en el ejemplo 1 son observados al microscopio electrónico de barrido, y presentan una estructura esférica característica.

Ejemplo 2

60 *Determinación de los perfiles de compresión de los gránulos según la invención*

Se efectúa en los compuestos 50/50, 75/25 y 85/15, así como en un compuesto de lactosa atomizado de tipo conocido, un perfil de compresión de la manera siguiente:

65 se preparan comprimidos en prensa alternativa Frogerais de tipo AM, dotada de punzones cóncavos de diámetro 13 mm, a partir de un material en polvo que consiste en 99,5% de composiciones de gránulos según la invención y 0,5% de estearato de magnesio.

ES 2 292 414 T3

Se obtienen comprimidos con un espesor de 6 mm, en los que se determina la densidad y la dureza en un durómetro ERWEKA. Se determina igualmente el tiempo de desintegración de los comprimidos según el método de la farmacopea europea, 3^a edición. Los resultados obtenidos se indican en la siguiente tabla:

COMPOSICIÓN	Densidad	Dureza media (N)	Tiempo de desintegración (s)
50/50	1.215	55	
	1.268	71	
	1.312	117	
	1.349	131	180
	1.395	191	220
75/25			
	1.156	22	67
	1.235	55	
	1.309	124	83
	1.378	217	
85/15	1.454	363	321
	1.142	28	56
	1.220	47	
	1.292	96	83
Lactosa atomizada	1.363	180	
	1.437	307	
	1.475	431	321
	1.100	33	60
	1.253	101	
	1.333	181 1	261
	1.403	313	
	1.481	463	1302

Trazando las curvas de dureza de los compuestos en función de su densidad, es posible determinar la durezas obtenidas a densidades de 1,3 y 1,4 según la prueba B:

Densidad	Dureza		
	50/50	75/25	85/15
1.3	104	116	105
1.4	197	259	244

Estos resultados permiten ilustrar las características notables de capacidad de compresión de los gránulos según la presente invención.

60 Ejemplo 3

Estudio de estabilidad en almacenamiento

Con la finalidad de evaluar la estabilidad de los comprimidos preparados a partir de los gránulos según la invención, se prepararon comprimidos con los compuestos de gránulos anteriores: 25/75, 50/50, 75/25, en las mismas condiciones que el ejemplo 2.

ES 2 292 414 T3

Se mide el peso y la densidad de estos comprimidos y a continuación se miden nuevamente los parámetros después del almacenamiento de los comprimidos durante 2 meses a temperatura ambiente.

La evolución del peso, expresado en porcentaje, facilita la indicación del nivel de higroscopiedad.

5

La evolución de la dureza facilita la indicación de la estabilidad de los comprimidos.

Se obtienen los resultados siguientes:

10

COMPOSICIÓN 25/75					
Datos iniciales		Evolución después de 2 meses de almacenamiento			
PESO (mg)	DUREZA (N)	PESO	EVOLUCIÓN	DUREZA	EVOLUCIÓN
786	78	787	0	77	0

20

COMPOSICIÓN 50/50					
Datos iniciales		Evolución después de 2 meses de almacenamiento			
PESO (mg)	DUREZA (N)	PESO	EVOLUCIÓN	DUREZA	EVOLUCIÓN
564	75	580	+2,8%	83	+11

30

COMPOSICIÓN 75/25					
Datos iniciales		Evolución después de 2 meses de almacenamiento			
PESO (mg)	DUREZA (N)	PESO	EVOLUCIÓN	DUREZA	EVOLUCIÓN
729	81	734	<1%	72	-11%

40 Ejemplo 4

Comparación entre la friabilidad de los gránulos según la invención y las de los productos de la técnica conocida

Una granulación de lactosa y de almidón se ha efectuado en lecho de aire fluidizado según el método operativo descrito por WAN L.C. y LIM K.S., STP PHARMA SCIENCES 4 (560-570) 1988.

45

La mezcla 50/50 según la invención es granulada por pulverización de agua pura ①, de una solución de lactosa ②, de una solución de polivinilpirrolidona ③ que es el ligante más utilizado en farmacia, a razón de 5 g para 100 g de compuesto según la invención.

