(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 94801 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/69 A A23G003/30 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1990.07.24

(30) *Prioridade:* 1989.07.24 DK 3653/89

(43) *Data de publicação do pedido:*
1991.03.20

(45) *Data e BPI da concessão:*
12/96 1996.12.16

(73) *Titular(es):*
FERTIN LAB. LTD. (DANSK TYGGEGUMMI FABRIK A/S)
P.O. BOX 299 DK-7100 VEJLE DK

(72) *Inventor(es):*
CARSTEN ANDERSEN DK
MORTEN PEDERSEN DK

(74) *Mandatário(s):*
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* **PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE PASTILHA ELÁSTICA COM LIBERTAÇÃO CONTROLADA ACELERADA DOS AGENTES ACTIVOS**

(57) *Resumo:*

PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO DE PASTILHA ELÁSTICA; COM LIBERTAÇÃO CONTROLADA ACELERADA DOS AGENTES ACTIVOS

Fig.

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇAO

Nº 94 801

NOME: FERTIN LABORATORIES LTD. (DANSK TYGGEGUMMI FABRIK A/S)

EPíGRAFE: "Processo de preparação de uma composição de pastilha elástica com libertação controlada, acelerada dos agentes activos"

INVENTORES: Carsten Andersen e Morten Pedersen

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

Dinamarca em 24 de Julho de 1989 sob o nº. 3653/89

71 309
e1690 FMS/Ve

PATENTE Nº 94 801

"Processo de preparação de uma composição de pastilha elástica com libertação controlada, acelerada dos agentes activos".

para que

FERTINI LABORATORIES LTD.(DANSK TYGGEGUMMI FABRIK A/S), pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de uma composição de pastilha elástica com libertação controlada, acelerada, de agentes activos, compreendendo um ou mais agentes activos, uma base de pastilha elástica e, opcionalmente, aditivos e agentes auxiliares convencionais. A pastilha elástica é preparada a partir de uma base de pastilha elástica, tendo um componente de resina contendo, pelo menos, 25% em peso de uma resina particular. A libertação controlada, acelerada, dos agentes activos é obtida adicionando, pelo menos, um solubilizante à composição da pastilha elástica, numa quantidade de 0,1 a 30% em peso.

MEMORIA DESCRITIVA

Campo Técnico

O presente invento refere-se a uma composição de pastilha elástica com libertação controlada, acelerada, de agentes activos, compreendendo um ou mais agentes activos, uma base de pastilha elástica e, opcionalmente, aditivos e agentes auxiliares, usuais. Para além disso, a invenção diz respeito a um processo para a preparação de uma composição de pastilha elástica e à utilização de um solubilizante, para a libertação controlada, acelerada, dos agentes activos de uma composição de pastilha elástica.

Arte Antecedente

Nos últimos anos, tem havido grande interesse na pesquisa de métodos de libertação controlada de agentes activos, a partir de pastilhas elásticas. Esse interesse generalizado é devido quer ao desejo de utilizar as pastilhas elásticas como sistemas de distribuição, por exemplo de drogas, quer ao desejo de dispor da possibilidade de libertar ingredientes dispendiosos, tais como agentes saborizantes (aromas) e edulcorantes muito potentes (ou intensos), em quantidades moderadas, durante o período relativamente curto, de mastigação da pastilha.

Muitos factores determinam a extensão e a velocidade da libertação de uma substância, a partir de uma pastilha elástica. Um aspecto decisivo é a solubilidade da substância. Uma substância francamente solúvel em água é, então, liberta com rapidez, enquanto que uma substância francamente solúvel em gorduras está mais ou menos firmamente ligada aos ingredientes insolúveis em água da pastilha, causando isto uma libertação insuficiente e, por vezes, lenta durante o período habitual de mastigação.

A razão entre os ingredientes solúveis e insolúveis na composição da pastilha elástica, o tamanho do pedaço da pastilha elástica, bem como a intensidade da mastigação e a secreção salivar da pessoa que mastiga são, também, importantes para a

libertação. Normalmente, não é nem possivel nem desejável alterar os últimos factores.

