



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 196 743**

⑤1 Int. Cl.<sup>7</sup>: C07H 3/06

C07C 31/26

A61K 9/20

A23G 3/00

A23L 1/236

①2

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **99403095.5**

⑧6 Fecha de presentación: **09.12.1999**

⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1 008 602**

⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2000**

⑤4 Título: **Sorbitol en polvo y su procedimiento de preparación.**

③0 Prioridad: **11.12.1998 FR 98 15681**

④5 Fecha de la publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2003**

④5 Fecha de la publicación del folleto de patente:  
**16.12.2003**

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

⑦2 Inventor/es: **Moraly, Franck;**  
**Labergerie, Erik;**  
**Lis, José;**  
**Lefevre, Philippe y**  
**Bouvier, Frédéric**

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

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).

## DESCRIPCION

Sorbitol en polvo y su procedimiento de preparación.

5 La presente invención tiene por objeto un sorbitol en polvo de débil higroscopicidad y superficie específica elevada, que presenta por otra parte una reducida densidad, granulometría específica y excelente aptitud para el flujo.

10 La invención se refiere igualmente a un sorbitol en polvo con características técnicas de utilización en compresión directa mejoradas, así como a un procedimiento para su preparación.

El sorbitol es un hexitol principalmente utilizado en los campos de aplicación alimenticia y farmacéutica a título de agente azucarante, pero igualmente por su caloricidad reducida y por su acarogenicidad.

15 El sorbitol en polvo, igual que otros polioles en polvo, tales como el xilitol o el manitol, es por sí mismo de utilización corriente como excipiente farmacéutico, como edulcorante y agente de textura en la industria alimenticia, y como soporte de aditivos en todo tipo de industrias. No obstante, es mejor excipiente que el xilitol y el manitol, especialmente en compresión, en razón de su aptitud específica en cristalizar en forma de cristales de agujas directamente compresibles.

20 En general, para disponer de un sorbitol cristalizado de gran resistencia en la compresión, se hacen esfuerzos en fabricar un sorbitol de forma cristalina  $\gamma$  (las formas  $\alpha$  y  $\beta$  son particularmente inestables) trabajando una solución sobresaturada de sorbitol cuya forma  $\gamma$  representa como mínimo el 90 %. No obstante, incluso cuando está cristalizado en esta forma  $\gamma$  que es la más estable, el sorbitol en polvo obtenido de forma clásica presenta un cierto número de inconvenientes entre los que se cuenta el de ser muy higroscópico.

30 Este carácter higroscópico elevado conduce a hacer difícil el flujo del sorbitol en polvo o incluso imposible cuando tiene lugar una captación de agua. Su utilización en la compresión directa queda entonces limitada, necesitando por ejemplo superar series dificultades de llenado de las prensas para la fabricación de tabletas o de comprimidos.

35 Para evitar este problema de flujo del sorbitol en polvo, se ha recomendado preparar un sorbitol de reducida densidad y de granulometría más grosera, tal como se describe la patente FR 1 506 334.

40 No obstante, se ha observado que cuanto más reducida es la densidad aparente de un sorbitol en polvo, éste resulta tanto más desmenuzable o "friable", es decir, sensible a una alteración de su granulometría por acción mecánica. Además, los tiempos de disolución de este producto en polvo de granulometría grosera son en general demasiado largos y por lo tanto poco adaptados.

45 Finalmente, si la aptitud para el flujo se mejora parcialmente por la utilización de partículas de dicha granulometría, el carácter higroscópico residual todavía demasiado elevado hace en todos casos la utilización de este sorbitol en polvo imposible cuando está asociado a ingredientes o aditivos muy sensibles al agua.

50 Se ha determinado igualmente que la capacidad para fijar cantidades importantes de aditivo es directamente función de la superficie específica de dichas partículas. Las capacidades de absorción del sorbitol en polvo son, por lo tanto, tanto más importantes cuanto que sus superficie específica es elevada. No obstante, es sabido que la superficie específica de los cristales densos de  $\gamma$  sorbitol del comercio es muy reducida. Así pues, para dimensión de partículas comprendidas entre 500 y 1000  $\mu\text{m}$ , es muy reducida, es decir como máximo igual a 0,7  $\text{m}^2/\text{g}$ .

55 Con el objetivo de preparar un sorbitol en polvo que presenta una mejor granulometría, una satisfactoria aptitud para el flujo, y que satisface las condiciones de compresibilidad y de friabilidad deseadas, la solicitud de patente FR 2 622 190 describe un sorbitol en polvo que contiene partículas de un diámetro medio comprendido entre 300 y 500  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, la densidad aparente elevada y la superficie específica relativamente reducida de dichas partículas, del orden de 0,9 a 1,2  $\text{m}^2/\text{g}$ , no se han modificado significativamente por el procedimiento de fabricación utilizado, de manera que el sorbitol en polvo obtenido de este modo conserva el mismo factor de absorción de humedad y la misma solubilidad en agua que el material en polvo de partida.

