

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

(21) **PI0616154-5 A2**

(22) Data de Depósito: 22/09/2006
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/10 2006.01
A61K 47/36 2006.01

(54) Título: **VEÍCULO ORAL, EMBALAGEM BLISTER PARA INCLUIR O REFERIDO VEÍCULO, MÉTODO PARA FABRICAR UM BOLO DE GEL SEMISSÓLIDO (BSSG), KIT DE MATÉRIAS-PRIMAS, MÉTODO PARA DISTRIBUIR UM BSSG E USO DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 22/09/2005 GB 05 19290.1

(73) Titular(es): PBL MANUFACTURING LIMITED

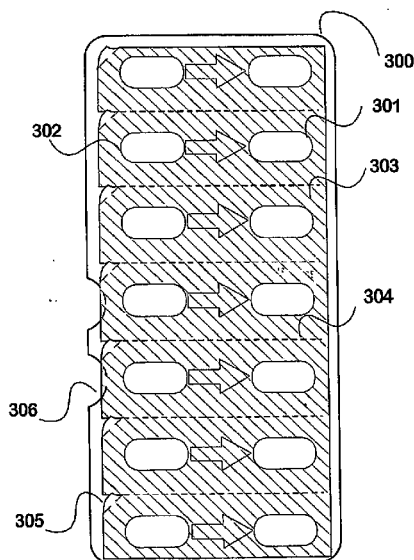
(72) Inventor(es): CARL ERNEST ALEXANDER

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

(57) Resumo: "VEÍCULO ORAL, EMBALAGEM BLISTER PARA INCLUIR O REFERIDO VEÍCULO, MÉTODO PARA FABRICAR UM BOLO DE GEL SEMISSÓLIDO (BSSG), KIT DE MATÉRIAS-PRIMAS, MÉTODO PARA DISTRIBUIR UM BSSG E USO DO MESMO. A presente invenção refere-se a um meio de distribuição sistêmica de fármaco que compreende bolos de gel ágar semissólido, sendo que cada um contém ingredientes ativos, separadamente embalados ou em conjuntos de cooperação em embalagens blister, ou soltos em um recipiente. Quando colocado na boca, o bolo é rompido, se desintegra, e libera os ingrediente ativos. Sialogogos, sabores, e outros aditivos ajudam na deglutição. Os grãos dos ingredientes ativos podem ser encapsulados dentro de cápsulas de gel mais duras. Os ingredientes ativos incluem medicações de venda livre e medicações controladas. As aplicações incluem automedicação, particularmente, em situações sem água disponível, tais como, em transporte público, medicação para crianças, vítimas de acidente vascular cerebral ou os idosos.

(86) Pedido Internacional: PCT NZ2006000246 de 22/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/035117 de 29/03/2007



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"VEÍCULO ORAL, EMBALAGEM BLISTER PARA INCLUIR O REFERIDO VEÍCULO, MÉTODO PARA FABRICAR UM BOLO DE GEL SEMISSÓLIDO (BSSG), KIT DE MATÉRIAS-PRIMAS, MÉTODO PARA DISTRIBUIR UM BSSG E USO DO MESMO"**.

Campo

a presente invenção refere-se a meio de distribuição sistêmica de fármaco; um veículo de fármaco para uso com fármacos que serão administrados pela via oral.

DEFINIÇÕES

O termo "BSSG" é usado no presente documento para se referir a um bolo de formato indefinido compreendido de um gel semissólido; cada bolo inclui uma quantidade eficaz de pelo menos um produto farmacêutico ou alternativamente, um "agente de mascaramento de sabor" para acompanhar a administração de um medicamento com sabor desagradável que por si só pode ter sido por meio de um bolo BSSG. (BSSG = bolo: gel semissólido). O termo "agente de mascaramento de sabor" é usado para se referir a qualquer substância que possa auxiliar na ação de ingerir uma substância farmacêutica, amplamente ao reduzir o sabor desagradável percebido quando algumas substâncias particulares entram em contato com papilas gustativas na boca. Também, bebidas não alcoólicas, como água, mascaradores, tais como, agentes flavorizantes ou substâncias doces, e agentes de cobertura, tais como, mel ou substâncias inertes finamente divididas (veja US 6998139 abaixo), são incluídos.

ANTECEDENTES

A presente invenção refere-se a meios de distribuição sistêmica de fármaco através da via oral ou para distribuição de fármaco intraoral. A maioria dos fármacos é distribuída para venda e uso como comprimidos secos, pílulas, bolos ou similares, estes sendo unidades em dose única e secos, são relativamente estáveis. Alguns medicamentos são distribuídos como xaropes, suspensões ou medicamentos líquidos. Para medicamentos orais, a absorção no estômago e intestino conta principalmente com a entrada no

sangue.

Uma necessidade geralmente sentida é a de engolir um comprimido seco sob circunstâncias em que a habitual ingestão de um copo de água que ajuda na deglutição não está disponível. Uma enxaqueca, por exemplo, pode surgir a qualquer momento, tal como quando está ao ar livre, ou na falta de sanitários; ou quando não se leva água engarrafada; por exemplo, quando se está em um ônibus ou trem, quando se está dirigindo no trânsito, em um teatro, em um encontro importante, ou quando se está andando, e talvez quando se sente repentinamente uma dor de cabeça ou algum outro distúrbio. Certos medicamentos de emergência, tais como aqueles para suavizar uma resposta anafilática ou para uso em obstetrícia, podem envolver receber um tratamento sistêmico via oral, se nenhuma administração parenteral for disponível ou viável. Outro é "falha no tratamento" em crianças. Ainda outro problema provém dos perigos associados à má deglutição de objetos duros e grandes, tais como, pílulas ou cápsulas em pacientes particulares, tais como, os idosos ou aqueles neurologicamente deficientes com um reflexo de deglutição comprometido. Uma necessidade adicional se refere à dosagem em animais de estimação ou animais domésticos com um medicamento; está dentro da técnica, dar um comprimido a um gato com um resultado bem-sucedido e sem arranhões. Outra necessidade é a de fornecer o medicamento em emergência quando a administração parenteral não pode ser proporcionada ou é desaconselhável.

A cavidade oral tem sido uma via aceitável para distribuição de fármaco indolor há muitos anos. A mucosa é relativamente permeável, possui uma rica irrigação sanguínea, é robusta, e se recupera rapidamente se sofrer dano. Não há quase nenhuma célula de Langerhans, e é tolerante a possíveis alergênicos. Uma vez que a drenagem venosa não passa através do fígado, a eliminação de fármacos absorvidos é mais lenta. Três locais possíveis dentro da cavidade bucal incluem: sítios sublinguais, bucais e locais. Há uma possibilidade de acelerar a absorção por iontoforese ou massagem local. Todavia seu uso não é de forma alguma universal.

TÉCNICA ANTERIOR

Uma pesquisa de patente revelada EP 0651997 por Yamanouchi descreve a preparação de bolos para administração de medicação através da cavidade bucal, inclusive 0,1 a 1,2 por cento em peso de ágar, feitos em bolos isentos de cápsula que são distribuídos em blisters dentro de embalagens blister. Ao contrário da presente invenção, estes bolos são amplamente compreendidos de 50 a 99% de açúcares especificados - lactose e/ou manitol – e um procedimento adicional é usado para secar totalmente cada bolo começando imediatamente após os conjuntos de ágar, durante um período prolongado de tipicamente algumas horas ou dias, enquanto os bolos se tornam rígidos o suficiente para que aguentem ser arrancados da parte posterior de uma embalagem blister. Isto é descrito como "uma resistência suficiente para o manuseio". As medidas de dureza (interpretadas como resistências a esmagamento) que variam em torno de 2 ou 2,45 kg (19,6 a 24 N) são proporcionadas. Ao elevar a temperatura da solução de ágar, quando primeiramente feita, para quase 100 graus C, o presente inventor considera importante as propriedades aperfeiçoadas do bolo. EP 0651997 não menciona este aspecto.

WO2004/037231 é um exemplo de um grupo que utiliza cápsulas para uso medicinal – neste caso, amplamente compreendidas de goma arábica e um polímero solúvel em água dentro de uma cápsula. A presente invenção não utiliza goma arábica, e nenhuma cápsula é essencial. EP 0389700 descreve cápsulas que incluem uma pluralidade de microcápsulas com paredes macias de ágar, considerando que a presente invenção descreve bolos homogêneos, sem paredes de cápsulas. EP 0950402 descreveu um produto farmacêutico mastigável especificamente com uma matriz de gelatina, capaz de ser engolida em menos de 20 segundos – considerando que a presente invenção utiliza ágar, um material diferente com propriedades diferentes, e geralmente espera-se que o material seja mantido na boca durante um período muito mais longo. EP 1444975 à presente requerente descreveu inúmeras formulações para liberação da pasta de dentes na boca e para dispersar rapidamente sob força aplicada, de modo que a pasta de dentes possa apresentar uma função mecânica, considerando que o presen-

te pedido planeja que as formulações liberem seus ingredientes ativos lentamente de modo que ocorra difusão através da mucosa oral. US6998139 descreveu um método para reduzir o amargor de um fármaco com sabor amargo ingerido como comprimidos orais, que compreende pré-cobrir imediatamente a língua com um material inerte finamente dividido (tal como, dióxido de titânio) que possui o efeito visível de bloquear os receptores de sabor na língua. Comprimidos que desintegram rapidamente de múltiplas partes são reivindicados. As nozes da palmeira areca (nozes de betel) são comumente consumidas por asiáticos do sudeste juntamente com a folha de betel e cal apagada, e são descritas como tendo um sabor muito amargo e acentuado. Suspeita-se que a cal apagada possa apresentar a mesma função de mascaramento que o dióxido de titânio de US 6998139 embora seja conhecida por ser usada para extrair os alcalóides (inclusive arecolina) da noz.

OBJETIVO

Um objetivo desta invenção é proporcionar um veículo alternativo para administração de produtos farmacêuticos, ou pelo menos proporcionar ao público uma seleção útil.

DECLARAÇÃO DA INVENÇÃO

Em um primeiro amplo aspecto, a invenção proporciona um veículo oral para transportar uma quantidade eficaz de um ou mais ingredientes desejados (chamados aqui de "ativos") na circulação sistêmica de um ser humano ou um animal através da via oral; sendo que a via oral compreende pelo menos um único bolo (chamado aqui de um BSSG (= bolo: gel semissólido)), em que o ou cada BSSG inclui uma matriz de um gel semissólido compreendido de ágar ou um equivalente funcional deste e transporta uma quantidade eficaz de um ou mais ativos; sendo que o gel semissólido possui uma dureza de cerca de 1 a cerca de 15 Newtons por mm sob condições de teste definidas aqui e incluem de cerca de 0,1% a mais de 5% em peso de ágar.

"Ativos" incluem, sem caráter limitativo, produtos farmacêuticos, antibióticos, remédios, vacinas, suplementos minerais e dietéticos, suplementos alimentares, extratos de plantas, placebos, medicamentos alternativos, e materiais voluntariamente tomados por uma pessoa.

Os medicamentos ou produtos farmacêuticos preferidos incluem (sem caráter limitativo) remédios, antibióticos, vacinas orais, extratos de plantas, peptídeos farmacologicamente ativos, vitaminas, suplementos minerais e alimentares, (tais como, oligoelementos, inclusive iodo), e placebos.

5 Exemplos de produtos farmacêuticos incluem (sem caráter limitativo) os compostos conhecidos como ampicilina, cloxacilina, tetraciclina, fosfato de codeína, dextrometorfano, morfina, paracetamol (acetaminofen), nicotina, diclofenac, folcodina, piperazina, pseudo-efedrina, quinina, contraceptivos, tadalafila, sildenafil, e substâncias que servem como placebos;
10 também anti-histamínicos e/ou análogos de adrenalina para choque anafilático, tal como, de picadas de abelha.

