



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0708880-9 A2**

(22) Data de Depósito: 14/03/2007  
(43) Data da Publicação: 14/06/2011  
(RPI 2110)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/454 2006.01  
A61K 9/20 2006.01

(54) Título: **COMPRIMIDOS DE DOMPERIDONA ORODISPESÍVEIS**

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2006 FR 06 02253

(73) Titular(es): Pierre Fabre Medicament

(72) Inventor(es): Didier Berthoumieu, Jean-François

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007052388 de 14/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/104771 de 20/09/2007

(57) Resumo: COMPRIMIDOS DE DOMPERIDONA ORODISPERSÍVEIS. A presente invenção refere-se a um comprimido orodispersível compreendido de, em peso: um máximo de 15% de uma substância terapeuticamente ativa, de dose baixa; de a partir de 55% a 70% de manitol de um tamanho de partícula entre 30 µm e 300 µm; pelo menos 2% de maltodextrina; de a partir de 3,5% a 8% de croscarmelose de sódio; de a partir de 10% a 20% de celulose microcristalina; de a partir de 0,5% a 1,5% de estearato de magnésio; e de a partir de 1 % a 5% de aromatizante(s) e adoçante(s).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPRIMIDOS DE DOMPERIDONA ORODISPERSÍVEIS**".

A presente invenção refere-se a uma nova composição sólida de uma substância terapeuticamente ativa, de baixa dose, na forma de um comprimido orodispersível que rapidamente se desintegra na cavidade oral enquanto tendo baixa friabilidade e dureza adequada, e que pode ser fabricado sob boas condições industriais.

Dentro da estrutura do presente pedido de patente, uma "substância terapeuticamente ativa, de dose baixa" significa uma substância ativa presente dentro de um comprimido em uma quantidade que é no máximo 15%, de preferência de a partir de 0,5% a 12%, em peso comparado com o peso total do comprimido. Dentre os ingredientes ativos mais particularmente direcionados pela presente invenção, domperidona, mequitazina, base de codeína e cloridrato de loperamida podem ser citados como exemplos ilustrativos. No entanto, a invenção não é limitada a esses ingredientes ativos específicos, mas se estende de preferência a todos os ingredientes terapêuticos geralmente administrados em doses baixas.

Em particular, domperidona é tradicionalmente administrada para aliviar sintomas de náusea e vômito dentre pacientes que, notavelmente devido a uma tendência com relação à regurgitação gástrica, têm particularmente dificuldade em engolir comprimidos sólidos tradicionais que, além disso, devem ser tomados com uma quantidade adicional de água. Este problema é particularmente agudo com bebês e idosos, que de preferência têm a opção de tomar suspensões orais de domperidona. No entanto, este modo de administração particular apresenta outros problemas, em particular com relação às dosagens que requerem o uso de seringas graduadas, que são sempre difíceis de usar, especialmente para administrar doses baixas de domperidona, por exemplo, dose unitária de 10 mg.

Composições orodispersíveis que se desintegram mais ou menos rapidamente na cavidade oral, mas que freqüentemente apresentam problemas significantes por causa de alta friabilidade e baixa dureza, são com certeza já conhecidas. Tais comprimidos requerem o uso de embala-

gem *blister* de alumínio que eficazmente protege os comprimidos durante armazenamento, mas que necessariamente faz com que o comprimido quebre durante sua remoção da embalagem *blister*. Ainda, outras dificuldades podem emergir durante a fabricação de tais comprimidos, em particular devido a problemas relacionados com o fluxo das misturas em pó usadas para formar grânulos mais ou menos esféricos. Na verdade, o último pode exibir variações grandes em formato e peso, notavelmente devido ao fenômeno de aglomeração que pode aparecer nos vários estágios de mistura de materiais em pó.

10 Após levar em consideração e variar um número muito grande de parâmetros durante o desenvolvimento do comprimido da invenção, tal como a natureza dos excipientes, a compatibilidade dos mesmos bem como condições de fabricação específicas, a requerente desenvolveu uma composição favorecida com todas as propriedades visadas e que, além disso, é fácil de produzir industrialmente. Por último, uma vantagem adicional se encontra no fato de que a presente invenção torna possível formular ingredientes ativos não-revestidos.

