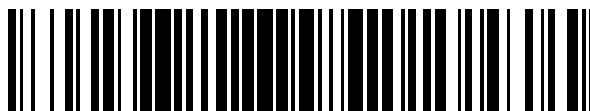


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 869**

51 Int. Cl.:
A23L 1/236 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09811073 .7**
- 96 Fecha de presentación: **28.07.2009**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2334202**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2011**

54 Título: **Fabricación de comprimidos de eritritol**

30 Prioridad:
04.09.2008 EP 08015598

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.04.2012

73 Titular/es:
Cargill, Incorporated
15407 McGinty Road West
Wayzata, MN 55391, US

72 Inventor/es:
BOGHMANS, Catherine Patricia L. y
MEEUS, Liesbeth Maria Fernande

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 377 869 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

Fabricación de comprimidos de eritritol.

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a la preparación de una composición que contiene eritritol adecuada para la fabricación de comprimidos.

Fundamento de la invención

Debido al actual interés en el uso de productos exento de azúcares y/o de bajas calorías, los comprimidos para aplicaciones farmacéuticas, para confitería o alimentarias se preparan principalmente con alcoholes de azúcar, tales como xilitol, maltitol, sorbitol, manitol y eritritol.

10 El comprimido no solamente contiene el fármaco o un reactivo, sino que también contiene otros ingredientes que actúan como cargas, tales como lactosa o fosfatos; agentes lubricantes, tales como talco, ácido esteárico o parafinas y agentes disgregantes, tal como carboximetilcelulosa o almidón. Para fines de confitería los comprimidos incluyen frecuentemente agentes aromatizantes y colorantes a baja concentración.

15 La compresión directa de eritritol secado por pulverización ha sido descrita en la patente europea EP 0497439. Los comprimidos se preparan siempre con maltodextrina como aglutinante.

La solicitud de patente europea EP 0528604 describe sorbitol y xilitol co-cristalizados y comprimidos preparados a partir de los mismos.

La patente europea EP 0896528 se refiere a una composición de poliol con alta concentración de un poliol no higroscópico obtenida por granulación mediante secado por pulverización o en lecho fluidizado.

20 La patente europea EP 0922464 se refiere a un procedimiento para preparar materiales moldeados por compresión rápidamente disgregables a base de eritritol. Se obtiene un comprimido por moldeo mediante compresión directa. El material moldeado por compresión rápidamente disgregable así obtenido está dotado de excelentes propiedades de disgregación y disolución cuando se coloca en la cavidad oral o en agua.

25 La patente europea EP 0913148 se refiere a un proceso para preparar una composición adecuada que contiene eritritol para uso como excipiente para la fabricación de comprimidos. La composición adecuada se preparó por co-cristalización de eritritol y un segundo poliol, tal como sorbitol. El eritritol se usó tal cual y se mezcló con sorbitol antes de la co-cristalización. Después de la co-cristalización, el producto se molió y se transformó en comprimidos. El proceso no implica una etapa de granulación.

Sigue existiendo interés en usar eritritol con una mayor superficie específica como excipiente en comprimidos.

30 Sumario de la invención

35 La presente invención se refiere a una composición comprimible que consiste en eritritol que tiene una superficie específica mayor que 0,25 m²/g, preferiblemente mayor que 0,3 m²/g, más preferiblemente mayor que 0,4 m²/g y un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, maltosa, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalta y sus mezclas, y caracterizada porque la composición está granulada.

Se refiere además a un comprimido masticable que comprende la composición comprimible antes descrita.

Además se refiere a un procedimiento para preparar la composición comprimible de la presente invención y que comprende las siguientes etapas:

- 40
- a) tomar eritritol que tenga una superficie específica mayor que 0,25 m²/g, preferiblemente mayor que 0,3 m²/g, más preferiblemente mayor que 0,4 m²/g,
 - b) añadir el aglutinante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, maltosa, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalta y sus mezclas,
 - c) granular,
 - d) opcionalmente tamizar en húmedo el producto granulado,
 - 45 e) secar el producto granulado, y
 - f) opcionalmente tamizar el producto granulado.

