

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95 304

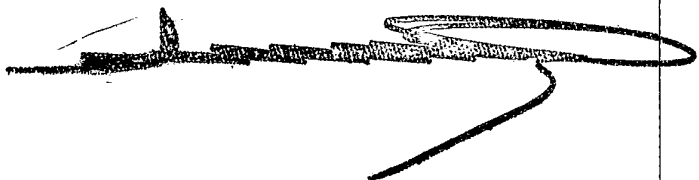
REQUERENTE: HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED
norte-americana, estabelecida em Route 202-
-206 North, Somerville, New Jersey 08876,
Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE
ACETOMINOFENO"

INVENTORES: Joseph Urban e Richard R. Makowski

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América, 14 de Setembro de 1989, sob
o número de série 407.047.



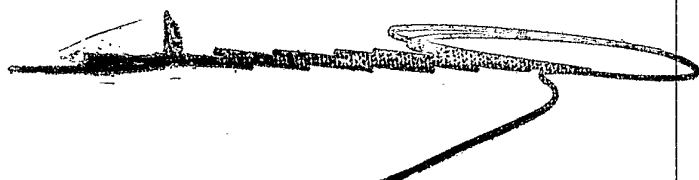
Descrição da patente de invenção de HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Route 202-206 North, Somerville, New Jersey 08876, Estados Unidos da América, (inventores: Joseph Urban e Richard R. Makowski, residentes nos Estados Unidos da América), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE ACETOMINOFENO"

Descrição

Antecedentes da invenção

1. Âmbito da invenção

A presente invenção refere-se a uma composição analgésica e, mais particularmente, a uma composição directamente compressível a seco incluindo, pelo menos, aproximadamente 70% em peso seco da composição de acetominofeno e de carboxi-metil-amido de um metal, numa quantidade suficiente para funcionar como um agente ligante e como um agente desintegrante.



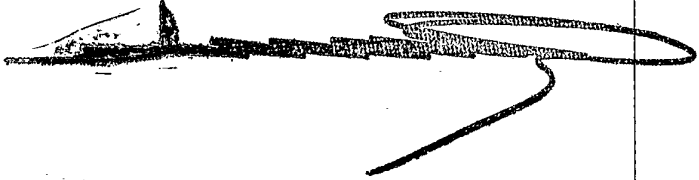
2. Descrição da técnica anterior

As composições analgésicas incluindo aspirina como o ingrediente activo são facilmente formuladas em pastilhas utilizando tecnologia de compressão directa a seco. Tal não acontece com composições possuindo concentrações elevadas de acetaminofeno, por exemplo, mais de 70% em peso. A aspirina cristalina é facilmente formulada em pastilhas uma vez que os seus cristais são macios e apresentam boa plasticidade / elasticidade quando comprimidos em pastilhas. Além disso, a ligação coesiva/adésiva dentro da pastilha de aspirina é forte e a própria aspirina proporciona boa lubricidade à fórmula. Assim, não é necessário qualquer lubrificante na fórmula utilizada para formular a aspirina em pastilhas. Em contraste, os cristais de acetaminofeno são duros e quebradiços e fracturamento muito facilmente. Os cristais não possuem essencialmente qualquer plasticidade/elasticidade e podem ser formulados em pastilhas pelo método normal de formulação em pastilhas de aspirina utilizando apenas níveis relativamente elevados de excipientes, normalmente, superiores a 30% em peso. Além disso, utiliza-se muitas vezes o acetaminofeno em cristais para se obter uma formulação em pastilhas aceitável, e estes cristais grandes possuem a desvantagem de se dissolverem lentamente no corpo e exigem assim auxiliares de formulação de pastilhas adicionais para aumentar a velocidade de dissolução.

Existe uma necessidade essencial, na especialidade, de preparação de uma composição de acetaminofeno em partículas minúsculas que fluem livremente, a qual seja capaz de ser directamente comprimida a seco numa pastilha possuindo dureza elevada, período de tempo curto de desintegração e tempo de dissolução curto.