Mais particularmente, os produtos farmacêuticos preferidos incluem aqueles materiais de venda livre (sem prescrição) para a supressão da dor, para melhorar a dor de cabeça ou enxaqueca, como remédios, para
15 resfriados e gripe, para suprimir náusea, e inibir ou exterminar parasitas protozoários, tais como, *Plasmodium* spp. (malária); também vitaminas, misturas de vitaminas, oligoelementos e outros suplementos de saúde; também refrescantes bucais, descongestionantes e supressores para reações alérgicas, tais como, remédios para febre do feno.

20 De preferência, a massa de um único BSSG é cerca de 0,6 a 1,2 grama, enquanto tamanhos maiores, particularmente aqueles para absorção intraoral podem incluir até cerca de 2 gramas de medicamento e até cerca de 3 gramas de excipientes, géis, sabores e similares.

De preferência, o gel semissólido é homogêneo e inclui ágar ou
25 um equivalente funcional deste em uma quantidade de cerca de 0,6% a 0,9% em peso de ágar.

Alternativamente, o gel semissólido é homogêneo, porém encapsulado e a parte homogênea inclui ágar ou um equivalente funcional deste em uma quantidade de cerca de 0,1% a 0,9% em peso de ágar.

30 De preferência, o veículo oral compreende um conjunto de pelo menos dois BSSGs, sendo que cada um possui um conjunto diferente de ativos; onde um primeiro BSSG é formulado para complementar a formula-

ção mantida dentro de um segundo BSSG e, dessa forma, promover absorção sistêmica de um ou mais ativos mantidos dentro do segundo BSSG quando ambos os BSSGs forem tomados quase ou ao mesmo tempo.

Em um aspecto relacionado, pelo menos dois BSSGs são usados para conter separadamente os ativos durante um período de tempo; sendo que os ativos são instáveis se armazenados no mesmo BSSG durante o período de tempo.

Em uma opção principal, a via pretendida de distribuição é principalmente aquela de absorção gastrointestinal após a deglutição, facilitada ao proporcionar o bolo com pelo menos um meio capaz em uso de tornar o ou cada BSSG mais fácil de engolir na falta de água.

De preferência, a promoção de absorção sistêmica é facilitada através de pelo menos um meio selecionado de uma faixa que inclui: promoção de salivação, o mascaramento pelo menos parcial de sabor desagradável, proporcionando um exterior macio, e permitindo que o ou cada BSSG seja dissociado na boca antes da deglutição, de modo que um curso eficaz de tratamento tenda a ser mantido.

Em uma segunda opção principal, a via oral pretendida de distribuição é principalmente aquela de absorção intraoral durante um período de tempo independentemente de deglutição, e a promoção de absorção sistêmica é facilitada por meio de pelo menos um ingrediente capaz de provocar pelo menos um processo selecionado de uma faixa que inclui: promoção de salivação, mascaramento pelo menos parcial de sabor desagradável, fornecimento de um surfactante, promoção de circulação dentro da submucosa oral, fazendo com que, por meio das propriedades do gel semissólido, o ou cada BSSG seja fisicamente dissociado dentro da boca, permitindo que a difusão ocorra dentro do ou de cada BSSG e/ou proporcionando uma sensação agradável na boca (inclusive proporcionando um exterior macio) de modo que um curso eficaz de tratamento tenda a ser mantido, c) forças de rompimento aplicadas dentro da boca (entre a língua e os dentes, por exemplo).

Um meio físico suplementar opcional capaz de promover circulação dentro da submucosa oral compreende uma escova de dentes ou similar.

De preferência, o mascaramento pelo menos parcial de sabor desagradável é causado por um processo que inclui pelo menos um dentre: bloquear as papilas gustativas ao incluir pelo menos uma substância de cobertura, encher as papilas gustativas com doçura ao incluir pelo menos um açúcar
5 ou adoçante, ou proporcionar sabor ao incluir uma quantidade eficaz de pelo menos um agente flavorizante, desse modo dominando os receptores olfatórios.

Em um aspecto auxiliar, o agente de mascaramento de sabor é proporcionado em um BSSG separado de modo que a pessoa possa manipular o momento de ingestão dos respectivos BSSGs para minimizar um
10 sabor desagradável de pelo menos um ativo.

Alternativamente, o agente de mascaramento de sabor é fornecido dentro do BSSG que contém os ativos.

Ademais, pelo menos alguns BSSGs incluem, adicionalmente, pelo menos um dentre: um agente de coloração diferente, um agente opacificante diferente e um formato diferente de modo que cada uma das faixas
15 de tipos de BSSG se diferencie para permitir a identificação de pelo menos um ativo contido no interior.

Opcionalmente, o BSSG inclui, adicionalmente, um agente de coloração diferente em uma quantidade suficiente para tingir a parte interna da boca durante e após o uso, de modo que a absorção de pelo menos um
20 ativo seja confirmada.

Alternativamente, um recipiente de água é substituído por um BSSG; que possui um efeito, quando o veículo oral estiver em uso, de ajudar na deglutição e/ou diluição de um sabor desagradável restante, de modo
25 que um curso de tratamento seja mantido.

Opcionalmente, cada BSSG é imerso em uma substância capaz de formar uma vedação relativamente impermeável sobre quaisquer superfícies expostas após resfriamento; sendo que a substância proporciona um material menos permeável que serve como uma cobertura que é menos propensa a permitir que os ingredientes ativos saiam do centro durante o armazenamento.
30

Em um segundo amplo aspecto, a invenção proporciona uma

embalagem blister para guardar um veículo oral que compreende conjuntos de um ou mais BSSGs, conforme reivindicado em qualquer reivindicação anterior, em que os materiais de vedação da embalagem blister são proporcionados com linhas e abas frangíveis de modo que uma pessoa possa descolar uma abertura de blister selecionada e ter acesso aos conteúdos sem aplicar força aos conteúdos.

Em um terceiro amplo aspecto, a invenção proporciona um método para formar um BSSG que compreende as etapas de agrupar as matérias-primas nas quantidades aconselhadas; dissolver completamente o ágar, o sal, a sacarina, e o glicerol na água quente; dissolver ou suspender pelo menos um ativo na solução preparada em (b); opcionalmente quando resfriado: dissolver opcionalmente pelo menos um aditivo destinado a facilitar a deglutição na solução preparada em (c); dissolver ou suspender opcionalmente pelo menos um corante na solução preparada em (c); distribuir a solução preparada em (e) em moldes cada um contendo uma quantidade aconselhada; permitir que a solução se solidifique em um gel semissólido e embalar os BSSGs resultantes em um recipiente.

Método, de acordo com a reivindicação 18, que inclui adicionalmente, substâncias dentro do gel que são selecionadas de uma faixa que inclui polietileno glicóis que possuem uma faixa selecionada de pesos moleculares, e polipropileno glicóis que possuem uma faixa selecionada de pesos moleculares.

Método, de acordo com a reivindicação 19, em que o método é adaptado para incluir distribuição mecânica do material fundido preparado em (e) em uma pluralidade de blisters para montagem em embalagens blister.

Método, de acordo com a reivindicação 20, em que o método é adaptado para incluir distribuição mecânica de materiais fundidos diferentes que possuem composições diferentes em cada pluralidade de conjuntos de blisters para montagem em embalagens blister: cada conjunto contém mais de um BSSG característico.

Alternativamente, o método termina com a extrusão de uma massa quase imóvel em um ambiente frio e então corta-se o material extrudado em pedaços de uma massa predeterminada.

Método, de acordo com a reivindicação 18, em que o método inclui as etapas de preparação e inclusão de ingredientes microencapsulados que contêm pelo menos um ativo e/ou sabores e/ou cores.

Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona um kit de
5 matérias-primas para uso em baixo volume, em que o kit é proporcionado com uma embalagem blister vazia e lacre, matérias-primas granulares, corantes e sabores em frascos, e instruções de modo que um farmacêutico possa, ao adicionar um medicamento prescrito e realizar o processo de criar bolos de gel semissólido, constituir um curso específico de medicamento
10 que será administrado na forma de BSSGs para uma prescrição específica.

Em um quarto amplo aspecto, a invenção proporciona um método para administrar um BSSG a um animal, onde o BSSG é manchado dentro da boca do animal, adjacente aos dentes posteriores do animal (molares) de modo que o ativo ou ativos dentro do BSSG sejam absorvidos dentro da
15 boca do animal.

MODALIDADE PREFERIDA

A descrição da invenção que será proporcionada no presente documento é dada puramente a título de exemplo e não deve se ater ao escopo ou abrangência da invenção. Os termos "incluindo" e "compreendendo"
20 não são se destinam a restringir os itens na lista em anexo somente àqueles itens identificados na lista em anexo.

DESENHOS

A Figura 1 é um diagrama que mostra um corte ao longo de alguns BSSGs típicos.

25 A Figura 2 é um diagrama que mostra um BSSG e um agente de mascaramento de sabor em uma embalagem blister.

A Figura 3 mostra como uma embalagem blister é proporcionada com uma parte posterior abrível.

A Figura 4 mostra a deformação e fratura de um gel semissólido
30 de acordo com a invenção por força aplicada.

Poderia ser desejado possuir uma forma mais facilmente administrada de uma grande faixa de medicações sem prescrição ou "de venda

livre", e medicações controladas. As aplicações incluem automedicação, particularmente, em situações sem água disponível, tais como, em transporte público, medicamentos para crianças, aquelas física ou mentalmente comprometidas, vítimas de acidente vascular cerebral ou os idosos. Conforme

5 será explicado abaixo, a invenção mostra utilidade em testes iniciais sem, por enquanto, utilizar técnicas mais sofisticadas, tais como, microencapsulação de ingredientes que possuem um sabor desagradável ou liberação controlada requerida, ou de outra maneira que requerem acondicionamento adicional.

O meio de distribuição de fármaco compreende pedaços ou bo-

10 los de um gel semissólido, sendo que cada um (BSSG) contém uma dose de uma quantidade comparável àquela de um único comprimido sólido, inclusive um ou mais ingredientes ativos (ou às vezes, um sabor), embalados individualmente tal como em folha metálica ou em embalagens blister, ou soltos em um recipiente. Quando colocado na boca, o BSSG se desintegra ou se

15 dissolve durante um período de tempo e libera o(s) ingrediente(s) ativo(s). Sialogogos, sabores, e outros aditivos ajudam na deglutição. Os grãos dos ingredientes ativos podem ser encapsulados dentro de envelopes de gel mais duro utilizando os procedimentos bem-conhecidos de microencapsulação. Os ingredientes ativos incluem medicações "de venda livre" e medica-

20 ções controladas. As aplicações incluem automedicação (particularmente, em situações sem água disponível, tais como, ao ar livre ou em transporte público), medicação para crianças, aquelas física ou mentalmente comprometidas, vítimas de acidente vascular cerebral ou os idosos.

EXEMPLO 1

25 O bolo (BSSG). Cada "incremento" de medicação inclui uma quantidade farmacologicamente eficaz de uma medicação especificada dentro de uma massa. De preferência, porém, naturalmente, não essencialmente, a quantidade em cada BSSG é comparável àquela de um único comprimido de uma formulação preexistente, que evita que a pessoa cometa erros;

30 sempre uma possibilidade quando uma dor de cabeça ou outra dor está em ação. A massa é uma matriz de um gel semissólido que mantém sua integridade durante o armazenamento durante um período adequado, e que é ca-

paz de ser rompida na boca quando o bolo for administrado. O bolo pode incluir pelo menos um aditivo que possui o efeito, quando ingerido, de aumentar a deglutição, embora os aditivos daquele grupo não sejam componentes essenciais do bolo. Um único bolo pode ser constituído por um farmacêutico para conter mais de um ingrediente ativo, desde que os ingredientes sejam mutuamente compatíveis durante o armazenamento.

