



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

(11) PI 0917206-8 B1

(22) Data do Depósito: 31/07/2009

(45) Data de Concessão: 17/04/2018



(54) Título: MÉTODO PARA A FORMAÇÃO DE UMA PASTILHA COMPRIMIDA DE LIBERAÇÃO DUPLA, PASTILHAS COMPRIMIDAS E MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA MATRIZ SÓLIDA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

(51) Int.Cl.: A01N 25/12; A01N 25/34; A01N 43/22; A01P 7/04

(30) Prioridade Unionista: 29/08/2008 US 61/093,054, 31/07/2008 US 61/085,315

(73) Titular(es): CLARKE MOSQUITO CONTROL PRODUCTS, INC.

(72) Inventor(es): MICHAEL DEAN WILLIS; MARIE ELIZABETH SAUNDERS

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODO PARA A FORMAÇÃO DE UMA PASTILHA COMPRIMIDA DE LIBERAÇÃO DUPLA, PASTILHAS COMPRIMIDAS E MÉTODO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA MATRIZ SÓLIDA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA"**.

5 REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

Este pedido de patente reivindica prioridade com relação ao Pedido de Patente U.S. Provisório N° 61/085.315, depositado em 31 de julho de 2008, e ao Pedido de Patente U.S. Provisório N° 61/085.315, depositado
10 29 de agosto de 2008, ambos os quais são incorporados aqui, neste pedido de patente por referência em suas totalidades.

CAMPO DE USO

Esta invenção refere-se a comprimidos de liberação prolongada, e especificamente, ao uso dos mesmos em aplicações para o controle de pragas.
15 Ela também refere-se a comprimidos de liberação dupla contendo o ingrediente ativo em uma matriz de liberação imediata e ingrediente ativo em uma matriz de liberação prolongada. A invenção também refere-se a métodos para a fabricação de comprimidos de liberação dupla e de liberação prolongada.

ANTECEDENTES

20 Durante anos, esforços consideráveis tem sido expandidos para o controle de populações de pragas (como por exemplo, mosquitos). Os comprimidos de controle de pragas que podem prover uma liberação prolongada de uma composição para o controle da praga são desejáveis.

SUMÁRIO

25 Em um aspecto a invenção proporciona um método para a formação de uma composição que compreende a mistura sem a adição de água de pelo menos um agente ativo, um gesso, e um ligante, em que a composição provê uma liberação prolongada do agente ativo durante um período de pelo menos 30 dias quando colocado em água.

30 Em outro aspecto, a invenção provê um método para a formação de uma composição que compreende a mistura sem a adição de água de pelo menos um agente ativo, um gesso, e um ligante, em que a composição

proporciona uma liberação rápida do agente ativo durante um período de tempo de menos do que 10 minutos quando colocado na água.

Em outro aspecto a invenção provê uma composição de liberação dupla que compreende uma composição de capa composta por pelo menos um ingrediente ativo e um gesso, e uma composição de base que compreende pelo menos um agente ativo e um gesso. A composição de capa pode prover uma liberação rápida do agente ativo durante um período de menos do que 10 minutos, e a composição de base pode prover uma liberação prolongada do ingrediente ativo durante um período de tempo de pelo menos 30 dias quando colocada na água.

Em outro aspecto, a invenção proporciona um comprimido que compreende um gesso e pelo menos um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo que consiste em um pesticida, inseticida, herbicida, fungicida, nematocida, acaricida, bactericida, rodenticida, miticida, algicida, germicida, repelente e nutriente.

Em outro aspecto, a invenção proporciona um método para a fabricação de uma matriz sólida de liberação prolongada, em que o método compreende a mistura de pelo menos um ingrediente ativo, um gesso, e um ligante para a formação de uma mistura, aquecendo a mistura para cerca de 40°C até cerca de 75°C, e resfriando a mistura. O método pode ainda compreender a quebra da mistura resfriada em grânulos e comprimindo os grânulos em um comprimido.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Antes que qualquer modalidade da invenção seja explicada em detalhe, deve ser entendido que a invenção não está limitada em sua aplicação aos detalhes de construção de disposição dos componentes enumerados na descrição que se segue ou ilustrados nos desenhos que se seguem. A invenção é capaz de outras modalidades e de ser praticada ou de ser executada em diversas maneiras. Também deve ser entendido que a fraseologia e a terminologia usadas aqui, neste pedido de patente são para a finalidade de descrição e não devem ser consideradas como limitativas. O uso de "incluindo", ou "tendo" e variações dos mesmos termos aqui, neste pedido

de patente é destinado a englobar os itens relacionados em seguida e os equivalentes dos mesmos bem como os itens adicionais. A não ser que especificado de outra forma, os termos "montado", "conectado", "sustentado" e "acoplado" e as variações dos mesmos são usados de forma ampla e englobam ambas as montagens, conexões, suportes e acoplamentos diretos e indiretos. Além disso, "conectado" e "acoplado" não estão restritos a conexões e acoplamentos físicos ou mecânicos.

Também fica entendido que qualquer faixa numérica determinada aqui, neste pedido de patente inclui todos os valores a partir do valor mais baixo até o valor mais alto. Por exemplo, se uma faixa de concentração é declarada como de 1% até 50%, é pretendido que valores tais como de 2% até 40%, 10% até 30%, ou 1% até 3%, etc, são expressamente enumerados nesta especificação. Esses são somente exemplos do que é especificamente pretendido, e todas as combinações possíveis de valores numéricos entre e incluindo o valor mais baixo e o valor mais alto enumerados são para serem considerados como expressamente determinados neste pedido de patente.

Em um aspecto, a invenção também proporciona uma composição compreendendo pelo menos uma composição capa e uma composição de base. A composição de capa pode compreender pelo menos um ingrediente ativo, um agente de desintegração, um gesso, um ligante solúvel em água, um ligante não solúvel em água, um lubrificante, e uma combinação dos mesmos. A composição de base pode compreender pelo menos um ingrediente ativo, um gesso, um ligante solúvel em água, um ligante não solúvel em água, um lubrificante e uma combinação dos mesmos. A composição de capa pode prover uma liberação rápida do ingrediente ativo e a composição de base pode prover uma liberação prolongada do ingrediente ativo. A composição de capa e a composição de base podem estar na forma de um comprimido.

Em outro aspecto, a invenção pode prover uma composição que compreende pelo menos um ingrediente ativo, um gesso, um ligante solúvel em água, um ligante não solúvel em água, um lubrificante e as combinações

dos mesmos. A composição pode prover uma liberação prolongada do ingrediente ativo durante um período de tempo. A composição pode estar na forma de um comprimido.

5 Em outro aspecto, a invenção pode prover uma composição que compreenda pelo menos um de um ingrediente ativo, um gesso calcinado (gesso de Paris), um polietileno glicol, um ligante não solúvel em água, um lubrificante e uma combinação dos mesmos. A composição pode prover uma liberação prolongada do ingrediente ativo durante um período de tempo. A composição pode estar na forma de um comprimido.

10 Em um aspecto adicional, a invenção pode prover uma composição que compreenda pelo menos um de um ingrediente ativo, um agente de desintegração ou desintegrante, um gesso, um ligante solúvel em água, e as combinações dos mesmos. A composição pode ainda compreender um lubrificante. A composição pode prover uma liberação rápida do ingrediente ativo. A composição pode estar na forma de um comprimido.

15 Em ainda outro aspecto, a invenção pode prover um método para a fabricação de uma composição que compreenda a combinação de um ingrediente ativo, um gesso, um ligante solúvel em água, e um ligante não solúvel em água para a formação de uma mistura. A mistura pode ser aquecida para cerca de 40°C até cerca de 75°C até que a mistura se granule para a formação de grânulos. A mistura também pode ser misturada durante o aquecimento. Em outro aspecto, a mistura pode ser aquecida para cerca de 60°C até cerca de 65°C até que a mistura se granule. Em outro aspecto a mistura pode ser aquecida para cerca de 40°C até cerca de 75°C e formar
20 uma massa maleável. A massa maleável pode ser forçada através de um aparelho de extrusão e resfriada, e os extrudados podem ser quebrados em grânulos. A massa maleável pode ser resfriada e tornada rígida, e a massa rígida pode ser quebrada em grânulos. Os grânulos também podem ser peneirados com relação a um tamanho de partícula de cerca de malha -20 até
25 cerca de malha +60 e em seguida comprimida em um comprimido
30 Em outro aspecto, a invenção pode prover uma composição que compreenda pelo menos um de um ingrediente ativo, um ligante solúvel El

água e um gesso. O ingrediente ativo, o ligante solúvel em água e o gesso podem formar uma matriz. A matriz pode prover uma liberação prolongada do ingrediente ativo durante um período de tempo. A composição também pode compreender um ligante não solúvel em água. O ligante não solúvel em água pode agir para desacelerar a taxa em que a matriz se dissolve. A
5 composição pode ser na forma de um comprimido.

Em ainda outro aspecto, a invenção pode prover uma composição compreendendo pelo menos um de um ingrediente ativo, um polietileno glicol e um gesso calcinado (gesso de Paris). O ingrediente ativo, o polietileno glicol e o gesso calcinado (gesso de Paris) podem formar uma matriz.
10 Quando a composição é colocada na água, o polietileno glicol pode se dissolver e o gesso calcinado (gesso de Paris) pode se hidrolisar em gesso natural, formando uma matriz de gesso natural que incorpora o ingrediente ativo. A matriz de gesso natural pode manter o seu formato e prover uma liberação prolongada do ingrediente ativo durante um período de tempo. A composição pode compreender também um ligante não solúvel em água. O ligante não solúvel em água pode atuar para desacelerar a taxa em que a matriz se dissolve. A composição pode ser na forma de um comprimido.
15

A composição de capa pode compreender uma matriz de liberação rápida que pode ser composta por pelo menos um de um ingrediente ativo, um agente de desintegração, um gesso, um ligante não solúvel em água, um ligante solúvel em água, um lubrificante e combinações dos mesmos. A composição pode prover uma liberação rápida do ingrediente ativo e o controle inicial subsequente. A composição de base pode compreender uma
20 matriz de liberação prolongada que pode ser composta de pelo menos um de um ingrediente ativo, um gesso, um ligante solúvel em água, um ligante não solúvel em água, um lubrificante e combinações dos mesmos. A composição de base pode prover uma liberação prolongada do ingrediente ativo durante um período de tempo.
25

Em outra modalidade, a invenção pode prover uma composição de liberação prolongada que compreende um ingrediente ativo, um gesso, um ligante solúvel em água, um ligante não solúvel em água, um lubrificante e
30

combinações dos mesmos. Este comprimido pode prover uma liberação prolongada durante um período de tempo. A composição de liberação prolongada pode estar na forma de um comprimido

Em outra modalidade, a invenção pode prover uma composição e liberação rápida que compreenda pelo menos um de um ingrediente ativo, um agente de desintegração, um gesso, um ligante não solúvel em água, um ligante solúvel em água, um lubrificante, e combinações dos mesmos. A composição pode prover uma liberação rápida do ingrediente ativo. A composição de liberação rápida pode estar na forma de um comprimido.

Na forma usada aqui, neste pedido de patente, a expressão "liberação rápida", significa que a liberação do ingrediente ativo a partir do comprimido quando o comprimido é colocado em água pode ocorrer durante períodos de menos do que cerca de 10 minutos, especificamente menos do que cerca de 5 minutos, e mais especificamente em menos do que cerca de 3 minutos. De modo adequado, a liberação do agente ativo está completa dentro de cerca de 10 minutos, especificamente dentro de cerca de 5 minutos e mais especificamente dentro de cerca de 3 minutos.

Na forma usada aqui, neste pedido de patente, a expressão "composição de liberação prolongada" ou "liberação prolongada" significa que a liberação do ingrediente ativo a partir do comprimido quando o comprimido é colocado na água pode ocorrer durante períodos de pelo menos cerca de 30 dias, de pelo menos cerca de 60 dias, de pelo menos cerca de 90 dias, ou de pelo menos cerca de 150 dias. Se a composição de liberação prolongada está na forma de um comprimido, o comprimido pode ser duro o bastante para a liberação vagarosa do ingrediente ativo durante um período de tempo.