Se describe además un procedimiento para preparar el comprimido de acuerdo con la presente invención y que comprende las siguientes etapas:

- a) tomar el producto granulado preparado de acuerdo con la presente invención,
- b) mezclarlo con un lubricante, y
- 5 c) transformarlo en comprimido con fuerzas de compresión de 5 a 30 kN.

Finalmente, se refiere al uso del comprimido en aplicaciones alimentarias, para piensos, farmacéuticas y cosméticas.

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención se refiere a una composición comprimible que consiste en eritritol que tiene una superficie específica mayor que $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$, preferiblemente mayor que $0,3 \text{ m}^2/\text{g}$, más preferiblemente mayor que $0.4 \text{ m}^2/\text{g}$ y un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, maltosa, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalta y sus mezclas, y caracterizada porque la composición está granulada.

15 El eritritol es un tetrítol que se obtiene mediante un proceso químico, preferiblemente distinto de hidrogenación de carbohidratos, y/o procesos microbianos o fermentación, preferiblemente fermentación. Es adecuado cualquier eritritol siempre que su superficie específica sea mayor que $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$. Sin limitación, una fuente adecuada de eritritol que tenga una superficie específica mayor que $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$, es un eritritol micronizado preparado como se describe en el documento de patente WO2009/016133, o eritritol turbomolido y similares, o una calidad fina de eritritol siempre que su superficie específica sea mayor que $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$.

La superficie específica se mide con el método BET.

20 Sorprendentemente se ha encontrado que la superficie específica tiene un efecto positivo sobre la subsiguiente granulación, incluso con un aglutinante en forma líquida. Cuanto mayor sea la superficie específica mejor se realiza la granulación. La granulación es un proceso en el cual las partículas primarias de polvo se transforman en entidades mayores denominadas gránulos. La granulación permite impedir la segregación de los constituyentes de la mezcla de polvo, para mejorar las propiedades de fluidez de la mezcla de polvos, y para mejorar las características de compactación de la mezcla de polvos.

25 Los métodos de granulación se pueden dividir en dos tipos básicos, a saber, métodos en húmedo, que usan un líquido en el proceso, y métodos en seco en los cuales no se usa líquido. La granulación en húmedo es la más usada frecuentemente e implica muchas etapas, incluyendo: la aglomeración (granulación) de las partículas primarias de polvo de los ingredientes activos y excipientes en presencia de un fluido de granulación por agitación usando mezcladores de bajo cizallamiento o de alto cizallamiento o lechos fluidizados, la tamización en húmedo (cribado en húmedo) para separar los grumos más grandes, el secado del producto granulado, y la molienda o tamizado (cribado) del producto granulado seco para conseguir un producto granulado que tenga la distribución granulométrica deseada. La granulación obtenida puede ser subsiguientemente transformada en comprimidos.

30 Además el eritritol tiene un diámetro medio en volumen, con referencia a la Farmacopea Europea VI, de menos de $100 \mu\text{m}$, preferiblemente menos de $50 \mu\text{m}$, más preferiblemente menos de $40 \mu\text{m}$. Los aglutinantes, tales como almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, maltosa o sus mezclas se añaden en forma seca, mientras que el aglutinante, tal como sorbitol, se añade en forma líquida. Los aglutinantes tales como maltitol, isomalta, xilitol o sus mezclas, se pueden añadir en forma sólida o líquida. El aglutinante preferido es sorbitol líquido con una concentración de materia seca de al menos 50%, preferiblemente 60%, más preferiblemente al menos 70%.

35 La relación de eritritol a aglutinante es 50 % a 50 %, preferiblemente 70% a 30% hasta 90 % a 10 % en peso seco. Preferiblemente, con sorbitol líquido como aglutinante, la relación de eritritol a sorbitol es de 50 % a 50 %, preferiblemente 70 % a 30 % hasta 90 % a 10 % en peso seco.

40 La composición se caracteriza además porque tiene una absorción de humedad inferior a 3%, preferiblemente por debajo de 2,7% a una humedad relativa de 65 % a 25°C .

