

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 889**

51 Int. Cl.:

<b>A23G 3/34</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/16</b>	(2006.01)		
<b>A23K 40/10</b>	(2006.01)		
<b>A23K 40/20</b>	(2006.01)		
<b>A23K 20/163</b>	(2006.01)		
<b>A23P 10/28</b>	(2006.01)		
<b>A23L 29/30</b>	(2006.01)		
<b>A23L 27/30</b>	(2006.01)		
<b>A23G 3/42</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2010 PCT/EP2010/004224**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.02.2011 WO11020527**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2010 E 10736985 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2467027**

54 Título: **Proceso de compresión de Isomalt**

30 Prioridad:

**18.08.2009 EP 09010596**

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

**20.07.2017**

73 Titular/es:

**CARGILL, INCORPORATED (100.0%)  
15407 McGinty Road West  
Wayzata, MN 55391, US**

72 Inventor/es:

**BOGHMANS, CATHERINE, PATRICIA L. y  
MEEUS, LIESBETH, MARIA, FERNANDE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 625 889 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**

Proceso de compresión de Isomalt

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a la preparación de una composición que contiene isomalt adecuada para comprimir.

**Antecedentes de la invención**

Con el presente interés en el uso de productos sin azúcar y/o bajos en calorías, los comprimidos para aplicaciones farmacéuticas, confiteras o alimenticias se fabrican principalmente con alcoholes de azúcar, tales como xilitol, maltitol, sorbitol, manitol y eritritol.

10 El comprimido no sólo contiene el fármaco o un reactivo, sino que también contiene otros ingredientes que actúan como cargas, tales como la lactosa o los fosfatos; agentes lubricantes, tales como el talco, el ácido esteárico o la parafina y agentes desintegrantes, tales como la carboximetilcelulosa o el almidón. Para propósitos confiteros, los comprimidos incluyen a menudo aromas y colorantes a baja concentración.

15 El documento de EE.UU. 6.224.904 se refiere a una formulación comprimida que contiene 1-glucopiranosil-sorbitol o una mezcla de agentes edulcorantes compuestos de 1-glucopiranosil-sorbitol, 6-glucopiranosil-sorbitol y 1-glucopiranosil-manitol. Se utiliza una mezcla con 1-glucopiranosil-manitol incrementada para la producción de comprimidos masticables.

20 El documento de EE.UU. 6.849.286 se refiere a un método para producir un producto comprimido mejorado en el que se induce la aglomeración de los ingredientes. La invención prevé que, de acuerdo con una primera etapa de procedimiento, se triture el educto, a saber isomaltulosa, isomalt y/o las mezclas que contienen 6-glucopiranosil-sorbitol y 1-glucopiranosil-manitol mientras están secas y que las partículas deban tener un tamaño máximo de 100  $\mu\text{m}$ .

Las propiedades de compactación del isomalt de G., K., Bolhuis et. al se refieren a las propiedades de compactación de diferentes tipos de isomalt.

25 Hay un interés adicional para disponer de un método mejorado para preparar un producto comprimido que contenga isomalt y que pueda usarse como excipiente en comprimidos.

**Sumario de la invención**

30 La presente invención se refiere a un método para producir un producto comprimido de un isomalt seco, en el que el 6-glucopiranosil-sorbitol está presente en un porcentaje en peso de 43% a 57% y 1-glucopiranosilmanitol en un porcentaje en peso de 57% a 43%, y comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- a. Aglomerar el isomalt que tiene un diámetro medio en volumen no inferior a 250  $\mu\text{m}$  con un aglutinante líquido,
- b. Al mismo tiempo o después secar el aglomerado,
- c. Reducir el diámetro medio en volumen del aglomerado a un diámetro medio en volumen inferior a 180  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor de 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente menor de 110  $\mu\text{m}$ ,
- 35 d. Comprimir el aglomerado con el diámetro medio en volumen reducido en un producto comprimido.

