

(11) Número de Publicação: **PT 997143 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/20 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1999.08.17	(73) Titular(es): MCNEIL-PPC, INC. GRANDVIEW ROAD SKILLMAN, NJ 08558-9418 US
(30) Prioridade(s): 1998.08.18 US 135723	
(43) Data de publicação do pedido: 2000.05.03	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.12.19 027/2008	(72) Inventor(es): RONNI L. ROBINSON US JAMES R. DAMON US JAMES R. MOSSOP US MICHAEL D. PALMER US
	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPRIMIDOS DE MASCAR MOLES**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPRIMIDOS DE MASCAR MOLES"

A presente invenção refere-se a um comprimido de mascar prensado, que contém, pelo menos, um ingrediente activo, um hidrato de carbono compressível desintegrável em água e um ligante. Estes componentes são misturados a seco e prensados num comprimido de forma convexa, com uma dureza de cerca de 2 a cerca de 11 kp/cm² e uma friabilidade inferior a 1%.

DESCRIÇÃO

"COMPRIMIDOS DE MASCAR MOLES"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a comprimidos de mascar prensados, de forma convexa e moles, e a um processo de preparação de tais comprimidos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os comprimidos de mascar são amplamente utilizados na indústria farmacêutica para doentes, tal como crianças, que têm dificuldade em deglutir os comprimidos ou cápsulas convencionais. Os Comprimidos de Mascar TYLENOL® para Crianças são um exemplo de um comprimido de acetaminofeno de mascar pediátrico, vendido nos Estados Unidos. Estes comprimidos são embalados em frascos e possuem uma forma de face plana e de bordos biselados. As amostras destes comprimidos obtidos de locais de venda a retalho, possuíam durezas (média de dez comprimidos) no intervalo de 52 - 128 N (5,3 - 13,1 kp) ou durezas normalizadas de 121 - 299 N/cm² (12,3 - 30,5 kp/cm²).

Muitos comprimidos de mascar pediátricos disponíveis no mercado contêm ingredientes activos que são revestidos com polímeros, para dissimular o seu sabor desagradável. No entanto, as forças utilizadas para comprimir estes comprimidos podem fracturar os revestimentos de polímero, o que reduz a eficácia do sistema de dissimulação do sabor.

As formas de dosagem rapidamente desintegráveis, tais como as descritas na Patente US N.º 5464632, emitida a 7 de Novembro de 1995, estão também disponíveis para doentes, particularmente doentes idosos e pediátricos, com dificuldades em deglutir os comprimidos e comprimidos-cápsulas. No entanto, as formas de dosagem rapidamente desintegráveis actualmente disponíveis são altamente friáveis, e requerem a utilização de manuseamento especial e acondicionamento dispendioso, e. g., embalagens blisters especialmente concebidas, para impedir a fractura ou o desprendimento de lascas dos comprimidos. Estas limitações aumentam significativamente o custo do produto.

O documento WO 91/00096 revela o fabrico de comprimidos mastigáveis convexos de aspirina.

A forma do comprimido também afecta a friabilidade do comprimido. T. Chakrabarti *et al.*, em *The Indian Journal of Pharmacy*, Vol. 38, N.º 3, pp. 62-65 (1975) divulgam que se observou uma friabilidade mais baixa em comprimidos planos com bordos biselados, seguida pelos comprimidos convexos padrão e planos lisos. De modo semelhante, K. Sugimori *et al.*, em *Powder Technology*, Vol. 58, pp. 259-264 (1989) relatam que o capeamento ocorre mais frequentemente em comprimidos de forma convexa do que em comprimidos planos.

Existe, por consequência, uma necessidade de comprimidos de mascar prensados, com um sabor melhorado, mas que apresentem baixa friabilidade, de modo a que possam ser processados com equipamento de manuseamento a granel padrão e embalados em frascos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um comprimido de mascar prensado que contém, pelo menos, um ingrediente activo, um hidrato de carbono compressível desintegrável em água e um ligante. Estes componentes são misturados a seco e prensados num comprimido de forma convexa com uma dureza de 19 a 108 N/cm² (2 a 11 kp/cm²). Pelo menos um ingrediente activo é revestido com um revestimento dissimulador do sabor. O comprimido possui uma friabilidade de menos do que 1%.

Numa forma de realização preferida da presente invenção, o comprimido de mascar prensado é preparado por mistura a seco do ingrediente activo, hidrato de carbono compressível desintegrável em água e um ligante, e em seguida prensado num comprimido de forma convexa, com uma dureza de 19 a 108 N/cm² (2 a 11 kp/cm²).

A compressão a uma força reduzida diminui a fractura do revestimento utilizado para dissimular o sabor desagradável do ingrediente activo. Estes comprimidos de forma convexa, de mascar, são mais moles do que os comprimidos de mascar convencionais, o que resulta em melhorias no sabor, paladar e facilidade de mascar do produto.

A geometria convexa do comprimido reduz significativamente a friabilidade do comprimido para uma dada força de compressão. Esta redução da friabilidade do comprimido permite a utilização de forças de compressão inferiores e uma dureza de comprimido inferior, embora mantendo a capacidade para processar os comprimidos com equipamento de manuseamento a granel convencional e a sua embalagem em frascos convencionais.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

As FIG. 1a e 1b são vistas frontal e lateral, respectivamente, de um comprimido biconvexo da presente invenção.

