

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 097**

51 Int. Cl.:
A23L 1/236 (2006.01)
A23L 1/22 (2006.01)
A23P 1/04 (2006.01)
A23L 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06738949 .4**
96 Fecha de presentación: **20.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1863358**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

54 Título: **Sucralosa granular y procedimiento de fabricación de la misma**

30 Prioridad:
18.03.2005 US 84444

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.10.2012

73 Titular/es:
TATE & LYLE TECHNOLOGY LIMITED (100.0%)
1 Kingsway London
WC2B 6AT , GB

72 Inventor/es:
NEHMER, WARREN, L.;
ELMORE, ROY, O.;
SKELDING, WILLIAM, R. y
BAILEY, ALEXANDRIA, L.

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 389 097 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

Sucralosa granular y procedimiento de fabricación de la misma

Antecedentes de la invención

5 Los edulcorantes de alta intensidad pueden proporcionar el dulzor del azúcar, con diferentes calidades de gusto. Debido a que son varias veces más dulces que el azúcar, no obstante, se requiere mucho menos edulcorante para sustituir al azúcar. Los edulcorantes de alta intensidad presentan un amplio intervalo de estructuras químicas diferentes y además poseen diferentes propiedades.

10 Con el fin de que el edulcorante de alta intensidad se use de forma apropiada para la mezcla en seco y la formación de comprimidos, se deben satisfacer varios criterios. Estos incluyen buenas propiedades de flujo, escasa formación de polvo durante el procesado, ausencia de problemas eléctricos estáticos y buena resistencia mecánica.

15 La sucralosa (1,6-dicloro-1,6-didesoxi-β-D-fructofuranosil-4-cloro-4-desoxi-α-D-galactopiranosido) es un edulcorante de alta intensidad preparado por medio de cloración selectiva de la sacarosa. La sucralosa es un polvo de color blanco, cristalino y no higroscópico en su forma pura. Es altamente soluble en agua, etanol y metanol y presenta un efecto despreciable sobre el pH de las soluciones. Con frecuencia, se comercializa en forma de cristales de tipo aguja que proceden de la purificación final del producto después de la síntesis, o en forma de producto "micronizado" por medio de molienda de la forma cristalina.

20 Las sucralosa comercialmente disponible en cualquiera de estas formas, por medio de un sólido en forma de partículas, puede estar sometida a varios de los inconvenientes comúnmente encontrados en la manipulación de cualquier material en forma de partículas, incluyendo las cuestiones de flujo y formación de polvo. De este modo, los avances en estas cuestiones serían de valor en las aplicaciones comerciales.

El documento de EE.UU. 5.932.720 divulga un procedimiento de tratamiento de sucralosa cristalina para retirar los finos cristalinos y modificar el tamaño y la forma de los cristales individuales de manera que se reduzca el ángulo de reposo y aumente la aptitud para fluir, que comprende fluidificar el material de cristal en un lecho fluidizado a una temperatura de 25-35 °C, con adiciones de agua, seguido de secado del material cristalino al tiempo se fluidiza.

Sumario de la invención

En un aspecto, la invención proporciona gránulos que comprenden sucralosa, presentando cada uno de dichos gránulos una zona de superficie externa que comprende sucralosa revestida con solución y que no comprenden un polímero;

30 comprendiendo además cada uno de los gránulos una o más partículas de sucralosa de partida, residiendo dicha zona de superficie externa en una o más partículas de sucralosa de partida;

en los que al menos 5 % del peso total de la sucralosa de los gránulos es proporcionado por medio de una mezcla acuosa de desarrollo de partículas, mientras que el resto es proporcionado por medio de las partículas de sucralosa de partida.

35 En otro aspecto, la invención proporciona gránulos que comprenden sucralosa, presentando cada uno de los citados gránulos una zona de superficie externa que comprende sucralosa revestida con solución, en el que los gránulos presentan una densidad en masa de 400 a 900 g/l;

en los que al menos 5 % del peso total de sucralosa de los gránulos es proporcionado por medio de una mezcla acuosa de desarrollo de partículas, mientras que el resto es proporcionado por medio de las partículas de sucralosa de partida.

40 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar gránulos que comprende sucralosa. El procedimiento incluye:

a) fluidificar las partículas de partida que comprenden sucralosa y que tienen un valor de d_{50} entre 5 y 200 μm sobre un lecho fluidizado; y

45 b) aplicar a las partículas de partida una mezcla acuosa de desarrollo de partículas que comprende sucralosa disuelta para producir partículas húmedas que comprenden sucralosa sólida con una capa de sucralosa acuosa sobre las mismas, al tiempo que de forma simultánea se secan las partículas húmedas.

Las etapas a) y b) se repiten según se requiera tal como que al menos se proporciona 5 % del peso total de la sucralosa de los gránulos por medio de la mezcla acuosa de desarrollo de partículas.

Breve descripción de los dibujos

50 Las Figuras 1a y 1b son micro-fotografías de cristales de sucralosa de la técnica anterior.
Las Figuras 2a y 2b son micro-fotografías de gránulos de sucralosa ejemplares de la presente invención.

Las Figuras 3a y 3b son micro-fotografías de gránulos de sucralosa ejemplares adicionales de la presente invención.

Las Figuras 4a y 4b son micro-fotografías de otros ejemplos de gránulos de sucralosa de la presente invención.

5 Las Figuras 5a y 5b son micro-fotografías de otros ejemplos de gránulos de sucralosa de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención divulga gránulos que contienen sucralosa, y procedimientos de preparación de dichos gránulos. El término "gránulos" según se usa en el presente documento significa partículas que han sido formadas por medio de un procedimiento de revestimiento en solución. En el presente procedimiento, se reviste la solución de sucralosa sobre partículas más pequeñas y se evapora el disolvente para proporcionar una zona de superficie externa que contiene la sucralosa. Típicamente, el presente procedimiento da lugar a gránulos que presentan una superficie que es más suave y más redonda que la que se proporciona cuando la sucralosa se recristaliza con fines de purificación, tal como durante la producción de sucralosa pura. También puede tener lugar la aglomeración de partículas más pequeñas, produciéndose la unión de las mismas con la sucralosa revestida con solución. 15 Típicamente, los gránulos presentan propiedades de flujo buenas, baja tendencia a la formación de polvo, buena resistencia mecánica, escasa tendencia a la generación de carga eléctrica estática y estabilidad de almacenamiento aceptable. Típicamente, los gránulos contienen (además de la humedad incorporada) al menos 90 % en peso de sucralosa, más típicamente al menos 98 % en peso, y del modo más preferido al menos 99,9 % en peso.

20 Los gránulos de sucralosa de acuerdo con la invención pueden ser de cualquier tamaño. Típicamente, presentan un d_{50} entre 100 y 1000 μm de tamaño, determinado por medio de identificación sistemática, donde d_{50} es el tamaño medio de gránulo. De manera más típica, los gránulos se encuentran dentro de un intervalo específico controlado de forma más estrecha cuyos límites dependen de la aplicación particular a la cual va destinada la sucralosa. Los gránulos que presentan un d_{50} de 100-300 μm pueden resultar particularmente útiles para aplicaciones de mezcla en seco, mientras que los que presentan un valor de d_{50} de 300-1000 μm pueden resultar más apropiados para aplicaciones de formación de comprimidos. En una realización de la invención, los gránulos tienen un d_{50} entre 400 y 800 μm de tamaño, y son especialmente útiles en aplicaciones de formación de comprimidos. Típicamente, los gránulos de sucralosa de acuerdo con la invención son de tal forma que al menos 99 % en peso de los mismos no puede pasar a través de un tamiz de 25 μm . Los solicitantes han descubierto que el producto que satisface el presente requisito produce muy poco polvo durante la manipulación. 25 30

Típicamente, la sucralosa granulada de acuerdo con la invención es de una distribución de tamaño de partícula relativamente estrecha, que consiste en gran medida en partículas de tamaño relativamente grande y muy pocos finos o polvo, presentando las partículas una proporción de longitud con respecto a diámetro (L/D) relativamente reducida. La proporción de gránulos de tamaño mayor que 25 μm generalmente presenta una proporción de L/D de menos de 2,0, típicamente de menos de 1,70 y más típicamente de menos de 1,50 sobre una base media en número, como viene indicado por medio de la inspección visual al microscopio óptico. Según se usa en el presente documento, la longitud del gránulo se toma como la longitud de la dimensión más larga del gránulo, y el diámetro es la anchura mayor que se puede medir con ángulos rectos con respecto a la dimensión más larga a medida que se observa al microscopio. Al menos de forma parcial como resultado de las características de tamaño y forma de los gránulos de la presente invención, el producto presentan elevada tendencia a fluir libremente, normalmente mejor a este respecto que la sucralosa cristalina típica o la sucralosa micronizada, con el problema adicional de presentan tendencia a la formación de tortas durante el almacenamiento. 35 40

Las partículas de sucralosa granulada de la presente invención tienden a ser redondeadas o a presentar forma de perla y, como tales, tienden a minimizar la formación de polvo y los problemas de formación de grumos asociados al producto micronizado convencional. Típicamente, las composiciones de sucralosa de la presente invención exhiben propiedades de flujo excelentes. 45

Típicamente, los gránulos de la presente invención presentan una densidad en masa de entre 400 y 900 g/l, más típicamente entre 600 y 850 g/l. Típicamente, los gránulos de sucralosa de acuerdo con la invención presentan un contenido de humedad de entre 0,05 y 1,0 % en peso, más típicamente entre 0,1 a 0,5 % en peso. Una característica notable de los gránulos es que, incluso con contenidos de humedad tan elevados como 0,5 % en peso, pueden resistir la formación de tortas durante el almacenamiento y exhibir buenas propiedades de flujo. Por ejemplo, los gránulos de sucralosa típicos de la presente invención presentan un ángulo de reposo de entre 20° y 50°, más típicamente entre 25° y 35°, lo que indica muy buenas características de flujo, cuando se mide por medio del procedimiento usado por Sankey, documento de EE.UU. 5.932.720. De manera similar, típicamente los números de Índice de Tasa de Flujo se obtienen con los gránulos de sucralosa de la presente invención, como se detalla a continuación en la sección de Ejemplos. Típicamente, el coeficiente de variación de tamaño de gránulo de los gránulos de sucralosa es menor que 35 %, lo que indica que las partículas son de tamaño relativamente uniforme. Para los fines de la presente invención, el coeficiente de variación es como se define en la patente de Sankey anteriormente mencionada. Un bajo coeficiente de variación puede contribuir a proporcionar buenas propiedades de flujo. Se apreciará por parte de los expertos en la técnica, que las buenas propiedades de flujo y la resistencia a la formación de tortas son una ventaja importante en la manipulación del material seco, tal como sucralosa sólida. 50 55 60