Os ingredientes ativos podem incluir, porém não estão limitados a pesticidas, inseticidas, herbicidas, fungicidas, nematicidas, acaricidas, bactericidas, rodenticidas, miticidas, algicidas, germicidas, repelentes, nutrientes e combinações dos mesmos. Os exemplos específicos de inseticida incluem porém não estão limitados a um produto botânico, um carbamato, um microbiano, um ditiocarbamato, uma imidazolina, um fosfato orgânico, um cloro

orgânico, uma benzoí lureia, uma oxadiazina, uma espinosina, uma triazina, um carboxamido, um derivado ao ácido tetrônico, uma triazolinona, um nicotinoide, um piretroide, uma piretrina, e uma combinação dos mesmos. Os exemplos específicos de herbicidas incluem sem limitação, uma ureia, uma

5 sulfonil ureia, uma fenil ureia, OUA pirazola, uma dinitroanilina, um ácido benzóico, uma amida, um éter de difenil, uma imidazola, uma aminotriazola, uma piridazina, uma amida, uma sulfonamida, uma uracila, uma benzotiadiazinona, um fenol, e uma combinação dos mesmos. Os exemplos específicos de fungicidas incluem sem limitação um ditiocarbamato, uma fenilamida,

10 umabenzimidazola, um benzeno substituído, uma estrobirulina, uma carboxamida, uma hidróxi pirimidina, uma anilopirimidina, uma fenilpirrola, um inibidor de demetilação de um esteroide, uma triazola, e uma combinação dos mesmos. Os exemplos específicos de acaricidas ou de miticidas incluem sem limitação o óleo de alecrim, timol, espiroclonol, ciflometofeno, piri-

15 dabeno, diafenthiuron, etoxazola, espiroclonol, acequinocil, bifentazato, e uma combinação dos mesmos. Os comprimidos de acordo com a invenção podem compreender uma quantidade efetiva do agente ativo. Na forma usada aqui, neste pedido de patente "uma quantidade efetiva" significa uma quantidade de um composto suficiente o bastante para prover uma modificação

20 significativa em um local de aplicação, por exemplo, uma eliminação significativa de pragas.

Os gessos podem incluir porém não estão limitados a gesso calcinado (gesso de Paris), gesso de cal, gesso de cimento, e combinações dos mesmos. Os exemplos específicos de gesso incluem sem limitação, Terra

25 Alba, Snow White Filler, Puritan Pottery Plaster, No. 1 Moulding Plaster, No. 2 Moulding Plaster, Duramold Pottery Plaster, C-Base Plaster, Hydrocal A-I I, Hydrocal B-I I, Hydrocal X-21 MC, No. 1 Casting Plaster, Dental Plaster, Casting Plaster, Potting Plaster, Ultracal 30 Gypsum Cement, Ultracal 60 Gypsum Cement (todos disponíveis da United States Gypsum) e combinações

30 dos mesmos.

Os ligantes solúveis em água podem incluir, sem limitação, acaia, gelatina, tragacanto, sacarose, goma guar, bentonita, metilcelulose, car-

bóximetilcelulose, celulose micro cristalina, polivinil pirrolidona, álcool de polivinila, ácido poliacrílico, polietileno glicóis de pesos moleculares variados, sais de ácido algínico, ligninas e as combinações dos mesmos. Os exemplos específicos de polietileno glicóis incluem os polietileno glicóis com pesos moleculares na faixa a partir de cerca de 1000 até 8500, que incluem Carbowax 3350, Carbowax 4000, Carbowax 6000, Carbowax 8000, e as combinações dos mesmos.

Os ligantes não solúveis em água podem incluir, sem limitação, amido de milho, amido pré gelatinizado, alginato, etilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetilcelulose, polimetacrilato, di-hidrato de fosfato de cálcio, behapato de gliceril e as combinações dos mesmos.

Os desintegrantes podem incluir, sem limitação, amido (milho, batata, trigo), amido pré gelatinizado, amido de milho modificado, glicolato de sódio de amido, ácido cítrico, bicarbonato de sódio, celulose micro cristalina, gomas (ágar, guar, alfarroba, pectina, tragacanto), croscarmelose de sódio, ácido algínico, resinas, argilas, tensoativos e as combinações dos desintegrante pode ser um material efervescente.

Os lubrificantes podem incluir sem limitação, óleos vegetais hidrogenados, óleo mineral, talco, ácido esteárico, estearatos metálicos tais como o estearato de magnésio, sais de lauril sulfato, ácido bórico, cloreto de sódio, benzoato de sódio, acetato de sódio, oleato de sódio, polietileno glicol, behapato de gliceril e as combinações dos mesmos.

Para composições de liberação dupla, a quantidade de ingrediente ativo na composição de base pode ser a partir de cerca de 0,01% até cerca de 50% em peso, especificamente de cerca de 0,1 até cerca de 25% em peso, mais especificamente de cerca de 0,5% até cerca de 12% em peso.

Para composições de liberação dupla, a quantidade de gesso na composição de base pode ser a partir de cerca de 40% até cerca de 90% em peso, especificamente de cerca de 50% até cerca de 85% em peso, mais especificamente de cerca de 60% até cerca de 85% em peso.

Para composições de liberação dupla, a quantidade de ligante solúvel em água na composição de base pode ser a partir de cerca de 5% até cerca de 50% em peso, especificamente de cerca de 5% até cerca de 30% em peso, mais especificamente de cerca de 8% até cerca de 20% em peso.

Para composições de liberação dupla, a quantidade de ligante não solúvel em água na composição de base pode ser a partir de cerca de 0% até cerca de 30% em peso, especificamente de cerca de 0% até cerca de 20% em peso, mais especificamente de cerca de 0% até cerca de 5% em peso.

Para composições de liberação dupla, a quantidade de lubrificante adicionada na composição de base após a granulação pode ser a partir de cerca de 0% até cerca de 1,5% em peso, especificamente de cerca de 0,1% até cerca de 1% em peso, mais especificamente de cerca de 0,4% até cerca de 1% em peso.

Para composições de liberação dupla, a quantidade de ingrediente ativo na composição da capa pode ser a partir de cerca de 0,01% até cerca de 30% em peso, especificamente de cerca de 0,1% até cerca de 20% em peso, mais especificamente de cerca de 0,5% até cerca de 10% em peso.

Para composições de liberação dupla, a quantidade de gesso na composição da capa pode ser a partir de cerca de 0% até cerca de 40% em peso, especificamente de cerca de 5% até cerca de 30% em peso, mais especificamente de cerca de 10% até cerca de 20% em peso.

Para composições de liberação dupla, a quantidade de desintegrante na composição da capa pode ser a partir de cerca de 20% até cerca de 80% em peso, especificamente de cerca de 35% até cerca de 80% em peso, mais especificamente de cerca de 50% até cerca de 75% em peso.

Para composições de liberação dupla, a quantidade de ligante não solúvel na água na composição da capa pode ser a partir de cerca de 2% até cerca de 40% em peso, especificamente de cerca de 5% até cerca de 30% em peso, mais especificamente de cerca de 8% até cerca de 15% em peso.

Para composições de liberação prolongada, a quantidade de ingrediente ativo pode ser a partir de cerca de 1,0% até cerca de 50% em peso, especificamente de cerca de 3% até cerca de 30% em peso, mais especificamente de cerca de 5% até cerca de 10% em peso.

- 5 Para composições de liberação prolongada, a quantidade de gesso pode ser a partir de cerca de 40% até cerca de 90% em peso, especificamente de cerca de 50% até cerca de 85% em peso, mais especificamente de cerca de 60% até cerca de 85% em peso.

- 10 Para composições de liberação prolongada, a quantidade de ligante solúvel na água pode ser a partir de cerca de 5% até cerca de 50% em peso, especificamente de cerca de 5% até cerca de 30% em peso, mais especificamente de cerca de 8% até cerca de 20% em peso.

- 15 Para composições de liberação prolongada, a quantidade de lubrificante adicionado a composição depois da granulação pode ser a partir de cerca de 0% até cerca de 1,5% em peso, especificamente de cerca de 0,1% até cerca de 1% em peso, mais especificamente de cerca de 0,4% até cerca de 1% em peso.

- 20 Foi descoberto de forma inesperada que uma composição de liberação controlada compreendendo um ligante (como por exemplo, polietileno glicol), um gesso (como por exemplo, cimento de gipsita), um agente ativo e opcionalmente outros excipientes sólidos pode ser criada sem o uso de água. As composições e comprimidos do presente pedido de patente podem ser preparados com a utilização de métodos diferentes.

- 25 Em uma modalidade, a composição é preparada primeiro pela combinação dos ingredientes descritos acima para a formação de uma mistura. De forma adequada, os ingredientes podem ser combinados sem a adição de água à mistura. A mistura pode ser não aquosa. Os ingredientes podem ser combinados e misturados sem a adição de água. Quando os componentes da invenção estão sendo misturados "misturação sem a adição de
- 30 água" significa que os componentes são misturados enquanto não adicionando substancialmente água. Embora um pouco de água pode ou não estar presente de forma inerente nos componentes que estão sendo mistura-

dos, substancialmente nenhuma água é intencionalmente adicionada. "Substancialmente nenhuma água" significa nenhuma água ou água em uma quantidade nominal. Uma quantidade nominal é uma quantidade não suficiente para tornar uma mistura resultante em uma combinação molhada. A

5 misturação sem a adição de água pode compreender a combinação a seco dos ingredientes. A composição pode ser formada através de granulação a seco. A mistura pode estar na forma de um pó. Os ingredientes podem ser combinados em ordem variável (vide os exemplos abaixo).

Em uma modalidade a mistura pode ser diretamente comprimida

10 em um comprimido. Para a formação de comprimidos através de compressão direta, os ingredientes podem ser combinados sem a adição de água para a formação de uma mistura seca que pode ser comprimida sem aquecimento para a formação de um comprimido.

Em outra modalidade, os ingredientes ou a mistura podem ser

15 processados com calor. Os ingredientes podem ou não ser misturados antes e /ou durante o aquecimento. Equipamento diferente pode ser usado para a misturação e o aquecimento, incluindo porém não limitados a misturadores, misturadores de pás, misturadores de fita, agitadores e extrusores. Os ingredientes podem ser misturados e aquecidos para a partir de cerca de 40°C

20 até cerca de 75°C, especificamente a partir de cerca de 50°C até cerca de 70°C, e mais especificamente a partir de cerca de 60°C até cerca de 65°C. A temperatura pode ser ajustada dependendo dos limites da temperatura dos ingredientes ativos e o ponto de fusão dos ingredientes.

O calor pode ser aplicado em uma variedade de maneiras. Por

25 exemplo, os ingredientes ou a mistura podem ser colocados dentro de um recipiente de misturação equipado com fitas de aquecimento em torno da parte externa do recipiente. Alternativamente, a mistura pode ser colocada em uma lata rotativa e o calor pode ser aplicado com uma pistola de calor manual. O aquecimento da mistura provê uma maneira inesperada para granular os pós sem a adição de água.

30

Em uma modalidade, com uma combinação de aquecimento e misturação íntima com a utilização de ciclos e tempos de misturação variá-

veis (vide os exemplos abaixo), a mistura pode se granular sem a adição de nenhum líquido. A mistura pode ser aquecida a misturada até que a mistura se granule para a formação de grânulos individuais. O calor e a força mecânica podem ser aplicados à mistura para a formação de grânulos antes que
5 a mistura se esfrie. De forma adequada, a mistura pode ser aquecida de cerca de 40°C até cerca de 70°C.

A granulação pode envolver o processo do aumento do tamanho das partículas quando a mistura (na forma de um pó) é reunida em agregados permanente maiores, por meio do que os agregados de tornam de fluxo
10 livre. Esses grânulos podem melhorar o fluxo da mistura e aumentar a capacidade de compressão da mesma.

Em outra modalidade a mistura pode ser aquecida e formar grânulos e continuar a ser aquecida além do estágio de grânulos para a formação de uma massa ou mistura sólida maleável e em seguida forçada sob
15 pressão através de uma placa com orifícios, com furos de diâmetro específico para a formação de extrudados. Os extrudados podem ser resfriados rapidamente na ocasião em que são extrudados. Os extrudados podem estar na forma de filamentos longos, finos, que podem ser quebrados em grânulos. Em um exemplo os extrudados formas filamentos de cerca de 0,7 mm
20 de diâmetro. Além disso, o diâmetro do filamento pode ser a partir de cerca de 0,6 mm até cerca de 1,2 mm, dependendo da seleção do diâmetro dos furos na placa de orifícios.

Em outra modalidade, a mistura pode ser aquecida e formada em grânulos e continuar a ser aquecida além do estágio de grânulo para a
25 formação de uma massa ou mistura sólida maleável. Na ocasião do resfriamento a massa ou da mistura sólida maleável se torna muito rígida. Com a finalidade de usar a massa, ela pode ser quebrada com força para a formação de grânulos (por exemplo, pode ser usado um martelo).

Se a mistura formar grânulos ou extrudados, partes podem ser
30 moídas através de um moinho Wiley, um moinho de martelo, um moinho do tipo de faca, ou um moinho oscilante. A moagem pode ser usada, porém pode não ser exigida. Os grânulos ou o material moído a partir da massa

sólida maleável podem ser peneirados com a utilização de uma peneira de malha 10, 20, 30, 40, 50 e/ou 60. O tamanho de partícula desejado pode então ser selecionado para a formação da mistura final de grânulos. A mistura final de grânulos pode ser colocada dentro de um misturador. Um lubrificante pode ser adicionado para revestir a superfície dos grânulos para evitar que eles se colem ao molde na prensa de comprimidos.