Descrição Pormenorizada da Invenção

De acordo com a presente invenção, verificou-se que a composição ou formulação analgésica, da



presente invenção, que inclui, pelo menos, 70% em peso seco da composição de acetaminofeno e, pelo menos, um carboxi-metil-amido de metal numa quantidade suficiente para o amido actuar como um agente ligante, durante a fase de formulação de formação da composição e durante a formulação da pastilha por compressão a seco da composição resultante, e como um agente desintegrante na pastilha resultante para proporcionar as características desejadas à pastilha, proporcionar uma pastilha de qualidade superior relativamente à dureza, friabilidade, dissolução e desintegração. Os componentes adicionais da formulação incluem outros materiais multi-funcionais, isto é, componentes presentes em quantidades suficientes para permitir que cada um represente uma pluralidade de funções na fase de formulação da composição, por exemplo, como um ligante, e/ou na fase de compressão directa a seco de formação da pastilha, por exemplo, como um lubrificante, e/ou proporcionando uma característica desejada à pastilha resultante, por exemplo como um desintegrante, Estes componentes multi-funcionais são um amido pré-gelatinizado e um amido não gelatinizado. Adicionalmente, estão presentes na formulação um ligante adicional ou auxiliar adequado, tal como, por exemplo, um polímero seleccionado de um homopolímero e um copolímero de acetato de vinilo, vinil-pirrolidona e acetato de celulose, e um lubrificante auxiliar adequado.

Um acetaminofeno adequado é seleccionado como o ingrediente activo da composição e formulação analgésica. De preferência, proporciona-se o acetaminofeno numa forma finamente dividida, isto é, de partícula de tamanho pequeno, Normalmente o acetaminofeno possui pelo menos, 75% de partículas que passam através de um crivo de malha 100. A concentração do acetaminofeno está compreendido entre aproximadamente 70% e aproximadamente 94% em peso seco da composição ou formulação. Uma dureza aceitável das pastilhas de acetaminofeno varia entre 6 e 20 kp, de preferência, entre 7 e 12 kp, e se o acetaminofeno está



presente numa quantidade superior a aproximadamente 94% de peso seco da composição resultante, então a dureza da pastilha resultante é inferior à gama de durezas aceitável.

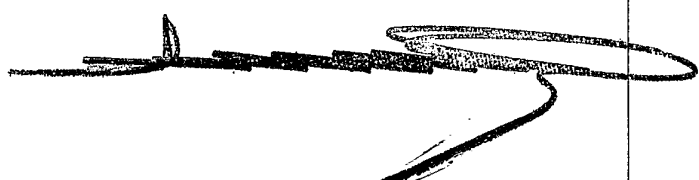
Combinado com acetaminofeno encontra-se um carboxi-metil-amido e de um metal que, surpreendentemente, actua como um ligante e como um agente desintegrante quando combinado com um acetaminofeno, assim como outros componentes que estão contidos na formulação ou composição. O carboxi-metil-amido de um metal é qualquer sal de metal alcalino do carboxi-metil-amido. De preferência selecciona-se um carboxi-metil-amido de sódio inferior substituído, isto é, um amido em que o grau com que os grupos hidroxí são etereificados com o grupo carboxi-metilo de sódio é baixo. O carboxi-metil-amido de sódio que particularmente adequado para a presente invenção é um cujo grau de substituição é de aproximadamente 0,20 a 0,35.

O carboxi-metil-amido de sódio comercialmente disponível e adequado é vendido sob a marca registada PRIMOGEL. Outros incluem PRIMOGEL L.V., o carboxi-metil-amido de sódio nº 78-1702 da National Starch Company, EXPLOTAR, amido glicolato de sódio da Mendell Company que é um éter carboxi-metilo substituído inferior de poli-alfa-glucopiranosose obtido pelo tratamento de amido de batata na forma de um sal de sódio em que aproximadamente 25% da unidade de glicose são carboximetiladas.

O carboxi-metil-amido de metal, por exemplo, o amido-glicolato de sódio, está presente na composição ou formulação numa quantidade suficiente para actuar como (1) um ligante para todos os ingredientes da composição durante a formulação da composição, isto é, na formação da formulação ou composição e, (2) como um agente ligante e desintegrante depois de se comprimir a formulação resultante numa pastilha. Compressão significa que a formulação é comprimida numa pastilha. A concentração do carboxi-