Assim sendo, é necessário recorrer a outros métodos quando se pretende influenciar a libertação. Em geral, tais métodos baseiam-se numa influência na velocidade de dissolução da substância, através de revestimento, absorção ou adsorção, ou por encapsulação noutros materiais. Para substâncias com uma fraca solubilidade em água podem ser usados compostos hidrofílicos, como meio para a obtenção de uma libertação melhorada e mais rápida. Exemplos de tais substâncias, com uma solubilidade relativamente limitada, são os agentes saborizantes e edulcorantes escassamente solúveis, que têm um forte efeito edulcorante, tal como a sacarina e o aspartâmo, bem como muitas drogas.

É um problema bem conhecido na preparação de pastilhas elásticas, que apenas uma pequena parte dos agentes aromatizantes adicionados seja liberta pela pastilha elástica, dentro do período usual de mastigação, de 2 a 10 minutos. Não é raro que a quantidade liberta do agente aromatizante, apresentada na forma de percentagem da quantidade total de agente aromatizante adicionado, seja das ordens de grandeza seguintes:

Após uma mastigação de 2 minutos: 5 a 15%
Após uma mastigação de 5 minutos: 7 a 20%
Após uma mastigação de 10 minutos: 10 a 25%

Isto significa que uma grande parte, 75 a 90% dos agentes aromatizantes adicionados é desperdiçada, quando a pastilha elástica é deitada fora. É esta a razão pela qual se usa, nas pastilhas elásticas, uma quantidade de agentes aromatizantes relativamente elevada, quando comparadas com outros artigos de pastelaria e confeitaria. Sendo os agentes aromáticos, muitas vezes, ingredientes dispendiosos, a sua quantidade numa composição de pastilha elástica, apesar de normalmente se situar entre cerca de 0,5% e 2,0%, é de grande importância para o preço e, consequentemente, para a competitividade do produto.

Nos últimos anos tem sido feita ampla investigação, quanto à

utilização de pastilhas elásticas como sistemas de distribuição de medicamentos. Este sistema de distribuição, provou ser especialmente adequado quando se deseja um efeito local, na cavidade oral ou na faringe, ou quando é requerida uma absorção do medicamento através da membrana mucosa da boca, nos casos em que é desejável evitar o assim chamado efeito de "primeira passagem", isto é, o catabolismo no fígado aquando da primeira passagem, ou quando o medicamento é sensível às condições no tracto gastrintestinal.

Foram desenvolvidos vários métodos para a preparação de uma composição de pastilha elástica capaz de libertar componentes específicos de uma forma controlada. Assim, é conhecido um conjunto de processos para a obtenção de uma libertação melhorada de agentes aromatizantes específicos e de edulcorantes muito potentes, com o objectivo de prolongar a percepção do sabor quando a pastilha elástica é mastigada.

A patente US Nº 4 238 475 descreve uma pastilha elástica que compreende um componente terapêutico insóluvel em água, o qual é revestido com um agente de revestimento solúvel em água, para impedir a reabsorção do componente terapêutico pela base de goma. A libertação do componente terapêutico, no entanto, é condicionada pela manutenção do revestimento intacto durante a mastigação. Como resultado, o componente terapêutico não entra em contacto directo com a cavidade oral e, portanto, não pode ser usado para medicamentos que se pretende serem localmente efectivos na cavidade oral e na faringe. Para além disso, o método de preparação é elaborado e ainda mais complicado pelo facto de que o resvestimento não pode ser destruído durante a preparação.

O pedido de patente EP nº 227 603 descreve um sistema de distribuição mastigável, compreendendo um agente activo revestido com lecitina, polioxialquileno, glicerídeos, etc, e, a seguir, incorporado num sistema de matriz que compreende, entre outras coisas, gelatina, água e edulcorante. Também, neste caso, o agente activo atravessa a cavidade oral numa forma revestida, não

produzindo, portanto, um efeito local.

