



(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2007/07/23
 (87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2008/01/31
 (45) **Date de délivrance/Issue Date:** 2014/10/28
 (85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2009/01/26
 (86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** FR 2007/051707
 (87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2008/012465
 (30) **Priorité/Priority:** 2006/07/28 (FR0606954)

(51) **Cl.Int./Int.Cl. C07C 31/26** (2006.01),
A23L 1/05 (2006.01), **A23L 1/09** (2006.01),
A23L 1/236 (2006.01), **A61K 47/10** (2006.01),
A61K 9/16 (2006.01), **C07C 29/74** (2006.01)

(72) **Inventeurs/Inventors:**
 DUFLOT, PIERRICK, FR;
 BOIT, BAPTISTE, FR;
 LEFEVRE, PHILIPPE, FR;
 LIS, JOSE, FR

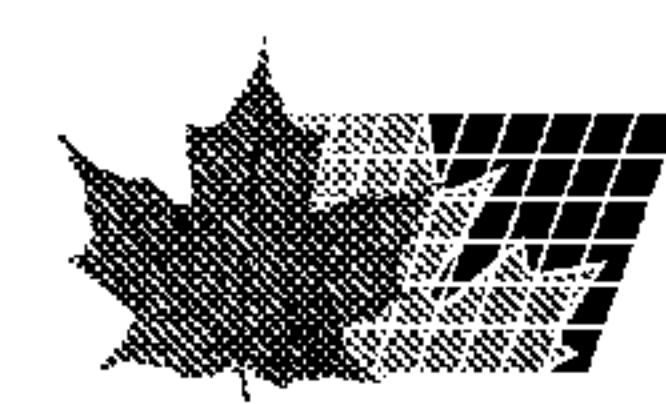
(73) **Propriétaire/Owner:**
 ROQUETTE FRERES, FR

(74) **Agent:** ROBIC

(54) **Titre : SORBITOL GRANULE ET SON PROCEDE DE PREPARATION**
 (54) **Title: GRANULATED SORBITOL AND METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF**

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention est relative à un sorbitol granulé de forme cristalline essentiellement γ et à haute teneur en sorbitol, caractérisé en ce qu'il présente une surface spécifique, déterminée selon la méthode BET, supérieure ou égale à 2 m²/g, de préférence comprise entre 2,2 et 4 m²/g et plus préférentiellement encore comprise entre 2,5 et 3,5 m²/g, une conpr inabilité comprise entre 200 et 400 N, de préférence compris entre 250 et 350 N, un diamètre moyen volumique mesuré par granulométrie à diffraction LASER à l'aide d'un module voie sèche compris entre 260 et 1000 μ m, de préférence compris entre 260 et 500 μ m, et plus préférentiellement encore compris entre 260 et 350 μ m.



(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
31 janvier 2008 (31.01.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/012465 A3(51) Classification internationale des brevets :
C07C 31/26 (2006.01) A23L 1/236 (2006.01)
A23L 1/09 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/051707

(22) Date de dépôt international : 23 juillet 2007 (23.07.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0606954 28 juillet 2006 (28.07.2006) FR(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
ROQUETTE FRERES [FR/FR]; F-62136 Lestrem (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DUFLOT, Pierrick [FR/FR]; 773, rue de la Neuve Voie, F-62136 La Couture (FR). BOIT, Baptiste [FR/FR]; 444, rue Basly, Résidence Brugeoise, F-62400 Bethune (FR). LEFEVRE, Philippe [FR/FR]; 3600, rue de Merville, F-59660 Haverskerque (FR). LIS, José [FR/FR]; 322, Pavé de Laventie, F-59253 La Gorgue (FR).

(74) Mandataires : Cabinet Plasseraud etc.; 52 rue de la Victoire, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 3 avril 2008

(54) Title: GRANULATED SORBITOL AND METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF

(54) Titre : SORBITOL GRANULE ET SON PROCÉDE DE PREPARATION

(57) Abstract: The present invention relates to a granulated sorbitol of essentially γ crystalline form and having a high sorbitol content, characterized in that it has a specific surface area, determined according to the BET method, of greater than or equal to $2 \text{ m}^2/\text{g}$, preferably of between 2.2 and $4 \text{ m}^2/\text{g}$, and even more preferably of between 2.5 and $3.5 \text{ m}^2/\text{g}$, a compressibility of between 200 and 400 N , preferably of between 250 and 350 N , and a volume-average diameter, measured by laser diffraction particle sizing using a dry-system module, of between 260 and $1000 \mu\text{m}$, preferably of between 260 and $500 \mu\text{m}$, and even more preferably of between 260 and $350 \mu\text{m}$.(57) Abrégé : La présente invention est relative à un sorbitol granulé de forme cristalline essentiellement γ et à haute teneur en sorbitol, caractérisé en ce qu'il présente une surface spécifique, déterminée selon la méthode BET, supérieure ou égale à $2 \text{ m}^2/\text{g}$, de préférence comprise entre $2,2$ et $4 \text{ m}^2/\text{g}$ et plus préférentiellement encore comprise entre $2,5$ et $3,5 \text{ m}^2/\text{g}$, une compréhensibilité comprise entre 200 et 400 N , de préférence compris entre 250 et 350 N , un diamètre moyen volumique mesuré par granulométrie à diffraction LASER à l'aide d'un module voie sèche compris entre 260 et $1000 \mu\text{m}$, de préférence compris entre 260 et $500 \mu\text{m}$, et plus préférentiellement encore compris entre 260 et $350 \mu\text{m}$.

WO 2008/012465 A3

SORBITOL GRANULE ET SON PROCEDE DE PREPARATION

5 La présente invention a pour objet un sorbitol granulé de forme cristalline essentiellement γ et à haute teneur en sorbitol, de surface spécifique, de comprimabilité et de granulométrie particulières.

Au sens de l'invention, on entend par « de forme
10 cristalline essentiellement γ », une teneur en cristaux de sorbitol de forme γ supérieure à 95 % en poids, de préférence supérieure à 98 % en poids, plus préférentiellement encore supérieure à 99 % en poids.