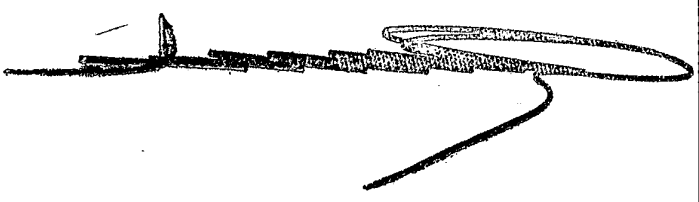

-metil-amido do metal, por exemplo, amido-glicolato de sódio, varia entre aproximadamente 1,7 % e aproximadamente 9,0%, de preferência, entre 2,5% e aproximadamente 4,0% mais preferivelmente, entre aproximadamente 3,0% e aproximadamente 3,5% em peso seco da composição resultante. Combina-se este amido com os outros componentes da composição a serem formulados, em três passos separados, sendo aproximadamente um terço adicionado ou combinado, inicialmente numa fase a seco e, em seguida, aproximadamente um terço adicionado ou combinado na forma de uma pasta e sendo o terço remanescente adicionado ou combinado numa fase seca. A pasta inclui normalmente, o amido, por exemplo, amido-glicolato de sódio, disperso num solvente polar, por exemplo, H₂O, etanol, álcool isopropílico, etc., numa concentração compreendida entre aproximadamente 2% e aproximadamente 15 em peso da pasta resultante.

Combinam-se os ingredientes multifuncionais de amido pregelatinizado e amido não gelatinizado com o carboxi-metil-amido de metal numa quantidade suficiente para os amidos pregelatinizados e não gelatinizados actuarem (a) como um agente ligante e desintegrante e (b) como um agente ligante, um lubrificante e desintegrante, respectivamente. O amido prégelatinizado é amido (grânulos separados de grãos maduros de milho ou de trigo ou de tubérculos da batata) que foi processado quimicamente ou mecanicamente para romper todos ou uma parte dos grânulos na presença da água e subsequentemente secá-lo. O componente amido prégelatinizado pode obter-se de qualquer fabricante de amido conhecido, tal como por exemplo, o National Starch Corporation. Os amidos prégelatinizados adequados nesta invenção tem que estar de acordo com as exigências NF. XV para tais amidos. Um amido adequado é o National Starch Corporation's National 1551. Outros incluem Colorcon's Strach 1500.



O amido pregelatinizado está presente na composição ou formulação numa quantidade suficiente para actuar (1) como um agente ligante para os ingredientes da composição durante a formulação da composição e, depois da formulação em pastilhas por compressão directa a seco da formulação e (2) como um agente desintegrante depois da formulação resultante ser directamente comprimida a seco numa pastilha. A concentração do amido pregelatinizado varia entre aproximadamente 3,0% e aproximadamente 6,0%, de preferência, entre aproximadamente 3,8% e aproximadamente 4,8% e mais preferivelmente entre aproximadamente 4,0% e aproximadamente 4,3% em peso seco da composição resultante. O amido não gelatinizado quando comparado com o amido pregelatinizado é amido não tratado que existe na forma de grânulos discretos de estrutura complexa e que é derivado de milho, batata, tapioca, sagro, arroz, grânulos que não foram tratados por aquecimento ou quimicamente, por exemplo, com alcali. Os amidos não gelatinizados adequados incluem amido natural não tratado de milho, e amido de batata. O amido gelatinizado em baixo percentagem, isto é, amido não gelatinizado, por exemplo, amido de milho gelatinizado a 0%, está presente na composição resultante numa concentração e numa quantidade suficiente para funcionar como um lubrificante durante a formulação em pastilhas por compressão directa a seco da formulação resultante, como um agente desintegrante quando se forma a pastilha e numa quantidade tal que funciona inicialmente como um ligante para os ingredientes da composição durante a formulação da composição. A concentração do amido não gelatinizado, por exemplo, amido de milho, está compreendida entre aproximadamente 1,0% e aproximadamente 10,0%, mais preferivelmente, entre 1,5 e 3,0% e, mais preferivelmente, entre 2,0 e 2,5% em peso seco da formulação.

De preferência está presente na composição um ligante auxiliar adequado e um lubrificante auxiliar adequado.



Os agentes auxiliares adequados incluem hidroxi-propil-metil-celulose, amido de milho, hidroxi-propil-celulose, gelatina, gomas naturais (por exemplo goma acácia, goma alcantira, etc.), sacarose, manitol, etil-celulose. Um agente ligante preferido é um polímero selecionado de um homopolímero e de um copolímero de acetato de vinilo e vinil-pirrolidona, por exemplo, poli-vinil-pirrolidona (PVP), tal como PVP K-29-32,0, PVP K-26-28, PVP K-15-17, etc. Um agente lubrificante auxiliar adequado inclui ácido esteárico, um estearato metálico (tal como estearato de sódio, cálcio, magnésio e zinco, etc), lauril-sulfato de sódio, poli-etileno-glicol, óleos vegetais hidrogenados, talco, Um agente lubrificante preferido é ácido esteárico.