60 La patente EP 32 288 describe un polimorfo de sorbitol  $\gamma$  de estructura cristalina desintegrada y suelta,

que presenta una higroscopicidad mejorada y características de compresión satisfactorias. No obstante, estas características específicas no son relativas solamente a una fracción granulométrica comprendida entre 250 y 841  $\mu\text{m}$  (es decir, malla 20/60), cuya superficie específica es inferior, en todo caso a 2  $\text{m}^2/\text{g}$ .

De todo lo anterior, resulta que existe una necesidad no satisfecha de disponer de un sorbitol en polvo que presenta simultáneamente las ventajas, frecuentemente incompatibles, de una reducida higroscopicidad por una parte y superficie específica elevada por otra o débil densidad aparente por una parte y reducida friabilidad por otra y ello para una dimensión de partículas relativamente reducida.

La sociedad solicitante ha tenido el mérito de combinar todos estos objetivos que hasta el momento se creían no conciliables poniendo en práctica y elaborando, después de múltiples investigaciones, un nuevo sorbitol en polvo.

El sorbitol en polvo, según la invención, se caracteriza inicialmente porque presenta:

- un valor de la higroscopicidad, determinado según una prueba A, inferior a 2 %, preferentemente inferior a 1,7 %.
- una superficie específica, determinada según BET, como mínimo igual a 2  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferentemente y como mínimo igual a 2,2  $\text{m}^2/\text{g}$ .

Preferentemente, su higroscopicidad, determinada según la prueba A, está comprendida entre 0,5 y 1,6 %, preferentemente entre 0,9 y 1,4 %.

La prueba A consiste en establecer la curva de isoterma de absorción de agua a 20°C expresando el porcentaje de toma de agua del producto en polvo previamente deshidratado que se coloca en una atmósfera con un contenido de humedad relativa variable y a una temperatura de 20°C. La determinación de la higroscopicidad del producto en polvo será entonces el porcentaje de absorción de agua, al 60 % de humedad relativa en el equilibrio (o 60 % E.R.H. por Equilibrium Relative Humidity).

Se determina la superficie específica en el conjunto de la distribución granulométrica del sorbitol en polvo gracias a un analizador de superficie específico Quantachrome basado en una prueba de absorción de nitrógeno sobre la superficie del producto sometido a análisis, siguiendo la técnica descrita en el artículo BET Surface Area by Nitrogen Absorption de S. BRUNAUER y otros (Journal of American Chemical Society, 60, 309, 1938).

Es particularmente sorprendente que un sorbitol en polvo pueda presentar conjuntamente una superficie específica como mínimo igual a 2  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferentemente como mínimo igual a 2,2  $\text{m}^2/\text{g}$  y una higroscopicidad inferior a 2 %, preferentemente inferior a 1,7 %. En efecto, está admitido de manera muy clásica que la higroscopicidad de un producto en polvo aumenta con su superficie específica, es decir, su superficie expuesta al medio que contiene vapor de agua.

No obstante, el sorbitol en polvo de acuerdo con la invención presenta una superficie específica elevada, característica de un producto granulado, teniendo, no obstante, una débil higroscopicidad, característica de un producto cristalizado en forma cristalina estable.

A título de ejemplo, el sorbitol comercializado por la sociedad MERCK con la designación SORBITOL calidad L presenta una higroscopicidad de 2,4 % a 60 % de ERH según la prueba A, para la superficie específica según BET de 1,55  $\text{m}^2/\text{g}$  y el sorbitol comercializado por la solicitante con la marca NEOSORB® P 60 W, presenta una higroscopicidad, en las mismas condiciones de medición, de un valor de 1,53 % para la superficie específica inferior a 1  $\text{m}^2/\text{g}$ .

De manera sorprendente e inesperada y contrariamente a lo que se esperaba, el sorbitol en polvo según la invención presenta una higroscopicidad notablemente más reducida de lo que se describe de modo clásico para el sorbitol en polvo del comercio que presenta las superficies específicas más elevadas. Resulta de ello que el sorbitol en polvo según la invención posee mejores características, especialmente como soporte de aditivo, que un sorbitol en polvo normal. Estas son debidas, por lo menos en parte, a la superficie específica especialmente elevada de este producto.

A este propósito, la solicitante considera como nuevo un sorbitol en polvo caracterizado porque presenta la superficie específica según BET superior a 2,5  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferentemente comprendida entre 2,6 y 4  $\text{m}^2/\text{g}$ , y aún más preferentemente comprendida entre 2,6 y 3,5  $\text{m}^2/\text{g}$ .

## ES 2 196 743 T3

El sorbitol en polvo según la invención puede igualmente caracterizarse por su densidad aparente, sus características de compresión directa y su friabilidad.