O pedido de patente EP nº 229 000 descreve um processo e uma pastilha elástica para a protecção e a libertação controlada dum agente activo, incluindo medicamentos, edulcorantes muito potentes e agentes aromatizantes. O agente activo é munido de um revestimento hidrofóbico, utilizando uma mistura fundida de poli (acetato de vinilo) e plastificante, depois do que a combinação é arrefecida, moída, peneirada e misturada com os ingredientes usuais das pastilhas elásticas. É afirmado que pode ser obtida uma libertação retardada da ordem de 10 a 20 minutos, contudo, isto não resulta, automaticamente, num aumento da quantidade total de substâncias libertas. O processo é bastante complicado e requer que o agente activo seja capaz de suportar as temperaturas envolvidas no processo.

O pedido de patente EP nº 217 109 descreve uma pastilha elástica na qual a libertação controlada e prolongada de, entre outras coisas, agentes farmacêuticos, ingredientes de alimentos e ingredientes de pastelaria e confeitaria, é obtida através de micro-encapsulação múltipla com, por exemplo, compostos da celulose, polivinilpirrolidona, amido ou sacarose, etc. Contudo, o processo é complicado e difícil de controlar.

As patentes US nº 4 493 849 e nº 4 597 970 descrevem que a lecitina pode ser utilizada nas pastilhas elásticas, para melhorar a sensação da pastilha elástica na boca e para melhorar as propriedades de humedecimento e a textura.

O pedido de patente DK nº 5386/83 descreve um método para a obtenção de tempos de acção na cavidade oral mais prolongados,ao se tratar infecções fúngicas na cavidade oral. Isto é obtido através da formulação de compostos activos antifúngicos, especialmente derivados do imidazolo e do triazolo, com agentes de gel especiais, tais como éteres de celulose, alginato de sódio e alginato de propilenoglicol, de modo a se obter uma melhor adesão do agente activo à cavidade oral. No entanto, é desagradável e difícil manter tais preparações gelatinosas na boca, durante muito tempo, e a acção do agente activo varia

consideravelmente dependendo de quanto tempo é conservado na boca.

A patente US nº 4 514 382 descreve um método para a solubilização do agente anti-gengivite, insolúvel em água, imidazolil-1,1-(p-clorofenóxi)-3,3-dimetil-2-butanona, em composições orais. São mencionados líquidos para a lavagem da boca, pastilha elástica, pó dentífrico e pasta dentífrica como composições orais, mas apenas está documentada a utilização em líquidos para a lavagem da boca e pastas dentífricas. Se, com base no que é afirmado na patente dos EUA acima, um perito na arte tentar preparar uma pastilha elástica, com as quantidades de solubilizante indicadas, verificará que, para a maior parte das bases de goma, a base da pastilha elástica também é solubilizada, o que significa que a pastilha elástica se desintegra quando mastigada, pelo que é totalmente inaceitável.

Assim, subsiste a necessidade de uma composição aceitável de pastilha elástica, que possa libertar um agente activo de solubilidade relativamente limitada, para ser efectivo localmente, na cavidade oral ou na faringe, ou para ser absorvido através da membrana mucosa da boca, mantendo-se agradável ao tomar-se ou na utilização, quer se pretenda um efeito medicinal quer se deseje uma sensação de prazer, como nos casos em que o agente activo é por exemplo, um medicamento ou um agente aromatizante, respectivamente.

Surpreendentemente, verificou-se que é possível obter uma composição de pastilha elástica com libertação controlada, acelerada, de agentes activos compreendendo um ou mais agentes activos, uma base de pastilha elástica particular, seleccionada, e aditivos e agentes auxiliares usuais.

Descrição do invento

A composição de pastilha elástica de acordo com o invento caracteriza-se pelo facto do componente de resina da base da pastilha elástica, conter pelo menos 25%, em peso, de uma resina seleccionada de entre as resinas terpénicas, o éster do glicerol com colofónia polimerizada, o éster do penta-eritritol

com colofónia de madeira ou colofónia de goma, o éster do penta--eritritol com colofónia de madeira ou de goma parcialmente hidrogenadas, o éster do glicerol com colofónia de madeira ou de goma parcialmente hidrogenadas e resinas de poli(acetato de vinílo) de elevado peso molecular, com um peso molecular de pelo menos 30 000 e de , pelo menos, um solubilizante ser adicionado à composição de pastilha elástica, numa quantidade de 0,1 a 30%, em peso.

