

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2009.07.28</b>	(73) Titular(es): <b>CARGILL, INCORPORATED</b> <b>15407 MCGINTY ROAD WEST WAYZATA, MN</b> <b>55391</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>2008.09.04 EP 08015598</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2011.06.22</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2012.02.01</b> <b>041/2012</b>	(72) Inventor(es): <b>CATHERINE PATRÍCIA L. BOGHMANS</b> <b>BE</b> <b>LIESBETH MARIA FERNANDE MEEUS</b> <b>BE</b>
	(74) Mandatário: <b>ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS</b> <b>RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **FABRICO DE COMPRIMIDOS DE ERITRITOL**

(57) Resumo:

GRANULA-SE ERITRITOL COM UMA ÁREA SUPERFICIAL ESPECÍFICA MAIOR DO QUE 0,25 M<sup>2</sup>/G, PREFERIVELMENTE MAIOR DO QUE 0,3 M<sup>2</sup>/G, EM CONJUNTO COM UM SELECIONADO DE ENTRE O CONJUNTO CONSTITUÍDO POR AMIDO PREVIAMENTE GELATINIZADO, CELULOSE MICROCRISTALINA, CARBOXIMETILCELULOSE, MALTOSE, SORBITOL, XILITOL, ISOMALTE, E MISTURAS DESTES. PREPARAM-SE COMPRIMIDOS E DESCREVE-SE O PROCESSO CORRESPONDENTE.

**RESUMO****"FABRICO DE COMPRIMIDOS DE ERITRITOL"**

Granula-se eritritol com uma área superficial específica maior do que  $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$ , preferivelmente maior do que  $0,3 \text{ m}^2/\text{g}$ , em conjunto com um seleccionado de entre o conjunto constituído por amido previamente gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetilcelulose, maltose, sorbitol, xilitol, isomalte, e misturas destes. Preparam-se comprimidos e descreve-se o processo correspondente.

**DESCRIÇÃO****"FABRICO DE COMPRIMIDOS DE ERITRITOL"**Domínio técnico

A invenção presente diz respeito à preparação de uma composição contendo eritritol, adequada para o fabrico de comprimidos.

Antecedentes da invenção

Atento o interesse presente na utilização de produtos isentos de açúcar e/ou com baixas calorias, os comprimidos para aplicações farmacêuticas, em confeitaria ou em alimentos são na maior parte das vezes feitos com álcoois de açúcares, tais como xilitol, maltitol, sorbitol, manitol e eritritol.

O comprimido não contém apenas o fármaco ou um reagente, ele também contém outros ingredientes que actuam como cargas, tais como a lactose ou os fosfatos; os agentes lubrificantes, tais como o talco, o ácido esteárico ou parafina, e agentes desintegrantes, tais como a carboximetilcelulose ou o amido. Para utilização em confeitaria os comprimidos incluem amiúde aromas e corantes em pequenas concentrações.

A compressão directa de eritritol seco por atomização foi já descrita, na Patente Europeia EP 0 497 439. Os comprimidos são sempre preparados usando maltodextrina como aglomerante.

O pedido de patente Europeia EP 0 528 604 descreve o sorbitol e o xilitol co-cristalizados, e os comprimidos feitos desse produto.

A EP 0 896 528 diz respeito a uma composição de poliol com elevada concentração num poliol não higroscópico, obtido por secagem por atomização ou por granulação em leito fluidizado.

A EP 0 922 464 diz respeito a um processo para se prepararem materiais rapidamente desintegráveis moldados por compressão, com base em eritritol. Obtém-se directamente um comprimido por moldagem por compressão. O material moldado por compressão obtido é rapidamente desintegrável e manifesta propriedades excelentes de desintegração e de dissolução quando é colocado na cavidade oral ou em água.

A EP 0 913 148 diz respeito a um processo para se preparar uma composição contendo eritritol adequada para utilização a título de excipiente para comprimidos. Preparou-se uma composição adequada por co-cristalização do eritritol com um segundo poliol tal como o sorbitol. Utilizou-se o eritritol tal e qual e misturou-se com sorbitol

antes da co-cristalização. Depois da co-cristalização, moeu-se o produto e fabricaram-se os comprimidos. O processo não envolve um passo de granulação.

Há também interesse na utilização de eritritol com uma maior área superficial específica, a título de excipiente, em comprimidos.