Los gránulos producidos por medio de los procedimientos de la invención pueden ser esencialmente sólidos, por lo que se entiende que presentan escasos o nulos huecos. Dichas partículas tienden a formarse cuando se proporciona una cantidad importante de masa de sucralosa en la partícula por medio de la mezcla de desarrollo de partícula que contiene sucralosa disuelta, como se describe con detalle a continuación. De manera alternativa, las partículas pueden presentar una estructura bastante abierta, representando lo que parece ser un conjunto de partículas más pequeñas unidas juntas en los puntos de contacto por medio de sucralosa a partir de la mezcla de desarrollo. Dichas partículas tienden a formarse cuando la cantidad de sucralosa añadida a partir de la mezcla de desarrollo es relativamente pequeña, de manera que la sucralosa forma puentes entre las partículas pequeñas pero no rellena todos los espacios intersticiales que existen entre las mismas. Las partículas dicha estructura abierta generalmente presentan una menor densidad en masa que las que son esencialmente sólidas. En cualquier caso, se ha encontrado que la resistencia mecánica del producto es muy buena, como queda evidenciado por la ausencia relativa de polvo debido a la ruptura de partículas. Se entiende que la resistencia mecánica de las partículas describe la capacidad de las partículas para retener su forma mientras que se mezclan y se manipulan, por ejemplo en un procedimiento de envasado. Una característica particularmente deseable para el edulcorante de alta intensidad tal como la sucralosa es la capacidad de retener buenas aptitudes de mezcla y manipulación de manera que se evite la ruptura y la pérdida de su forma y eficacia. La sucralosa granular de la invención presenta buena resistencia mecánica, siendo un beneficio del mismo el hecho de que existe una ruptura relativamente pequeña y por tanto una formación consiguiente de finos durante la manipulación, cuya presencia puede provocar una distribución de sucralosa no deseada en las formulaciones que contienen el producto.

Debido a la elevada solubilidad de la sucralosa en agua, incluso los gránulos de gran tamaño se disuelven de forma rápida con agitación moderada a temperatura ambiente, y los que presentan una estructura relativamente abierta descritos anteriormente tienden a disolverse de manera más rápida que las partículas sólidas del mismo tamaño. Esta propiedad resulta importante para los fabricantes tanto de mezclas en forma de polvo seco como también de aplicaciones líquidas. Por ejemplo, actualmente la industria de las bebidas no alcohólicas carbonatadas envasa aspartamo conglomerado seco, otro edulcorante de alta intensidad, en las líneas de envasado de forma-llenado-sellado de alta velocidad, para su uso en la fabricación de bebidas no alcohólicas dietéticas. Las partículas más grandes permiten que el producto sea envasado a velocidades de línea elevadas, pero las partículas de mayor tamaño con más difíciles de disolver por parte del usuario final, y de este modo las propiedades pobres de disolución del aspartamo limitan su tamaño máximo de partícula a alrededor de 400 μm , lo que constituye un límite de la velocidad de la línea de envasado. Las partículas de edulcorante más grandes que se disuelven de forma rápida pueden por tanto ofrecer una ventaja operacional importante para los compradores principales de sucralosa. En algunas realizaciones de la invención, los gránulos que contienen sucralosa presentan un valor de d_{50} entre 800 y 2000 μm , y resultan especialmente apropiados para el envasado. En otras realizaciones, las partículas que presentan un valor de d_{50} entre 100 y 300 μm , o entre 400y 800 μm , resultan preferidas para determinadas aplicaciones. Todas ellas se pueden preparar por medio de los procedimientos de la presente invención.

Sucralosa

La sucralosa apropiada para su uso en la preparación del producto granulado de la presente invención se puede obtener por cualquier medio conocido en la técnica química, y no se encuentra restringido a ningún procedimiento de síntesis particular. Los procedimientos ejemplares se explican en las patentes de EE.UU. Nos. 4.362.869; 4.380.476; 4.801.700; 4.950.746; 4.801.700; 4.950.746; 5.470.969; y 5.498.709. En todos estos procedimientos, la etapa final de la síntesis de sucralosa requiere una desacidación seguida de una cristalización de la sucralosa. Típicamente, tras completa las desacidación, se procesa la sucralosa bruta resultante con un purificación preliminar y posteriormente se cristaliza. Los cristales que se forman se separan del licor madre por medio de centrifugación para formar una "torta húmeda" que típicamente presenta un contenido de humedad de aproximadamente 3-5 % en peso. Típicamente, posteriormente se seca la torta húmeda hasta obtener un contenido de humedad menor que aproximadamente 0,1 % en peso. El producto resultante, denominado en el presente documento como sucralosa "pura", presenta forma de agujas o de otro modo forma cristalina estirada, tal como se muestra en la Figura 1, con frecuencia con cantidades importantes de materia particulada fina debido a la ruptura de los cristales.

Granulado de la sucralosa

Se puede producir la sucralosa granulada de acuerdo con algunas realizaciones de la invención por medio de fluidización de partículas de sucralosa de partida, por ejemplo sucralosa pura o sucralosa micronizada, sobre un aglomerador de lecho fluido tal como una unidad GPCG-60 (disponible en Glatt Air Techniques, Inc. of Ramsey, NJ) y pulverizando una solución acuosa de sucralosa, denominada en el presente documento como "mezcla de desarrollo de partículas", sobre el lecho fluido para aglomerar y/o revestir las partículas de sucralosa al tiempo que se añade la masa de sucralosa sobre las mismas. De este modo, mediante la aplicación sobre las partículas de partida de una solución acuosa de sucralosa y posterior secado de las partículas, la presente realización de la invención difiere de los procedimientos en los cuales el afinado de los cristales o la re-definición es el principal modo de acción, y también difiere de aquellos en los cuales puede tener lugar la aglomeración sin la adición de masa de sucralosa. Típicamente, el componente de sólidos de la mezcla de desarrollo contiene al menos 90 % en peso de sucralosa, más típicamente al menos 98 % en peso y de la manera más típica al menos 99,9 % en peso. Típicamente, los únicos ingredientes de la mezcla de desarrollo son agua y sucralosa.

La cantidad de la presente mezcla acuosa de partículas se puede variar con el fin de modificar la densidad en masa y el tamaño medio de partícula del producto granular. Por ejemplo, el aumento de la cantidad y/o la concentración de la mezcla de desarrollo de partículas aplicada a las partículas de partida tienden a dar una densidad en masa más elevada y partículas de tamaño mayor. En general, se debería mantener la temperatura en valores bajos para proteger la sucralosa frente a la degradación química. Se puede operar la unidad de lecho fluido GPCG-60 en modo de revestimiento y/o de modo normal de aglomeración en lecho fluido (pulverización superior o pulverización inferior) o en modo de revestimiento de Wurster.

Típicamente, la mezcla de desarrollo de partículas contiene una concentración de entre 0,1 y 65 % en peso de sucralosa disuelta, más típicamente entre 5 y 65 % en peso, y de la manera más típica entre 20 y 55 % en peso. En algunas realizaciones, se usa una solución de aproximadamente 25 % en peso de sucralosa en agua. En otras realizaciones, también se puede usar una solución de aproximadamente 50 % en peso de sucralosa, calentada a aproximadamente 140 °F (60 °C) para mantener la sucralosa disuelta, con el fin de aglomerar y/o revestir la sucralosa pura. El uso de dichas concentraciones elevadas puede resultar beneficioso ya que reducen la cantidad de agua que se debe retirar con el fin de proporcionar el producto seco. La solución de 50 % de sucralosa también puede producir de forma rápida sucralosa cristalina a medida que se enfría sobre la superficie de las partículas pulverizadas. En algunas realizaciones de la invención, se disuelve considerablemente toda la sucralosa en el jarabe. En otras realizaciones, se puede usar una combinación de sucralosa disuelta y no disuelta.

En algunas realizaciones de la invención, la mezcla acuosa de desarrollo de partículas puede comprender un tampón y presentar un pH dentro del intervalo de 4,0 a 7,0. En algunas realizaciones, el pH se encuentra dentro del intervalo de 4,2 a 5,0 y típicamente el intervalo es de 4,2 a 4,6. Si se encuentra presente, el tampón normalmente comprende una combinación de ácido débil y una sal de ácido débil, de la manera más común (pero no necesariamente) la sal del mismo ácido débil. También se pueden usar las combinaciones de ácidos débiles y/o combinaciones de sales de ácidos débiles, en lugar de ácidos débiles sencillos o sales. En algunas realizaciones de la invención, la mezcla acuosa de desarrollo de partículas comprende de 0,05 a 2,0 % en peso de una combinación de ácido débil y una sal de ácido débil. Típicamente, se usa de 0,1 a 1,0 % en peso de dicha combinación. Se puede emplear cualquier tampón conocido en la técnica. Sistemas de tampón ejemplares apropiados incluyen ácido cítrico y citrato de sodio o citrato de potasio; ácido fosfórico y fosfato de sodio o fosfato de potasio; bases de amino ácido y sus ácidos tales como arginina y arginina HCl, lisina y lisina HCl; ácido tartárico y tartrato de sodio o tartrato de potasio, ácido adípico y adipato de sodio o adipato de potasio; ácido málico y malato de sodio o malato de potasio; fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico; y similares.

El procedimiento de granulación puede ser bien continuo o bien discontinuo, y se pueden usar varios tipos de equipamiento disponible comercialmente para preparar el producto. Estos incluyen como ejemplo no limitante, dispositivos de mezcla de Littleford y aglomeradores de cazoleta. En algunas realizaciones, se usa un fluidificador de lecho móvil continuo, siendo GFG 20 model Glatt un modelo ejemplar. Se ha encontrado que se tienen lugar altas temperaturas en el procedimiento de granulación, la estabilidad de almacenamiento del producto tiende a verse comprometida, y por tanto típicamente el procedimiento de granulación opera a una temperatura de entre 15 y 40 °C.