O agente ligante auxiliar está presente na composição numa quantidade até um máximo de aproximadamente 2,5%, de preferência entre aproximadamente 0,01% e aproximadamente 2,5% e, mais preferivelmente, entre aproximadamente 0,1% e aproximadamente 1,5% com base no peso seco da composição resultante, O agente lubrificante auxiliar está presente na composição numa quantidade até um máximo de aproximadamente 2,5%, de preferência, entre aproximadamente 0,25% e aproximadamente 2,5%, e, mais preferivelmente entre aproximadamente 0,25% e aproximadamente 0,75% em peso da composição. Pode também estar presente um agente de enchimento tal como lactose, celulose microcristalina, bem conhecidas na especialidade, para completar a composição.

A composição ou formulação formulada em pastilha por compressão directa a seco prepara-se normalmente, por, incorporação a seco, primeiro, do acetominofeno com aproximadamente um terço da quantidade total do carboxi-metil-amido de metal, por exemplo, amido-glicolato de sódio, e de preferência, o amido pregelatinizado e o agente ligante auxiliar, por exemplo povidona, num misturador tipo farmacêutico de forças de corte intensas, tais como, Zanchetta Roto-G, Littleford MGT, um Baker-Perkins High

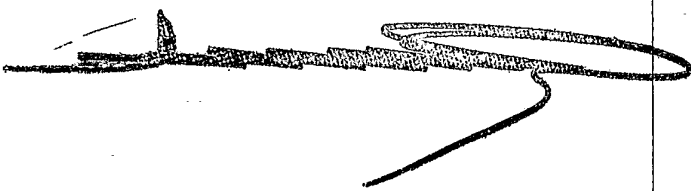


Shear, um misturador Littleford PKM, etc., É preferível que se utilize um tal misturador de forças de corte intensas (isto é um misturador com uma lâmina removedora e uma lâmina cortante), tal como os atrás descritos. A mistura e seco efectua-se, normalmente, a uma temperatura compreendida entre 15°C e 40°C durante 2 a 10 minutos. para formular uma primeira mistura seca.

Uma segunda porção, aproximadamente um terço do carboxi-metil-amido de metal total, por exemplo, amido-glicolato de sódio, combina-se com um solvente adequado, por exemplo, H₂O, e aquece-se até uma temperatura compreendida entre 70°C e 95°C durante 2 a 15 minutos, ocorrendo assim a gelificação para formar uma pasta numa concentração compreendida entre aproximadamente 2 e aproximadamente 15% do peso total de amido.

Arrefece-se a pasta, normalmente, de aproximadamente 15°C a 30°C e combina-se, depois, com a primeira mistura seca e mistura-se de novo sob acção de forças de corte intensas. Esta mistura, sob acção de forças de corte intensas é de novo preferida para se obter uma segunda mistura em que os componentes adicionais se ligam pela pasta de carboxi-metil-amido de metal adicionado, em grânulos discretos de material. Opcionalmente, pode-se adicionar água durante esta granulação sob acção de forças de corte intensas para completar a granulação. Tem-se utilizado uma adição de um máximo de 40% em peso do total do solvente polar, por exemplo, água adicional, para proporcionar uma granulação aceitável.

Seca-se a mistura granulada resultante num secador de leito fluido convencional ou num forno convencional, normalmente a uma temperatura compreendida entre 45°C e 75°C durante 20 a 40 minutos num secador de leito fluido ou durante aproximadamente 12 horas a uma temperatura compreendida entre 40°C e 50°C num forno convencional, até



um nível de humidade normal entre 0,9 e 2,3% do peso total. Verificou-se que com nível de humidade inferiores a 0,8% do peso total, as pastilhas resultantes tem uma tendência a fechar-se e com um nível de humidade superior a 2,3% do peso total, as pastilhas resultantes apresentam intervalos de dureza e compressibilidade inferior. O material resultante seco é triturado, normalmente através de vários crivos de malha 14, 16 ou 18 ou crivos equivalentes utilizando um moinho convencional, resultando assim uma mistura que possui finos em que não mais do que 20% passam através de um crivo de malha de 140. Verificou-se que com o aumento em finos acima de 20%, ocorre uma diminuição da goma total de compressibilidade da formulação resultante o que é inaceitável devido à dureza inferior da pastilha e à tendência para as pastilhas se laminarem.

Combina-se a mistura triturada resultante no estado seco com a quantidade remanescente de carboxi-metil-amido de metal seco (aproximadamente um terço do total), por exemplo, amido-glicolato de sódio, o amido não gelatinizado, por exemplo, amido de milho, e, de preferência, o agente lubrificante auxiliar, por exemplo, ácido esteárico, e mistura a seco num misturador convencional, normalmente, a uma temperatura compreendida entre 15° e 30°C durante 2 e 30 minutos, para formar a composição formada em pastilhas compressível a seco directamente desejada.