La determinación de la densidad aparente se realiza por la utilización de un aparato comercializado por la sociedad HOSOKAWA con la marca POWDER TESTER aplicando el método recomendado para medir una densidad aparente.

En estas condiciones, el sorbitol en polvo según la invención presenta una densidad aparente reducida, es decir, comprendida entre 0,35 y 0,65 g/ml, preferentemente comprendida entre 0,4 y 0,6 g/ml.

La compresibilidad del sorbitol en polvo es determinada según la siguiente prueba B, que se describe en la patente europea EP 220.103 de la que es titular la sociedad solicitante. Esta prueba B consiste en medir la fuerza, expresada en Newtons, que es representativa de la compresibilidad del sorbitol en polvo objeto de estudio. Esta fuerza traduce por lo tanto la resistencia al aplastamiento de un comprimido de forma cilíndrica con caras convexas (radio de curvatura 14 mm), con un diámetro de 13 mm, un espesor de 6 mm y un peso de 0,647 g, es decir una masa volumétrica aparente de 1,1 g/ml.

La compresibilidad del sorbitol en polvo según la invención se determina con un valor generalmente comprendido entre 100 y 150 N, más particularmente en un valor comprendido entre 120 y 140 N.

La friabilidad del sorbitol en polvo según la invención es determinada según la prueba C, que se describe en la patente EP 645 096 de la que es titular la sociedad solicitante.

Esta prueba C consiste en someter 15 g de sorbitol en polvo a comprobar, que tiene una dimensión de partículas comprendida entre 100 y 200  $\mu\text{m}$ , durante 15 minutos, a la acción mecánica de un friabilímetro ERWEKA TAP de la sociedad HERWEKA (6056 Heusentamm-DE), en rotación a una velocidad uniforme de 25 revoluciones por minuto, en la cual 5 bolas de acero idénticas con un diámetro de 17 mm y un peso de 18,87 g han sido introducidas, siendo la friabilidad según esta prueba el porcentaje en peso de polvo no retenido después de la prueba en una criba que tiene una dimensión de mallas de 100  $\mu\text{m}$ .

La friabilidad del sorbitol en polvo según la invención presenta un valor comprendido en general entre 10 y 50 %, preferentemente comprendido entre 20 y 40 %.

Este valor de la friabilidad es tanto más notable cuanto que el sorbitol en polvo según la invención presenta una densidad reducida. En efecto, se admite de manera clásica que un sorbitol en polvo será tanto menos friable cuanto su densidad y compresibilidad serán más elevadas.

A causa de esta compresibilidad elevada, la resistencia mecánica de los comprimidos obtenidos con dicho sorbitol en polvo es efectivamente particularmente elevada, en comparación a la de los comprimidos obtenidos con los productos del comercio. A título de ejemplo, las calidades de sorbitol en polvo comercializadas por la sociedad DHW RODLEBEN, de densidad igual a 0,6 g/ml, presentan una compresibilidad, determinada según la prueba B, próxima a 100 N.

La reducida densidad del sorbitol en polvo según la invención y su carácter de resistencia mecánica elevada permiten reducir ventajosamente la materia utilizada para la fabricación de los comprimidos o tabletas, disminuyendo por la misma razón los costes de producción de modo significativo.

En cuanto a la friabilidad, de manera sorprendente e inesperada, y contrariamente a lo que se admite habitualmente, el sorbitol en polvo según la invención no cumple la norma según la cual al ser más reducida la densidad aparente de un sorbitol en polvo mayor es su friabilidad.

Estas características mejoradas de compresibilidad y de friabilidad, combinadas con las características de reducido carácter higroscópico y superficie específica elevada tienen por consecuencia en especial hacer el sorbitol en polvo según la invención particularmente bien adaptado a las aplicaciones alimenticias, farmacéutica u otras que requieren la fijación de importantes cantidades de aditivos. A este respecto, estas capacidades de absorción netamente superiores a las de los sorbitoles compresibles conocidos de forma clásica le permiten, por otra parte, soportar aditivos especialmente solubles en agua tales como vitaminas, colorantes y edulcorantes intensos.

Por otra parte, se puede igualmente caracterizar el sorbitol en polvo según la invención por su diámetro medio, su uniformidad de distribución granulométrica, y su aptitud de flujo, siendo estas propiedades especialmente adecuadas a dichas aplicaciones en compresión. Así, por ejemplo, el sorbitol en polvo según

la invención presenta de modo general un diámetro medio comprendido entre 150 y 250  $\mu\text{m}$ , y una distribución granulométrica comprendida entre 60 y 500  $\mu\text{m}$ . Estos valores se determinan en un granulómetro Laser LS de la marca COULTER®.

5 Por otra parte, se debe destacar que las ventajas no despreciables de la utilización de sorbitol en polvo según la invención que se han citado anteriormente constituyen un conjunto de características que los productos de la técnica anterior no poseían simultáneamente en ningún caso. Entre estas ventajas, se pueden citar las aptitudes de flujo.