En una realización de la invención, el procedimiento implica fluidizar partículas de partida que comprenden sucralosa y que presenten un valor de d_{50} entre 5 y 200 μm sobre un lecho fluidizado, y aplicar a las partículas de partida una mezcla acuosa de desarrollo de partícula. De manera más típica, las partículas de partida presentan un valor de d_{50} entre 5 y 100 μm . La mezcla contiene sucralosa disuelta, y típicamente esencialmente toda la sucralosa de la mezcla se disuelve. No obstante, de manera opcional, la mezcla también puede contener sucralosa no disuelta. La mezcla humedece las partículas de partida, y posteriormente las partículas humectadas se secan de forma simultánea por medio de una corriente de aire ascendente (u otro gas) que fluye en un volumen suficiente para fluidizar la masa. Esto da como resultado la deposición de la sucralosa sólida sobre las partículas a medida que se seca la mezcla de desarrollo de partículas. Se apreciará que la aplicación de la mezcla de desarrollo de partículas, que típicamente se somete a pre-conformado por medio de pulverización, tiene lugar durante el secado, y por tanto las partículas pueden humedecerse y secarse varias veces durante el procedimiento, que puede ser un procedimiento discontinuo, continuo o semi-continuo. Parte o la totalidad de las partículas se puede secar parcialmente antes de que sean revestidas con más mezcla de desarrollo de partículas, o parte o la totalidad de las mismas se pueden secar hasta el punto de carecer de fluido durante el procedimiento. De forma independiente, el tamaño de partícula crece. El aumento del tamaño de partícula puede deberse parcialmente a la aglomeración de las partículas de partida, pero los inventores han encontrado que la simple aglomeración (tal como la que se podría obtener por medio de pulverización únicamente con agua, al contrario que en la mezcla acuosa que contiene sucralosa) no da lugar por un lado a la baja proporción de L/D y por otro a los valores reducidos de ángulo de reposo y coeficiente de variación proporcionados por medio de la invención. En lugar de ello, un aspecto importante de los procedimientos de la presente invención es que implican la aplicación de una solución de sucralosa a las partículas, y la deposición de la sucralosa a partir de la solución con el fin de tenga lugar el desarrollo de las partículas.

Sin pretender quedar ligado a teoría particular o explicación alguna, los inventores creen actualmente que la sucralosa procedente de la presente mezcla cristaliza de forma rápida tras la aplicación a la superficie de las partículas bajo las condiciones de secado del lecho fluidizado, y que la sucralosa depositada sobre cualesquiera conglomerados que puedan estar presentes actúa para rellenar los huecos y los orificios del conglomerado. El procedimiento de aglomeración se puede operar de forma que la aglomeración tenga lugar de manera temprana,

seguido del revestimiento del conglomerado. Cualquiera que sea el mecanismo, el resultado es que existe muy poca formación de polvo en el producto, quizás debida a una mayor integridad mecánica de los gránulos. De este modo, típicamente entre 5 y 100 % del peso total de la sucralosa de los gránulos es proporcionada por medio de la mezcla acuosa de desarrollo de partículas, siendo el resto proporcionado por medio de las partículas de sucralosa de partida. Típicamente, la proporción de sucralosa se proporciona entre 25 y 50 % en peso para la sucralosa aglomerada, y entre 25 y 100 % para la sucralosa pulverizada. El experto en la técnica apreciará que la distinción entre aglomeración y revestimiento es bastante arbitraria cuando ambas implican la adición de sucralosa a partir de la solución, con el posterior secado para formar las partículas. Al comienzo, los gránulos pueden comprender cada uno una pluralidad de partículas de sucralosa de partida aglomeradas juntas y que presentan sobre su superficie una capa de sucralosa depositada, en la que la capa de sucralosa depositada forma puentes con las partículas de sucralosa de partida para producir la adhesión de las mismas, formando de este modo los gránulos. Esta estructura puede ser bastante porosa, y se puede recoger en forma de producto final. Dicho producto presenta una densidad relativamente baja. Un ejemplo de dicho producto se muestra en las Figuras 5a y 5b.

En algún punto, si se continúa añadiendo más mezcla de desarrollo, la sucralosa de la solución rellena los intersticios de forma importante y comienza a cubrir la parte del fuera del conglomerado, y la partícula comienza a parecerse mucho a una que únicamente ha sido desarrollada por medio de revestimiento de un única partícula sólida pequeña. La proporción de sucralosa del producto granular que viene determinada por la mezcla de desarrollo puede variar por medio de la variación del tamaño de las partículas de partida y de la cantidad y/o de la concentración de la mezcla de desarrollo de partículas que se añade. Grandes cantidades y/o concentraciones de mezcla de desarrollo de partículas dan lugar a porcentajes crecientes de sucralosa en los gránulos que presentan contribución por parte de la presente fuente.

Las partículas de partida pueden ser de cualquier forma y tamaño, y se pueden alimentar en un proceso continuo. Dicho procedimiento puede producir bien partículas aglomeradas con aberturas intersticiales, o partículas esencialmente sólidas. De manera alternativa, las partículas de partida se pueden alimentar en un procedimiento continuo durante toda su operación, o únicamente al comienzo. En la última realización, una vez que el sistema ha estado operando durante un período de tiempo, todos los gránulos de sucralosa que abandonan el procedimiento contienen únicamente sucralosa originada a partir de la mezcla de desarrollo de partículas, sin ningún componente de sucralosa que haya alimentado en forma de sólido al lecho fluidizado. De este modo, en algunas realizaciones de la presente invención, la sucralosa de los gránulos procede al menos 90 % en peso de la mezcla de desarrollo de partículas, y típicamente la cifra es de 99-100 % en peso.

Ejemplos

Procedimientos generales

Se determinaron las mediciones de tamaño de partícula usando una tabla de tamaño de partícula oscilante. Se fijaron las oscilaciones en intervalos de 20 segundos durante 3 minutos con una amplitud de 75. Se escogieron diferentes tamaños de tamiz basados en el tamaño de partícula deseado del producto. Se colocaron los tamices sobre una cazoleta para recoger los finos. Se unió a parte superior de la tabla de tamaño de partícula sobre la pila de tamices y se comenzaron las oscilaciones. Trascurridos 3 minutos, se retiraron los tamices y se pesaron para determinar el porcentaje de producto sobre el tamiz concreto. Posteriormente, se registraron los resultados como porcentaje de peso total cargado sobre los tamices.

Se llevó a cabo la determinación de la humedad sobre una balanza de humedad de Sartorius. En primer lugar, se calculó la tara del peso de la cazoleta y se dispersaron, de manera uniforme, aproximadamente 2 gramos de material sobre la cazoleta de la balanza. A continuación, se calentó la muestra hasta una temperatura de 80 °C. Trascurridos 10 minutos, se determinó la pérdida tras secado y se mostró la humedad en tanto por ciento basado en el peso inicial. Los resultados se registraron como porcentaje de muestra como tal.

Las mediciones de densidad en masa suelta se llevaron a cabo usando un embudo típico y un procedimiento de cubeta, tal como es bien conocido en la técnica. Se calculó la tara de la muestra, y se añadió la muestra de sucralosa a la tolva hasta que se llenó por completo. Se colocó la cubeta de muestra tarada bajo la tolva y se descargó la tolva en el interior de la cubeta de muestra. Usando un raspador de cuchillas largo, se raspó el exceso de muestra desde la parte superior de la cubeta de muestra. Es preciso tener precaución para no agitar u horadar la cubeta de muestra, de manera que exista el mínimo envasado. Posteriormente, se pesó la cubeta de muestra completa para determinar la densidad en masa suelta del producto. Se registraron los resultados en forma de gramos por centímetro cúbico.

Se colocó una parte de 20 gramos de cada muestra de sucralosa granular en una botella de 226,80 gramos y se sellaron para el ensayo. De igual forma, se marcaron cinco bolsas de Whirl-Pak® de 113,40 gramos (disponibles en Nasco of Modesto, California) para cada muestra y se llenaron con 25 gramos de producto puro. Posteriormente, se sellaron cada una de las cinco bolsas de Whirl-Pak de 113,40 gramos y se colocaron en el interior de una bolsa de Whirl-Pak de 453,59 gramos por separado. A continuación se sellaron las bolsas de 453,59 gramos. Una vez que se hubieron preparado todas las bolsas, se colgaron en un horno de convección ajustado a 50 °C.

Se controlaron posteriormente las muestras durante un período de cinco días para controlar los cambios de pH y de aspecto. En el día cero, se sometieron a ensayo los contenidos de cada una de las botellas de 226,80 gramos para evaluar estos parámetros y se registraron los resultados. A las 24 horas, y para cada período de 24 horas posterior durante los próximos 5 días, se retiró una bolsa de cada muestra del horno de 50 °C y se dejó enfriar durante 2 horas. Al final del período de 2 horas, se movieron las muestras al interior de una botella de boca ancha de 226,80 gramos y se sellaron. Posteriormente, se disolvió cada una de estas muestras hasta una concentración de 10 % en peso en agua que se había ajustado de manera que tuviera un pH entre 5,8 y 6,2. Se midió el pH de la solución resultante, indicando una disminución de pH mayor que 1,0 unidades de hubo fallo en la ensayo de estabilidad.

Se investigaron las propiedades de flujo de las muestras escogidas usando dispositivos de indizado de Johanson, disponibles en Johanson Innovations of San Luis Obispo, CA.