Embora a maioria das composições seja amplamente aquosa, uma fórmula sem água que possui vantagens de armazenamento e/ou liberação pode possuir apenas cerca de 2% de água, sendo o restante constituído de glicerol (glicerina), polietileno glicol (PEG) de uma faixa de peso molecular média selecionada, ou polipropileno glicol, (PPG) também de uma faixa de peso molecular média selecionada.

O gel do BSSG. O gel semissólido depende das propriedades de ágar, sendo que o gel está em uma resistência de cerca de 0,8% de ágar em um bolo. A quantidade pode ser variada para tornar o bolo mais duro (com concentração aumentada, ou mais macio, se requerido. Ademais, outros materiais incluídos irão afetar a dureza e alguns poderão impedir o endurecimento. 0,8% de gel ágar mantém seu formato quando se mantém por si só, mas pode se fraturar quando submetido à pressão. O formato é mantido devido ao fato de o material ser um "semissólido" ou sólido macio. (O seguinte parágrafo avalia o que se entende por "semissólido"). Ao contrário, muitos produtos vendidos ao público como "géis" são semilíquidos em vez de semissólidos, são à base de polimetoxiceluloses e similares, e irão fluir sem fratura, como líquidos viscosos. O material de BSSG possui uma propriedade "de derretimento suave" na boca, quando exposto à temperatura bucal, saliva, e dissolução por mastigação, pressão direta, ou outras forças aplicadas. Utilizando-se ágar, o derretimento exato é improvável em temperaturas corpóreas devido às propriedades bem-conhecidas de histerese de ágar o que significa que este derrete em uma temperatura maior do que aquela na qual este se solidifica. De preferência, os pontos de dureza e amolecimento são selecionados de modo que a propriedade de "derretimento suave" aparente seja acentuada. O ágar é atualmente preferido sobre os outros géis

naturalmente ocorrentes. Os géis artificiais, ou combinações destes podem ser usados. Veja a receita detalhada abaixo. O tipo de ágar usado em testes é ágar de grau alimentício de Coast Biologicals (NZ) de algas.

QUANTIDADES DETERMINADAS DE "MACIEZ/DUREZA".

- 5 Este experimento permite que o termo "semissólido", como usado aqui, seja aproximadamente quantificado. Os medidores de dureza de comprimido (por exemplo, por Dr K Schleuninger AG de Zurich) aplicam uma força crescente até o ponto de desintegração de comprimido sólido ser atingido. O presente método de teste mede a compressão: relação de força antes de o gel ceder. Cinco amostras representativas foram testadas em temperatura ambiente, utilizando-se uma força controlada para unir duas superfícies paralelas que cercam a amostra de teste. A força foi medida utilizando uma balança eletrônica em ar a cerca de 35°C e a compressão causada foi medida com uma escala vernier a 0,05 mm. A relação força/distância, reduzida a Newtons para produzir achatamento por 1 mm foi medida após aguardar pela fluência até quase cessar após cada 7 ou 8 incrementos tipo escada de força, dentro de um limite instrumental superior a 2,94 N. Os resultados são proporcionados na seguinte tabela. A amostra 4 foi parcialmente seca após ser armazenada durante vários dias. A amostra 5 ficou um dia a mais.

20 **TABELA 1** – Medidas de maciez de alguns BSSGs semissólidos.

Amostra	Dimensões de amostra	Maciez	Descrição
A (0,787 g)	Disco de 14 mm de diâmetro, 5 mm de altura	2,94	Semimacio, maleável, facilmente decomposto na boca ou comprimido pela língua
B (0,756 g)	Disco de 12 mm de diâmetro, 6 mm de altura	2,55	Conforme acima
C (1,080 g)	Disco com cerca de 14 mm de diâmetro, 4 mm de altura	1,13	Macio ao toque; absorção mais rápida. Fluência continuada quando pressão > 2,35 N
D (1,080 g)	Disco de 14 mm de diâmetro, 5 mm de altura	7,7	Relativamente rígido ainda assim frangível em uso. Absorção mais lenta poderia ser esperada
E (0,701 g)	Disco de 14 mm de diâmetro, 14,4 mm de altura	2,65 (0 - 1,6 N)	Composição é aquela do Exemplo 1C. Rompida em 1,6 Newton.

Estas são de nível intermediário em vez de extremos em termo de uma faixa de dureza e maciez adequada. Todas as amostras incluíram aproximadamente a mesma porcentagem (0,8%) de ágar. A dureza ou maciez de um determinado BSSG pode ser variada sobre uma faixa mais ampla do que aquela acima ao variar a proporção de ágar na mistura de 0,1 para 10%.

A Figura 4 mostra uma sequência de medida típica para amostra E, como um gráfico 400 (onde a parte linear do traço representado graficamente foi coberta por uma linha 401, usada para extrair um valor médio de dureza). Em cerca de 1,6 N, a massa de ágar sob teste desenvolveu uma rachadura radial e em exatamente 2 N a massa se desintegrou em pequenos cubos.

A Figura 1 mostra em 100 um corte ao longo de um BSSG em formato aproximadamente retangular. Este exemplo não possui cápsula ou material incluído: toda a massa 101 é substancialmente homogênea e é desprovida de uma cápsula, embora possa haver partículas de uma suspensão, precipitado ou cristais suspensos em algumas versões. A Figura 1 também mostra na referência numérica 102 uma versão esférica de um BSSG. Esta versão inclui uma cápsula distinta opcional 104, conforme descrito abaixo, uma massa de gel semissólido 105, e uma ou mais inclusões opcionais ainda de outro material 103, que pode ser outro material farmacêuticamente ativo, tal como, em cápsulas, ou uma massa de gel rico em sabor.

A Figura 2 é um corte ao longo de uma embalagem blister 200 que possui uma tampa 201 tipicamente de um material de folha metálica detalhado como na Figura 3 e aderente de maneira comum a uma folha plástica conformada que inclui cavidades ou blisters 202, cada um contendo um material adaptado no lugar que foi despejado em líquido branco; tal como, tanto um material farmacêuticamente ativo 203 misturado em um gel sólido como um gel inativo 204 que inclui sabores – "o agente de mascaramento de sabor" mencionado abaixo. O agente de mascaramento de sabor pode ser uma massa mais sólida, tal como, um pedaço de goma de mascar, ou a cavidade, de preferência, pode ser preenchida com um segundo gel que con-

tém o mesmo material farmacêuticamente ativo ou outro.

Modificações. Foi observada uma tendência de alguns BSSGs de teste feitos de acordo com o princípio geral de um BSSG a "exsudar" um ingrediente que, então, cobre a parte externa resultando em uma possibilidade que o primeiro sabor, mediante ingestão, seja particularmente amargo. Este efeito é uma forma de sinérese e acredita-se ser um resultado do BSSG ficar supersaturado pelo ingrediente quando resfriado após a formação. Uma solução é adicionar uma etapa ao processo de fabricação de imergir o BSSG em uma cobertura menos permeável; esta pode ser outra mistura de géis, um sal de cálcio de um ou mais géis tipo alginato, uma cobertura de gelatina, uma cobertura de cera, ou um invólucro de folha metálica impermeável à água ou bolso impermeável. Uma solução adicional é utilizar uma carga iônica ou similar para ligar o produto farmacêutico a macromoléculas do gel ou um gel modificado ou um gel adicionado. Ou, a concentração pode se tornar simplesmente inferior.

Identificação por aparência. Embora haja um número limitado de variantes que podem ser aplicadas à própria cápsula, pode ser desejado identificar separadamente pelo menos cada tipo comumente usado de medição por aparência. Pode ser que um pequeno número de produtos farmacêuticos de venda livre comumente consumidos seja incluído em BSSGs de acordo com a invenção. As opções disponíveis tanto individualmente como em combinação (se não mutuamente exclusivas devido às reações adversas de fármaco, por exemplo, se imprudentemente misturadas) incluem:

1. cor – com até cerca de 10 opções de cor:
 - a) toda a cápsula possui a mesma cor; uma cor ou ambas terminam com os mesmos corantes ou diferentes ou um pigmento; os grânulos internos se apresentam em uma ou mais cores dentro de uma cápsula substancialmente isenta de água.
2. e/ou opacidade -
 - a) clara; transparente; opalescente (cor de pérola); opaca; de forma não intencional, uma superfície brilhante que pertence à sinérese e cristalização, por exemplo, com acetaminofen.

3. e/ou formato-

- a) redondo; elíptico; tipo haste (um formato que, particularmente, serve para ser dividido se a pessoa desejar uma pequena dose); diversos formatos impostos para embalagem blister que incluem formato cilíndrico, oval, triangular, quadrado, hexagonal, pentagonal, formato de estrela ou formato de rosca.

Qualquer embalagem blister fabricada ou parte desta deve ser, naturalmente, rotulada por nome, marca, lote e data de acordo com a prática normal de GMP.

- Destinos de Veículo. Neste ponto deve-se fazer uma diferenciação entre BSSGs como veículos destinados à deglutição facilitada e o local de absorção é gastrointestinal, e BSSGs como veículos destinados à absorção transmucosa dentro da boca, embora algumas formulações de BSSG possam ser adequadas para ambas as vias. Cada forma se inclui no âmbito da invenção. Provavelmente ambas as formas irão revelar o sabor do fármaco ao usuário.

- Além disso, os BSSGs que incluem medicamentos, fármacos, produtos farmacêuticos, suplementos nutritivos, e similares (referidos aqui como "ativos") são fornecidos tanto (a) separadamente como (b) juntamente com BSSGs complementares desprovidos de ativos, porém incluem substâncias que auxiliam na absorção, transporte do veículo ou (c) juntamente com BSSGs diferentes que incluem ativos diferentes e possivelmente, incompatíveis para armazenamento.

COMPOSIÇÕES:

- Os BSSGs adequados a ambas as vias incluem:

1. Água: até mais de 90%. A estabilidade a longo prazo de ativos específicos em uma solução efetivamente aquosa dentro do BSSG deve ser considerada, embora água, que é altamente polar e fisiologicamente compatível, possua muitas vantagens.
- a) Há versões mínimas de água, tal como, no Exemplo ID; II/122G que proporcionam benefícios com relação ao armazenamento e liberação.
2. Ágar: 0,1 a 2%. Neste ponto nenhum outro material similar

parece ser tão eficaz.

3. Ativos, ver Tabela 2 de produtos farmacêuticos liberáveis exemplificativos, e nota-se que os peptídeos, hormônios, medicamentos chineses, suplementos alimentares, vitaminas e ainda placebos são classes
5 adicionais de ativos não incluídas na Tabela 2.

4. Os materiais que sustentam ativos particulares, tais como, sais para controle osmótico e de pH, açúcares, polímeros, tais como, polietileno glicóis e polipropileno glicóis de faixas de peso molecular adequadas, excipiente, inclusive umectantes (tal como, glicerol), sais para sabor, açúca-
10 res, sacarina, carboximetil celulose ou outros derivados de celulose para aumentar a aderência e adesão a gomas, e similares.

5. Corantes opcionais e materiais produtores de opacidade que juntamente com o formato (veja acima) servem para identificar composições particulares.

15 6. Os corantes não-tóxicos opcionais ou um pigmento, (adicional àqueles requeridos para identificação) tal como um corante de grau alimentício para tingir temporariamente a boca de uma pessoa para indicar que um BSSG particular foi ingerido apropriadamente.

Isto é útil em algumas situações, tal como em remédio adverso,
20 quando é importante mostrar claramente que uma dose foi administrada em um paciente pouco consciente ou um incapaz de falar em uma linguagem compatível, ou quando a administração no paciente não é trivial, tal como, em uma enfermaria de saúde mental.