As frações diferentes da peneiração podem ser comprimidas em um comprimido. A fração da malha 40 pode ser usada para um comprimido de aparência uniforme. Alternativamente as frações das malhas 20, 30, 40, 50 e 60 podem ser combinadas em uma amostra que proporcione um comprimido com uma aparência uniforme com boas propriedades de fluxo. O tamanho de partícula dos grânulos usados nos comprimidos de liberação dupla e de liberação prolongada pode ficar na faixa da malha de -20 até +40, malha de -16 a + 60, malha de -20 a +60, ou malha de -20 até 50. O tamanho de partícula dos grânulos pode ser a partir de cerca de malha -8 até cerca de malha +150, especificamente a partir de cerca de malha -10 até cerca de malha 80, e mais especificamente a partir de malha -20 até a malha +60.

Os comprimidos prensados podem ser preparados através da aplicação de alta pressão, com a utilização de punções e moldes aos pós ou as granulações. A composição de base pode ser prensada em um comprimido para a formação de um comprimido de liberação prolongada. Em outra modalidade, a composição de capa pode ser prensada em um comprimido para a formação de um comprimido de liberação rápida. Em outra modalidade, as composições de base e de capa podem ser postas em camadas e comprimidas em um comprimido para a formação de um comprimido de liberação dupla com uma camada de composição de base e uma camada de composição de capa. As composições de base e de capa podem ser combinadas em qualquer proporção. A proporção pode ser ajustada dependendo do ingrediente ativo. Em ainda outra modalidade, a composição de base e a composição de capa podem ser combinadas e podem conter ingredientes ativos diferentes.

A composição de capa pode ser preparada através da mistura dos ingredientes descritos acima. Os ingredientes podem ser misturados em ordens variáveis (vide os exemplos abaixo).

Em uma modalidade, um comprimido individual é prensado por primeiro vertendo a composição de base em um molde de tamanho e formato desejados. O molde pode ser batido de leve para nivelar os ingredientes e a composição pode ser prensada com a punção correspondente de forma manual para a remoção do ar e para ficar em uma profundidade uniforme no molde. O processo pode ser usado para um comprimido de liberação dupla ou de liberação prolongada. Para um comprimido de liberação dupla, a composição de capa pode ser adicionada ao comprimido por verter a mesma dentro do molde por cima da composição de base. O molde pode ser de novo batido de leve para nivelar e em seguida a punção pode ser colocada no topo da capa e comprimida com a utilização de uma prensa hidráulica. Uma prensa Arbor pode ser usada para a extração do comprimido a partir da punção e do molde.

Para a produção comercial, os comprimidos podem ser preparados por uma prensa de estação única ou uma prensa de comprimidos de estações múltiplas ou uma prensa rotativa. Os exemplos de prensas de comprimidos de estação única incluem sem limitação uma prensa Carver, Stokes e Cadmach. Os exemplos de prensas de comprimidos rotativas incluem sem limitação uma Colton Press, uma Adept Engineers Press, uma Stokes Press, uma Manesty Beta Press, uma Key International Press, uma Korsch Press, e uma Courtoy Press. Ambos os comprimidos de liberação dupla e de liberação prolongada podem ser prensados a cerca de 5.000 até cerca de 40.000 libras, especificamente a cerca de 9.000 libras até cerca de 20.000 libras, e mais especificamente à cerca de 10.000 até cerca de 12.000 libras. Em uma modalidade, grânulos pequenos podem ser comprimidos sob pressão usando uma prensa de comprimidos com um conjunto de punção e molde.

Para a produção comercial dos comprimidos, uma mistura compreendendo um gesso e um ligante pode ser aquecida para a formação de

um sólido sem a utilização de água. Com o aquecimento, a temperatura de transição para vidro pode ser alcançada por meio do que o ligante pode ficar em um estado maleável, macio, flexível, emborrachado (plastificado) e o gesso pode conferir rigidez à mistura. Para a produção comercial, um misturador-extrusor Extrud-O-Mixer (por exemplo, modelo EM-6 com um motor de 15 hp, fabricado pela Bepex International LLC, Minneapolis, MN) pode ser usado. O misturador-extrusor pode ser equipado com uma jaqueta para o aquecimento e/ou o resfriamento na zona de mistura para plastificar a mistura conferindo calor e força mecânica. O final do misturador-extrusor pode ser montado com uma placa com orifícios com furos pequenos (por exemplo, furos de cerca de 0,5 mm até 3,0 cm. de forma adequada de cerca de 0,5 mm até 1,5 mm de diâmetro) através dos quais a composição plastificada pode ser extrudada para a formação de filamentos longos. Os filamentos podem ser imediatamente resfriados e alimentados para um granulador oscilante. Um granulador oscilante pode quebrar os filamentos em pedaços menores. Os pedaços menores ou grânulos podem ser alimentados a um separador (por exemplo, um separador Sweco) para selecionar com relação a um tamanho de grânulo específico (por exemplo, malha de -20+60).

As composições da presente invenção podem ser comprimidas em um comprimido rígido, isento de pó tendo uma aparência tipo cera esteticamente agradável. A composição de base do comprimido de liberação dupla e do comprimido de liberação prolongada pode ser uma aparência parecida com a de cera e ser quase isento de pó. Os comprimidos de liberação dupla e de liberação prolongada podem ser menos do tipo de giz, ter características de ligação aumentadas e ter menos atrito e manipulação mais limpa. Os comprimidos de liberação dupla e de liberação prolongada também podem possuir características estéticas agradáveis. Em contraste, sem a granulação e o tratamento com calor, a composição de base dos comprimidos de liberação dupla e de liberação prolongada, pode parecer como um giz e pode se esfarelar ao toque.

A rigidez dos comprimidos pode ser testada através de qualquer método padrão que possa medir o ponto de fratura/quebra (força de com-

pressão) de um comprimido. Por exemplo, um MHT- 100 Portable Hardness Tester fabricado pelo Pharma Alliance Group (Valencia, CA) pode ser usado. Em uma modalidade, os comprimidos podem ter uma rigidez de pelo menos cerca de 100 Newtons, pelo menos cerca de 200 Newtons, pelo menos cerca de 300 Newtons, ou pelo menos cerca de 400 Newtons.

Em uma modalidade os comprimidos podem ser redondos com bordas chanfradas de espessuras e de diâmetros variáveis. Em outra modalidade, o formato pode ser alongado de tal forma a se ajustar entre as grelhas de bacias de captura. Os comprimidos podem ser de qualquer formato ou tamanho desejado, dependendo da seleção da punção e do molde e da quantidade de material de enchimento necessária para alcançar a quantidade exigida de ingrediente ativo e as características desejadas de liberação prolongada. Na forma usada aqui, neste pedido de patente as formas "comprimido" incluem os próprios comprimidos, bem como outras formas ou formatos sólidos conhecidos na técnica tais como varetas, discos, briquetes, péletes, contas, esferas, grânulos, microgrânulos, extrudados, cilindros, lingotes e os semelhantes. Qualquer formato de comprimido pode ser usado de acordo com a invenção e é somente limitado pela capacidade do fabricante da ferramenta e do molde.

Ser estar limitado por teoria, acredita-se que o ligante solúvel em água combinado com o gesso se granulam somente pelo aquecimento e a aplicação da força mecânica ou misturação. Alternativamente, o ligante e o gesso se granulam na ocasião do aquecimento com ou sem a misturação e com ou sem a aplicação de pressão. Dentro das faixas de temperatura e de misturação descritas aqui, neste pedido de patente, o pó pode se granular ser a adição de líquidos. Acredita-se que o gesso, o ingrediente ativo e o ligante solúvel AM água formam uma matriz. Por exemplo, em uma modalidade, o ligante solúvel em água compreende polietileno glicol e o gesso compreende gesso calcinado (gesso de Paris). Quando a composição de base é colocada na água, acredita-se que o polietileno glicol se dissolva e que o gesso calcinado (gesso de Paris) se hidrolise em gipsita. A matriz de gipsita incorpora o ingrediente ativo e é capaz de manter o seu formato, o

que prove a liberação prolongada do ingrediente ativo durante um período de tempo. Se ficar limitados por teoria, acredita-se que o ligante não solúvel em água atua para desacelerar a taxa na qual a matriz remanescente se dissolve.

- 5 Sem ficar limitado pela teoria, acredita-se que muitos ingredientes ativos não podem ser comprimidos diretamente em um comprimido devido a fato de que eles não têm as características apropriadas de ligação ou de ligação em conjunto. Por esse motivo, ingredientes adicionais tais como ligantes, desintegradores e lubrificantes podem ser adicionados. Além disso,
- 10 o gesso foi considerado como sendo útil para o controle da liberação dos ingredientes ativos na presença de água.

- As composições da presente invenção tem uma densidade suficiente de tal forma que elas enchem um molde para ser prensado em um comprimido de um peso desejado. Os comprimidos de liberação dupla podem pesar a partir de cerca de 0,5 gramas até cerca de 20,0 gramas, especificamente a partir de cerca de 1,0 grama até cerca de 10,0 gramas, e mais especificamente a partir de 1,0 grama até cerca de 5,0 gramas. O comprimido de liberação controlada podem pesar a partir de cerca de 1,0 grama até cerca de 70 gramas, especificamente a partir de 2,5 gramas até cerca de
- 15 60,0 gramas, e mais especificamente a partir de cerca de 5,0 gramas até cerca de 50 gramas.

- Os comprimidos de liberação dupla, liberação prolongada e de liberação rápida podem ser usados por, por exemplo, sem limitação, colocando os comprimidos em corpos de água. Os comprimidos também podem ser colocados em uma área que seja intermitentemente molhada. Os exemplos de locais de aplicação incluem, sem limitação, ambientes aquáticos marítimos e de água doce, áreas de drenagem de água de tempestades, esgotos e bacias de recolhimento, poças de bosques, poças de neve, valas de acostamento de estradas, lagoas de retenção, despojos de dragagem de
- 25 água doce, trilhas de pneus, buracos em pedras, buracos no asfalto e nas estradas e áreas similares sujeitas a retenção de água; locais aquáticos naturais e feitos pela mão do homem, lagoas de peixes, lagos e fontes or-
- 30

namentais, outros recipientes artificiais que contem água ou tanques, criptas inundadas, caixas de transformadores, piscinas abandonadas, depressões de construção e outras depressões naturais ou feitas pela mão do homem, fluxos de turbilhão, bordas de riachos, e lagoas de retenção; pântanos de 5 água doce e outros pântanos incluindo pântanos de madeira de lei, pântano de cattail, pantanal de canas comuns, lagos de jacintos de água, e áreas de água doce similares com vegetação emergente, pântanos e brejos de água estagnada, áreas entre marés; efluentes de esgotos, lagoas de esgoto, fossas, lagoas de oxidação, valas e tanques sépticos, lagoas de resíduos de 10 animais e lagoas de assentamento, lagoas de passagem de gado, acumulações de águas servidas associadas com o processamento de frutas e vegetais e áreas similares. Outros exemplos incluem, sem limitação, campos de cultivo de arroz inativos (para aplicação durante o intervalo entre a colheita e a preparação do campo para o novo ciclo de plantação), e em águas paradas dentro de pastagens/ campos de feno, pastagens, pomares e pomares 15 de cítricos onde ocorre a reprodução de mosquitos.

Em uma modalidade, a composição de base e a composição de capa do comprimido de liberação dupla podem ser formadas em um só comprimido que pode ser usado em água potável, que provê a liberação imediata e a liberação prolongada de um ingrediente ativo. Em outra modalidade, a composição de liberação prolongada pode ser formada em um comprimido que proporcione 30 dias de liberação prolongada de um ingrediente ativo. Em outra modalidade a composição pode ser formada em um comprimido que proporcione uma liberação prolongada de 60 dias de um ingrediente 25 ativo. Em outra modalidade, a composição pode ser formada em um comprimido que proporcione uma liberação prolongada em 150 dias do ingrediente ativo. Em ainda outra modalidade, os comprimidos podem ser rotulados como "orgânicos".