En la presente invención, el aglomerante líquido es agua, sorbitol líquido, maltodextrina y agua, y/o mezclas de los mismos, y la aglomeración se realiza aplicando un lecho fluidizado.

**Descripción detallada de la invención**

40 La presente invención se refiere a un método para producir un producto comprimido de un isomalt seco en el que el 6-glucopiranosil-sorbitol está presente en un porcentaje en peso de 43% a 57% y 1-glucopiranosilmanitol en un porcentaje en peso de 57% a 43%, y comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- e. Aglomerar el isomalt que tiene un diámetro medio en volumen no inferior a 250  $\mu\text{m}$  con un aglutinante líquido,
- f. Al mismo tiempo o después secar el aglomerado,
- g. Reducir el diámetro medio en volumen del aglomerado a un diámetro medio en volumen inferior a 180  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor de 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente menor de 110  $\mu\text{m}$ ,
- 45 h. Comprimir el aglomerado con el diámetro medio en volumen reducido en un producto comprimido.

El isomalt se refiere a una mezcla casi equimolar de 6-glucopiranosil-sorbitol (6-GPS) y 1-glucopiranosil-manitol (1-GPM), y el porcentaje en peso puede variar entre 43 y 57% de 6-GPS a 57 % y 43% de 1-GPM. El isomalt puede comprender además pequeñas cantidades de otras sustancias tales como manitol, sorbitol, oligosacáridos hidrogenados o no hidrogenados, así como opcionalmente glucosa, fructosa y/o sacarosa, trehalulosa, isomaltulosa o isomaltosa.

El isomalt usado para la etapa de aglomeración tiene un diámetro medio en volumen no inferior a 250  $\mu\text{m}$ , preferiblemente no inferior a 300  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente no menor a 400  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, el diámetro medio en volumen no es mayor que 1000  $\mu\text{m}$ . Incluso cuando se parte de isomalt con un diámetro medio en volumen aún menor, tal como no menor de 150  $\mu\text{m}$ , el proceso todavía requiere la etapa de reducir el diámetro medio en volumen del aglomerado a un diámetro medio en volumen menor de 110  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor de 90  $\mu\text{m}$ .

Mientras se añade un aglutinante líquido, el producto se aglomera y este aglomerado se puede secar durante la aglomeración o después.

Los métodos de aglomeración (granulación) se pueden dividir en dos tipos básicos, a saber, los métodos húmedos, que utilizan un líquido en el proceso, y los métodos secos en los que no se utiliza ningún líquido. La granulación en húmedo se usa con mayor frecuencia e implica muchas etapas, incluyendo: aglomerar (granulación) las partículas primarias en polvo secas de ingredientes activos y excipientes en presencia de un fluido de granulación por agitación usando mezcladores de bajo cizallamiento o de alto cizallamiento o lechos fluidizados, tamizado húmedo (tamizado en húmedo) para separar los grumos más grandes, secar el producto granulado y moler o tamizar (separar) el producto granulado seco para obtener un producto granulado que tiene la distribución de tamaños de gránulo deseada. El producto granulado obtenido puede comprimirse posteriormente.

Sorprendentemente, se encontró que el isomalt que tiene un diámetro medio en volumen no inferior a 250  $\mu\text{m}$  puede ser aglomerado directamente en un aglomerado. No se requiere paso de fresado. Con el fin de obtener partículas de tamaño uniforme, el diámetro medio en volumen del aglomerado seco se reduce a un volumen menor de 180  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor de 150  $\mu\text{m}$ , aún más preferiblemente menor de 110  $\mu\text{m}$ , lo más preferiblemente menor que 90  $\mu\text{m}$ . El diámetro medio en volumen se mide por tecnología láser. Cualquier método es aplicable para reducir el diámetro medio en volumen del aglomerado a un diámetro medio en volumen inferior a 180  $\mu\text{m}$ . Los gránulos (aglomerado) formados en la etapa c) del proceso en curso se presionan a través de un tamiz de un tamaño predeterminado. Preferentemente, se aplica una máquina de cribado, más preferiblemente una máquina de cribado oscilante para este cribado. Al mismo tiempo o después, el producto se seca.