45 Además, la presente invención se refiere al uso en aplicaciones alimentarias, para piensos y aplicaciones farmacéuticas, cosméticos, detergentes, fertilizantes o productos agroquímicos. De hecho, sin ser limitativos, la composición comprimible de la presente invención se puede usar en productos alimentarios, piensos, alimentos naturales, productos dietéticos, medicinas para animales, con un agente de baño, en productos agroquímicos, con fertilizantes, con gránulos para plantas, con semillas o granos de semillas para plantas, y cualquier otro producto que sea ingerido por seres humanos y/o animales o cualquier otro producto que se puede beneficiar de las propiedades mejoradas de la composición comprimible de la presente invención. La composición comprimible de la presente invención se puede usar como vehículo para aditivos basados en enzimas o microorganismos, pastillas detergentes, vitaminas, agentes saporíferos, perfumes, ácidos, edulcorantes o diversos ingredientes activos con aplicaciones

medicinales o no medicinales. Eventualmente se pueden aplicar mezclas de aditivos.

La invención se refiere además a un comprimido masticable que comprende la composición comprimible previamente descrita. El término "comprimido", tal como se usa en la presente memoria, incluye cualquier comprimido, en particular comprimidos de cualquier forma, configuración y de cualquier propiedad física, química o sensorial, y comprimidos para cualquier vía de administración, indicación y aplicación. Los comprimidos producidos de acuerdo con la invención son comprimidos masticables. Un comprimido masticable de acuerdo con la presente invención es un comprimido blando en el que la masticación ayuda a romper las partículas del comprimido y liberar el ingrediente activo, el agente saporífero, el agente aromatizante o similares, en la boca antes de ser tragado. Una forma farmacéutica de comprimido masticable puede ser una píldora blanda, un comprimido, una goma y más recientemente "pastillas masticables". La dureza y friabilidad del comprimido son propiedades muy importantes de un comprimido masticable que comprenden el(los) ingrediente(s) activo(s) y que tiene las propiedades de facilidad para la masticación deseables.

Dichos comprimidos se pueden aplicar en alimentos, piensos, cosméticos, detergentes y/o productos farmacéuticos. El comprimido masticable es significativamente diferente de un comprimido rápidamente disgregable en la cavidad oral o en agua y tiene que servir para un fin diferente.

Como agente lubricante en la formación de comprimidos, pueden añadirse, según las necesidades, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, ésteres de sacarosa y ácidos grasos y/o talco y similares. Además, pueden añadirse, según las necesidades, agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio, propilenglicol, dodecanosulfonato de sodio, oleato-sulfonato de sodio y laurato de sodio mezclados con estearatos y talco, estearil-fumarato de sodio, ésteres de sacarosa y ácidos grasos y similares

Los comprimidos así obtenidos tienen una friabilidad de 0,3 a 0,7 %, a una fuerza de compresión de 5 a 30 kN, preferiblemente de 0,3 a 0,5 %, de acuerdo con la Farmacopea Europea VI. Preferiblemente, estos comprimidos tienen una superficie de al menos 1 cm² y un peso de 350 mg, una superficie de hasta 2 cm² y un peso de 1090 mg.

La resistencia a la tracción de estos comprimidos se puede expresar en función de la fuerza de compresión. Una resistencia a la tracción entre 1,5 y 3,10 N/mm², incluso se obtienen hasta 3,60 N/mm² a una fuerza de compresión de 5 a 30 kN. La resistencia a la tracción a 20 kN es al menos 2,5 N/mm², preferiblemente al menos 2,8 N/mm², más preferiblemente al menos 2,9 N/mm², al menos 3,0 N/mm², al menos 3,1 N/mm², al menos 3,2 N/mm², más preferiblemente al menos 3,5 N/mm². Los comprimidos tienen una dureza de al menos 110 N, preferiblemente al menos 130 N, más preferiblemente al menos 145 N a una fuerza de compresión de 15 kN. Preferiblemente, los comprimidos tienen una superficie de al menos 1 cm² y un peso de 350 mg, una superficie de hasta 2 cm² y un peso de 1090 mg.

Los comprimidos masticables de la presente invención tienen una friabilidad de 0,3 a 0,7 %, a una fuerza de compresión de 5 a 30 kN, y una resistencia a la tracción entre 1,5 y 3,10 N/mm², incluso se obtienen hasta 3,60 N/mm² a una fuerza de compresión de 5 a 30 kN.

