



Modalidade e n.º (11)		T. D.	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
01 No.99.878 U			1991/12/19	
Requerente (71): THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, norte-americana, com sede em One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, E.U.A.				
Inventores (72): Nabil George KARDOUCHE, John Andrew COLLIPOULOS, ambos residentes nos E.U.A.				
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)	
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido		
1990/12/20	US	07/630.595		
Epígrafe: (54) PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO PSÍLIO E COLESTIRAMINA MAIS AGRADÁVEL AO PALADAR, DESTINADAS AO TRATAMENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA				
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) <p>Descreve-se um processo para a preparação de uma composição farmacêutica compreendendo de 1% a 75% de psílio de pequeno tamanho de partícula tendo mais de 97% de casca de psílio com pequeno tamanho de partícula menor do que um peneiro de 100 mesh, de 1% a 65% de colestiramina mais agradável ao paladar e de 0% a 98% de materiais transportadores de grau alimentar adequados para a ingestão humana.</p> <p>A composição do invento destina-se ao tratamento de hipercolesterolemia.</p>				

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS

20 MAR 1992

1 "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CON-  
TENDO PSÍLIO E COLESTIRAMINÁ MAIS AGRADÁVEL AO PALADAR, DES-  
TINADAS AO TRATAMENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA"

5 ANTECEDENTES

Este invento refere-se a composições farmacêu-  
ticas compreendendo casca de psílio com pequeno tamanho de  
partícula (tão pequeno como cerca de 80 mesh, padrão dos  
E.U.A.) e colestiramina tendo estética melhorada de colesti-  
ramina e a um processo de tratamento de hipercolesterolemia  
10 por administração da dita composição farmacêutica.

Níveis elevados de colesterol no sangue estão  
associados com doenças cardíacas potencialmente letais. Um  
fármaco de eleição no tratamento de tais distúrbios é a  
resina de colestiramina que é conhecida como uma resina de  
15 permuta aniónica básica. A colestiramina ajuda a baixar os  
níveis de colesterol no sangue aparentemente por ligação a  
ácidos biliares no intestino. Acredita-se que isto por sua  
vez causa um aumento no metabolismo hepático do colesterol  
para reabastecer os ácidos biliares perdidos para complexação  
20 com a colestiramina.

A colestiramina é doseada usualmente usando de  
quatro a trinta e duas gramas, dada uma vez diarimante ou  
dividida em dois, três ou quatro intervalos iguais. Actual-  
mente um produto de colestiramina comercial, Questran<sup>R</sup>  
25 (produzido pelo departamento Mead Johnson de Bristol-Myers  
Company), é vendido numa dose unitária de quatro gramas de  
pó em pacotes ou em pó a granel e como Cholybars (produzida  
por Parke Davis) no qual uma barra mastigável contém quatro  
gramas de colestiramina. (Physicians Desk Reference, 44<sup>a</sup>  
30 Edição, página 726-729 e 1595-1597 (1990)).

Embora os benefícios da colestiramina sejam  
bem conhecidos e apreciados, a estética (p.ex., sensação bu-  
cal; gosto; agarramento à garganta) é considerada muito de-  
sagradável por muitos utilizadores de colestiramina. Obvia-  
35 mente, a estética pobre levanta preocupações no que respeita  
ao facto dos pacientes aderirem a qualquer regime de trata-



1 mento usando colestiramina. A sensação bucal desagradável da  
colestiramina é frequente descrita como uma textura saibrosa  
arenosa, que tende a colar-se à parte posterior da boca e  
garganta na ingestão e que deixa na boca um gosto a peixe  
5 desagradável.