La détermination de la nature des formes cristallines du
15 sorbitol granulé conforme à l'invention pourra être réalisée par analyse microcalorimétrique ou DSC (Differential Scanning Calorimetry), technique qui permet principalement de déterminer la chaleur de fusion (enthalpie de fusion ou ΔH_f) et la température de fusion (T_f) de polymorphes des produits soumis à
20 l'analyse. Les 5 formes cristallines du sorbitol, i.e. les formes α , β , γ , δ et ϵ sont caractérisées par leur température de fusion respective. L'analyse est effectuée sur 6 mg d'échantillon de produit à analyser, finement broyé au mortier de laboratoire, déposé sans un creuset en aluminium d'une capacité de 40 μ l,
25 serti et percé d'un trou (appareil de mesure METTLER, de type DSC 821e). Le programme de montée en température consiste à passer de 10°C à 110°C à la vitesse de 2°C par minute. Les formes cristallines du sorbitol granulé conforme à l'invention sont identifiées sur le thermogramme DSC dans la plage de température
30 de fusion comprise entre 98 et 99,5°C pour la forme cristalline γ . Pour l'intégration des pics de fusion correspondant à la forme γ , il est procédé ainsi : intégration du pic de fusion en utilisant la ligne de base à la droite du pic. La détermination est effectuée via un logiciel de mesure standard, par calcul de
35 la chaleur (enthalpie) de fusion (ΔH_f en J/g) et de la température de fusion (T_f) au sommet dudit pic,

La détermination du pourcentage en poids de la fraction cristalline de forme γ du sorbitol granulé est réalisée par le

rapport des enthalpies de fusion de ² chacune des formes cristallines ramenées à la somme des enthalpies de fusion mesurées pour un échantillon donné.

5 Au sens de l'invention, une « haute teneur en sorbitol » s'entend d'une teneur en sorbitol supérieure à 98 %, de préférence supérieure à 98,5 % en poids, plus préférentiellement encore comprise entre 98,5 et 99,5 % en poids sur sec.

10 La présente invention est également relative à un sorbitol granulé présentant une hygroscopicité, une masse volumique et une aptitude à l'écoulement tout à fait particulières.

L'invention concerne enfin un sorbitol granulé dont les propriétés techniques d'utilisation comme support d'arômes et en compression directe sont améliorées, ainsi qu'un procédé pour sa préparation.

15 Le sorbitol est un hexitol principalement utilisé dans les domaines d'applications alimentaire et pharmaceutique à titre d'agent sucrant, mais également pour sa caloricité réduite et son acariogénicité.

20 Le sorbitol, tout comme les autres polyols tels le xylitol ou le mannitol, est d'usage courant comme excipient pharmaceutique, comme édulcorant et agent de texture en industrie alimentaire, et comme support d'additif dans tous types d'industries. Il est cependant meilleur excipient que le xylitol et le mannitol, notamment en compression, en raison de son
25 aptitude particulière à cristalliser sous forme de cristaux en aiguilles, directement compressibles.

En général, pour disposer d'un sorbitol cristallisé de grande résistance à la compression, on s'efforce de fabriquer un sorbitol de forme cristalline γ (les formes α et β sont
30 particulièrement instables) en travaillant une solution sursaturée en sorbitol dont la forme γ représente au moins 90 %.

Cependant, même lorsqu'il est cristallisé sous cette forme γ la plus stable, le sorbitol granulé obtenu classiquement présente un certain nombre d'inconvénients dont celui d'être très
35 hygroscopique.

Cette hygroscopicité élevée conduit à rendre l'écoulement du sorbitol granulé difficile, voire impossible, dès lors qu'une reprise en eau est intervenue.

40 Pour éviter ce problème d'écoulement du sorbitol granulé, il a été préconisé dans le brevet FR 1.506.334 de préparer un

sorbitol de densité faible et de granulométrie ³ plus grossière (comprise entre 0,42 et 1,19 mm).

Cependant, il est établi que plus la densité apparente d'un sorbitol granulé est faible, plus celui-ci devient friable, c'est-à-dire sensible à une altération de sa granulométrie par action mécanique. En outre, les temps de dissolution de ce produit granulé de granulométrie grossière sont en général trop longs et donc inadaptés.

Enfin, si l'aptitude à l'écoulement est partiellement améliorée par la mise en oeuvre de particules d'une telle granulométrie, le caractère hygroscopique résiduel encore trop élevé rend dans tous les cas l'utilisation de ce sorbitol granulé rédhibitoire lorsqu'il est associé à des ingrédients ou à des additifs très sensibles à l'eau.

Il est également établi que la capacité à fixer des quantités importantes d'additif est directement fonction de la surface spécifique desdites particules.

Les capacités d'absorption du sorbitol granulé sont ainsi d'autant plus importantes que sa surface spécifique est élevée. Cependant, il est connu que la surface spécifique des cristaux denses de γ sorbitol du commerce est très faible.

Ainsi, pour une taille de particules comprise entre 500 et 1000 μm , elle est au plus égale à 0,7 m^2/g .

Dans le but de préparer un sorbitol sec présentant une meilleure granulométrie, une bonne aptitude à l'écoulement et satisfaisant aux conditions de compressibilité souhaitées, la demande de brevet FR 2.622.190 décrit un sorbitol poudre renfermant des particules d'un diamètre moyen relativement élevé compris entre 350 et 500 μm .

Cependant, la densité apparente élevée et la surface spécifique faible, de l'ordre de 0,9 à 1,2 m^2/g , ne sont pas significativement modifiées par le procédé de fabrication par atomisation mis en oeuvre, de sorte que le sorbitol ainsi obtenu conserve le même facteur d'absorption d'humidité et la même solubilité dans l'eau que la poudre de sorbitol de départ.