Se puede aplicar cualquier tipo de secado para el secado de los gránulos, pero preferiblemente se aplica un lecho fluido para este fin. Estas partículas de tamaño uniforme se comprimen para obtener un producto comprimido en un equipo de formación de comprimidos típico.

La presente invención se refiere a un método en el que el aglutinante líquido es agua, sorbitol líquido, maltodextrina y agua, y/o mezclas de los mismos.

El aglutinante líquido se añade en una cantidad de 2 a 25% basado en la materia seca de isomalt.

Siempre que el aglutinante líquido sea agua, se añade en una cantidad de 2 a 10%, preferiblemente de 4 a 8% en base a la materia seca del isomalt. El aglutinante líquido también puede ser sorbitol líquido aplicado en una concentración de materia seca de al menos 50%, preferiblemente 60%, más preferiblemente al menos 70%. El aglutinante líquido (= cantidad total de sorbitol líquido) se añade en una cantidad de 2% a 10%, preferiblemente de 4 a 7% en base a la materia seca del isomalt.

La maltodextrina puede añadirse en forma seca y añadirse agua durante la granulación. Alternativamente, se usa maltodextrina y agua como aglutinante líquido. La maltodextrina es un polisacárido que se utiliza como aditivo alimentario. Es hidrolizado producido a partir de almidón y consta de unidades de D-glucosa conectadas en cadenas de longitud variable. Las unidades de glucosa están unidas con enlaces  $\alpha$  (1  $\rightarrow$  4). La maltodextrina está compuesta típicamente de mezclas de cadenas que varían de tres a diecinueve unidades de glucosa por mucho tiempo. Las maltodextrinas se clasifican por DE (equivalente de dextrosa) y tienen un DE de 20 o inferior, principalmente entre 5 y 20. La cantidad total de aglutinante líquido (= maltodextrina y agua) es del 15 al 25%, preferiblemente del 17% al 23% basado en la materia seca del isomalt. El aglutinante líquido que consiste en maltodextrina y agua, contiene maltodextrina en una cantidad de 15% a 20%, preferiblemente aproximadamente 18% en base al peso total del aglutinante líquido.

En una realización preferida, el método de acuerdo con la presente invención es aplicar un lecho fluidizado para la aglomeración. El secado se puede realizar también en el lecho fluidizado, cuando el lecho se calienta a una temperatura por encima de la temperatura ambiente.

Entre la etapa de secado y de compresión y antes/después de la etapa de reducción del diámetro medio en volumen se añaden aditivos distintos del isomalt o sustancias auxiliares, tales como lubricantes. Se pueden añadir aditivos distintos del isomalt para conservar el sabor o mejorar el sabor y el aspecto. Tales sustancias pueden incluir edulcorantes, aromatizantes, sustancias gustativas y colorantes, ácidos compatibles con los alimentos,