50

Se determina la friabilidad según la prueba A descrita anteriormente en estos tres compuestos y también sobre un compuesto de lactosa granulado que se encuentra a disposición en el comercio con la designación TABLETTOSE® 80.

55

60

65

ES 2 292 414 T3

Los resultados se indican en la siguiente tabla:

COMPOSICIÓN		Friabilidad (prueba A) %
① granulación en agua		100(*)
② granulación lactosa		100(*)
③ granulación PVP		53
25/75		26
50/50		24
75/25		48
85/15		52
Tablettose® 80		56
(*) el polvo es tan friable que la mayor parte de los gránulos son destruidos en la etapa de cribado preliminar entre 100 y 200µm.		

Es sorprendente que la añadidura de almidón considerado como factor de aumento de la friabilidad de los gránulos de base de lactosa tenga el efecto inverso en los compuestos según la invención. La friabilidad es tan reducida como la obtenida por un procedimiento de granulación clásico pero con añadidura de 5% de ligante.

Ejemplo 5

Estudio de la estabilidad a la cizalladura de los compuestos según la invención

Los compuestos 75/25 y 85/15 preparados según el ejemplo 1 son sometidos a una mezcla en un aparato de tipo bi-vis RUBERG tipo HM-50. La velocidad del mezclador es ajustada a nivel 5. El volumen de llenado es de 30% para el 75/25 y 15% para el 85/15. Las dimensiones de las partículas de los compuestos comprobados son medidas por cribado en cribas sucesivas de 32, 63, 100, 160, 250 y 315 µm, antes y después de mezcla durante 2, 5, 10, 15, 20 y 25 minutos.

Los resultados se indican en la siguiente tabla:

75/25							
Dimensiones de las partículas	% de la composición en función del tiempo de mezcla (min)						
	0	2	5	10	15	20	25
<32µm	2,6	2,9	3	3,7	3	4	3,3
<63µm	6,1	6	6,2	6,9	7,9	6,6	6,6
<100µm	10,4	10,6	11,6	10,7	12,3	11,2	10,4
<160µm	23	23,4	24,7	23,5	24,7	23,7	22
<250µm	65,3	66,4	66,6	65,7	67,6	65,5	64,7
<315µm	91,1	90,8	91,4	91,6	93,2	91	90,4
<400µm	99,5	99,2	99,7	99,8	99,6	99,9	99,9

ES 2 292 414 T3

		85/15						
5	Dimensiones de las partículas	% de la composición en función del tiempo de mezcla (min)						
		0	2	5	10	15	20	25
	<32µm	7	6,5	7,2	6,9	7,3	7,3	7,7
	<63µm	14,2	13,2	14,5	14	13,3	13,9	13,9
10	<100µm	26,6	21,2	22,6	21,9	21,7	22,2	21,5
	<160µm	48,5	42	43,7	43,4	42,7	43,9	43,7
	<250µm	89	87,3	88,2	88	88	88,2	88,6
15	<315µm	99,2	99,1	99,1	99	99,1	99,1	99,1

No hay modificación de la granulometría de los compuestos durante la mezcla. Los dos tornillos del mezclador no rompen el material en polvo puesto que no hay formación de polvos finos. Esto confirma la reducida friabilidad de los compuestos según la invención, ilustrada por su satisfactoria estabilidad a la cizalladura.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 292 414 T3

