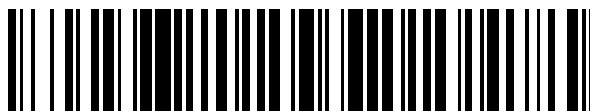


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 979**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

C07H 3/10 (2006.01)

B01J 2/02 (2006.01)

B01J 2/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2011** **E 11779772 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015** **EP 2621930**

54 Título: **Pastillas de dianhidrohexiles de gran fluidez y no apelmazantes**

30 Prioridad:

30.09.2010 FR 1057949

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.12.2015

73 Titular/es:

ROQUETTE FRÈRES (100.0%)
62136 Lestrem, FR

72 Inventor/es:

IBERT, MATHIAS;
SAINT POL, JÉRÔME y
WYART, HERVÉ

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 552 979 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

Pastillas de dianhidrohexitos de gran fluidez y no apelmazantes

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a pastillas de dianhidrohexitos cuya fluidez está preservada incluso después de un almacenamiento de larga duración. Estas pastillas de dianhidrohexitos presentan así la particularidad de no estar sujetas al apelmazamiento.

10

Técnica anterior

Los dianhidrohexitos (1,4 - 3,6-dianhidro-hexitos), también denominados isohexidas, son unos productos de deshidratación interna de azúcares hidrogenados de C₆ (hexitos) tales como el sorbitol, el manitol y el iditol. En la presente solicitud, el término "dianhidrohexitol" engloba la isosorbida (1,4 - 3,6-dianhidro-sorbitol), la isomanida (1,4 - 3,6-dianhidro-manitol), la isoidida (1,4 - 3,6-dianhidro-iditol) y las mezclas de al menos dos de estos productos.

15

Actualmente, existe un fuerte desarrollo de aplicaciones industriales de los dianhidrohexitos, en particular en el campo farmacéutico, en los de los intermedios de síntesis química y de los materiales plásticos.

20

Para la mayoría de estas aplicaciones, es generalmente necesario disponer de composiciones lo más puras posible, que tengan en particular un contenido en dianhidrohexitos al menos igual al 98,5% en peso, preferentemente al menos igual al 99,5% en peso de dichas composiciones en seco.

Los dianhidrohexitos, y en particular la isosorbida, son unos productos altamente higroscópicos, químicamente poco estables y, en consecuencia, altamente propensos al apelmazamiento.

25

La solicitante ha observado en particular que el almacenamiento de dianhidrohexitos fabricados según unos procedimientos conocidos, conlleva en algunas condiciones de humedad y temperatura una degradación química y un apelmazamiento importante.

30

Las composiciones de dianhidrohexitos así apelmazados durante el almacenamiento suscitan un buen número de problemas. En efecto, el apelmazamiento induce no sólo serias dificultades de manipulación durante operaciones, tales como su transferencia, su desembalaje, su trituración, su redisolución, etc. sino que impacta también fuertemente sobre el rendimiento de estas operaciones.

35

Para remediar estas dificultades, se han propuesto un cierto número de soluciones:

40

- añadir a la composición de dianhidrohexitos unos agentes anti-apelmazantes,

- elaborar un material de embalaje externo particular tal que prevenga la absorción en agua de la composición y, en consecuencia, el apelmazamiento de dicha composición.

Así, en el campo más general de los polioles, la patente JP n° 74 88 183 divulga la adición de ésteres de ácidos orgánicos o de acetales como agentes anti-apelmazantes. Según esta patente, la adición del 0,005% en peso de acetato de butilcelulosa permite al neopentilglicol no presentar apelmazamiento durante 30 días bajo una presión de 0,23 bares después de su moldeo.

45

Otro procedimiento para impedir a los polioles apelmazarse se ha descrito también en la patente FR n° 2 477 902. Se ha propuesto así la adición del 0,005% al 0,25% en peso de aminas terciarias que contienen al menos dos sustituyentes orgánicos idénticos a fin de impedir el apelmazamiento de los polioles.

50

Sin embargo, la adición de agentes anti-apelmazamiento no se selecciona generalmente por los especialistas del campo específico de las composiciones de dianhidrohexitos, en particular por que:

55

- la introducción de impurezas en dichas composiciones puede perjudicar a sus propiedades y, por lo tanto, a su valor comercial,

- las restricciones reglamentarias prohíben la utilización de tales aditivos en algunas aplicaciones.

60

En cuanto a la realización de un procedimiento de embalaje de las composiciones de dianhidrohexitos, esta segunda solución técnica no ha dado ningún resultado completamente satisfactorio hasta ahora.

Entre estos procedimientos de embalaje, la solicitud de patente JP 2006-117649 divulga la utilización de un material de embalaje de tipo película para embalar la isosorbida con el objetivo de preservar esta contra la absorción de agua, mantenerla en forma de polvo fluido e impedir la formación de agregados. La película de embalaje está

65

definida como una película multicapa a base de materiales plásticos y de aluminio.

La solicitante ha elaborado por sí misma un embalaje a base de polímero termoplástico para embalar unos dianhidrohexitales. Dicho embalaje, divulgado en la solicitud de patente FR nº 2919587, está destinado a las composiciones tanto sólidas como líquidas de dianhidrohexitales. Como formas sólidas, puede tratarse, por ejemplo, de destilados enfriados y solidificados o de cristales, pudiendo el conjunto de estos productos presentarse en particular en forma de polvo o de escamas. Sin embargo, dicho embalaje ha dado muy buenos resultados en términos de prevención de la degradación química de las composiciones de dianhidrohexitales durante el almacenamiento, pero no ha permitido impedir duraderamente el apelmazamiento de dichas composiciones.

La presente invención tiene por lo tanto como objetivo proporcionar unas composiciones de dianhidrohexitales cuya fluidez está preservada incluso después de un almacenamiento de varios centenares de kilogramos de productos apilados durante largo tiempo.