Ejemplo 1

Se llevó a cabo la granulación por pulverización de sucralosa de acuerdo con la invención sobre una unidad de lecho fluido continua de escala piloto Glatt GFC-20, disponible en Glatt Air Techniques, Inc. de Ramsey, NJ. La unidad estaba equipada con un sistema interno de filtro. Se usaron un dispositivo de calentamiento eléctrico y un sistema de válvulas de aire principal para el acondicionamiento de aire de entrada de las cuatro secciones de lecho fluido. Se limpiaron los cartuchos filtrantes por medio de impactos de presión con aire comprimido. Se controló el equilibrio de alimentación y rendimiento de producto por medio de una válvula rotatoria en el extremo del dispositivo de descarga. Se atomizó la formulación líquida por medio de aire comprimido usando dos boquillas para fluido. Se llevó a cabo la medición del líquido de pulverización de las tres boquillas separadas usando tres bombas peristálticas. Se comenzó la operación con aproximadamente 20 kg de material de partida, que consistió en sucralosa pura y/o producto granular procedente de las operaciones anteriores. Tras un corto período de procesado por lotes, se comenzaron la pulverización de la mezcla acuosa de desarrollo y el rendimiento continuo del producto, sin la adición de ninguna sucralosa sólida. La solución de pulverización consistió en una solución acuosa que comprendía 25 % en peso de sucralosa disuelta, se mantuvo a aproximadamente 25 °C, se pulverizó a partir de la parte inferior usando una tapa de acero para aire. La tasa de pulverización estuvo entre 20 y 24 kg/h, usando una presión de aire de atomización de 2,3-1,5 bar a una temperatura de aire de atomización de 20 °C. Los resultados se muestran en la Tabla 1, en la que Hora es la hora del día y el contenido de humedad es el producto que abandona el extremo de la unidad continua. Nótese el cambio en las condiciones de tamizado entre las partes primera y segunda de la tabla, que se hace necesario por el aumento del tamaño de los gránulos a medida que la operación continúa.

Tabla 1

Hora	9:45	10:45	11:30	13:00	13:55	15:00U
Contenido de humedad (%)	0,38	0,16	0,16	0,15	0,19	0,26
Densidad en masa suelta (g/l)	844	845	850	824	818	835
Sobre tamiz de 400 µm (%)	0,1	0,1	0,1	1,1	3,4	16,7
Sobre tamiz de 315 µm (%)	0,7	0,4	0,7	4,4	11,3	21,2
Sobre tamiz de 250 µm (%)	2	2,2	2,8	11,4	19,4	32,8
Sobre tamiz de 200 µm (%)	10,4	12,8	14,1	25,7	36,2	22
Sobre tamiz de 160 µm (%)	24,3	38,7	35	34,9	20	4,2
Sobre tamiz de 100 µm (%)	43,3	35,6	32,2	17,8	7,9	2
Sobre tamiz de 63 µm (%)	16,9	10,2	14,2	3,7	2	1,1
A través de tamiz de 63 µm (%)	1,2	0,2	0,9	0,6	0,3	0,1

Tabla 1 (continuación)

Hora	15:00S	16:00	17:00	17:50S	17:50U
Contenido de humedad (%)	0,19	0,28	0,16	0,2	0,36
Densidad en masa suelta (g/l)	847	841	851	854	858
Sobre tamiz de 630 µm (%)	6,7	14,9	16,5	21,7	30,2
Sobre tamiz de 500 µm (%)	16,5	29,6	48	53	46,8
Sobre tamiz de 400 µm (%)	28,9	45,4	29,6	18,7	16,6
Sobre tamiz de 315 µm (%)	29,7	9	5,4	4,9	4,8
Sobre tamiz de 250 µm (%)	10,2	1,6	0,8	1,2	1,2
Sobre tamiz de 200 µm (%)	5,3	0,3	0,1	0,4	0,1
Sobre tamiz de 100 µm (%)	2,5	0,1	0	0	0
A través de tamiz de 100 µm (%)	0,1	0,1	0	0	0

S= tamizado; U= no tamizado.

Los resultados que se muestran en la Tabla 1 indican que es posible producir tamaños de gránulos diferentes a lo largo de un intervalo considerable, usando procedimientos de granulación por pulverización de acuerdo con la invención. El producto presentó propiedades de flujo notablemente mejores y menos formación de polvo que el material de alimentación puro.

5 **Ejemplo 2**

Se llevó a cabo la aglomeración por pulverización de sucralosa pura sobre un dispositivo de revestimiento de partículas discontinuo Glatt GPCG-60, usando un inserto Wurster 18" de Glatt, usando las condiciones de procedimiento que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Secuencias	Temperatura de aire de entrada (°C)	Carga de cuenco (kg)	Peso del lote final (kg)	Conc./ peso sucralosa en solución (kg/%)	Tasa de pulverización (g/min)	Volumen de aire del procedimiento (cfm)	Presión del atomizador (bar)	Densidad en masa final (g/cc)	Tiempo total de procedimiento (min)
7	60-91	20,0	55,0	100,0/35	300-900	900	2,0-2,5	0,84	179
8	50-91	20,0	70,0	143,0/35	350-900	900	2,0-2,5	0,88	196
9	60-99	20,0	70,0	143,0/35	500-1000	900	2,0-2,5	0,80	155

10 Los resultados de las presentes procedimientos se muestran a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3

Tamaño de gránulo en μm , % en total								
Secuencias	> 420	300-420	250-300	177-250	149-177	100-149	74-100	< 74
7	1,3	1,0	9,0	36,2	28,9	21,6	2,6	0,4
8	0,2	0,3	1,9	13,7	23,0	48,8	11,6	0,4
9	0,1	0,3	0,8	6,8	17,2	61,6	10,4	2,9

Ejemplo 3

Se llevó a cabo la aglomeración por pulverización de sucralosa pura sobre un dispositivo de revestimiento de partículas discontinuo Glatt GPCG-60, usando pulverización superior sin un inserto de Wurster, usando las condiciones de procedimiento que se muestran en la Tabla 4.

15

Tabla 4

Secuencias	Temperatura de aire de entrada (°C)	Carga de cuenco (kg)	Peso del lote final (kg)	Conc./ peso sucralosa en solución (kg/%)	Tasa de pulverización (g/min)	Volumen de aire del procedimiento (cfm)	Presión del atomizador (bar)	Densidad en masa final (g/cc)	Tiempo total de procedimiento (min)
10	60-86	100	144	120,0/35	1500-2500	1800	2,5	N/A	68
11	80-93	42	142	250,0/40	1500-2250	1800	2,5	0,64 hacia abajo hasta 2,0	123
12	70-90	40	140	250,0/40	1500-2100	1800	4,0	0,74	120
13	70-83	40	140	250,0/40	1500-1900	1800	2,0 durante 1 hora, entonces 4,0	0,81	138

Los resultados de las presentes procedimientos se muestran a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5

Tamaño de gránulo en μm , % en total								
Secuencias	> 420	300-420	250-300	177-250	149-177	100-149	74-100	< 74
10	Incapaz de completar el procedimiento							
11	0,9	0,8	4,7	32,7	40,5	10,5	2,3	7,7
12	0,3	0,4	0,4	2,3	9,3	60,5	22,7	4,0
13	0,4	0,5	3,2	28,7	38,0	22,3	5,6	1,4

5 Se tomaron micro-fotografías durante el procesado, y estas muestran la progresión del desarrollo. Las Figuras 1a y 1B muestran el material de partida del Ejemplo 2, que contiene notablemente agujas y finos, a diferentes ampliaciones. Las Figuras 2a y 2b muestran el producto final a partir del ensayo 7 del Ejemplo 2, una procedimiento discontinuo de Wurster. Se aprecia que las agujas se encuentran esencialmente ausentes. Las Figuras 3a y 3b muestran los gránulos formados en el procedimiento 13 del Ejemplo 13, un lote de pulverización superior. Estas representan conglomerados de partículas de partida, que se parecen a los de la Figura 1, en la cual parece que los conglomerados han sido revestidos con sucralosa a partir de la mezcla de desarrollo de partículas. El resultado fue gránulos que tienen un tamaño relativamente uniforme y apariencia redondeada, en comparación con las partículas de partida, y una aspecto bastante suave debido a la formación del revestimiento de sucralosa sobre al superficie.

Ejemplo 4

15 Se llevó a cabo la aglomeración de sucralosa pura usando un dispositivo de revestimiento de partículas discontinuo a escala de laboratorio de Glatt GPCG-1, usando las condiciones de procesado que se muestran en la Tabla 6, en la que "componente sólido añadido" se refiere a sucralosa pura. La sucralosa pura presenta un valor de d_{50} de aproximadamente 85 μm y una forma de partícula que se parece a la que se muestra en la Figura 1. Las propiedades del producto de sucralosa granular se muestran en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6

	Ensayo Nº. 1	Ensayo Nº. 2	Ensayo Nº. 3	Ensayo Nº. 4	Ensayo Nº. 5
Localización de la boquilla de pulverización	Parte inferior	Parte inferior	Parte inferior	Parte inferior	Parte inferior
Componente sólido añadido (g)	200	200	200	200	800
Composición líquida (% de sucralosa)	50	50	50	50	50
Componente líquido añadido (g)	400	400	400	400	1600
Contenido de humedad (%)	0,09	0,2	0,27	0,11	0,11
Densidad en masa suelta (g/l)	719	671	616	704	679
Tamaño de partícula:	Sobre un tamiz de 630 μm (%)	0	0	0	0
	Sobre un tamiz de 500 μm (%)	0,2	0	0	0,1
	Sobre un tamiz de 400 μm (%)	0,2	0,3	0,2	0,3
	Sobre un tamiz de 315 μm (%)	4,7	10,4	1,4	2,2
	Sobre un tamiz de 250 μm (%)	23	46	1,3	34
	Sobre un tamiz de 125 μm (%)	66,2	38	73,6	48,8
	A través de un tamiz de 125 μm (%)	0,6	1,4	16,5	14,4

Tabla 6 (continuación)

		Ensayo Nº. 6	Ensayo Nº. 7	Ensayo Nº. 8	Ensayo Nº. 9	Ensayo Nº. 10
Localización de la boquilla de pulverización		Parte inferior				
Componente sólido añadido (g)		800	800	400	400	200
Composición líquida (% de sucralosa)		50	50	35	50	50
Componente líquido añadido (g)		1600	1600	1142	800	200
Contenido de humedad (%)		0,06	0,66	0,11	0,68	0,17
Densidad en masa suelta (g/l)		621	527	689	516	633
Tamaño de partícula:	Sobre un tamiz de 630 µm (%)	0,7	2,6	0,6	1,2	5,7
	Sobre un tamiz de 500 µm (%)	1	2,3	0,2	5	2,3
	Sobre un tamiz de 400 µm (%)	2,2	4,5	0,3	9,5	2,4
	Sobre un tamiz de 315 µm (%)	7,6	13,1	1,7	27,7	7,1
	Sobre un tamiz de 250 µm (%)	35,2	39	15	29,1	9,4
	Sobre un tamiz de 125 µm (%)	55,8	37,4	76,7	25	56,1
A través de un tamiz de 125 µm (%)		5,1	0,9	5,7	2,1	12,8

Las propiedades de las muestras seleccionadas a partir de la Tabla 6 se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Identidad de la muestra	FRI	FDI	BDI	SBI	Tamaño medio de partícula (µm)
Ensayo 2	2039	776,84	807,11	1,10 %	127
Ensayo 3	3642	717,99	741,53	1,20 %	160
Ensayo 8	4191	743,21	763,39	1,20 %	188
Ensayo 9	4638	726,40	748,26	1,20 %	202
Ensayo 7	7241	781,89	802,07	1,30 %	412
FRI - Índice de Tasa de Flujo - mayor significa un flujo mejor FDI - Índice de Densidad de Flujo - similar a la densidad en masa suelta - kg/m ³ BDI - Índice de Densidad de recipiente - similar a la densidad en masa empaquetada - kg/m ³ SBI - Índice de Recuperación Parcial					

- 5 A modo de comparación, las propiedades de flujo obtenidas con la sucralosa pura a partir de los procedimientos típicos de producción se muestran a continuación en la Tabla 8.