#### Sumário da invenção

A invenção em apreço diz respeito a uma composição compressível constituída por eritritol que apresente uma área superficial maior do que  $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$ , preferivelmente maior do que  $0,3 \text{ m}^2/\text{g}$ , mais preferivelmente maior do que  $0,4 \text{ m}^2/\text{g}$ , e um aglomerante seleccionado de entre o conjunto constituído por amido previamente gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetilcelulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte, e misturas destes, e seja caracterizada por esta composição ser granulada.

Diz também respeito a um comprimido mastigável incluindo a composição compressível descrita anteriormente.

Diz também respeito a um processo para se preparar a composição compressível da invenção corrente e inclui os passos seguintes:

- a) partir-se de eritritol com uma área super-

ficial específica maior do que 0,25 m<sup>2</sup>/g, preferivelmente maior do que 0,3 m<sup>2</sup>/g, mais preferivelmente maior do que 0,4 m<sup>2</sup>/g,

b) adicionar-se o aglomerante seleccionado de entre o conjunto constituído por amido previamente gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetilcelulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte, e misturas destes,

c) granular-se,

d) opcionalmente peneirar-se em húmido o produto granulado,

e) secar-se o produto granulado,

f) opcionalmente peneirar-se o produto granulado.

Também descreve um processo para se preparar o comprimido de acordo com a invenção corrente, que inclui os passos seguintes:

a) Partir-se do produto granulado consoante a invenção corrente,

b) Misturar-se com um lubrificante,

c) Comprimir-se sob forças de compressão de entre 5 e 30 kN.

Por último, diz respeito à utilização do comprimido em aplicações em alimentos, rações, farmacêuticos e cosméticos.

#### Descrição pormenorizada da invenção

A invenção corrente diz respeito a composições compressíveis constituídas por eritritol com uma área superficial específica maior do que  $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$ , preferivelmente maior do que  $0,3 \text{ m}^2/\text{g}$ , mais preferivelmente maior do que  $0,4 \text{ m}^2/\text{g}$  e com um aglomerante seleccionado de entre o conjunto constituído por amido previamente gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetilcelulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte, e misturas destes e caracterizadas pelo facto de a composição ser granulada.

O eritritol é um tetritol que se pode obter através de processos químicos, preferivelmente diferentes dos da hidrogenação de hidratos de carbono, e/ou por processos microbianos ou por fermentação, preferivelmente por fermentação. Qualquer eritritol é adequado desde que a sua área superficial específica seja maior do que  $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$ . Sem nenhuma limitação, uma fonte adequada de eritritol com uma área superficial específica maior do que  $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$ , é um eritritol micronizado preparado tal como se descreveu no WO 2009/016.133, ou um eritritol moído num

moinho turbina e noutros semelhantes, ou um eritritol de grau de pureza elevado desde que a sua área superficial específica seja maior do que 0,25 m<sup>2</sup>/g.

Mede-se a área superficial específica por um método BET.

Verificou-se de forma surpreendente que a área superficial específica apresenta um efeito positivo sobre a granulação subsequente, mesmo com um aglomerante sob a forma de um líquido. Quanto maior a área superficial específica melhor se leva a cabo a granulação. A granulação é um processo no qual as partículas primárias do pó são fabricadas a partir de entidades maiores designadas grânulos. A granulação permite evitar a segregação dos constituintes de uma mistura de pós, melhorando as propriedades de fluência da mistura de pós, e melhorando as características de compactação da mistura de pós.

Podem classificar-se os métodos de granulação em dois tipos básicos, nomeadamente os métodos em húmido, nos quais se utiliza um líquido no processo, e os métodos em seco, nos quais não se utiliza nenhum líquido. A granulação em húmido é a mais frequentemente utilizada e ela envolve muitos passos, incluindo: aglomerarem-se (granulação) as partículas primárias de pós dos ingredientes activos e dos excipientes na presença de um fluido de granulação num passo sob agitação utilizando misturadores de alta tensão de corte ou de baixa tensão de corte ou leitos fluidizados,

peneiração em húmido (passagem em húmido através de peneiros) para se removerem agregados maiores, secar-se o produto granulado, e moer-se ou peneirar-se (por passagem através de peneiros) o produto granulado seco para se obter um produto granulado que possua a distribuição de dimensões que se pretenda. O granulado obtido pode em seguida ser transformado em comprimidos.