Otro objeto particular de la invención es también proporcionar unas composiciones de dianhidrohexitales que puedan fluir fácilmente, fáciles de dosificar en volumen y que no deje, o que no deje casi, residuos en el embalaje vacío después del uso.

Un objetivo particular de la presente invención es proporcionar unas composiciones que no formen, o que formen pocos, polvos.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar unas composiciones que utilicen muy bajas cantidades de agente anti-apelmazante, y, ventajosamente, que no lo utilicen todo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones con contenido extremadamente elevado en dianhidrohexitales, en particular en isosorbida, es decir que contengan entre el 90% y el 100%, preferentemente entre el 95% y el 100%, y más preferiblemente aún entre el 97% y el 100% en peso en seco de dianhidrohexitales.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar unas composiciones de dianhidrohexitales que pueden presentar una humedad residual relativamente importante, por ejemplo de orden del 0,2% al 0,5% en peso de dichas composiciones, y que presenten no obstante una baja propensión al apelmazamiento.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar unas composiciones de dianhidrohexitales aptos para ser solubilizados o fundidos rápidamente.

Resumen de la invención

La presente invención tiene por objeto unas pastillas de dianhidrohexitales que comprenden entre el 90% y el 100%, preferentemente entre el 95% y el 100%, y más preferiblemente entre el 97% y el 100% en peso seco de la composición de dichas pastillas de dianhidrohexitales, y de las cuales al menos el 90% en peso de dichas pastillas presentan una granulometría sobre tamiz superior o igual a 2000 µm.

Las pastillas de dianhidrohexitales según la invención comprenden menos del 2% de agente anti-apelmazante, preferentemente menos del 0,5%, más preferiblemente aún menos del 0,01% y, aún más preferiblemente, menos del 0,001% en peso seco de la composición de dichas pastillas de dianhidrohexitales. Ventajosamente, las pastillas según la invención están libres de cualquier agente anti-apelmazante y son no obstante poco propensas al apelmazamiento.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de dichas pastillas de dianhidrohexitales.

Descripción detallada

La presente invención tiene por objeto unas pastillas de dianhidrohexitales que comprenden entre el 90% y el 100%, preferentemente entre el 95% y el 100%, y más preferiblemente entre el 97% y el 100% en peso (seco/seco) de la composición de dichas pastillas de dianhidrohexitales, y de las cuales al menos el 90% en peso de dichas pastillas presentan una granulometría sobre tamiz superior o igual a 2000 µm.

Más preferiblemente aún, las pastillas según la invención presentan un contenido en dianhidrohexitales superior o igual al 98,5% en peso, preferiblemente superior o igual al 99,5% en peso (seco/seco) de la composición de dichas pastillas de dianhidrohexitales. El complemento hasta un 100% en peso seco de la composición de dichas pastillas de dianhidrohexitales puede estar constituido de hexitales, de monoanhidrohexitales, de agentes estabilizantes tales como los citados en la patente EP 1446373, de agentes anti-apelmazantes, de impurezas y co-productos diversos tales como los citados en la patente EP 1287000 (párrafo [0008]) y relacionados con el procedimiento de producción de los dianhidrohexitales, en particular a la etapa de deshidratación de dicho procedimiento.

Las pastillas según la invención contienen además poco, o no contienen nada, de agente anti-apelmazante y son no obstante poco propensas al apelmazamiento.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de dichas pastillas de dianhidrohexitoles.

En la presente solicitud, se entiende por "pastilla" un producto compacto en tres dimensiones obtenidos por "granulación". Así, el término "pastilla" comprende los términos comprimido, píldora, gránulo, pastilla comprimida, perla y/o cualquier otra forma obtenida por "granulación". Dicha pastilla puede presentar unas caras superior e inferior planas o abombadas, cóncavas o convexas. Dicha pastilla puede ser indiferentemente de forma general redonda, ovalada, cuadrada, rectangular, octogonal, poligonal, etc. Preferentemente, la pastilla según la invención está en forma de cúpula, es decir que posee una cara plana y una cara convexa, siendo las aristas entre las dos caras más o menos suavizadas.

En la presente solicitud, se entiende por "granulación" un procedimiento que combina una etapa de depósito de gotas con una etapa de enfriamiento de dicha gota, permitiendo así dicho procedimiento producir unas pastillas con formas estables e uniformes, sustancialmente libres de partículas de fina granulometría. En la presente solicitud, se entiende por "gota" cualquier cantidad definida de producto fundido. Así, las pastillas según la invención son solidificadas directamente a partir de dianhidrohexitoles fundidos, eliminando así unos gastos de energía y equipamientos asociados a etapas ulteriores de trituración, de machacado o cualquier otra etapa del mismo tipo.

Las pastillas según la invención se pueden obtener utilizando diferentes tipos de granuladoras, tales como unas granuladoras de discos, granuladoras sobre cintas, etc. En particular, la granulación según la invención se puede realizar según los procedimientos de granulación descritos en la solicitud de patente WO 2009/010673.

Previamente al procedimiento de granulación, la composición de dianhidrohexitoles se mantiene en estado fundido en una cuba de alimentación. Se habla entonces de "fundido" de dianhidrohexitoles. Para ello, el o los dianhidrohexitole(s) está(n) ventajosamente mantenido(s) a una temperatura superior o igual a su temperatura de fusión, en particular, para la isosorbida, a una temperatura superior o igual a $63 \pm 2^\circ\text{C}$. La composición de dianhidrohexitoles puede proceder de una destilación de un bruto de reacción, de una fusión de un producto purificado por recristalización en fase fundida o en disolvente acuoso u orgánico, de una concentración en seco de una solución de dianhidrohexitoles purificada según la patente EP 1 287 000.