7. Os sabores opcionais para obstrução pelo menos parcial de
25 um sabor contido na ou em cada substância ativa que compreende a medição. Estes tendem a possuir um sabor amargo. O escurecimento parcial pode ser suficiente. É amplamente conhecido que medicamentos fortes devem ter um sabor desagradável e mascaramento completo daquele sabor pode ter um efeito psicológicamente contrário sobre a eficácia. Os sabores
30 preferidos incluem mentol, óleo de menta, óleo de laranja, e óleo de erva-doce. Por exemplo, o óleo de erva-doce parece ser bem-adequado para mascarar o amargor de acetaminofen. PEG (polietileno glicol) pode masca-

rar sabores desagradáveis.

Ademais, os BSSGs como veículos destinados para deglutição facilitada podem incluir:

- Os sialogogos, sabores e outros aditivos auxiliam na deglutição
- 5 – a aplicação deveria ser "deglutição sem auxílio de água ou outro líquido inerte bebível". A maioria dos sialogogos opera através de papilas gustativas e olfativas, e muitos exemplos adequados podem ser os próprios sabores, ou sal (NaCl) ou equivalente. A presença física do BSSG ou fragmentos destes na boca também atua para promover a salivação através de reflexos,
- 10 inclusive, mecanoreceptores.

As combinações de "subveículos", tais como, uso de encapsulação bem como uso de grânulos de ágar mais duro dentro de todo o bolo de ágar macio podem ajudar no transporte e reduzir a liberação do ingrediente ativo no estômago.

- 15 Ademais, os BSSGs como veículos principalmente pretendidos para absorção transbucal facilitada podem incluir:

1. A classe de produtos farmacêuticos relativamente capazes de serem absorvidos por difusão através das membranas mucosas da boca e faringe, e especialmente aquela que poderia ser facilmente rompida pela acidez do estômago quando for engolida. Os peptídeos de baixo MW, tais como, oxitocina e, possivelmente insulina, estão incluídos neste grupo de substâncias dispersáveis. Uma quantidade crescente de produtos desenvolvida pela indústria de biotecnologia está sob a forma de peptídeos. As vacinas orais podem ser incluídas nesta seção.

20

25 2. Detergentes e similares (como normalmente encontrados em pastas de dentes) para cada aplicação servem para aumentar o acesso através da saliva possivelmente grossa ao epitélio bucal.

3. Os produtos químicos intensificadores de absorção, tais como, a classe que inclui dimetil sulfóxido (DMSO). Em condições ideais, estes poderiam ser fornecidos dentro de microcápsulas frangíveis, porém é provável que estes tenham de ser misturados com o BSSG pouco tempo antes do uso.

30

4. As substâncias inflamatórias localmente suaves (para aumen-

tar o fluxo de sangue bucal); sialogogos, tais como, os próprios sabores, ou sal (NaCl) ou equivalente. A presença física do BSSG ou fragmentos deste na boca também atua para promover salivação através de reflexos inclusive mecanorreceptores e a presença de saliva irá transportar ativos em torno da boca e atingir uma área maior do epitélio bucal, e iniciar a deglutição.

5 5. Substâncias para retardar a liberação de ativos. Alguns materiais ativos podem se espalhar pelo gel muito rapidamente e, por exemplo, não conseguem ser absorvidos, ou dominam as papilas gustativas ou seus meios de mascaramento (sabores, etc). O gel de cada BSSG pode ser proporcionado com uma carga iônica por meio (por exemplo) de adição de um material químico capaz, em uma parte, de se ligar ao gel e, em outra parte, de apresentar partes apropriadamente carregadas, de modo que o produto farmacêutico transportado dentro do BSSG fique indiretamente ligado ao gel interior.

15 6. Retardo físico (Encapsulação). A invenção é adequada para uso de uma etapa de "acondicionamento" onde as partículas dos medicamentos ativos são mascaradas em um gel antes da mistura com a matriz, de modo que diminua a probabilidade de serem sentidas pelo paciente. "Partícula" pode incluir sólidos ou gotículas ou óleos. Dois procedimentos opcionais que são descritos abaixo possuem o efeito de reduzir o paladar sentido pelo paciente. O gel de cobertura pode ser um material não-tratado, um ágar mais concentrado, um tratado para causar endurecimento, ou pode ser um alginato endurecido com cálcio. Cada partícula de gel coberta pode ter cerca de 0,1 a 1 mm de diâmetro.

25 O inventor acredita que uma forma de superar ou pelo menos tornar tolerável um sabor desagradável é proporcionar outro item, tal como, um segundo BSSG mantendo alguma outra substância ou substâncias, chamadas aqui de "agentes de mascaramento de sabor", de modo que a pessoa possa ingerir um BSSG pela boca inclusive o agente de mascaramento de sabor antes, ou com, ou imediatamente após tomar o BSSG farmacêutico carregado (que poderia, naturalmente, ser diferentemente identificado, tal como, por cor ou formato, ou por desenho da embalagem blister) e

o agente de mascaramento de sabor poderia mascarar qualquer sabor desagradável restante. O ou todo o agente de mascaramento de sabor pode ser proporcionado separadamente (não dentro do próprio BSSG tratado) de modo que a pessoa possa retardar a ingestão até que o ingrediente ativo possa ser sentido. Exemplos de agentes de mascaramento de sabor incluem: água que serve como um diluente e como uma "bebida não alcoólica", um agente flavorizante para dominar os receptores olfatórios, um material doce, ou um material que cobre a papila gustativa, tal como, dióxido de titânio finamente dividido (que não parece se ligar de forma irreversível ao produto farmacêutico).

O bolo associado não é um componente necessário da invenção, porém sua presença auxilia na ingestão de medicamentos naquelas situações onde a superação de um sabor desagradável está envolvida, tal como quando não há água disponível. O termo alternativo para um agente de mascaramento de sabor – a "bebida não alcoólica" poderia implicar em deglutição sequencial, porém pode ser que o agente de mascaramento de sabor seja mantido na boca após e/ou enquanto o BSSG primário é mantido na boca, de modo que um possível sabor desagradável seja neutralizado após tolerar o sabor durante um período limitado. Alternativamente, o agente de mascaramento de sabor pode ser tomado primeiro. A melhor ordem poderia depender dos compostos particulares ingeridos.

De preferência, o agente de mascaramento de sabor é um segundo BSSG feito de constituintes diferentes; tal como, um que inclui sabor ou outros agentes de mascaramento de sabor ou fornecimentos de água ou um sialogogo, porém (geralmente) desprovido de produtos farmacêuticos. (Às vezes, um medicamento pode resistir ao armazenamento se dividido em duas partes). É fácil fabricar embalagens blister misturadas, ao depositar um material de BSSG diferente em fileiras diferentes ao longo do comprimento de uma embalagem blister, como um líquido quente que se adapta no lugar como um gel. Isto é tecnicamente mais simples do que posicionar um item sólido em um blister. Em algumas variações o agente de mascaramento de sabor pode incluir um segundo produto farmacêutico; um que não poderia

resistir ao armazenamento se diretamente misturado com um primeiro produto farmacêutico incompatível. De fato, pode haver um agente de mascaramento de sabor adicional para auxiliar. Este pode incluir um refrescante bucal que não é quimicamente antagonístico aos produtos farmacêuticos ativos. De preferência, o BSSG ativo e o agente de mascaramento de sabor são claramente diferentes em aparência, de modo que uma pessoa que está confusa ou doente não confunda os dois.

Um agente de mascaramento de sabor alternativo a um BSSG é, por exemplo, um feijão de geléia; um doce cozido, um pedaço de alcaçuz, refrescante bucal, especialmente produto produzido ou goma de mascar mantida em um blister ao lado de um blister que sustenta o BSSG.

7. Medicamentos e ingredientes ativos em mais detalhes, com exemplos.

Espera-se que a maioria destes medicamentos aceitos para armazenamento e distribuição em xaropes e outro meio aquoso, tais como, suspensões, seja suficientemente estável para inclusão em um gel aquoso como um BSSG. É difícil enumerar todos os materiais específicos que agora são ou serão adequados para uso no futuro. Em geral, pode ser observado que a fabricação é mais fácil de acordo com esta receita se os ingredientes ativos forem solúveis em água, embora versões com pouca água dos BSSGs sejam descritas aqui. As condições de aproximação de uma solução saturada podem causar sinérese e/ou cristalização durante a fabricação. As suspensões finamente trituradas são aceitáveis se mantidas em suspensão durante a fabricação por recirculação (conforme conhecido na técnica) até o depósito no BSSG.

As medicações ou produtos farmacêuticos preferidos incluem (sem caráter limitativo) remédios, antibióticos, vacinas orais, extratos de plantas, peptídeos farmacologicamente ativos, vitaminas, minerais e suplementos alimentares, (tais como, oligoelementos, inclusive iodo), e placebos. Alguns exemplos específicos são mostrados na Tabela não-limitadora.

TABELA 2 – Alguns exemplos de produtos farmacêuticos liberáveis, com números CAS e notas de reaplicabilidade

Nome	Propósito	Solubilidade em água	Notas
Acetaminofen (panadeína)	Analgésico, antipirético, dose máxima diária para adulto 4 gramas ao dia	frio versus, de forma mais considerável, ligeiramente quente	Tende a formar grandes cristais durante a fabricação
Quinina [30-95-0]]	Antimalárico	Para o HCl: frio - 1g 16 ml Quente- 1 g 0,5 ml	Substancialmente amargo. (Tentativas anteriores de distribuir estes como comprimidos secos resultaram na passagem dos comprimidos pelo corpo sem absorção).
Piperazina [110-85-0]]	Antelmintico (nematodos)	Livemente solúvel	
Folcodina	Supressor de tosse	1 parte em 50	"sabor muito amargo" Dose de até 60 mf ao dia.
Morfina [57-27-2]	Analgésico	O HCl: frio - 1g 17,5 ml Quente- 1 g 0,5 ml	
Fosfato de codeína [52-28-2]	Analgésico (narcótico)	1 g in 2,5 ml de água	
Ampicilina [69-53-4)	Antibacteriano	Moderadamente solúvel em temperatura ambiente	
Tetraciclina [60-54-8]	Antibacteriano	O HCl: livremente solúvel	Possível tendência à eflorescência de superfície de gel. Experimento com muito mais mistura.
Cloxacilina mono-hidrato [7081-44-9]	Antibacteriano	solúvel	

TABELA 2 – continuação-

Nome	Propósito	Solubilidade em água	Notas
"Preparação multivitamínica" OTC	Suplemento alimentar		Gel apresenta cor marrom natural
Preparação de Tiol "MSM" para ligação de OTC	Alimento natural	Solúvel	feito com sabor groselha negra e cor azul
Diidroergotamina	Anti-enxaqueca	insolúvel	Utilizar uma suspensão fina.
Diclofenac [15307-86-5]	analgésico		Incluir tal como a prostaglandina sintética "misoprostol".
Sildenafil (Viagra®)	Super disfunção erétil		Dose = 20-40 mg; fácil inclusão.
Anti-histamínicos e descongestionantes	superar anafilaxia; superar alergias		Considerar aumento de velocidade de administração, se ocorrer choque anafilático.

(OTC = venda livre; não um fármaco controlado).

Precauções e Segurança. Cada produto farmacêutico possui seus próprios problemas com relação ao armazenamento e possível degradação. As interações de fármaco e consumo excessivo deveriam ser prevenidos, especialmente se a pessoa que está tomando o fármaco estiver um pouco desidratada e não estiver excretando muita urina. Sabendo-se que a invenção é destinada a uma situação onde, de alguma forma, se requer a disponibilidade de água, é provável que a embalagem em alguns casos inclua a recomendação de se beber água ou outro líquido após a ingestão de um bolo BSSG, onde água ou outra bebida está disponível. Doses repetidas de acetaminofen poderiam justificar a recomendação de ingestão de água, apenas para uma pessoa que está tomando o fármaco sob a forma de cápsulas de gel ou comprimidos. A natureza mais úmida de um BSSG quando comparada a um comprimido poderia não requerer a necessidade de água.