De acordo com a presente invenção, o comprimido orodispersível é compreendido de, em peso:

- 20 - um máximo de 15% de uma substância terapeuticamente ativa, de dose baixa;
- de a partir de 55% a 70% de manitol de um tamanho de partícula entre 30  $\mu\text{m}$  e 300  $\mu\text{m}$ ;
  - pelo menos 2% de maltodextrina;
  - 25 - de a partir de 3,5% a 8% de croscarmelose de sódio;
  - de a partir de 10% a 20% de celulose microcristalina;
  - de a partir de 0,5% a 1,5% de estearato de magnésio; e
  - de a partir de 1% a 5% de aromatizante(s) e adoçante(s).

De acordo com outra característica da presente invenção, o comprimido orodispersível é compreendido de, em peso:

- 30 - de a partir de 0,5% a 12% de uma substância terapeuticamente ativa, de dose baixa;

- de a partir de 55% a 70% de manitol de um tamanho de partícula entre 30  $\mu\text{m}$  e 300  $\mu\text{m}$ ;

- pelo menos 2% de maltodextrina;

- de a partir de 3,5% a 8% de croscarmelose de sódio;

5 - de a partir de 10% a 20% de celulose microcristalina;

- de a partir de 0,5% a 1,5% de estearato de magnésio; e

- de a partir de 1% a 5% de aromatizante(s) e adoçante(s).

De acordo com outra característica da presente invenção, o comprimido orodispersível é compreendido de, em peso:

10 - de a partir de 0,5% a 12% de uma substância terapeuticamente ativa, de dose baixa, selecionada dentre domperidona, mequitazina, base de codeína e cloridrato de loperamida;

- de a partir de 55% a 70% de manitol de um tamanho de partícula entre 30  $\mu\text{m}$  e 300  $\mu\text{m}$ ;

15 - pelo menos 2% de maltodextrina;

- de a partir de 3,5% a 8% de croscarmelose de sódio;

- de a partir de 10% a 20% de celulose microcristalina;

- de a partir de 0,5% a 1,5% de estearato de magnésio; e

- de a partir de 1% a 5% de aromatizante(s) e adoçante(s).

20 De acordo com outra característica da presente invenção, o comprimido orodispersível é compreendido de, em peso:

- de a partir de 0,5% a 12% de domperidona;

- de a partir de 55% a 70% de manitol de um tamanho de partícula entre 30  $\mu\text{m}$  e 300  $\mu\text{m}$ ;

25 - pelo menos 2% de maltodextrina;

- de a partir de 3,5% a 8% de croscarmelose de sódio;

- de a partir de 10% a 20% de celulose microcristalina;

- de a partir de 0,5% a 1,5% de estearato de magnésio; e

- de a partir de 1% a 5% de aromatizante(s) e adoçante(s).

30 Dentre o grande número de agentes de ligação *a priori* úteis nesses tipos de comprimidos orodispersíveis, cujo peso unitário total pode variar de a partir de 50 mg a 600 mg, a requerente escolheu usar maltodex-

trina, que, quando usada em uma proporção de 1% em peso, exibe problemas de clivagem durante formação de comprimido que desaparecem em valores maiores do que ou iguais a aproximadamente 2% em peso de maltodextrina comparado com o peso total do comprimido orodispersível.

5 De uma maneira vantajosa, a maltodextrina usada tem um valor equivalente de dextrose (DE) máximo de 15. Na prática, a maltodextrina usada terá vantajosamente um tamanho de partícula médio de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

10 Dentre os agentes de ligação *a priori* concebíveis para uso na produção de tais comprimidos, hidroxipropil metilcelulose, polividona K30, goma arábica e sacarose podem ser citadas. Dentre os agentes de ligação acima mencionados, nenhum tem um tempo de desintegração de menos do que 30 segundos com a exceção de sacarose, que, no entanto, deve ser rejeitada porque este agente de ligação, em adição a seu caráter cariogênico,  
15 co, é muito sensível à umidade ambiente.