Além disto o eritritol terá um diâmetro médio em volume, veja-se a Ph. Eur. VI, inferior a 100  $\mu\text{m}$ , preferivelmente menor que 50  $\mu\text{m}$ , mais preferivelmente menor que 40  $\mu\text{m}$ . Os aglomerantes tais como o amido previamente gelatinizado, a celulose microcristalina, a carboximetilcelulose, a maltose ou as misturas destes são adicionados sob forma seca, enquanto o aglomerante tal como o sorbitol é adicionado sob forma líquida. Os aglomerantes tais como o maltitol, o isomalte, o xilitol, ou as misturas destes, podem ser adicionados sob uma forma seca ou líquida. O aglomerante preferido é o sorbitol líquido com uma concentração em matéria seca de pelo menos 50 %, preferivelmente 60 %, mais preferivelmente pelo menos 70 %.

A razão entre o eritritol e o aglomerante é de 50 % para 50 %, preferivelmente de 70 % para 30 % e até de 90 % para 10 %, em peso seco. Preferivelmente, usando o sorbitol líquido como aglomerante, a razão entre o eritritol e o sorbitol é de 50 % para 50%, preferivelmente de 70 % para 30 % e até de 90 % para 10 %, em peso seco.

A composição é também caracterizada ainda por absorver menos do que 3 % de humidade, preferivelmente menos do que 2,7 %, a uma humidade relativa de 65 %, a 25°C.

Além disto, a invenção corrente diz respeito à utilização em aplicações em alimentos, em produtos para rações, para farmacêuticos, para cosméticos, para detergentes, para adubos ou para agro-químicos. De facto, sem se pretender ser limitativo, a composição compressível da invenção corrente pode ser utilizada em produtos alimentares, alimentos para animais, alimentos saudáveis, produtos dietéticos, remédios veterinários, com agentes para banhos, em produtos agro-químicos, com adubos, com grânulos para plantas, com sementes de plantas ou com grãos para sementeira, e em qualquer outro produto que venha a ser ingerido por animais e/ou seres humanos e em qualquer outro produto que possa beneficiar das propriedades melhoradas da composição compressível da invenção corrente. A composição compressível da invenção corrente pode ser utilizada como veículo para aditivos baseados em enzimas ou em microorganismos, em comprimidos detergentes, em vitaminas, sabores, perfumes, ácidos, edulcorantes ou diversos ingredientes activos com aplicações medicinais ou não medicinais. Eventualmente podem ser aplicadas misturas de activos.

Ela diz também respeito a um comprimido mastigável incluindo a composição compressível descrita

anteriormente. O termo "comprimido", tal como se utiliza neste documento, inclui qualquer comprimido, em especial comprimidos com qualquer forma, configuração e com qualquer propriedade física, química ou sensorial, e comprimidos para qualquer via de aplicação, para qualquer indicação e aplicação. Os comprimidos produzidos de acordo com a invenção são comprimidos mastigáveis. Um comprimido mastigável de acordo com a invenção presente é um comprimido macio, cuja mastigação ajuda a quebrar as partículas do comprimido e a libertar o ingrediente activo, sabor, aroma ou outros semelhantes, na boca, antes de o engolir. Uma forma de dosagem de comprimido mastigável pode ser uma pílula macia, um comprimido macio, uma goma e mais recentemente "quadrados mastigáveis". A dureza e a friabilidade do comprimido são propriedades muito importantes de um comprimido mastigável que inclua ingrediente(s) activo(s) e possua propriedades mastigáveis desejáveis.

Podem aplicar-se os comprimidos referidos em alimentos, rações, cosméticos, detergentes e/ou produtos farmacêuticos. o comprimido mastigável é significativamente diferente de um comprimido que se desintegre rapidamente na cavidade oral ou em água, e serve para um propósito diferente.

A título de agente lubrificante na formação do comprimido, podem adicionar-se consoante a necessidade esterato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico,

ésteres de sacarose com ácidos gordos, e/ou talco. Além disto podem adicionar-se agentes tensioactivos tais como laurilsulfato de sódio, propilenoglicol, dodecanossulfonato de sódio, oleato sulfonato de sódio, e uma mistura de laurato de sódio com estearatos e com talco, estearilfumarato de sódio, ésteres de sacarose com ácidos gordos, e outros semelhantes, consoante a necessidade.