REIVINDICACIONES

1. Gránulos que consisten en lactosa y almidón, **caracterizados** porque la relación lactosa/almidón está comprendida entre 90/10 y 25/75, y preferentemente entre 85/15 y 50/50, porque presentan una friabilidad inferior o igual a 80% y preferentemente de 60% según una prueba A que consiste en someter dichos gránulos a una acción mecánica en un medidor de friabilidad de marca ERWEKA TA, dotado de un tambor de abrasión que gira a una velocidad de rotación uniforme de 25 revoluciones por minuto durante 5 minutos, en el que se han introducido 5 bolas de acero idénticas con un diámetro de 17 mm y un peso de 18,87 g y una cantidad de 15 g de dichos gránulos de granulometría comprendida entre 100 y 200 micras, correspondiendo el valor de la friabilidad al porcentaje de polvo no retenido sobre una criba con dimensiones de malla de 100 micras, y porque presentan una estructura esférica al microscopio electrónico de barrido.
2. Gránulos, según la reivindicación 1, **caracterizados** por presentar un ángulo de reposo inferior a 45°, y preferentemente inferior a 40°.
3. Gránulos, según una u otra de las reivindicaciones 1 y 2, que comprenden una proporción lactosa/almidón comprendida entre 50/50 y 90/10, **caracterizados** por una capacidad de compresión superior o igual a 70N y preferentemente 80N para una densidad de comprimidos de 1,3 g/ml y/o superior o igual a 170N y preferentemente a 180N para una densidad de comprimidos de 1,4g/ml, según una prueba B que consiste en medir las fuerzas traduciendo la resistencia al aplastamiento de comprimidos preparados a partir de dichos gránulos a los que se añade previamente 0,5% en peso de estearato de magnesio como lubricante, siendo comprimidos dichos comprimidos cilíndricos de caras convexas (radio de curvatura de 14 mm), con un diámetro de 13 mm, y un espesor de 6 mm y masas volúmicas aparentes de 1,3 y 1,4 g/ml, con ayuda de una prensa alternativa FROGERAIS de tipo AM dotada de punzones redondos con caras cóncavas de un diámetro igual a 13 mm, siendo ajustada dicha prensa de manera tal que la penetración del punzón superior y el volumen de llenado de la matriz hacen variar la densidad de los comprimidos, siendo determinada la dureza de dichos comprimidos mediante un durómetro ERWEKA de tipo TBH 30 GMD.
4. Procedimiento para la preparación de gránulos que consisten en lactosa y almidón, **caracterizado** por comprender una etapa de atomización de una suspensión de lactosa y de almidón, estando comprendida la relación lactosa/almidón entre 90/10 y 25/75, y preferentemente entre 85/15 y 50/50.