Tabla 8

Identidad de la muestra	FRI	FDI	BDI	SBI	Tamaño medio de partícula (µm)
Pura	365	47,1	51,8	1,5 %	85

Ejemplo 5

- 10 Se llevó a cabo la granulación por pulverización de sucralosa pura usando un dispositivo de revestimiento de partículas continuo a escala de laboratorio Glatt AGT-150, usando las condiciones de procesado que se muestran en la Tabla 9. Las propiedades del producto granular de sucralosa se muestran en las Tablas 9 y 10. Las tasas de alimentación de la solución de sucralosa variaron, pero estuvieron típicamente en una tasa que proporcionó entre aproximadamente 40 y aproximadamente 60 % en peso de sucralosa que abandona el sistema cuando también se alimentaba sucralosa sólida, y a una tasa similar incluso cuando no se añadía sólido alguno de forma simultánea.

Tabla 9

		Ensayo N ^o . 1	Ensayo N ^o . 2	Ensayo N ^o . 3	Ensayo N ^o . 4	Ensayo N ^o . 5
Localización de la boquilla de pulverización		Parte inferior				
Componente sólido añadido (g) (sucralosa pura)		5-15	5-15	5-15	5-15	5-15
Composición líquida (% de sucralosa)		50	50	50	50	50
Contenido de humedad (%)		0,18	0,3	0,29	0,37	0,33
Densidad en masa suelta (g/l)		631	611	661	730	789
Tamaño de partícula:	Sobre un tamiz de 630 µm (%)			5,4	4,7	5,5
	Sobre un tamiz de 500 µm (%)			26,7	27,6	40,5
	Sobre un tamiz de 400 µm (%)			38,6	41,6	41
	Sobre un tamiz de 315 µm (%)			22,7	21,5	11,7
	Sobre un tamiz de 250 µm (%)			4,8	3,4	1,3
	Sobre un tamiz de 125 µm (%)			2,4	1	0,5
	A través de un tamiz de 125 µm (%)			1	0	0,1

Tabla 9 (continuación)

		Ensayo N ^o . 6	Ensayo N ^o . 7	Ensayo N ^o . 8	Ensayo N ^o . 9	Ensayo N ^o . 10
Localización de la boquilla de pulverización		Parte inferior				
Componente sólido añadido (g) (sucralosa pura)		5-15	5-15	5-15	5-15	5-15
Composición líquida (% de sucralosa)		50	50	50	50	50
Contenido de humedad (%)		0,31	0,32	0,18	0,19	0,18
Densidad en masa suelta (g/l)		806	828	837	851	740
Tamaño de partícula:	Sobre un tamiz de 630 µm (%)	7,9		12,7	23,8	45,2
	Sobre un tamiz de 500 µm (%)	52,3		62,8	46,8	44,7
	Sobre un tamiz de 400 µm (%)	32,1		21,1	13,4	9,1
	Sobre un tamiz de 315 µm (%)	6,5		2,8	4,3	1
	Sobre un tamiz de 250 µm (%)	1		0,2	2,9	0,1
	Sobre un tamiz de 125 µm (%)	0,4		0,1	7,2	0,1
	A través de un tamiz de 125 µm (%)	0		0,1	1,6	0,3

ES 2 389 097 T3

Tabla 9 (continuación)

		Ensayo N ^o . 11	Ensayo N ^o . 12	Ensayo N ^o . 13	Ensayo N ^o . 14	Ensayo N ^o . 15
Localización de la boquilla de pulverización		Parte inferior				
Componente sólido añadido (g) (sucralosa pura)		Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Composición líquida (% de sucralosa)		50	50	50	50	50
Contenido de humedad (%)		0,29	0,31	0,38	0,36	0,47
Densidad en masa suelta (g/l)		700	689	658	635	621
Tamaño de partícula:	Sobre un tamiz de 630 μm (%)	22,3	7,8	2,8	1	2,4
	Sobre un tamiz de 500 μm (%)	35,4	16,3	8	8,8	15,2
	Sobre un tamiz de 400 μm (%)	18,5	17,2	15,5	27,5	31,8
	Sobre un tamiz de 315 μm (%)	9,9	20,4	31,2	36	31,5
	Sobre un tamiz de 250 μm (%)	5,7	17,5	22,8	14,4	11,9
	Sobre un tamiz de 125 μm (%)	7,8	19,2	18,1	11,7	6,6
	A través de un tamiz de 125 μm (%)	0,8	1,3	1,8	0,8	1

Tabla 9 (continuación)

		Ensayo N ^o . 16	Ensayo N ^o . 17
Localización de la boquilla de pulverización		Parte inferior	Parte inferior
Componente sólido añadido (g) (sucralosa pura)		Ninguno	Ninguno
Composición líquida (% de sucralosa)		50	50
Contenido de humedad (%)		0,37	0,29
Densidad en masa suelta (g/l)		665	720
Tamaño de partícula:	Sobre un tamiz de 630 μm (%)	21,2	10,3
	Sobre un tamiz de 500 μm (%)	45,6	50,6
	Sobre un tamiz de 400 μm (%)	24,7	33,5
	Sobre un tamiz de 315 μm (%)	6,4	4,4
	Sobre un tamiz de 250 μm (%)	1,4	0,3
	Sobre un tamiz de 125 μm (%)	0,8	0
	A través de un tamiz de 125 μm (%)	0,8	0,4

Las propiedades de las muestras escogidas a partir de la Tabla 9 se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

Identidad de la muestra	FRI	FDI	BDI	SBI	Tamaño medio de partícula (μm)
Ensayo 4	10233	867,81	886,14	1,20 %	475
Ensayo 6	11072	897,91	918,09	1,30 %	573
Ensayo 11	9144	807,11	840,79	1,20 %	532
Ensayo 12	7676	812,16	834,01	1,20 %	458
Ensayo 13	6970	776,84	797,02	1,10 %	378
Ensayo 14	6586	765,07	788,61	1,20 %	354

(continuación)

Identidad de la muestra	FRI	FDI	BDI	SBI	Tamaño medio de partícula (µm)
Ensayo 15	7576	766,76	786,93	1,10 %	375
Ensayo 16	9408	754,99	770,12	1,10 %	550

Como puede verse, se pueden preparar productos que presentan muy buenas propiedades de flujo de acuerdo con la invención, como viene indicado por medio de los valores de FRI muy elevados.

Ejemplo 6

5 Se llevó a cabo la aglomeración por pulverización y/o granulación de sucralosa pura usando un dispositivo de revestimiento de partículas continuo a escala de laboratorio Glatt GFG-20, usando las condiciones de procesado que se muestran en la Tablas 11 y 12. Las propiedades del producto granular de sucralosa se muestran en las Tablas 11, 12 y 13. Las Figuras 4a y 4b son micro-fotografías con dos ampliaciones diferentes del producto de ensayo 7 de la Tabla 11.

10 Tabla 11

		Ensayo N°. 1	Ensayo N°. 2	Ensayo N°. 3	Ensayo N°. 4	Ensayo N°. 5
Localización de la boquilla de pulverización		Parte inferior				
Componente sólido añadido? (sucralosa pura)		No	No	Si	Si	Si
Composición líquida (% de sucralosa)		50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
Tasa de pulverización del componente líquido (kg/h)		19-27	19-27	27-20	27-20	27-20
Contenido de humedad (%)		0,1	0,22	0,14	0,24	0,25
Densidad en masa suelta (g/l)		700	749	772	768	803
Tamaño de partícula:	Sobre un tamiz de 630 µm (%)	0,7	0,6	2,7	5,4	24,5
	Sobre un tamiz de 500 µm (%)	0,3	0,5	4,4	14,9	32,1
	Sobre un tamiz de 400 µm (%)	0,7	1,4	11,6	25,9	24,6
	Sobre un tamiz de 315 µm (%)	2,7	7,6	28,9	30,3	13,4
	Sobre un tamiz de 250 µm (%)	8,9	16,6	27	15,2	3
	Sobre un tamiz de 125 µm (%)	71,1	65,4	23,6	7,3	1,4
	A través de un tamiz de 125 µm (%)	13,4	7,1	0,9	0,6	0,2

Tabla 11 (continuación)

		Ensayo N ^o . 6	Ensayo N ^o . 7	Ensayo N ^o . 8	Ensayo N ^o . 9	Ensayo N ^o . 10
Localización de la boquilla de pulverización		Parte inferior				
Componente sólido añadido? (sucralosa pura)		Si	Si	No	No	No
Composición líquida (% de sucralosa)		50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
Tasa de pulverización del componente líquido (kg/h)		27-20	27-20	27-20	27-20	27-20
Contenido de humedad (%)		0,21	0,29	0,33	0,2	0,18
Densidad en masa suelta (g/l)		813	805	820	835	838
Tamaño de partícula:	Sobre un tamiz de 630 μm (%)	29	34,9	46,5	53,8	59,9
	Sobre un tamiz de 500 μm (%)	23,4	17,3	19,4	22,8	24,2
	Sobre un tamiz de 400 μm (%)	14,7	13	17,4	14,8	10,4
	Sobre un tamiz de 315 μm (%)	10,9	17,4	11,8	5,9	3,3
	Sobre un tamiz de 250 μm (%)	7,7	9,6	2,6	1,1	0,9
	Sobre un tamiz de 125 μm (%)	9	4,3	1,4	0,7	0,9
	A través de un tamiz de 125 μm (%)	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2