- desintegrantes, monosacáridos, disacáridos, alcoholes monosacáridos, alcoholes disacáridos diferentes del isomalt, almidón, derivados del almidón, pectinas, polivinilpirrolidona, celulosa, derivados de la celulosa, edulcorantes intensos, ácido esteárico o sus sales, o inulina. Preferiblemente, como agente lubricante en la formación de comprimidos, pueden añadirse estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, ésteres de ácidos grasos de sacarosa y/o talco y similares de acuerdo con las necesidades. Además se pueden añadir agentes tensioactivos tales como laurilsulfato de sodio, propilenglicol, dodecanosulfonato sódico, oleato sulfonato sódico y laurato sódico mezclados con estearatos y talco, estearil fumarato sódico, ésteres de ácido graso y sacarosa, y similares, de acuerdo con las necesidades. Estos aditivos distintos del isomalt o sustancias auxiliares se pueden añadir ocasionalmente durante la etapa de aglomeración también.
- 5 Si se preparan productos comprimidos (comprimidos) para aplicaciones farmacéuticas, se añaden un ingrediente activo diferente de isomalt y cargas, agentes lubricantes o agentes desintegrantes, si es necesario. Dicho ingrediente activo es diferente de la forma isomalt y puede ser una sustancia en un fármaco farmacéutico o cosmético, detergentes, fertilizantes o productos agroquímicos que sean biológicamente activos. Preferiblemente, el ingrediente activo se añade durante la aglomeración.
- 10 El término "comprimido", tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier comprimido, en particular comprimidos en cualquier forma, conformación y con cualquier propiedad física, química o sensorial, y comprimidos para cualquier vía de administración, indicación y aplicación. El comprimido producido de acuerdo con la invención es un comprimido masticable. Un comprimido masticable de acuerdo con la presente invención es un comprimido blando donde la masticación ayuda a romper las partículas del comprimido y liberar el ingrediente activo, sabor, aroma o similar, en la boca antes de tragarlo. Los comprimidos masticables están diseñados para ser desintegrados mecánicamente en la boca. Una forma de dosificación de un comprimido masticable puede ser una pastilla blanda, comprimido, chicle y más recientemente "cuadrados masticables". La dureza del comprimido es una propiedad muy importante de un comprimido masticable que comprende el ingrediente(s) activo(s) y que tiene propiedades deseables de masticabilidad.
- 15 20 El producto comprimido (comprimido), obtenido de acuerdo con el método de la presente invención, muestra una dureza de 120 a 300 N con una fuerza de compresión de 10 a 20 kN, preferiblemente una dureza de 125 a 280 N, más preferiblemente de 130 a 270 N para comprimidos que tienen una superficie de 1 cm<sup>2</sup>, un diámetro de 11,3 mm y un peso de 350 mg.
- 25 Dichos comprimidos pueden aplicarse en aplicaciones alimentarias, piensos, aplicaciones farmacéuticas, cosméticos, detergentes, fertilizantes o productos agroquímicos. De hecho, sin ser limitativo, el producto comprimido de la presente invención puede ser utilizado en productos alimenticios, piensos, alimentos saludables, productos dietéticos, medicina animal, con agentes de baño, en productos agroquímicos, con fertilizantes, con gránulos vegetales, con semillas de plantas o granos de semillas y cualquier otro producto que sea ingerido por seres humanos y/o animales o cualquier otro producto que pueda beneficiarse de las propiedades mejoradas del producto comprimido de la presente invención. El producto comprimido de la presente invención se puede utilizar como vehículo para aditivos basados en enzimas o microorganismos, comprimidos detergentes, vitaminas, aromas, perfumes, ácidos, edulcorantes, diferentes ingredientes activos de isomalt o diversos con aplicaciones medicinales o no medicinales. Eventualmente se pueden aplicar mezclas de aditivos diferentes del isomalt.
- 30 35 Si los comprimidos se preparan para aplicaciones alimentarias (confitería), en general hasta aproximadamente el 99% (p/p) consta de isomalt y aromas, colorantes, sabores y un agente lubricante.
- 40

La invención se ilustrará a continuación en la forma de los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

Métodos para evaluar las propiedades de gránulos y comprimidos

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

- 45 Se empleó el siguiente método de medición.

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

- 50 Los comprimidos se caracterizaron por su dureza. Para cada fuerza de compresión, se analizaron 10 comprimidos por su dureza y se calcularon los valores medios. Se empleó el siguiente método de medición.

Dureza.

La dureza, es decir, la resistencia al aplastamiento diametral, se determinó de acuerdo con la Farmacopea Europea VI, Método de ensayo 2.9.8, Resistencia a la trituración de comprimidos utilizando un probador de dureza farmacéutico convencional (verificador de dureza modelo Multicheck V, disponible en Erweka GmbH, Alemania).