Os comprimidos que deste modo se obtêm têm uma friabilidade de entre 0,3 e 0,7 %, a uma força de compressão de entre 5 e 30 kN, preferivelmente de entre 0,3 e 0,5 %, de acordo com a Ph. Eur. VI. Preferivelmente estes comprimidos apresentam uma superfície de pelo menos 1 cm<sup>2</sup> e um peso de 350 mg, uma superfície de até 2 cm<sup>2</sup> e um peso de 1.090 mg.

Pode exprimir-se a resistência destes comprimidos à tensão em função da força de compressão. pode obter-se uma resistência à compressão de entre 1,5 e 3,10 N/mm<sup>2</sup>, e mesmo de até 3,60 N/mm<sup>2</sup>, a uma força de compressão de 5 a 30 kN. A resistência à compressão a 20 kN é de pelo menos 2,5 N/mm<sup>2</sup>, preferivelmente de pelo menos 2,8 N/mm<sup>2</sup>, mais preferivelmente de pelo menos 2,9 N/mm<sup>2</sup>, pelo menos 3,0 N/mm<sup>2</sup>, pelo menos 3,1 N/mm<sup>2</sup>, pelo menos 3,2 N/mm<sup>2</sup>, de preferência de pelo menos 3,5 N/mm<sup>2</sup>. os comprimidos têm uma dureza de pelo menos 110 N, preferivelmente pelo menos 130 N, mais preferivelmente de pelo menos 145 N a uma força de compressão de 15 kN. Preferivelmente os comprimidos

apresentam uma superfície de 1 cm<sup>2</sup> e um peso de 350 mg, uma superfície de até 2 cm<sup>2</sup> e um peso de 1.090 mg.

Os comprimidos mastigáveis da invenção corrente têm uma friabilidade de entre 0,3 e 0,7 %, a uma força de compressão de entre 5 e 30 kN, e uma resistência à tensão de entre 1,5 e 3,10 N/mm<sup>2</sup>, podendo mesmo obter-se até 3,60 N/mm<sup>2</sup> a uma força de compressão de entre 5 e 30 kN.

Além disto a invenção também diz respeito a um processo para preparar a composição compressível da invenção corrente, que inclua os seguintes passos:

- a) partir-se de eritritol com uma área superficial específica maior do que 0,25 m<sup>2</sup>/g, preferivelmente maior do que 0,3 m<sup>2</sup>/g, mais preferivelmente maior do que 0,4 m<sup>2</sup>/g,
- b) adicionar-se o aglomerante seleccionado de entre o conjunto constituído por amido previamente gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetilcelulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte, e misturas destes,
- c) granular-se,
- d) opcionalmente peneirar-se em húmido o produto granulado,

e) secar-se o produto granulado,

f) opcionalmente peneirar-se o produto granulado.

No processo, o eritritol terá preferivelmente também um diâmetro médio em volume inferior a 100  $\mu\text{m}$ , preferivelmente menos do que 50  $\mu\text{m}$ , mais preferivelmente menos do que 40  $\mu\text{m}$ . Quando se partir de um material em partículas maiores, inclui-se no processo um passo de moenda, preferivelmente num moinho turbo, para se obter um diâmetro médio em volume inferior a 100  $\mu\text{m}$ , preferivelmente menor do que 50  $\mu\text{m}$ , mais preferivelmente menor do que 40  $\mu\text{m}$ . O produto que desta forma se obtém apresenta uma área superficial específica maior do que 0,25  $\text{m}^2/\text{g}$ , preferivelmente maior do que 0,3  $\text{m}^2/\text{g}$ , mais preferivelmente maior do que 0,4  $\text{m}^2/\text{g}$ , e observa-se que tem um efeito positivo sobre a granulação subsequente.

Os aglomerantes tais como o amido previamente gelatinizado, a celulose microcristalina, a carboximetilcelulose, maltose ou misturas destes são adicionados sob forma seca, enquanto o aglomerante tal como sorbitol é adicionado sob forma líquida. Os aglomerantes tais como maltitol, isomalte, xilitol ou misturas destes tanto podem ser adicionados sob forma sólida como sob forma líquida. Preferivelmente o aglomerante será sorbitol líquido e será adicionado a uma concentração em substância seca, de pelo menos 50 %, preferivelmente pelo menos 60 %, mais preferivelmente pelo menos 70 %. Dependendo do diâmetro

médio em volume e do conteúdo em humidade da mistura, o produto é peneirado e/ou seco.