Además se refiere a un procedimiento para preparar la composición comprimible de la presente invención y que comprende las siguientes etapas:

- a) tomar eritritol que tenga una superficie específica mayor que 0,25 m²/g, preferiblemente mayor que 0,3 m²/g, más preferiblemente mayor que 0,4 m²/g,
- b) añadir el aglutinante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, maltosa, sorbitol, maltitol, xilitol, isomaltosa y sus mezclas,
- c) granular,
- d) opcionalmente tamizar en húmedo el producto granulado,
- e) secar el producto granulado, y
- f) opcionalmente tamizar el producto granulado.

En este proceso, preferiblemente el eritritol tiene además un diámetro medio en volumen de menos de 100 µm, preferiblemente menos de 50 µm, más preferiblemente menos de 40 µm. Cuando se parte de un material más grueso, se incluye en el proceso una etapa de molienda, preferiblemente turbomolienda, para obtener un diámetro medio en volumen de menos de 100 µm, preferiblemente menos de 50 µm, más preferiblemente menos de 40 µm. El producto así obtenido tiene una superficie específica mayor que 0,25 m²/g, preferiblemente mayor que 0,3 m²/g, más preferiblemente mayor que 0,4 m²/g, y como resultado tiene un efecto positivo sobre la subsiguiente granulación.

Los aglutinantes, tales como almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, maltosa o sus mezclas se añaden en forma seca, mientras que el aglutinante, tal como sorbitol, se añade en forma líquida. Los

aglutinantes tales como maltitol, isomalt, xilitol o sus mezclas, se pueden añadir en forma seca o líquida. Preferiblemente el aglutinante es sorbitol líquido y se añade a una concentración de sustancia seca de al menos 50%, preferiblemente al menos 60%, más preferiblemente al menos 70%. Dependiendo del diámetro medio en volumen y el contenido de humedad de la mezcla, el producto se tamiza y/o se seca.

- 5 Los gránulos formados en la etapa c) del presente proceso se presionan opcionalmente a través de un tamiz de un tamaño predeterminado. Preferiblemente se emplea una máquina de cribado para este tamizado. El producto se seca al mismo tiempo o después.

Para secar los gránulos puede aplicarse cualquier tipo de secador, pero preferiblemente se aplica para este fin un lecho fluido. El producto suficientemente seco se granula en un granulador típico.

- 10 Se describe además un procedimiento para preparar un comprimido de acuerdo con la presente invención y que comprende las siguientes etapas:

- a) tomar el producto granulado preparado de acuerdo con la presente invención
- b) mezclarlo con un lubricante, y
- c) transformarlo en comprimidos con fuerzas de compresión de 5 a 30 kN.

- 15 El producto granulado (= composición comprimible) se mezcla después con un lubricante adecuado, preferiblemente estearato de magnesio y se transforma en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos.

Finalmente la invención se refiere al uso del comprimido en aplicaciones alimentarias, para piensos, farmacéuticas y cosméticas.

- 20 Si los comprimidos se preparan para aplicaciones alimentarias (confitería) constituidos en general por hasta aproximadamente 99 % (p/p) de composición comprimible que contiene eritritol, se añaden agente aromatizante, colorante, agente saporífero y un agente lubricante. Si los comprimidos se preparan para aplicaciones farmacéuticas se añade un ingrediente activo, tal como un fármaco, y, si es necesario, se añaden cargas, agentes lubricantes o agentes disgregantes.

La invención se ilustra a continuación en la forma de una serie de Ejemplos no limitativos.

25 Ejemplos

Métodos para evaluar las propiedades de gránulos y comprimidos.

Los gránulos se caracterizaron por su diámetro medio en volumen (distribución granulométrica).

Se empleó el siguiente método de medida.

- 30 Distribución granulométrica. La distribución granulométrica se determinó de acuerdo con el Método de ensayo 2.9.31 de la Farmacopea Europea VI, usando un medidor de partículas por luz láser, tipo Helos KF - Rodos T4.1, de Sympatec GmbH (Alemania). El tamaño de las partículas se analizó por difracción de luz láser.

Los comprimidos se caracterizaron por su dureza y friabilidad. Para cada fuerza de compresión, se analizó la dureza de 10 comprimidos y la friabilidad de 19 comprimidos y se calcularon los valores medios. Se emplearon los siguientes métodos de medida.