De manera preferida, el fundido se introduce en la unidad de granulación por medio de una tubería calentada y una bomba a caudal constante. La bomba ajustable permite la alimentación de la granuladora a la presión requerida.

La primera etapa del procedimiento de granulación consiste en la producción de gotas de dianhidrohexitoles a partir de un fundido. Según un modo preferido de la invención, el fundido llega a una unidad de alimentación-dosificación en el que se transforma en pastillas, cuya granulometría y cantidad son determinadas por el diámetro y el número de orificios o boquillas seleccionadas. Se inyecta en uno o más generadores de gotas, por ejemplo por sobrepresión, que transforman el flujo de producto continuo en gotas uniformes de diámetro determinado.

La etapa de producción de gotas de dianhidrohexitoles es seguida de una etapa de enfriamiento de dichas gotas. Esta etapa de enfriamiento se puede efectuar mediante cualquier tipo de procedimiento bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por inmersión en un refrigerante (templado, aire frío, etc.) por depósito de gotas sobre una superficie metálica en movimiento enfriada por un líquido refrigerante. Preferiblemente, esta etapa de enfriamiento se realiza por depósito de gotas en una cinta de enfriamiento constituida de una cinta metálica en movimiento enfriada por un circuito de agua o por depósito de gotas en una plataforma horizontal enfriada por un líquido refrigerante. El enfriamiento de las gotas debe ser tal que dichas gotas deben alcanzar una temperatura inferior a la temperatura de fusión del o de los dianhidrohexitole(s), en particular inferior a $63 \pm 2^\circ\text{C}$ para la isosorbida, de tal manera que la forma de dichas pastillas esté estabilizada definitivamente.

La sincronización de la unidad de alimentación-dosificación y del sistema de enfriamiento de los discos enfriadores, que se efectúa durante la dosificación de las gotas de fundido, asegura la conformación de las pastillas. Además, el aparato puede estar equipado de un sistema de enfriamiento en circuito cerrado para evitar cualquier contaminación del producto por los vapores de agua o por el fluido refrigerante, así como cualquier contaminación del fluido refrigerante.

Según un modo preferido de la presente invención, la granuladora puede ser una granuladora ROTOFORM® comercializada por la compañía SANDVIK. Tal granuladora está constituida de un cuerpo cilíndrico fijo (estator) calentado que comprende una ranura de alimentación longitudinal y alrededor del cual se encuentra un tubo perforado en rotación. Cuando una serie de perforaciones del tubo pasa debajo de la ranura del estator, una pequeña cantidad de producto es liberada y depositada en forma de gotas en la cinta de acero en la que se enfrían y solidifican. La velocidad periférica de la granuladora está sincronizada con la velocidad de movimiento de la cinta de acero.

Previamente al procedimiento de granulación, la composición de dianhidrohexitoles está preparada de cualquier

manera, por ejemplo según el procedimiento descrito en la patente EP 1 287 000, puede estar sometida a diversos procedimientos de purificación, concentración, cristalización, etc. bien conocidos por el experto en la materia. En particular, los dianhidrohexitoles pueden estar sometidos a al menos un tratamiento con carbón activo y/o al menos a un medio de intercambio de iones. Por otro lado, los dianhidrohexitoles pueden ser previamente estabilizados según la enseñanza de la patente EP 1 446 373.

Las pastillas de dianhidrohexitoles según la invención comprenden entre el 90% y el 100%, preferentemente entre el 95% y el 100%, y más preferiblemente entre el 97% y el 100% en peso seco de la composición de dichas pastillas de dianhidrohexitoles.

Dichas pastillas según la invención comprenden además menos del 2% de agente anti-apelmazante, preferiblemente menos del 0,5%, más preferiblemente aún menos del 0,01% y aún más preferiblemente menos del 0,001% en peso seco de la composición de dichas pastillas de dianhidrohexitoles.

Las pastillas conformes a la invención están por otro lado caracterizadas por su densidad aireada y su densidad compactada así como por su compactación, siendo sus valores calculados según el ensayo A descrito a continuación, gracias al aparato STAMPF VOLUMETER STAV 2003.

En estas condiciones, las pastillas conformes a la invención presentan ventajosamente

- una densidad aireada comprendida entre 0,80 y 1,00 g/ml, preferentemente comprendida entre 0,81 y 0,85 g/ml, aún más preferiblemente comprendida entre 0,82 y 0,84 g/ml,

- una densidad compactada comprendida entre 0,81 y 1,00 g/ml, preferentemente comprendida entre 0,82 y 0,86 g/ml, aún más preferiblemente comprendida entre 0,83 y 0,85 g/ml, y

- una compactación como mucho igual al 2%, preferentemente comprendida entre el 0,5% y el 2%, aún más preferiblemente comprendida entre 0,8 y 1,6%.

Los valores de densidad compactada y aireada así como de compactación de las pastillas conformes a la invención se determinan, según el ensayo A, utilizando el aparato STAMPF VOLUMETER STAV 2003, siguiendo el método recomendado en el modo de empleo de dicho STAMPF VOLUMETER. Así, el ensayo A consiste en introducir una cantidad de producto tal que llene un volumen de 250 ml en una probeta de 35 mm de diámetro y de 335 mm de altura. Sea cual sea el producto ensayado, el producto se introduce en dicha probeta a fin de rellenar siempre un mismo volumen de 250 ml (volumen antes de la compactación). El volumen de producto (volumen después de la compactación) se mide después tras 1250 golpes dados desde arriba hacia abajo (bajada de 3 mm $\pm$ 0,2).