Assim, de acordo com o invento, verificou-se que é possível obter um aumento substancial na quantidade liberta, de substâncias com reduzida solubilidade em água, se compararmos com a libertação a partir de composições convencionais, que não utilizam o solubilizante.

Tem sido, em geral, assumido que apenas pequenas quantidades de surfactante podem ser adicionadas à pastilha elástica e, de um ponto de vista teórico, seria assumido que a adição de maiores quantidades resultaria, normalmente, num extremo amolecimento e na solubilização de toda porção de base da pastilha elástica. Contudo, verificou-se não ser este o caso, quando se selecciona, como base da pastilha elástica, uma base onde a porção de resina consiste em, pelo menos, 25%, em peso, das resinas especificamente adequadas, referidas acima. Em alguns casos, tais bases de pastilha elástica podem conter, per se, um surfactante com um efeito solubilizante ligeiro, se bem que, usualmente, apenas em pequenas concentrações como, por exemplo 0-12%, em peso, da base de goma e , usualmente, apenas de 0 a 6%, em peso, dessa base. Tais surfactantes, usualmente, na forma de emulsionantes, afectam a base de goma emulsionando-lhe água. Verificou-se que esses emulsionantes podem ter um efeito de solubilização ligeiro sobre um agente activo adicionado à pastilha elástica, mas esse efeito é, em regra, de pequena dimensão quando comparado com o efeito de solubilização obtido pelos solubilizantes sugeridos, de acordo com o invento. As quantidades de solubilizantes indicadas na presente especificação e reivindicações, não incluem os surfactantes opcionais, já habitualmente contidos na base de pastilha

elástica, usada como material de partida.

De acordo com o invento, verificou-se que é possível obter, sem aquecimento, por simples adição e mistura de um solubilizante, opcionalmente, por simples pré-mistura, uma libertação melhorada dos agentes activos, sem que tenha lugar um amolecimento inaceitável da pastilha elástica, quando for usada a referida base de pastilha elástica.

Verificou-se, que a quantidade do solubilizante é decisiva, na extensão da libertação de um agente activo pré-determinado. No caso de agentes activos que são libertos em menor extensão sem o uso de solubilizante (por exemplo, 10-40%, em peso, após 10 minutos de mastigação), é frequentemente necessário adicionar mais do que 1%, em peso, de solubilizante, para se obter um efeito positivo. No caso de agentes activos que têm uma libertação muito reduzida sem a adição de solubilizantes (por exemplo, uma pequena percentagem ponderal , após 10 minutos de mastigação), observa-se um aumento considerável na libertação, adicionando apenas 1%, em peso, de solubilizante. O limite superior para a adição de solubilizantes depende da formulação da pastilha elástica, do tipo de base de goma, do tipo de agente activo e da sua quantidade, e não apenas do tipo de solubilizante. Em regra, não será possível adicionar mais do que 30%, em peso, de solubilizante, sem que a consistência da pastilha elástica se torne totalmente inaceitável e, frequentemente, tão grandes quantidades não são necessárias ou desejáveis, uma vez que, com frequência, se traduzirão numa libertação demasiado rápida. A selecção do tipo de solubilizante utilizado e da sua quantidade, dependerá, então, do tipo e quantidade do agente activo e da formulação da pastilha elástica em questão. Testes demonstraram que se obtém uma boa libertação com uma concentração de solubilizante de 1-10%, em peso, de preferência 3-6%, em peso, sem que, por isso, a consistência se torne inaceitável.

É uma vantagem adicional do invento que o solubilizante utilizado é, em geral, um ingrediente pouco dispendioso, que não

afecta, de modo significativo, o preço da composição da pastilha elástica, nas concentrações usadas, e que não necessita o recurso a equipamentos especiais dispendiosos.