Le brevet EP 32.288 décrit un polymorphe de sorbitol de structure cristalline désintégrée et lâche, présentant une hygroscopicité améliorée et des propriétés de compression satisfaisantes. Cependant, ces propriétés particulières ne sont relatives qu'à une coupe granulométrique comprise entre 250 et

841 μm (i.e. 60/20 mesh), dont la surface spécifique est inférieure, en tout état de cause, à 2 m^2/g .

Le brevet EP 380.219 décrit des formes polymorphes de sorbitol à écoulement libre, présentant une surface spécifique pouvant atteindre 5 m^2/g , dont la masse volumique apparente est élevée (jusqu'à 0,7 g/ml) et la vitesse de solubilité dans l'eau satisfaisante.

Cependant, pour parvenir à ce résultat, il est nécessaire de préparer par atomisation des sphérules à centre creux de microcristaux aciculaires d'épaisseur inférieur à 1 μm et de longueur comprise entre 5 et 20 μm .

Par ailleurs, il est recommandé dans ce brevet de réaliser des mélanges sorbitol / mannitol ou d'ajouter du saccharose.

De tout ce qui précède, il ressort qu'il existe un besoin non satisfait de disposer d'un sorbitol granulé qui présente une surface spécifique et une comprimabilité les plus élevées possible, tout en conservant une granulométrie, une masse volumique et un écoulement libre satisfaisants.

La société Demanderesse a donc eu le mérite de concilier tous ces objectifs réputés jusqu'alors inconciliables en imaginant et élaborant, au prix de nombreuses recherches, un nouveau sorbitol granulé.

Le sorbitol granulé conforme à l'invention est ainsi tout d'abord caractérisé en ce qu'il présente :

- une surface spécifique, déterminée selon la méthode BET, supérieure ou égale à 2 m^2/g , de préférence comprise entre 2,2 et 4 m^2/g et plus préférentiellement encore comprise entre 2,5 et 3,5 m^2/g ,
- une comprimabilité comprise entre 200 et 400 N, de préférence compris entre 250 et 350 N, et
- un diamètre moyen volumique mesuré par granulométrie à diffraction LASER à l'aide d'un module voie sèche compris entre 260 et 1000 μm , de préférence compris entre 260 et 500 μm , et plus préférentiellement encore compris entre 260 et 350 μm .

On détermine la surface spécifique sur la coupe granulométrique 250 - 841 μm du sorbitol granulé grâce à un analyseur de surface spécifique de marque BECKMAN-COULTER, de type SA3100 basé sur un test d'absorption de l'azote sur la surface du produit soumis à l'analyse, en suivant la technique décrite dans l'article BET Surface Area by Nitrogen Absorption de

5

S. BRUNAUER et al. (Journal of American Chemical Society, 60, 309, 1938).

L'analyse BET est réalisée en 3 points.

Le sorbitol granulé conforme à l'invention présente alors
5 une surface spécifique supérieure ou égale à 2 m²/g, de préférence comprise entre 2,2 et 4 m²/g et plus préférentiellement encore comprise entre 2,5 et 3,5 m²/g, ce qui est remarquablement élevé.

La comprimabilité du sorbitol granulé est déterminée de la façon suivante.

10 On prépare des comprimés de sorbitol à l'aide d'une presse alternative de laboratoire FROGERAIS AM équipée de poinçons ronds concaves de diamètre 13 mm et de rayon de courbure de 13 mm. Le lubrifiant utilisé est le stéarate de magnésium au taux de 1 %.

Les comprimés fabriqués sont d'épaisseur constante (5 mm)
15 et de poids variable, d'où des densités de comprimés variables qui permettent de tracer les graphes dureté en fonction de la densité des comprimés. La dureté est mesurée sur un duromètre ERWEKA TBH30GMD, et est exprimée en Newtons. La comprimabilité du sorbitol granulé conforme à l'invention, mesurée pour des
20 comprimés de densité 1,3 g/ml, est déterminée à une valeur comprise entre 200 et 400 N, de préférence compris entre 250 et 350 N.

Grâce à cette valeur de comprimabilité remarquable, la résistance mécanique des comprimés obtenus avec ledit sorbitol
25 granulé conforme à l'invention est très élevée, comparativement à celle des comprimés obtenus avec les produits du commerce.

A titre d'exemples parmi les sorbitol accessibles dans le commerce, la société Demanderesse a trouvé que ceux présentant la surface spécifique la plus élevée sont notamment ceux
30 commercialisés par la société MERCK sous l'appellation KARION[®], tel le KARION[®] P 300 qui présente une surface spécifique selon BET pouvant atteindre 3,4 m²/g.

La comprimabilité de cet échantillon, déterminée dans les mêmes conditions que celles utilisées pour caractériser le
35 sorbitol granulé conforme à l'invention, ne dépasse pas une valeur de l'ordre de 320 N.

Quant au sorbitol pulvérulent fabriqué par la société Demanderesse selon l'enseignement de son brevet EP 1.008.602, s'il présente une comprimabilité, mesurée pour des comprimés de
40 densité 1,3 g/ml, de l'ordre de 275 N, c'est pour un sorbitol

6

pulvérulent d'un diamètre moyen de particules inférieur à 200 μm et une surface spécifique de 2,4 m^2/g .

Le sorbitol granulé conforme à l'invention est également caractérisé par son diamètre moyen volumique (moyenne arithmétique) D_{4,3}, compris entre 260 et 1000 μm , de préférence compris entre 260 et 500 μm , et plus préférentiellement encore compris entre 260 et 350 μm .

Ces valeurs sont déterminées sur un granulomètre à diffraction LASER type LS 230 de la société BECKMAN-COULTER, équipé de son module de dispersion poudre (voie sèche), en suivant le manuel technique et les spécifications du constructeur.

La gamme de mesure du granulomètre à diffraction LASER type LS 230 est de 0,04 μm à 2.000 μm .

Les conditions opératoires de vitesse de vis sous trémie et d'intensité de vibration de la goulotte de dispersion sont déterminées de manière à ce que la concentration optique soit comprise entre 4 % et 12 %, idéalement 8 %.

Les résultats sont calculés en % volumique, et exprimés en μm .

