



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0919183-6 B1**



**(22) Data do Depósito: 28/07/2009**

**(45) Data de Concessão: 05/05/2020**

---

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO COMPRIMÍVEL DE ERITRITOL, PROCESSO E USO DO MESMO

**(51) Int.Cl.:** A01N 25/08; A23L 27/30; A23P 10/28; A61K 8/02; A61K 8/34; (...).

**(52) CPC:** A01N 25/08; A23L 27/34; A23P 10/28; A61K 8/0216; A61K 8/0225; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 04/09/2008 EP 08 015598.9.

**(73) Titular(es):** CARGILL, INCORPORATED.

**(72) Inventor(es):** CATHERINE PATRICIA L. BOGHMANS; LIESBETH MARIA FERNANDE MEEUS.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2009005460 de 28/07/2009

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/025796 de 11/03/2010

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 03/03/2011

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÃO COMPRIMÍVEL DE ERITRITOL, PROCESSO E USO DO MESMO A presente invenção refere-se ao eritritol que possui uma área de superfície específica maior que 0,25 m<sup>2</sup>/g, preferencialmente maior que 0,3 m<sup>2</sup>/g, e é granulado junto com um selecionado do grupo que consiste em amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetil celulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte e misturas dos mesmos. Os comprimidos são preparados e o processo correspondente é descrito.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO COMPRIMÍVEL DE ERITRITOL, PROCESSO E USO DO MESMO**".

Campo técnico

[0001] A presente invenção refere-se à preparação de uma composição que contém eritritol adequada para a produção de comprimidos.

Antecedentes da invenção

[0002] Com o presente interesse no uso de produtos isentos de açúcares e/ou de baixa caloria, os comprimidos para aplicações farmacêuticas, de confeitaria ou alimentícias são principalmente produzidos com alcoóis de açúcares, tais como xilitol, maltitol, sorbitol, manitol e eritritol.

[0003] A dose do comprimido não contém apenas o fármaco ou um reagente, também contém outros ingredientes que atuam como recheios, tal como lactose ou fosfatos; agentes lubrificantes, tal como talco, ácido esteárico ou parafina e agentes de desintegração, tal como carboximetil-celulose ou amido. Para as finalidades de confeitaria os comprimidos incluem aromas e corantes em baixa concentração.

[0004] A compressão direta de eritritol seco por spray foi descrita na patente Europeia EP 0 497 439. Os comprimidos são sempre preparados com maltodextrina com agente de aglutinação.

[0005] O pedido de patente europeia EP 0 528 604 descreve o sorbitol e o xilitol co-cristalizados e comprimidos produzidos partindo dos mesmos.

[0006] A EP 0 896 528 refere-se a uma composição de poliol com alta concentração de um poliol não higroscópico obtido por secagem por spray ou granulação em leito fluidizado.

[0007] A EP 0 922 464 refere-se a um processo para a preparação de materiais moldados por compressão que podem ser rapidamente

desintegrados com base no eritritol. Um comprimido é obtido através da moldagem por compressão direta. O material moldado por compressão que pode ser rapidamente desintegrado obtido dessa maneira é dotado de excelentes propriedades de desintegração e de dissolução quando colocado na cavidade oral ou em água.

[0008] A EP 0 913 148 refere-se a um processo para a preparação de uma composição que contém eritritol adequada para uso como um excipiente para a produção de comprimidos. A composição adequada foi preparada através da co-cristalização de eritritol e um segundo poliol tal como sorbitol. O eritritol foi utilizado como tal e misturado com sorbitol antes da co-cristalização. Após a co-cristalização, o produto foi triturado e transformado em comprimido. O processo não envolve uma etapa de granulação.

[0009] Há um interesse adicional para a utilização de eritritol com maior área de superfície específica como um excipiente nos comprimidos.