Os comprimidos de liberação dupla, liberação rápida e de liberação 30 prolongada podem ser usados sem limitação, para a proteção de plantas (combatendo organismos prejudiciais a plantas ou protegendo as plantas de ataques e de infestações), controlando ou eliminando pragas, protegendo

materiais orgânicos e não orgânicos de pragas, proteção de animais contra pragas, tratamento de água para aumentar a potabilidade da água, e as combinações dos mesmos. Os organismos prejudiciais ou as pragas podem incluir sem limitações, ervas daninhas, fungos, insetos, aracnídeos ou nematódeos, bactérias, parasitas, protozoários, archaea, "proteists", amebas, outros micro-organismos e as combinações dos mesmos. Os comprimidos podem ser usados para o controle ou a eliminação de mosquitos. Os mosquitos são os agentes vetores que podem transportar vírus e parasitas que causam doenças, por exemplo, de pessoa para pessoa. As doenças originárias de mosquito incluem porém não estão limitadas a febre amarela, febre dengue e malária. Os métodos usados para impedir o espalhamento das doenças podem incluir métodos para o controle ou a eliminação de mosquitos. Os comprimidos podem ser usados em combinação com, porém não limitados a outros pesticidas, inseticidas, fungicidas, nematicidas, acaricidas, bactericidas, algicidas, herbicidas, germicidas, rodenticidas, antioxidantes, anticonservantes, biocidas, catalisadores, reagentes químicos, desinfetantes, fármacos, reguladores do crescimento de plantas, agentes de sinergia, fertilizantes, condicionadores de solo e/ou rações para animais, outros agentes que beneficiem o ambiente de uso e combinações dos mesmos. Em uma modalidade, o comprimido pode ser usado como um tratamento de água para a remoção de micro-organismos indesejáveis. Em outra modalidade, os comprimidos podem remover outras impurezas e compreender outros agentes ativos, incluindo, porém não limitando à agentes de sequestro ou agentes de quelação para a contaminação por metal, e floculantes para a remoção de partículas suspensas. Em uma modalidade, os comprimidos de liberação dupla, liberação rápida e de liberação prolongada são úteis para o controle de populações de mosquitos uma vez que os mosquitos necessitam de água para completar o ciclo de vida dos mesmos. Os comprimidos de liberação prolongada e de liberação dupla podem prover a liberação prolongada de um ingrediente ativo quando colocados na água, por exemplo, durante a aplicação para o controle de mosquitos.

EXEMPLOS

As modalidades a título de exemplo da presente invenção são providas nos exemplos que se seguem. Esses exemplos são apresentados para a ilustração das presentes composições de liberação dupla, liberação

5 rápida e liberação prolongada e para auxiliar uma pessoa versada na técnica na fabricação e na utilização dos mesmos. Os exemplos não estão destinados de nenhuma maneira para limitar de outra forma o âmbito da invenção

Para os exemplos abaixo, o material técnico, Spinosad NT foi fornecido pela Dow AgroSciences LLC, Indianápolis, IN. O Spinosad NT

10 consiste dos ingredientes ativos Spinosyn A e Spinosyn D em uma concentração total nominal de 90,4%. Ele é derivado a partir de metabólitos da bactéria de ocorrência natural *Saccharopolyspora spinosa* e tem demonstrado ser altamente efetivo contra uma ampla variedade de insetos incluindo as espécies das ordens de Coleoptera, Diptera, Hymenoptera, Lepidoptera, e

15 Thysanoptera. O gesso foi fornecido pela United States Gypsum Company, Chicago, IL. O polietileno glicol foi fornecido pela Dow Chemical Company, Midland, MI, e comercializado sob a marca comercial de Carbowax. Ele também está disponível através de diversos distribuidores em pesos moleculares variáveis. O di-hidrato de fosfato de cálcio, o estearato de magnésio, o

20 ácido cítrico e o bicarbonato de sódio são itens de mercadoria e são comercializados por vários fornecedores e/ou distribuidores.

Exemplo 1

Foram feitos comprimidos de liberação prolongada com as formulações que se seguem apresentadas nas tabelas 1 e 2. As composições

25 foram prensadas diretamente em uma prensa Carver a 6,8 kg (15,000 libras) ou prensadas diretamente em uma prensa Stokes a (13,61) kg 30,000 libras,

Tabela 1. Formulações de liberação prolongada

Componente	Amostra de 1% em peso	Amostra de 2% em peso
Spinosad Technical (90,5)	0,552	2,76
Gesso de moldagem N° 1	0,500	3,31
Gesso de base C	4,098	25,60
Carbowax 8000	0,800	8,00

Componente	Amostra de 1% em peso	Amostra de 2% em peso
Estearato de magnésio	0,050	0,33
Total:	6,000	40,00

Tabela 2. Formulações de liberação prolongada

Componente	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Amostra 4
Spinosad Technical (89,9%)	5,25	5,30	5,60	5,60
Gesso de moldagem N° 1	84,42	85,23	0,00	83,40
Gesso de base C	0,00	0,00	83,40	0,00
Carbowax 1450	9,38	0,00	0,00	0,00
Carbowax 3350	0,00	9,47	10,00	10,00
Estearato de magnésio	0,95	0,00	1,00	1,00
Total:	100,00	1000,00	100,00	100,00

Exemplo 2

- Um comprimido de liberação dupla compreendendo uma capa e uma base foi feito com a formulação mostrada abaixo nas tabelas 3 e 4.
- 5 Uma capa proporciona a liberação rápida de um ingrediente ativo, e a base provê uma liberação prolongada de um ingrediente ativo.

Tabela 3: Formulação de base

Componente	Gramas	Peso (%)
Spinosad Technical (90,4%)	0,100	9,452
Gesso de base C	0,840	79,395
Carbowax 8000	0,100	9,452
Di-hidrato de fosfato de di cálcio	0,008	0,756
Estearato de magnésio	0,010	0,945
Total:	1,058	100,000

10 Tabela 4. Formulação de Capa

Componente	Gramas	Peso (%)
Spinosad Technical (90,4%)	0,012	4,110
Gesso de base C	0,050	17,123
Ácido cítrico	0,050	17,123
Bicarbonato de sódio	0,015	51,370

Componente	Gramas	Peso (%)
Di-hidrato de fosfato de di-cálcio	0,030	10,274
Total:	0,292	100,000

O total em gramas do material em um comprimido foi de 1,350 gramas. A formulação de base foi aquecida e pareceu se tornar mais densa e formada em grânulos. Os ingredientes de capa e de base foram misturados de forma separada e em seguida comprimidos diretamente com a utilização de uma prensa de comprimidos Carver.

Exemplo 3.

Foi desenvolvido um método com a utilização de tratamento com calor para aumentar a capacidade de fluxo da amostra na prensa de comprimidos. Uma formulação de base é demonstrada na tabela 5.

10 Tabela 5. Formulação de base

Componente	Gramas	Peso (%)
Spinosal Tech (90,4%)	0,100	9,452
Gesso de base C	0,840	79,395
Carbowax 8000	0,100	9,452
Diidrato de fosfato dicalcio	0,008	0,756
Estearato de magnésio	0,010	0,945
Total:	1,058	100,000

Os ingredientes foram adicionados a um béquer de 250 ml e em seguida colocados em um banho de água a 75°C. A formulação foi misturada com uma espátula de forma manual durante o aquecimento. A formulação foi aquecida para 75°C durante uma hora, e em seguida a temperatura foi aumentada para 80°C durante 30 minutos. O lote não endureceu, Ele permaneceu macio e maleável e pareceu ser fácil de ser granulado.

Os grânulos foram peneirados com a utilização de peneiras padrão EUA para testes, 203,2 mm (8" de diâmetro). A amostra granulada foi passada por peneiras de tela de malha 10, 20, 30, 40, 50 e 60.

Exemplo 4

Um comprimido de liberação dupla que pode ser usado em água potável foi preparado com a utilização de uma base de malha +40 tratada com calor e uma para não tratada com calor. A parte da capa do comprimido compreendeu 0,29 gramas e a base tratada com calor compreendeu 1,058 gramas, para um total de 1,348 gramas por comprimido. A base foi vertida em um molde chanfrado de face plana com 12 mm de diâmetro. O molde foi batido de leve para nivelar a base. O molde foi prensado manualmente. A capa foi em seguida vertida dentro do molde e batida de leve para nivelar. O molde foi prensado a 4535,92 kg (10,000 libras) com a utilização de uma Carver Press, Modelo C e em seguida liberado. Uma Arbor Press 1/2T foi usada para a extração do comprimido. O comprimido foi colocado em seguida em um frasco de vidro que continha um secante.

Exemplo 5

Vinte comprimidos de comprimidos de liberação prolongada de 30 dias foram preparados para testes de campo com a utilização do processo sem aquecimento e com o processo de aquecimento, com a formulação apresentada nas tabelas 6 e 7, respectivamente. Cada comprimido pesou 6 gramas.

Tabela 6. Formulação para 30 dias não aquecida

Componente	% em peso	gramas
Spinosad Tech	9,403	18,806
Gesso de moldagem n° 1	8,333	16,666
Gesso de base C	68,098	136,196
Carbowax 800	13,333	26,666
Estearato de magnésio	0,833	1,666
Total:	100,00	200,00

A formulação foi combinada/ triturada em um misturador Waring em alta velocidade e 80% de força em intervalos de um minuto durante um total de 2 minutos. Cada comprimido pesou 6 g;

Tabela 7. Formulação para 30 dias aquecida.

Componente	% em peso	gramas
Spinosad Tech	9,403	18,806
Gesso de moldagem n° 1	8,333	16,666
5 Gesso de base C	68,098	136,196
Carbowax 800	13,333	26,666
Estearato de magnésio	0,833	1,666
Total:	100,00	200,00

- Os ingredientes foram carregados em um béquer de 600 ml e
- 10 misturados com uma espátula depois da adição de cada um dos ingredientes. Os ciclos de mistura estão apresentados na tabela 8. A mistura foi vertida dentro de um misturador Waring que estava equipado com tiras de aquecimento (Thermolyne/Barnstead, Fibrox Heavy Insulated, 6 ft) que foram enroladas em torno do recipiente de aço inoxidável. A temperatura no início da
- 15 misturação foi de 65°C no lado de fora.

Tabela 8. Ciclos de misturação

Ciclo de misturação	Tempo de mistura	Velocidade de mistura como % de regulador de voltagem	Temperatura da batelada	(Calor) Controle de entrada Thermoline
1	2 min	80%	63°C	#2
2	2 min	80%	63°C	#2
3	2 min	80%	63°C	#2
4	2 min	60%	-	#2
5	1 min	50%	-	#3
6	2 min	50%	-	#3
7	5 min	50%	-	#4
8	5 min	50%	57,8°C	#5

- A temperatura final foi de 63°C. Os lados do misturador foram raspados entre cada ciclo de mistura. A velocidade foi reduzida e o topo do
- 20 misturador foi mantido fora no ciclo #5, quando o pó começou a se granular.

A misturação foi parada depois do ciclo #8 na medida em que os grânulos começaram a se endurecer a aumentar em tamanho;

Um moedor Wiley e um triturador de café foram usados para a redução do tamanho das partículas dos grânulos maiores. Os grânulos foram passados por peneira através de peneiras de malha 20, 30, 40, 50 e 60 e em peneiras de prato de malha 60 (tabela 9).

Tabela 9. Análise das peneiras

	Tamanho da peneira	Gramas
	malha + 20	10,12
10	malha + 30	15,28
	malha + 40	72,91
	malha + 50	20,75
	malha + 60	6,53
	malha -60	48,14 (continuaram no prato)
15	Total:	86,87% recuperação

Exemplo 6

Vinte comprimidos de comprimidos de liberação, prolongada de 150 dias foram preparados para os testes de campo com a utilização do processo sem aquecimento e o processo com aquecimento, com as formulações apresentadas nas tabelas 10 e 11 respectivamente. Cada comprimido pesou 40 g.

Tabela 10. Formulação para 150 dias sem aquecimento

	Componente	% em peso	Gramas
	Spinosad Tech	7,055	84,660
25	Gesso de moldagem nº 1	8,275	99,300
	Gesso de base C	64,340	772,080
	Carbowax 8000	20,00	240,00
	Estearato de magnésio	0,330	3.960
	Total	100,00	1200,00

Os ingredientes foram carregados em uma tigela de misturação KitchenAid® e misturados durante 5 minutos com a utilização de um agitador de pás ajustado em #2. O lote foi dividido em aumentos de 300 gramas e triturado em um misturador Waring em velocidade baixa e 96% de força durante 2 ciclos de 1 minuto cada um. A mistura foi vertida de volta para a tigela de misturação KitchenAid® e misturada durante 5 minutos adicionais com a utilização do agitador de pás ajustado em #2. A recuperação foi de 1,186,8 gramas ou 98,9%. 40 gramas do pó foram retirados e prensados em um comprimido.

10 Tabela 11. Formulação para 150 dias com aquecimento

Componente	% em peso	Gramas
Spinosad Tech	7,055	84,660
Gesso de moldagem nº 1	8,275	99,300
Gesso de base C	64,340	772,080
15 Carbowax 8000	20,00	240,00
Estearato de magnésio	0,330	3,960
Total	100,00	1200,00

Tiras de aquecimento Barnstead/Thermolyne (Fibrox, heavy insulated, 6 ft) foram aplicadas a uma tigela de misturação KitchenAid® e com a utilização de fita Nashua® Extreme Weather com forro de folha (classificada para 260°F). A tigela de misturação foi preaquecida (a 3# em um Thermolyne input control, tipo 45500).