Um exemplo de uma substância mais difícil é diclofenac (Voltaren®) que é relativamente tóxica/irritativa e não foi avaliada aqui. É relatado que "queima" a mucosa oral e, como aspirina, irá causar úlceras estomacais. Esta invenção proporciona o uso de tais prostaglandinas sintéticas no gel do BSSG para proteção do estômago, e microencapsulação do diclofenac em grânulos de 1 a 2 que possuem uma variedade de espessuras de parede para atrasar sua liberação para um período após a ingestão, também após a prostaglandina ser liberada. Tais técnicas devem superar estes problemas se a demanda de mercado justificar o desenvolvimento e teste. Um supositório (uma via comum de administração de diclofenac) não é muito fácil de se auto-administrar em um lugar público.

Crianças. Uma pessoa poderia se prevenir contra a possibilidade que um recipiente visualmente atraente de géis semissólidos flavorizados, deixado por perto, seja experimentado por uma criança acreditando-se que se trata de doces, e podendo ocorrer intoxicação. Nenhum método de redução de risco é completamente eficaz. O controle ativo dos pais e uso de um armário trancado é a proteção mais segura. Algumas etapas para minimizar esta forma de risco incluem:

1. Dispor os BSSGs em conjuntos, possivelmente em uma em-

balagem blister – tipicamente com um sabor neutro ou agradável, destinados para uso como um "agente de mascaramento de sabor" (veja adiante) sem produtos farmacêuticos ativos, e os outros propensos a ter um gosto desagradável, inclusive os ingredientes ativos. As crianças poderiam ingerir apenas os BSSGs com sabor agradável, rejeitando o sabor desagradável, e os conjuntos pegos sem que se perceba alertam o adulto a um problema de descoberta.

2. Cores e aparências que não são associadas a sabores agradáveis – diferente de balas recheadas de geléias ("jellybeans").

10 3. Acondicionamento opaco (tal como, através do uso de uma carga de dióxido de titânio no próprio material plástico); também acondicionamento resistente a crianças que é difícil de ser aberta por bebês e difícil para estes removerem os conteúdos. O uso de embalagens blister tende a tornar a ingestão por crianças mais difícil.

15 4. Claramente alguém deve evitar que uma criança ou pessoa de raciocínio fraco consuma doces ou balas apenas por seu sabor agradável e, assim, venha a ingerir acidentalmente uma quantidade perigosa de um produto farmacêutico. O fornecimento de BSSGs dentro de uma embalagem blister é, de preferência, através de fornecimento em volume em uma garrafa por este motivo. Poucos doces são vendidos em embalagens blister. Crianças pequenas consideram as embalagens blister um obstáculo. Qualquer consumo é visível como blisters esvaziados. A proteção dos conteúdos contra a luz (especialmente luz UV) também pode ser requerida, e proporcionada por corantes na parede ou invólucro de folha metálica.

25 5. Minimizar o uso de açúcar ou adoçantes no BSSG com relação aos ingredientes ativos.

6. Retardar o encobrimento do sabor desagradável durante um período limitado na boca de modo que uma criança cuspa o BSSG antes de qualquer sabor se tornar ativo. O sabor deve ser microencapsulado ou, de outra maneira, ligado de modo que sua liberação seja retardada.

30 7. Coloração da boca, se corantes orais temporários forem incluídos, irá demonstrar que uma criança foi potencialmente intoxicada.

Os seguintes Exemplos mostram métodos para a preparação de BSSGs de acordo com a invenção.

Armazenamento. De acordo com a invenção, o produto farmacêutico está em contato com ou dissolvido em água; geralmente de certa forma considerado para acelerar a degradação durante o estado seco. Os fatores capazes de prolongar a vida-útil em armazenamento incluem (a) resfriamento ou congelamento, (b) a natureza inerentemente imóvel da água no gel, (c) uso de excipientes, tais como, tampões e umectantes, e (d) proteção contra luz. O armazenamento prudente comum de medicamentos em embalagens blister mantidos em locais frios deve ser recomendado.

EXEMPLO 1A

1. Método para a preparação de BSSG inclusive acetaminofen*

a) Ágar	0,8% (todas são % em peso)
b) Glicerol	15%
15 c) V41 (um tipo de cloreto de sódio)	1%
d) Sacarina sódica	0,2%
e) Água fervente	42%(Misturar tudo)
f) Acetaminofen	40%
g) Óleo de erva-doce	1% (Adicionar em uma temperatura inferior)
20 _____	= 100%

2. A mistura é resfriada e mecanicamente dividida ou distribuída, de preferência, em BSSGs de um grama (qualquer peso é, naturalmente, possível: 100 mg a 2,5 g, por exemplo), de preferência, em cavidades separadas de uma embalagem blister. Nota-se que uma vez que o ágar é dissolvido quase a 100°C, outros componentes podem ser adicionados à mistura ainda líquida em temperaturas consideravelmente inferiores (tal como, 35 a 45 graus) o que é útil no caso de sabores voláteis ou peptídeos fácil ou termicamente dissociados.

3. Resultados: Cor: branca. Óleo de erva-doce proporciona uma máscara surpreendentemente eficaz do sabor amargo do Acetaminofen. Cada um grama de BSSG suporta 0,4 g de acetaminofen. Dose máx = cerca de 2 g/dia para um adulto.

4. Notas: Alguma dificuldade foi enfrentada como um resultado de o acetaminofen tender a formar cristais no momento em que a solução é retida e resfriada enquanto está distribuída em blisters. Isto pode ser mecanicamente superado, utilizando-se um tipo de cisalhamento centrífugo de bomba de recirculação e manutenção da temperatura, ou utilizando-se um composto anticristalização capaz de inibir a formação de cristais. Alternativamente, a mistura pode ser espalhada em moldes temporários e, então, transferida para blisters. Alternativamente, o acetaminofen pode ser adicionado às matérias-primas pouco antes da distribuição.

10 EXEMPLO 1B

1. Preparação de BSSG inclusive acetaminofen e ácido ascórbico – para tratar resfriados,

	a) Ágar	0,8% (todas são % em peso)
	b) Glicerol	15%
15	c) V41 (um tipo de cloreto de sódio)	1%
	d) Sacarina sódica	0,2%
	e) Água fervente	41%(Misturar tudo)
	f) Acetaminofen	40%
	g) Tartrazina (ou a tinta do corante)	0,4%
20	h) Óleo laranja	1%
	i) Ácido ascórbico	0,2%
	j) Mentol	0,4%
	= 100%	

2. A mistura é resfriada e mecanicamente dividida ou distribuída em BSSGs com peso de 0,5 a um grama, de preferência, em cavidades separadas de uma embalagem blister.

3. Resultados: Cor: amarela. O óleo laranja e o ácido ascórbico proporcionam algum benefício visível para pessoas que estão resfriadas. Cada 1 grama de BSSG suporta 0,4 g de acetaminofen.

30 4. Sabor sentido: Metade de um BSSG de paracetamol feito de acordo com a receita acima que inclui sabor foi ingerida sem água. O material se fragmentou em pequenas partes dentro de cerca de 30 segundos e a

combinação do material externo e o sabor causou salivação suficiente para deglutição. Um amargor após provar permaneceu presente durante alguns minutos, porém não em um nível censurável, e uma "intensidade" menor do que a de uma dor de cabeça típica foi observada.

- 5 Notas: Alguma dificuldade foi enfrentada como um resultado de o acetaminofen tender a se cristalizar no momento em que a solução resfriada é distribuída em blisters. Isto pode ser mecanicamente superado, utilizando-se um tipo de cisalhamento centrífugo de bomba de recirculação e manutenção da temperatura, ou utilizando-se um composto anticristalização
- 10 capaz de inibir a formação de cristais. O acetaminofen pode ser adicionado posteriormente. A mistura pode ser espalhada em moldes temporariamente e, então, transferidas para blisters.

- 15 Uma vez que os ingredientes ativos ficam disponíveis para absorção mais rapidamente do que no caso de formulações encapsuladas ou comprimidas secas, a pessoa que toma o BSSG pode ser informada para retardar um segundo BSSG em 10 minutos em vez de tomar dois de uma só vez, de modo que a concentração de soro, que rapidamente irá aumentar, permaneça em um nível eficaz durante mais tempo. Então, o segundo BSSG pode ser considerado desnecessário. Em vez de espalhar em blister ou outros moldes, a mistura de ágar pode ser deixada fluir em um óleo frio de modo que os glóbulos de ágar aproximadamente do volume desejado sejam
- 20 formados enquanto suspensos, e, então peneirados. O BSSG pode ser extrudado e formado como uma haste comprida ou tira que será cortada posteriormente.

25 EXEMPLO 1C

Formulação feita para testes de estabilidade de uma formulação desenvolvida antes 11/17 ID: 1kg

Branca/transparente

	Ágar	0,8 (todas as % em peso)
30	Glicerina	15,0
	Texapon OCN	1,0
	Sal V41	1,5

	Sacarina de sódio	0,1
	Água fervente	32,4
	Victor DF	45,0
	Mono-hidrato de ácido cítrico	0,5
5	Monofluoro fosfato de sódio	0,7
	Synthecol CAB	2,0
	Menta B&J 684	1,0
	TOTAL	100,0

Especificação:

- 10 Aparência- Gel branco claro com uma superfície oleosa.
 pH de 10% de pasta fluida em água deionizada = 5,5-6,0

Fabricação:

1. Adicionar ágar, glicerina, Texapon OCN, sal, e sacarina a um tanque encamisado capaz de ferver a água e misturar.
- 15 2. Adicionar água fervente ao tanque e misturar enquanto eleva a temperatura para 95 a 100°C. Atingir esta temperatura é essencial para definir o produto final, e pode ser verificada garantindo-se que a mistura fique absolutamente clara e sem opalescência. Desligar o aquecimento. (Embora uma temperatura alta seja preferida, o inventor percebe que o ágar pode ser dissolvido, apesar de imperfeitamente, em temperaturas inferiores).
- 20 3. Adicionar Victor DF e ácido cítrico e misturar um líquido branco homogêneo.
4. Em um recipiente não-aquecido separado misturar o Synthecol CAB, e o sabor e adicionar à mistura aquecida quando a temperatura
- 25 cair para menos de 50°C. (Alguns componentes de um bolo podem ser incapazes de suportar temperaturas acima de aproximadamente 45 a 55°C, tais como, peptídeos ou organismos dentro de vacinas).

EXEMPLO 1 D (como 3 versões)

- Estas variações compreendem a exploração de versões com alto
- 30 teor de sucrose (II/122F), e versões com pouca água, alto teor de glicerol (11/122G) sendo que ambas representam formas para afetar a vida-útil de prateleira e a taxa de solubilização de produtos farmacêuticos particulares.

Bases Medicinais referidas como: II/122 D, II/122 F II/122 G

	Ágar	4,0	2,0	5,0
	Glicerina	30,0	15,0	90,0
	Sal V41	1,0	1,0	-
5	Sacarina sódica	0,2		
	Mono-hidrato de ácido cítrico	0,2	0,2	-
	Açúcar	-	25,0	-
	Água fervente	64,6	66,8	5,0
	TOTAL	100,0	100,0	100,0

10 Fabricação de amostras produzidas com as seguintes propriedades:

II/122 D- Boa formação, gel claro. Também propenso a trabalhar com polietileno glicóis, monopropileno glicol, e polipropileno glicóis.

15 II/122 F- Conjunto inibido devido ao açúcar, conjuntos OK se o teor de açúcar for, adicionalmente, reduzido.

II/122 G- Conjunto aprimora à medida que o teor de água é elevado acima deste nível.

EXEMPLO 1 E

Com grânulos separadamente preparados.

20 O Exemplo 1E pode incluir uma série de etapas para preparar ingredientes encapsulados, e os aspectos de manipulação de materiais devem, então, garantir que os grânulos assim formados permaneçam ainda misturados e ainda distribuídos.