#### Sumário da invenção

[00010] A presente invenção refere-se a uma composição que pode ser comprimida que consiste em eritritol possuindo uma área de superfície específica maior que  $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$ , preferencialmente maior que  $0,3 \text{ m}^2/\text{g}$ , mais preferencialmente maior que  $0,4 \text{ m}^2/\text{g}$  e um agente de aglutinação selecionado do grupo que consiste em amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetil celulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte e misturas dos mesmos e caracterizada pelo fato de que a composição é granulada.

[00011] Refere-se ainda a um comprimido mastigável que compreende a composição que pode ser comprimida descrita anteriormente.

[00012] Além disso, refere-se a um processo para a preparação da composição que pode ser comprimida da presente invenção e é compreendido das etapas a seguir:

a) utilização de eritritol que possui uma área de superfície específica maior que  $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$ , preferencialmente maior que  $0,3 \text{ m}^2/\text{g}$ , mais preferencialmente maior que  $0,4 \text{ m}^2/\text{g}$ ,

b) adição do agente de aglutinação selecionado do grupo que consiste em amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetil celulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte e misturas dos mesmos,

c) granulação,

d) opcionalmente a peneiração úmida do produto granulado,

e) secagem do produto granulado,

f) opcionalmente peneiração do produto granulado.

[00013] Descreve ainda um processo para a preparação do comprimido de acordo com a presente invenção e compreende as etapas a seguir:

a) Utilizar o produto granulado preparado de acordo com a presente invenção

b) Mistura com um lubrificante,

c) Produção de comprimidos em forças de compressão de 5 até 30 kN.

[00014] Finalmente refere-se ao uso de comprimido em aplicações alimentícias, de produtos alimentícios, farmacêuticas e cosméticas.

#### Descrição detalhada da invenção

[00015] A presente invenção refere-se a uma composição que pode ser comprimida que consiste em eritritol que possui uma área de superfície específica maior que  $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$ , preferencialmente maior que  $0,3 \text{ m}^2/\text{g}$ , mais preferencialmente maior que  $0,4 \text{ m}^2/\text{g}$  e um agente de aglutinação selecionado do grupo que consiste em amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetil celulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte e misturas dos mesmos e caracterizada pelo fato de que a composição é granulada.

[00016] O eritritol é um tetri-itol que pode ser obtido através de processos químicos, preferencialmente sem ser hidrogenação de carboidratos e/ou processos microbianos ou fermentação, preferencialmente fermentação. Qualquer eritritol é adequado contanto que sua área de superfície específica seja maior que 0,25 m<sup>2</sup>/g. Sem qualquer limitação, uma fonte adequada de eritritol que possui uma área de superfície específica maior que 0,25 m<sup>2</sup>/g, é um eritritol micronizado preparado como descrito na WO2009016133 ou eritritol turbotriturado e similares ou um grau fino de eritritol contanto que sua área de superfície específica seja maior que 0,25 m<sup>2</sup>/g.

[00017] A área de superfície específica é medida com o método BET.

[00018] De forma surpreendente foi observado que a área de superfície específica possui um efeito positivo sobre a granulação subsequente, mesmo com um agente de aglutinação na forma líquida. Quanto maior a área de superfície específica a granulação é melhor realizada. A granulação é um processo em que partículas de pó primárias são produzidas para formar entidades maiores chamadas de grânulos. A granulação permite a prevenção da segregação dos constituintes da mistura de pó, para aprimorar as propriedades de escoamento da mistura de pó e para aprimorar as características de compactação da mistura de pó.

[00019] Os métodos de granulação podem ser divididos em dois tipos básicos, a saber, métodos úmidos, que utilizam um líquido no processo e métodos secos em que não é utilizado líquido. A granulação úmida é mais frequentemente utilizada e envolve muitas etapas, incluindo: aglomeração (granulação) das partículas de pó primárias secas de ingredientes ativos e excipientes na presença de um fluido de granulação após a agitação utilizando misturadores de baixo cisalhamento ou de alto cisalhamento ou leitos fluidizados, peneiração

úmida (separação úmida) para remover grumos maiores, secagem do produto granulado e trituração ou peneiração (separação) do produto granulado para atingir um produto granulado que possui a distribuição de tamanhos de grânulos desejada. A granulação obtida pode ser subsequentemente transformada em comprimidos.