Durante o desenvolvimento da formulação, foi também necessário escolher um agente de desagregamento. Dentre *a priori* os agentes de desagregamento concebíveis, amido de milho, crospovidona e croscarmelose de cálcio podem ser citados. Esses três agentes desagregamento, no  
20 entanto, não tornam possível atingir um tempo de desintegração adequado; amido de milho, ainda, leva a problemas de clivagem ou alta friabilidade significativa com os comprimidos obtidos. O agente de desagregamento que provou dar os melhores resultados foi croscarmelose de sódio. Seu uso em uma proporção de 3,5% a 8% em peso na verdade levou a tempos de desin-  
25 tegração satisfatórios. Então, usando croscarmelose em uma proporção de 7% em peso, foi observado que o comprimido desintegrou na cavidade oral após aproximadamente 20 segundos.

Dado que o comprimido orodispersível de acordo com a invenção é obtido após a formação de comprimido de uma combinação de uma  
30 fase interna necessariamente compreendida da substância terapeuticamente ativa, de baixa dose, manitol e maltodextrina, e uma fase externa com os excipientes adicionais do comprimido, provou ser desejável distribuir a cros-

carmelose de sódio parcialmente na fase interna e incorporar o restante na fase externa. Na prática, os melhores resultados com relação a tempo de desintegração foram obtidos distribuindo aproximadamente metade da quantidade total de croscarmelose de sódio na fase interna e aproximadamente

5 metade na fase externa do comprimido. Distribuindo a croscarmelose de sódio entre as fases interna e externa deste modo, um tempo de desintegração de aproximadamente 20 segundos é na verdade obtido, enquanto distribuições de peso entre duas fases de 25/75 ou 75/25 levaram a tempo de desintegração pelo menos duas vezes tão alto.

10 A escolha específica de diluente usado é também essencial para obtenção de boas propriedades de dureza e dispersibilidade. Os diluentes concebíveis *a priori* que foram testados incluem lactose, sorbitol e celulose microcristalina. Em proporções de incorporação padrão, todos os diluentes acima mencionados levam a tempos de desintegração que são muito altos,

15 exceto celulose, cuja desvantagem se relaciona com sua percepção gustativa indesejável. Ainda, se celulose microcristalina for usada em uma proporção muito grande, problemas de produção então surgem com máquinas de comprimido convencionais. Isto é porque apenas manitol foi considerado adequado como um diluente. O uso de manitol, com um tamanho de partícula

20 média preferencial de aproximadamente 160  $\mu\text{m}$ , em uma proporção variando entre aproximadamente 55% e 70% em peso do comprimido total, leva a boas propriedades mecânicas para o comprimido. Na verdade, foi determinado que através do uso do dito manitol nas ditas proporções todos os problemas de clivagem de comprimido e alta friabilidade foram evitados.

25 Notável entre excipientes para uso na fase externa está celulose microcristalina, que deve ser usada vantajosamente em uma proporção de 10% a 20% em peso. Na verdade, o uso de quantidades maiores do que aproximadamente 20% perturba as propriedades reológicas da mistura a ser formada em comprimido. Por outro lado, o uso de quantidades menores, em

30 particular quantidades menores do que 10%, leva a problemas de clivagem com o comprimido final.

De acordo com uma modalidade particularmente vantajosa da

presente invenção, o comprimido orodispersível tem a fórmula centesimal que segue:

	- domperidona	6%
	- manitol 60	65%
5	- maltodextrina	5%
	- croscarmelose de sódio	5%
	- celulose microcristalina	15%
	- acessulfame potássio	1%
	- aromatizante	1%
10	- glicirrizato de amônio	1%
	- estearato de magnésio	1%

A presente invenção refere-se também a um método para fabricação dos comprimidos orodispersíveis descritos acima. Um tal método é caracterizado pela implementação das etapas sucessivas que seguem:

- 15 a) mistura seca da substância terapeuticamente ativa, de dose baixa, manitol, maltodextrina e uma porção, de preferência aproximadamente metade, da croscarmelose de sódio;
- b) adição de água à mistura então obtida e composição;
- c) cominuição da massa úmida obtida na etapa b) usando um granulador
- 20 oscilante;
- d) secagem em leito fluido do grânulo obtido na etapa c);
- e) dimensionamento dos grânulos e uma porção da fase externa usando um granulador oscilante;
- f) adição de uma porção dos excipientes de fase externa parcialmente
- 25 ou totalmente durante a fase de secagem e/ou dimensionamento;
- g) mistura final de todos os materiais compreendendo a fórmula, e
- h) formação de comprimido dos ditos componentes.