10 Esta aptitud de flujo se evaluó utilizando el aparato POWDER TESTER comercializado por la sociedad HOSOKAWA. Este aparato permite medir, en condiciones normalizadas y reproducibles, la aptitud para el flujo de un material en polvo y calcular una nota de flujo, que se designa como índice de Carr.

15 El sorbitol en polvo según la invención presenta una nota de flujo excelente, generalmente como mínimo 70, preferentemente comprendida entre 70 y 90, y más preferentemente comprendida entre 70 y 80. Este valor es ligeramente superior al de los materiales en polvo de sorbitol de la técnica anterior obtenidos por granulación. Esto es tanto más notable que con respecto a estos productos anteriores, el sorbitol en polvo según la invención presenta una granulometría más fina.

20 Desde el punto de vista de su composición química, el sorbitol en polvo según la invención es relativamente puro, es decir, presenta una riqueza en sorbitol elevada, generalmente superior a 95 % y más particularmente superior a 98 % en peso.

25 Esta riqueza elevada se traduce igualmente por un punto de fusión elevado, determinado por análisis microcalorimétrico (DSC), comprendido entre 98 y 99,5°C, más particularmente comprendido entre 98,9 y 99,2°C que se encuentra entre los valores más importantes que se han medido nunca para sorbitoles en polvo utilizados en compresión directa.

30 Sin desear quedar ligados por ninguna teoría específica, se puede pensar que las características físico-químicas antes citadas del sorbitol en polvo según la invención explican su excelente aptitud en el flujo. Estas características se refieren en particular a su riqueza en sorbitol, su granulometría centrada, su débil higroscopicidad pero igualmente a la forma característica de sus partículas. Con respecto a este último punto, la observación a un microscopio electrónico de barrido de pocos aumentos (50 aumentos) muestra que el sorbitol en polvo según la invención está constituida en general por partículas de formas variables  
35 que presentan pocas aristas, compuestas en su mayoría por micropartículas aglomeradas entre sí. Con un aumento mayor (1500 aumentos), dichas partículas presentan en su superficie numerosas agujas finas de sorbitol  $\gamma$  sin orientación específica, lo que es característico de una abundante recristalización superficial y de grandes zonas que tienen un aspecto más fundido cuya importancia relativa puede ser atribuida a las variantes de los procedimientos utilizados para su fabricación.

40 Estas últimas características pueden contribuir a explicar la excelente amplitud al flujo del sorbitol en polvo según la invención y permiten en todo caso diferenciar igualmente los sorbitoles en polvo del comercio.

45 Según conocimiento de la sociedad solicitante, estas formas específicas nunca han sido descritas para un sorbitol en polvo. El sorbitol en polvo según la invención se diferencia entonces fácilmente de un sorbitol en polvo obtenido por simple atomización, compuesto por partículas esencialmente esféricas, o un sorbitol obtenido por extrusión que presenta partículas angulosas en forma de aglomeraciones de agujas finas orientadas en la misma dirección.

50 El sorbitol en polvo según la invención es susceptible de ser obtenido procediendo a una etapa de granulación de un sorbitol en polvo por vía húmeda con ayuda de un aglomerante, y después a una etapa de maduración por secado de sorbitol granulado obtenido de este modo. Para obtener un sorbitol en polvo según la invención, que presenta las características funcionales indicadas, la sociedad solicitante ha comprobado que es conveniente escoger como sorbitol de partida un sorbitol en polvo, que puede ser  
55 obtenido por formación de grageas, por atomización, por extrusión o por cristalización en agua o en otro disolvente tal como alcohol. La granulometría de dicho sorbitol en polvo de partida no constituye en sí mismo un factor limitativo para producir un sorbitol en polvo según la invención.

60 El aglomerante está constituido por su parte por agua o de un jarabe de sorbitol de una materia seca, como máximo igual a 100 %, preferentemente comprendida entre 10 y 80 %.

De forma sorprendente e inesperada, la sociedad solicitante ha comprobado que la granulación de un sorbitol en polvo por vía húmeda con la ayuda de un aglomerante permite preparar, con un rendimiento elevado, un producto según la invención en cuanto su higroscopicidad, superficie específica, densidad, granulometría y aptitud para el flujo. En efecto, los procedimientos descritos anteriormente no permiten  
5 obtener el conjunto de características deseadas.

Para preparar la granulación, se pueden utilizar, por ejemplo, un mezclador-granulador continuo de tipo FLEXOMIX vertical comercializado por la sociedad HOSOKAWA SCHUGI, o del tipo CB horizontal comercializado por la sociedad LODIGE en el cual se introduce, mediante un dosificador ponderal,  
10 el sorbitol en polvo de partida a granular de forma continua y mediante un dosificador volumétrico el aglomerante (agua o solución de sorbitol) de forma continua. La granulación puede efectuarse igualmente en una torre de atomización, o en un granulador de lecho fluidizado.