[00020] Além disso, o eritritol possui um diâmetro médio em volume, referência a Ph.Eur.VI, menor que 100 µm, preferencialmente menor que 50 µm, mais preferencialmente menor que 40 µm. Os agentes de aglutinação tal como amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetil celulose, maltose ou misturas dos mesmos são adicionados na forma seca, enquanto que o agente de aglutinação tal como sorbitol é adicionado na forma líquida. Os agentes de aglutinação tal como maltitol, isomalte, xilitol ou misturas dos mesmos, podem ser adicionados na forma seca ou líquida. O agente de aglutinação preferido é sorbitol líquido em uma concentração de matéria seca de pelo menos 50%, preferencialmente 60%, mais preferencialmente pelo menos 70%.

[00021] A proporção de eritritol em relação ao agente de aglutinação é 50% para 50%, preferencialmente 70% para 30% até 90% para 10% em peso seco. Preferencialmente, com sorbitol líquido como agente de aglutinação, a proporção de eritritol e sorbitol é de 50% para 50%, preferencialmente 70% para 30% até 90% para 10% em peso seco.

[00022] A composição é adicionalmente caracterizada pelo fato de que possui um acúmulo de umidade abaixo de 3%, preferencialmente abaixo de 2,7% em 65% de umidade relativa, a 25°C.

[00023] Além disso, a presente invenção refere-se ao uso em aplicações alimentícias, aplicações de produtos alimentícios, farmacêuticas, cosméticas, de detergentes, de produtos fertilizantes ou agroquímicos. Na verdade, sem ser limitante, a composição que pode ser

comprimida da presente invenção pode ser utilizada em produtos alimentícios, alimentação de animais, alimento saudável, produtos dietéticos, medicina veterinária, com agente para banho, em produtos agroquímicos, com fertilizante, com grânulos de plantas, com sementes de plantas ou grãos de sementes e qualquer outro produto que será ingerido por seres humanos e/ou animais ou qualquer outro produto que pode se beneficiar das propriedades aprimoradas da composição que pode ser comprimida da presente invenção. A composição que pode ser comprimida da presente invenção pode ser utilizada como carreador para aditivos baseados em enzimas ou micro-organismos, tabletes de detergente, vitaminas, aromas, perfumes, ácidos, adoçantes ou vários ingredientes ativos com aplicações medicinais ou não medicinais. Eventualmente podem ser aplicadas misturas de aditivos.

[00024] Refere-se ainda a um comprimido mastigável que compreende a composição que pode ser comprimida descrita anteriormente. O termo "comprimido", como utilizado aqui, inclui qualquer comprimido, em particular comprimidos em qualquer forma, formato e de qualquer propriedade física, química ou sensorial e comprimidos para qualquer rota de administração, indicação e aplicação. Os comprimidos produzidos de acordo com a invenção são comprimidos mastigáveis. Um comprimido mastigável de acordo com a presente invenção é um comprimido macio em que a mastigação ajuda a romper as partículas do comprimido e liberar o ingrediente ativo, sabor, aroma ou similar, na boca antes da deglutição. Uma forma de dosagem de comprimido mastigável pode ser uma pílula macia, um comprimido, uma goma e mais recentemente "tabletes de mascar". A dureza e a friabilidade do comprimido são propriedades altamente importantes de um comprimido mastigável que compreende ingrediente(s) ativo(s) e que possui propriedades de mastigação desejáveis.

[00025] Os ditos comprimidos podem ser aplicados em aplicações

alimentícias, de alimentos, cosméticas, de detergentes e/ou farmacêuticas. O comprimido mastigável é significativamente diferente de um comprimido que pode ser rapidamente desintegrado na cavidade oral ou em água e serve para uma finalidade diferente.