Os ingredientes foram carregados separadamente e adicionados a tigela de misturação. A temperatura da fita de aquecimento foi em #3 ou 60°C. Com a utilização de um misturador de pá, a batelada foi misturada durante 10 minutos no ciclo "agitação" do KitchenAid®. A temperatura da batelada foi de 34,9°C. A lamina de misturação foi trocada por um misturador de arame e a temperatura foi aumentada para #4 no controlador de entrada Thermolyne. A temperatura era de 79°C. A batelada foi misturada durante 10 minutos no ciclo #2 do KitchenAid®. A temperatura da batelada era de 39°C. A temperatura foi aumentada para #5 no controlador de entrada

Thermolyne e a misturação foi continuada no ciclo #2. A força virada para passar ao longo das paredes da tigela de misturação de tal forma que os lados foram raspados a cada 2 minutos de misturação. A velocidade da misturação foi aumentada de forma lenta na medida em que o pó começou a se granular. O tempo total de misturação foi de aproximadamente 1 hora.

Os grânulos foram peneirados através de peneiras de malha 20, 30, 40, 50 e 60. As partículas maiores foram trituradas em um moinho Wiley e em seguida de novo peneiradas.

Tabela 12. Análise de peneiras

Tamanho da peneira	Gramas	Para fazer um comprimido de 40 gramas, foram usadas as seguintes frações (g/batelada)	% de grânulos peneirados
+12 malha	176,14	0,00	0,00
+20 malha	274,54	150,15	28,14
+30 malha	228,08	228,08	42,74
+40 malha	81,06	81,06	15,19
+50 malha	54,31	54,31	10,18
+60 malha	28,00	20,00	3,75
-60 malha	170,00	0,00	0,00
Total:	84,34% recuperação	533,60	100,00

Os grânulos usados para um comprimido de 150 dias estão descritos na tabela 12 acima. 533,60 gramas fizeram 13 comprimidos.

Exemplo 7

Foram preparados comprimidos de liberação prolongada em 30 dias como mostrado nas tabelas de 13 a 15 abaixo. Cada comprimido pesou 6 g.

Tabela 13. Formulação para 30 dias

Componente	% em peso	Gramas
Spinosad Tech	9,403	28,209
Gesso de moldagem n° 1	8,333	24,999
Gesso de base C	68,098	204.294

Carbowax 8000	13,333	39,999
Estearato de magnésio	0,833	2,499
Total	100,00	300,00

Tabela 14. Ciclos de misturação

Ciclo de misturação	Tempo de misturação	Velocidade de misturação como uma % do regulador de voltagem	Temperatura da batelada	(Calor) Controle de entrada Thermolyne
Inicial	-	-	23,7 °C	- (início em #3)
1	2 min	50%	52,4°C	#3
2	1 min	80%	55,8°C	#3
3	1 min	80%	59,1°C	#3
4	6 min	50%	63,2°C	#3

- 5 A formulação foi peneirada à mão (tabela 15). As frações das malhas +30 e +40 foram misturadas em conjunto e foram usadas para prensar comprimidos de 6 gramas que tinham 22 mm de diâmetro.

Tabela 15. Análise de peneiras

	Tamanho da peneira	Gramas
10	malha +20	28,64
	malha +30 e malha + 40	74,53
	malha +50	29,24
	malha + 60	98,94
	malha -60	64,27

- 15 Exemplo 8

Foi formulado um comprimido de liberação prolongada em 150 dias, como mostrado abaixo nas tabelas de 16 a 18. Cada comprimido pesou 40 g.

Tabela 16. Formulação para 150 dias.

	Componente	% em peso	Gramas
	Spinosad Tech	7,055	32,275
	Gesso de moldagem nº 1	8,275	41,375
5	Gesso de base C	64,340	321,700
	Carbowax 8000	20,000	100,000
	Estearato de magnésio	0,330	1,650
	Total	100,00	500,000

- Os ingredientes foram carregados em um recipiente de medição de vidro de 1 quarto e misturados à mão com a utilização de uma espátula. Os ciclos de misturas são apresentados na tabela 17. A mistura foi vertida dentro de um recipiente de mistura a seco de 1 litro de aço inoxidável que estava equipado com fitas de aquecimento (Thermo lyne/Barnstead, Fibrox heavy insulated, 6 ft) enroladas em torno da parte externa do recipiente. A mistura foi misturada durante um total de 2 minutos em intervalos de 1 minuto antes que o aquecimento fosse iniciado. Metade da batelada foi processada em um tempo de modo a não sobrecarregar o misturador. 250 gramas de pó foram removidos antes do aquecimento.

Tabela 17. Ciclos de mistura

Ciclo de mistura	Tempo de mistura	Velocidade de mistura como uma % do regulador de voltagem	Temperatura da batelada	(Calor) Controle de entrada Thermo lyne
1	2 min	80%	48,4 °C	#2
2	1 min	80%	52,8 °C	#2
3	1 min	80%	56,9 °C	#3
4	1 min	80%	59,1 °C	#3
5	6 min	50%	65,0 °C	#3

- A formulação foi peneirada à mão, com a utilização de peneiras padrão EUA para testes, de 203,2 mm (8" de diâmetro).

Tabela 18. Análise de peneira

Tamanho da peneira	Gramas
malha +16	22,77
malha +30 + malha 40 e malha + 50	117,44
malha -50	81,57
Total -	221,78 (de 250 = 88,71%)

Exemplo 9

Um comprimido de liberação prolongada de 150 dias foi formulado como mostrado nas tabelas de 19 a 21.

10 Tabela 19. Formulação para 150 dias.

Componente	% em peso	Gramas
Spinosad Tech	7,055	21,165
Gesso de moldagem USG #1	8,275	24,825
Gesso de base C	64,340	193,020
Carbowax 8000	20,00	60,00
Estearato de magnésio	0,330	0,990
Total	100,00	300,000

Para fazer um comprimido de 40 gramas a 6,25%, foram necessárias 200 gramas. Duas bateladas de 300 gramas foram preparadas.

20 Os ingredientes foram carregados em um béquer de 600 ml e misturados com uma espátula depois da adição de cada um dos ingredientes. Os ciclos de mistura estão apresentados na tabela 20. A mistura foi vertida dentro de um misturador Waring de 1 litro, de aço inoxidável (modelo antigo sem punho) que estava equipado com fitas de aquecimento como descrito no exemplo 8. O aquecimento não foi iniciado até depois de 1 minuto de mistura.

25 A formulação foi peneirada à mão (tabela 21).

Tabela 20. Ciclos de misturação

Ciclo de misturação	Tempo de misturação	Velocidade de misturação como uma % do regulador de voltagem	Temperatura da batelada	(Calor) Controle de entrada Thermolyne
1	1 min	100%	36,4°C	0
2	1 min	110%	44,3°C	Iniciar em #2
3	1 min	110%	52,3°C	#2
4	1 min	110%	58,6°C	#2

Tabela 21. Análise da peneiração

	Tamanho da peneira	Gramas
5	malha +16	98,68
	malha 30 + malha + 40 + malha 50	126,91
	malha +50	47,66
	Total	273,25 (em 300 = 91,08%)

Exemplo 10

- 10 Foi formulado um comprimido de liberação prolongada de 150 dias como mostrado nas tabelas de 22 a 24 abaixo.

Tabela 22. Formulação para 150 dias.

	Componente	% em peso	Gramas
	Spinosad Tech, 88,6%	7,055	21,165
15	Gesso de moldagem n° 1	8,275	24,825
	Gesso de base C	64,340	193,020
	Carbowax 3350	10,000	30,000
	Carbowax 8000	10,000	30,000
	Estearato de magnésio	0,330	0,990
20	Total:	100,00	300,000

Para fazer um comprimido de 40 gramas 6,25%, foram necessários 200 gramas, por esse motivo outra batelada de 300 gramas foi preparada.

Os ingredientes foram carregados em um béquer de 600 ml e misturados com uma espátula depois da adição de cada um dos ingredientes. A mistura foi vertida dentro de um misturador Waring de 1 litro, de aço inoxidável que estava equipado com fitas de aquecimento como descrito no exemplo 8.

Tabela 23. Ciclos de misturação

Ciclo de misturação	Tempo de misturação	Velocidade de misturação como uma % do regulador de voltagem	Temperatura da batelada	(Calor) Controle de entrada Thermo-lyne
1	1 min	110%	36.1 °C	0
2	1 min	110%	41.0 °C	Iniciar em #2
3	1 min	45%	45.6 °C	#2
4	1 min	45%	53.8 °C	#2
5	Contínuo	45%	59.6 °C	#3
6	Enquanto granulando	45%	62.0 °C	#3

Tabela 24: Análise da peneiração

Tamanho da peneira	Gramas
malha +16	39,24
malha +30 + malha + 40 + malha 50	169,79
malha -50	31,68
Total:	240,71 (recuperação = 80,24%)

Exemplo 11

Uma amostra de 200 gramas da base do comprimido de liberação dupla (que pode ser usado em água potável), e um comprimido de 30 dias foi preparado como mostrado nas tabelas 25 e 26, respectivamente, para a medição das propriedades físicas.

Tabela 25. Base de comprimido de liberação dupla

Componente	% em peso	Gramas/comprimido	Gramas/lote
Spinosad Tech (88,6%)	9,639	0,102	19,28
Gesso de base C	79,208	0,838	158,42

Componente	% em peso	Gramas/comprimido	Gramas/lote
Carbowax 8000	9,452	0,100	18,90
Di-hidrato de fosfato de dicálcio	0,756	0,008	1,51
Estearato de magnésio	0,945	0,010	1,89
Total:	100,00	1,058	200,00

A base C, Spinosad, Carbowax e o DCP foram carregados em um misturador Waring de aço inoxidável de 1 litro. O misturador foi operado durante 30 segundos com o reostato em 70%. Os lados foram raspados e o misturador foi operado durante 30 segundos adicionais. A recuperação foi de 196,74 gramas por 198,11 gramas, ou 99,31%.

Tabela 26. Comprimido de 30 dias

Componente	% em peso	Gramas/comprimido	Gramas/lote
Spinosad Tech (88,6%)	9,403	0,564	18,81
Gesso de moldagem USG #1	8,333	0,500	16,67
Gesso de moldagem USG #1	68,098	4,086	136,20
Carbowax 8000	13,333	0,800	26,67
Estearato de magnésio - (não adicionado)	0,833	0,050	1,67 (não adicionado)
Total:	100,00	6,000	200,00

A base C, Spinosad, Carbowax e o DCP foram carregados em um misturador Waring de aço inoxidável de 1 litro. O misturador foi operado durante 30 segundos com o reostato em 70%. Os lados foram raspados e o misturador foi operado durante 30 segundos adicionais. A recuperação foi de 197,33 gramas por 198,33 gramas, ou 99,50%.

Exemplo 12

Um comprimido de liberação prolongada foi preparado como mostrado nas tabelas de 27 a 30 abaixo.

Tabela 27. Formulação de base

Componente	% em peso	Gramas/ lote
Spinosad Tech (88,6%)	9,369	0,102
Gesso de base C	79,208	0,838
Carbowax 8000	9,452	0,100
Di-hidrato de fosfato de dicálcio	0,756	0,008
Estearato de magnésio	0,945	0,010
Total:	100,00	1,058

Tabela 28. Formulação da capa

	Componente	% em peso	Gramas/comprimido
5	Spinosad Tech (88,60%)	4,223	0,0122
	Gesso de base C	16,423	0,0476
	Ácido cítrico	17,251	0,0500
	Bicarbonato de sódio	51,753	0,1500
	Di-hidrato de fosfato de dicálcio	10,350	0,0300
10	Total	100,00	0,2898

A capa foi preparada primeiro (tabela 28). Os ingredientes inertes foram armazenados a 50°C exceto o material técnico. Cada ingrediente foi carregado em um misturador Waring de aço inoxidável de 1 litro e misturado durante 30 segundos (reostato = 30; misturador = #7) Os lados do misturador foram enxugados e a formulação foi misturada durante outros 30 segundos e os lados foram de novo enxugados. Uma mistura final foi realizada durante 1 minuto (reostato = 50; misturador + #7). A mistura foi vertida em um frasco de boca larga de 226,8 g (8 onças). A recuperação foi de 115,44 gramas por 115,92 gramas de batelada, ou 99,59%.

Em seguida foi preparada a base tratada com calor (tabela 27). Os ingredientes foram carregados em um béquer de 600 ml e misturados com uma espátula. A mistura foi vertida dentro de um misturador Waring de 1 litro de aço inoxidável que estava equipado com fitas de aquecimento (Thermolyne/Barnstead, Fibrox Heavy Insulated, 6 ft) que foram enroladas

em torno do misturador. Os pós misturados foram vertidos dentro do misturador e o aquecimento foi iniciado.