É uma vantagem adicional da composição de pastilha elástica, de acordo com o invento, ser agora possível preparar produtos com um novo perfil de gosto e/ou novos efeitos, já que se libertam agentes activos que, devido à sua reduzida taxa de libertação, não era economicamente vantajoso utilizar antes, ou não era possível utilizá-los de todo e porque eles podem, também, ser utilizados noutras proporções.

Para além disso já foram aprovados, diversos solubilizantes para utilização em produtos alimentares ou aceites para utilização em medicamentos.

É sabido que, aplicando agentes activos na camada de revestimento duma pastilha elástica, se pode obter uma mais rápida e maior libertação, relativamente à que se obtém, por incorporação convencional do agente activo no núcleo da pastilha elástica. Contudo, a experiência mostra que o uso deste princípio significa que, apesar de se libertar uma maior porção do agente activo, uma grande porção do dito agente activo é rapidamente reabsorvida pela base de goma, no princípio do período de mastigação, pelo que, globalmente, apenas se obtém uma vantagem relativamente pequena, na forma de uma maior libertação durante o primeiro minuto de mastigação. Com uma composição de pastilha elástica de acordo com o invento é, por outro lado, possível obter uma libertação consideravelmente mais completa, ao longo de um período de mastigação mais prolongado e é, também, tecnologicamente mais fácil incorporar o agente activo no núcleo da própria pastilha elástica, relativamente à incorporação na camada de revestimento.

Alcances adicionais na aplicabilidade do invento tornar-se-ão aparentes a partir da descrição detalhada dada abaixo. Contudo, deve ser entendido que a descrição detalhada e os exemplos específicos, embora indiquem concretizações preferidas do invento, são dados apenas de forma ilustrativa, uma vez que

diversas alterações e modificações, dentro do espírito e do âmbito do invento, se tornarão aparentes aos peritos na arte, a partir dessa descrição detalhada.

Concretizações Preferênciais do Invento

Uma concretização particular da composição da pastilha elástica é caracterizada por o componente de resina da base da pastilha elástica conter, pelo menos, 40% duma resina, seleccionada de entre as resinas terpénicas, o éster do glicerol com colofónia polimerizada, o éster do penta-eritritol com colofónia de madeira ou de goma vegetal, o éster do penta--eritritol com colofónia de madeira ou de goma vegetal parcialmente hidrogenadas, o éster do glicerol com colofónia de madeira ou de goma vegetal parcialmente hidrogenadas e resinas de poli(acetato de vinilo), de elevado peso molecular, pelo menos 30 000.

Numa concretização adicional, vantajosa, a composição de pastilha elástica é caracterizada por o componente de resina da base de pastilha elástica, conter uma resina terpénica de origem natural ou sintética.

Em princípio, podem ser usados como solubilizantes, todos os tipos de surfactantes que não manifestem uma toxicidade inaceitável na concentração utilizada. Para exemplos de tipos de surfactantes a serem utilizados como solubilizantes numa composição de pastilha elástica conforme com o presente invento, remetemos para H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für Pharmacie, Kosmetik und Angrenzende Gebiete, página 63-64 (1981) e para as listas dos emulsionantes aprovados para alimentos de cada país.

Podem ser usados solubilizantes aniónicos, catiónicos, anfotéricos e não-iónicos, mas, usualmente, o solubilizante utilizado é ou aniónico ou não-iónico, uma vez que são sobretudo esses, os solubilizantes aprováveis para utilização em alimentos ou medicamentos. Nos casos em que o agente activo é reactivo é, normalmente, uma vantagem utilizar um solubilizante não-iónico, pois estes são muito reactivos e, portanto, não afectam

desfavoravelmente a estabilidade do agente activo.

Quando se selecciona um solubilizante, também deve ser tido em conta o facto de que esse solubilizante deve ter um gosto aceitável. Assim, será natural encontrar as substâncias adequadas, entre emulsionantes aprováveis para alimentos e emulsionantes aceitáveis para uso em medicamentos de administração oral.