Os grânulos formados no passo c) do processo corrente são opcionalmente empurrados contra um peneiro com dimensões previamente determinadas. Preferivelmente aplica-se uma máquina de peneirar para esta operação. nessa mesma altura ou em seguida, seca-se o produto.

Pode aplicar-se um secador de qualquer tipo para a secagem dos grânulos, mas utiliza-se para este efeito um secador de leito fluidizado. O produto suficientemente seco é granulado num granulador típico.

Descreve-se também um processo para se preparar o comprimido consoante a invenção corrente, que inclui os seguintes passos:

- a) partir-se do produto granulado preparado consoante a invenção corrente,
- b) misturar-se com um lubrificante,
- c) fabricarem-se comprimidos sob uma força de compressão de entre 5 e 30 kN.

O produto granulado (= composição compressível) é também misturado com um lubrificante apropriado, preferi-

velmente estearato de magnésio, e comprimido numa máquina de fabricar comprimidos.

Por último ela diz respeito à utilização do comprimido em aplicações em alimentos, alimentos para animais, farmacêuticas e cosméticas.

Caso os comprimidos sejam preparados para alimentos (confeitaria), adicionam-se aplicações que em geral contêm até cerca de 99 % (em peso) de composição compressível contendo eritritol além de aroma, corante, sabor e um agente lubrificante. Caso os comprimidos sejam preparados para aplicações farmacêuticas, adiciona-se um ingrediente activo tal como um fármaco e as cargas, agentes lubrificantes ou agentes desintegrantes, caso sejam necessários.

A invenção será em seguida, neste documento, ilustrada sob a forma de uma série de exemplos não limitativos.

#### Exemplos

Métodos para se avaliarem as propriedades dos grânulos e dos comprimidos.

Caracterizaram-se os grânulos pelo seu diâmetro médio em volume (distribuição de dimensões).

Em pregou-se o seguinte método de medição.

Distribuição de dimensões. Determinou-se a distribuição de dimensões de acordo com o método de Teste 2.9.31 da Farmacopeia Europeia VI, utilizando um sistema de luz laser para avaliar dimensões de partículas, de tipo Helos KF - Rodos T4.1, da Sympatec GmbH (Alemanha). Analisou-se a dimensão das partículas por difracção de luz laser.

Caracterizaram-se os comprimidos pela sua dureza e pela sua friabilidade. A cada valor de força de compressão, analisaram-se 10 comprimidos quanto à sua dureza, e 19 comprimidos quanto à sua friabilidade, calculando-se os respectivos valores médios. Empregaram-se os seguintes métodos de medição.

Dureza. Determinou-se a dureza, isto é a resistência ao esmagamento ao longo de um diâmetro, de acordo com o método de Teste 2.9.8 de Resistência ao esmagamento de comprimidos, da Farmacopeia Europeia VI, utilizando um sistema convencional de teste de dureza de produtos farmacêuticos (sistema de teste de dureza do modelo Multicheck V, disponível na Erweka GmbH (Alemanha)). Para se compararem valores entre comprimidos de dimensões diferentes, normalizou-se a resistência ao esmagamento face à área da quebra. O valor normalizado, exprimido em  $N/mm^2$ ,

é referido neste documento com resistência à tensão ( $T_s$ ) e calculado como se segue:

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

em que H é a dureza, T a espessura e D o diâmetro do comprimido. Para cada força de compressão, analisaram-se comprimidos quanto à sua dureza (H), à sua espessura (T) e ao seu diâmetro (D).

Friabilidade. As medições da friabilidade foram obtidas de acordo com o método de Teste 2.9.7 da Farmacopeia Europeia VI, Friabilidade de comprimidos não revestidos.

#### Exemplo 1A

Moheu-se o produto eritritol em bruto (Cargill C\*PharmEridex 16956) num turbo moinho Bauermeister UTL com um peneiro de 1 mm e obteve-se um pó com um diâmetro médio em volume de 30  $\mu\text{m}$ . Determinou-se o diâmetro médio em volume por difracção de laser. O eritritol apresentava uma área superficial específica de 0,40  $\text{m}^2/\text{g}$ .