A FIG. 2 é um gráfico de friabilidade (perda em % em peso) em função da dureza (N/cm^2) (kp/cm^2) para um comprimido de faces planas e de bordos biselados (controlo) e um comprimido côncavo da presente invenção.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

Os comprimidos de mascar prensados da presente invenção compreendem, pelo menos, um ingrediente activo, um hidrato de carbono compressível, desintegrável em água e um ligante. Estes ingredientes são misturados a seco e, em seguida, prensados num comprimido de forma convexa, com uma dureza de 19 a $108 N/cm^2$ (2 a $11 kp/cm^2$), de uma forma preferida 49 a $83 N/cm^2$ (5 a $8,5 kp/cm^2$). A friabilidade do comprimido é também de uma forma preferida inferior a 1%.

As máquinas de produção de comprimidos, de uma forma preferida, as capazes de aplicação de forças de pré-compressão e de compressão principal separadas, são utilizadas para prensar os ingredientes em comprimidos. Dado que os ingredientes são misturados a seco, podem ser utilizados no comprimido ingredientes activos solúveis em água, bem como insolúveis em água. Se os ingredientes activos possuem um sabor desagradável, podem ser revestidos com uma composição de dissimulação do sabor.

O hidrato de carbono compressível, desintegrável em água, utilizado na presente invenção inclui materiais de hidrato de carbono utilizados convencionalmente em comprimidos. Os hidratos de carbono facilitam a decomposição da forma de dosagem após administração oral, e são descritos em Lieberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, 2ª Ed., Vol. 1, pp. 205-209 (1990). Os hidratos de carbono compressíveis, desintegráveis em água preferidos, incluem o manitol, sorbitol, maltitol, dextrose, sacarose, xilitol, lactose e misturas destes.

O ligante na presente invenção é utilizado para conferir coesividade à formulação, fornecendo desse modo a ligação necessária para formar uma massa coesiva ou compacta após compressão. Estes ligantes são utilizados convencionalmente em comprimidos de prensagem directa e são descritos em Lieberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2ª Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990). Os ligantes preferidos incluem a celulose, derivados celulósicos, polivinilpirrolidona, amido, amido modificado e misturas destes e, em particular, celulose microcristalina, disponível de FMC Corp., sob a marca comercial de AVICEL® PH 101.

Os comprimidos da presente invenção são utilizados para administrar por via oral uma larga variedade de ingredientes activos. Os ingredientes activos apropriados incluem os produtos farmacêuticos, minerais, vitaminas e outros nutracêuticos. Os produtos farmacêuticos apropriados incluem os analgésicos, descongestionantes, expectorantes, anti-tússicos, anti-histamínicos, agentes gastrointestinais, diuréticos, broncodilatadores, agentes indutores do sono e suas misturas. Os produtos farmacêuticos preferidos incluem o acetaminofeno,

ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, aspirina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, maleato de clorofeniramina, dextrometorfano, difenidramina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, terfenadina, carboxilato de terfenadina, cetirizina, suas misturas e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

O(s) ingrediente(s) activo(s) está(ão) presente(s) no comprimido numa quantidade terapêutica eficaz, que é uma quantidade que produz a resposta terapêutica desejada após administração oral e pode ser facilmente determinada por um especialista na matéria. Na determinação de tais quantidades, têm que ser considerados o composto particular a ser administrado, as características de biodisponibilidade do ingrediente, o regime de dosagem, a idade e o peso do doente, e outros factores.

Se o ingrediente activo possuir um sabor desagradável, é empregue uma partícula revestida que contém o ingrediente activo revestido com um revestimento dissimulador do sabor. O ingrediente activo pode ser revestido com revestimentos dissimuladores do sabor conhecidos na técnica, tais como os descritos na Patente U.S. N.º 4851226, emitida a 25 de Julho de 1989, de T.W. Julian, *et al.*; na Patente U.S. N.º 5075114, emitida a 24 de Dezembro de 1991, de E.J. Roche; e na Patente U.S. N.º 5489436, emitida a 6 de Fevereiro de 1996. Também podem ser empregues os ingredientes activos de sabor dissimulado disponíveis comercialmente. Por exemplo, as partículas de acetaminofeno que são encapsuladas com etilcelulose ou outros polímeros por um processo de coacervação, podem ser utilizadas na presente invenção. O acetaminofeno encapsulado por coacervação pode ser adquirido comercialmente de Eurand America, Inc. Vandalia, Ohio, ou de Circa Inc., Dayton, Ohio.

Como utilizado na presente invenção, “partícula revestida” refere-se a um ingrediente activo sólido na forma de um cristal ou partícula, um aglomerado de partículas individuais ou a uma partícula granulada, que foi encapsulada com uma composição dissimuladora do sabor, por revestimento de película ou por outro processo, tal como a coacervação. O comprimido pode proporcionar uma libertação imediata ou prolongada do ingrediente activo.