En una primera forma preferente de realización del procedimiento de preparación de un sorbitol en polvo según la invención, se escoge la utilización de un mezclador-granulador continuo de tipo FLEXOMIX vertical HOSOKAWA SCHUGI. El material en polvo de sorbitol de partida y el aglomerante están muy íntimamente mezclados en el mezclador-granulador dotado de un eje con cuchillas dispuestas en forma de palas y un sistema de pulverización de líquidos mediante toberas de inyección.

En un modo preferente de procedimiento, la buena dispersión de los componentes y la aglomeración de las partículas del polvo del sorbitol de partida se realizan por agitación a gran velocidad, es decir, de un valor como mínimo igual a 1500 revoluciones por minuto, preferentemente como mínimo igual a 3000 rpm. A la salida del mezclador-granulador, los gránulos formados se descargan de manera continua en un secador. La descarga se hace preferentemente por gravedad en el caso de dicho granulador vertical, y  
25 por empuje mediante el eje de las cuchillas rotativas, si se utiliza un granulador horizontal.

Esta segunda etapa de secado a la salida del mezclador granulador permite eliminar el agua que procede del aglomerante y cristalizar la materia seca que procede del aglomerante, en el caso en el que se utiliza una solución de sorbitol, de manera que la cristalización se produce después de la etapa previa de granulación. El secador puede ser, por ejemplo, el secador de lecho fluidizado o un tambor rotativo de maduración. El sorbitol en polvo según la invención se obtiene después de enfriamiento y eventual cribado. En este caso, las partículas finas pueden ser recicladas directamente al cabezal de granulación y las partículas grandes pueden ser trituradas y recicladas al cabezal de cribado o al de granulación.

En una segunda forma de realización preferente del procedimiento de preparación de un sorbitol en polvo según la invención, se escoge la realización del sorbitol en polvo por vía húmeda en torre de atomización. Se introduce entonces sorbitol cristalizado en dicha torre de atomización y se añade como aglomerante, agua o un jarabe de sorbitol con un contenido de materia seca como máximo igual a 100 %, comprendido preferentemente entre 10 y 80 % en peso.

Se escoge alimentar una torre de atomización MSD (Multi-Stage Dryer) con una capacidad de evaporación de agua aproximadamente de 350 kg/h con sorbitol en polvo con un caudal comprendido entre 400 y 600 kg/h, haciéndose la granulación con agua como aglomerante, tal como se indicará más adelante como ejemplo.

Teniendo en cuenta los puntos de fusión de las diferentes formas cristalinas del sorbitol, la solicitante ha descubierto que hacía falta controlar con rigor la gradación de las temperaturas de funcionamiento de la torre de atomización.

Se elige por lo tanto de manera ventajosa regular la temperatura del aire de alimentación a un valor comprendido entre 140 y 145°C, la temperatura del vapor húmedo a un valor comprendido entre 70 y 75°C y la temperatura del lecho estático a un valor comprendido entre 70 y 80°C.

El sorbitol en polvo según la invención puede ser utilizado ventajosamente, en razón de la calidad de sus características funcionales mencionadas anteriormente, en la aplicación de “comprimidos para chupar”.

Los comprimidos preparados a partir de dicho sorbitol presentan efectivamente además de una compresibilidad elevada que se traduce por una dureza elevada para una reducida densidad, una textura suave en boca. Esta última característica organoléptica es especialmente apreciada para la fabricación de tabletas o de comprimidos, puesto que una característica “basta” para los comprimidos se considera como una característica no hedonística por los especialistas de este sector.

## ES 2 196 743 T3

Otras características y ventajas de la invención aparecerán de la lectura de ejemplos a continuación. No se facilitan, no obstante, más que a título ilustrativo y no limitativo.

### 5 Ejemplo 1

Se alimenta un mezclador-granulador FLEXOMIX vertical SCHUGI de forma continua a través de un dosificador de un material en polvo con un caudal de 500 kg/h, con sorbitol en polvo fabricado por formación de grageas.

10 Por otra parte se alimenta el mezclador-granulador en continuo con agua a 60°C y un caudal de 40 l/h, con intermedio de una tobera de pulverización. El eje rotativo de cuchillas se ha regulado previamente a una velocidad de 3000 rpm. El material en polvo granulado húmedo a la salida del mezclador-granulador cae de manera continua, por gravedad, en un secador de lecho fluidizado SCHUGI de dos compartimien-

15 tos.

En el primer compartimiento el producto granulado es secado mediante aire a 120°C, y a continuación es enfriado mediante aire a 20°C en el segundo compartimiento. El producto granulado, secado y enfriado es cribado a continuación sobre un tamiz rotativo dotado de dos telas metálicas de 120 y 600  $\mu\text{m}$ . El sorbitol en polvo de partida A y el sorbitol en polvo B obtenido de esta manera según la invención

20 presentan las características indicadas en la siguiente tabla I.