Os solubilizantes adequados incluem lecitinas, estearato de polioxietileno, ésteres do polioxietileno-sorbitano com um ácido gordo, sais de ácidos gordos, ésteres dos ácidos mono- e diacetil-tartárico com mono- e diglicéridos de ácidos gordos edíveis, ésteres do ácido cítrico com mono- e diglicéridos de ácidos gordos edíveis, ésteres da sacarose com ácidos gordos, ésteres do poliglicerol com ácidos gordos, ésteres do poliglicerol com ácido do óleo de rícino esterificado internamente (E476), estearoílacetilato de sódio, laurilsulfato de sódio e ésteres do sorbitano com ácidos gordos, os quais são todos conhecidos na utilização como emulsionantes em alimentos e óleo de rícino polioxietilado, hidrogenado (por exemplo, o que é vendido sob o nome comercial CREMOPHOR), copolímeros de blocos de óxido de etileno e óxido de propileno (por exemplo, os que são vendidos sob os nomes comerciais PLURONIC ou POLOXAMER), éteres do polioxietileno com álcool gordo, ésteres do polióxietileno--sorbitano com ácido gordo, ésteres do sorbitano com ácidos gordos e éster do polioxietileno com o ácido esteárico, todos conhecidos na CEE para utilização como emulsionantes em farmácia ou cosmética.

Solubilizantes particularmente adequados são os estearatos do polióxietileno, tais como, por exemplo, o polióxietileno(8)--estearato e o polióxietileno-(40)-estearato os ésteres do polióxietileno-sorbitano com ácido gordo, vendidos sob o nome comercial de TWEEN por exemplo, o TWEEN 20 (mono-laurato), o TWEEN 80 (mono-oleato), o TWEEN 40 (mono-palmitato), o TWEEN 60 (mono-estearato), ou o TWEEN 65 (triestearato), ésteres dos ácidos mono- e diacetil-tartárico com mono- e diglicéridos de

ácidos gordos edíveis, ésteres do ácido cítrico com mono- e diglicerídos de ácidos gordos edíveis, estearoilacetilato de sódio, laurilsulfato de sódio, óleo de rícino hidrogenado polioxietilado, copolímeros de blocos de sódio de etileno e óxido de propileno e éter do polioxietileno com álcool gordo. O solubilizante pode ser quer um composto único quer uma combinação de diversos compostos. A expressão "solubilizante" é utilizada, no presente texto, para descrever ambas as possibilidades de o solubilizante utilizado dever ser adequado para utilização em alimentos e/ou medicamentos.

Verificou-se que é possível que haja uma ligação entre o perfil de solubilidade do agente activo e o valor de HLB do solubilizante utilizado. Contudo, não foi possível estabelecer uma correlação, entre os parâmetros de solubilidade do agente activo e o valor de HLB do solubilizante. Na prática, verificou-se que, em geral, é obtido um bom efeito, utilizando um solubilizante com um valor de HLB na gama de 14 a 20, de preferência 14-18. Contudo, foram também verificados bons efeitos, com solubilizantes com valores de HLB na gama de 6 a 10, de preferência 7-8. Os valores de HLB usados na presente especificação e reivindicações, são recolhidos da literartura ou baseiam-se em informações dos fornecedores. Para a determinação dos valores de HLB como para os valores de HLB para diferentes solubilizantes pode ser feita referência ao acima mencionado H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für Pharmacie, Kosmetik und Angrenzende Gebiet, página 65-69, 1981.

A base de goma usada na pastilha elástica, de acordo com o invento é, em geral, preparada, de uma forma convencional, por aquecimento e mistura dos diferentes ingredientes, tais como elastómeros, resinas, cargas inorgânicas, ceras, gorduras e emulsionantes, etc.

Pode ser usado qualquer um dos elastómeros usuais, numa quantidade típica de 3-25%, em peso. O elastómero, pode ser de origem natural, por exemplo, tal como consta em Food and Drug Administration, CFR, Título 21, Secção 172.615, sob o título

"Masticatory Substances of Natural Vegetable Origin", ou pode ser um elastómero sintético, tal como a goma de estireno e butadieno (SBR), a goma butília (copolímero de iso-butileno e isopreno), ou o poli-iso-butileno (tal como consta na secção referida acima, da FDA, sob o título " Masticatory Substances, Synthetic ".