A composição em pastilhas compressíveis a seco é, normalmente, formulada directamente em pastilhas utilizando um dispositivo de formulação de pastilhas convencional, por exemplo, o Manesty Rotary Press, um Stokes Rotary Press, etc., a uma temperatura compreendida entre 15° e 30°C e uma pressão compreendida entre 0,4 a 1,2 tons. A pastilha analgésica resultante, de acetominofeno inclui grânulos ligados. Cada grânulo possui (1) um núcleo interior ou central constituído por acetominofeno, uma porção do

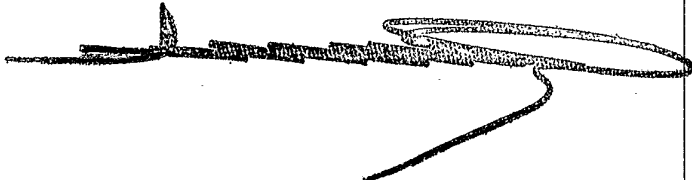


carboxi-metil-amido de metal, por exemplo, amido-glicolato de sódio, que funciona pelos menos como um agente desintegrante, o amido pregelatinizado e o agente ligante auxiliar, por exemplo, povidona, e (2) uma camada de revestimento exterior, continua ou descontínua, que reveste, pelo menos, uma porção do núcleo interior, de um agente desintegrante externo que pelo menos uma porção do carboxi-metil-amido de metal e o amido não gelatinizado, a qual proporciona uma dissolução e desintegração superior da pastilha acabada. Verifica-se que a estrutura da formulação é tal que a dureza da pastilha resultante, dentro do intervalo aceitável de 6 kp - 20 kp, possui pequeno efeito na dissolução, desintegração, friabilidade ou aspecto.

Os exemplos de pastilhas seguintes ilustram esta invenção. Quando aqui utilizados, os termos seguintes possuem os significados indicados:

- (a) "tempo de desintegração" significa o tempo medido utilizando o método de ensaio desintegração-tempo estabelecido pela Pharmacopeia N.A. (daqui em diante referida como "USP") XXI para pastilhas não revestidas, com excepção de que não se utilizam discos;
- (b) "tempo de dissolução" significa o tempo medido utilizando o método de ensaio do tempo de dissolução apresentado em USP XXI para pastilhas de acetominofeno;
- (c) "dureza" significa a dureza medida num Schleuninger Hardness Tester;
- (d) "friabilidade" significa a friabilidade medida num TA3 Friability Tester para 20 pastilhas depois de 130 revoluções.

Excepto se indicado de outro modo, todos os valores de dureza das pastilhas são médias de 10 pastilhas



e todos os pesos das pastilhas são a média, obtida por pesagem, de 10 pastilhas como um todo e dividido por 10. Além disso, excepto se indicado de outro modo, os tempos de desintegração das pastilhas foram medidas para pastilhas possuindo aproximadamente 7 kp de dureza.

Exemplo 1

Preparou-se uma composição granular para formulação de pastilhas por compressão directa a seco da forma seguinte. Misturaram-se 1800 g de acetominofeno (U.S.P.), 83 g de amido pregelatinizado, 21,4 g de amido-glicolato de sódio e 0,2 g de Povidona K-26-28, durante 5 minutos a uma velocidade de 750 rpm num misturador de forças de corte intensas Baker-Perkin, de 5 litros. Dispersaram-se 21,4 g de amido-glicolato de sódio a 360 g de água purificada (U.S.P.), aquecendo-se a 90°C, arrefeceu-se a 25°C e depois adicionou-se à mistura contendo acetominofeno resultante, num misturador Baker-Perkin. Granulou-se a mistura resultante a uma velocidade de 750 rpm com as lâminas cortantes e removedoras do misturador durante 4,5 minutos. Secou-se a massa humida resultante num secador de leito fluído aeromático modelo STREA-1, até um nível de humidade (perda por secagem) de 1,3% de peso total. Trituraram-se os grânulos secos resultantes através de um Frewitt Oscillator modelo GLA-OR2, equipado com um crivo ~~#~~ 18. Colocaram-se os grânulos triturados num Paterson Kelly Blender e adicionaram-se 44,3 g de amido de milho (N.F.), 21,4 de amido-glicolato de sódio e 8,3 g de ácido esteárico. Misturou-se a mistura resultante durante 2,5 minutos e depois descarregou-se. A composição granular ou formulada resultante moldou-se directamente em pastilhas utilizando um dispositivo de formulação de pastilhas convencional. As pastilhas resultantes possuíam as propriedades apresentadas no quadro I adiante.