Tabla 12

		Ensayo N ^o . 3.1	Ensayo N ^o . 3.2	Ensayo N ^o . 3.3	Ensayo N ^o . 3.4	Ensayo N ^o . 3.5
Localización de la boquilla de pulverización		Parte inferior				
Tasa de adición del componente sólido (sucralosa pura) (kg/h)		8,4-10,7	8,4-10,7	8,4-10,7	8,4-10,7	8,4-10,7
Composición líquida (% de sucralosa)		50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
Tasa de pulverización del componente líquido (kg/h)		20,0-23,5	20,0-23,5	20,0-23,5	20,0-23,5	20,0-23,5
Contenido de humedad (%)		0,17	0,14	0,16	0,19	0,19
Densidad en masa suelta (g/l)		742	706	644	639	698
Tamaño de partícula:	Sobre un tamiz de 630 μm (%)	60,9	32,2	15	12,6	22,7
	Sobre un tamiz de 500 μm (%)	10,3	8,5	10,8	14	17
	Sobre un tamiz de 400 μm (%)	6,3	8,5	15,6	19,7	13,5
	Sobre un tamiz de 315 μm (%)	6,7	12,6	27,8	28,5	13,9
	Sobre un tamiz de 250 μm (%)	4,9	11,3	14,7	10,4	8,1
	Sobre un tamiz de 125 μm (%)	5,5	19,1	13,3	9	12,1
	A través de un tamiz de 125 μm (%)	0,5	0,4	2,3	1,1	1,6

Tabla 12 (continuación)

		Ensayo N ^o . 5.1	Ensayo N ^o . 5.2	Ensayo N ^o . 5.3	Ensayo N ^o . 5.4	Ensayo N ^o . 6.1
Localización de la boquilla de pulverización		Parte inferior				
Tasa de adición del componente sólido (sucralosa pura) (kg/h)		9,6-7,0	9,6-7,0	9,6-7,0	9,6-7,0	9,6-7,0
Composición líquida (% de sucralosa)		50 %	50 %	50 %	50 %	50 %
Tasa de pulverización del componente líquido (kg/h)		22-28	22-28	22-28	22-28	13,2-7,0
Contenido de humedad (%)		0,15	0,1	0,12	0,1	0,48
Densidad en masa suelta (g/l)		655	651	643	640	519
Tamaño de partícula:	Sobre un tamiz de 630 µm (%)	8,1	5,3	6,9	17,3	2,4
	Sobre un tamiz de 500 µm (%)	13,8	8,8	10,5	24,9	18,5
	Sobre un tamiz de 400 µm (%)	20,5	13,7	17,7	25,1	37,5
	Sobre un tamiz de 315 µm (%)	26,8	25,6	25	16,6	32,1
	Sobre un tamiz de 250 µm (%)	11,6	21,5	18	6,6	2,6
	Sobre un tamiz de 125 µm (%)	15,2	26,2	19,7	7,1	2,8
	A través de un tamiz de 125 µm (%)	2,4	2	2,3	2,3	2,4

Las propiedades de las muestras escogidas de las Tablas 11 y 12 se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13

Identidad de la muestra	FRI	FDI	BDI	SBI	Tamaño medio de partícula (µm)
3,1	9849	793,66	818,88	1,20 %	811
3,4	7690	702,86	723,04	1,10 %	408
5,2	6514	754,99	775,16	1,20 %	313
5,4	8267	795,34	815,52	1,20 %	579
6,1	5959	595,24	612,06	1,10 %	213

5 Las propiedades de flujo de la sucralosa aglomerada/pulverización son muy buenas en comparación con otras formas secas de la sucralosa tales como pura o micronizada. La Tabla 14 recoge las propiedades de flujo por medio de la comparación del ángulo de reposo para las muestras escogidas.

Tabla 14

	Nombre de muestra	AOR 1	AOR 2	AOR 3	Media
Aglomerado (jarabe)	PM050007	28	28	29	28
Aglomerado (jarabe)	PM050013	27	25	27	26
Micronizado (como es)	Toll	39	37	35	37
Puro (como es)	H2804B3NTA	35	36	36	36

ES 2 389 097 T3

(continuación)

	Nombre de muestra	AOR 1	AOR 2	AOR 3	Media
Micronizado (tamizado)	Toll	45	42	45	44
Aglomerado (agua)	6919-008	43	45	49	46
Puro (tamizado)	6919-008 Feed	45	47	47	46
Aglomerado (jarabe)	200-04/267 test 1	27	28	28	28
Aglomerado (jarabe)	200-04/267 test 2	31	32	30	31
Aglomerado (jarabe)	200-04/267 test 6	29	30	31	30
Aglomerado (jarabe)	1200-04/267 test 9	26	32	32	30
Puro (tamizado)	H2804B3NTA	38,25	38,27	37,62	38,05
Aglomerado (agua)	6919-010	32,71	30,51	31,49	31,57
Aglomerado (jarabe)	6839-063B	30	32	32	31,33
Aglomerado (jarabe)	6839-064A	29	29	29	29,00
Aglomerado (jarabe)	6839-067	38	41	39	39,33
Aglomerado (jarabe)	6839-068C	31	32	29	30,67
Aglomerado (jarabe)	6839-069	33	33	30	32,00
Aglomerado (jarabe)	6839-078	28	29	28	28,33
Aglomerado (jarabe)	6839-082	30	31	31	30,67
Aglomerado (jarabe)	6839-083A	36	33	40	36,33
Aglomerado (jarabe)	6839-115	28	27	29	28,00
Aglomerado (jarabe)	6839-117	32	30	29	30,33
Aglomerado (jarabe)	6839-122	31	31	31	31,00
Aglomerado (jarabe)	6839-126A	42	38	38	39,33
Aglomerado (jarabe)	6839-126B	28	26	28	27,33
Aglomerado (jarabe)	6717-141	28	28	29	28,33

Las muestras PM050007 y PM050013 son las que se presentan en la Tabla 2 (procedimiento 7) y en la Tabla 4 (procedimiento 13), respectivamente. La muestra 6919-008 fue sucralosa micronizada que posteriormente había sido sometida a un procedimiento de re-definición de cristal de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento de EE.UU. 5.932.720 de Sankey, y la muestra 6919-010 fue sucralosa pura que había sido tratada de forma similar. El producto con la anotación de "tamizado" fue sucralosa micronizada comercial, tamizada para retirar los grumos de gran tamaño. Los procedimientos de las series 6839 y 6717 representan todas sucralosa pura que había sido aglomerada usando una unidad de GPGC-1 Glatt con sucralosa acuosa de 10-50 % pulverizada desde la parte superior, de forma similar a la de los procedimientos del Ejemplo 4. Las Figuras 5a y5b son micro-fotografías de la muestra 6839-082 de la Tabla 14, mostradas a dos ampliaciones diferentes. Los gránulos se han formado por medio de aglomeración de las partículas de partida, que son todavía visibles, con una cantidad relativamente pequeñas de mezcla de desarrollo de partículas. Los gránulos son relativamente grandes, y presentan una estructura abierta con una gran cantidad de área superficial expuesta. Debido a este gran área superficial, se espera que dichos gránulos sean solubles de forma muy rápida durante la formulación para dar lugar al producto edulcorado, y de este modo resultarían muy deseables en el uso comercial. A pesar de esto, no obstante, cabría

esperar que todavía produjeran una formación de polvo muy escasa, una ventaja añadida.

Se puede usar el coeficiente de variación de la distribución de tamaño de partícula como indicativo de la estrechez o la anchura de la distribución. Un coeficiente de variación elevado indica una distribución amplia de tamaños de partículas en la muestra, y un coeficiente de variación pequeño indica una distribución estrecha. La Tabla 15 recoge el coeficiente de variación (proporcionado en %) y el tamaño medio de partícula para varias muestras de sucralosa.

5

Tabla 15

Muestra	C.V.	Tamaño medio de partícula (micrómetros)
Sucralosa pura	57,76	83,81
Sucralosa micronizada	78,07	4,05
Sucralosa/Agua	52,76	90,41
Sucralosa revestida Wurster	32,44	180,55
Sucralosa aglomerada por pulverización superior	31,38	172,14

La entrada denominada "Sucralosa/Agua" es la muestra 6919-10 de la Tabla 14. La muestra "Sucralosa revestida Wurster" es del procedimiento 7 del Ejemplo 2, y la muestra de "Sucralosa Aglomerada por Pulverización Superior" es del procedimiento 13 del Ejemplo 13.

10

Como puede observarse, las propiedades de flujo de las partículas de sucralosa se pueden ver afectadas en gran medida por medio de aglomeración y revestimiento. Los procedimientos comentados en la presente solicitud pueden producir partículas de sucralosa con una distribución de tamaño de partícula muy estrecha y unas propiedades de flujo muy buenas como se muestra por medio del ángulo de reposo y el coeficiente de variación.