Misturou-se a seco 500 g do eritritol moído em pó num Misturador de Elevada Tensão de Corte (Pro-C-ept - Mi-Pro, Cortador: 3.000 rpm e Impulsor: 1.200 rpm) durante 60 segundos.

Adicionaram-se em gotículas 79,17 g de sorbitol líquido (a 70 % de substância seca) (Cargill C\*PharmSorbidex NC 16205), à razão de 9,5 g/minuto). Terminada a adição do sorbitol líquido, continuou-se a operação de mistura durante mais 60 segundos.

Peneirou-se manualmente o pó granulado através de um peneiro de 2 mm.

Secaram-se os grânulos húmidos peneirados em leito fluidizado (Aeromatic-Fielder GEA - Strea-1) durante 30 minutos a uma temperatura de 70°C.

Peneiraram-se os grânulos secos no granulador (Erweka (FGS + AR400E) sobre um peneiro de 0,500 mm durante 5 a 10 minutos a 100 rpm.

Misturaram-se então os grânulos secos peneirados com 3 % de estearato de magnésio num Equipamento Pharmatech a 28 rpm.

#### Exemplo 1B

Moeu-se o produto de eritritol em bruto (Cargill Zerose™ 16952) num turbo moinho UTL sobre um peneiro de 1 mm e obteve-se um pó com um diâmetro médio em volume de 20 µm. Determinou-se o diâmetro médio em volume por difracção

de laser. O eritritol tinha um área superficial específica de 0,45 m<sup>2</sup>/g.

Misturou-se a seco 500 g do eritritol em pó moído num Misturador de Elevada tensão de Corte (Pro-C-ept - Mi-Pro, Cortador: 3.000 rpm e Impulsor: 1.200 rpm) durante 60 segundos.

Adicionaram-se em gotículas 79,17 g de sorbitol líquido (a 70 % de substância seca) (Cargill C\*PharmSorbidex NC 16205), à razão de 9,5 g/minuto). Terminada a adição do sorbitol líquido, continuou-se a operação de mistura durante mais 60 segundos.

Peneirou-se manualmente o pó granulado através de um peneiro de 2 mm.

Secaram-se os grânulos húmidos peneirados em leite fluidizado (Aeromatic-Fielder GEA - Strea-1) durante 30 minutos a uma temperatura de 70°C.

Peneiraram-se os grânulos secos no granulador (Erweka (FGS + AR400E) sobre um peneiro de 0,500 mm durante 5 a 10 minutos a 100 rpm.

Misturaram-se então os grânulos secos peneirados com 3 % de estearato de magnésio num Equipamento Pharmatech a 28 rpm.

Misturaram-se então os grânulos secos peneirados com 3 % de estearato de magnésio num Equipamento Pharmatech a 28 rpm.

#### Exemplo 2A

Comprimiu-se então o produto granulado obtido no exemplo 1A numa máquina de fabrico de comprimidos (Korsch - PH100) sob forças de compressão variando entre 5 kN e 30 kN.

Os comprimidos tinham uma superfície de 1 cm<sup>2</sup>, o diâmetro do comprimido era de 11,3 mm e a massa do comprimido era de 350 mg.

Analisaram-se como se segue os comprimidos que assim se haviam obtido:

#### Comparação de friabilidades

Força de compressão (kN)	Produto do exemplo 2A %	Comparação com o produto do exemplo 1 da EP 0913148 %
5	0,49	1,85
10	0,38	1,05
15	0,52	0,91
20	0,44	0,96
25	0,63	0,86
30	0,55	0,94

Comparação da resistência à tensão

Força de compressão (kN)	Produto do exemplo 2A (N/mm <sup>2</sup> )	Comparação com o produto do exemplo 1 da EP 0913148 (N/mm <sup>2</sup> )
5	1,55	0,99
10	2,35	1,99
15	2,87	2,46
20	2,69	2,66
25	2,47	2,62
30	2,45	2,53

Comparação de durezas

Força de compressão (kN)	Produto do exemplo 2A (N)	Comparação com o produto do exemplo 1 da EP 0913148 (N)
5	78	50
10	113	94
15	133	114
20	133	122
25	118	121
30	117	117

#### Exemplo 2B

Comprimiu-se então o produto granulado obtido no exemplo 1B numa máquina de fabrico de comprimidos (Korsch - PH100) sob forças de compressão variando entre 5 kN e 30 kN.