Quadro I

Dimensões da Pastilha (pol.) 13/32 (Face Plana, Aresta Obliqua)

[F.F.B.E.]

Peso total (mg.) 362

Quantidade de acetaminofeno (mg) 325

Tempo de Desintegração (segs) 35

Friabilidade da Pastilha 0.25%

(Roche Friabulator) [%] 0.48

Dissolução da Pastilha : tempo (mins)

5 60.6

10 91.4

15 94.9

20 95.5

25 95.3

30 95.4

dureza kp (S. C.) 8 (11)

Exemplo 2

Repetiu-se o procedimento do exemplo 1. As pastilhas resultantes possuíram as propriedades apresentadas no quadro II.

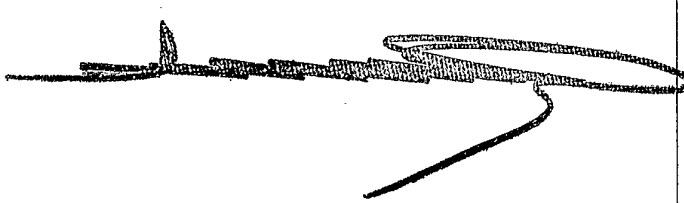
Quadro II

Dimensões da Pastilha (pol.)	13/32 F.F.B.E.
Peso total (mg)	362
Quantidade Acetaminofeno (mg)	325
Tempo de desintegração (seg.)	21
Friabilidade de Pastilha	0.30 %
(Roche Friabulator) $\left[\frac{\%}{} \right]$	0.9

<u>Dissolução da Pastilha: tempo (min.)</u>	<u>%</u>
5	87.4
10	94.3
15	94.6
20	94.6
25	94.8
30	94.7
dureza kp (S. C.)	7 (10)

Exemplo 3

Repetiu-se o exemplo do procedimento 1 com exceção do seguinte. Misturaram-se 270,0 Kg de acetaminofeno (U.S.P.), 12,45 kg de amido pregelatinizado. 3.21 kg de amido-glicolato de sódio (N.F.) e 0,03 kg de povidona, durante 5 minutos numa misturador Littleford LOD 105, com as lâminas removedoras e de corte. A velocidade



elevada. Dispersaram-se 3,21 kg de amido-glicolato de sódio (N.F.) em 54,0 kg de água purificada (U.S.P.) num Groen Kettle e depois misturaram-se e aqueceram-se a 90°C, arrefeceram-se a 20°C e depois adicionou-se a mistura resultante, contendo o acetaminofeno num misturador Littleford. Granulou-se a mistura resultante com as lâminas de corte e removedoras a velocidade elevada durante 5 1/2 minutos. Secou-se a massa humida resultante num secador de leito fluído Aeromatic até um nível de humidade (perda na secagem) de 1,7% do peso total. Trituraram-se os grânulos secos resultantes através de um crivo oscilador 18. Colocaram-se os grânulos triturados resultantes num Paterson-Kelly Blender e adicionaram-se 6.645 kg de amido de milho (N.F.), 3,21 kg de amido-glicolato de sódio e 1,245 kg de ácido esteárico. Misturou-se a mistura durante 5 minutos e descarregou-se. A composição granular foi directamente moldada em pastilhas contendo 325 e 500 mgs. de acetaminofeno. As propriedades das pastilhas resultantes apresentam-se no quadro III adiante.

Quadro III

Tamanho da Pastilha (pd) 7/16 Std. Concava 13/32 F.F.B.E.

Peso de
Acetaminofeno
(mgs.)

500 500 500 325 325 325

Peso total de
pastilha (mgs)

556 556 556 362 362 362

Tempo de Desintegração
(segs.)

28 35 60 39 70 232

Friabilidade da
Pastilha (%)

0.6 0.5 0.5 0.5 0.3 0.3

Tempo de Dissolução

Percentagem (%)

Percentagem(%)

5	79.1	69.1	51.9	48.4	51.0	10.4
10	97.0	96.4	92.5	92.8	83.2	66.2
15	98.2	98.3	99.4	97.2	95.7	82.3
20	98.4	98.4	99.9	97.8	98.0	91.5
25	98.6	98.6	100.0	97.6	98.2	95.2
30	98.6	98.6	99.9	97.8	98.0	96.4

Dureza

kp (S. C.) 7(10) 10(14) 15(21) 7(10) 10(14) 13(18)



Exemplo 4

As pastilhas do exemplo 3 anterior foram moídas de novo e formam de novo, formuladas em pastilhas possuindo 325 mg de acetaminofeno, As propriedades de estas pastilhas reprocessadas apresentam-se adiante no quadro IV.