Em particular, metade da croscarmelose de sódio é introduzida na fase interna e a outra metade é introduzida na fase externa.

- 30 De acordo com uma característica do método, etapa a) de mistura seca é realizada em um misturador do tipo barril ou lâmina.

De acordo com outra característica do método, a etapa b) con-

siste em adição de água purificada, seguida por composição.

De acordo com outra característica do método, a etapa c), cominuição usando um granulador oscilante, é realizada usando uma tela de 8 mm.

5 De acordo com outra característica do método, outra porção da fase externa é adicionada no final da etapa d) e antes da etapa e) de dimensionamento usando um granulador oscilante.

De acordo com outra característica do método, uma porção da fase externa é adicionada após a etapa e) de dimensionamento usando um  
10 granulador oscilante.

Por último, após a etapa de mistura final que leva a grânulos lubrificadas, o teor de umidade residual será monitorado e mantido em um valor de menos do que ou igual a 3%.

A presente invenção será descrita abaixo em mais detalhes através da especificação do processo de fabricação dos comprimidos de domperidona orodispersíveis de acordo com a invenção. Este método envolve várias etapas, conforme indicado nos exemplos.  
15

#### Exemplo 1 (comprimido de domperidona)

##### **Etapa 1:**

20 Em um misturador planetário ou de lâmina, introduzir os compostos que seguem:

- manitol 60
- domperidona
- maltodextrina
- 25 - croscarmelose de sódio (50% da quantidade total)

Misturar

##### **Etapa 2:**

Em um receptáculo de capacidade suficiente, introduzir:

- água purificada
  - 30 Lentamente verter a água purificada na mistura em movimento.
- Misturar até que uma massa adequada para granulação seja obtida.

**Etapa 3:**

Cominuir a massa úmida obtida na etapa 2 usando um granulador oscilante equipado com uma tela de 8 mm.

5 Coletar os grânulos cominuídos em um tanque de leito fluido tarado.

**Etapa 4:**

Secar os grânulos úmidos em um leito fluido até que o teor de umidade residual seja menos do que ou igual a 2%.

**Etapa 5:**

10 Dimensionar o seguinte usando um granulador oscilante equipado com uma tela de 1 mm;

- os grânulos secos
- aroma de menta
- acessulfame potássio
- 15 - glicirrizato de amônio
- estearato de magnésio vegetal

Recuperar todo o material em um recipiente e então incorporar:

- croscarmelose de sódio (50% da quantidade total)
- celulose microcristalina

**20 Etapa 6:**

Misturar a mistura final obtida na etapa 5 usando um misturador reversível.

**Etapa 7:**

25 Moldar em comprimidos os grânulos lubrificadas em uma prensa giratória "punch-and-die".

Avaliar as características técnicas que seguem:

- peso médio e uniformidade do peso
- espessura do comprimido
- friabilidade: <0,2%
- 30 - tempo de desintegração em água a 37° C: menos do que 1 minuto
- resistência de trituração: 20-30 N em média
- peso unitário: 170 mg

Tais comprimidos em conformidade com a presente invenção exibem:

- friabilidade de menos do que 0,2%;
  - tempo de desintegração em água a 37°C de menos do que 1 minuto;
- 5 - resistência de moagem de 20 a 30 Newtons.

Ao implementar um processo de fabricação de comprimido de domperidona orodispersível tal como acima descrito, comprimidos exibindo as propriedades de dureza desejadas podem ser também obtidos.