- 35 Dureza. La dureza, es decir, la resistencia a la rotura por aplastamiento diametral, se determinó de acuerdo con el Método de ensayo 2.9.8 "Resistencia de los comprimidos a la rotura" de la Farmacopea Europea VI, usando un aparato de ensayo de dureza convencional para productos farmacéuticos (aparato de ensayo de dureza, modelo Multichex V, disponible de Erweka GmbH (Alemania)). Con el fin de comparar los valores a través de diferentes tamaños de comprimidos, se normalizó la resistencia a la rotura para el área de la rotura. El valor normalizado, expresado en N/mm², se denomina en la presente memoria como resistencia a la tracción (Ts) y se calcula como sigue:

$$T_s = 2H/\pi TD,$$

donde H es la dureza, T el espesor y D el diámetro del comprimido. Para cada fuerza de compresión, se analizaron la dureza (H), el espesor (T) y el diámetro (D) de 10 comprimidos.

- 45 Friabilidad. Las medidas de friabilidad se determinaron de acuerdo con el Método de ensayo 2.9.7 "Friabilidad de los comprimidos no recubiertos" de la Farmacopea Europea VI.

Ejemplo 1A

El producto eritritol grueso (Cargill C*PharmEridex 16956) se molió en un turbo Bauermeister turbo UTL en un tamiz de 1 mm y se obtuvo un polvo con un diámetro medio en volumen de 30 µm. El diámetro medio en volumen se determinó con difracción de luz láser. El eritritol tenía una superficie específica de 0,40 m²/g.

- 5 Se mezclaron en seco 500 g del polvo de eritritol molido en un mezclador de alto cizallamiento (Pro-C-ept - Mi-Pro, Obturador: 3000 rpm e Impulsor: 1200 rpm) durante 60 segundos.

Se añadieron 79,17 g de sorbitol líquido (con 70% de sustancia seca) (Cargill C*PharmSorbitex NC 16205) en gotitas a 9,5 g/min. Después de la adición del sorbitol líquido, se continuó el mezclado durante 60 segundos.

El polvo granulado se tamizó en húmedo manualmente en un tamiz de 2 mm.

- 10 Los gránulos tamizados húmedos se secaron en el lecho fluido (Aeromatic-Fielder GEA - Strea-1) durante 30 minutos a una temperatura de 70°C.

Los gránulos secados se tamizaron en el granulador (Erweka (FGS + AR400E) sobre un tamiz de 0,500 mm durante 5 a 10 minutos a 100 revoluciones por minuto.

- 15 Los gránulos tamizados secos se mezclaron luego con 3% de estearato de magnesio en un equipo de Pharmatech a 28 rpm.

Ejemplo 1B

El producto eritritol grueso (Cargill ZeroseTM 16952) se molió en un turbo Bauermeister turbo UTL en un tamiz de 1 mm y se obtuvo un polvo con un diámetro medio en volumen de 20 µm. El diámetro medio en volumen se determinó con difracción de luz láser. El eritritol tenía una superficie específica de 0,45 m²/g.

- 20 Se mezclaron en seco 500 g del polvo de eritritol molido en un mezclador de alto cizallamiento (Pro-C-ept - Mi-Pro, Obturador: 3000 rpm e Impulsor: 1200 rpm) durante 60 segundos.

Se añadieron 79,17 g of sorbitol líquido (con 70% de sustancia seca) (Cargill C*PharmSorbitex NC 16205) en gotitas a 9,5 g/min). Después de la adición del sorbitol líquido, se continuó el mezclado durante 60 segundos.

El polvo granulado se tamizó en húmedo manualmente en un tamiz de 2 mm.

- 25 Los gránulos tamizados húmedos se secaron en el lecho fluido (Aeromatic-Fielder GEA - Strea-1) durante 30 minutos a una temperatura de 70°C.

Los gránulos secados se tamizaron en el granulador (Erweka (FGS + AR400E) sobre un tamiz de 0,500 mm durante 5 a 10 minutos a 100 revoluciones por minuto.

- 30 Los gránulos tamizados secos se mezclaron luego con 3% de estearato de magnesio en un equipo de Pharmatech a 28 rpm.

Ejemplo 2A

El producto granulado obtenido en el Ejemplo 1A se transformó luego en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (Korsch - PH100) a fuerzas de compresión que variaban de 5 kN a 30 kN.