Fizeram-se várias tentativas para melhorar a  
palatabilidade da colestiramina. Patentes que revelam essas  
tentativas incluem: Patente da Alemanha de Este DD 249.634  
publicada a 16 de Setembro de 1987 por V&B Chemukombinat  
10 Bitterfeld (revela moagem de um permutador aniónico básico  
tal como colestiramina num estado húmido e pulverização numa  
solução aquosa de pectina durante a secagem); Patente da  
Grã-Bretanha Especificação Número 1.446.352, publicada a 18  
de Agosto de 1976 por Merck & Co., Inc. (revela uma composi-  
15 ção farmacêutica oral na forma líquida compreendendo um  
aglomerado de um colóide hidrofílico de um derivado da celu-  
lose, tal como carboximetilcelulose de sódio, e colestirami-  
na); Patente Médica Francesa 6.888 M publicada a 4 de Junho  
de 1964 por Mead Johnson & Company (revela uma mistura seca  
20 de goma de acácia com resina de colestiramina para ajudar a  
fazer desaparecer a extrema adstringência da colestiramina);  
Patente dos Estados Unidos 4.895.723, concedida a Amer et  
al., 23 de Janeiro de 1990 (descreve composições de ingestão  
oral para redução dos níveis de colesterol no sangue compre-  
25 endendo colestiramina e um xarope carbo-hidratado solúvel em  
água, tal como xarope de milho rico em frutose, ou um álcool  
poliol líquido que retém humidade, tal como glicerina); Pa-  
tente dos Estados Unidos 4.843.098, concedida a Shaw et al.,  
27 de Junho de 1989, Patente dos Estados Unidos 4.818.539,  
30 concedida a Shaw et al., 4 de Abril de 1989, Patente dos  
Estados Unidos 4.790.991, concedida a Shaw et al., 13 de  
Dezembro de 1989, secções da Patente dos Estados Unidos  
4.747.881, concedida a Shaw et al., 31 de Maio de 1988 (re-  
ferindo-se a um agregado hidrocolóide substancialmente  
35 anidro pré-inchado tal como carboximetilcelulose com uma  
gama de tamanhos de cerca de 4 a cerca de 70 mesh dos E.U.,

20 MAR 1992

1 e um substrato compreendendo fibra dietética e/ou fármaco,  
tal como colestiramina); Patente dos Estados Unidos  
4.778.676, concedida a Yang et al., 18 de Outubro de 1988  
5 (revela um sistema de fornecimento de activos mastigável  
compreendendo um activo, tal como colestiramina, pré-reves-  
tido com pelo menos um material seleccionado do grupo con-  
sistindo em lecitina, polioxialquilenos tendo comprimentos  
de cadeia de cerca de quatro carbonos ou menos, glicéridos  
10 tendo um ponto de fusão de 100 °C ou menos, polialquilenos-  
glicóis tendo um peso molecular de 3.700 ou menos, ceras  
naturais e sintéticas e suas misturas e uma matrix de con-  
feitaria compreendendo um sistema ligante de gelatina e de  
um material que retém humidade); Patente dos Estados Unidos  
3.974.272, concedida a Poli et al., 10 de Agosto de 1976,  
15 (revela uma composição oral saborosa de aglomerado contendo  
colestiramina e uma Goma Modificada seleccionada do grupo  
consistindo em colóide hidrofílico de material celuloso e  
goma aniónica carregada num meio aquoso); e Patente dos Es-  
tados Unidos 3.499.960, concedida a Macek et al., (revela o  
20 revestimento de partículas de colestiramina com um polímero  
acrílico reticulado com alilsucrose).

Outras publicações relativas ao uso terapêutico  
de colestiramina ou psílio incluem o seguinte: Publicação de  
Pedido de Patente Europeia N° 323.666, publicado em 12 de  
25 Julho de 1989 por The Procter & Gamble Company. Esta patente  
descreve processos e composições para reduzir os níveis de  
colesterol no sangue por administração de psílio e colestira-  
mina, opcionalmente em combinação com poliésteres de poliol.  
É também aí estabelecido que 'resina de colestiramina,  
30 administrada oralmente, tem por vezes sido associada com  
obstipação e preparações contendo colestiramina têm frequen-  
tamente uma qualidade arenosa ou saibrosa. Vantajosamente,  
estes problemas associados com colestiramina são minorados  
quando se utilizam com ela o psílio e/ou psílio mais poliés-  
35 teres de poliol opcional''.



20. MAR. 1992

1 A patente dos Estados Unidos 4.824.672, con-  
cedida a Day et al. em 25 de Abril de 1989, revela uma com-  
posição farmacêutica utilizável oralmente compreendendo  
5 fibra de formação de gel (como goma de guar, semente de  
psílio, pectina, glucomanano, aveia e cevada) e um sal  
mineral (tal como carbonato de cálcio, carbonato de magnésio  
ou carbonato de potássio) dita para ser administrada a huma-  
nos para reduzir os níveis de colesterol no soro.

