

(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
9 janvier 2003 (09.01.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/001925 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : **A23L 1/236**

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/02179

(22) Date de dépôt international : 24 juin 2002 (24.06.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/08579 28 juin 2001 (28.06.2001) 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*) : **LEFEVRE, Philippe** [FR/FR]; 3600, rue de Merville, F-59660 Haverskerque (FR). **DUPAS, Hubert** [FR/FR]; 3, rue de la Perche, F-59253 Laa Gorgue (FR).

(74) Mandataires : **BOULINGUIEZ, Didier** etc.; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet 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)) pour US seulement*

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING A SWEETENING TABLET AND RESULTING SWEETENING TABLET

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPRIME EDULCORANT ET COMPRIME EDULCORANT AINSI OBTENU

(57) **Abstract:** The invention concerns a method for preparing fast-dissolving sweetening tablets characterised in that it consists in directly compressing a powder comprising granules consisting of lactose and starch jointly pulverised in a lactose/starch ratio ranging between 90/10 and 27/75, preferably between 85/15 and 50/50, and at least an intense sweetening agent. The invention also concerns a sweetening tablet having a dissolving speed in water less than 30 seconds, characterised in that it comprises granules consisting of lactose and starch jointly pulverised in a lactose/starch ratio ranging between 90/10 and 27/75, preferably between 85/15 and 50/50, and at least an intense sweetening agent.

(57) **Abrégé :** L'invention a pour objet un procédé de préparation de comprimés édulcorants à dissolution rapide caractérisé en ce que l'on comprime directement une poudre comprenant des granules consistant en lactose et amidon coatomisés selon un ratio lactose/amidon compris entre 90/10 et 25/75, de préférence entre 85/15 et 50/50, et au moins un édulcorant intense. Elle a également pour objet un comprimé édulcorant présentant une vitesse de dissolution dans l'eau inférieure à 30 secondes, caractérisé en ce qu'il comprend des granules consistant en lactose et amidon coatomisés selon un ratio lactose/amidon compris entre 90/10 et 25/75, de préférence entre 85/15 et 50/50, et au moins un édulcorant intense.

WO 03/001925 A2

PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPRIME EDULCORANT
ET COMPRIME EDULCORANT AINSI OBTENU.

L'invention a pour objet un procédé de
5 préparation d'un comprimé édulcorant ainsi qu'un
comprimé comprenant au moins un édulcorant intense.

Les édulcorants de synthèse, agents de
remplacement du sucre, tels que la saccharine, le
cyclamate ou l'aspartame sont apparus sur le marché au
10 début du siècle, présentés sous forme de poudre ou de
comprimés. Depuis leur commercialisation en grande
surface en 1988 sous la forme de la célèbre
« sucrète », les édulcorants ont évolué en fonction
des nouvelles habitudes de consommation qui se sont
15 installées. Les consommateurs intègrent maintenant
l'édulcorant au vocabulaire quotidien, se familiarisent
avec la notion de goût sucré sans calories et adoptent
les tablettes, pastilles ou poudres qui se substituent
au sucre qu'ils absorbaient directement.

20 Les producteurs s'efforcent donc de multiplier
les formes et les utilisations des édulcorants. C'est
ainsi que la plupart des produits du commerce, comme
notamment le CANDEREL®, existent sous forme de
sucrètes ou de poudre, dans divers conditionnements :
25 distributeurs de sucrètes, bocaux, sachets individuels
ou étuis de poudre.

Les consommateurs d'édulcorants sous ces formes
visent principalement les boissons froides ou chaudes.

Ils attendent des formes mises à leur disposition
30 qu'elles soient discrètes et se désintègrent très vite
dans la boisson à édulcorer sans laisser de résidu

visible. Les producteurs de comprimés édulcorants, appelés communément « sucettes » cherchent quant à eux à réaliser un comprimé stable, présentant la plus petite taille possible et une dureté suffisante pour leur manipulation, se désintégrant et se solubilisant le plus rapidement possible dans le liquide à édulcorer, présentant une neutralité gustative c'est à dire ne dénaturant pas la saveur du liquide à édulcorer, et cherchent des formules et procédés les plus simples possibles réalisables industriellement. De plus, ces produits s'apparentant aux nutraceutiques, les fabricants recherchent des ingrédients « naturels ».