[00026] Como um agente lubrificante na produção de comprimidos, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, ésteres de ácidos graxos de sacarose e/ou talco e similares podem ser adicionados de acordo com as necessidades. Além disso, agentes tensoativos tais como lauril sulfato de sódio, propileno glicol, dodecanossulfonato de sódio, oleato sulfonato de sódio e laurato de sódio misturados com estearatos e talco, estearil fumarato de sódio, ésteres de ácidos graxos de sacarose e similares podem ser adicionados de acordo com as necessidades.

[00027] Os comprimidos obtidos dessa maneira possuem uma friabilidade de 0,3 até 0,7%, em uma força de compressão de 5 até 30 kN, preferencialmente de 0,3 até 0,5%, de acordo com Ph. Eur. VI. Preferencialmente estes comprimidos possuem 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 1090 mg.

[00028] A resistência à tração destes comprimidos pode ser expressa em função da força de compressão. A resistência à tração entre 1,5 e 3,10 N/mm<sup>2</sup>, ainda de até 3,60 N/mm<sup>2</sup> pode ser obtida em uma força de compressão de 5 até 30 kN. A resistência à tração em 20 kN é de pelo menos 2,5 N/mm<sup>2</sup>, preferencialmente pelo menos 2,8 N/mm<sup>2</sup>, mais preferencialmente 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>, mais preferencialmente pelo menos 3,5 N/mm<sup>2</sup>. Os comprimidos possuem uma dureza de pelo menos 110 N, preferencialmente pelo menos 130 N, mais preferencialmente pelo menos 145 N em uma força de compressão de 15 kN. Preferencialmente os comprimidos possuem uma super-

fície 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 1090 mg.

[00029] Os comprimidos mastigáveis da presente invenção possuem uma friabilidade de 0,3 até 0,7%, em uma força de compressão de 5 até 30 kN e uma resistência à tração entre 1,5 e 3,10 N/mm<sup>2</sup>, ainda até 3,60 N/mm<sup>2</sup> pode ser obtida em uma força de compressão de 5 até 30 kN.

[00030] Além disso, refere-se a um processo para a preparação da composição que pode ser comprimida da presente invenção e este compreende as etapas a seguir:

a) utilização de eritritol que possui uma área de superfície específica maior que 0,25 m<sup>2</sup>/g, preferencialmente maior que 0,3 m<sup>2</sup>/g, mais preferencialmente maior que 0,4 m<sup>2</sup>/g,

b) adição do agente de aglutinação selecionado do grupo que consiste em amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetil celulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte e misturas dos mesmos,

c) granulação,

d) opcionalmente a peneiração úmida do produto granulado,

e) secagem do produto granulado,

f) opcionalmente peneiração do produto granulado.

[00031] No processo, preferencialmente eritritol possui ainda um diâmetro médio em volume menor que 100 µm, preferencialmente menor que 50 µm, mais preferencialmente menor que 40 µm. Quando é iniciada com material mais grosseiro, uma etapa de trituração, preferencialmente turbotrituração, é incluída no processo com a finalidade de obter um diâmetro médio em volume menor que 100 µm, preferencialmente menor que 50 µm, mais preferencialmente menor que 40 µm. O produto obtido dessa maneira possui uma área de superfície específica maior que 0,25 m<sup>2</sup>/g, preferencialmente maior que 0,3 m<sup>2</sup>/g,

mais preferencialmente maior que 0,4 m<sup>2</sup>/g e mostra possuir um efeito positivo sobre a granulação subsequente.

[00032] Os agentes de aglutinação tal como amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetil celulose, maltose ou misturas dos mesmos são adicionados na forma seca, enquanto que o agente de aglutinação tal como sorbitol é adicionado na forma líquida. Os agentes de aglutinação tal como maltitol, isomalte, xilitol ou misturas dos mesmos, podem ser adicionados na forma seca ou líquida. Preferencialmente o agente de aglutinação é sorbitol líquido e é adicionado em uma concentração de substância seca de pelo menos 50%, preferencialmente pelo menos 60%, mais preferencialmente pelo menos 70%. Dependendo do diâmetro médio em volume e do conteúdo de umidade da mistura, o produto é peneirado e/ou seco.