10 Management of Hypercholesterolemia, Approach  
to Diet and Drug Therapy, Stein, The American Journal of  
Medicine, Vol. 87(4A)(1989) aconselha os pacientes que expe-  
rimentem obstipação a partir do uso de colestiramina ou  
colestipol (sequestrantes de ácido biliar usados para dimi-  
nuir os níveis de colesterol no sangue) que tomem laxante de  
15 volume, tal como fibra de psílio, com a dose vespertina de  
sequestrante se outras mudanças dietéticas não minorarem o  
problema da obstipação.

20 The Effect of Psyllium Hydrocolloid e Cholesty-  
ramine on Hepatic Bile Lipid Composition in Man, Beher et  
al., Henry Ford Hospital Medical Journal, Vol. 21(1)(1973),  
examinou os efeitos do hidrocolóide de psílio e da colesti-  
ramina nas concentrações do colesterol total, fosfolípido  
total, sal biliar total, colato, cenodeoxicolato e  
deoxicolato de 6 pacientes pós-colecistectomia.

25 Apesar de ter havido muita pesquisa dedicada a  
colestiramina e a melhorar a estética da colestiramina,  
continua a haver uma necessidade de produtos melhorados  
contendo colestiramina. No presente invento, constatou-se  
surpreendentemente que casca de psílio de pequeno tamanho de  
30 partícula, menor do que anteriormente disponível comercial-  
mente em certos produtos laxantes, quando usada em combina-  
ção com colestiramina melhora a estética da colestiramina. O  
objectivo do presente invento é portanto proporcionar uma  
composição farmacêutica compreendendo casca de psílio de  
35 pequeno tamanho de partícula e colestiramina com estética

20. MAR. 1992

1 melhorada, incluindo palatabilidade e/ou sensação bucal.  
Ainda um objectivo do presente invento é proporcionar um pro-  
cesso para melhorar a palatabilidade e sensação bucal global  
de colestiramina e um processo para reforçar aderência e con-  
5 veniência com um regime de tratamento para tratar hiperco-  
lesterolémia, por administração a humanos de uma composição  
farmacêutica compreendendo casca de psílio de pequeno tamanho  
de partícula e colestiramina. Um objectivo do presente inven-  
to é ainda proporcionar um processo para tratamento de hiper-  
10 colesterolemia por administração a humanos de uma composição  
farmacêutica compreendendo casca de psílio de pequeno tamanho  
de partícula e colestiramina. Um outro objectivo do presente  
invento é proporcionar um benefício de normalização intesti-  
nal a pacientes a serem tratados para hipercolesterolémia  
15 através da administração de uma composição farmacêutica com-  
preendendo casca de psílio de pequeno tamanho de partícula e  
colestiramina.

Estes e outros objectivos do presente invento  
tornar-se-ão facilmente manifestos da descrição detalhada que  
20 se segue.

Todas as percentagens e razões aqui usadas são  
por peso e todas as medições são feitas a 25 °C a menos que  
seja especificado de outro modo. Os tamanhos mesh de peneiro  
utilizados aqui baseiam-se nos padrões dos E.U..

25

#### SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento refere-se a uma composição  
farmacêutica compreendendo:

- (a) colestiramina; e  
30 (b) casca de psílio com pequeno tamanho de partícula  
(i.e., menor do que um peneiro de cerca de 80 mesh) na  
qual a razão de casca de psílio com pequeno tamanho de  
partícula em relação à colestiramina é de cerca de 3:1  
para cerca de 1:2.

35

O presente invento refere-se ainda a um pro-

20 MAR. 1992

1 cesso para melhorar a estética da colestiramina, compreendend  
do o dito processo misturar colestiramina com casca de psílio  
com pequeno tamanho de partícula e um líquido numa razão de  
casca de psílio com pequeno tamanho de partícula em relação  
5 à colestiramina de cerca de 3:1 para cerca de 1:2.