La production de comprimés par compression directe est la technique la plus avantageuse notamment sur le plan économique car elle ne nécessite pas de traitement préalable de la poudre à comprimer.

La plupart des sucettes édulcorantes sont produites par compactage/compression ou briquetage/compression, avec du lactose monohydrate comme agent de charge-liant et un super désintégrant comme notamment la carboxyméthyl cellulose réticulée. Ces ingrédients sont insuffisamment comprimables et ne peuvent donc être utilisés dans un procédé de compression directe.

L'une des techniques connues pour conférer aux poudres des aptitudes à la compression est la granulation humide. Il s'agit d'un procédé onéreux et relativement complexe à mettre en œuvre, dans lequel on a recours à des additifs supplémentaires que sont les liants.

Plusieurs formulations galéniques à l'aspartame ont été testées (MOLARD et al., Labo-Pharma - Problèmes et techniques - N°310 - Juin 1981) mais aucune ne permet une mise en œuvre simple par compression directe
5 de poudre puisqu'une granulation ou un compactage préalable de la poudre à comprimer sont toujours nécessaires pour obtenir des caractéristiques de comprimés satisfaisantes.

D'autres excipients adaptés à la compression
10 directe ont été testés, comme notamment le sorbitol, le dextrose ou les maltodextrines, mais ces excipients trop solubles entravent la désintégration des comprimés. Il est alors nécessaire d'employer des quantités élevées d'agents super désintégrants qui sont
15 coûteux.

Il existe donc un besoin non satisfait pour une formulation édulcorante simple à produire et peu coûteuse. Fort de ce constat, la Demanderesse s'est donc attachée à pallier cette carence. Et c'est ainsi
20 qu'après maints travaux de recherche, la Demanderesse a trouvé que l'on pouvait, de façon surprenante et inattendue, en mettant en œuvre un excipient particulier, préparer des comprimés édulcorants présentant à la fois :

- 25 - une dureté suffisante
- un délitement très rapide dans une boisson
- une absence de résidu après dissolution
- une neutralité gustative
- un coût de production faible
- 30 - des ingrédients naturels

L'invention a donc pour objet un procédé de préparation d'un comprimé édulcorant à délitement rapide, caractérisé en ce que l'on comprime directement une poudre comprenant des granules consistant en
5 lactose et amidon coséchés et au moins un édulcorant intense.

On entend par délitement rapide au sens de la présente invention une vitesse de dissolution du comprimé généralement inférieure à 30 secondes dans
10 l'eau.

Lesdits granules mis en œuvre dans le procédé conforme à l'invention correspondent aux compositions décrites dans la demande de brevet EP 00/402159.8 dont la Demanderesse est titulaire. Ces granules sont
15 caractérisés par une friabilité réduite, une structure sphérique et une comprimabilité avantageuse. De plus, l'amidon et le lactose dont ils sont constitués sont des produits naturels tout à fait adaptés à une utilisation alimentaire.

20 Ces granules sont caractérisés par une friabilité généralement inférieure ou égale à 80%, de préférence inférieure ou égale à 60% selon un test A.

Ce test A consiste à soumettre les granules à tester à une action mécanique dans un appareil dénommé
25 friabilimètre, de type ERWEKA TA, fabriqué par la société ERWEKA, tournant à une vitesse de rotation uniforme de 25 tours par minute, et équipé d'un tambour d'abrasion dans lequel on a introduit 5 billes d'acier identiques d'un diamètre de 17 mm et d'un poids
30 d'environ 18,87g. Pour réaliser ce test A, on introduit dans le tambour d'abrasion une quantité de 15 g de

produit de granulométrie comprise entre 100 et 200 micromètres, puis on met l'appareil en rotation pendant 5 minutes. A la fin de l'expérience, on détermine la proportion pondérale représentée par le résidu retenu
5 sur un tamis d'une largeur de maille de 100 micromètres. La valeur de la friabilité correspond au pourcentage de poudre non retenu par le tamis précédemment défini.

Selon un mode préféré de réalisation du procédé
10 conforme à l'invention, ladite poudre comprend 20 à 95%, de préférence 50 à 80% en poids desdits granules.