[00033] Os grânulos formados na etapa c) do presente processo são opcionalmente comprimidos através de uma peneira de um tamanho predeterminado. Preferencialmente uma máquina de separação é aplicada para esta peneiração. Ao mesmo tempo ou depois disso o produto é seco.

[00034] Qualquer tipo de secadora pode ser aplicado para a secagem dos grânulos, mas preferencialmente um leito fluidizado é aplicado para esta finalidade. O produto suficientemente seco é granulado em um granulador típico.

[00035] Descreve ainda um processo para a preparação do comprimido de acordo com a presente invenção e compreende as etapas a seguir:

- a) Utilização do produto granulado preparado de acordo com a presente invenção,
- b) Mistura com um lubrificante,
- c) Produção de comprimidos em forças de compressão de 5 até 30 kN.

[00036] O produto granulado (= composição que pode ser comprimida) é adicionalmente misturado com um lubrificante adequado, preferencialmente estearato de magnésio e comprimido em uma máquina de produção de comprimidos.

[00037] Finalmente refere-se ao uso de comprimido em aplicações alimentícias, de produtos alimentícios, farmacêuticas e cosméticas.

[00038] Se os comprimidos forem preparados para aplicações alimentícias (confeitaria) então em geral até aproximadamente 99% (p/p) consistem em composição que contém eritritol que pode ser comprimida e aroma, corante, sabor e um agente lubrificante, são adicionados. Se os comprimidos forem preparados para aplicações farmacêuticas um ingrediente ativo tal como um fármaco é adicionado e recheios, agentes lubrificantes ou agentes de desintegração são adicionados se desejado.

[00039] A invenção será aqui abaixo ilustrada na forma de uma série de exemplos não limitantes.

#### Exemplos

Métodos para a avaliação de propriedades de grânulo e de comprimido

[00040] Os grânulos foram caracterizados por seu diâmetro médio em volume (distribuição de tamanhos).

[00041] Foi empregado o método de medida a seguir.

[00042] Distribuição de tamanhos. A distribuição de tamanhos foi determinada de acordo com o método de Teste da Farmacopeia Europeia VI (European Pharmacopoeia VI Test) 2.9.31 utilizando um medidor de tamanho de partícula com luz a laser, tipo Helos KF – Rodos T4.1, da Sympatec GmbH (Alemanha). O tamanho de partícula foi analisado por difração com luz a laser.

[00043] Os comprimidos foram caracterizados por sua dureza e friabilidade. Para cada força de compressão, foram analisados 10 com-

primidos em relação à dureza e 19 comprimidos em relação à friabilidade e foram calculados valores médios. Foram empregados os métodos de medida a seguir.

[00044] Dureza. A dureza, isto é, a força de compressão diametral, foi determinada de acordo com o método de Teste da Farmacopeia Europeia VI (European Pharmacopoeia VI Test) 2.9.8. Resistência à trituração dos comprimidos através da utilização de um testador de dureza farmacêutica convencional (testador de dureza modelo Multicheck V, disponível na Erweka GmbH (Alemanha)). Com a finalidade de comparar os valores ao longo dos comprimidos de tamanhos diferentes, a força de rompimento foi normalizada em relação à área do rompimento. O valor normalizado, expresso como  $N/mm^2$ , é referido aqui como a resistência à tração ( $T_s$ ) e é calculado como a seguir:

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

em que H é a dureza, T a espessura e D o diâmetro do comprimido. Para cada força de compressão, foram analisados 10 comprimidos em relação à dureza (H), à espessura (T) e ao diâmetro (D).

[00045] Friabilidade. As medidas de friabilidade foram determinadas de acordo com o método de Teste da Farmacopeia Europeia VI (European Pharmacopoeia VI Test) 2.9.7. Friabilidade de comprimidos não revestidos.