El aparato STAMPF VOLUMETER STAV 2003 permite así medir, en condiciones estandarizadas y reproducibles, la aptitud a la compactación de un producto calculando la densidad aireada, la densidad compactada y, a partir de estos datos, los valores de compactación según las fórmulas siguientes:

Densidad aireada = masa de producto introducido en la probeta (g) / 250 (ml)

Densidad compactada = masa de producto introducido en la probeta (g) / X (ml)

con X = volumen (ml) ocupado por el producto después de la compactación

Compactación (%) = [(densidad compactada - densidad aireada) / densidad aireada] x 100

Con densidad compactada = densidad compactada después de una compactación realizada por 1250 golpes dados desde arriba hacia abajo (bajada de 3,0 $\pm$ 0,2 mm).

Las pastillas de dianhidrohexitoles conformes a la invención pueden también estar caracterizadas por su compresibilidad, evaluada según el ensayo B descrito a continuación.

El ensayo de compresión B consiste en introducir una cierta masa de producto, cuantificada en gramos, en un cilindro hueco de latón de 4,8 cm de diámetro interior y 8 cm de altura, dispuesto en un cristizador de 95 mm de diámetro. Un pistón de 1,3 kg que encaja exactamente en el cilindro hueco de latón, está colocado en el producto contenido en dicho cilindro. Sea cual sea el producto ensayado, el cilindro comprende siempre sustancialmente el mismo volumen de producto (siendo la altura de relleno del cilindro sustancialmente la misma, fijada a 5,9 $\pm$ 0,2 cm). Inmediatamente después de la colocación del pistón sobre el producto introducido en el cilindro, se mide la altura precisa de la totalidad del producto introducido en el cilindro (altura antes de la compresión). El conjunto pistón/producto/cilindro/cristizador se coloca después en una bolsita (22 cm x 41 cm) de aluminio (bolsita Z 183407 comercializada por la compañía ALDRICH). La bolsita se cierra inmediatamente mediante soldadura con la ayuda de una soldadora térmica por impulsos (modelo SZ 380 comercializado por la compañía Joisten & Kettenbaum GmbH & Co, Bergisch Gladbach, Alemania), a fin de asegurar la estanqueidad frente a la atmósfera exterior. Las muestras

así embaladas se colocan durante 1 semana en una estufa ventilada, con termostato a una temperatura bien de 20°C, o bien de 40°C. Después de este periodo de una semana, la bolsita se abre y se mide la altura precisa de la totalidad del producto introducido en el cilindro (altura después de la compresión). La compresibilidad del producto se calcula según las fórmulas siguientes:

$$M_{\text{antes}} = \text{masa de producto introducido en el cilindro (g)} / [(\pi \times d^2 \times h_{\text{antes}}) / 4]$$

con M_{antes} = densidad antes de la compresión en g/cm³; d = diámetro interior del cilindro (cm) = 4,8 cm; h_{antes} = altura del producto en el cilindro antes de la compresión (cm); π = pi

$$M_{\text{después}} = \text{masa de producto introducido en la probeta (g)} / [(\pi \times d^2 \times h_{\text{después}}) / 4]$$

con $M_{\text{después}}$ = densidad después de la compresión en g/cm³, d = diámetro interior del cilindro (cm) = 4,8 cm, $h_{\text{después}}$ = altura del producto en el cilindro después de la compresión (cm)

$$\text{Compresibilidad (\%)} = [(M_{\text{después}} - M_{\text{antes}}) / M_{\text{antes}}] \times 100$$

Las pastillas conformes a la invención presentan ventajosamente una compresibilidad, evaluada a 20°C, inferior al 5%, preferiblemente inferior al 3%, más preferiblemente aún inferior al 2%. Dichas pastillas presentan además ventajosamente una compresibilidad, evaluada a 40°C, inferior al 5%, preferiblemente inferior al 4,5%.

Las pastillas conformes a la invención pueden también estar caracterizadas por su baja capacidad de apelmazamiento. La capacidad de apelmazamiento se evalúa, en particular, gracias al ensayo C descrito a continuación.

El ensayo de apelmazamiento C, similar al descrito en la primera reivindicación de la solicitud de patente EP 1 787 993 A1 consiste en introducir 70 g de producto en un frasco de vidrio de 12 cm de altura y de 6 cm de diámetro interior. Dicho frasco así relleno se cierra herméticamente y se coloca, durante 2 o 4 semanas, en una estufa ventilada cuya temperatura interior está fijada a 20°C o a 40°C. Después de 2 o 4 semanas, el frasco se retira de la estufa, se abre y después de gira en un ángulo de 90° y después de 180° según un eje horizontal. Un resultado está atribuido según su modo de fluidez:

- un resultado de 0 se atribuye al producto si fluye completa e inmediatamente cuando el frasco se coloca a 90°;

- un resultado de 1 se atribuye al producto si fluye completamente en un tiempo máximo de 1 minuto cuando el frasco se coloca a 180°;

- un resultado de 2 se atribuye al producto si

* no fluye, incluso después de que el frasco haya sido colocado a 180° durante más de un minuto, pero

*fluye después de que se haya hecho caer, en el fondo del frasco colocado a 180°C, una masa de 300 g de una altura de 10 cm;

- un resultado de 3 se atribuye al producto si no fluye, incluso después de que el frasco se haya colocado a 180° durante más de un minuto y que se haya hecho caer, en el fondo del frasco colocado a 180°C, una masa de 300 g de una altura de 10 cm.

Las pastillas conformes a la invención presentan ventajosamente un resultado de 1 al ensayo de apelmazamiento C realizado a 20°C durante 2 o 4 semanas y un resultado de 1 o 2 al ensayo de apelmazamiento C realizado a 40°C durante 2 o 4 semanas.

Las pastillas conformes a la invención pueden también presentar la ventaja de ser químicamente estables durante el almacenamiento. Según la invención, la estabilidad química se evalúa, según el ensayo D, por pHmetría (verificación de la estabilidad del pH).