As composições dissimuladoras do sabor apropriadas para utilização como revestimentos são fornecidas na seguinte tabela:

Sistema de Polímeros	Nível de Revestimento¹	Razão entre Polímeros²
Acetato de Celulose/PVP	5-60%	90/10 a 60/40
Acetobutirato de Celulose/PVP	5-60%	90/10 a 60/40
Acetato de Celulose/HPC	5-60%	90/10 a 50/50
Acetobutirato de Celulose/HPC	5-60%	90/10 a 50/50
Acetato de Celulose/EUDRAGIT E 100	8-60%	Todas as razões
Acetobutirato de Celulose/EUDRAGIT E 100	8-60%	Todas as razões
Etilcelulose/PVP	8-60%	90/10 a 60/40
Etilcelulose/HPC	8-60%	90/10 a 50/50
Etilcelulose/EUDRAGIT E 100	8-60%	Todas as razões
HPC	10-60%	ND
HEC	10-60%	ND
EUDRAGIT E 100	10-60%	ND
HPMC	10-60%	ND
HEC/HPMC	10-60%	Todas as razões
HPC/HPMC	10-60%	Todas as razões
HEC/HPC	10-60%	Todas as razões

(continuação)

Sistema de Polímeros	Nível de Revestimento¹	Razão entre Polímeros²
copolímero 2-vinilpiridina-estireno	10-60%	ND
CA/2-VPS	8-60%	Todas as razões
CAB/2-VPS	8-60%	Todas as razões
Etilcelulose/2-VPS	8-60%	Todas as razões
Triacetato de Celulose/PVP	8-60%	90/10 a 60/40
Triacetato de Celulose/HPC	8-60%	90/10 a 50/50
Triacetato de Celulose/EUDRAGIT E 100	8-60%	Todas as razões

¹ Por cento em peso da partícula revestida num estado seco.

² Em peso.

PVP - Polivinilpirrolidona

HPC - Hidroxipropilcelulose

HEC - Hidroxiethylcelulose

HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose

CA - Acetato de Celulose

CAB - Acetobutirato de Celulose

2-VPS - 2-Vinilpiridina-Estireno

EUDRAGIT™ E-100 - metilaminoetil-metacrilato e ésteres do ácido metacrílico neutros, disponíveis em Rohm Pharma GmbH, Alemanha.

Substancialmente todo o ingrediente activo ou o ingrediente activo granulado deve ser revestido com uma camada de uma composição dissimuladora do sabor possuindo uma espessura de 3 a 10 microns. O revestimento deve estar substancialmente isento de fissuras, poros ou outras imperfeições quando examinado por um microscópio electrónico de varrimento a 100-500x.

Se for necessária a dissimulação do sabor, o ingrediente activo é de uma forma preferida, revestido com uma mistura de um

primeiro polímero seleccionado do grupo consistindo em acetato de celulose e acetobutirato de celulose e um segundo polímero seleccionado do grupo consistindo em polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulose. A razão ponderal entre o primeiro polímero e o segundo polímero nesta mistura situa-se no intervalo de 90:10 a 50:50 e, de uma forma preferida, de 90:10 a 70:30.

A mistura do primeiro e segundo polímeros pode ser revestida directamente sobre o ingrediente activo puro ou pode ser revestida sobre uma partícula granulada que contém o ingrediente activo. No caso de uma partícula granulada, tal como uma partícula granulada em peneiro de granulação rotativo, o ingrediente activo constituirá de 5 a 90 por cento em peso da partícula, com o remanescente sendo o ligante ou a carga. Os ligantes apropriados para as partículas granuladas incluem a polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose e outros polímeros farmacologicamente aceitáveis. As cargas apropriadas para utilização em tais partículas granuladas incluem a lactose, açúcar de confeitaria, manitol, dextrose, frutose, outros sacarídeos farmacologicamente aceitáveis e celulose microcristalina.

As partículas revestidas podem ser preparadas por pulverização de uma solução de solvente orgânico da mistura polimérica sobre o ingrediente activo, ou uma partícula granulada que contém o ingrediente activo, num leito fluidizado, tais como um aparelho de revestimento Wurster ou um peneiro de granulação rotativo. Pode ser utilizada uma larga variedade de solventes orgânicos para preparar a solução da mistura polimérica. Por exemplo, um solvente preferido é uma mistura de acetona e metanol, mas podem ser empregues outros sistemas de solventes, incluindo o cloreto de metileno, cloreto de metileno-

metanol, acetona-acetato de etilo, tolueno-etanol e acetona-etanol. Geralmente, a proporção da mistura de polímeros na solução de solvente situar-se-á no intervalo de 5 a 20, de uma forma preferida de 8 a 15 por cento em peso, dependendo do solvente e outras considerações semelhantes.

Quando é utilizada uma operação de revestimento em leito fluidizado, o ar, que pode ser aquecido, passa através de um leito dos sólidos do ingrediente activo para os fluidizar, e a solução da mistura polimérica é pulverizada sobre o leito fluidizado e, desse modo, reveste o ingrediente activo. O ar que passa através do leito seca o revestimento sobre o ingrediente activo, pelo que se obtém um grânulo revestido seco.

O equipamento de revestimento por leito fluidizado convencional pode ser utilizado na presente invenção para revestir o ingrediente activo ou a partícula granulada em peneiro de granulação rotativo que contém o produto farmacêutico. Este equipamento inclui aparelhos de revestimento de leito fluido Wurster, onde a solução da mistura de polímeros é pulverizada do fundo da câmara, e um peneiro de granulação rotativo, onde a solução da mistura de polímeros é pulverizada tangencialmente. Estas operações de revestimento são descritas suplementarmente em Lieberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, Vol. 3, pp. 138-150 (1990).