15

REIVINDICACIONES

1. Gránulos que comprenden sucralosa, presentando cada uno de dichos gránulos una región de superficie externa que comprende sucralosa revestida en solución;
 5 cada uno de los gránulos comprende además una o más partículas de sucralosa de partida, residiendo dicha región de superficie externa en una o más partículas de sucralosa de partida;
 en los que al menos 5 % en peso total de sucralosa de los gránulos está proporcionado por medio de una mezcla acuosa de desarrollo de partículas, estando el resto proporcionado por las partículas de sucralosa de partida.
2. Los gránulos de la reivindicación 1, en los que cada uno de los gránulos comprende una pluralidad de partículas de sucralosa de partida, y en los que la región de la superficie externa que comprende la sucralosa revestida en solución forma puentes con las partículas de sucralosa de partida, provocando la adhesión de las mismas y la formación de los gránulos.
3. Gránulos que comprenden sucralosa, presentando cada uno de los gránulos una región de superficie externa que comprende sucralosa revestida en solución, en los que los gránulos presentan una densidad en masa entre 400 y 900 g/l;
 15 en los que al menos 5 % del peso total de la sucralosa de los gránulos está proporcionado por medio de una mezcla acuosa de desarrollo de partículas, estando el resto proporcionado por medio de las partículas de sucralosa de partida.
4. Los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que una parte de los gránulos no puede pasar a través de una tamiz de 25 μm , presentando dicha parte una proporción de longitud media en número con respecto a diámetro de como máximo 2,0 y constituyendo al menos 99 % en peso de los gránulos.
5. Los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que los gránulos presentan un d_{50} de entre 800 y 2000 μm .
6. Los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que los gránulos presentan un d_{50} de entre 400 y 800 μm .
7. Los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que los gránulos presentan un d_{50} de entre 100 y 300 μm .
8. Los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que los gránulos presentan un contenido de humedad entre 0,05 y 1,0 % en peso.
9. Los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que los gránulos presentan un contenido de humedad entre 0,1 y 0,5 % en peso.
10. Los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que los gránulos presentan un ángulo de reposo entre 20° y 50°.
11. Los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que los gránulos presentan una densidad en masa entre 600 y 850 g/l.
12. Los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que los gránulos presentan un coeficiente de variación menor que 35 %.
13. Los gránulos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que los gránulos presentan una densidad en masa entre 750 y 850 g/l, un valor de d_{50} entre 100 y 300 μm y un ángulo de reposo de 25° a 35°.
14. Un procedimiento de preparación de gránulos que comprenden sucralosa, comprendiendo el procedimiento:
 40 a) fluidificar las partículas de partida que comprenden sucralosa sobre un lecho fluidizado; y
 b) aplicar a las partículas de partida una mezcla acuosa de desarrollo de partículas que comprende sucralosa disuelta para producir partículas húmedas que comprenden sucralosa sólida con una capa de sucralosa acuosa sobre las mismas, al tiempo que de forma simultánea se secan las partículas húmedas;
- en el que las etapas a) y b) se repiten según se requiera de manera que se proporcione al menos 5 % del peso total de sucralosa en los gránulos por medio de la mezcla acuosa de desarrollo de partículas.
15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que las etapas a) y b) se repiten de manera que los gránulos producidos de este modo presenten un valor de d_{50} entre 800 y 2000 μm .
16. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que las etapas a) y b) se repiten de manera que los gránulos producidos de este modo presenten un valor de d_{50} entre 400 y 800 μm .

17. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que las etapas a) y b) se repiten de manera que los gránulos producidos de este modo presenten un valor de d_{50} entre 100 y 300 μm .
18. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la sucralosa disuelta constituye sustancialmente toda la sucralosa de la mezcla acuosa de desarrollo de partículas.
- 5 19. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el lecho fluidizado es un lecho móvil continuo.
20. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la temperatura de operación del lecho fluidizado está entre 15 y 40 °C.
21. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la sucralosa disuelta constituye entre 0,1 y 65 % en peso de la mezcla acuosa de desarrollo de partículas.
- 10 22. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la sucralosa disuelta constituye entre 5 y 65 % en peso de la mezcla acuosa de desarrollo de partículas.
23. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la sucralosa disuelta constituye entre 20 y 55 % en peso de la mezcla acuosa de desarrollo de partículas.
- 15 24. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que entre 25 y 50 % del peso total de sucralosa de los gránulos está proporcionado por la mezcla acuosa de desarrollo de partículas.
25. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que al menos 90 % del peso total de sucralosa de los gránulos está proporcionado por la mezcla acuosa de desarrollo de partículas.
- 20 26. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el procedimiento es un procedimiento de preparación continuo en el que la etapa a) se lleva a cabo únicamente una vez en su comienzo, y la etapa b) se lleva a cabo posteriormente de forma continua.
27. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la mezcla acuosa de desarrollo de partículas comprende un tampón y tiene un pH dentro del intervalo de 4,0 a 7,0.
28. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el pH se encuentra dentro del intervalo de 4,2 a 5,0.
29. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el pH se encuentra dentro del intervalo de 4,2 a 4,6.
- 25 30. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el tampón comprende de 0,05 a 2,0 % en peso de una combinación de ácido débil y una sal de ácido débil.
31. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el tampón comprende de 0,1 a 1,0 % en peso de una combinación de ácido débil y sal de ácido débil.
32. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el tampón comprende ácido cítrico y citrato de sodio.