A la connaissance de la société Demanderesse, il n'existe pas de sorbitol granulé, dans cette coupe granulométrique de 260 à 500 μm , qui présente de telles valeurs de surface spécifique et de compression.

Une fois encore, à titre d'exemple, l'échantillon de sorbitol KARION® P300 de MERCK analysé par la société Demanderesse présente un diamètre moyen compris entre 200 et 250 μm , et le sorbitol pulvérulent fabriqué par la société Demanderesse selon l'enseignement de son brevet EP 1.008.602, présente quant à lui un diamètre moyen compris entre 150 et 250 μm .

Le sorbitol granulé de l'invention présente une hygroscopicité, déterminée par son évolution pondérale entre 60 et 0 % d'humidité relative (HR), comprise entre 1 et 2 %.

Le test de mesure de l'hygroscopicité consiste ici à évaluer la variation de poids de l'échantillon de sorbitol lorsqu'il est soumis à différentes HR à 20°C dans un équipement fabriqué par la société SURFACE MEASUREMENT SYSTEMS (Londres UK) et dénommé Dynamic Vapour Sorption Série 1.

Cet équipement consiste en une microbalance différentielle qui permet de quantifier l'évolution pondérale d'un échantillon par rapport à une référence (ici la nacelle de référence de la

balance différentielle est vide) lorsque celui-ci est soumis à différentes conditions climatiques.

Le gaz vecteur est l'azote, et le poids de l'échantillon est compris entre 10 et 12 mg. Les HR programmées sont 0 % HR pendant 24 h (déshydratation) puis 10, 20, 30, 35, 40, 45, 50, 52, 54, 56, 58 et 60 % HR. Le facteur de stabilité qui permet le passage automatique d'une HR à la suivante est le rapport dm/dt qui est fixé à 0,002 %/mn pendant 20 minutes.

En final, est obtenue une table de valeurs correspondant pour chaque HR à l'équation $[(m-m_0)/m_0] \times 100$ où « m » est la masse de l'échantillon en fin de test pour l'HR considérée et « m_0 » la masse en fin de déshydratation.

Les résultats sont exprimés comme la différence entre les valeurs d'évolution pondérale (telles que décrites ci-dessus) obtenues respectivement à 60 % et après déshydratation (à 0 % HR).

Il est particulièrement surprenant qu'un sorbitol granulé puisse présenter conjointement une surface spécifique supérieure ou égale à 2 m²/g, de préférence comprise entre 2,2 et 4 m²/g, plus préférentiellement encore comprise entre 2,5 et 3,5 m²/g, et une hygroscopicité aussi basse, i.e. comprise entre 1 et 2 %.

En effet, il est admis très classiquement que l'hygroscopicité d'un produit augmente avec sa surface spécifique, i.e. sa surface exposée au milieu contenant de la vapeur d'eau.

Or, le sorbitol granulé conforme à l'invention présente une surface spécifique élevée, caractéristique d'un produit granulé, avec pourtant une faible hygroscopicité, caractéristique d'un produit cristallisé sous une forme cristalline stable.

A titre d'exemples, l'échantillon de sorbitol KARION[®] P 300 commercialisé par la société MERCK et analysé par la société Demanderesse présente une hygroscopicité de 2,4 % pour une surface spécifique selon BET de 3,4 m²/g.

Le sorbitol granulé conforme à l'invention est également caractérisé par sa masse volumique et son écoulement libre.

La masse volumique du sorbitol granulé conforme à l'invention est réalisée par la détermination du rapport entre la masse de l'échantillon à analyser et le volume qu'il occupe après un écoulement libre dans un récipient et à une température donnée.

8

Plus précisément, il est procédé à la mesure à température ambiante, d'un volume d'échantillon contenu dans une éprouvette de 250 ml et la détermination dudit volume par mesure de la masse d'un égal volume d'eau à température ambiante.

5 Après lavage et séchage de l'éprouvette, on la pèse avec une précision de 0,1 g (détermination de la masse initiale ou m_0), la remplit à ras bord d'eau et la pèse à nouveau (soit masse m_1).

On vide ladite éprouvette, la lave et la sèche à nouveau, et introduit l'échantillon dans l'éprouvette à l'aide d'une 10 trémie en inox en forme d'entonnoir (diamètre supérieur : 12 cm ; diamètre intérieur : 12 mm ; hauteur du cône : 9 cm ; longueur de la tubulure : 2 cm) disposée sur un support de manière à ce que la hauteur comprise entre la trémie et l'éprouvette soit de 10 cm.

15 On laisse ensuite l'échantillon s'écouler librement par la trémie dans l'éprouvette, jusqu'à ce que celle-ci soit remplie à ras bord.

On arase le surplus du produit à l'aide d'une spatule, de façon à obtenir une surface plane au sommet de l'éprouvette.

20 On enlève l'éprouvette, et la pèse avec son contenu, toujours avec une précision de 0,1 g (soit masse m_2).

La masse volumique, exprimée en g/l, est donnée par la formule suivante :

$$[(m_2 - m_0) / (m_1 - m_0)] \times \rho \times 1000$$

25 où ρ est la masse volumique, en g/ml, de l'eau à la température ambiante.

Dans ces conditions, le sorbitol granulé conforme à l'invention présente une masse volumique comprise entre 350 et 650 g/l, de préférence comprise entre 400 et 550 g/l.

30 Quant à l'écoulement libre du sorbitol granulé conforme à l'invention, il est déterminé selon la méthode de mesure préconisée par la Pharmacopée Européenne (PE 5.0 tome 1, 01/2005 : 20916 article 2.9.16).

Le sorbitol granulé de l'invention présente alors un 35 écoulement libre compris entre 5 et 20 secondes, de préférence entre 5 et 15 secondes.

Cette valeur est tout à fait satisfaisante, en regard de celles des poudres de sorbitol de l'art antérieur.