Adicionalmente o presente invento refere-se a  
um processo de tratamento de hipercolesterolémia em humanos,  
compreendendo o dito processo na administração a um humano  
necessitado de tal tratamento de uma quantidade segura e  
10 eficaz de uma composição farmacêutica de acordo com o pre-  
sente invento.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

##### Composições Farmacêuticas

15 Constatou-se surpreendentemente que a combina  
ção de casca de píllo com pequeno tamanho de partícula com  
colestiramina reduz grandemente a estética desagradável da  
resina de colestiramina, mesmo em relação a composições  
esteticamente melhoradas compreendendo colestiramina e casca  
20 de psílio de maior tamanho de partícula (disponível comer-  
cialmente, p.ex., Metamucil<sup>(R)</sup>, vendido por The Procter &  
Gamble Company) explicadas para uso no Pedido de Publicação  
da Patente Europeia N° 323.666, publicada em 12 de Julho de  
1989 por The Procter & Gamble Company.

25 A combinação de casca de psílio com pequeno  
tamanho de partícula com colestiramina pode ser consumada  
através de simples mistura (p.ex., por um processo de mistu-  
ra a seco), preferivelmente por formação de uma composição  
seca de mistura bebível ou por mistura num líquido (p.ex.,  
30 água), de uma composição compreendendo casca de psílio com  
pequeno tamanho de partícula e de uma composição compreen-  
dendo colestiramina, como descrito em maior detalhe aqui a  
seguir.

35 A. Casca de Psílio de Pequeno Tamanho de Partícula

20 MAR 1992

1 A casca de psílio com pequeno tamanho de partí-  
tícula usada no presente invento é de sementes de psílio, de  
plantas do género Plantago. Conhecem-se várias espécies tais  
como Plantago lanceolate, P. rugelii, e P. major. A casca de  
5 psílio comercial inclui a Francesa (preta; Plantago indica)  
a Espanhola (P. psyllium) e a Indiana (loura; P. ovata). Pre-  
fere-se para usar aqui a casca de psílio indiana (loura).  
Também preferida é a casca de psílio que é pelo menos 85%  
pura, mais preferivelmente pelo menos 90% pura e ainda mais  
10 preferivelmente pelo menos 95% pura.

Obtém-se a casca de psílio a partir do revestimento de semente da semente de psílio. É típico remover o revestimento de semente do resto da semente por, por exemplo, pressão mecânica ligeira, e depois usar apenas o revestimento de semente. Preferivelmente o revestimento de semente é removido e saneado por métodos conhecidos na arte (p.ex., saneamento com óxido de etileno ou saneamento com vapor sobre-aquecido como explicado no Pedido de Publicação da Patente Europeia N° 308.003, publicado em 22 de Março de  
15 1989 por The Procter & Gamble Company, cujas revelações são aqui incorporadas por referência na sua integridade) antes de reduzir o tamanho de partícula para o descrito aqui. Conhecem-se na arte métodos para reduzir o tamanho de partícula de psílio aos do presente invento, preferivelmente pode  
20 ser reduzido pelo uso de um moinho de perno (também conhecido como 'moinho de pino') sob condições que reduzam selectivamente o tamanho da casca de psílio relativamente às impurezas que não são casca, tendo em conta desse modo purificação adicional se desejada, como descrito em maior detalhe no Pedido de Patente Europeia N° 362.926, publicado em  
25 11 de Abril de 1990 por The Procter & Gamble company.

'Casca de psílio de pequeno tamanho de partícula', como aqui usado significa que essencialmente toda a casca de psílio é menor do que um peneiro de cerca de 80  
35 mesh. O tamanho de partícula preferido compreende casca de



20 MAR 1992

1 psílio de partícula pequena na qual mais do que 97% é menor  
do que cerca de 100 mesh e menos do que cerca de 40% é menor  
do que cerca de 200 mesh. Os tamanhos de partícula podem  
determinar-se facilmente por um dos vulgares peritos na  
5 arte, por exemplo por peneiração usando um Alpine Laboratory  
Air Jet Sieve, Type, 200 LS (vendido por Alpine American  
Corporation, Natick, Mass).