De préférence, ces granules présentent un ratio lactose/amidon généralement compris entre 90/10 et 25/75 et plus préférentiellement encore compris entre
15 85/15 et 50/50. Seuls ces ratios permettent d'obtenir des granules dont les propriétés de comprimabilité et de désintégration sont optimales. En effet, au-delà de 90% de lactose par rapport à l'amidon contenu dans les granules, ceux-ci ont des propriétés désintégrantes
20 médiocres. En deçà de 25% de lactose dans les granules, ceux-ci ne se compriment plus correctement et présentent un écoulement médiocre.

Ces granules sont également caractérisés par une comprimabilité remarquable, déterminée selon un test B.

25 Ce test B consiste à mesurer les forces, exprimées en Newton, qui sont représentatives de la comprimabilité de la composition de granules étudiée, données pour deux valeurs différentes de densité de comprimés. Ces forces traduisent la résistance à
30 l'écrasement de comprimés cylindriques à faces convexes (rayon de courbure de 14mm), d'un diamètre de 13mm,

d'une épaisseur de 6mm et de masses volumiques apparentes de 1,3 et 1,4 g/ml. Pour ce faire, on prépare des comprimés à partir de granules conformes à l'invention auxquels on ajoute au préalable 0,5% en
5 poids de stéarate de magnésium en tant que lubrifiant. La compression est effectuée grâce à une presse alternative FROGERAIS de type AM. Cette presse est équipée de poinçons ronds à faces concaves, d'un diamètre égal à 13 mm. On règle sur la presse
10 l'enfoncement du poinçon supérieur et le volume de remplissage de la matrice, de façon à faire varier la densité des comprimés, et on détermine la dureté correspondante de ces comprimés en utilisant un duromètre ERWEKA de type TBH 30 GMD. Les granules
15 conformes à l'invention, dont le ratio de lactose et d'amidon est compris entre 90/10 et 50/50 présentent une comprimabilité remarquable, se traduisant par une dureté de comprimés généralement supérieure à 70 N et de préférence supérieure à 80 N pour une densité de 1,3
20 g/ml et/ou généralement supérieure à 170 N, de préférence supérieure à 180 N pour une densité de 1,4 g/ml.

Les granules de lactose et d'amidon sont caractérisés en outre par un angle de repos
25 généralement inférieur à 45°, de préférence inférieur à 40°, qui reflète leur excellente aptitude à l'écoulement.

Ces granules peuvent être obtenus selon plusieurs
30 variantes et en particulier par coséchage. De préférence, lesdits granules sont obtenus par

coatomisation de lactose et d'amidon, selon un procédé décrit dans la demande de brevet précitée. Ce procédé de coatomisation comprend les étapes suivantes : on prépare une suspension d'amidon dans l'eau froide, à laquelle on ajoute du lactose monohydraté. Le mélange, ayant une température comprise entre 15 et 25°C est ensuite atomisé dans un appareillage classique connu de l'homme du métier, en choisissant une température d'entrée généralement voisine de 160°C et un débit tel que les températures de l'air et du produit atomisé soient en sortie voisines généralement de 65°C. Généralement, on utilisera une suspension d'amidon à 20% en poids dans de l'eau. On choisira de préférence un amidon de maïs, et encore plus préférentiellement un amidon de maïs « extra-blanc » tel que celui commercialisé par la Demanderesse sous cette appellation. La poudre ainsi atomisée se présente généralement sous forme de granules parfaitement sphériques et peut être comprimée directement.

Pour procéder à la préparation de comprimés édulcorants conformes à l'invention, on procède généralement à une compression directe d'une poudre comprenant lesdits granules et au moins un édulcorant intense, sans granulation préalable, ce qui constitue un avantage considérable par rapport aux méthodes traditionnelles de compression.

De préférence, ladite poudre comprend 5 à 80%, de préférence 20 à 50% en poids d'au moins un édulcorant intense. On entend par édulcorant intense des substances à pouvoir sucrant élevé, supérieur à celui du saccharose, naturelles ou synthétiques, telles que

par exemple l'aspartame, l'acesulfame K, l'alitame, le cyclamate de sodium, de calcium, le sucralose, la néohesperidine, la saccharine, le stéviolside, la thaumatococcus, cette liste n'étant pas limitative. Un ou
5 plusieurs édulcorants intenses pourront être incorporés à la poudre comprenant les granules de lactose et d'amidon par simple mélange physique, ou bien coséchés en même temps que le lactose et l'amidon par exemple selon le procédé conforme à la demande de brevet EP
10 00/402159.8.