25 a) Selecionar um primeiro material gelificante. Devido ao fato de a sinérese ser uma propriedade de ágar, o primeiro material gelificante pode não possuir a característica de um ponto de fusão maior do que o gel usado para formar a estrutura volumosa das cápsulas. Em outras palavras, a mesma composição de ágar pode ser usada pelo menos duas vezes. Entretanto, prefere-se que as partes resultantes não liberem sabores desagradáveis na boca pelo menos imediatamente, assim um tratamento adicional é possível –
30 veja exemplo 1B

b) Formar uma suspensão do medicamento e misturar a mesma

com o primeiro material gelificante após aquecimento e liquefação.

c) Resfriar o gel resultante até este se agrupar.

d) Dividir o gel solidificado mecanicamente em pedaços pequenos. (Aqui, técnicas, tais como, leitos de ar para fluidização são conhecidas).

5 Congelamento e peneiramento podem ser úteis; controlar o tamanho de partícula irá conferir algum controle sobre a taxa de liberação.

e) Dissolver e liquefazer um segundo gel, que pode incluir sabores e cores.

10 f) Misturar os pequenos pedaços com o segundo gel e não elevar a temperatura de mistura acima do nível de amolecimento do segundo gel, de modo que esta permaneça intacta durante o processamento posterior.

g) A mistura é resfriada e mecanicamente dividida ou distribuída em BSSGs, sendo que cada um possui uma massa predeterminada, tal como, bolos de 0,5 a um grama. Bolos maiores podem ser usados desde que
15 não sejam difíceis, na maioria das circunstâncias, de engolir 2 g ou mais, embora algumas pessoas que têm dificuldade de deglutição poderiam apresentar problemas.

EXEMPLO 1 F Como 1E, com encapsulação dos grânulos separados.

20 O Exemplo 1A pode ser modificado ao adicionar mais etapas entre as etapas d e e como exposto a seguir:

d1) Como um terceiro material gelificante, selecionar um que possa ser endurecido; por exemplo, alginato de sódio.

d2) Dissolver e liquefazer um gel de alginato de sódio.

25 d3) Imergir os pedaços tanto de (a) ingredientes, como (b) de ingrediente que contém gel no gel de alginato de sódio, cobri-los, e trazê-los à superfície novamente.

30 d4) Endurecer a cobertura por conversão em gel de alginato de cálcio, ao imergir o gel em uma salmoura contendo cloreto de cálcio, de modo que a cobertura permaneça intacta durante um período posterior quando mantida na boca.

EXEMPLO 2 Acondicionamento.

O inventor considera que embalar os BSSGs em uma embala-

gem comum é uma forma simples, conveniente e segura de se preparar o produto para apresentação no varejo, também adequada ao usuário para, então, levar o medicamento consigo em quantidades apropriadas que estejam sempre prontas para uso. É mais fácil manipular os materiais em uma
5 fábrica como um líquido que será despejado quente do que depositar os itens sólidos (comprimidos) individualmente em blisters. Uma tecnologia para realizar um processo de despejamento a quente de ágar fundido em uma embalagem blister inclui as etapas de:

(1) misturar os ingredientes ativos em uma cuba e mantê-los
10 quente. A mistura deve ser feita com precisão e de acordo com o padrão (GMP) comum requerido de uma fábrica farmacêutica.

(2) distribuir a mistura a partir de um dispositivo volumetricamente preciso em blisters abertos.

(3) resfriar e, então, lacrar os blisters. (Um invólucro de folha
15 metálica também pode ser incluído).

(4) embalar os blisters, tal como, em caixas de papelão para venda a varejo.

Uma embalagem blister protege o BSSG até ser retirado para ingestão, possui rótulo apropriado, e um blister vazio indica que um BSSG
20 foi usado. Uma produção de cavidade sobre cem mil blisters por hora pode ser atingida sobre uma linha de produção, sem envolvimento direto de ser humanos.

BSSGs soltos de forma aproximadamente globular podem ser feitos ao distribuir glóbulos grandes em um óleo e ao peneirar os bolos
25 quando resfriados e sólidos.

Os BSSGs podem ser feitos em uma variedade de formatos inclusive redondo, quadrado, triangular, de estrela, disco, bastão, placa, e estes formatos podem ser determinados pelas formas de blisters na embalagem blister.

30 Nota-se que o BSSG de acordo com as formulações atualmente preferidas é muito macio para atuar como seu próprio dispositivo de divisão quando removido de uma embalagem blister lacrada. Por este motivo o in-

inventor prefere proporcionar embalagens blister que possuem bordas viradas para cima, isentas de adesivo sobre a superfície traseira (liso, não-blister) que podem ser abertas pelo usuário no momento do uso, e/ou perfurações para auxiliar na remoção de um ou mais BSSGs, conforme requerido, sem
5 destruir sua estrutura.

A Figura 3 mostra um exemplo de embalagem blister tipo bolso 7 x 2 300 do lado traseiro (liso), e a parte hachurada 303 do diagrama indica que a parte da folha de suporte, que é geralmente uma folha de metal, é seletivamente coberta com um adesivo. Os bolsos, tais como 301 e 302 podem
10 conter tipos diferentes de BSSG. Para os propósitos de abrir a embalagem blister sem pressão através do lado dianteiro, esta embalagem é proporcionada com (a) adesivo relativamente pegajoso, removível, (b) perfurações ou equivalentes funcionais (tais como, 304) que permitem que o suporte seja removido em tiras, e (c) um canto livre 305 que a pessoa poderia remover
15 primeiro, para começar a descolar a parte traseira ao longo de uma fileira. A seta 306 é impressa sobre a folha metálica traseira meramente para indicar a direção na qual se deve remover os conteúdos. A folha plástica deformada que inclui blisters 300 também pode ser proporcionada com uma endentação comprimida abaixo de cada aba 305 de modo que o usuário possa se-
20 gurar mais facilmente a borda livre. O entalhe 306 cortado no lado da folha plástica deformada ilustra uma maneira adicional de se preparar uma parte fácil de abrir de uma embalagem blister lacrada. Outros medicamentos de folha metálica que facilitam a abertura e recuperação de uma parte interna de gel macia também podem ser usados. O inventor prefere que a folha
25 plástica deformada seja feita de um material relativamente forte (tal como, 0,5 mm de polivinilcloreto ou PVC) para proporcionar proteção mecânica ao BSSG durante o transporte a longo prazo em um bolso ou similar. Este material é fornecido coberto com polivinilidina (PVDC) em diversas espessuras para uma barreira contra água eficaz. Por exemplo, 0,25 mm de PVC mais
30 40 gramas por metro quadrado (gsm) de PVDC para armazenamento dentro de uma caixa, ou 0,5 mm de PCV mais 80 gsm de PVDC para armazenamento durável em uma montagem solta, que será selecionado de acordo

com as exigências de vida-útil de prateleira e a espessura do plástico de base. A folha deformada também pode ser feita de folha metálica, tal como, para uso militar.

EXEMPLO 2a Embalagem sem embalagem blister.

- 5 Apesar dos benefícios de uma embalagem blister para muitos propósitos, os BSSGs também podem ser soltos, sem uma embalagem blister. Por exemplo, estes poderiam ser extrudados de um orifício de formato controlado em ar frio ou óleo frio, e cortados do orifício quando de um comprimento adequado. Estes poderiam ser secos mediante pequenas batidas
- 10 de óleo, ou deixados para pingar, e poderiam então ser embalados em uma caixa ou pote vedável ou outro recipiente juntamente com um pó, tal como, amido de milho para impedir que colem um no outro.

EXEMPLO 2b Embalagem para prescrição por um farmacêutico.

- Um kit para formar lotes de BSSGs é fornecido como matérias-
- 15 primas desprovidas apenas de produto(s) farmacêutico(s) especificado(s) de modo que um farmacêutico possa constituir um curso específico de medicamento que será administrado como BSSGs, conforme estabelecido por prescrição para um caso específico. O kit poderia incluir um ou mais conjuntos de: uma embalagem blister vazia e lacre, uma garrafa plástica apertável,
- 20 pós de ágar, corante e frascos, e instruções. O aparelho requerido é um dispositivo de camisa aquecido com água quente mantida a cerca de 95 a 98°C de modo que o ágar possa ser suficientemente aquecido durante a fusão.

EXEMPLO DE APLICAÇÃO 1

- A administração de medicamento para solucionar um problema
- 25 imediato é uma aplicação útil. Por exemplo, o tratamento das reações alérgicas mais graves, choque anafilático clássico ou um acidente tal como uma picada de vespa na boca, especialmente quando a faringe incha, porém ninguém está ou é capaz de administração parenteral (por exemplo, intravenosa) de medicação que pode ser feita utilizando um BSSG que contém um
- 30 anti-histamínico adequado em uma quantidade eficaz. O BSSG é prensado contra a parte interna da boca e a absorção pode ser encorajada utilizando uma escova de dentes descartáveis, proporcionadas no kit, para esfregar a

mucosa oral ou as gengivas de modo que a superfície fique saudável e a circulação de sangue seja aprimorada. Apesar de tudo, ainda há um epitélio escamoso a ser passado antes do fármaco ter acesso ao suprimento de sangue. Um anti-histamínico mais agente de mascaramento de sabor mais
5 kit de escova de dentes poderiam ajudar muitos tipos de trabalhadores de emergência (tais como, trabalhadores de primeiros socorros, salva-vidas perto da costa, policiais, professores, pessoas de ambulância e similares para responder a uma emergência médica e reduzir a necessidade de tratamento médico apropriado urgente por um clínico que poderia estar com
10 adrenalina injetável (epinefrina). É provável que as pessoas propensas a reações alérgicas graves também levem consigo adrenalina injetável.

EXEMPLO DE APLICAÇÃO 2

A terapia de substituição da nicotina para fumantes pode ser proporcionada por meio de um BSSG que contém uma quantidade eficaz de
15 2 a 8 mg de nicotina, de modo que o (ex) fumante possa sentir os efeitos de terapia com nicotina, porém outros não são submetidos a efeitos adversos do fumo. Neste exemplo, inúmeros BSSGs, cada um com uma quantidade adequada de nicotina, são fornecidos, provavelmente como placas relativamente rígidas em uma embalagem blister. O usuário toma um e mantém o
20 mesmo entre a gengiva e a bochecha durante cerca de 20 minutos, durante tal tempo o BSSG derrete lentamente. Esta lentidão ajuda a limitar a repetição de autodosagem com nicotina.

VARIAÇÕES

A invenção pode ser usada quando se trata animais domésticos
25 com medicamentos orais. Um problema comumente encontrado é a dificuldade em se tratar um gato (em particular) com um comprimido e geralmente um curso de tratamento falha ao ser administrado quando um gato é mandado para casa após uma cirurgia veterinária com uma porção de comprimidos. Um bolo macio, que pode ser rompido contra os dentes do animal ao
30 longo da parte interna da boca – sobre os molares - (e opcionalmente o bolo é proporcionado com um sabor atraente, tal como, peixe) pode ser mais fácil a administração na maioria dos gatos do que um comprimido seco duro ou

cápsula.

APLICABILIDADE INDUSTRIAL E VANTAGENS

1. Um BSSG pode ser cortado em partes com uma tesoura, por exemplo, se uma pessoa não requerer uma dose total, devido ao fato de o
5 corpo do tipo preferido de BSSG ser homogêneo. (Uma cápsula não pode ser cortada em partes, embora um comprimido sólido possa ser cortado ao meio ao longo da linha de vinco).

2. O meio de liberação é vantajoso para alguns produtos farmacêuticos e algumas doenças. Por exemplo, um pico mais rápido, maior em
10 concentração de soro de acetaminofen é esperado, como comparado com a ingestão de um comprimido ou cápsula. Esta elevação mais rápida é uma vantagem para uma pessoa que deseja alívio rápido, por exemplo, de uma dor de cabeça.