Embora não seja essencial, prefere-se que o  
psílio de pequeno tamanho de partícula usado no presente  
10 invento esteja aglomerado e que estes aglomerados compreen-  
dam também colestiramina. O psílio aglomerado é bem conheci-  
do. A aglomeração da casca de psílio surge para melhorar a  
capacidade de mistura e suspensão da casca de psílio de  
pequeno tamanho de partícula em líquidos, especialmente  
15 água. Os processos de aglomeração podem ser escolhidos por  
um dos vulgares peritos na arte como os apropriados para a  
casca de psílio de pequeno tamanho de partícula no presente  
invento. Um exemplo de um equipamento de aglomeração de  
leito fluido no processo de aglomeração é o Granulador-Seca-  
20 dor de Ar Fluido, Inc. Modelo 0300.

A casca de psílio de pequeno tamanho de partí-  
cula no presente invento compreende de cerca de 1% a cerca  
de 75% por peso da composição farmacêutica do presente in-  
vento e mais preferivelmente de cerca de 10% a cerca de 65%.  
25 Mais preferido é que a casca de psílio de pequeno tamanho de  
partícula compreenda de cerca de 30% a cerca de 65% por peso  
da composição farmacêutica do presente invento. A razão de  
casca de psílio de pequeno tamanho de partícula em relação  
à colestiramina é de cerca de 3:1 a cerca de 1:2, preferi-  
30 velmente de cerca de 2:1 a cerca de 1:1.

#### B. Colestiramina

A resina de colestiramina usada no presente  
invento é uma resina de permuta aniônica fortemente básica  
que contém grupos funcionais amônio quaternário ligados a um  
35 copolímero estireno-divinilbenzeno. [ The Merck Index, 10<sup>a</sup>



20 MAR. 1992

1 Edição, publicado por Merck & Co., Nº 2182 (1983)]. As compo-  
sições contendo resina de colestiramina estão comercialmente  
disponíveis na forma de pó sob as designações comerciais  
5 Cuemid(R) (Merck, Sharp & Dome) e Questran(R) (departamento  
Briltol Myers de Mead Johnson). A colestiramina está dispo-  
nível comercialmente como resina Duolite AP-143 (Rohm & Hass  
Co.).

10 A resina de colestiramina no presente invento  
compreende de cerca de 1% a cerca de 65% por peso da compo-  
sição farmacêutica do presente invento e mais preferivelmen-  
te de cerca de 10% a cerca de 50%. Mais preferivelmente é a  
resina de colestiramina no presente invento que compreende  
de cerca de 25% a cerca de 50% por peso da composição farma-  
cêutica do presente invento.

15

#### C. Componentes Opcionais

As composições do presente invento compreendem  
ainda, opcionalmente, materiais transportadores de grau ali-  
mentar adequados para consumo humano. Os materiais transpor-  
tadores úteis no presente invento incluem o grupo consistin-  
do em agentes aromatizantes, agentes adoçantes, agentes  
20 aglomerantes (tal como maltodextrina) e/ou agentes corantes.

Se opcionalmente escolhidos, os agentes aroma-  
tizantes incluem certos óleos voláteis, líquidos ou agentes  
25 de secagem que são farmacêuticamente aceitáveis para inges-  
tão interna por humanos. Exemplos de tais agentes aromati-  
zantes incluem aromas cítricos (tais como laranja e toran-  
ja), aromas de morango e cereja.

Um outro componente do presente invento, como  
30 referido acima, é um agente adoçante. Exemplos de agentes  
adoçantes adequados incluem, mas não lhes estão limitados,  
sacáridos, dissacáridos e polissacáridos tais como xilose,  
ribose, glucose, manose, galactose, frutose, dextrose, sucro-  
se, maltose, amido parcialmente hidrolizado ou sólidos de  
35 xarope de milho e álcoois de açúcar. Adicionalmente, podem

20 MAR 1992

1 usar-se no presente invento agentes adoçantes de baixas  
calorias incluindo, mas não lhes estando limitados, asparta-  
mo, sacarina, ciclamato, acesulfamo (American Hoechst), doce  
5 gema (Cumberland Packing Corp.), açúcares L-(Lev-O-Cal  
Biospherics), Hernandulcin (Universidade de Illinois), Ali-  
tame (Pfizer), Thaumatin, sucrose triclorada, Rebaudiose A,  
éster aspartil-D-valina-isopropílico, aspartilaminomalon-  
10 tos, dialquilaspatil-aspartados, stevio side, glicirrizina,  
p-fenetilureia, 5-nitro-2-propoxianilina e neo-esperidinadi-  
-hidrocalcone. Adoçantes artificiais preferidos são sacari-  
na, ciclamato, ausulfamo K e, especialmente, aspartamo  
vendido como Nutrasweet(R) por G.D.Searle.