#### Exemplo 1A

[00046] O produto de eritritol grosseiro (Cargill C\*PharmEridex 16956) foi triturado em um triturador turbo Bauermeister UTL em uma peneira de 1 mm e foi obtido um pó com um diâmetro médio em volume de 30  $\mu m$ . O diâmetro médio em volume foi determinado com difração a laser. O eritritol tinha uma área de superfície específica de 0,40  $m^2/g$ .

[00047] 500 g do pó de eritritol triturado foram misturados a seco

em uma Misturadora de Alto Cisalhamento (Pro-C-ept - Mi-Pro, Chopper: 3000 rpm e Impeller: 1200 rpm) durante 60 segundos.

[00048] 79,17 g de sorbitol líquido (a 70% de substância seca) (Cargill C\*PharmSorbidex NC 16205) foram adicionados em gotículas a 9,5 g/min). Após a adição do sorbitol líquido, a mistura da mistura foi continuada durante 60 segundos.

[00049] O pó granuloso sofreu separação úmida manualmente através de uma peneira de 2 mm.

[00050] Os grânulos peneirados de forma úmida foram secos no leito fluidizado (Aeromatic-Fielder GEA – Strea-1) durante 30 minutos a uma temperatura de 70°C.

[00051] Os grânulos secos foram separados no granulador (Erweka (FGS + AR400E) através de uma peneira de 0,500 mm durante 5 até 10 minutos a 100 revoluções por minuto.

[00052] Os grânulos peneirados secos foram então misturados com 3% de estearato de magnésio em um Pharmatech Equipment a 28 rpm.

#### Exemplo 1B

[00053] O produto de eritritol grosseiro (Cargill Zerose™ 16952) foi triturado em um triturador turbo Bauermeister UTL em uma peneira de 1 mm e foi obtido um pó com um diâmetro médio em volume de 20 µm. O diâmetro médio em volume foi determinado com difração a laser. O eritritol tinha uma área de superfície específica de 0,45 m<sup>2</sup>/g.

[00054] 500 g do pó de eritritol triturado foram misturados a seco em uma Misturadora de Alto Cisalhamento (Pro-C-ept - Mi-Pro, Chopper: 3000 rpm e Impeller: 1200 rpm) durante 60 segundos.

[00055] 79,17 g de sorbitol líquido (a 70% de substância seca) (Cargill C\*PharmSorbidex NC 16205) foram adicionados em gotículas a 9,5 g/min). Após a adição do sorbitol líquido, a mistura da mistura foi continuada durante 60 segundos.

[00056] O pó granuloso sofreu separação úmida manualmente

através de uma peneira de 2 mm.

[00057] Os grânulos peneirados de forma úmida foram secos no leito fluidizado (Aeromatic-Fielder GEA – Strea-1) durante 30 minutos a uma temperatura de 70°C.

[00058] Os grânulos secos foram separados no granulador (Erweka (FGS + AR400E) através de uma peneira de 0,500 mm durante 5 até 10 minutos a 100 revoluções por minuto.

[00059] Os grânulos peneirados secos foram então misturados com 3% de estearato de magnésio em um Pharmatech Equipment a 28 rpm.

#### Exemplo 2A

[00060] O produto granulado obtido no exemplo 1A foi então comprimido em uma máquina de produção de comprimidos (Korsch - PH100) a forças de compressão variando de 5 kN até 30 kN.

[00061] Os comprimidos tinham uma superfície de 1 cm<sup>2</sup>, o diâmetro do comprimido era de 11,3 mm e o peso é de 350 mg.