L'ensemble de ces propriétés technologiques rend le 40 sorbitol granulé conforme à l'invention particulièrement apte à

être utilisé en tant qu'agent édulcorant, agent de texture, excipient et surtout comme support d'additif dans des compositions sous forme de tablettes ou de comprimés destinés en particulier aux domaines alimentaires, pharmaceutiques et industriels.

Selon un premier mode de réalisation, le sorbitol granulé conforme à l'invention est susceptible d'être obtenu en procédant à une étape de pulvérisation d'un fondu de sorbitol sur un sorbitol poudre dans un granulateur à lit d'air fluidisé.

Selon un second mode de réalisation, le sorbitol granulé conforme à l'invention est susceptible d'être obtenu en procédant à une étape de pulvérisation d'une solution de sorbitol à haute matière sèche sur un sorbitol poudre dans un granulateur à lit d'air fluidisé.

Pour obtenir un sorbitol granulé conforme à l'invention possédant les caractéristiques fonctionnelles énoncées, la société Demanderesse a constaté qu'il convenait de choisir comme sorbitol de départ un sorbitol poudre, pouvant être obtenu par cristallisation dans l'eau ou dans un autre solvant comme l'alcool, par dragéification, par atomisation ou par extrusion.

Dans le premier mode de réalisation, le fondu est constitué de sorbitol ayant une matière sèche supérieure à 98,5 %, de préférence supérieure à 99 % obtenu par évaporation sous vide d'une solution de sorbitol.

Dans le second mode de réalisation, la solution de sorbitol à haute matière sèche présente quant à elle une matière sèche comprise entre 65 et 98,5 %, de préférence de comprise entre 70 % et 98,5 %, plus préférentiellement encore comprise entre 90 et 98,5 %.

De manière surprenante et inattendue, la société Demanderesse a constaté que la granulation d'un sorbitol à l'aide d'un fondu, ou à l'aide d'une solution de sorbitol à haute matière sèche, dans un granulateur à lit d'air fluidisé permet de préparer avec un haut rendement un produit conforme à l'invention sur le plan de sa surface spécifique et de sa comprimabilité, de sa granulométrie et son hygroscopicité, de sa masse volumique et sa vitesse d'écoulement.

En effet, les procédés décrits antérieurement ne permettent pas d'obtenir l'ensemble des caractéristiques souhaitées.

10
Pour procéder à la granulation, on peut employer par exemple un granulateur à lit d'air fluidisé continu.

Il peut être choisi avantageusement un granulateur à lit d'air fluidisé continu circulaire avec tube de déchargement, ou
5 continu rectangulaire à écoulement piston, dans lequel on introduit, via un doseur pondéral, le sorbitol poudre en continu et via un doseur volumétrique, le fondu de sorbitol, ou la solution de sorbitol à haute matière sèche, à pulvériser en continu.

10 Comme il sera exemplifié ci-après, la société Demanderesse a choisi d'employer un granulateur à lit d'air fluidisé continu avec tube classificateur de type AGT commercialisé par la société GLATT.

La bonne mise en contact des constituants et la granulation
15 du fondu, ou de la solution de sorbitol à haute matière sèche, sur les particules de la poudre de sorbitol sont réalisées par mise en suspension dans un flux d'air.

C'est ainsi que la poudre de sorbitol et le fondu de sorbitol, ou la solution de sorbitol à haute matière sèche, sont
20 granulés par mise en contact dans le lit d'air fluidisé équipé d'un système de pulvérisation de liquides par buses d'injection, par exemple bi-fluides.

A la sortie du granulateur à lit d'air fluidisé, les granulés sont déchargés en continu. Le déchargement se fait
25 préférentiellement par le tube classificateur du granulateur AGT, et par débordement, si le granulateur continu rectangulaire à écoulement piston est utilisé.

Le sorbitol granulé conforme à l'invention est obtenu après refroidissement et éventuellement tamisage. Dans ce cas, les
30 fines particules, encore appelés les fines, peuvent être directement recyclées en tête de granulation et les grosses particules être broyées pour donner ce qui est appelé les refus broyés puis recyclées en tête de tamisage ou en tête de granulation.

35 Une fraction du sorbitol granulé conforme à l'invention peut également être broyé et recyclé en tête de granulation.

Dans un mode préférentiel de réalisation du procédé conforme à l'invention, on effectue les étapes successives suivantes :

40 a) éventuellement concentrer par évaporation une solution présentant une matière sèche en sorbitol supérieure à 65%, de

préférence comprise entre 65 et 75 %, plus préférentiellement de 70 %, de manière à obtenir une solution à haute teneur en matière sèche ou un fondu,

b) introduire, dans un granulateur à lit d'air fluidisé muni d'un tube de déchargement, ledit fondu de sorbitol ou ladite solution de sorbitol à haute matière sèche avec un sorbitol cristallisé dans un ratio en poids sorbitol cristallisé : fondu de sorbitol ou solution de sorbitol à haute matière sèche, supérieur à 0,5 : 1, de préférence compris entre de 1 : 1 et 2 : 1,

c) granuler le sorbitol cristallisé avec ledit fondu ou avec ladite solution de sorbitol à haute matière sèche, à une température de lit d'air fluidisé supérieure à 65°C, de préférence comprise entre 75°C et 85°C,

d) récupérer le produit granulé ainsi obtenu via le tube de déchargement,

e) refroidir le ledit produit granulé ainsi obtenu à température ambiante, typiquement 20°C, pendant une durée comprise entre 30 minutes et 2 heures, de préférence égale à 1 heure, et

f) tamiser et récupérer le sorbitol granulé ainsi obtenu.

De manière avantageuse le procédé pourra comprendre l'étape ultérieure suivante :

g) recycler les fines, les refus broyés et une fraction du sorbitol granulé ainsi obtenu de manière à maintenir un ratio en poids poudre de sorbitol : fondu de sorbitol ou solution de sorbitol à haute matière sèche supérieur à 0,5 : 1, de préférence compris entre 1 : 1 et 2 : 1.

L'invention concerne également l'utilisation de sorbitol granulé conforme à l'invention en tant qu'agent édulcorant, agent de texture, excipient ou surtout comme support d'additif dans des compositions sous forme de comprimés destinés en particulier aux domaines alimentaires, pharmaceutiques ou industriels.