TABLA I

25

| Parámetros                                      | A    | B    |
|-------------------------------------------------|------|------|
| Riqueza en sorbitol (% en peso)                 | 98,5 | 98,5 |
| Contenido de agua (%)                           | 0,5  | 0,4  |
| Temperatura de fusión (según DSC; °C)           | 98,5 | 99,2 |
| Calor de fusión (según DSC; J/g)                | 168  | 171  |
| Higroscopicidad (% a 60% ERH)                   | 1,7  | 1,3  |
| Superficie específica ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) | 0,8  | 2,4  |
| Densidad aparente ( $\text{g}/\text{ml}$ )      | 0,61 | 0,5  |
| Diámetro medio ( $\mu\text{m}$ )                | 100  | 155  |
| Nota de flujo (valor/100)                       | 65   | 75   |
| Compresibilidad (N)                             | 60   | 120  |
| Friabilidad (%)                                 | 18   | 26   |

40

45

50

### Ejemplo 2

55 Se alimenta un mezclador-granulador FLEXOMIX vertical SCHUGI de modo continuo a través de un dosificador de material en polvo, con el sorbitol en polvo de partida A, y en las mismas condiciones que en el ejemplo 1, pero se alimenta dicho mezclador-granulador con una solución de sorbitol al 70 % de materia seca como aglomerante con un caudal de 40 l/h y una temperatura de 60°C mediante una tobera de pulverización.

60 Los sorbitoles en polvo C y D según la invención, obtenidos respectivamente con una temperatura del aire de calentamiento de 120°C y de 75°C, presentan las características que se resumen en la tabla II siguiente:

# ES 2 196 743 T3

TABLA II

| Parámetros                                | C    | D    |
|-------------------------------------------|------|------|
| Riqueza en sorbitol (% en peso)           | 98,5 | 98,5 |
| Contenido de agua (%)                     | 0,45 | 0,55 |
| Temperatura de fusión (según DSC; °C)     | 98,9 | 99,2 |
| Calor de fusión (según DSC; J/g)          | 172  | 175  |
| Higroscopicidad (% a 60% ERH)             | 1,2  | 1,4  |
| Superficie específica (m <sup>2</sup> /g) | 2,75 | 2,2  |
| Densidad aparente (g/ml)                  | 0,47 | 0,42 |
| Diámetro medio (μm)                       | 192  | 193  |
| Nota de flujo (valor/100)                 | 75   | 74   |
| Compresibilidad (N)                       | 120  | 130  |
| Friabilidad (%)                           | 25   | 22   |

## Ejemplo 3

Se conduce el procedimiento de igual manera que en el ejemplo 1, pero con un sorbitol en polvo de partida con granulometría más fina. El sorbitol en polvo E de partida, y el sorbitol en polvo F según la invención presentan las características que se indican en la siguiente tabla III.

TABLA III

| Parámetros                                | E    | F    |
|-------------------------------------------|------|------|
| Riqueza en sorbitol (% en peso)           | 98   | 98   |
| Contenido de agua (%)                     | 0,5  | 0,3  |
| Temperatura de fusión (según DSC; °C)     | 97,5 | 99,2 |
| Calor de fusión (según DSC; J/g)          | 168  | 169  |
| Higroscopicidad (% a 60% ERH)             | 1,9  | 1,1  |
| Superficie específica (m <sup>2</sup> /g) | 0,9  | 3,26 |
| Densidad aparente (g/ml)                  | 0,5  | 0,48 |
| Diámetro medio (μm)                       | 60   | 193  |
| Nota de flujo (valor/100)                 | 60   | 73,5 |
| Compresibilidad (N)                       | 65   | 122  |
| Friabilidad                               | nd   | 32   |

## ES 2 196 743 T3

### Ejemplo 4

Se conduce el procedimiento con el mismo sorbitol en polvo de partida E que se ha utilizado en el ejemplo 3. Una torre de atomización MSD de 350 kg/h de capacidad de evaporación es alimentada con el sorbitol en polvo E a razón de 410 kg/h.

La granulación en agua se realiza pulverizando agua a razón de 80 l/h por una tobera a 45 bares de presión.

El aire de secado entra a 136°C y sale a 78°C y la temperatura de los vapores se determina a 142°C, refrigerándose el lecho estático de la parte baja de la torre mediante aire a 70°C.

En la salida de la torre de atomización, el producto pasa sobre un lecho fluido sometido a vibración donde es enfriado mediante aire en 3 zonas de temperatura fijadas respectivamente a 35°C, 20°C y 20°C.