El ensayo de estabilidad D consiste en evaluar en un primer tiempo el pH de una muestra de producto disuelto al 40% en peso de materia seca en agua osmotizada. Se introducen después 50 g de otra muestra de este mismo producto en un frasco de vidrio y después se cierra herméticamente dicho frasco y se coloca en una estufa ventilada, con termostato a una temperatura de 50°C. Varios frascos, rellenos del mismo producto, son colocados en la estufa. Después de un periodo determinado, la totalidad de la muestra de producto se extrae de los frascos y se disuelve al 40% en peso de materia seca en agua osmotizada. La medición de pH se efectúa en un pHmetro de marca RADIOMETER ANALYTICAL PHM 220 equipado de un electrodo combinado con cable Ag/AgCl de marca METTLER TOLEDO, previamente calibrado con la ayuda de soluciones tampón pH 7 y 4.

Las pastillas conformes a la invención presentan ventajosamente un pH, evaluado según el ensayo D, superior o

igual a 7, preferiblemente comprendido entre 7,0 y 8,5, después de 6 meses de almacenamiento en un frasco de vidrio colocado en una estufa ventilada con termostato a una temperatura de 50°C. Este pH superior o igual a 7 muestra una ausencia de generación de acidez (sinónimo de degradación de los dianhidrohexitales con formación de ácido fórmico), y muestra una excelente estabilidad de las pastillas de dianhidrohexitales conformes a la invención.

Las pastillas conformes a la invención presentan también la ventaja de solubilizarse rápidamente, siendo su duración de solubilización la misma que las de las otras configuraciones conocidas hasta ahora. Así, las pastillas conformes a la invención pueden estar caracterizadas por una duración de solubilización en agua inferior o igual a

- 12 minutos, preferiblemente 10 minutos, cuando dichas pastillas están solubilizadas a 20°C en una materia seca final en la solución del 50%; y

- 6 minutos, preferiblemente 5 minutos, cuando dichas pastillas están solubilizadas a 40°C en una materia seca final en la solución del 50%.

Según la invención, la solubilización se evalúa según el ensayo E. Dicho ensayo de solubilización E consiste en introducir una muestra de ensayo de 100 g de producto en un matraz de 250 ml que contiene 100 ml de agua destilada previamente calentada a 20°C $\pm$ 2°C o a 40°C $\pm$ 2 °C. El conjunto producto/agua destilada se agita gracias a una barra imantada (referencia N°ECN 442-4510 / compañía VWR). Se determina entonces el tiempo transcurrido entre la introducción de la muestra de ensayo en el matraz y la solubilización completa de la muestra de ensayo en agua. El experimento se realiza 3 veces para cada una de las pruebas. Según la presente invención, la duración de solubilización de la prueba corresponde a la media de los resultados de tres experimentos.

Las pastillas de dianhidrohexitales conformes a la invención presentan también la ventaja de poder fundirse rápidamente, siendo su duración de fusión del mismo orden de magnitud que el de las otras configuraciones conocidas hasta ahora. Así, las pastillas conformes a la invención se pueden caracterizar por una duración de fusión inferior a 25 minutos, preferiblemente 22 minutos, cuando dichas pastillas son calentadas a 80°C.

Según la invención, la duración de la fusión se evalúa según el ensayo F. Dicho ensayo de fusión F consiste en introducir una muestra de ensayo de 100 g de producto en un matraz de 250 ml previamente calentado a 80°C $\pm$ 2°C. La muestra de ensayo se agita gracias a una barra imantada (referencia N°ECN 442-4510 / compañía VWR). Se determina entonces el tiempo transcurrido entre la introducción de la muestra de ensayo en el matraz y la fundición completa de la muestra de ensayo en agua. El experimento se realiza 3 veces para cada una de las pruebas. Según la presente invención, la duración de fusión de la prueba corresponde a la media de los resultados de tres experimentos.

Las pastillas conformes a la invención están también caracterizadas por que al menos el 90%, preferiblemente el 95%, más preferiblemente aún el 94% en peso, de las pastillas presentan una granulometría sobre tamiz superior o igual a 2000 μ m, preferiblemente comprendido entre 2000 μ m y 20000 μ m. Según la invención, la granulometría sobre tamiz de las pastillas se evalúa según el ensayo G descrito a continuación.

Dicho ensayo G se realiza utilizando la tamizadora de laboratorio VS 1000 comercializado por la compañía RETSCH, siguiendo el método recomendado en el modo de empleo de dicha tamizadora. Según el ensayo G, dicha tamizadora está equipada de una torre de tamizado constituida de 7 tamices de 20 cm de diámetro cuya malla es respectivamente de 20000 μ m, 5000 μ m, 2000 μ m, 1400 μ m, 1000 μ m, 500 μ m y 355 μ m (los tamices están colocados de arriba a abajo, de la malla más ancha a la malla más estrecha). Brevemente, el ensayo G consiste en introducir una muestra de ensayo de 200 g de producto en la parte alta de la torre de tamizado y poner en marcha la tamizadora en modo continuo, a una amplitud de vibración del 50%, durante 10 minutos. Después de un tamizado de 10 minutos, la tamizadora se detiene y la cantidad de producto retenido en cada uno de los tamices se cuantifica por pesado.

Las pastillas según la invención presentan preferiblemente un contenido en humedad, evaluado mediante el método de Karl Fisher, inferior al 1%, preferiblemente inferior al 0,5%, más preferiblemente aún inferior al 0,3% en peso de la composición de dianhidrohexitales de dichas pastillas.

Las pastillas según la invención, o susceptibles de ser obtenidas mediante el procedimiento según la invención, permiten realizar composiciones particulares adaptadas a campos tan diversos como la nutracéutica, la farmacia, la cosmética, la química, los materiales de construcción, los papeles-cartones, los polímeros. Así, la presente invención se refiere además a la utilización de las pastillas según la invención, u obtenidas mediante el procedimiento según la invención, para la fabricación de derivados de dianhidrohexitales y de polímeros que contienen al menos un dianhidrohexitol o un derivado de éste.