L'invention concerne également un comprimé fabriqué à partir de sorbitol granulé conforme à l'invention. La teneur en sorbitol du comprimé dépendra de l'usage souhaité du comprimé. Typiquement la teneur en sorbitol du comprimé pourra être comprise entre 1% et 90%.

12

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent. Ils ne sont toutefois donnés ici qu'à titre illustratif et non limitatif.

5 **Exemple 1**

Une solution ayant une teneur de 70 % en sorbitol sur la base de la matière sèche est placée dans un récipient d'évaporation sous vide pour obtenir un fondu de sorbitol ayant
10 une teneur en matière sèche de 99 %.

En fin d'évaporation, le fondu est maintenu à une température de 120 °C.

On alimente alors un granulateur à lit d'air fluidisé de type AGT 400, préalablement chargé avec 25 kg de sorbitol
15 cristallisé, en continu via un doseur poudre commercialisé par la société KTRON, à un débit d'environ 10 kg/h, avec un sorbitol cristallisé commercialisé par la société Demanderesse sous le nom de marque NEOSORB®, de manière à obtenir un diamètre moyen volumique de particules de 180 µm.

20 D'autre part, on alimente le granulateur à lit d'air fluidisé en continu, via une buse de pulvérisation bi-fluide à un débit de 10 kg/h avec le fondu de sorbitol.

La pulvérisation du fondu est assurée par un air à 120°C sous une pression de 5,5 bars.

25 L'air utilisé pour la mise en suspension du sorbitol granulé a un débit d'environ 850 m³/h et une température réglée de manière à ce que la température dans le lit d'air fluidisé soit de 80°C

Le sorbitol granulé est déchargé en continu via le tube
30 classificateur (le débit d'air dans le tube est réglé à 60 m³/h de manière à obtenir la bonne granulométrie finale) dans un lit d'air fluidisé afin d'être refroidit de 80°C à 20°C en une heure.

Le produit granulé et refroidi est ensuite tamisé en continu sur un tamis rotatif équipé de deux toiles métalliques de 100 et
35 500 µm.

Les fines, les refus broyés et une fraction du produit obtenu entre 100 et 500 µm, lui aussi broyé (broyage effectué de manière à obtenir une taille de particules moyenne du recyclage

de l'ordre de 180 μm) sont recyclés en tête de granulation de manière à maintenir un débit total de recyclage de 10 kg/h.

Le sorbitol granulé ainsi obtenu présente les caractéristiques rassemblées dans le tableau I suivant.

5

Tableau I

Paramètres	Sorbitol granulé de l'invention
Analyses DSC :	
Forme γ	
ΔH_f (J/g)	173
T_f	99,2
Autres formes	
ΔH_f (J/g)	nd
Surface spécifique selon BET (m^2/g)	2,4
Comprimabilité (N) (dureté ERWEKA des comprimés)	270
Diamètre moyen LASER (μm)	338
Hygroscopicité	1,10
Masse volumique (g/l)	483
Écoulement libre (s)	12

Exemple 2

10

Une solution ayant une teneur de 70 % en sorbitol sur la base de la matière sèche est placée dans un récipient d'évaporation sous vide pour obtenir un fondu de sorbitol ayant une teneur en matière sèche de 99 %.

15

En fin d'évaporation, le fondu est maintenu à une température de 120 °C.

On alimente alors un granulateur à lit d'air fluidisé de type AGT 400, préalablement chargé avec 25 kg de sorbitol cristallisé, en continu via un doseur poudre commercialisé par la société KTRON, à un débit d'environ 20 kg/h, avec un sorbitol cristallisé commercialisé par la société Demanderesse sous le nom de marque NEOSORB[®], de manière à obtenir un diamètre moyen de particules de 180 μm .

20

14

D'autre part, on alimente le granulateur à lit d'air fluidisé en continu, via une buse de pulvérisation bi-fluide à un débit de 10 kg/h avec le fondu de sorbitol.

5 La pulvérisation du fondu est assurée par un air à 120°C sous une pression de 5,5 bars.

L'air utilisé pour la mise en suspension du sorbitol granulé a un débit d'environ 850 m³/h et une température réglée de manière à ce que la température dans le lit d'air fluidisé soit de 80°C.

10 Le sorbitol granulé est déchargé en continu via le tube classificateur (le débit d'air est réglé à 60 m³/h de manière à obtenir la bonne granulométrie finale) dans un lit d'air fluidisé afin d'être refroidit de 80°C à 20°C en une heure.

15 Le produit granulé et refroidi est ensuite tamisé en continu sur un tamis rotatif équipé de deux toiles métalliques de 100 et 500 µm.

20 Les fines, les refus broyés et une fraction du produit obtenu entre 100 et 500 µm, lui aussi broyé (broyage effectué de manière à obtenir une taille de particules moyenne du recyclage de l'ordre de 180 µm) sont recyclés en tête de granulation de manière à maintenir un débit total de recyclage de 20 kg/h.

Le sorbitol granulé ainsi obtenu présente les caractéristiques rassemblées dans le tableau II suivant.

25 Tableau II

Paramètres	Sorbitol granulé de l'invention
Analyses DSC :	
Forme γ	
ΔH_f (J/g)	179
Tf	99,2
Autres formes	
ΔH_f (J/g)	nd
Surface spécifique selon BET (m ² /g)	2,9
Comprimabilité (N) (dureté ERWEKA des comprimés)	275
Diamètre moyen LASER (µm)	270
Hygroscopicité	1,11

15	
Masse volumique (g/l)	523
Écoulement libre (s)	7

Exemple 3

On alimente un granulateur à lit d'air fluidisé de type AGT
 5 400, préalablement chargé avec 25 kg de sorbitol cristallisé, en
 continu via un doseur poudre commercialisé par la société KTRON,
 à un débit d'environ 12 kg/h, avec un sorbitol cristallisé
 commercialisé par la société Demanderesse sous le nom de marque
 NEOSORB[®], de manière à obtenir un diamètre moyen de particules de
 10 180 µm.