Pour fabriquer, conformément à l'invention, un comprimé édulcorant à délitement rapide, on a généralement recours à la poudre définie plus haut, celle-ci pouvant être mélangée intimement avec les
15 quantités nécessaires d'ingrédients de lubrification, d'arômes, de colorants, d'acidulants et éventuellement de principes actifs, le mélange ainsi obtenu étant généralement directement soumis à la compression.

Il est également possible d'incorporer ces
20 ingrédients, tout comme l'édulcorant intense, lors de la fabrication des granules d'amidon et de lactose.

Le type de presse et de poinçons, ainsi que les paramètres de compression de la poudre visant à déterminer la taille et la dureté des comprimés seront
25 adaptés en fonction des besoins et du type de produit visé.

L'invention vise également, en tant que nouveau produit industriel, un comprimé édulcorant présentant une vitesse de dissolution généralement inférieure à 30
30 secondes dans l'eau, caractérisé en ce qu'il comprend

des granules consistant en lactose et amidon coséchés et au moins un édulcorant intense.

Selon une variante préférentielle, lesdits granules représentent généralement 20 à 95%, de
5 préférence 50 à 80% en poids du comprimé. Ceux-ci présentent avantageusement un ratio lactose/amidon compris généralement entre 90/10 et 25/75, de préférence entre 85/15 et 50/50.

De très bons résultats ont été obtenus avec des
10 granules obtenus par coatomisation de lactose et d'amidon.

En ce qui concerne l'édulcorant intense, on préfère que celui-ci représente généralement 5 à 80%, de préférence 20 à 50% en poids du comprimé.

15 Le comprimé édulcorant selon l'invention est caractérisé en outre par une friabilité très faible, généralement inférieure à 1%, pour une dureté de comprimé généralement inférieure ou égale à 60N.

La friabilité est typiquement déterminée à l'aide
20 d'un friabilimètre de type ERWEKA TA, selon la méthode de pharmacotechnie 2.9.7 de la pharmacopée européenne, 3^{ème} édition.

La dureté est typiquement mesurée à l'aide d'un duromètre de type ERWEKA TBH 30 GMD.

25

L'invention a en outre pour objet une poudre édulcorante directement compressible caractérisée en ce qu'elle comprend des granules consistant en lactose et amidon coséchés et au moins un édulcorant intense. Ce
30 nouveau produit industriel pourra avantageusement être conditionné sous forme de sachets, d'étuis, ou en

boîtes pour édulcorer tous types de produits alimentaires ou diététiques.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des exemples qui suivent, visant à illustrer de manière non
5 limitative des modes de réalisation avantageux et à mettre en évidence la supériorité par rapport à l'art antérieur du procédé conforme à l'invention et des produits obtenus.

10 **Exemple 1 : préparation de comprimés édulcorants par compression directe et comparaison aux produits de l'art antérieur.**

On prépare des sucrettes édulcorantes de poids moyen 100 mg, d'épaisseur environ 2,5 mm à l'aide d'une
15 presse FROGERAIS de type AM équipée de poinçons concaves de diamètre 7mm.

On comprime une poudre de composition suivante (% en poids) :

- granules de lactose et amidon (STARLAC®) 78%
- 20 - aspartame 20%
- DL leucine 2%
- Stéarate de magnésium 0,1%

Les comprimés obtenus présentent une dureté de 58,4 Newtons, une friabilité de 0,76% et un temps de
25 délitement de 12 secondes dans 100ml d'eau à 50°C avec agitation modérée. Il n'est pas observé de résidu dans l'eau après dispersion complète du comprimé dans l'eau.

La dureté des comprimés est mesurée à l'aide d'un duromètre de type ERWEKA TBH 30 GMD.

La friabilité est mesurée à l'aide d'un friabilimètre de type ERWEKA TA, selon la méthode de pharmacotechnie 2.9.7 de la pharmacopée européenne, 3^{ème} édition.

5 On prépare des sucrettes selon le même procédé mais avec la composition suivante :

- STARLAC® : 74,9%

- Aspartame : 20%

- DL leucine : 5%

10 - Stéarate de magnésium : 0,1%

Les comprimés obtenus présentent une dureté d'environ 36 N, une friabilité de 0,9%, et un temps de délitement dans 100ml d'eau à 50°C de 7 secondes.