El producto G presenta las características reunidas en la siguiente tabla IV:

TABLA IV

| Parámetros                            | E    | F    |
|---------------------------------------|------|------|
| Riqueza en sorbitol (% en peso)       | 98   | 98   |
| Contenido de agua (%)                 | 0,5  | 0,25 |
| Temperatura de fusión (según DSC; °C) | 97,5 | 99   |
| Calor de fusión (según DSC; J/g)      | 168  | 169  |
| Higroscopicidad (% a 60% ERH)         | 1,9  | 1    |
| Superficie específica (m/g)           | 0,9  | 3,25 |
| Densidad aparente (g/ml)              | 0,5  | 0,47 |
| Diámetro medio (µm)                   | 60   | 300  |
| Nota de flujo (valor 100)             | 60   | 80   |
| Compresibilidad (N)                   | 65   | 135  |
| Friabilidad                           | nd   | 30   |

### Ejemplo 5

En la siguiente tabla V se comparan productos según la invención preparados aplicando los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 4 con sorbitoles en polvo conocidos por otros medios (ver, por ejemplo, FR 2622190 y GB 2046743).

TABLA V

|                                           | Productos según la invención | Productos comparativos |                  |                                             |
|-------------------------------------------|------------------------------|------------------------|------------------|---------------------------------------------|
|                                           |                              | MEOSORS P60W ROQUETTE  | SORBITOL-L MERCK | SORBITOL descrito en documento FR 2 622 190 |
| Riqueza en sorbitol (% en peso)           | 98 - 100                     | 94,5 - 97,8            | 97,7 - 98        | 97,2 - 98,2                                 |
| Contenido de agua (%)                     | 0,35 - 0,43                  | 0,5                    | 0,5 - 0,8        | < 1                                         |
| Temperatura de fusión (según DSC; °C)     | 98,9 - 99,2                  | 94,5 - 98              | 94,8 - 95        | 94,5 - 96                                   |
| Calor de fusión (según DSC; J/g)          | 165 - 175                    | 165                    | 155 - 165        | -                                           |
| Higroscopicidad (% a 60% ERH)             | 1,1 a 1,4                    | 1,53                   | 2,40             | -                                           |
| Superficie específica (m <sup>2</sup> /g) | 2,2 - 3,25                   | < 1                    | 1,55             | 1 - 1,2                                     |
| Densidad aparente (g/ml)                  | 150 - 250                    | 240 - 340              | 270 - 300        | 280 - 520                                   |
| Diámetro medio (μm)                       | 0,4 - 0,6                    | 0,4 - 0,65             | 0,45             | 0,54 - 0,6                                  |
| Nota de flujo (valor/100)                 | 70 - 80                      | 75                     | 78               | -                                           |
| Compresibilidad (N)                       | 120 - 130                    | 40                     | 150              | 100                                         |
| Friabilidad (%)                           | 20 - 35                      | 20                     | 50               | 45                                          |

Los sorbitoles en polvo según la invención poseen en todos los casos, contrariamente a los productos anteriormente conocidos, excelentes características funcionales, que les hacen apropiados para su utilización sin inconvenientes como excipientes y soportes de aditivos no higroscópicos, en particular en industrias alimenticia y farmacéutica.

#### Ejemplo 6

Se evalúa por análisis sensorial el efecto del sorbitol en polvo según la invención con respecto al sorbitol según la técnica anterior en cuanto a textura en boca de los comprimidos preparados a partir de dichos sorbitoles. Esta prueba organoléptica D es efectuada de la manera siguiente.

Para cada sorbitol en polvo, en este caso un sorbitol comercializado por la sociedad MERCK con el nombre SORBITOL calidad L, y un sorbitol según la invención preparado según el ejemplo 1, se prepara una serie de comprimidos convexos, con un diámetro de 13 mm, obtenidos con prensa alternativa FROGERAIS AM, después de mezcla extemporánea con 0,7% de estearato magnésico.

Cada serie es evaluada entonces "a ciegas" por un jurado experto de 10 personas. Estos últimos se deben pronunciar sobre el carácter "suave en boca" de dichos comprimidos succionados. La síntesis de las evaluaciones obtenidas para cada tipo de comprimido fabricado a partir de sorbitol según la invención permite efectuar su comparación a los preparados con sorbitol según la técnica anterior, y ellos según la notación siguiente:

- notación "- - -": ninguna percepción de textura "suave en boca", por el contrario, carácter áspero pronunciado,

## ES 2 196 743 T3

- notación “+ +”: textura suave en boca netamente perceptible, pero con ligera sensación de carácter áspero,

5 - notación “+ + +”: textura suave en boca percibida, sin ninguna sensación de carácter áspero.

Los resultados de estas pruebas relativas al carácter hedónico de los comprimidos preparados a partir de sorbitoles en polvo se indican en la siguiente tabla VI en función de los parámetros de peso, densidad y dureza de los comprimidos utilizados.