Exemplo 2: Comprimido contendo mequitazina

10 Exemplo 3: Comprimido contendo base de codeína

Exemplo 4: Comprimido contendo HCl de loperamida

	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo 4
	Mequitazina	Base de codeína	HCl de Loperamida
	10 mg	18,83 mg	2 mg
Manitol	110,2 mg	101,32 mg	118,2 mg
Maltodextrina	5,0 mg	4,4 mg	6,4 mg
Croscarmelose de sódio	12 mg	12 mg	12 mg
Celulose microcristalina	18,4 mg	21 mg	17 mg
Aroma de menta	4,5 mg	4,5 mg	4,5 mg
Acessulfame potássio	3 mg	3 mg	3 mg
Glicirizato de amônio	0,5 mg	0,5 mg	0,5 mg
Estearato de magnésio vegetal	1,4 mg	1,4 mg	1,4 mg
Água purificada	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Dureza média (N)	23 N	30 N	34 N
Tempo de desintegração médio (seg)	20 seg	30 seg	40 seg
Friabilidade (%) 100 voltas	0,14%	0,06%	0,05%

## REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido orodispersível compreendido de, em peso:
  - um máximo de 15% de uma substância terapeuticamente ativa, de dose baixa;
- 5
  - de a partir de 55% a 70% de manitol de um tamanho de partícula entre 30  $\mu\text{m}$  e 300  $\mu\text{m}$ ;
  - pelo menos 2% de maltodextrina;
  - de a partir de 3,5% a 8% de croscarmelose de sódio;
  - de a partir de 10% a 20% de celulose microcristalina;
- 10
  - de a partir de 0,5% a 1,5% de estearato de magnésio; e
  - de a partir de 1% a 5% de aromatizante(s) e adoçante(s).
2. Comprimido orodispersível de acordo com a reivindicação 1, em que o dito comprimido é compreendido de, em peso:
  - de a partir de 0,5% a 12% de uma substância terapeuticamente
- 15 ativa, de dose baixa;
  - de a partir de 55% a 70% de manitol de um tamanho de partícula entre 30  $\mu\text{m}$  e 300  $\mu\text{m}$ ;
  - pelo menos 2% de maltodextrina;
  - de a partir de 3,5% a 8% de croscarmelose de sódio;
- 20
  - de a partir de 10% a 20% de celulose microcristalina;
  - de a partir de 0,5% a 1,5% de estearato de magnésio; e
  - de a partir de 1% a 5% de aromatizante(s) e adoçante(s).
3. Comprimido orodispersível de acordo com uma das reivindicações 1 a 2, em que o dito comprimido é compreendido de, em peso:
- 25
  - de a partir de 0,5% a 12% de uma substância terapeuticamente ativa, de dose baixa, selecionada dentre domperidona, mequitazina, base de codeína e cloridrato de loperamida;
  - de a partir de 55% a 70% de manitol de um tamanho de partícula entre 30  $\mu\text{m}$  e 300  $\mu\text{m}$ ;
- 30
  - pelo menos 2% de maltodextrina;
  - de a partir de 3,5% a 8% de croscarmelose de sódio;
  - de a partir de 10% a 20% de celulose microcristalina;

- de a partir de 0,5% a 1,5% de estearato de magnésio; e
- de a partir de 1% a 5% de aromatizante(s) e adoçante(s).

4. Comprimido orodispersível de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, onde o dito comprimido é compreendido de, em peso:

- 5
- de a partir de 0,5% a 12% de domperidona;
  - de a partir de 55% a 70% de manitol de um tamanho de partícula entre 30  $\mu\text{m}$  e 300  $\mu\text{m}$ ;
  - pelo menos 2% de maltodextrina;
  - de a partir de 3,5% a 8% de croscarmelose de sódio;
- 10
- de a partir de 10% a 20% de celulose microcristalina;
  - de a partir de 0,5% a 1,5% de estearato de magnésio; e
  - de a partir de 1% a 5% de aromatizante(s) e adoçante(s).

5. Comprimido orodispersível de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, em que ele é provido como uma combinação de uma fase interna contendo domperidona, manitol, maltodextrina e uma porção inicial de croscarmelose de sódio, e uma fase externa contendo uma segunda porção de croscarmelose de sódio, celulose microcristalina, estearato de magnésio bem como aromatizantes e adoçantes.