Tabela 29. Ciclos de misturação

Ciclo de misturação	Tempo de misturação	Velocidade de misturação como uma % do regulador de voltagem	Temperatura da batelada	(Calor) Controle de entrada Thermolyne
Inicial	-	-	24°C	#3
1	2 min	80%	53,8°C	#3
2	1 min	80%	61,0°C	#3
3	1 min	80%	63,0°C	#2
4	8 min	50%	63,2°C	#2
5	5 min	50%	63,2°C	#3

Tabela 30. Análise da peneiração.

5	Tamanho da peneira	Gramas
	malha + 12	3,99
	malha + 20	101,67
	malha + 30	89,83
	malha + 40	51,01
10	malha + 60	19,56
	malha - 60	21,93
	Total	284,00 (de 300 = 94,67%)

A amostra de base foi preparada com a utilização de malga + 30, malha +40 e malha + 60 para um total de 160,40 gramas.

- 15 A mostra da capa foi armazenada em um forno a 50°C quando não em uso. A amostra de base foi armazenada em temperatura ambiente. O comprimido foi preparado como se segue. Um comprimido completo (a análise deve ser de $7,50 \pm 5\%$) incluiu 0,29 gramas da amostra de capa e 1,058 gramas da amostra de base para um total de 1,348 gramas.
- 20 O comprimido foi feito vertendo a base dentro de um molde de face plana chanfrado de 12 mm de diâmetro. O molde foi batido levemente para nivelar o pó

- da base e foi prensado à mão. A capa foi vertida dentro do molde no topo da base e batida levemente para se nivelar. Ela foi prensada a 10.000 libras com a utilização de uma Carver Press (modelo C s/n s/n 34000/486) e em seguida liberada. Uma Arbor Press (1/2 tonelada) foi usada para a extração
- 5 do comprimido. Os comprimidos foram colocados em um frasco de vidro que continha um secante. A análise do pó da capa foi de 3,78% (alvo 3,74%) e a análise dos grânulos de base foram de 8,67% (alvo 8,54%).

Exemplo 13

- Um lote de 20,41 kg (45 libras) de base foi preparado como descrito abaixo nas tabelas 31 e 32 com a utilização de uma Ribbon Blender (Ross Model RB 42A-1 s/n 39786).
- 10

Tabela 31. Formulação de base.

Componente	% em peso	Gramas/ lote
Spinisad Tech (88,6%)	9,66	4,35
Gesso de base C	79,18	35,63
Carbowax 8000	9,45	4,25
Di-hidrato de fosfato de dicálcio	0,76	0,34
Estearato de magnésio	0,95	0,43 (incluir)
Total:	100,00	45,00

- O Spinisad, Carbowax e o DCP foram colocados em pequenos recipientes e preaquecidos em um forno a 45°C. O gesso de base C foi colocado em um balde de 18,93 l (5 galões). O gesso foi vertido dentro de um
- 15 misturador Charles Ross Ribbon de 30,48 cm (1,0 pé cúbico) (Modelo RB 42A-1, s/n 39786). Antes do carregamento do misturador, fitas Thermo Scientific Brisk Heat Heating com controlador foram colocadas sobre os lados. O tamanho foi de 2,54 cm (1 polegada) de largura por 304,80 cm (10 pés de
- 20 comprimento). Um termômetro foi colocado dentro do lado da frente e do lado posterior e as medições de aquecimento foram tomadas para assegurar que fosse obtido o calor correto (60°C - 63°C).

- As fitas de calor pareceram prover bastante calor para a granulação do pó da base. Somente um conjunto de fitas foi usado. O misturador
- 25 de fita foi esvaziado.

Tabela 32. Temperaturas

2:00 pm	Carga do misturador, fita de calor a 50% do controlador
2:45 pm	Temperatura do lote foi de 40°C. Isso não foi calor bastante, então foram montados aquecedores por fora, por trás e na frente do misturador e colocados no ajuste mais alto
2:55 pm	A temperatura do lote foi de 47°C. A fita de calor foi aumentada para 100% do controlador
3:15 pm	Temperatura do lote foi de 51°C
3:30 pm	Temperatura do lote foi de 56,5°C
3:45 pm	Temperatura do lote foi de 58°C
4:00 pm	Temperatura do lote foi de 59,3°C (formação de pequenos grupos nos cantos esquerdo e direito)
4:15 pm	Temperatura do lote foi de 60,3°C (iniciada a granulação de tal forma que a mistura foi continuada até 4:45 pm, e em seguida descontinuada e a amostra foi descarregada)

- A amostra de malha +10 foi removida por peneiração e passada através de um moinho de martelo, Bantam Mikro Pulverizer (Type CF s/s, s/n 72-J-1322) sem uma tela para a redução das partículas de tamanho maior.
- 5 Em seguida a amostra foi peneirada com a utilização de uma peneira de malha -20 e uma peneira de malha +60 para ser usada para a formação de comprimidos. Foram usadas 2,31 kg (5,1 libras) para fazer a amostra. Isso foi multiplicado por 0,95% para a quantidade de estearato de magnésio.
- 10 22,15 gramas de estearato de Mg foram pulverizadas sobre esta amostra de malha -20 e + 60 com a utilização de uma peneira de malha 50 e misturados em um béquer de aço inoxidável de 8 1/4 quarto.

Exemplo 14.

- Um lote de 22,68 kg (50 libras) de base (comprimido de 30 dias)
- 15 foi preparado com a utilização de um Ribbon Blender. O misturador foi equipado com um conjunto de fitas de aquecimento em cada um dos lados (frente e verso). As fitas foram fitas de aquecimento Thermo Scientific Brisk Heat Heating (controlador s/n 89659/4).

Um comprimido de 30 dias (6 gramas) foi preparado como se segue nas tabelas 33 a 35.

Tabela 33. Formulação de base

Componente	% em peso	Lote de 22,68 kg (50 libras)
Spinosad Tech (88,60%)	9,50	4,8
Gesso de moldagem nº 1	8,33	4,2
Gesso de base C	68,00	34,0
Carbowax 8000	13,33	6,7
Estearato de magnésio (aspergido sobre os ingredientes misturados)	0,83	0,4
Total:	100,00	50,00

O gesso de base C, o Gesso de moldagem N° 1, e o Carbowax foram carregados dentro de um balde de 18,93 l (5 galões) (inertes). O tech foi carregado em um balde de 9,46 l (2,5 galões) e colocado em um forno a 50°C. A temperatura dos inertes foi de 24°C. Eles foram vertidos em um misturador Ross de 30,48 cm (1,0 pé cúbico) com fitas Modelo RB42A-1. A temperatura do tech foi de 25°C. Ele foi vertido dentro do misturador e a misturação foi iniciada. As fitas de aquecimento foram ajustadas a 35% do controle. Depois de 15 minutos de misturação, o misturador foi parado e a temperatura era de 28°C. Depois de 30 minutos de misturação, o misturador foi parado e a temperatura era de 38°C. A temperatura das fitas de aquecimento foi aumentada para 45% do controle. Depois de 45 minutos de misturação, o misturador foi parado e a temperatura era de 43°C. Os lados foram raspados com um pincel de pintura de 1,5". O lote ainda estava no estado de pó. Depois de 60 minutos de misturação, o misturador foi parado e a temperatura era de 47°C. Os lados foram escovados. A temperatura das fitas de aquecimento foi aumentada para 50% do controle. Depois de 1,5 horas a temperatura era de 56°C. Houve algum derretimento observável aparecendo no canto da frente do misturador. A temperatura das fitas de aquecimento foi abaixada para 45% do controle. A lote pareceu ficar mais denso depois de

1,5 horas de mistura a 56°C. Depois de um adicional de 10 minutos, a temperatura das fitas de aquecimento foi abaixada para 35% do controle, em seguida mais 10 minutos de mistura, seguidos pela raspagem dos lados. A temperatura foi abaixada para 15% do controle. Depois de 10 minutos adicionais a temperatura foi abaixada para 5% do controle na medida em que as amostras começaram a se densificar e a ficarem coladas na parede distante do misturador. Depois de mais 10 minutos, o misturador foi parado, os lados foram raspados, o aquecimento foi parado, e uma ventoinha de resfriamento foi aplicada na parte posterior do misturados. O lote foi deixado se esfriar com mistura durante aproximadamente 15 minutos, em seguida a mistura foi parada e os grumos foram quebrados (o produto estava morno, porém não quente). O produto foi descarregado em duas bandejas. a recuperação foi de 98,99%. Ficou algum material deixado no misturador que tinha aderido às paredes. Os pedaços maiores, possivelmente não utilizáveis foram removidos por peneira. O primeiro corte foi de peneirado em todas as amostras que eram de malha +4 usando peneiras de 20, 32 cm (8 polegadas de diâmetro) que foram peneiradas a mão.

Os comprimidos foram feitos com a utilização da fração de malha -20 +60 10,74 kg (23,68 libras). Vide a tabela 34 com relação à análise da peneiração. 83% de estearato de magnésio foi adicionado de tal modo que os comprimidos não se aderissem a prensa de comprimidos. Eles foram peneirados em uma amostra usando uma tela de malha 50. Um comprimido de 6 gramas (bordas chanfradas), 25 mm de largura por 6,5 mm de espessura foi feito com a utilização de um Adept Engineers Rotary Tablet Press.

Tabela 34. Análise do peneiramento do lote de 22,68 kg (50 libras) de grânulos de 30 dias.

Tamanho da peneira	Kg / (Libras)/	%
Malha +4	6,69/(15,22)	31,28
Malha +10	4,34/(9,57)	19,67
Malha +20	5,06/(11,16)	22,94
Malha -60	54/(1,18)	2,43
Malha -20+60	23 /(11,52)	23,68

Tamanho da peneira	Kg / (Libras)/	%
Total	22,07/(48,65)	100

773 comprimidos foram feitos com 143,82 gramas de pó de sobra e 28 comprimidos foram feitos no início para a definição dos parâmetros da prensa de comprimidos.

- 5 A análise da peneiração com relação a base granulada é como se segue na tabela 35.

Tabela 35. Análise de peneiração

Tamanho da peneira	Kg / (Libra)s	%
Malha +4	11,27/(24,84)	58,57
Malha +10	0,53 /(1,17)	2,76
Malha-10+20	0,73/(1,61)	3,80
Malha +20	1,24/(2,73)	6,44
Malha -60	3,16 /(6,96)	16,41
Produto-20+60	2,31/(5,1)	12,02
Total	19,24 /(42,41)	100,00

A capa (0,29 gramas) foi preparada como se segue na tabela 36. Os materiais foram armazenados em um forno à 45°C para manter os mesmos secos.

- 10 Tabela 36. Formulação da capa

Componente	% em peso	Gramas por lote
Spinosad Tech (88,6%)	4,23	27,50
Gesso de base C	16,42	106,72
Ácido cítrico	17,25	112,13
Bicarbonato de sódio	51,75	336,38
Di-hidrato de fosfato dicálcico	10,35	67,28
Total	100,00	650,00

Os ingredientes foram carregados dentro de um recipiente de mistura a seco Waring de 1 litro de aço inoxidável. O lote foi misturado na velocidade mais alta em intervalos de 30 segundos. Depois de cada in-

tervalo os lados foram raspados. A mistura foi misturada durante 5 intervalos, e em seguida vertida dentro de um frasco de gargalo largo de 1 quarto. A recuperação foi de 641,17 g ou 99,56%

Um comprimido classificado, de duas camadas foi feito em seguida, 1,058 gramas da base foram combinados com 0,29 grama da capa para um comprimido de 1,348 gramas Uma prensa de comprimidos Adept Engineers 23 de estação rotativa foi usada para a fabricação do comprimido.

Um lote de 22,68 kg (50 libras) de um comprimido de liberação prolongada (150 dias) foi preparado para a fabricação de comprimidos de 40 gramas como na tabela 37.