TABLA VI

| Tipo de sorbitol utilizado           | Peso (mg) de los comprimidos | Densidad (mg/ml) de los comprimidos | Dureza (N) de los comprimidos | Superficie suave en boca |
|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| SORBITOL L MERCK                     | 652                          | 1,154                               | >196                          | ---                      |
| Sorbitol en polvo según la invención | 651                          | 1,152                               | 161                           | ++                       |
|                                      | 686                          | 1,214                               | >196                          | +++                      |

Se comprueba que los comprimidos fabricados con el sorbitol en polvo según la invención difieren de los comprimidos fabricados con el otro sorbitol, por el hecho de que presentan simultáneamente una compresibilidad elevada (dureza elevada para una densidad reducida) y una textura suave en boca.

## REIVINDICACIONES

1. Sorbitol en polvo, **caracterizado** por presentar:

- 5 - un valor de higroscopicidad, determinado según una prueba A, inferior a 2 %, preferentemente inferior a 1,7 %, consistiendo la prueba A en establecer la curva de isoterma de absorción de agua a 20°C expresando el porcentaje de absorción de agua de un producto en polvo previamente deshidratado que se sitúa en una atmósfera con un contenido de humedad relativo variable a una temperatura de 20°C, siendo entonces la determinación de la higroscopicidad del producto en polvo el porcentaje de absorción de agua a 60 % de humedad relativa en equilibrio (o 60 % E.R.H., es decir, Equilibrium Relative Humidity).
- 10 - Una superficie específica, determinada según método BET, como mínimo igual a 2 m<sup>2</sup>/g, preferentemente como mínimo de 2,2 m<sup>2</sup>/g.

15 2. Sorbitol en polvo, **caracterizado** por presentar una superficie específica según el método BET superior a 2,5, preferentemente comprendida entre 2,6 y 4 m<sup>2</sup>/gm, y más preferentemente todavía comprendida entre 2,6 y 3,5 m<sup>2</sup>/g.

20 3. Sorbitol en polvo, según una u otra de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** por presentar un valor de higroscopicidad comprendido entre 0,5 y 1,6 %, preferentemente comprendido entre 0,9 y 1,4 %.

4. Sorbitol en polvo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** por presentar:

- 25 - una densidad aparente determinada según el método HOSOKAWA, comprendida entre 0,35 y 0,65 g/ml, preferentemente comprendida entre 0,4 y 0,6 g/ml,
- 30 - una compresibilidad, determinada según una prueba B, comprendida entre 100 y 150 N, y más particularmente comprendida entre 120 y 140 N, consistiendo la prueba B en medir la fuerza, expresada en Newtons, representativa de la compresibilidad del sorbitol en polvo estudiada, cuya fuerzas traduce en este caso la resistencia al aplastamiento de un comprimido cilíndrico con caras convexas (radio de curvatura de 14 mm), con un diámetro de 13 mm, con un grosor de 6 mm y un peso de 0,647 g, es decir, una masa por volumen aparente de 1,1 g/ml.
- 35 - una friabilidad, determinada según una prueba C, comprendida entre 10 y 50 %, preferentemente entre 20 y 40 %.

5. Sorbitol en polvo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** por presentar:

- 40 - un diámetro medio comprendido entre 150 y 250 μm,
- una calificación de flujo mínima de 70, preferentemente comprendida entre 70 y 90, y más preferentemente comprendida entre 70 y 80.

45 6. Sorbitol en polvo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** por presentar:

- una riqueza en sorbitol superior a 95 %, preferentemente superior a 98 %,
- 50 - un punto de fusión comprendido entre 98 y 99,5°C, preferentemente comprendido entre 98,9 y 99,2°C,
- una organización cristalina, en la que abundantes agujas finas de sorbitol γ sin orientación específica se encuentran en la superficie de partículas de formas variables, asociadas a zonas de aspecto más fundido.

55 7. Procedimiento de preparación de un sorbitol en polvo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** por comprender una etapa de granulación de un sorbitol en polvo por vía húmeda con ayuda de un aglomerante y una etapa de maduración, por secado, del sorbitol granulado obtenido de este modo.

60 8. Procedimiento de preparación, según la reivindicación 7, **caracterizado** porque la etapa de granulación es realizada en un mezclador granulador continuo.

9. Procedimiento de preparación, según la reivindicación 7, **caracterizado** porque la etapa de granulación es realizada en una torre de atomización.

10. Utilización de sorbitol en polvo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como agente edulcorante, agente de textura, excipiente o soporte de aditivo en compuestos destinados en particular a los campos alimenticio y farmacéutico.

11. Utilización de sorbitol en polvo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de comprimidos que presentan, según una prueba D que consiste en preparar una serie de comprimidos convexos, un diámetro de 13 mm, obtenidos mediante una prensa alternativa FROGERAIS AM, después de mezcla preparada en el momento con 0,7% de estearato magnésico, una textura suave en boca, es decir, sin ninguna sensación de carácter áspero.

15

20

25

30

35

40

45

50

---

**NOTA INFORMATIVA:** Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

---