[00062] Os comprimidos obtidos dessa maneira foram analisados como a seguir:

#### Comparação de friabilidade

Força de compressão (kN)	Produto do exemplo 2A%	Comparação com o produto do exemplo 1 na EP0913148%
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 de resistência à tração

Força de compressão (kN)	Produto do exemplo 2A (N/mm <sup>2</sup> )	Comparação com o produto do exemplo 1 na EP0913148 (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 dureza

Força de compressão (kN)	Produto do exemplo 2A (N)	Comparação com o produto do exemplo 1 na EP0913148 (N)
5	78	50
10	113	94
15	133	114
20	133	122
25	118	121
30	117	117

#### Exemplo 2B

[00063] O produto granulado obtido no exemplo 1B foi então comprimido em uma máquina de produção de comprimidos (Korsch - PH100) a forças de compressão variando de 5 kN até 30 kN.

[00064] Os comprimidos tinham uma superfície de 1 cm<sup>2</sup>, o diâmetro do comprimido era de 11,3 mm e o peso é de 350 mg.

[00065] Os comprimidos obtidos dessa maneira foram analisados como a seguir:

#### Comparação de friabilidade

Força de compressão (kN)	Produto do Exemplo 2B (%)	Comparação com o produto do exemplo 1 na EP0913148 (%)
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 tração

Força de compressão (kN)	Produto do Exemplo 2B (N/mm <sup>2</sup> )	Comparação com o produto do exemplo 1 na EP0913148 (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 na EP0913148 (N)
5	51	50
10	111	94
15	143	114
20	155	122
25	169	121
30	165	117

#### Exemplo 3A

[00066] O produto de eritritol grosseiro (Cargill C\*PharmEridex

16956) foi triturado um triturador turbo Bauermeister UTL em uma peneira de 1 mm e foi obtido um pó com um diâmetro médio em volume de 30 µm.

[00067] 250 g do pó de eritritol triturado foram misturados a seco com 250 g de paracetamol (puro) em uma Misturadora de Alto Cisalhamento (Pro-C-ept - Mi-Pro, Chopper: 3000 rpm e Impeller: 1200 rpm) durante 60 segundos.

[00068] 74,42 g de sorbitol líquido (a 70% de substância seca) (Cargill C\*PharmSorbidex NC 16205) foram adicionados em gotículas a 9,5 g/min). Após a adição do sorbitol líquido, a misturação da mistura foi continuada durante 60 segundos.

[00069] O pó granulado sofreu separação úmida manualmente através de uma peneira de 2 mm.

[00070] Os grânulos peneirados de forma úmida foram secos no leito fluidizado (Aeromatic-Fielder GEA – Strea-1) durante 30 minutos a uma temperatura de 70°C.

[00071] Os grânulos secos foram separados no granulador (Erweka (FGS + AR400E) através de uma peneira de 0,500 mm durante 5 até 10 minutos a 100 revoluções por minuto.

[00072] Os grânulos peneirados secos foram então misturados com 3% de estearato de magnésio em um Pharmatech Equipment a 28 rpm.

### Exemplo 3B

[00073] O produto de eritritol grosseiro (Cargill Zerose™ 16952) foi triturado em um triturador turbo Bauermeister UTL em uma peneira de 1 mm e foi obtido um pó com um diâmetro médio em volume de 20 µm.

[00074] 250 g do pó de eritritol triturado foram misturados a seco com 250 g de paracetamol (puro) em uma Misturadora de Alto Cisalhamento (Pro-C-ept - Mi-Pro, Chopper: 3000 rpm e Impeller: 1200 rpm) durante 60 segundos.

[00075] 74,42 g de sorbitol líquido (a 70% de substância seca) (Cargill C\*PharmSorbidex NC 16205) foram adicionados em gotículas a 9,5 g/min). Após a adição do sorbitol líquido, a misturação da mistura foi continuada durante 60 segundos.

[00076] O pó granulado sofreu separação úmida manualmente através de uma peneira de 2 mm.

[00077] Os grânulos peneirados de forma úmida foram secos no leito fluidizado (Aeromatic-Fielder GEA – Strea-1) durante 30 minutos a uma temperatura de 70°C.

[00078] Os grânulos secos foram separados no granulador (Erweka (FGS + AR400E) através de uma peneira de 0,500 mm durante 5 até 10 minutos a 100 revoluções por minuto.