Os materiais de grau alimentar compreendem de  
cerca de 0% a cerca de 98%, por peso da composição farmacêu-  
15 tica do presente invento e, mais preferivelmente de cerca de  
5% a 80%. Mais preferidos são os materiais de grau alimentar  
que compreendem de cerca de 10% a cerca de 50% por peso da  
composição farmacêutica do presente invento.

A combinação no presente invento de casca de  
20 psílio de pequeno tamanho de partícula e colestiramina pode  
alcançar-se por mistura seca destes materiais por quaisquer  
meios conhecidos de um perito na arte e, preferivelmente,  
por um método que alcançará uma mistura uniforme de casca de  
psílio de pequeno tamanho de partícula e colestiramina.  
25 Exemplos de aparelhagens que podem ser úteis na obtenção de  
tal uniformidade são o misturador Hobart (número de modelo  
N-50), o misturador Glen e o misturador de concha dupla de  
Patterson-Kelly.

As composições do presente invento podem tam-  
30 bém formar-se em suspensões líquidas (tipicamente, pelo  
consumidor imediatamente antes da ingestão) por mistura de  
uma composição compreendendo a casca de psílio de pequeno  
tamanho de partícula com uma composição compreendendo  
colestiramina num líquido, tipicamente água. Por consequên-  
35 cia o presente invento refere-se ainda a processos para

20 MAR 1972

1 melhorar a estética de colestiramina por um processo compre-  
endendo misturar colestiramina com casca de psílio de peque-  
no tamanho de partícula num líquido numa razão de psílio de  
5 pequeno tamanho de partícula em relação à colestiramina de  
cerca de 3:1 a cerca de 1:2. Preferivelmente, a composição  
farmacêutica compreendendo a casca de psílio de pequeno  
tamanho de partícula e colestiramina ou cada componente  
separadamente é dispersa em pelo menos um copo de 248,824 g  
10 (oito onças) de água ou sumos de frutas e bebida.

#### Processo de Tratamento

15 O processo de tratamento aqui usado compreende a administração oral, a um paciente necessitado de ter um nível de colesterol no sangue diminuído, de uma quantidade segura e eficaz de uma mistura de casca de psílio de pequeno tamanho de partícula e colestiramina. A razão de casca de psílio de pequeno tamanho de partícula em relação à colestiramina deve ser de cerca de 3:1 a cerca de 1:2 e, preferivelmente de cerca de 2:1 a cerca de 1:1, na qual um paciente  
20 necessitado de tal tratamento recebe de 1g a 30g da casca de psílio de pequeno tamanho de partícula e de cerca de 4g a cerca de 30g de colestiramina, diariamente. No entanto, isto pode variar com o tamanho e condição do paciente e os níveis de colesterol no sangue do paciente. Tais assuntos serão,  
25 claro, manifestos para o médico assistente. Além disso, uma vez que os materiais de psílio e colestiramina não são tóxicos, podem usar-se mesmo níveis de ingestão superiores sem efeitos secundários indevidos.

30 O tratamento do paciente compreende administração contínua de casca de psílio de pequeno tamanho de partícula e colestiramina com vista a baixar e manter baixos os níveis de colesterol no sangue. Como aqui usado "administração contínua" significa ingestão por um humano necessitado do dito tratamento de uma ou mais doses diárias de psílio  
35 de pequeno tamanho de partícula e colestiramina por dois ou

1 mais dias. A ingestão diária das composições do presente  
 invento compreende preferivelmente de cerca de 5g a cerca de  
 15g de casca de psílio de pequeno tamanho de partícula e de  
 5 cerca de 4g a cerca de 24g de colestiramina tomadas oralmen-  
 te, sendo a dita ingestão uma vez por dia ou em dois, três  
 ou quatro intervalos regularmente espaçados através do dia.  
 Pode ainda ser benéfico administrar a dita dose juntamente  
 com as refeições, preferivelmente antes das refeições, e ao  
 deitar. É essencial ao presente invento que casca de psílio  
 10 de pequeno tamanho de partícula e a colestiramina sejam  
 combinadas antes da administração. Preferivelmente os ditos  
 materiais, na forma de pó, são combinados antes do uso por  
 um processo de mistura seca, descrito em detalhe acima, e  
 então misturados com uma bebida líquida, preferivelmente  
 15 248,824g (oito onças), tais como sumos de fruta e água, e  
 bebidos.