Quadro IV

Dimensões da Pastilha (pd)	13/32 F.F.B.E.
----------------------------	----------------

Quantidade Acetaminofeno (mg)	325
-------------------------------	-----

Peso total da Pastilha (mg)	362
-----------------------------	-----

Tempo de Desintegração (segs)	40
-------------------------------	----

Friabilidade da Pastilha (%)	0.5
------------------------------	-----

Tempo de Dissolução

<u>Tempo (mins.)</u>	<u>%</u>
5	38.7
10	88.7
15	98.5
20	99.1
25	99.3
30	99.2

dureza kp (S.C.)	7 (10)
------------------	--------

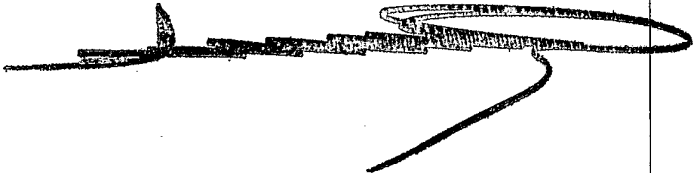


Exemplo 5

Misturaram-se 27,0 g de acetaminofeno (U.S.P.), 1,245 kg de amido pregelatinizado, 0,321 kg de amido-glicolato de sódio (N.F.) e 0,003 kg de povidona durante 5 minutos, num misturador Littleford MGT, com as lâminas de corte e de remoção a velocidade elevada. Dispersaram-se 0,321 kg de amido-glicolato de sódio (N.F.) e 0,343 kg de amido de milho em 5.400 kg de água purificada (U.S.P.) num Groen Kettle e depois misturou-se e aqueceu-se a 90°C, arrefeceu-se a 20°C e adicionou-se a mistura resultante num misturador Littleford. Granulou-se a mistura com as lâminas de corte de remoção a velocidade elevada durante 5 1/2 minutos. Secou-se a massa húmida resultante num secador de leito fluído aeromático até um nível de humidade (perda na secagem) de 1,9% do peso total. Trituraram-se os grânulos secos resultantes através de um crivo oscilador //18. Colocaram-se os grânulos triturados num Paterson-Kelly Blender e adicionaram-se 0,321 kg de amido de milho (N.F.), 0,321 kg de amido-glicolato de sódio e 0,125 kg de ácido esteárico. Misturou-se a mistura durante 3 minutos e descarregou-se. A composição granular foi directamente moldada em pastilhas contendo 500 mg de acetaminofeno. As propriedades das pastilhas resultante apresentam-se no quadro V adiante.

Quadro V

Dimensões da Pastilha (pd)	7/16 Std. concava
Peso da Pastilha (mg)	556
Tempo de Desintegração (seg)	105
Friabilidade da Pastilha (%)	0,45%
<u>Dissolução (mins)</u>	<u>%</u>
5	53,2
10	85,8
15	94,6
20	97,7



25	99,1
30	99,5
Dureza KP (S. C.)	12 (26.8)

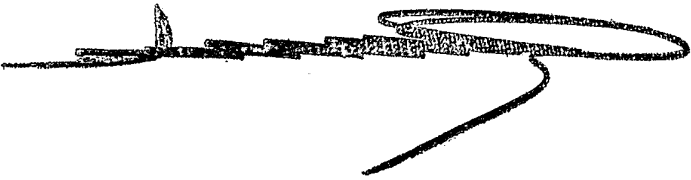
É de considerar que as formas de realização atrás descritas são apenas ilustrativas dos princípios desta invenção. Outras modificações e alterações que podem ser feitas pelos especialistas englobam os princípios desta invenção e estão dentro do seu espérico e âmbito.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de uma composição acetominofeno de partículas minúsculas que fluem livremente, em pastilhas por compressão directa a seco, caracterizado por:

- a) se incorporar a seco, sob a acção de intensas forças de corte, entre 70 e 94% em peso seco da composição de acetominofeno com uma primeira mistura constituída por (a') uma primeira quantidade de um composto de metal/carboximetil-amido, (b') um amido progelatinizado e (c') um polímero seleccionado entre um homopolímero e um copolímero de acetato de vinilo e de vinil-pirrolidona/acetato de etilo e suas misturas, sendo as quantidades dos componentes (a') e (b') suficientes para que cada um deles desempenhe a função de um ligante pelo menos durante a formulação da composição e como agente de desintegração na posterior preparação de pastilhas da composição, encontrando-se o componente (c') numa quantidade suficiente para desempenhar a função de um ligante pelo menos durante a formulação da composição, proporcionando uma mistura seca;