[00079] Os grânulos peneirados secos foram então misturados com 3% de estearato de magnésio em um Pharmatech Equipment a 28 rpm.

#### Exemplo 4A

[00080] O produto granulado obtido no exemplo 3A foi então comprimido em uma máquina de produção de comprimidos (Korsch - PH100) a forças de compressão variando de 10 kN até 30 kN e forneceu uma resistência à tração de 1,8 N/mm<sup>2</sup> à força de compressão de 20 kN.

[00081] Os comprimidos tinham uma superfície de 2 cm<sup>2</sup>, o diâmetro do comprimido era de 16 mm e o peso é de 1090 mg.

#### Exemplo 4B

[00082] O produto granulado obtido no exemplo 3B foi então comprimido em uma máquina de produção de comprimidos (Korsch - PH100) a forças de compressão variando de 10 kN até 30 kN e forneceu uma resistência à tração de 2,7 N/mm<sup>2</sup> à força de compressão de 20 kN.

[00083] Os comprimidos tinham uma superfície de 1 cm<sup>2</sup>, o diâmetro do comprimido era de 11,3 mm e o peso é de 350 mg.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição comprimível que consiste em eritritol que possui uma área de superfície específica maior que  $0,25 \text{ m}^2/\text{g}$ , preferencialmente maior que  $0,3 \text{ m}^2/\text{g}$ , mais preferencialmente maior que  $0,4 \text{ m}^2/\text{g}$  e um agente de aglutinação selecionado do grupo que consiste em amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetil celulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte e misturas dos mesmos, caracterizada pelo fato de que a composição é granulada.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o eritritol possui um diâmetro médio em volume menor que  $100 \mu\text{m}$ , preferencialmente menor que  $50 \mu\text{m}$ , mais preferencialmente menor que  $40 \mu\text{m}$ .

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o eritritol e o sorbitol estão presentes em uma proporção de 50% para 50% até 90% para 10% em peso seco.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que possui um acúmulo de umidade abaixo de 3%, preferencialmente abaixo de 2,7% a 65% de umidade relativa, a  $25^\circ\text{C}$ .

5. Comprimido mastigável que compreende uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

6. Comprimido de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que possui uma friabilidade de 0,3 até 0,7%, em uma força de compressão de 5 até 30 kN, preferencialmente de 0,3 até 0,5%.

7. Comprimido de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que possui uma resistência à tração a 20 kN de pelo menos  $2,5 \text{ N}/\text{mm}^2$ , preferencialmente pelo menos  $2,8 \text{ N}/\text{mm}^2$ , mais preferencialmente pelo menos  $3,3 \text{ N}/\text{mm}^2$ .

8. Processo para a preparação de uma composição com-

primível como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4:

a) utilizando eritritol que possui uma área de superfície específica maior que 0,25 m<sup>2</sup>/g, preferencialmente maior que 0,3 m<sup>2</sup>/g, mais preferencialmente maior que 0,4 m<sup>2</sup>/g,

b) adicionando o agente de aglutinação selecionado do grupo que consiste em amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, carboximetil celulose, maltose, sorbitol, maltitol, xilitol, isomalte e misturas dos mesmos,

c) granulando,

d) opcionalmente peneirando de forma úmida o produto granulado,

e) secando o produto granulado,

f) opcionalmente peneirando o produto granulado.

9. Processo para a preparação de uma comprimido como definido em qualquer uma das reivindicações 5 a 7:

a) Utilizando o produto granulado do processo de acordo com a reivindicação 8,

b) Misturando com um lubrificante,

c) Produzindo comprimidos em forças de compressão de 5 até 30 kN.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que um ingrediente ativo é adicionado na etapa a) e/ou b).

11. Uso de comprimido mastigável como definido em qualquer uma das reivindicações 5 a 7 em aplicações alimentícias, de produtos alimentícios, farmacêuticas e cosméticas.