Os seguintes exemplos descrevem e demonstram  
 ainda concretizações dentro do âmbito de presente invento.  
 Os exemplos são dados somente para fins de ilustração e não  
 20 constituem limitações do presente invento na medida em são  
 possíveis várias variações suas sem se afastar do seu  
 espírito e âmbito.

Exemplo I

25	<u>Componente</u>	<u>g/dose</u>	<u>% p/p</u>
	Mucilóide de psílio de pequeno tamanho de partícula <sup>a)</sup>	3,400g	47,600
	Ácido cítrico	0,900	12,600
	Citrato de potássio	0,090	1,260
30	Aspartamo <sup>b)</sup>	0,060	0,840
	Amarelo 6 FD&C	0,0003	0,004
	Amarelo 10D&C	0,001	0,014
	Aroma de Toranja Artificial F57364/AP0551 <sup>c)</sup>	0,011	0,154
35	Naringin <sup>d)</sup>	0,011	0,154

1 Resina de colestiramina<sup>e)</sup> 2,67 37,374

5 a) O mucilóide psílio de pequeno tamanho de partícula é preparado e aglomerado pelo seguinte processo: aglomera-se uma mistura seca contendo psílio (85,42 partes por peso) compreendendo 62,96 partes por peso de cascas de psílio saneadas com vapor sobre-aquecido (tamanho de partícula de no mínimo 98% através de um peneiro de 100 mesh) e 24,28 partes por peso de Maltin M100 (maltodextrina tendo um D.E. de cerca de 10; vendido por Grain Processing Corporation; Muscatine, Iowa) por pulverização da mistura seca com uma solução de ácido cítrico (11,83 partes por peso) compreendendo 3,64 partes por peso de ácido cítrico e 8,19 partes por peso de água usando um Bepex Tutboflex Modelo Nº TFX-4 (vendido por Bepex Corporation; Minneapolis, Minnesota) e depois secagem usando um secador de leite fluido estacionário com um leito de 0,5574 m<sup>2</sup> (seis pés quadrados) (vendido por Bepex Corporation; Minneapolis, Minnesota).

15 b) Nutrasweet<sup>(R)</sup> (G.D. Searle)

20 c) Firmenich, Inc. (Princeton, N.J.)

d) agente aromatizante produzido por Baromatic Corporation (Great Neck, NY).

25 e) Resina Duolite AP-143 (Rohm & Haas Co., Philadelphia, PA).

O processo de produção é como se segue:

30 (1) Coloca-se o ácido cítrico, citrato de potássio, aspartamo, amarelo #6 FD&C, amarelo #10 D&C, aroma artificial F57364/AP0551 e Naringin na concavidade do misturador Hobart (número de modelo N-50).

(2) Mistura-se durante 5 minutos usando velocidade #1.

35 (3) Adiciona-se o mucilóide de psílio de pequeno tamanho de partícula e mistura-se durante 5 minutos usando velocidade #1.



1 (4) Adiciona-se a colestiramina e mistura-se na velocidade #1 durante 5 minutos ou até se obter uma mistura homogénea.

5 Prepara-se uma bebida contendo psílio de pequeno tamanho de partícula colestiramina aromatizado, de acordo com o presente invento, por dispersão de 7,143 gramas da composição farmacêutica acima de acordo com o presente invento, em 248,824g (8 onças) de água que pode depois ser bebida por um humano necessitado de tal tratamento para hipercolesterolímia.