D'autre part, on alimente le granulateur à lit d'air
 fluidisé en continu, via une buse de pulvérisation bi-fluide à un
 débit de 18 kg/h avec une solution de sorbitol à 70% de matière
 sèche ayant une température de 60°C.

15 La pulvérisation de la solution est assurée par un air à
 90°C sous une pression de 3 bars.

L'air utilisé pour la mise en suspension du sorbitol granulé
 a un débit d'environ 850 m³/h et une température réglée de
 manière à ce que la température dans le lit d'air fluidisé soit
 20 de 75°C.

Le sorbitol granulé est déchargé en continu via le tube
 classificateur (le débit d'air dans le tube est réglé à 60 m³/h
 de manière à obtenir la bonne granulométrie finale) dans un lit
 d'air fluidisé afin d'être refroidit de 75°C à 20°C en une heure.

25 Le produit granulé et refroidi est ensuite tamisé en
 continu sur un tamis rotatif équipé de deux toiles métalliques de
 100 et 500 µm.

Les fines, les refus broyés et une fraction du produit
 obtenu entre 100 et 500 µm, lui aussi broyé (broyage effectué de
 30 manière à obtenir une taille de particules moyenne du recyclage
 de l'ordre de 180 µm) sont recyclés en tête de granulation de
 manière à maintenir un débit total de recyclage de 12 kg/h.

Le sorbitol granulé ainsi obtenu présente les
 caractéristiques rassemblées dans le tableau III suivant.

Tableau III

Paramètres	Sorbitol granulé de l'invention
Analyses DSC :	
Forme γ	
ΔH_f (J/g)	165
T _f	98,7
Autres formes	
ΔH_f (J/g)	2
Surface spécifique selon BET (m ² /g)	2,6
Comprimabilité (N) (dureté ERWEKA des comprimés)	340
Diamètre moyen LASER (μm)	328
Hygroscopicité	1,85
Masse volumique (g/l)	470
Ecoulement libre (s)	11

5 **Exemple 4**

Une solution ayant une teneur de 70 % en sorbitol sur la base de la matière sèche est placée dans un récipient d'évaporation pour obtenir une solution de sorbitol ayant une
10 teneur en matière sèche de 90 %.

En fin d'évaporation, la solution est maintenue à une température de 110 °C.

On alimente alors un granulateur à lit d'air fluidisé de type AGT 400, préalablement chargé avec 25 kg de sorbitol
15 cristallisé, en continu via un doseur poudre commercialisé par la société KTRON, à un débit d'environ 15 kg/h, avec un sorbitol cristallisé commercialisé par la société Demanderesse sous le nom de marque NEOSORB[®], de manière à obtenir un diamètre moyen de particules de 180 μm .

20 D'autre part, on alimente le granulateur à lit d'air fluidisé en continu, via une buse de pulvérisation bi-fluide à un débit de 15 kg/h avec la solution de sorbitol.

La pulvérisation du fondu est assurée par un air à 110°C sous une pression de 4,5 bars.

L'air utilisé pour la mise en suspension du sorbitol granulé a un débit d'environ 800 m³/h et une température réglée de manière à ce que la température dans le lit d'air fluidisé soit de 80°C

5 Le sorbitol granulé est déchargé en continu via le tube classificateur (le débit d'air dans le tube est réglé à 60 m³/h de manière à obtenir la bonne granulométrie finale) dans un lit d'air fluidisé afin d'être refroidit de 80°C à 20°C en une heure.

10 Le produit granulé et refroidi est ensuite tamisé en continu sur un tamis rotatif équipé de deux toiles métalliques de 100 et 500 µm.

15 Les fines, les refus broyés et une fraction du produit obtenu entre 100 et 500 µm, lui aussi broyé (broyage effectué de manière à obtenir une taille de particules moyenne du recyclage de l'ordre de 180 µm) sont recyclés en tête de granulation de manière à maintenir un débit total de recyclage de 15 kg/h.

Le sorbitol granulé ainsi obtenu présente les caractéristiques rassemblées dans le tableau IV suivant.

20 Tableau IV

Paramètres	Sorbitol granulé de l'invention
Analyses DSC :	
Forme γ	
ΔH_f (J/g)	167
T _f	98,9
Autres formes	
ΔH_f (J/g)	<1
Surface spécifique selon BET (m ² /g)	2,3
Comprimabilité (N) (dureté ERWEKA des comprimés)	280
Diamètre moyen LASER (µm)	303
Hygroscopicité	1,63
Masse volumique (g/l)	505
Écoulement libre (s)	10

Exemple 5

On alimente ¹⁸ un granulateur à lit d'air fluidisé de type AGT 400, préalablement chargé avec 25 kg de sorbitol cristallisé, en continu via un doseur poudre commercialisé par la société KTRON, à un débit d'environ 13 kg/h, avec un sorbitol cristallisé commercialisé par la société Demanderesse sous le nom de marque NEOSORB[®], de manière à obtenir un diamètre moyen de particules de 450 µm.

D'autre part, on alimente le granulateur à lit d'air fluidisé en continu, via une buse de pulvérisation bi-fluide à un débit de 17 kg/h avec une solution de sorbitol à 70% de matière sèche ayant une température de 60°C.

La pulvérisation de la solution est assurée par un air à 90°C sous une pression de 2.5 bars.

L'air utilisé pour la mise en suspension du sorbitol granulé a un débit d'environ 900 m³/h et une température réglée de manière à ce que la température dans le lit d'air fluidisé soit de 67°C.

Le sorbitol granulé est déchargé en continu via le tube classificateur (le débit d'air dans le tube est réglé à 130 m³/h de manière à obtenir la bonne granulométrie finale) dans un lit d'air fluidisé afin d'être refroidit de 67°C à 20°C en une heure.

Le produit granulé et refroidi est ensuite tamisé en continu sur un tamis rotatif équipé de deux toiles métalliques de 400 et 1300 µm.