A partícula revestida, num estado seco, contém geralmente de 5 a 60, de uma forma preferida de 10 a 40 por cento em peso da mistura do primeiro e do segundo polímeros. As proporções exactas do revestimento em relação ao ingrediente activo podem, no entanto, variar dependendo do nível de dissimulação do sabor requerido e se é desejada uma libertação prolongada ou imediata

do ingrediente activo. Maiores proporções do revestimento tendem a proporcionar um efeito de libertação prolongado e aumentam a dissimulação do sabor.

O comprimido pode igualmente conter outros ingredientes além das partículas revestidas, do hidrato de carbono e do ligante. Os ingredientes adicionais incluem edulcorantes, tais como o aspartame, acesulfame potássico, sucralose e sacarina; e lubrificantes, tais como o estearato de magnésio, ácido esteárico, talco e ceras. A forma de dosagem pode também incorporar adjuvantes farmacologicamente aceitáveis. Tais adjuvantes, incluem, por exemplo, conservantes, aromas, anti-oxidantes, tensioactivos e/ou corantes.

Os comprimidos, numa base seca, compreendem geralmente de 0,1 a 60, de uma forma preferida 12 a 25 por cento em peso do ingrediente activo; de 30 a 90, de uma forma preferida 40 a 65 por cento em peso do material de hidrato de carbono compressível, desintegrável em água; de cerca de 1 a 30, de uma forma preferida 5 a 20 por cento em peso do ligante; de 0,1 a 5, de uma forma preferida de 0,5 a 1,5 por cento em peso do lubrificante; de 0 a 5, de uma forma preferida 0,1 a 3,0 por cento em peso do edulcorante; de 0 a 5, de uma forma preferida 0,2 a 2,0 por cento em peso do aroma; e de 0 a 5, de uma forma preferida 0,01 a 0,4 por cento em peso do corante.

O peso unitário do comprimido irá variar, dependendo da dosagem do ingrediente activo. O peso unitário situar-se-á geralmente no intervalo de 250 a 1000 mg. Uma forma de dosagem típica pode conter:

Ingrediente	Peso Unit. (mg)
Ingrediente activo	0,5 - 600
Hidrato de carbono compressível	80 - 900
Ligante	10 - 200
Lubrificante	1 - 15
Edulcorante	0 - 30
Aroma	0 - 20
Corante	0 - 10

Se é requerida a dissimulação do sabor, as partículas revestidas do ingrediente activo são preparadas utilizando as técnicas supramencionadas. O tamanho de partícula das partículas revestidas, assim como dos restantes componentes, é geralmente inferior a 600 microns. Os componentes do comprimido são, em seguida, misturados a seco para formar uma mistura de pós uniforme. A mistura é, em seguida, prensada num comprimido da dureza desejada, utilizando técnicas convencionais de prensagem para produção de comprimidos.

Numa forma de realização preferida da invenção, o comprimido de mascar prensado possui uma forma convexa ou biconvexa e é relativamente mole, de modo a proporcionar um bom paladar e sabor, e facilidade de mascar. Geralmente, o comprimido possuirá um diâmetro de 7 a 19, de uma forma preferida 9 a 13 mm e uma espessura de 2 a 12, de uma forma preferida 3 a 8 mm.

As FIG. 1a e 1b são vistas frontal e lateral, respectivamente, de um comprimido 10 biconvexo da presente invenção. O comprimido 10 possui um par de superfícies 12 de faces opostas e uma superfície 14 lateral. A intersecção das superfícies 12 de faces opostas com a superfície 14 lateral

define os bordos 16. As superfícies 12 de faces opostas, para o comprimido 10 biconvexo, possuem dois raios de curvatura, R_1 e R_2 . O raio de curvatura R_1 na porção da superfície 12 das faces opostas próxima do bordo 16 (raio de concavidade de eixo menor) é de 0,7 a 7,6, de uma forma preferida de cerca de 2,36 mm. O raio de curvatura R_2 no centro da face 12 do comprimido (raio de concavidade de eixo maior) é de 7 a 76, de uma forma preferida de cerca de 25,2 mm. Em alternativa, o raio de concavidade de eixo menor R_1 é 10% a 40% do diâmetro do comprimido, enquanto o raio de concavidade de eixo maior R_2 é 100% a 400% do diâmetro do comprimido. O raio de curvatura da superfície das faces de um comprimido convexo simples da presente invenção (não ilustrado) é de 5 a 60 mm, que é 75% a 300% do diâmetro do comprimido. Também podem ser utilizados comprimidos triconvexos.