10

Exemplo II

<u>Componente</u>	<u>g/dose</u>	<u>%p/p</u>
15 Metamucil <sup>(R)</sup> Homogéneo Sunrise Livre de Açúcar aroma de laranja <sup>a)</sup>	8,775	49,367
Questran <sup>(R)</sup> b)	9,000	50,633

20 a) vendido por The Procter & Gamble Co. (Cincinnati, Ohio) no qual 8,775g de mistura em pó proporciona 5,1g de psílio de pequeno tamanho de partícula, 100% através de um peneiro de 80 mesh.

25 b) vendido pelo departamento The Bristol Myers de Mead Johnson (Evansville, Indiana), no qual 9g de mistura em pó proporciona 4,0g de resina de colestiramina.

30 Um paciente necessitado de um agente de diminuição do colesterol pode dispersar 8,775g de Metamucil<sup>(R)</sup> Homogéneo Sunrise Livre de Açúcar, aroma de laranja, e 9,0g de Questran<sup>(R)</sup> num copo de 248,824g (oito onças) de água, agitar a mistura para proporcionar uniformidade e beber uma vez todos os dias ou mais de acordo com as ordens do seu médico.

35 Um paciente necessitado de 8g de colestiramina por dia pode combinar 18,0g de Questran<sup>(R)</sup> com 8,775g de Metamucil<sup>(R)</sup> Homogéneo Sunrise Livre de Açúcar, aroma de la-

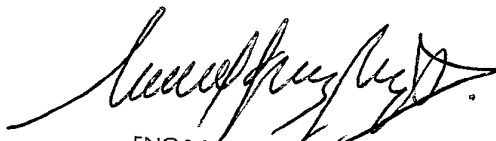
64209

Case: 4318

1 ranja, divididos igualmente entre dois copos de 248,824g  
(oito onças) de água.

5 Lisboa, 20 MAR. 1992

Por THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

10 

ENG.º MANUEL MONIZ PEREIRA

Adjunto do AOPI Eng.º Vasco Leite

Arco da Conceição, 3-1.º - 1100 LISBOA

15

20

25

30

35

20 MAR 1992

1

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

5

1ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica para tratamento de hipercolesterolemia, caracterizado por se combinar:

(a) de 1% a 75% de psílio de pequeno tamanho de partícula tendo mais de 97% da casca de psílio de pequeno tamanho de partícula menor do que um peneiro de 100 mesh.

(b) de 1% a 65% de colestiramina; e

10

(c) de 0% a 98% de materiais transportadores de grau alimentar adequados para a ingestão humana; e em que a razão da casca de psílio de pequeno tamanho de partícula em relação à colestiramina é de 3:1 a 1:2.

15

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a composição compreender:

20

(a) de 10% a 65% de psílio de pequeno tamanho de partícula tendo mais de 97% da casca de psílio de pequeno tamanho de partícula menor do que um peneiro de 100 mesh;

(b) de 10% a 50% de colestiramina; e

(c) de 5% a 80% de materiais transportadores de grau alimentar adequados para a ingestão humana; e em que a razão da casca de psílio de pequeno tamanho de partícula em relação à colestiramina é de 2:1 a 1:1.

25

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por a casca de psílio de pequeno tamanho de partícula estar aglomerada.

30

4ª. - Processo de acordo com quaisquer das reivindicações 1-4, caracterizado por os materiais transportadores de grau alimentar adequados para o consumo humano serem seleccionados do grupo consistindo em agentes aromatizantes, adoçantes, conservantes, agentes de coloração, li-gantes e suas combinações.

35

Mod. 71 - 20.000 ex. - 90/08

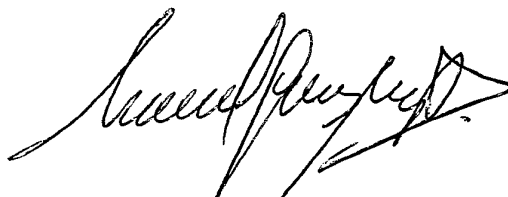
64209

Case: 4318

1 Lisboa, 20 MAR. 1992

Por THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

5



10

ENG.º MANUEL MONIZ PEREIRA

Adjunto do AOPJ Eng.º Vasco Leite

Arco da Conceição, 3-1.º - 1100 LISBOA

15

Mod. 71 - 20.000 ex. - 90/88

20

25

30

35