Tabela 37. Formulação de base

Componente	% em peso	Kg por lote (Libras por lote)
Spinosad Tech(88.60%)	7,10	1,62 (3,6)
Gesso de moldagem n° 1	8,27	1,84 (4,1)
C-Base plaster	64,30	14,49 (32,2)
Carbowax 8000	20,00	4,5 (10,0)
Estearato de magnésio (aspergido sobre os ingredientes misturados)	0,33	0,09 (0,2)
Total:	100	50,0

O gesso de base C, o gesso de moldagem , e o Carbowax foram carregados dentro de um balde de 18,93 l (5 galões) (inertes) e colocados em um forno a 45°C para um preaquecimento de um dia para o outro. O Spinosad foi carregado dentro de um balde de 4 quartos e colocado em um forno a 45°C na manhã (o material técnico não foi preaquecido de um dia para o outro. Os inertes foram carregados em um Ross Ribbon Blender, de 30,48 cm (1,0 pé cúbico), equipado com um conjunto de fitas de aquecimento Thermo Scientific Brisk Heat Heating com controlador na parte de trás e na frente da parte externa do misturador, cada uma medindo 25, 4 mm (1" de largura) por 254 mm (10" de comprimento). As temperatura dos inertes no forno foi de 42°C. A temperatura do Spinosad no forno foi de 37°C. Ao inertes foram adicionados ao misturados e misturados durante 5 minutos e em seguida o Spinosad foi adicionado e misturado durante mais dois minu-

- tos. O aquecimento foi em seguida iniciado. A temperatura do lote foi de 30°C. As fitas de aquecimento foram ajustadas em 25°C. Depois de 15 minutos de aquecimento e misturação, a temperatura do lote foi medida como sendo 34°C e os lados foram raspados. Depois de 30 minutos de aquecimento e de misturação a temperatura do lote foi de 35°C. O ajuste da fita de calor foi aumentado para 50%. Depois de 45 minutos de aquecimento e de misturação a temperatura do lote foi de 40°C. Depois de 60 minutos de aquecimento e misturação a temperatura do lote foi de 48°C. Depois de 1,5 horas de aquecimento e de misturação a temperatura do lote foi de 52°C.
- 10 Depois de um adicional de 15 minutos, o lote começou a se tornar denso. O misturador foi desligado de forma intermitente e as paredes foram raspadas. O misturador foi desligado devido as excessivas exigências de torque no motor. O lote não foi inteiramente granulado, no entanto os grupos maiores (malha +4) foram peneirados com a utilização de peneiras de 8 polegadas
- 15 de diâmetro.

A recuperação das partículas de malha +4 foi como se segue na tabela 38:

Tabela 38. Recuperação

20	Malha +4	5,57 kg(12,28 lbs)	24,59%
	Malha -4	17,08 kg (37,66 lbs)	75,41%
	Total	22,65 kg(49,94 lbs)	100%

Em seguida, o tamanho de partícula da malha +20 foi passada na peneira com a utilização de peneiras de 203,2 mm (8 polegadas) de diâmetro. Foram recuperadas 9,61 kg (21,18 libras).

- 25 A tração da malha -20, pesando 9,61 kg (21,18 libras) foi peneirada para a remoção dos finos. Os finos desse produto foram de malha -60 e pesaram 4,42 kg (9,75 lbs).

A tabulação final da amostra é como se segue na tabela 39.

Tabela 39. Análise da peneiração

Malha +4	5,57 kg (12,28 lbs).
Malha -4	Esta fração, que era de 37,66 foi peneirada de novo de tal forma que não restou nenhuma fração, Ela estava contida dentro da malha +20.
Malha +20	7,44 kg (16,40 lbs)
Malha -20	9,61 kg (21,18 lbs) (esta fração foi peneirada para a remoção dos finos)
Produto de malha -20 + 60	5,52 kg (12,17 lbs)

Isso proporcionou uma quantidade total de 5,52 kg (12,16 libras) de produto granulado aquecido que pode fazer cerca de 138 comprimidos (a

5 40 gramas por comprimido)

Exemplo 16. Formulação de capa

Tabela 40. Formulação de capa

Componente	% em peso	Gramas por lote
Spinosad Tech (88,6%)	4,23	27,50
Gesso de base C	16,42	106,72
Ácido cítrico	17,25	112,13
Bicarbonato de sódio	51,75	336,38
Di-hidrato de fosfato dicálcico	10,35	67,28
Total	100,00	650,00

A formulação da capa foi misturada de acordo com a tabela 40.

A mostra da capa foi colocada em um prato de cristalização de Pyrex de 170

10 x 90 em um forno a 50°C de um dia para o outro para assegurar que a amostra estava completamente seca.

Tabela 41. Formulação de base.

Componente	% em peso	Gramas por lote
Spinosad Tech (88,60%)	9,66	28,98
Gesso de base C	79,18	237,54
Carnowax	9,45	28,35
DCP	0,76	28,35
Estereato de magnésio	0,95	2,85

Componente	% em peso	Gramas por lote
Total	100,00	300,00

Os ingredientes foram carregados dentro de um béquer de 500 ml e misturados com uma espátula. Eles foram vertidos dentro de um misturador Waring de 1 litro de aço inoxidável equipado com fitas de aquecimento (Thermolyne/Barnstead Fibrox Heating Insulated, 6 ft) que foram enroladas em torno do misturador e presas com fita com forro de folha Extreme Weather 330. Os pós misturados foram vertidos dentro do misturador Waring e o aquecimento foi iniciado. Os ciclos de mistura estão apresentados na tabela 42.

Tabela 42. Ciclos de mistura

Ciclo de mistura	Tempo de mistura	Velocidade de mistura como uma % do regulador de voltagem	Temperatura do lote	(Calor) Controle de entrada Thermolyne
Inicial	-	-	22,6°C	-
1	2 min	80%	45,1°C	#3
2	1 min	80%	57,0°C	#3
3	30 sec	80%	58,9°C	#3
4	30 sec	80%	63,5°C	#3
5	30 sec	80%	64,8°C	#3

Enquanto a amostra estava ainda morna e a maioria do pó tinha se tornado em grânulos, ETA foi passada através de uma peneira de malha 20, forçada através das aberturas com pressão manual. Recuperação: O material de malha +20 foi colocado de novo no forno de 50°C. Malha -20 +60 = 181,35 gramas. Malha -60 foi de 15,55 gramas.

O comprimido foi preparado através da mistura de 0,29 g da amostra de capa (tabela 40) com 1,058 gramas da base preparada de forma similar (tabela 41) para a fabricação de um comprimido de 1,348 gramas. A base foi vertida dentro de um molde de face plana chanfrado de 12 mm. O molde foi batido levemente para nivelar a amostra de base e foi prensado de forma manual. A capa foi vertida sobre o topo da base e batida de leve para se nivelar. Ele foi prensado a 4535,92 kg (10,000 libras) com a utilização de

uma prensa Carver (Modelo C, s/n 34000/468) e em seguida liberado e uma Arbor Press (modelo de 1/2 tonelada) foi usada para a extração do comprimido. Os comprimidos foram colocados em um frasco de vidro que continha pacotes de secante.

5 Exemplo 17

Foram preparados comprimidos de liberação em 30 dias como se segue. Os lotes de 300 gramas cada um foram feitos e combinados em um único lote. O estearato de magnésio foi adicionado ao lote unido.

Um comprimido de 30 dias (6 gramas) foi preparado como se segue na tabela 43.

Tabela 43. Formulação de base

Componente	% em peso	Gramas/lote
Spinosad Tech (88,60%)	9,40	28,21
Gesso de moldagem nº 1	8,33	25,00
Gesso de base C	68,10	204,29
Carbowax 8000	13,33	40,00
Estearato de magnésio (aspergido sobre os ingredientes misturados)	0,83	2,50
Total:	100,00	300,00

Os ingredientes foram carregados em um béquer de vidro 600 ml e misturados com uma espátula depois da adição de cada um dos ingredientes. Eles foram vertidos dentro de um misturador Waring de aço inoxidável de 1 litro que estava equipado com tiras de aquecimento (Thermolyne/Barnstead Fibrox Heating Insulated, 6 ft) que foram enroladas em torno do misturador e presas com fita de alto calor. Os comprimidos foram preparados como descrito acima no exemplo 6. As recuperações foram como se seguem na tabela 44.

Tabela 44. Recuperação

	Lote	Lote 2	Lote 3	Total
(produto) malha -16 + 60	199,49 g	227,87 g	192,28 g	614,64 g
(acima) malha +16	70,51 g	19,82 g	72,15 g	162,48 g
(finos) Malha - 60	13,53 g	35,59 g	27,84 g	76,96 g
% de recuperação (total)	94,51%	92,76%	97,42%	94,90%
% de recuperação (produto)	66,50%	74,29%	64,09%	68,29%

Todo o produto (malha de -16 +60) foi vertido em um prato de Pyrex de 228,6 mm x 330,2 mm (9" x 13") e pulverizado com estearato de magnésio usando uma peneira manual de malha 30. 4,92 gramas de estearato de Mg foram usados. Os comprimidos (6 g cada um) foram prensados com uma Carver Press C a 8000 libras com a utilização de um molde de face plana.

Exemplo 18

Foram feitos oito lotes de base (tabelas 45 e 46) para uma base de comprimido de água potável (1.058 gramas). A concentração nominal foi de 8,54% (faixa de 8,113% até 8,967%) e um excesso de 2% foi adicionado para assegurar que os ingredientes ativos estavam dentro da especificação. O estearato de magnésio foi adicionado depois da granulação.

Lote 1

15 Tabela 45. Formulação do Lote de base 1

Componente	% em peso	Libras/lote
Spinosad Tech (88,60%)	9,83	2,45/(5,41)
Gesso de base C	79,02	19,71/(43, 46)
Carbowax 8000	9,45	2,36/(5,20)
DCP	0,76	(5,20)/0,19 /
Estearato de magnésio (não adicionado)	0,95	0,24/(0,52)
Total:	100,00	24,95 / (55,00)

O gesso de base C foi carregado dentro de um balde de 18,93 l (5 galões). O Spinosad foi carregado dentro de um balde de 6 litros, o Carbowax dentro de um balde de 4 quartos e o DCP dentro de um béquer de 800 ml de polipropileno de 3 cantos. Metade da quantidade de gesso foi carregada para o misturador Ribbom e em seguida o Spinosad, o Carbowax e o DCO foram carregados. Finalmente, a metade restante do gesso foi carregada. O topo do misturador foi coberto e os ingredientes foram misturados durante 20 minutos. A mistura foi descarregada no fundo do misturador através da abertura da válvula de gaveta. O recipiente de descarga não era grande o bastante e muito da amostra foi perdida. A recuperação foi de 23,47 kg (51,74 libras).

Lotes 2 a 8

Os lotes de 2 a 8 foram feitos com a utilização do seguinte procedimento. O gesso de base C foi carregado em um balde de 18,93 l (5 galões). O Spinosad foi carregado em um balde de 6 litros, o Carbowax dentro de um balde de 4 quartos, e o DCP dentro de um béquer de 800 ml de polipropileno de 3 cantos. Metade da quantidade de gesso foi carregada no Ribbon Blender e em seguida o Spinosad, o Carbowax e o DCP foram carregados. Finalmente, metade do gesso restante foi carregada. O topo do misturador foi coberto e os ingredientes foram misturados durante 20 minutos. A mistura foi descarregada no fundo do misturador através da abertura da válvula de gaveta. A mistura foi descarregada dentro de um recipiente plástico de 53 l (14 galões), 53,34 cm x 38,1 cm (21" L x 15" W). Uma vez que toda a amostra foi descarregada a partir do misturador no recipiente de 53 l (14 galões), ela foi vertida em um tambor de fibra de 113, 56 l (30 galões) que foi forrado com 2 sacos de polietileno. Aproximadamente 68,04 kg (150 libras) da amostra foram colocadas em cada um dos três tambores de fibra.

Tabela 46. Lotes de 2 a 8 das formulações de base

Componente	% em peso	Gramas	Libras/lote de 24,95 kg (55 libras)
Spinosad Tech (88,60%)	9,83	0,102	5,41
Gesso de base C	79,01	0,838	43,46

Componente	% em peso	Gramas	Libras/lote de 24,95 kg (55 libras)
Carbowax 8000	9,45	0,100	5,20
DCP	0,76	0,008	0,42
Estearato de magnésio (não adicionado)	0,95	0,010	0,52
Total:	100,00	1,058	55,00

Oito lotes (tabela 47) de base com 24,95 kg (55 libras) por lote foram feitos para um comprimido de 30 dias (6 gramas). O ingrediente ativo nominal foi 8,33% (faixa de 7,91% a 8,75%) e um excesso de 2% foi adicionado para assegurar que o ingrediente ativo estava dentro da especificação.

- 5 O estearato de magnésio foi adicionado depois da formação dos grânulos.

Os lotes foram preparados com a utilização do método que se segue. O gesso de base C foi carregado dentro de dois baldes de 18,93 l (5 galões), o gesso de moldagem #1 foi carregado dentro de um balde de 4 quartos, o Carbowax dentro de dois baldes de 4 quartos, e o Spinosad dentro de um balde de 6 litros. Um dos baldes do gesso de base C foi carregado dentro de um Ribbon Blender (Modelo RB-42-A1, s/n 39786), em seguida o Spinosad foi carregado, seguido pelo Carbowax, o, o gesso de moldagem #1 e o restante do gesso de base C. O topo do misturador foi coberto e os ingredientes foram misturados durante 20 minutos. A mistura foi descarregada em um recipiente plástico de 53 l (14 galões), 24" L comprimento, 15" de largura. Uma vez que toda a amostra foi descarregada a partir do misturador no recipiente de 53 l (14 galões), ela foi vertida em um tambor de fibra de 13,61 kg (30 galões) que foi forrado com 2 sacos de polietileno. O objetivo foi de 68,04 kg (150 libras) por tambor.