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 292 414 T3

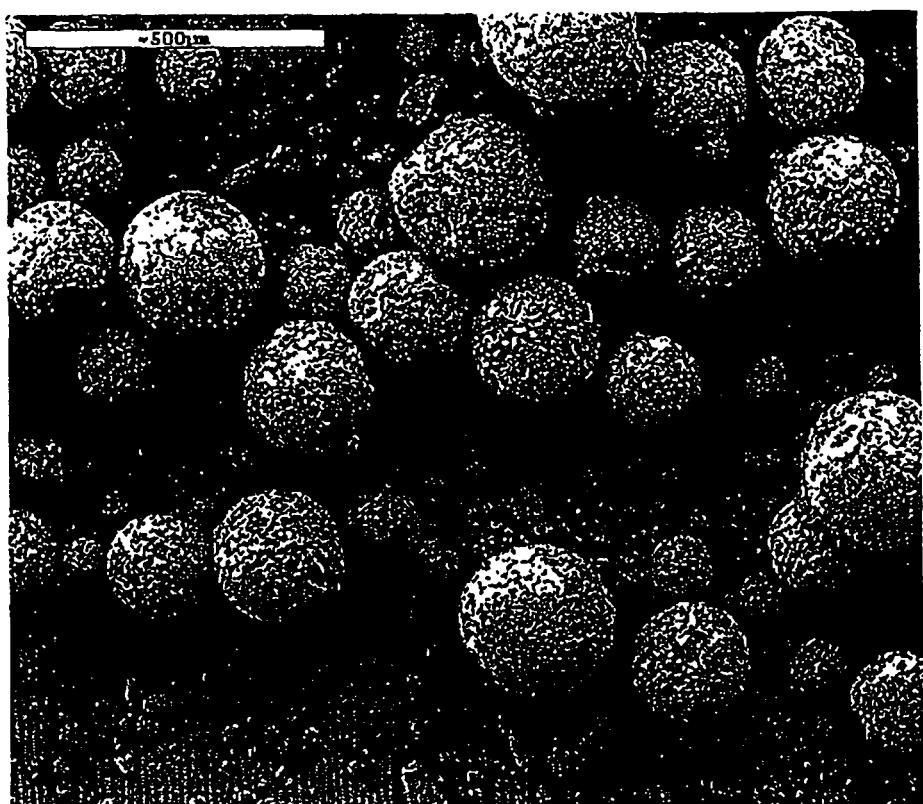


Figura 1 : 75 lactosa / 25 almidón
Aumentos : X 85

ES 2 292 414 T3

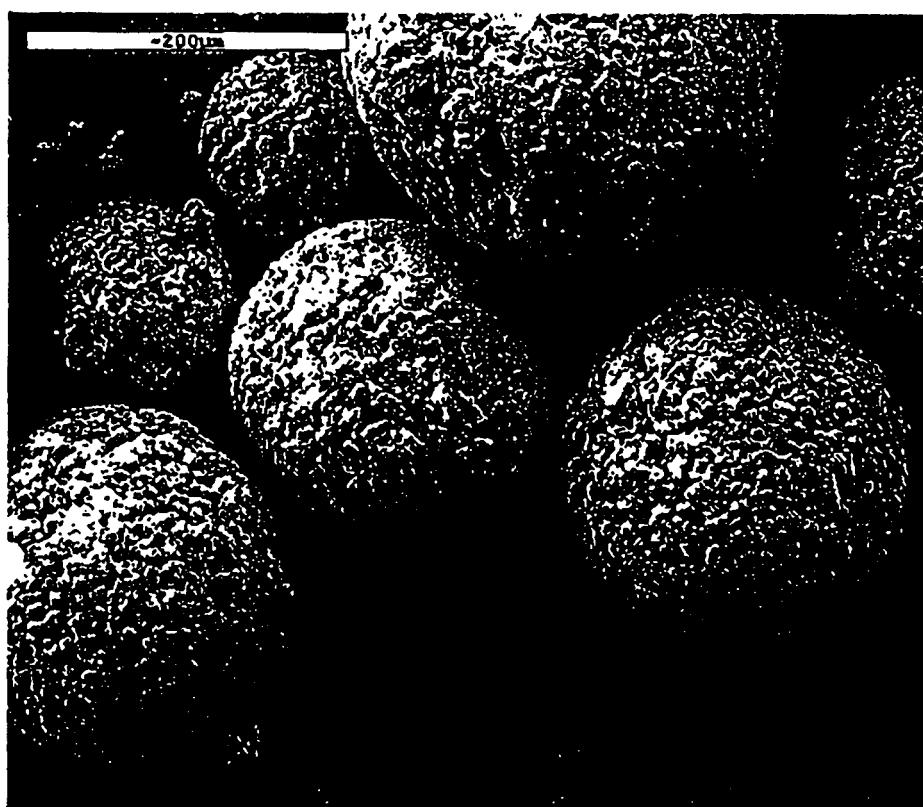


Figura 1' : 75 lactosa / 25 almidón