15

6. Comprimido orodispersível de acordo com a reivindicação 5, em que aproximadamente metade da quantidade total de croscarmelose de sódio é distribuída na fase interna e aproximadamente metade é distribuída na fase externa do comprimido.

20

7. Comprimido orodispersível de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, em que a maltodextrina tem um valor equivalente de dextrose (DE) máximo de 15.

25

8. Comprimido orodispersível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que a maltodextrina tem um tamanho de partícula médio de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

9. Comprimido orodispersível de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 8, em que a fase interna do comprimido consiste em grânulos secos tendo um teor de umidade residual de menos do que ou igual a 2%.

30

10. Comprimido orodispersível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pela fórmula centesimal que segue:

	- domperidona	6%
	- manitol 60	65%
5	- maltodextrina	5%
	- croscarmelose de sódio	5%
	- celulose microcristalina	15%
	- acessulfame potássio	1%
	- aromatizante	1%
10	-glicirrizato de amônio	1%
	- estearato de magnésio	1%

11. Comprimido orodispersível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e 10, em que o dito comprimido exhibe:

- friabilidade de menos do que 0,2%,
- 15 - tempo de desintegração em água a 37°C de menos do que 1 minuto,
- resistência à trituração de 20 a 30 Newtons.

12. Método para fabricação de comprimidos como definidos em uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pela implementação das etapas sucessivas que seguem:

- a) mistura seca da substância terapeuticamente ativa, de dose baixa, manitol, maltodextrina e uma porção, de preferência aproximadamente metade, da croscarmelose de sódio;
- b) adição de água à mistura então obtida e composição;
- 25 c) cominuição da massa úmida obtida na etapa b) usando um granulador oscilante;
- d) secagem em leito fluido dos grânulos obtido na etapa c);
- e) dimensionamento dos grânulos e uma porção da fase externa usando um granulador oscilante;
- 30 f) adição de uma porção dos excipientes de fase externa parcialmente ou totalmente durante a fase de secagem e/ou dimensionamento;
- g) formação de comprimido dos ditos componentes.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, em que metade da croscarmelose de sódio é introduzida durante a mistura seca dos excipientes de fase interna e a outra metade da croscarmelose de sódio é introduzida durante a adição dos excipientes de fase externa.

5                   14. Método de acordo com uma das reivindicações 12 e 13, em que mistura seca a) é realizada em um misturador planetário ou de lâmina.

15. Método de acordo com uma das reivindicações 12 a 14, em que a etapa b) consiste em adição de água purificada, seguida por composição.

10                   16. Método de acordo com uma das reivindicações 12 a 15, em que etapa c), cominuição usando um granulador oscilante, é realizada usando uma tela de 8 mm.

17. Método de acordo com uma das reivindicações 12 a 16, em que a etapa de secagem d) é realizada em um leito fluido.

15                   18. Método de acordo com uma das reivindicações 12 a 17, em que aroma de menta, acessulfame potássio, glicirrizato de amônio e estearato de magnésio são adicionados aos grânulos no final da etapa d) de secagem de leito fluido.

20                   19. Método de acordo com uma das reivindicações 12 a 18, em que a croscarmelose de sódio e a celulose microcristalina são adicionadas após a etapa e) de dimensionamento usando um granulador oscilante equipado com uma tela de 1 mm.

**RESUMO**

Patente de Invenção: "**COMPRIMIDOS DE DOMPERIDONA ORODISPERSÍVEIS**".

A presente invenção refere-se a um comprimido orodispersível  
5 compreendido de, em peso: um máximo de 15% de uma substância terapeu-  
ticamente ativa, de dose baixa; de a partir de 55% a 70% de manitol de um  
tamanho de partícula entre 30  $\mu\text{m}$  e 300  $\mu\text{m}$ ; pelo menos 2% de maltodextrina;  
de a partir de 3,5% a 8% de croscarmelose de sódio; de a partir de 10%  
a 20% de celulose microcristalina; de a partir de 0,5% a 1,5% de estearato  
10 de magnésio; e de a partir de 1% a 5% de aromatizante(s) e adoçante(s).