Los comprimidos tenían una superficie de 1 cm², el diámetro de cada comprimido era 11,3 mm y el peso era 350 mg.

- 35 Los comprimidos así obtenidos se analizaron como sigue:

Comparación de la friabilidad

Fuerza de compresión (kN)	Producto del ejemplo 2A %	Comparación con el producto del ejemplo 1 de EP 0913148
5	0,49	1,85
10	0,38	1,05
15	0,52	0,91
20	0,44	0,96
25	0,63	0,86
30	0,55	0,94

ES 2 377 869 T3

Comparación de la resistencia a la tracción

Fuerza de compresión (kN)	Producto del ejemplo 2A (N/mm ²)	Comparación con el producto del ejemplo 1 de EP 0913148
5	1,55	0,99
10	2,35	1,99
15	2,87	2,46
20	2,69	2,66
25	2,47	2,62
30	2,45	2,53

Comparación de la dureza

Fuerza de compresión (kN)	Producto del ejemplo 2A (N)	Comparación con el producto del ejemplo 1 de EP 0913148
5	78	50
10	113	94
15	133	114
20	133	122
25	118	121
30	117	117

5 **Ejemplo 2B**

El producto granulado obtenido en el Ejemplo 1B se transformó luego en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (Korsch - PH100) a fuerzas de compresión que variaban de 5 kN a 30 kN.

Los comprimidos tenían una superficie de 1 cm², el diámetro de cada comprimido era 11,3 mm y el peso era 350 mg.

Los comprimidos así obtenidos se analizaron como sigue:

10 Comparación de la friabilidad

Fuerza de compresión (kN)	Producto del ejemplo 2B (%)	Comparación con el producto del ejemplo 1 de EP 0913148
5	0,56	1,85
15	0,34	0,91
20	0,27	0,96
25	0,39	0,86
30	0,38	0,94

Comparación de la resistencia a la tracción

Fuerza de compresión (kN)	Producto del ejemplo 2B (N/mm ²)	Comparación con el producto del ejemplo 1 de EP 0913148
5	1,00	0,99
10	2,30	1,99
15	3,03	2,46
20	3,31	2,66
25	3,64	2,62
30	3,53	2,53

Comparación de la dureza

Fuerza de compresión (kN)	Producto del ejemplo 2B (N/mm ²)	Comparación con el producto del ejemplo 1 de EP 0913148
5	51	50
10	111	94
15	143	114
20	155	122
25	169	121
30	165	117

Ejemplo 3A

5 El producto eritritol grueso (Cargill C*PharmEridex 16956) se molió en un molino Bauermeister turbo UTL en un tamiz de 1 mm y se obtuvo un polvo con un diámetro medio en volumen de 30 µm.

Se mezclaron en seco 250 g del polvo de eritritol molido con 250 g de paracetamol (finos) en un mezclador de alto cizallamiento (Pro-C-ept - Mi-Pro, Obturador: 3000 rpm e Impulsor: 1200 rpm) durante 60 segundos.

10 Se añadieron 74,42 g of sorbitol líquido (con 70% de sustancia seca) (Cargill C*PharmSorbidex NC 16205) se añadió en gotitas a 9,5 g/min. Después de la adición del sorbitol líquido, se continuó el mezclado durante 60 segundos.

El polvo granulado se tamizó en húmedo manualmente en un tamiz de 2 mm.

Los gránulos tamizados húmedos se secaron en el lecho fluido (Aeromatic-Fielder GEA - Strea-1) durante 30 minutos a una temperatura de 70°C.

15 Los gránulos secados se tamizaron en el granulador (Erweka (FGS + AR400E) sobre un tamiz de 0,500 mm durante 5 a 10 minutos a 100 revoluciones por minuto.

Los gránulos tamizados secos se mezclaron luego con 3% de estearato de magnesio en un equipo de Pharmatech a 28 rpm.

Ejemplo 3B

20 El producto eritritol grueso (Cargill Zerose™ 16952) se molió en un molino Bauermeister turbo UTL en un tamiz de 1 mm y se obtuvo un polvo con un diámetro medio en volumen de 20 µm.