La invención se entenderá mejor con la ayuda de los ejemplos siguientes, los cuales no son limitativos y sólo muestran algunos modos de realización y algunas propiedades ventajosas de las pastillas conformes a la invención.

Ejemplos

En los ejemplos 2 a 6 siguientes, se entiende por:

- 5 - "pastillas V1, V2 y V3" unas pastillas de isosorbida, conformes a la invención, de 2 mm de grosor y de las cuales la longitud mayor (diámetro) es respectivamente de 4 mm, 5 mm y 7 mm, obtenidas según el procedimiento de formación de la pastilla detallado en el ejemplo 1;
- 10 - "escamas" unas escamas de isosorbida obtenidas por cristalización sobre un cilindro enfriado en rotación, realizándose la alimentación por inmersión en un recipiente que contiene la isosorbida fundida.
- "cristales a granel" unos cristales de isosorbida obtenidos por cristalización en un disolvente de tipo alcohol, seguido de una filtración y secado a vacío en un filtro secador de dichos cristales obtenidos.
- 15 - "cristales 355-1400" cristales procedentes de un corte granulométrico 355-1400 μm realizado a partir de los "cristales a granel" descritos anteriormente. El corte granulométrico se efectúa utilizando la tamizadora de laboratorio VS 1000 comercializada por la compañía RETSCH, siguiendo el método recomendado en el modo de empleo de dicha tamizadora. Dicha tamizadora está equipada para efectuar el corte de una torre de tamizado constituida de 2 tamices de 20 cm de diámetro, cuya malla es respectivamente de 355 μm y 1400 μm (los tamices se colocan desde arriba hacia abajo, de la malla más ancha hasta la malla más estrecha).
- 20

Ejemplo 1: Preparación de pastillas de isosorbida conformes a la invención

- 25 En una cuba cilíndrica calentada y agitada, se introduce isosorbida con el 99,8% de pureza, y que contiene un 0,2% de agua en forma de escamas. Cuando el producto está totalmente fundido, se le mantiene a una temperatura de $65^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y se procede a la formación de la pastilla con la ayuda de la granuladora Rotoform[®] 3000 comercializada por la compañía SANDVIK.

Parámetros de funcionamiento:

- 30 - Temperatura de alimentación: $65^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- Velocidad de la cinta: 9,5 m/min
- 35 - Velocidad del Rotoform[®]: 11 m/min
- Anchura de cinta: 600 mm
- Longitud de cinta fría: 7,5
- 40 - Longitud total de la cinta: 10 m
- Agua de enfriamiento de la cinta: agua descarbonatada filtrada a 20°C con un caudal de 5 m³/h
- 45 - Caudal de producción de las pastillas: 360 kg/h

La selección del diámetro de perforación del tubo de alimentación permite obtener unas pastillas de diferentes diámetros.

- 50 Se obtienen las pastillas siguientes aplicando los parámetros de funcionamiento descritos anteriormente con unos tubos de alimentación de diámetros de perforación adecuados:
- pastillas V1: 4 mm de diámetro y 2 mm de grosor
- 55 - pastillas V2: 5 mm de diámetro y 2 mm de grosor
- pastillas V3: 7 mm de diámetro y 2 mm de grosor

- 60 Asimismo, se procede de la misma manera que anteriormente tomando como producto de partida la isosorbida con el 97% de pureza, en forma de escamas. Se obtienen así las pastillas siguientes aplicando los parámetros de funcionamiento descritos anteriormente, con unos tubos de alimentación de diámetros de perforación adecuados:

- pastillas V4: 4 mm de diámetro y 2 mm de grosor
- 65 - pastillas V5: 5 mm de diámetro y 2 mm de grosor

- pastillas V6: 7 mm de diámetro y 2 mm de grosor

Ejemplo 2: Comparación del comportamiento de las composiciones de isosorbida conformes a la invención y composiciones de isosorbida en forma de escamas o de cristales durante ensayos de compactación y de compresión

2.1 Ensayo de compactación

La densidad aireada, la densidad compactada y la compactación de diferentes conformaciones de la isosorbida se evalúan según el ensayo A. Estos parámetros se comparan en particular para pastillas de isosorbida de diferentes diámetros (V1, V2 y V3), conformes a la invención, unas escamas de isosorbida y cristales de isosorbida (cristales a granel o procedentes de un corte 355-1400 μm).

Los resultados de esta evaluación se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados de los ensayos de compactación efectuados sobre diferentes conformaciones de isosorbida

Forma	Volumen después de la compactación (ml)	Masa (g)	densidad antes de la compactación (g/ml)	Densidad después de la compactación (g/ml)	Compactación (%)
Pastillas V1	248	207,7	0,83	0,84	0,8
Pastillas V2	246	208,9	0,84	0,85	1,6
Pastillas V3	248	205,3	0,82	0,83	0,9
Escamas	239	185,9	0,74	0,78	4,6
Cristales a granel	230	168,1	0,67	0,73	8,8
Cristales (355-1400 μm)	230	166,7	0,67	0,73	8,7

Las pastillas conformes a la invención presentan una densidad aireada y una densidad compactada muy superiores a las de los productos que existen en el mercado (escamas y cristales). Dichas pastillas presentan además una compactación muy claramente inferior a la de las escamas y de los cristales.

Con respecto a los otros modos de conformación, las pastillas de isosorbida son por lo tanto más aptas para ser transportadas en grandes volúmenes ya que se compactan menos y son, por lo tanto, menos susceptibles al apelmazamiento y presentan a pesar de ello una densidad tanto compactada como aireada más elevada.