A pressão externa aplicada pela prensa do comprimido durante o passo de compressão é controlada para que a dureza do comprimido se situe no intervalo de 19 a 108, de uma forma preferida 49 a 83 N/cm^2 (2 a 11, de uma forma preferida 5 a 8,5 quilolibras (kp) por centímetro quadrado (cm^2)). A resistência à fractura do comprimido, ou dureza, é dependente da área da secção transversal no ponto de fractura do comprimido. De modo a comparar os valores através de comprimidos de diferentes tamanhos, a resistência à fractura tem que ser normalizada para a área da fractura. Este valor normalizado, expresso em N/cm^2 (kp/ cm^2), é muitas vezes referido na técnica como a resistência à tracção do comprimido. A dureza é medida por um equipamento de ensaio de dureza farmacêutica convencional, tal como um Aparelho de Ensaio de Dureza Schleuniger.

Durante a produção de comprimidos é preferido aplicar as forças de compressão em dois passos. É aplicada uma pressão de

pré-compressão de 2 a 17, de uma forma preferida 5,5 a 11,5 kN/cm². É em seguida aplicada a pressão de compressão principal 3 a 18, de uma forma preferida 7 a 13 kN/cm², para completar a operação de compressão. Em alternativa, o comprimido pode ser formado num passo de compressão, utilizando uma pressão de compressão de 3 a 18, de uma forma preferida 7 a 13 kN/cm².

O comprimido de mascar prensado possui uma friabilidade de menos do que 1%, de uma forma preferida inferior a 0,5%. Na presente invenção, a friabilidade do comprimido é determinada de acordo com o Método USP <1216> Tablet Friability (Friabilidade de Comprimidos), USP 23 (1995) e é expressa como a perda de peso percentual. Como ilustrado na FIG. 2, assim que se reduz a dureza de um comprimido de faces planas e de bordos biselados, a friabilidade aumenta. No entanto, quando a dureza de um comprimido côncavo da presente invenção diminui, a friabilidade permanece substancialmente constante. Estas constatações são inesperadas em vista da friabilidade relatada por Chakrabarti *et al.* e Sugimori *et al.*, *supra*, para comprimidos convexos.

Estas constatações são significativas, porque os comprimidos da presente invenção podem ser prensados a forças de compressão inferiores, mas ainda mantendo uma friabilidade aceitável. Isto resulta num comprimido mais mole com um melhor sabor de produto, paladar e facilidade de mascar. A compressão a forças reduzidas também reduz a probabilidade de fractura do revestimento utilizado para dissimular o sabor desagradável do ingrediente activo.

As formas de realização específicas da presente invenção são ilustradas por meio dos seguintes exemplos.

Salvo menção em contrário, as percentagens e razões apresentadas a seguir são em peso.

EXEMPLO I

Este Exemplo proporciona uma formulação para fabricar um comprimido biconvexo de mascar prensado, que contém acetaminofeno revestido com uma mistura de acetato de celulose e polivinilpirrolidona. Os pesos fornecidos daqui em diante são baseados num peso de comprimido unitário de 385 mg.

Preparou-se uma solução de revestimento contendo uma mistura de acetato de celulose e polivinilpirrolidona de acordo com a Patente US N.º 4851226 e aplicou-se a acetaminofeno, até se obterem partículas de acetaminofeno revestidas contendo aproximadamente 11% em peso de revestimento. A razão entre o acetato de celulose e a polivinilpirrolidona foi de 85:15.

As partículas de acetaminofeno revestidas foram combinadas com os seguintes ingredientes, para produzir os comprimidos:

Ingredientes	Peso Unit. (mg)
Partículas de Acetaminofeno Revestidas CA/PVP	89,9
Manitol (Granular), USP	246,03
Celulose Microcristalina, NF	30,0
Aspartame, NF	9,0
Corante	1,27
Ácido Cítrico, USP	2,1
Aroma	2,3
Estearato de Magnésio, NF	4,4
Peso do Comprimido	385,0

Procedimento

1. Combinaram-se ácido cítrico, aspartame e corante com uma porção de celulose microcristalina, e misturaram-se até se obter uma distribuição uniforme de cor. Esta mistura foi em seguida passada através de um triturador apropriado.
2. Combinaram-se estearato de magnésio e uma porção do manitol e passou-se através de um triturador apropriado.
3. O restante manitol foi passado através de um triturador apropriado e em seguida descarregado numa misturadora.
4. Adicionaram-se as misturas de 1 e 2 anteriores, aroma, acetaminofeno revestido e o remanescente da celulose microcristalina à misturadora, e misturou-se até se conseguir uma distribuição uniforme de ingrediente activo.
5. A mistura foi prensada em comprimidos bicôncavos segundo as seguintes especificações, numa prensa para comprimidos rotativa Fette, Modelo 3090:

Punções: 10,3 mm de diâmetro, bicôncavos, com um raio de concavidade de eixo menor de curvatura de 2,36 mm e um raio de concavidade de eixo maior de curvatura de 25,2 mm
Força de Pré-compressão: 7,4 - 8,1 kN (8,5 - 9,4 kN/cm²)
Força de Compressão Principal: 8,4 - 9,1 kN (9,7 - 10,6 kN/cm²)
Espessura: Alvo 4,5 mm
Peso: Alvo 385 mg
Friabilidade*: Alvo 0,14

Efectuaram-se as seguintes medições nos comprimidos:

Propriedade Física	Média de 5	Individuais
Peso (mg)	382 - 389	379 - 391
Dureza (kp/cm ²)	6,0 - 7,4	5,2 - 8,3
Espessura (mm)	4,44 - 4,49	4,43 - 4,52
Friabilidade*	---	0,11 - 0,18

*(% de perda de peso, 20 comprimidos)

Os comprimidos a granel foram transportados com êxito entre Porto Rico e Nova Jersey em 721 recipientes de fibra (19 galões), contendo aproximadamente 30 kg de comprimidos por recipiente.