Os comprimidos tinham uma superfície de 1 cm<sup>2</sup>, o diâmetro do comprimido era de 11,3 mm e a massa do comprimido era de 350 mg.

Analísaram-se como se segue os comprimidos que assim se haviam obtido:

#### Comparação de friabilidades

Força de compressão (kN)	Produto do exemplo 2B %	Comparação com o produto do exemplo 1 da EP 0913148 %
5	0,56	1,85
15	0,34	0,91
20	0,27	0,96
25	0,39	0,86
30	0,38	0,94

#### Comparação de resistência à tensão

Força de compressão (kN)	Produto do exemplo 2B (N/mm <sup>2</sup> )	Comparação com o produto do exemplo 1 da EP 0913148 (N/mm <sup>2</sup> )
5	1,00	0,99
10	2,30	1,99
15	3,03	2,46
20	3,31	2,66
25	3,64	2,62
30	3,53	2,53

## Comparação de dureza

Força de compressão (kN)	Produto do exemplo 2B (N)	Comparação com o produto do exemplo 1 da EP 0913148 (N)
5	51	50
10	111	94
15	143	114
20	155	122
25	169	121
30	165	117

Exemplo 3A

Moeu-se produto em bruto, eritritol (Cargill C\*PharmEridex 16956) num turbo moinho Bauermeister UTL com um peneiro de 1 mm e obteve-se um pó com um diâmetro médio em volume de 30 µm. Misturaram-se 250 g do eritritol em pó moído em seco com 250 g de paracetamol (finos) num Misturador de Elevada Tensão de Corte (Pro-C-ept - Mi-Pro, Cortador: 3.000 rpm e Impulsor: 1.200 rpm) durante 60 segundos.

Adicionaram-se em gotículas 74,42 g de sorbitol líquido (a 70 % de substância seca) (Cargill C\*PharmSorbindex NC 16205) a 9,5 g/minuto). Terminada a adição do sorbitol líquido, continuou-se a agitação durante mais 60 segundos.

Secaram-se os grânulos húmidos peneirados em

leito fluidizado (Aeromatic-Fielder GEA - Strea-1) durante 30 minutos a uma temperatura de 70°C.

Peneiraram-se os grânulos secos no granulador (Erweka (FGS + AR400E) sobre um peneiro de 0,500 mm durante 5 a 10 minutos a 100 rpm.

Misturaram-se então os grânulos secos peneirados com 3 % de estearato de magnésio num Equipamento Pharmatech a 28 rpm.

Misturaram-se então os grânulos secos peneirados com 3 % de estearato de magnésio num Equipamento Pharmatech a 28 rpm.

#### Exemplo 3B

Moeu-se produto em bruto, eritritol ((Cargill Zerose™ 16952) num turbo moinho Bauermeister UTL com um peneiro de 1 mm e obteve-se um pó com um diâmetro médio em volume de 20 µm.

Misturaram-se 250 g do eritritol em pó moído em seco com 250 g de paracetamol (finos) num Misturador de Elevada Tensão de Corte (Pro-C-ept - Mi-Pro, Cortador: 3.000 rpm e Impulsor: 1.200 rpm) durante 60 segundos.

Adicionaram-se em gotículas 74,42 g de sorbitol líquido (a 70 % de substância seca) (Cargill C\*PharmSorbi-

dex NC 16205) a 9,5 g/minuto). Terminada a adição do sorbitol líquido, continuou-se a agitação durante mais 60 segundos.

Secaram-se os grânulos húmidos peneirados em leito fluidizado (Aeromatic-Fielder GEA - Strea-1) durante 30 minutos a uma temperatura de 70°C.

Peneiraram-se os grânulos secos no granulador (Erweka (FGS + AR400E) sobre um peneiro de 0,500 mm durante 5 a 10 minutos a 100 rpm.

Misturaram-se então os grânulos secos peneirados com 3 % de estearato de magnésio num Equipamento Pharmatech a 28 rpm.

Misturaram-se então os grânulos secos peneirados com 3 % de estearato de magnésio num Equipamento Pharmatech a 28 rpm.