## ES 2 625 889 T3

Con el fin de comparar los valores entre diferentes tamaños de los comprimidos, la resistencia a la rotura se normalizó para el área de la ruptura. El valor normalizado, expresado como  $N/mm^2$ , se denomina en este documento resistencia a la tracción ( $T_s$ ) y se calcula como sigue:

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

- 5 en la que H es la dureza, T el espesor y D el diámetro del comprimido. Para cada fuerza de compresión, se analizaron 10 comprimidos respecto a la dureza (H), el espesor (T) y el diámetro (D).

### Ejemplo 1

- 10 Se llenó el lecho del lecho fluido (Aeromatic-Fielder GEA - Strea-1) con 300 g (Cargill C\*PharmIsoMaltidex® nuevo grado 2009, con un diámetro medio en volumen de  $386 \mu m$ ) y se rociaron 25 g de agua sobre el polvo a 1 bar (0,1 MPa), a 2,8 g/min a una temperatura de lecho de  $60^\circ C$ .

El secado de los gránulos se realizó en el mismo equipo durante 60 minutos adicionales a  $50^\circ C$ .

Los gránulos secados se tamizaron en el granulador (Erweka (FGS + AR400E) sobre un tamiz de 0,125 mm a 0,250 mm durante 10 a 15 minutos a 100 vueltas por minuto. El diámetro medio en volumen de los gránulos fue de  $78 \mu m$ .

- 15 Los gránulos tamizados secos se mezclaron entonces con 1% de estearato de magnesio en un Equipo Pharmatech a 28 rpm.

### Ejemplo 2

El producto granulado obtenido en el ejemplo 1 se sometió después a compresión en una máquina para hacer comprimidos (Korsch - PH 100) a fuerzas de compresión que variaban entre 5 kN y 30 kN.

Los comprimidos tenían una superficie de  $1 \text{ cm}^2$ , el diámetro del comprimido fue 11,3 mm y el peso fue 350 mg.

- 20 Los comprimidos así obtenidos se analizaron como sigue:

#### Comparación de la dureza

Comparación de la fuerza (kN)	Producto del ejemplo 2 (N)
10	130
15	208
20	274

### Ejemplo 3

- 25 Los Ejemplos 1 y 2 se repitieron, pero en lugar de usar isomalt (Cargill C\*PharmIsoMaltidex™ nuevo grado 2009) se aplicó isomalt (C\*IsoMaltidex 16506 de Cargill). La receta, el procedimiento y el resultado de los experimentos fueron exactamente los mismos que los establecidos en los ejemplos 1 y 2.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para producir un producto comprimido de un isomalt seco en el que el 6-glucopiranosil-sorbitol está presente en un porcentaje en peso de 43 a 57% y 1-glucopiranosilmanitol en un porcentaje en peso de 57% a 43% y comprendiendo dicho método las siguientes etapas:
- 5 a. aglomerar el isomalt que tiene un diámetro medio en volumen no inferior a 250  $\mu\text{m}$  con un aglutinante líquido,  
b. al mismo tiempo o después secar el aglomerado,  
c. Reducir el diámetro medio en volumen del aglomerado a un diámetro medio en volumen inferior a 180  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor de 150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente menor de 110  $\mu\text{m}$ ,  
d. Comprimir el aglomerado con un diámetro medio en volumen reducido en un producto comprimido.
- 10 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el aglutinante líquido es agua, sorbitol líquido, maltodextrina y agua, y/o mezclas de los mismos.  
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el aglutinante líquido está presente en una cantidad de 2 a 25% en base a la materia seca de isomalt.
- 15 4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la aglomeración se realiza aplicando un lecho fluidizado.  
5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque en la etapa a) se añade un ingrediente activo diferente del isomalt.  
6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque entre las etapas c) y d) se añaden aditivos diferentes del isomalt y/o aromatizantes.