- 20 Tabela 47 - Formulações dos lotes de 1 a 8

Componente	% em peso	Libras/lote
Spinosad Tech (88,60%)	9,59	5,27
Gesso de moldagem nº 1	8,33	4,58
Gesso de base C	67,91	37,35
Carbowax 8000	13,33	7,33
Estearato de magnésio (não adicionado)	0,83	0,46
Total:	100,00	55,00

Devido a que o estearato de magnésio não foi adicionado, o ingrediente ativo = 8,57%.

Exemplo 20

- 5 É preparado um comprimido de liberação prolongada de 30 dias como se segue na tabela 48. O pó pré-misturado é granulado a seco com a utilização de calor (60 a 63°C) e misturado para aumentar a capacidade de fluxo para a prensa de comprimidos. Os grânulos são peneirados para um tamanho de partícula na faixa da malha de -20 +40. A formulação é como se segue:

10 Tabela 48. Formulação

Ingrediente	% aproximada em peso
Ingrediente ativo	9%
Gesso de moldagem Nº 1	8%
Carbowax 8000	13%
Gesso de base C USG Hydrocal	69%
Estearato de magnésio adicionado depois da granulação	1%
Total	100%

Exemplo 21

- 15 É preparado um comprimido de liberação dupla que pode ser usado em água potável como se segue na tabela 49. O pó pré-misturado é granulado a seco com a utilização de calor (60 a 63°C) e misturado para aumentar a capacidade de fluxo para a prensa de comprimidos. Os grânulos são peneirados para um tamanho de partícula na faixa da malha de -20 +40. A formulação é como se segue:

Tabela 49 – Formulação

Ingrediente	% aproximada em peso
Ingrediente ativo	9%
Gesso de moldagem Nº 1	8%
Carbowax 8000	13%
Gesso de base C USG Hydrocal	69%
Estearato de magnésio adicionado depois da granulação	1%

Ingrediente	% aproximada em peso
Total	100%

Exemplo 22.

Um comprimido de liberação dupla que pode ser usado em água potável como descrito em um dos exemplos anteriores é colocado em um recipiente de água de 200 litros. O comprimido é previsto para o controle de

5 larvas de mosquito. Um comprimido é usado para 200 litros de água. Tabletes múltiplos são usados quando o volume de água excede a 200 litros em uma proporção equivalente a um comprimido adicional para aumento de volume de 200 litros. Um novo comprimido é usado a cada 60 dias ou como necessário. Os tratamentos mais frequentes são feitos de o monitoramento

10 indicar que a população de larvas foi restabelecida, ou o consumo de água tornou os tratamentos iniciais ineficazes. O comprimido também é aplicado como um tratamento local em áreas nas quais existem mosquitos se reproduzindo em proporções apropriadas ao tamanho do local (volume de água).

Exemplo 23

15 Um comprimido de 30 dias, 60 dias ou de 150 dias como descrito em um dos exemplos anteriores é usado para o controle de mosquitos e de larvas anãs. O comprimido é previsto para prover até 30 dias, 60 dias ou 150 dias de controle residual. O comprimido é aplicado antes de inundações, em neve e gelo nos locais de reprodução antes do degelo da primavera, ou

20 em qualquer tempo depois de inundação em locais relacionados. O tratamento é continuado através da ultima ninhada da estação. O comprimido de 150 dias pode durar através de toda a estação de mosquitos ou em até 180 ou 170 dias, qualquer que seja o mais curto. O comprimido não é afetado em situações de seca e no início do trabalho de novo durante os eventos molhados subsequentes.

25

Para o controle de mosquitos em depressões rasas sem fluxo ou de baixo fluxo (de até 2 pés de profundidade) a depressão é tratada com base na área de superfície através da colocação de 1 comprimido em cada 100 pés quadrados. O comprimido é colocado nas áreas mais baixas de re-

produção de mosquitos para a manutenção de um controle contínuo na medida em que o local de inunda e seca.

Áreas de drenagem de águas de temporais, esgotos e bacias de captação são tratadas através da colocação de 1 comprimido em cada bacia de captação. Para aplicações em locais ligados através de um sistema de água, isto é drenos de tempestades ou bacias de captação, todos os locais que mantêm a água no sistema são tratados para maximizar a eficiência do programa de tratamento.

Para aplicações em locais de pequeno conteúdo que podem não ser passíveis a uma proporção de um único comprimido por 30,48 cm (100 pés) quadrados, 1 comprimido por local contido (como por exemplo, fossas e tanques sépticos, caixas de transformadores, piscinas abandonadas, e outros recipientes pequenos artificiais que contenham água) é usado.

Exemplo 24.

Um MHT-100 Portable Hardness Tester fabricado pela Pharma Alliance Group (Valencia, CA) foi usado para a medição da dureza de um comprimido de 6 gramas, de 25 mm de diâmetro de acordo com uma das formulações presentes acima. A dureza média deste comprimido foi determinada como sendo de 439,6 Newtons. Os comprimidos foram considerados como sendo muito fortes quando comparados aos comprimidos convencionais e produtos fabricados, por exemplo, em um processo de uma suspensão espessa de gesso moldada.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a formação de uma pastilha comprimida de liberação dupla, caracterizado pelo fato de que compreende:

5 a misturação, sem a adição de água, de uma composição de cobertura compreendendo um agente ativo e um gesso (“plaster”); e

uma composição de base compreendendo um agente ativo presente em uma quantidade de 0,01 a 50%, polietileno glicol presente em uma quantidade de 5 a 50% e um gesso (“plaster”) presente em uma quantidade de 40 a 90%;

10 em que o agente ativo é selecionado do grupo consistindo em pesticida, inseticida, herbicida, fungicida, nematicida, acaricida, bactericida, rodenticida, miticida, algicida, germicida, repelente e nutriente; e

em que a pastilha proporciona uma liberação prolongada do agente ativo durante um período de tempo de pelo menos 30 dias quando colocada na água, ou em que a pastilha fornece uma liberação rápida do agente ativo durante um período de menos do que 10 minutos quando colocada em água.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a mistura sem a adição de água compreende a mistura a seco, aquecimento, ou uma combinação das mesmas.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que (i) o ligante compreende um ligante solúvel em água, tal como polietileno glicol, e a pastilha fornece uma liberação prolongada do agente ativo ao longo de um período de pelo menos 30 dias, ou (ii) o ligante compreende um ligante não-solúvel em água e a pastilha fornece uma liberação rápida do agente ativo ao longo de um período de menos do que 10 minutos, quando colocado em água.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que, quando o ligante compreende um ligante solúvel em água, a pastilha ainda compreende um componente adicional selecionado de um ligante não solúvel em água e um lubrificante, e em que quando o ligante compreende um ligante não solúvel em água, a pastilha compreende ainda

um componente adicional selecionado de um agente de desintegração, tal como um efervescente, tal como bicarbonato de sódio ou ácido cítrico, um ligante solúvel em água e um lubrificante.

5 5. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o gesso compreende gesso calcinado (gesso de Paris), o ligante solúvel em água compreende polietileno glicol, o ligante não solúvel em água compreende di-hidrato fosfato de cálcio, e o lubrificante compreende estearato de magnésio.

10 6. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o ligante solúvel em água está presente em uma quantidade de 5 a 50% em peso, o ligante não solúvel em água está presente em uma quantidade de 0 a 30% em peso, e o lubrificante está presente em uma quantidade de 0 a 1,5% em peso.

15 7. Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o agente ativo está presente em uma quantidade de 0,01 a 30% em peso, o gesso está presente em uma quantidade de 0 a 40% em peso, o agente de desintegração está presente em uma quantidade de 20 a 80% em peso, e o ligante não solúvel em água está presente em uma quantidade de 2 a 40% em peso.

20 8. Pastilha comprimida de liberação dupla, caracterizada pelo fato de que compreende:

uma composição de cobertura compreendendo um agente ativo e um gesso ("plaster");

25 uma composição de base compreendendo um agente ativo presente em uma quantidade de 0,01 a 50%, polietileno glicol presente em uma quantidade de 5 a 50% e um gesso ("plaster") presente em uma quantidade de 40 a 90%;

30 em que o agente ativo é selecionado a partir do grupo consistindo em um pesticida, inseticida, herbicida, fungicida, nematicida, acaricida, bactericida, rodenticida, miticida, algicida, germicida, repelente e nutriente; e

em que a composição de cobertura proporciona uma liberação rápida do agente ativo durante um período de menos do que 10 minutos e a

composição de base proporciona uma liberação prolongada do agente ativo durante um período de pelo menos 30 dias quando colocada na água.

5 9. Pastilha, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de ser para uso em um método para o controle ou a eliminação de pragas, tais como mosquitos, em um local de aplicação, o método caracterizado pelo fato de que compreende a aplicação da pastilha como definida na reivindicação 8 ao local da aplicação.

10 10. Pastilha, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a composição de base ainda compreende um ligante compreendendo polietileno glicol;

em que a pastilha sólida de liberação dupla é colocada em água para dissolver o polietileno glicol e para hidrolisar o gesso em gesso calcinado (gesso de Paris) para a formação de uma matriz de gesso calcinado (gesso de Paris) incorporada com o agente ativo; e

15 em que a matriz de gesso calcinado (gesso de Paris) proporciona a liberação prolongada do agente ativo durante um período de tempo de pelo menos 30 dias quando colocada em água.

20 11. Pastilha de acordo a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que a composição de base ainda compreende um componente adicional selecionado a partir de um ligante solúvel em água, um ligante não solúvel em água e um lubrificante, e em que a composição de capa compreende ainda um componente adicional selecionado a partir de um agente de desintegração, tal como um efervescente, um ligante solúvel em água, um ligante não solúvel em água, e um lubrificante.

25 12. Pastilha de acordo a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o gesso compreende gesso calcinado (gesso de Paris), o ligante solúvel AM água compreende polietileno glicol, o ligante não solúvel AM água compreende o di-hidrato de fosfato de cálcio, o lubrificante compreende estearato de magnésio, e o agente de desintegração compreende ácido cítrico, bicarbonato de sódio ou uma mistura dos mesmos.

30 13. Pastilha de acordo a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que (i) o ligante solúvel em água está presente na composição de

base em uma quantidade de 5 a 50% em peso, o ligante não solúvel em água está presente na composição de base em uma quantidade de 0 a 30% em peso, e o lubrificante está presente na composição de base em uma quantidade de 0 a 1,5% em peso, ou (ii) o agente ativo está presente na
 5 composição de cobertura em uma quantidade de 0,01 a 30% em peso, o gesso está presente na composição de cobertura em uma quantidade de 0 a 40% em peso, o agente de desintegração está presente na composição de cobertura em uma quantidade de 20 a 80% em peso, e o ligante não solúvel em água está presente na composição de cobertura em uma quantidade de
 10 2 a 40% em peso.

14. Pastilha comprimida, caracterizada pelo fato de que compreende um gesso presente em uma quantidade de 40 a 90% em peso, polietileno glicol presente em uma quantidade de 5 a 50% em peso, e um agente ativo presente em uma quantidade de 0,01 a 50% em peso e selecionado do
 15 grupo que consiste em um pesticida, inseticida, herbicida, fungicida, nematocida, acaricida, bactericida, rodenticida, miticida, algicida, germicida, repelente e nutriente, em que o comprimido tem uma dureza de pelo menos 200 Newtons, ou pelo menos 300 Newtons, e em que a pastilha proporciona uma liberação prolongada do agente ativo durante um período de pelo menos 30
 20 dias quando colocada na água.

15. Método para a fabricação de uma matriz sólida de liberação prolongada, o método caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) misturar um agente ativo, um gesso ("plaster"), e um ligante para a formação de uma mistura; e

25 (b) aquecer a mistura para 40°C até 75°C, de modo que a formar uma mistura flexível.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, o método caracterizado pelo fato de que compreende ainda:

(c) resfriar a mistura;

30 (d) quebrar a mistura resfriada em grânulos, tal como através de um granulador oscilante e, opcionalmente, filtrar os grânulos para um tamanho de partícula de -20 mesh a +60 mesh; e

e) comprimir os grânulos em uma pastilha, tal como através da aplicação de uma pressão de 2 a 14 toneladas (5.000 a 30.000 libras).

17. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a pastilha é produzida através de um processo de granulação.

5 18. Método de acordo com a reivindicação 15, o método caracterizado pelo fato de que compreende ainda:

(c) forçar a mistura através de uma extrusora e resfriar para a formação de extrudados resfriados;

10 (d) quebrar os extrudados resfriados em grânulos e, opcionalmente, filtrar os grânulos para um tamanho de partícula de -20 mesh a +60 mesh; e

(e) comprimir os grânulos em uma pastilha, tal como através da aplicação de uma pressão de 2 a 14 toneladas (5.000 a 30.000 libras).

15 19. Método de acordo com a reivindicação 15, o método caracterizado pelo fato de que compreende ainda a aplicação de uma força mecânica à mistura para a formação de grânulos, e comprimindo os grânulos em uma pastilha.