1. Doses menores podem ser eficazes se tomadas pela via de
15 BSSG, reduzido o risco de toxicidade cumulativa. Uma dose pode funcionar por conta própria.

2. Um BSSG que contém um material sólido finamente dividido irá permitir que o material seja absorvido e fique disponível mais rapidamente do que um ingerido dentro de uma cápsula, tal como, um de gelatina, que
20 primeiro deve ser dissolvido no estômago. Uma elevação nos níveis de sangue do produto farmacêutico ingerido deve ser excessiva se administrado dentro de um BSSG.

3. Em uma situação de emergência, quando um paciente precisa de um fármaco sistêmico e não pode se mover ou se manter ereto para engolir os comprimidos comuns, e em particular quando auxiliares não forem capazes ou treinados para administrar materiais injetados, o medicamento tipo BSSG poderia ser administrado para ser decomposto tanto por um auxiliar
25 como dentro da boca do paciente, e deve ser engolido lentamente e absorvido ao longo do tempo, com risco mínimo de asfixiar a vítima ou paciente.

4. A invenção é destinada a ajudar quando há a necessidade de engolir um tratamento mantido em forma sólida sob circunstâncias onde o
30 copo de água normalmente associado não está disponível - - tal como quan-

do se está ao ar livre (caminhando ou velejando), em um ônibus ou trem, quando se está dirigindo no trânsito, em um teatro, em uma reunião importante, ou quando se está andando, e possivelmente, quando se sente repentinamente uma dor de cabeça de algum outro distúrbio. Toma-se cuidado para evitar efeitos adversos, tais como, um risco aumentado de toxicidade se o BSSG for tomado sem água, simplesmente devido à função reduzida do rim e/ou do fígado. Os mesmos efeitos poderiam ocorrer com um comprimido seco, porém a natureza do BSSG ou a maneira que é promovida pode sugerir de forma não intencional a um usuário que água não é necessária.

5. Outra aplicação é "falha de tratamento" para crianças. Ainda outra se baseia nos perigos de má deglutição nos idosos ou aqueles neurologicamente comprometidos.

6. A invenção também é adequada para administrar medicamento em animais domésticos ou pássaros, e em animais de fazenda.

7. A invenção complementa outras formas de liberação de fármaco, tais como, métodos orais, retais, pulmonares, ou parenterais.

Por fim, será entendido que o escopo desta invenção, conforme descrito e/ou ilustrado aqui, não se limita às modalidades especificadas. Os versados na técnica irão avaliar que diversas modificações, adições, equivalentes conhecidos, e substituições são possíveis sem que se abandone o escopo e espírito da invenção conforme estabelecido adiante nas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Veículo oral para transportar uma quantidade eficaz de um ou mais ingredientes ativos (chamados aqui de "ativos") na circulação sistêmica de um ser humano ou um animal através da via oral; caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos um bolo (chamado aqui de um BSSG (= bolo de gel semissólido)), sendo que o ou cada BSSG inclui uma matriz de um gel semissólido compreendido de ágar, ou um equivalente funcional deste, e transporta uma quantidade eficaz de um ou mais ativos; sendo que o gel semissólido possui uma dureza de cerca de 1 a cerca de 15 Newtons por mm sob condições de teste definidas no presente documento e inclui de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso de ágar.

2. Veículo oral que utiliza BSSG de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o gel semissólido é homogêneo e inclui ágar, ou um equivalente funcional deste, em uma quantidade de cerca de 0,6% a 0,9% em peso de ágar.

3. Veículo oral que utiliza BSSG de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o gel semissólido é homogêneo, porém encapsulado, e a parte homogênea inclui ágar, ou um equivalente funcional deste, em uma quantidade de cerca de 0,1% a 0,9% em peso de ágar.

4. Veículo oral que utiliza BSSG de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que inclui, adicionalmente, pelo menos um dentre: um agente de coloração diferente, um agente opacificante diferente e um formato diferente, de modo que cada uma das faixas de tipos de BSSG se diferencie para permitir a identificação de pelo menos um ativo contido no interior.

5. Veículo oral que utiliza BSSG de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o BSSG inclui, adicionalmente, um agente de coloração diferente em uma quantidade suficiente para tingir a parte interna da boca durante e após o uso, de modo que a absorção de pelo menos um ativo seja confirmada.

6. Veículo oral que utiliza BSSG de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que cada BSSG é imerso

em uma substância capaz de formar um lacre relativamente impermeável sobre qualquer superfície exposta após o resfriamento; sendo que a substância proporciona um material menos permeável capaz de servir como uma cobertura que é menos propensa a permitir que os ingredientes ativos saiam do núcleo durante o armazenamento.

7. Veículo oral que utiliza BSSG, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o veículo oral compreende um conjunto de pelo menos dois BSSGs, cada um com um conjunto diferente de ativos; em que um primeiro BSSG é formulado para complementar a formulação mantida dentro de um segundo BSSG e desse modo, promover a absorção sistêmica de um ou mais ativos mantidos dentro do segundo BSSG quando ambos os BSSGs forem tomados ao mesmo tempo ou quase ao mesmo tempo.

8. Veículo oral que utiliza BSSG de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que pelo menos dois BSSGs são usados para manter separadamente ativos durante um período de tempo; sendo que os ditos ativos são instáveis se armazenados no mesmo BSSG durante o período de tempo.

9. Veículo oral que utiliza BSSG de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que a via pretendida de distribuição é principalmente aquela de absorção gastrointestinal após a deglutição, facilitada ao proporcionar o bolo com pelo menos um meio capaz, em uso, de tornar o ou cada BSSG mais fácil de engolir na ausência de água.

10. Veículo oral que utiliza BSSG de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a promoção de absorção sistêmica é facilitada por meio de pelo menos um meio selecionado de uma faixa que inclui: promoção de salivagem, mascaramento pelo menos parcial de sabor desagradável, proporcionando um exterior suave, e permitindo que o ou cada BSSG seja dissociado na boca antes da deglutição, de modo que um curso eficaz de tratamento tenda a ser mantido.

11. Veículo oral que utiliza pelo menos um BSSG de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado pelo fato de que a via oral pretendida

de distribuição é principalmente aquela de absorção intraoral durante um período de tempo independentemente da deglutição, e a promoção de absorção sistêmica é facilitada por meio de pelo menos um ingrediente capaz de provocar pelo menos um processo selecionado de uma faixa que inclui:

- 5 promoção de salivação, mascaramento pelo menos parcial de sabor desagradável, fornecimento de um tensoativo, promoção da circulação dentro da submucosa oral, fazendo com que, por meio das propriedades do gel semisólido, o ou cada BSSG seja fisicamente dissociado dentro da boca, permitindo que a difusão ocorra dentro do ou de cada BSSG e/ou proporcionando
- 10 uma sensação agradável na boca (inclusive proporcionando um exterior macio), de modo que um curso eficaz de tratamento tenda a ser mantido, aplicando forças de ruptura dentro da boca (entre a língua e os dentes, por exemplo).

12. Veículo oral que utiliza pelo menos um BSSG de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que um meio físico suplementar capaz de promover circulação dentro da submucosa oral compreende uma escova de dentes.
- 15

13. Veículo oral que utiliza pelo menos um BSSG de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que o mascaramento pelo menos parcial do sabor desagradável é causado por um processo que inclui pelo menos um dentre: bloqueio das papilas gustativas ao incluir pelo menos uma substância de cobertura, enchimento das papilas gustativas com doçura ao incluir pelo menos um açúcar ou adoçante, ou proporcionar sabor ao incluir uma quantidade eficaz de pelo menos um agente flavorizante,
- 20
- desse modo dominando os receptores olfatórios.
- 25

14. Veículo oral que utiliza pelo menos um BSSG de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o agente de mascaramento de sabor é proporcionado em um BSSG separado de modo que a pessoa possa manipular o momento de ingestão dos respectivos BSSGs para minimizar um sabor desagradável de pelo menos um ativo.
- 30

15. Veículo oral que utiliza pelo menos um BSSG de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o agente de mascaramen-

to de sabor é fornecido dentro do BSSG que contém os ativos.

16. Veículo oral à base de BSSG de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que um recipiente de água é substituído por um BSSG; que possui um efeito, quando o veículo oral estiver em uso, de ajudar
5 na deglutição e/ou de diluir um sabor desagradável restante, de modo que um curso de tratamento seja mantido.

17. Embalagem blister para comportar um veículo oral que compreende conjuntos de um ou mais BSSGs, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que os materiais de
10 vedação da embalagem blister são proporcionados com linhas e abas frangíveis de modo que uma pessoa possa descolar uma abertura de blister selecionada e ter acesso aos conteúdos sem aplicar força aos conteúdos.

18. Método para fabricar um BSSG, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

- 15 a) agrupar as matérias-primas nas quantidades aconselhadas;
 b) dissolver completamente o ágar, o sal, a sacarina, e o glicerol na água quente;
 c) dissolver ou suspender pelo menos um ativo na solução preparada em (b); opcionalmente em uma temperatura mais fria;
20 d) dissolver opcionalmente pelo menos um aditivo destinado a facilitar a deglutição na solução preparada em (c);
 e) dissolver ou suspender opcionalmente pelo menos um corante na solução preparada em (c);
 f) distribuir a solução preparada em (e) em moldes, cada um
25 contendo uma quantidade aconselhada;
 g) permitir que a solução se solidifique em um gel semissólido e embalar os BSSGs resultantes em um recipiente.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que inclui, adicionalmente, substâncias dentro do gel que são selecionadas de uma faixa que inclui polietileno glicóis que possuem uma faixa
30 selecionada de pesos moleculares, e polipropileno glicóis que possuem uma faixa selecionada de pesos moleculares.

20. Método de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que é adaptado para incluir distribuição mecânica do material derretido preparado em (e) uma pluralidade de blisters para agrupá-lo em embalagens blister.

5 21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que é adaptado para incluir distribuição mecânica de materiais derretidos diferentes que possuem composições diferentes em cada pluralidade de conjuntos de blisters para agrupá-los em embalagens blister: sendo que cada conjunto contém mais de um BSSG diferente.

10 22. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que inclui as etapas de preparação e inclusão de ingredientes microencapsulados que incluem pelo menos um ativo e/ou sabores e/ou cores.

 23. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que termina com a extrusão de uma massa quase imóvel em um
15 ambiente frio e, então, o corte do material extrudado em pedaços de uma massa predeterminada.

 24. Kit de matérias-primas para uso em baixo volume, caracterizado pelo fato de que é fornecido com uma embalagem blister vazia e lacre, matérias-primas granulares, corantes e sabores em frascos, e instruções, de
20 modo que um farmacêutico possa, por meio da adição de um medicação controlada e da realização do processo de criar bolos de um gel semissólido, constituir um curso específico de medicação a ser administrado sob a forma de BSSGs para uma prescrição específica.