2.2 Ensayo de compresión

La densidad antes de la compresión (M_{antes}), la densidad después de la compresión ($M_{\text{después}}$) y la compresibilidad de diferentes conformaciones de isosorbida se evalúan según el ensayo B. Estos parámetros son comparados en particular para unas pastillas de isosorbida V1, V2 y V3, conformes a la invención, unas escamas de isosorbida y unos cristales de isosorbida (cristales a granel o procedentes de un corte 355-1400 μm).

Los resultados de esta evaluación se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Resultados de los ensayos de compresión efectuados sobre diferentes realizaciones de isosorbida

<i>Estufa con termostato a 20°C:</i>						
Forma	Altura antes (cm)	Altura después (cm)	Masa antes (g)	M_{antes} (g/cm ³)	$M_{\text{después}}$ (g/cm ³)	Compresibilidad (%)
Pastillas V1	5,8	5,7	90,5	0,86	0,88	2
Pastillas V2	5, 7	5,7	90,5	0,88	0,88	0
Pastillas V3	5,9	5,9	91,1	0,85	0, 85	0
Escamas	6,1	5,7	83,6	0,76	0,81	7
Cristales a granel	5,9	5,3	78,4	0,73	0,82	11
Cristales 355-1400	5,9	5,3	78,6	0,74	0,82	11

<i>Estufa con termostato a 40°C:</i>						
Forma	Altura antes (cm)	Altura después (cm)	Masa antes (g)	M _{antes} (g/cm ³)	M _{después} (g/cm ³)	Compresibilidad (%)
Pastillas V1	5,8	5,6	90,6	0,86	0,89	4
Pastillas V2	5,7	5,5	90,6	0,88	0,91	4
Pastillas V3	6,0	5,8	92,4	0,85	0,88	4
Escamas	5,9	5,5	83,7	0,78	0,84	7
Cristales a granel	5,8	5,1	77,4	0,74	0,84	14
Cristales 355-1400	5,8	5,1	78,5	0,75	0,85	14

Las pastillas conformes a la invención presentan una densidad antes y después de la compresión (respectivamente M_{antes} y M_{después}) muy superiores a las de los productos que existen en el mercado (escamas y cristales). Dichas pastillas presentan además una compresibilidad claramente inferior a la de las escamas y de los cristales.

5 Con respecto a los otros modos de conformación, las pastillas de isosorbida son por lo tanto más aptas para ser transportadas en grandes volúmenes ya que son menos comprimibles.

10 Ejemplo 3: Comparación del comportamiento de las composiciones de isosorbida conformes a la invención y de las composiciones de isosorbida en forma de escamas o de cristales durante ensayos de apelmazamiento

La capacidad de apelmazamiento de las pastillas conformes a la invención, de escamas y de cristales de isosorbida se ha evaluado según el ensayo de apelmazamiento C tal como se ha descrito anteriormente.

15 Los resultados de esta evaluación se presentan en la tabla 3.

Tabla 3: Resultados de los ensayos de apelmazamiento en estufa ventilada y con termostato a 20°C o a 40°C efectuados sobre diferentes realizaciones de isosorbida

<i>Estufa con termostato a 20°C:</i>						
<i>Tiempo (semanas)</i>	<i>Pastillas</i>			<i>Cristales</i>		<i>Escamas</i>
	V1	V2	V3	A granel	355-1400µm	
2	1	1	1	2	2	1
4	1	1	1	2	2	1
<i>Estufa con termostato a 40°C:</i>						
<i>Tiempo (semanas)</i>	<i>Pastillas</i>			<i>Cristales</i>		<i>Escamas</i>
	V1	V2	V3	A granel	355-1400µm	
2	2	1	1	2	2	2
4	2	2	2	3	3	2
Resultados: 0 = producto que fluye completa e inmediatamente cuando el frasco se coloca a 90°; 1 = producto que fluye completamente en una duración máxima de 1 minuto cuando el frasco se coloca a 180°; 2 = producto que no fluye, incluso después de que el frasco haya sido colocado a 180° durante más de un minuto, pero que fluye después de que se haya hecho caer, sobre el fondo del frasco colocado a 180°C, una masa de 300 g de una altura de 10 cm; 3 = producto que no fluye, incluso después de que el frasco se haya colocado a 180° durante más de un minuto, y que se haya hecho caer, sobre el fondo del frasco colocado a 180°C, una masa de 300g de una altura de 10 cm.						

20 Las pastillas de isosorbida conformes a la invención presentan un resultado de 1 al ensayo de apelmazamiento C realizado a 20°C durante 2 o 4 semanas y un resultado de 1 o 2 al ensayo de apelmazamiento C realizado a 40°C durante 2 o 4 semanas.

25 Ejemplo 4: análisis de la estabilidad química de pastillas de isosorbida conformes a la invención

La estabilidad al almacenamiento de pastillas obtenidas según el ejemplo 1 se ha evaluado según el ensayo D tal como se ha descrito anteriormente.

Los resultados de esta evaluación se presentan en la tabla 4.

Tabla 4: Resultados de ensayos de estabilidad D efectuados sobre las pastillas conformes a la invención

Duración del almacenamiento	Pastillas V1	Pastillas V2	Pastillas V3
0 día	7,6	7,6	7,6
15 días	7,9	7,8	8,0
1 mes	8,0	7,6	8,0
2 meses	8,1	7,8	7,9
3 meses	8,0	7,6	8,1
4 meses	7,9	7,4	8,0
6 meses	8,1	7,8	8,1

El pH de las diferentes pastillas V1, V2, V3 sigue siendo estable incluso después de 6 meses de conservación a 50°C, lo que muestra una ausencia de generación de acidez (sinónimo de degradación de la isosorbida con formación de ácido fórmico) y así una excelente estabilidad de las pastillas de isosorbida conformes a la invención.