Les fines, les refus broyés et une fraction du produit obtenu entre 400 et 1300 µm, lui aussi broyé (broyage effectué de manière à obtenir une taille de particules moyenne du recyclage de l'ordre de 450 µm) sont recyclés en tête de granulation de manière à maintenir un débit total de recyclage de 13 kg/h.

Le sorbitol granulé ainsi obtenu présente les caractéristiques rassemblées dans le tableau V suivant.

19

Paramètres	Sorbitol granulé de l'invention
Analyses DSC :	
Forme γ	
ΔH_f (J/g)	173
Tf	99,0
Autres formes	
ΔH_f (J/g)	-
Surface spécifique selon BET (m ² /g)	3,3
Comprimabilité (N) (dureté ERWEKA des comprimés)	300
Diamètre moyen LASER (μm)	880
Hygroscopicité	1,20
Masse volumique (g/l)	
Écoulement libre (s)	

Exemple 6

Les sorbitols granulés des exemples 1 à 4 sont comparés, 5 dans le tableau VI suivant, à des sorbitols granulés connus par ailleurs.

Tableau VI

	Sorbitol granulé Exemple 1	Sorbitol granulé Exemple 2	Sorbitol granulé Exemple 3	Sorbitol granulé Exemple 4	Sorbitol granulé Exemple 5	KARION P 300 MERCK	Sorbitol préparé selon EP 1.008.602
Surface spécifique selon BET (m ² /g)	2,4	2,9	2,6	2,3	3,3	3,4	2,4
Comprimabilité (N) (dureté ERWEKA des comprimés)	270	275	340	280	300	320	275
Diamètre moyen LASER (μm)	338	270	328	303	880	220	155
Hygroscopicité	1,10	1,11	1,85	1,63	1,20	2,40	1,3
Masse volumique (g/l)	483	523	470	505	410	473	500

20

Écoulement libre (s)	12	7	11	10	18	7	6
-------------------------	----	---	----	----	----	---	---

Les sorbitols granulés conformes à l'invention possèdent tous, contrairement aux produits de l'art antérieur, d'excellentes propriétés fonctionnelles, les rendant aptes à être
5 utilisés sans inconvénient comme excipients et supports d'additifs non hygroscopiques, en particulier dans les industries alimentaires, pharmaceutiques et industrielles (par exemple dans les applications tablettes détergentes).

10 **Exemple 7**

On évalue la dureté de comprimés, fabriqués avec le sorbitol granulé conforme à l'invention de l'exemple 1, et contenant un arôme et un édulcorant du commerce.

15 La composition des comprimés, exprimée en % en poids du comprimé, est donnée par le tableau VII suivant :

Tableau VII

Sorbitol Granulé de l'invention	98,1 %
Arôme menthe liquide GIVAUDAN	1 %
ASPARTAM®	0,2 %
Stéarate de magnésium	0,7 %

20

Les comprimés sont ronds à faces bi-convexes de diamètre 8 mm et d'épaisseur 4,5 mm. Les duretés des comprimés ainsi fabriqués sont mesurées pour deux poids de comprimés distincts, en maintenant l'épaisseur constante. Les résultats obtenus sont
25 présentés dans le tableau VIII suivant.

Tableau VIII

	Comprimé 1	Comprimé 2
Poids (mg)	231	253
Dureté ERWEKA TBH30GMD (N)	183	327

Il apparaît qu'une augmentation de poids du comprimé d'à peine 9,5 % permet d'en augmenter la dureté considérablement (79 %), ce qui conduit à un gain remarquable en dureté sans qu'il ne soit nécessaire d'introduire beaucoup plus
5 de matière.

Ce résultat constitue un gain non négligeable pour l'utilisateur potentiel.

REVENDICATIONS

1. Sorbitol granulé de forme cristalline essentiellement gamma et à haute teneur en sorbitol, caractérisé en ce qu'il présente :
 - une surface spécifique, déterminée selon la méthode BET, supérieure ou égale à $2 \text{ m}^2/\text{g}$,
 - une comprimabilité comprise entre 200 et 400 N, et
 - un diamètre moyen volumique mesuré par granulométrie à diffraction LASER à l'aide d'un module voie sèche compris entre 260 et 1000 μm .
2. Sorbitol selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il présente une valeur d'hygroscopicité, déterminée par son évolution pondérale entre 60 % et 0 % d'humidité relative, comprise entre 1 et 2 %.
3. Sorbitol selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il présente une masse volumique comprise entre 350 et 650 g/l.
4. Procédé de préparation d'un sorbitol granulé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il comprend une étape de pulvérisation d'un fondu de sorbitol sur un sorbitol cristallisé dans un granulateur à lit d'air fluidisé.
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il consiste dans la succession des étapes suivantes :
 - a) éventuellement concentrer par évaporation une solution présentant une matière sèche en sorbitol supérieure à 65%, de manière à obtenir une solution à haute teneur en matière sèche ou un fondu,
 - b) introduire, dans un granulateur à lit d'air fluidisé muni d'un tube de déchargement, ledit fondu de sorbitol ou ladite solution de sorbitol à haute matière sèche avec un sorbitol cristallisé dans un ratio en poids sorbitol cristallisé : fondu de sorbitol ou solution de sorbitol à haute matière sèche, supérieur à 0,5 : 1,

- c) granuler le sorbitol cristallisé avec ledit fondu ou avec ladite solution de sorbitol à haute matière sèche, à une température de lit d'air fluidisé supérieure à 65°C,
- d) récupérer le produit granulé ainsi obtenu via le tube de déchargement,
- e) refroidir le produit granulé ainsi obtenu à température ambiante, pendant une durée comprise entre 30 minutes et 2 heures, et
- f) tamiser et récupérer le sorbitol granulé ainsi obtenu.

6. Utilisation de sorbitol granulé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 en tant qu'agent édulcorant, agent de texture, excipient ou comme support d'additif dans des compositions sous forme de comprimés.

7. Comprimé fabriqué à partir de sorbitol granulé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.