Aumentos : X 225

ES 2 292 414 T3

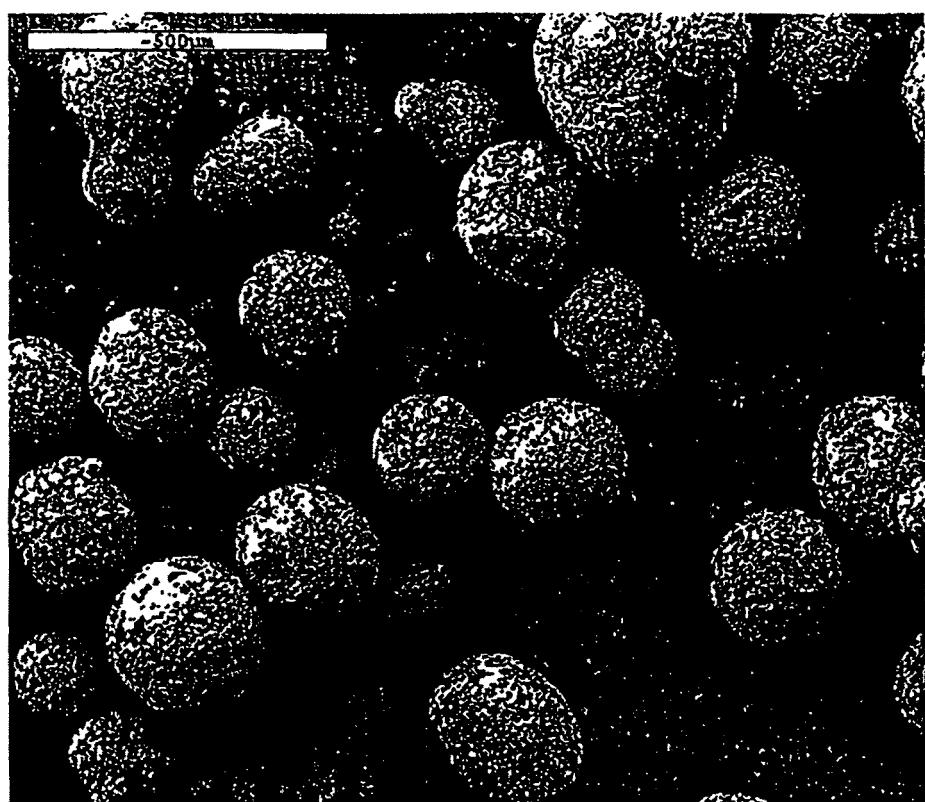


Figura 2 : 85 lactosa / 15 almidón
Aumentos : X 85

ES 2 292 414 T3

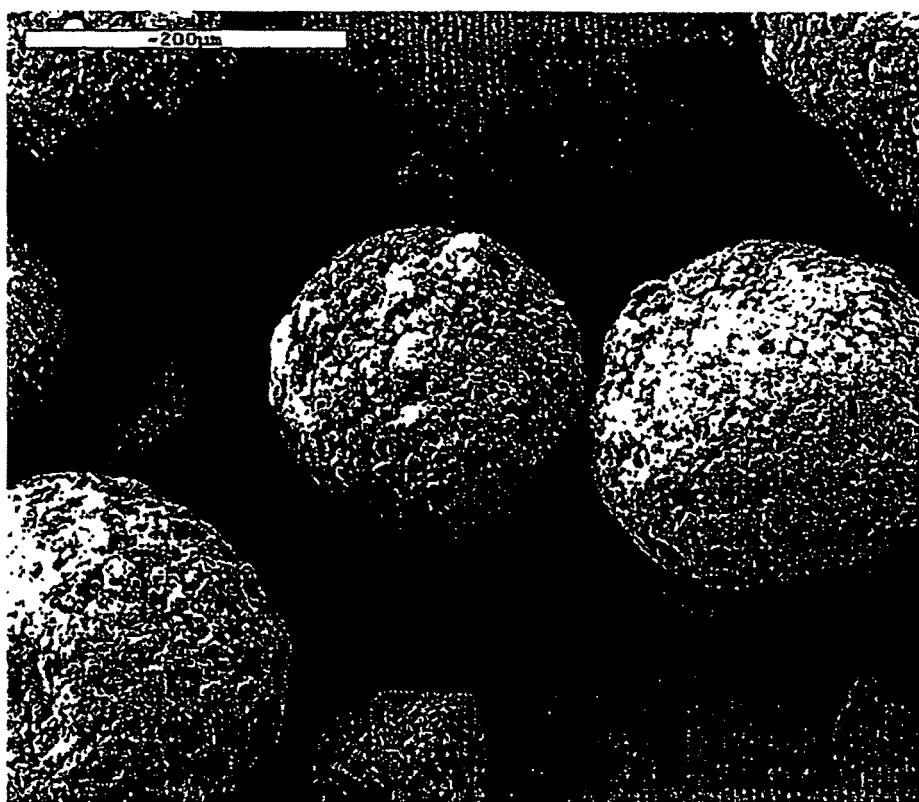


Figura 2' : 85 lactosa / 15 almidón
Aumentos : X 225