Se mezclaron en seco 250 g del polvo de eritritol molido con 250 g de paracetamol (finos) en un mezclador de alto cizallamiento (Pro-C-ept - Mi-Pro, Obturador: 3000 rpm e Impulsor: 1200 rpm) durante 60 segundos.

25 Se añadieron 74,42 g of sorbitol líquido (con 70% de sustancia seca) (Cargill C*PharmSorbidex NC 16205) se añadió en gotitas a 9,5 g/min. Después de la adición del sorbitol líquido, se continuó el mezclado durante 60 segundos.

El polvo granulado se tamizó en húmedo manualmente en un tamiz de 2 mm.

Los gránulos tamizados húmedos se secaron en el lecho fluido (Aeromatic-Fielder GEA - Strea-1) durante 30 minutos a una temperatura de 70°C.

30 Los gránulos secados se tamizaron en el granulador (Erweka (FGS + AR400E) sobre un tamiz de 0,500 mm durante 5 a 10 minutos a 100 revoluciones por minuto.

Los gránulos tamizados secos se mezclaron luego con 3% de estearato de magnesio en un equipo de Pharmatech a 28 rpm.

Ejemplo 4A

35 El producto granulado obtenido en el Ejemplo 3A se transformó luego en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (Korsch - PH100) con fuerzas de compresión que variaban de 10 kN a 30 kN, y dio una resistencia a la tracción de 1,8 N/mm² a una fuerza de compresión de 20 kN.

Los comprimidos tenían una superficie de 2 cm², el diámetro del comprimido era 16 mm y el peso era 1090 mg.

Ejemplo 4B

El producto granulado obtenido en el Ejemplo 3B se transformó luego en comprimidos en una máquina de formación de comprimidos (Korsch - PH100) con fuerzas de compresión que variaban de 10 kN a 30 kN, y dio una resistencia a la tracción de 2,7 N/mm² a una fuerza de compresión de 20 kN.

- 5 Los comprimidos tenían una superficie de 1 cm², el diámetro del comprimido era 11,3 mm y el peso era 350 mg.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición comprimible que consiste en eritritol que tiene una superficie específica mayor que 0,25 m²/g, preferiblemente mayor que 0,3 m²/g, más preferiblemente mayor que 0,4 m²/g y un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, maltosa, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalta y sus mezclas, caracterizada porque la composición está granulada.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el eritritol tiene un diámetro medio en volumen de menos de 100 µm, preferiblemente de 50 µm, más preferiblemente menos de 40 µm.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el eritritol y el sorbitol están presentes en una relación entre 50 % a 50 % y 90 % a 10 % en peso seco.
- 10 4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque tiene una absorción de humedad inferior al 3%, preferiblemente inferior al 2,7 % a una humedad relativa de 65 %, a 25°C.
5. Un comprimido masticable que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 15 6. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque tiene una friabilidad de 0,3 a 0,7 %, a una fuerza de compresión de 5 a 30 kN, preferiblemente de 0,3 a 0,5 %.
7. Un comprimido de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque tiene una resistencia a la tracción a 20 kN de al menos 2,5 N/mm², preferiblemente al menos 2,8 N/mm², más preferiblemente al menos 3,3 N/mm².
8. Un proceso para preparar una composición comprimible de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas siguientes:
 - 20 a) tomar eritritol que tenga una superficie específica mayor que 0,25 m²/g, preferiblemente mayor que 0,3 m²/g, más preferiblemente mayor que 0,4 m²/g,
 - b) añadir el aglutinante seleccionado del grupo que consiste en almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, maltosa, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalta y sus mezclas,
 - c) granular,
 - 25 d) opcionalmente tamizar en húmedo el producto granulado,
 - e) secar el producto granulado, y
 - f) opcionalmente tamizar el producto granulado.
9. Un proceso para preparar un comprimido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende las etapas siguientes:
 - 30 a) tomar el producto granulado de acuerdo con la reivindicación 8,
 - b) mezclarlo con un lubricante,
 - c) transformarlo en un comprimido con fuerzas de compresión de 5 a 30 kN.
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque se añade un ingrediente activo en la etapa a) y/o b).
- 35 11. Uso de un comprimido masticable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en aplicaciones alimentarias, para piensos, farmacéuticas y cosméticas.