#### Exemplo 4A

Comprimiu-se então o produto granulado obtido no exemplo 3A numa máquina de fabricar comprimidos (Korsch - PH100) a forças de compressão variando entre 10 kN e 30 kN, obtendo-se uma resistência à tensão de 1,8 N/mm<sup>2</sup> a uma força de compressão de 20 kN.

Os comprimidos tinham uma superfície de 2 cm<sup>2</sup>, o

diâmetro do comprimido era de 16 mm e a massa era de 1090 mg.

Exemplo 4B

Comprimiu-se então o produto granulado obtido no exemplo 3B numa máquina de fabricar comprimidos (Korsch - PH100) a forças de compressão variando entre 10 kN e 30 kN, obtendo-se uma resistência à tensão de 2,7 N/mm<sup>2</sup> a uma força de compressão de 20 kN.

Os comprimidos tinham uma superfície de 1 cm<sup>2</sup>, o diâmetro do comprimido era de 11,3 mm e a massa era de 350 mg.

Lisboa, 16 de Fevereiro de 2012

### REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição compressível constituída por eritritol apresentando uma área superficial específica maior do que 0.25 m<sup>2</sup>/g, preferivelmente maior do que 0,3 m<sup>2</sup>/g, mais preferivelmente maior do que 0,4 m<sup>2</sup>/g, e por um aglomerante seleccionado de entre o conjunto constituído por amido previamente gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetilcelulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte, e misturas destes, **caracterizada por** a composição ser granulada.

2. Uma composição compressível consoante a reivindicação 1, **caracterizada por** o eritritol apresentar um diâmetro médio em volume menor do que 100 µm, preferivelmente menor do que 50 µm, mais preferivelmente menor do que 40 µm.

3. Uma composição consoante a reivindicação 1 ou a 2, **caracterizada por** o eritritol e o sorbitol estarem presentes numa razão de entre 50 % para 50 % e 90 % para 10 %, em peso seco.

4. Uma composição consoante qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada por** apresentar uma absorção de humidade inferior a 3 %, preferivelmente menor do que 2,7 %, a uma humidade relativa de 65%, a 25°C.

5. Um comprimido mastigável que inclua uma composição consoante qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

6. Um comprimido consoante a reivindicação 5, **caracterizado por** apresentar uma friabilidade de entre 0,3 e 0,7 %, sob uma força de compressão de entre 5 e 30 kN, preferivelmente de entre 0,3 e 0,5 %.

7. Um comprimido consoante a reivindicação 6, **caracterizado por** apresentar uma resistência a uma tensão de 20 kN, de pelo menos 2,5 N/mm<sup>2</sup>, preferivelmente pelo menos 2,8 N/mm<sup>2</sup>, mais preferivelmente pelo menos 3,3 N/mm<sup>2</sup>.

8. Um processo para se preparar uma composição compressível consoante uma qualquer das reivindicações 1 a 4:

a) partir-se de eritritol com uma área superficial específica maior do que 0,25 m<sup>2</sup>/g, preferivelmente maior do que 0,3 m<sup>2</sup>/g, mais preferivelmente maior do que 0,4 m<sup>2</sup>/g,

b) adicionar-se o aglomerante seleccionado de entre o conjunto constituído por amido previamente gelatinizado, celulose microcristalina,

carboximetilcelulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte, e misturas destes,

c) granular-se,

d) opcionalmente peneirar-se em húmido o produto granulado,

e) secar-se o produto granulado,

f) opcionalmente peneirar-se o produto granulado.

9. Um processo para se preparar um comprimido consoante qualquer uma das reivindicações 5 a 7:

a) Partir-se do produto granulado consoante a reivindicação 8,

b) Misturar-se com um lubrificante,

c) fabricarem-se comprimidos sob uma força de compressão de entre 5 e 30 kN.

10. Um processo de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado por** se adicionar um ingrediente activo no passo a) e/ou no b).

11. Utilização de um comprimido mastigável consoante qualquer uma das reivindicações 5 a 7 em aplicações alimentares, de alimentos para animais, farmacêuticas e cosméticas.

Lisboa, 16 de Fevereiro de 2012

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- \* EP 0497439 A
- \* EP 0526804 A
- \* EP 0896528 A
- \* EP 0922484 A
- \* EP 0913148 A
- \* WO 2009016133 A