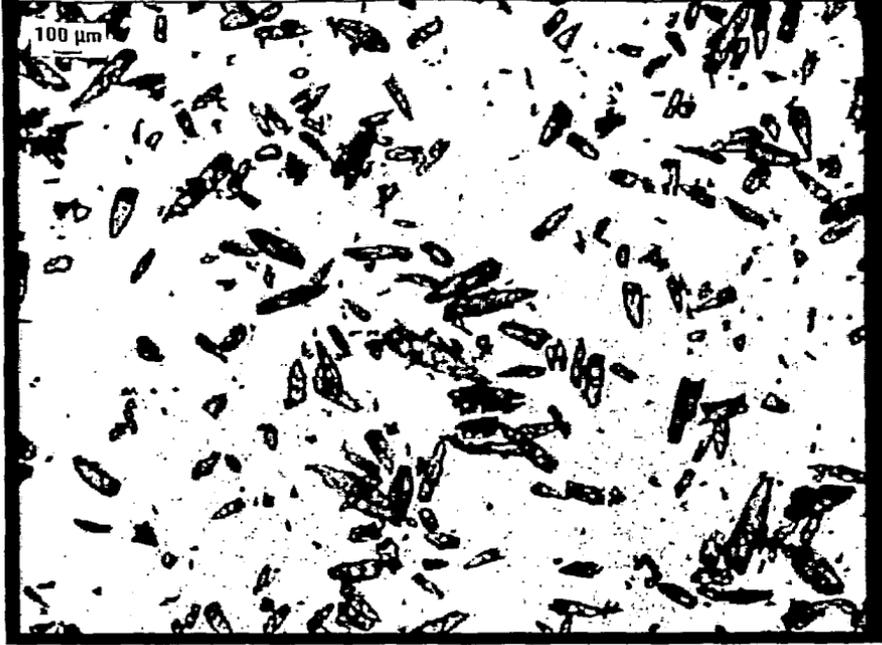


FIG. 1a

TÉCNICA ANTERIOR



FIG. 1b

TÉCNICA ANTERIOR

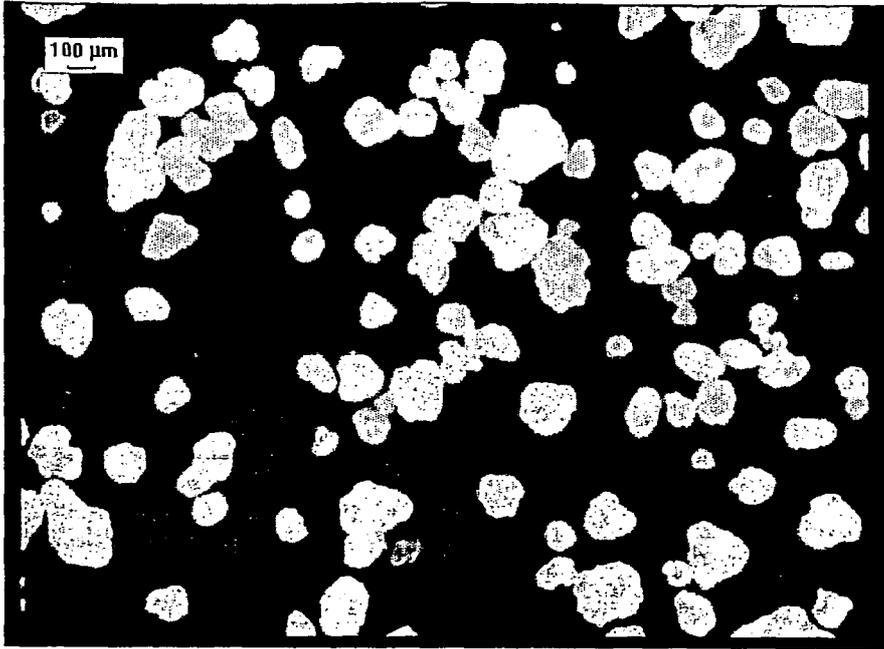


FIG. 2a

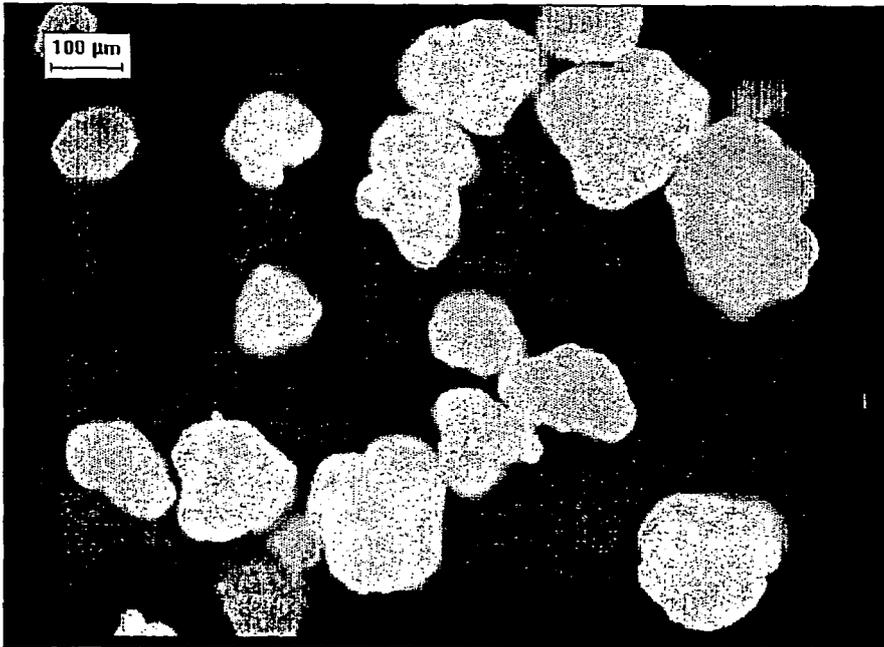


FIG. 2b

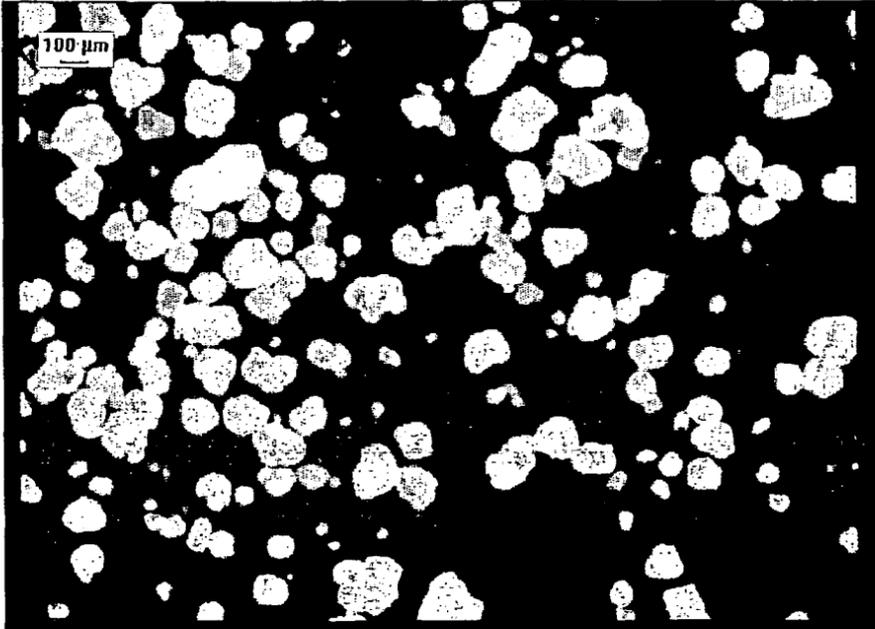


FIG. 3a

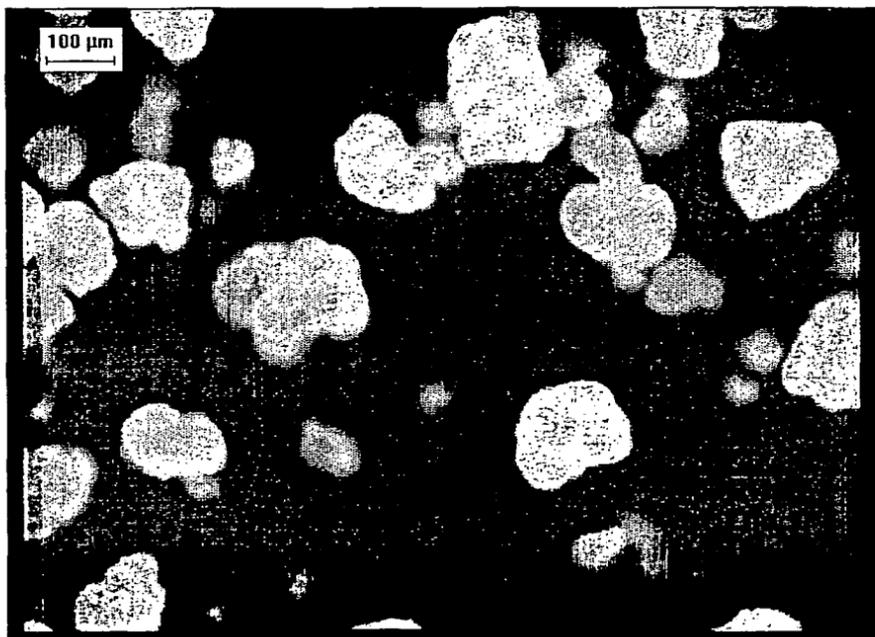


FIG. 3b

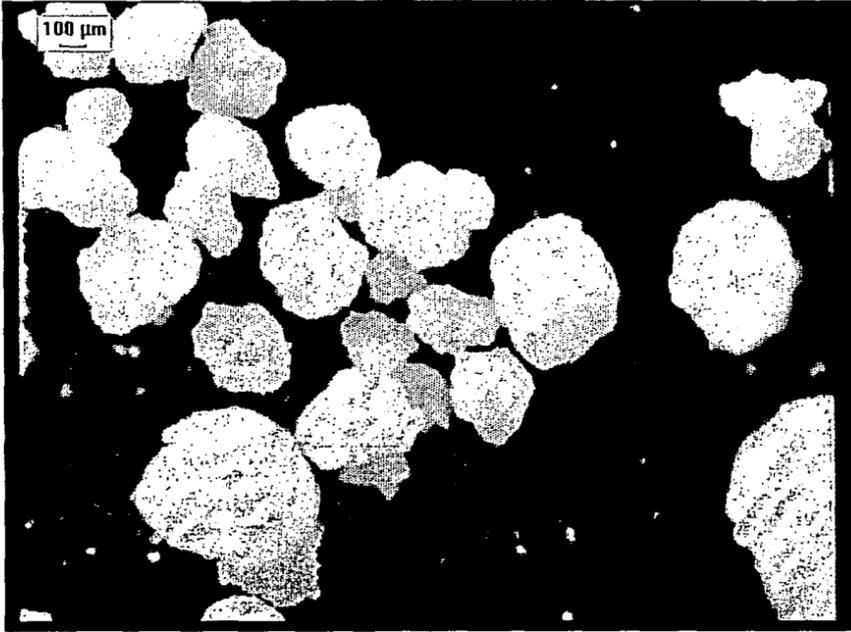


FIG. 4a

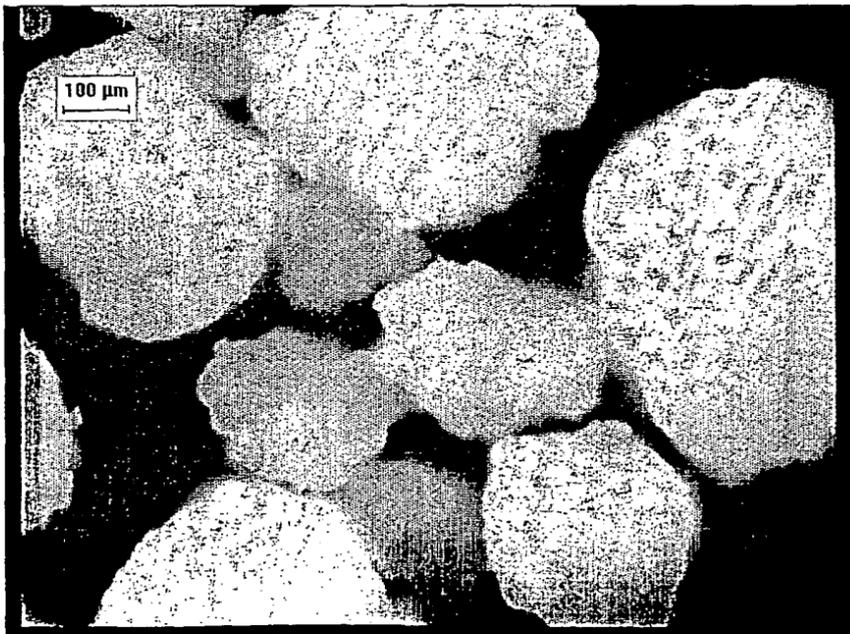


FIG. 4b

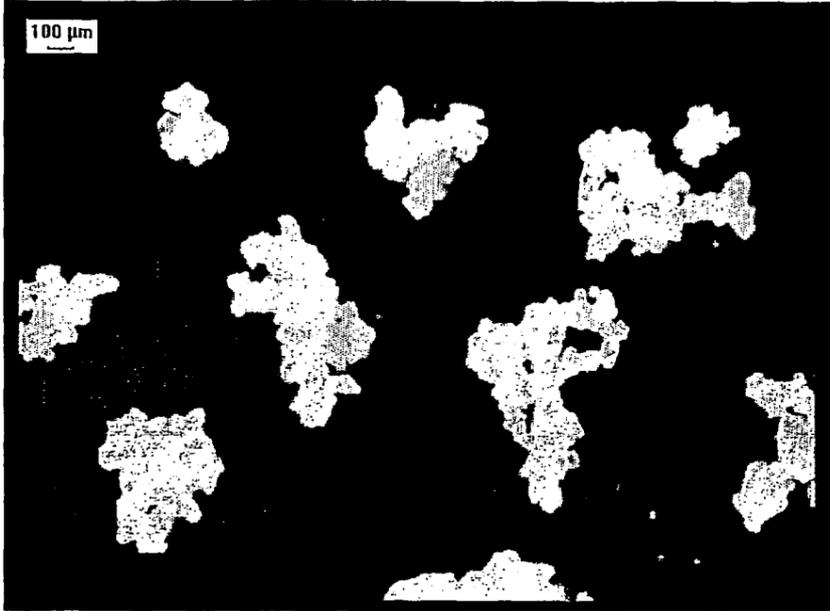


FIG. 5a

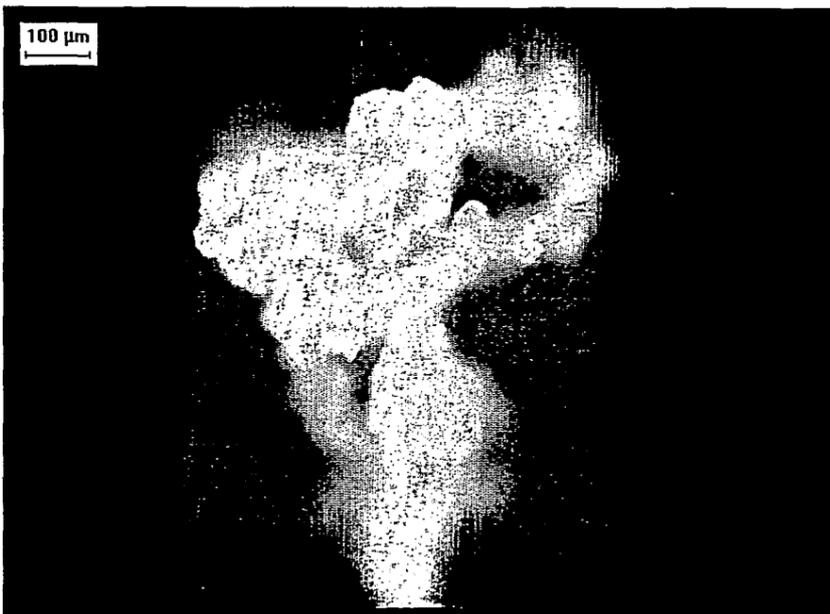


FIG. 5b