- 
- (b) incorporar-se, sob a acção de intensas forças de corte, a referida mistura seca com uma pasta ligante, incorporando uma segunda quantidade do referido metal/carboximetil-amido dispersa num solvente adequado, estando o amido presente numa quantidade suficiente de modo a desempenhar a função de um ligante, proporcionando uma mistura de grânulos discretos agregados uns aos outros;
- (c) secar-se a referida mistura granulosa e se triturar a mistura seca resultante proporcionando uma mistura triturada;
- (d) incorporar-se a seco a referida mistura triturada com (i) uma mistura desintegradora incorporando uma terceira quantidade do referido componente de metal/carboximetil-amido e de amido não gelatinizado, em que pelo menos uma parte do referido amido não gelatinizado desempenha as funções de um lubrificante, e (ii) um lubrificante, para assim constituir a composição.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de um componente de metal/carboximetil-amido se encontrar presente numa quantidade compreendida entre 1,7% e 9,0% em peso seco da composição.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o referido amido pregelatinizado se encontrar presente numa quantidade compreendida entre 3,0 % e 6,0 % em peso seco da composição e por o amido não ge-

- 19 -

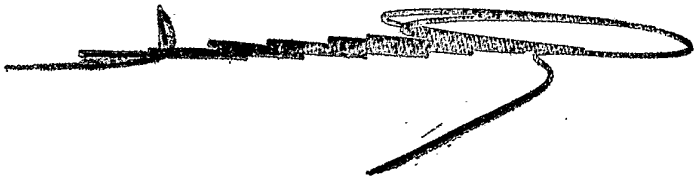
latinizado se encontrar presente numa quantidade compreendida entre 1,0 % e 10,0% em peso seco da composição.

A requerente reivindica a prioridade do pedido norte-americano apresentado em 14 de Setembro de 1989, sob o número de série 407.047.

Lisboa, 13 de Setembro de 1990

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in dark ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a cursive-like shape.

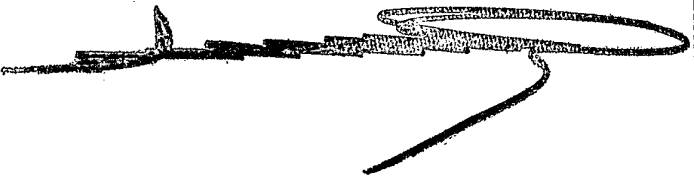


RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE ACETOMINOFENO"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição de acetaminofeno de partículas minúscula que fluem livremente, em pastilhas por compressão directa a seco, que compreende:

- (a) incorporar-se a seco, sob a acção de intensas forças de corte, entre 70 e 94% em peso da composição de acetaminofeno com uma primeira mistura constituída por (a') uma primeira quantidade de um composto de metal/ /carboximetil-amido, (b') um amido pregelatinizado e (c') um polímero seleccionado entre um hopopolímero e um copolímero de acetato de vinilo e de vinil-pirrolidona/acetato de etilo e suas misturas, sendo as quantidades dos componentes (a') e (b') suficientes para que cada um deles desempenhe a função de um ligante pelo menos durante a formulação da composição e como agente de desintegração na posterior preparação de pastilhas da composição, encontrando-se o componente (c') numa quantidade suficiente para desempenhar a função de um ligante pelo menos durante a formulação da composição, proporcionando uma mistura seca;
- (b) incorporar-se, sob a acção de intensas forças de corte, a referida mistura seca com uma pasta ligante, incorporando uma segunda quantidade do referido metal/ /carboximetil-amido dispersa num solvente adequado, estando o amido presente numa quantidade suficiente de modo a desempenhar a função de um ligante, proporcionando uma mistura de grânulos discretos agregados uns aos outros;

- 
- (c) secar-se a referida mistura granulosa e se triturar a mistura seca resultante proporcionando uma mistura triturada;
- (d) incorporar-se a seco a referida mistura triturada com
- (i) uma mistura desintegradora incorporando uma terceira quantidade do referido componente de metal/carboximetil-amido e de amido não gelatinizado, em que pelo menos uma parte do referido amido não gelatinizado desempenha as funções de um lubrificante, e
 - (ii) um lubrificante, para assim constituir a composição.