EXEMPLO II

Este Exemplo descreve os ensaios de friabilidade relatados na FIG. 2 para o comprimido de faces planas e de bordos biselados (FPBB) (controlo) e o comprimido côncavo da presente invenção. O acetaminofeno foi revestido com o revestimento de dissimulação do sabor descrito no Exemplo I.

Combinaram-se as partículas de acetaminofeno revestidas com os seguintes ingredientes, para produzir os comprimidos FPBB e côncavo:

Ingredientes	Peso Unit. (mg)	
	Côncavo	FPBB
Acetaminofeno Revestido CA/PVP	90,7	90,7
Manitol (Granular), USP	241,55	226,55
Celulose Microcristalina, NF	30,0	30,0
Aspartame, NF	5,0	11,0
Acessulfame Potássico	6,0	---
Corante	0,35	0,35
Aroma	22,5	22,5
Estearato de Magnésio, NF	3,9	3,9
Peso do Comprimido	400,0	385,0

Os ingredientes foram misturados e prensados em comprimidos numa prensa Manesty Betapress com diferentes níveis de dureza, mediante alteração das forças de compressão. Utilizaram-se as seguintes especificações:

Côncavo

Punções: redondos, sem aresta, côncavo padrão 10,3 mm x 0,97 mm (13/32 poleg. x 0,038 poleg.) de profundidade de concavidade

Intervalo de durezas: 14 - 59 N (1,5 - 6,0 kp)

Peso (10 comprimidos): 4,0 g (Intervalo de 3,85 - 4,15 g)

FPBB

Punções: 10 mm, redondos, de faces planas, bordos biselados

Intervalo de durezas: 14 - 59 N (1,5 - 6,0 kp)

Peso (10 comprimidos): 3,85 g (Intervalo de 3,75 - 3,95 g)

Mediu-se a friabilidade dos comprimidos de acordo com o método Tablet Friability <1216>, USP 23 (1995). A friabilidade em % em peso foi em seguida representada graficamente em função da dureza normalizada ou resistência à tracção do comprimido, na FIG. 2.

EXEMPLO III

As partículas de acetaminofeno de sabor dissimulado, preparadas da maneira descrita no Exemplo I, foram combinadas com os seguintes ingredientes, para produzir comprimidos de mascar prensados, utilizando o processo descrito a seguir:

Ingredientes	Peso Unit. (mg)
Partículas de Acetaminofeno Revestidas CA/PVP	90,7
Manitol (Granular), USP	243,96
Celulose Microcristalina, NF	30,0
Aspartame, NF	11,0
Corante	0,04
Ácido Cítrico, USP	2,1
Aroma	3,3
Estearato de Magnésio, NF	3,9
Peso do Comprimido	385,0

Procedimento

1. Combinaram-se todos os ingredientes, excepto o estearato de magnésio, numa misturadora PK, e misturou-se durante 10 minutos. Adicionou-se o estearato de magnésio à misturadora e continuou-se a misturar durante 5 minutos adicionais.

2. Prensaram-se os comprimidos segundo as seguintes especificações, numa prensa Manesty Betapress, utilizando uma ferramentaria bicôncava redonda de 10,3 mm (13/32 poleg.) de diâmetro, com 2,36 mm de raio de concavidade de eixo menor e 25,2 mm de raio de concavidade de eixo maior:

Alvo

Força de Pré-compressão: 0 - 0,1 kN (0 - 0,12 kN/cm²)

Força de Compressão Principal: 6,5 - 6,9 kN
(7,5 - 8,0 kN/cm²)

Peso (média de 10): 385 mg

Espessura (média de 5): 4,63 mm

Dureza (média de 5): 29 N (64 N/cm²) (3,0 kp (6,5 kp/cm²))

Efectuaram-se as seguintes medições nos comprimidos:

Intervalo da Propriedade Física

Peso (média de 10) 383,5 - 386,7 mg

Dureza (média de 5): 28,4 - 30,0 N (61,4 - 64,8 N/cm²)
(2,90 - 3,06 kp (6,27 - 6,61 kp/cm²))

Espessura (média de 5): 4,62 - 4,66 mm

Realizou-se um teste de preferência sensorial entre 130 adultos, que provaram estes comprimidos em comparação com os Comprimidos de Mascar de Acetaminofeno TYLENOL® de 80 mg para Crianças (com uma dureza média de 54 N (5,5 kp) ou 31 N/cm² (13,4 kp/cm²) obtidos de locais de venda a retalho. Os comprimidos neste exemplo foram preferidos em relação ao produto comercial por 77% dos participantes, enquanto 22% preferiram o produto comercial. Os comprimidos neste exemplo foram

percepcionados como menos amargos, mais doces e possuindo um sabor e paladar mais agradáveis do que o produto comercial.