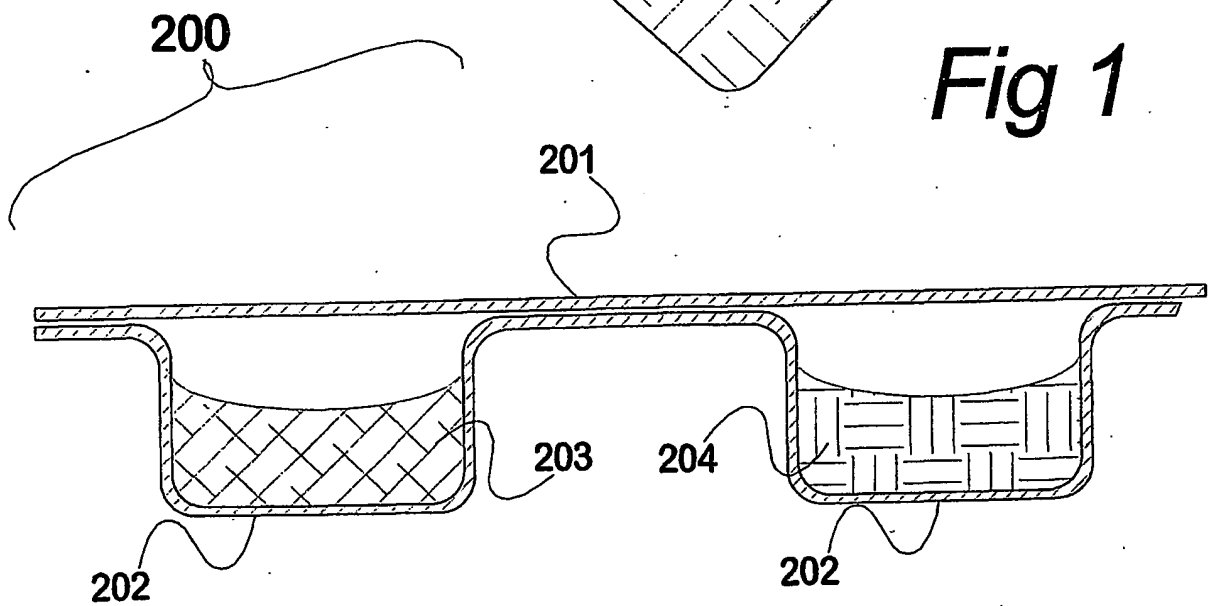
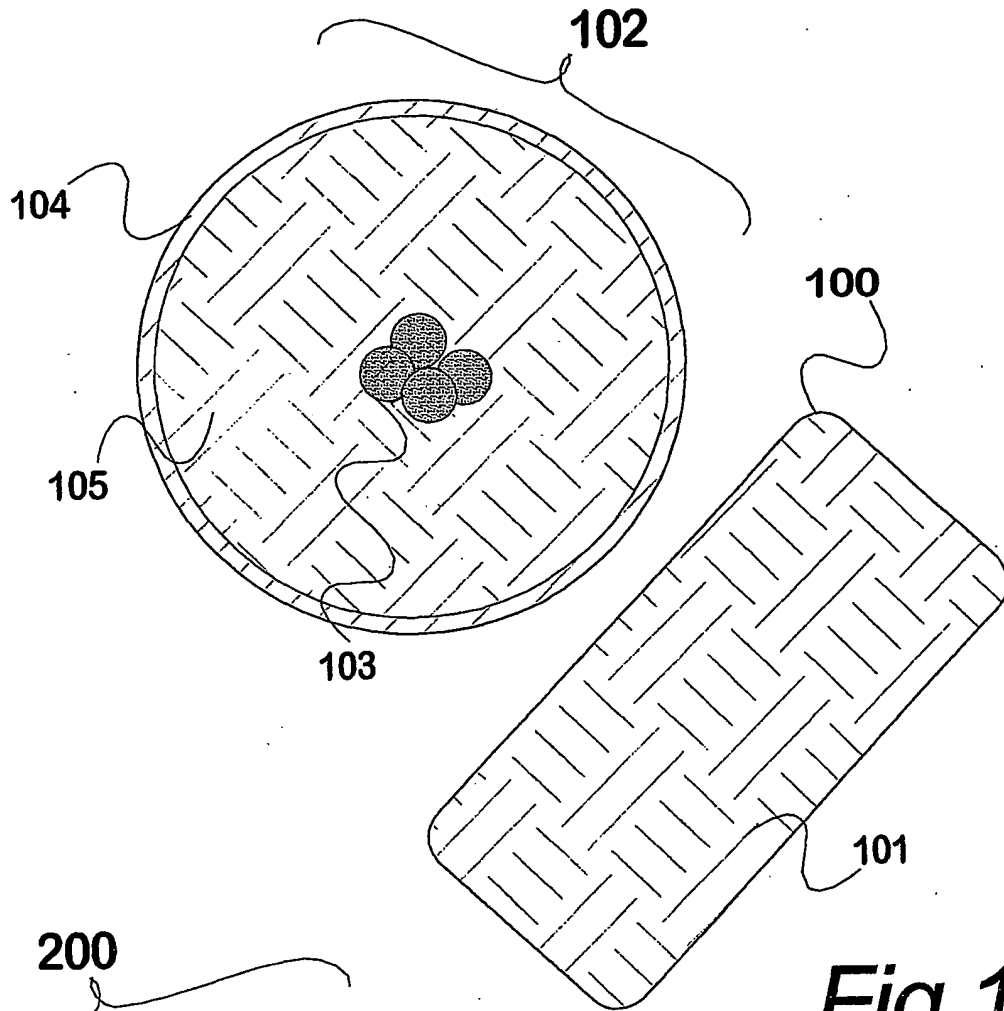
 25. Método para administrar um BSSG, como definido na reivindicação 1, a um animal, caracterizado pelo fato de que o BSSG é isperso
25 dentro da boca do animal, adjacente aos dentes posteriores do animal (molares), de modo que o ativo ou ativos transportados dentro do BSSG sejam absorvidos dentro da boca do animal.

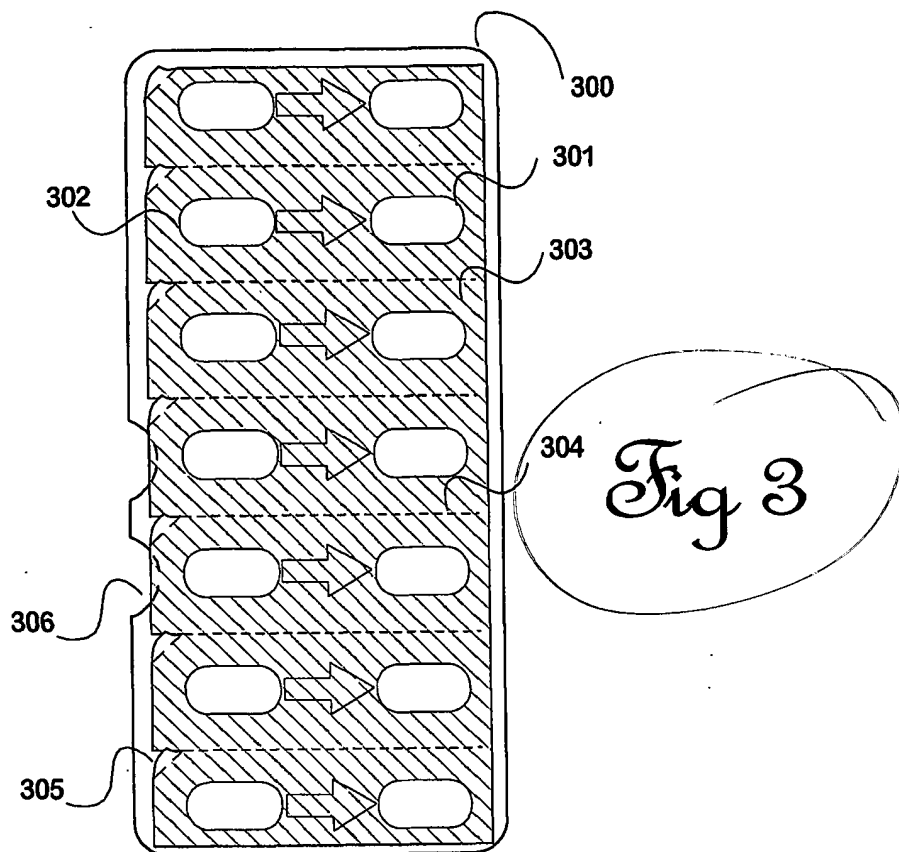
 26. Uso de pelo menos um BSSG, como definido em qualquer
30 uma das reivindicações 1 a 16 e 18 a 23, caracterizado pelo fato de ser para preparação de um veículo oral utilizável para a dispersão dentro da boca de um animal, adjacente aos dentes posteriores do animal (molares), de modo

que o um ou mais ingredientes ativos transportados dentro do BSSG sejam absorvidos dentro da boca do animal,

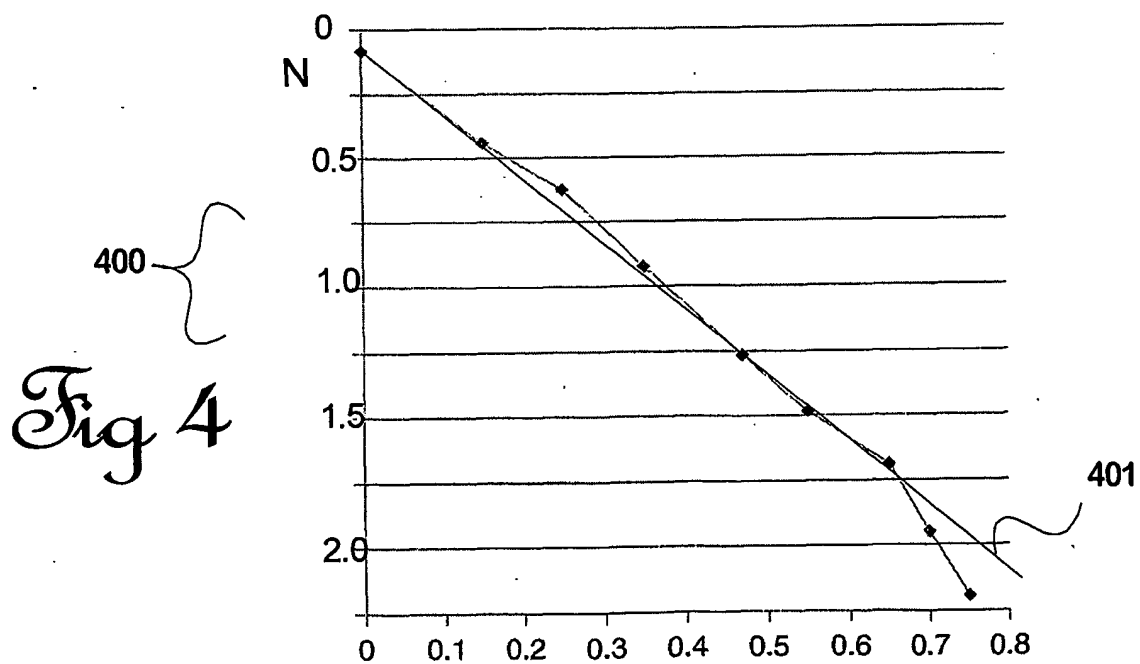
- 5 sendo que o ou cada BSSG inclui uma matriz de um gel semissólido compreendido de ágar, ou um equivalente funcional deste, e transporta uma quantidade eficaz de um ou mais ativos; sendo que o gel semissólido possui uma dureza de cerca de 1 a cerca de 15 Newtons por mm sob condições de teste definidas no presente documento e inclui de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso de ágar.

1/2





Exemplo E



RESUMO

Patente de Invenção: **"VEÍCULO ORAL, EMBALAGEM BLISTER PARA INCLUIR O REFERIDO VEÍCULO, MÉTODO PARA FABRICAR UM BOLO DE GEL SEMISSÓLIDO (BSSG), KIT DE MATÉRIAS-PRIMAS, MÉTODO PARA**
5 DISTRIBUIR UM BSSG E USO DO MESMO".

A presente invenção refere-se a um meio de distribuição sistêmica de fármaco que compreende bolos de gel ágar semissólido, sendo que cada um contém ingredientes ativos, separadamente embalados ou em conjuntos de cooperação em embalagens blister, ou soltos em um recipiente.

10 Quando colocado na boca, o bolo é rompido, se desintegra, e libera os ingrediente ativos. Sialogogos, sabores, e outros aditivos ajudam na deglutição. Os grãos dos ingredientes ativos podem ser encapsulados dentro de cápsulas de gel mais duras. Os ingredientes ativos incluem medicações "de venda livre" e medicações controladas. As aplicações incluem automedica-

15 ção, particularmente, em situações sem água disponível, tais como, em transporte público, medicação para crianças, vítimas de acidente vascular cerebral ou os idosos.