On compare les caractéristiques des comprimés
15 obtenus avec des sucrettes de l'art antérieur :

PRODUIT	Poids d'un comprimé	Edulcorant utilisé	ingrédients	Dureté Erweka	Temps de délitement (secondes)	Aspect de la solution
CANDEREL (MERISANT)	85 mg	Aspartame 23.5%	Lactose Cellulose (CMC) L-leucine	< ou = 25N	7	Léger dépôt
SUCRINEL (SLAMARK)	60 mg	Aspartame 30%	Lactose Cellulose (CMC)	< 5N	8	Léger dépôt
Sucrètes selon l'invention	100 mg	Aspartame 20%	Lactose amidon	< ou = 36N	7	Pas de dépôt

Les comprimés selon l'invention ont une friabilité très faible (inférieure à 1%) et se délitent en moins de 10 secondes dans l'eau chaude (dissolution complète en 30 secondes) comme les sucrettes du commerce. Aucune trace d'aucun composant n'est décelable après dissolution complète de deux comprimés dans du thé, alors que les carboxyméthylcelluloses (CMC) des sucrettes du commerce restent visibles.

Lors de la compression, on observe un écoulement très régulier de la poudre, permettant de s'affranchir de l'adjonction de silices ou autres agents améliorant l'écoulement, et d'obtenir un poids régulier de comprimés. On constate également que les quantités de lubrifiant nécessaires sont plus faibles.

Les comprimés selon l'invention sont tout à fait comparables aux sucrettes selon l'art antérieur en termes de dissolution et de dureté et présentent en plus l'avantage de n'engendrer aucun dépôt dans la boisson.

Le procédé selon l'invention permet d'envisager une économie sur les procédés de l'art antérieur (absence d'étape préliminaire de compactage/briquetage, absence de super désintégrant) tout en mettant en œuvre des ingrédients naturels (amidon et lactose).

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de comprimés édulcorants à dissolution rapide caractérisé en ce que l'on comprime directement une poudre comprenant des
5 granules consistant en lactose et amidon coatomisés selon un ratio lactose/amidon compris entre 90/10 et 25/75, de préférence entre 85/15 et 50/50, et au moins un édulcorant intense.

2. Procédé de préparation de comprimés
10 édulcorants selon la revendication 1, caractérisé en ce que ladite poudre comprend 20 à 95%, de préférence 50 à 80% en poids de granules consistant en lactose et amidon coatomisés.

3. Procédé de préparation de comprimés
15 édulcorants selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que ladite poudre comprend 5 à 80%, de préférence 20 à 50% en poids d'au moins un édulcorant intense.

4. Procédé selon l'une quelconque des
20 revendications 1 à 3, caractérisé en ce que lesdits granules présentent une friabilité inférieure ou égale à 80%, de préférence inférieure ou égale à 60% selon un test A.

5. Comprimé édulcorant présentant une vitesse de
25 dissolution dans l'eau inférieure à 30 secondes, caractérisé en ce qu'il comprend des granules consistant en lactose et amidon coatomisés selon un ratio lactose/amidon compris entre 90/10 et 25/75, de préférence entre 85/15 et 50/50, et au moins un
30 édulcorant intense.

6. Comprimé selon la revendication 5, caractérisé en ce que lesdits granules représentent 20 à 95%, de préférence 50 à 80% en poids du comprimé.

7. Comprimé selon l'une ou l'autre des
5 revendications 5 et 6, caractérisé en ce que ledit édulcorant représente 5 à 80%, de préférence 20 à 50% en poids du comprimé.

8. Comprimé selon l'une quelconque des
10 revendications 5 à 7, caractérisé en ce que les dits granules présentent une friabilité inférieure ou égale à 80%, de préférence inférieure ou égale à 60% selon un test A.

9. Comprimé selon l'une quelconque des
15 revendications 5 à 8, caractérisé en ce qu'il présente une friabilité inférieure ou égale à 1% pour une dureté inférieure ou égale à 60 N.

10. Poudre édulcorante directement compressible caractérisée en ce qu'elle comprend des granules consistant en lactose et amidon coatomisés selon un
20 ratio lactose/amidon compris entre 90/10 et 25/75, de préférence entre 85/15 et 50/50, et au moins un édulcorant intense.