Lisboa, 25 de Janeiro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido de mascar prensado com superfícies das faces opostas, compreendendo:

pelo menos um ingrediente activo;

um hidrato de carbono compressível, desintegrável em água; e

um ligante, as ditas superfícies das faces possuindo uma forma convexa e o referido comprimido possuindo uma dureza de 19 a 108 N/cm² (2 a 11 kp/cm²), e

em que o referido pelo menos um ingrediente activo está revestido com um revestimento dissimulador do sabor.

2. Comprimido da reivindicação 1, em que as referidas superfícies das faces possuem uma forma biconvexa ou triconvexa.
3. Comprimido da reivindicação 2, com superfícies das faces de forma biconvexa e um raio de concavidade de eixo menor de 10 a 40 por cento do diâmetro do comprimido e um raio de concavidade de eixo maior de 100 a 400 por cento do diâmetro do comprimido.
4. Comprimido de qualquer uma das reivindicações 1 a 3, com uma dureza de 49 a 83 N/cm² (5 a 8,5 kp/cm²).
5. Comprimido de qualquer uma das reivindicações 1 a 4, com uma friabilidade de menos do que cerca de 1%, de uma forma preferida inferior a cerca de 0,5%.

6. Comprimido de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, com um diâmetro de 7 a 19 mm e uma espessura de 2 a 12 mm.
7. Comprimido da reivindicação 6, com um diâmetro de 9 a 13 mm e uma espessura de 3 a 8 mm.
8. Comprimido de qualquer uma das reivindicações 1 a 7, compreendendo, pelo menos, uma partícula revestida compreendendo o referido, pelo menos um ingrediente activo revestido com o referido revestimento de dissimulação do sabor.
9. Comprimido de qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que o referido ingrediente activo revestido compreende pelo menos um ingrediente activo revestido com uma mistura de um primeiro polímero seleccionado do grupo consistindo em acetato de celulose e acetobutirato de celulose e um segundo polímero seleccionado do grupo consistindo em polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulose, em que a razão ponderal entre o primeiro polímero e o segundo polímero se situa no intervalo de 90:10 a 50:50.
10. Comprimido da reivindicação 9, em que o ingrediente activo revestido compreende 5 a 60 por cento em peso da mistura do primeiro e segundo polímeros.
11. Comprimido de qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que o hidrato de carbono compressível é manitol, sorbitol, maltitol, dextrose, sacarose, xilitol, lactose ou uma mistura destes.
12. Comprimido de qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que o ligante é celulose, um derivado celulósico,

polivinilpirrolidona, amido, amido modificado ou uma mistura destes.

13. Comprimido de qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que o ingrediente activo é acetaminofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, aspirina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, maleato de clorofeniramina, dextrometorfano, difenidramina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizol, terfenadina, carboxilato de terfenadina, cetirizina ou uma mistura destes ou um sal farmacologicamente aceitável destes.

14. Comprimido de qualquer uma das reivindicações 1 a 13, que compreende:

0,1 a 60% de ingrediente activo revestido;
30 a 90% do referido hidrato de carbono;
1 a 30% do referido ligante;
0,1 a 5% de um lubrificante;
0 a 5% de edulcorante;
0 a 5% de aroma; e
0 a 5% de corante, em peso do referido comprimido.

15. Processo de preparação de um comprimido de mascar prensado, compreendendo os passos de:

mistura a seco de pelo menos um ingrediente activo, um hidrato de carbono compressível, desintegrável em água e um ligante; e
prensagem da mistura num comprimido possuindo as superfícies das faces opostas de forma convexa e uma dureza de 2 a 11 kp/cm² (19 a 108 N/cm²).

e que compreende ainda o passo de revestimento do referido ingrediente activo com um revestimento dissimulador do sabor.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, em que é aplicada uma força de pré-compressão à referida mistura antes da aplicação de uma força de compressão principal.

17. Processo de qualquer uma das reivindicações 15 a 16, que produz um comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14.