Ejemplo 5: Evaluación de las duraciones de solubilización y de fusión de las pastillas de isosorbida conformes a la invención y de las composiciones de isosorbida en forma de escamas o de cristales

La duración de solubilización y la de fusión de diferentes conformaciones de isosorbida se evaluaron según los ensayos E y F respectivamente.

Los resultados de esta evaluación se presentan en las tablas 5 y 6 respectivamente.

Tabla 5: Resultados de los ensayos de solubilización E efectuados sobre diferentes conformaciones de isosorbida

Realizaciones (100 g)	Tiempo de solubilización en agua (min)	
	20°C	40°C
Escamas	5,7	4,1
Cristales a granel	8,9	3,6
Pastillas V1	6,6	3,4
Pastillas V2	7,8	3,6
Pastillas V3	9,9	4,9

Tabla 6: Resultados de ensayos de fusión F efectuados sobre diferentes conformaciones de isosorbida

Realizaciones	Tiempo de fusión (min)
Escamas	15,9
Cristales a granel	17,8
Pastillas V1	16,2
Pastillas V2	20,4
Pastillas V3	22,8

Las pastillas de isosorbida conformes a la invención presentan una duración de solubilización sustancialmente igual a las de las otras realizaciones conocidas hasta ahora.

Dichas pastillas presentan, además, una duración de fusión del mismo orden de magnitud que la de las otras conformaciones conocidas hasta ahora.

Ejemplo 6: Análisis granulométrico de las composiciones de isosorbida conformes a la invención y de las composiciones de isosorbida en forma de escamas o de cristales

La granulometría en tamiz de diferentes conformaciones de isosorbida se evaluó según el ensayo G. Los resultados de esta evaluación son presentados en la tabla 7.

Tabla 7: Granulometría según el ensayo G efectuada sobre diferentes conformaciones de isosorbida (% de rechazo en peso)

Conformaciones	Granulometría sobre tamiz (μm)							
	>20000	5000 a 20000	2000 a 5000	1400 a 2000	1000 a 1400	500 a 1000	355 a 500	<355
Pastillas V1	0	51,2	46,2	1,4	1,2	0,1	0	0
Pastillas V2	0	64,0	31,9	2,5	1,4	0,3	0	0
Pastillas V3	0	63,0	31,1	3,8	1,1	0,8	0,2	0
Escamas	0	20,3	52,1	14,6	10,5	2,6	0	0
Cristales a granel	0	0,9	6,2	9,1	71,2	12,6	0	0
Cristales 355 - 1400 μm	0	0,1	0,3	8,4	87,7	3,3	0,2	0

5 Las pastillas de isosorbida conformes a la invención se caracterizan también por que al menos el 90%, preferiblemente el 94% en peso, de las pastillas presentan una granulometría sobre tamiz superior a 2000 μm , preferiblemente comprendida entre 2000 μm y 20000 μm .

10

REIVINDICACIONES

1. Pastillas de dianhidrohexitales de gran fluidez y no apelmazantes que comprenden entre el 90% y el 100% de dianhidrohexitales en peso seco y de los cuales al menos el 90% en peso de dichas pastillas presentan una granulometría sobre tamiz superior o igual a 2000 μm .
2. Pastillas de dianhidrohexitales según la reivindicación 1, que comprenden menos del 2% de agente anti-apelmazante en peso seco.
3. Pastillas de dianhidrohexitales según la reivindicación 1 o 2, caracterizadas por que dichos dianhidrohexitales se seleccionan de entre la isosorbida, la isomanida, la isoidida y las mezclas de al menos dos de estos productos.
4. Pastillas de dianhidrohexitales según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas por que presentan
 - una densidad aireada comprendida entre 0,80 y 1,00 g/ml,
 - una densidad compactada, evaluada según un ensayo A, comprendida entre 0,81 y 1,00 g/ml.
5. Pastillas de dianhidrohexitales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas por que presentan una compactación, evaluada según el ensayo A, como máximo igual al 2%.
6. Pastillas de dianhidrohexitales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas por que presentan una compresibilidad, evaluada según un ensayo B realizado a 20°C, inferior al 5%.
7. Pastillas de dianhidrohexitales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas por que presentan un resultado de 1 a un ensayo de apelmazamiento C realizado a 20°C durante 2 o 4 semanas y un resultado de 1 o 2 al ensayo de apelmazamiento C realizado a 40°C durante 2 o 4 semanas.
8. Pastillas de dianhidrohexitales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizadas por que presentan un pH superior o igual a 7 después de 6 meses de almacenamiento en una estufa ventilada, con termostato a una temperatura de 50°C.
9. Pastillas de dianhidrohexitales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas por que presentan un contenido en humedad inferior al 1% en peso.
10. Pastillas de dianhidrohexitales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizadas por que presentan una cara plana y una cara convexa.
11. Procedimiento de preparación de pastillas de dianhidrohexitales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que comprende las etapas siguientes:
 - producción de gotas de un fundido de dianhidrohexitales;después
 - enfriamiento de dichas gotas.
12. Procedimiento de preparación de pastillas de dianhidrohexitales según la reivindicación 11, caracterizado por que la etapa de producción de gotas se realiza inyectando, por sobrepresión, el fundido en uno o más generadores de gotas.
13. Procedimiento de preparación de pastillas de dianhidrohexitales según la reivindicación 11 o 12, caracterizado por que la etapa de enfriamiento de las gotas se realiza por templado o por depósito de las gotas en una superficie metálica en movimiento enfriada por un líquido refrigerante.
14. Utilización de las pastillas de dianhidrohexitales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, u obtenidas por el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para la fabricación de derivados de dianhidrohexitales y de polímeros que contienen al menos un dianhidrohexitol o un derivado de este.