Lisboa, 25 de Janeiro de 2008

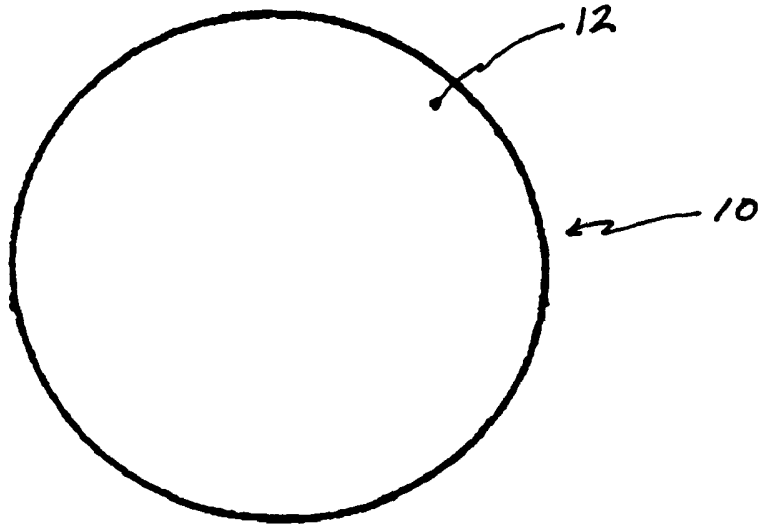


FIG 1a

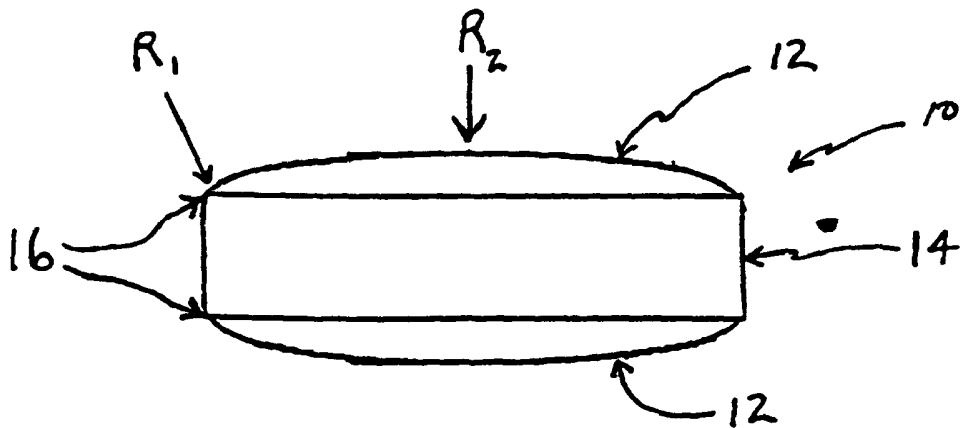


FIG 1b

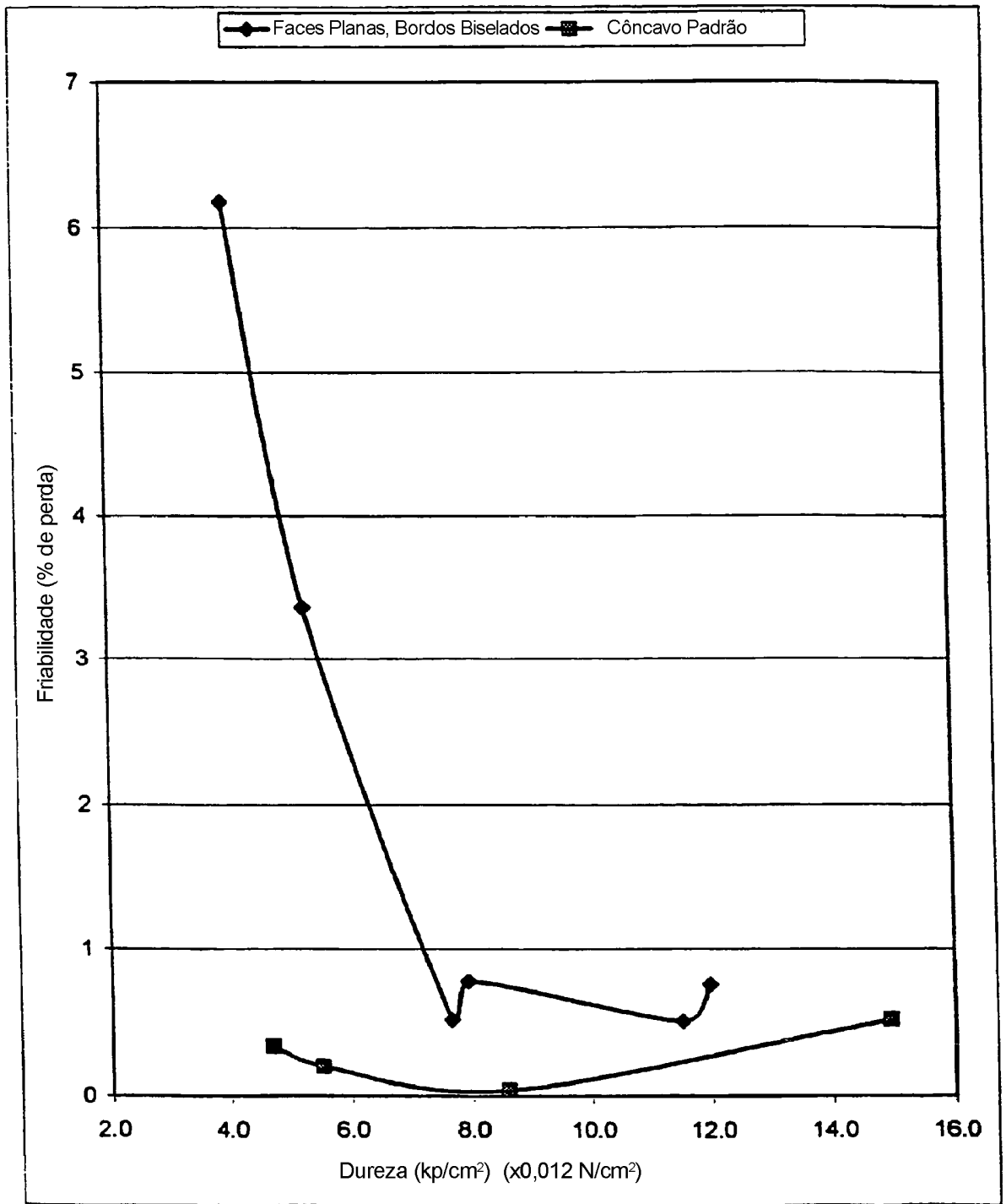


FIG 2