As cargas inorgânicas que formam parte da base da pastilha elástica podem estar presentes numa quantidade de até 50%, em peso, de preferência 0-30%, em peso. Podem ser mencionados como suportes adequados o carbonato de cálcio, o talco, o sulfato de sódio, o óxido de alumínio, o carbonato de magnésio, o caulino, o óxido de silício e fosfatos de cálcio, sozinhos ou numa mistura de mais do que um de entre eles. Ceras e gorduras, são convencionalmente utilizadas para ajustar a consistência e para amolecer a base da pastilha elástica, quando se preparam bases de pastilha elástica. Em relação ao presente invento, pode ser utilizado qualquer tipo de cera, adequado e usado convencionalmente, como, por exemplo, ceras do farelo do arroz, cera de polietileno, cera de petróleo (parafina refinada e cera micro-cristalina), parafina, cera de abelhas, cera de carnaúba, eufórbio, manteiga de cacau, pó de cacau desengordurado e, também, qualquer óleo ou gordura apropriado, como por exemplo, óleos vegetais, completa ou parcialmente hidrogenados ou gorduras animais, completa ou parcialmente hidrogenadas. A quantidade de cera usada pode situar-se na gama de 0-50%, em peso .

Podem, em geral, ser adicionados, um ou mais emulsionantes para amolecer mais a base de goma e para lhe conferir propriedades de ligação com a água, que conferem à base de goma uma superfície lisa, agradável e reduzem as suas propriedades adesivas. Mono- e diglicéridos de ácidos gordos edíveis, ésteres do ácido láctico e ésteres do ácido cítrico com mono- e diglicéridos de ácidos gordos, edíveis, ésteres de açúcares com ácidos gordos edíveis, estearatos de Na, K, Mg e Ca, lecitina, lecitina hidroxilada e semelhantes, podem ser mencionados como exemplos de emulsionantes legais e usados convencionalmente, que

são adicionados à base da pastilha elástica.

Tal como foi referido anteriormente, os emulsionantes mencionados, que são convencionalmente usados em quantidades de 0-12%, em peso, de preferência 0-6%, em peso, da base de goma, podem ter um efeito de solubilização sobre o agente activo, adicionado posteriormente a uma pastilha elástica preparada a partir de uma base de pastilha elástica, contendo tais emulsionantes. Contudo, esse efeito é, em geral, de pequena extensão quando comparado com o efeito dos solubilizantes que, na prática do presente invento, são, normalmente, adicionados durante a preparação da pastilha elástica e não à base de pastilha elástica.

Para além disso, a base de pastilha elástica pode conter os aditivos habituais, tais como anti-oxidantes, por exemplo, BHT, BHA, galato de propilo e tocoferóis, conservantes e corantes.

As resinas devem ser mencionadas como mais um componente da base de pastilha elástica, sendo as ditas resinas necessárias para se obter a necessária consistência ao mascar e para agirem como solubilizantes dos elastómeros da base de pastilha elástica.

Tal como foi referido acima, a resina usada tem importância na composição da pastilha elástica de acordo com o invento. Assim, verificou-se que nem todas as resinas convencionalmente usadas são utilizáveis numa base de pastilha elástica, a ser usada numa pastilha elástica que contenha, também, um solubilizante.

Assim, a adição de um solubilizante, mesmo em pequenas quantidades, por exemplo, a partir de 0,5%, em peso, resulta, frequentemente, na obtenção pela pastilha elástica de uma consistência inaceitável, quer seja tornando-se invulgarmente mole quer seja desintegrando-se totalmente nos primeiros minutos da mastigação, o que, em geral, acontece.

Contudo, verificou-se que isso pode ser evitado se pelo menos 25% da quantidade total de resinas, forem constituídos por uma ou mais das seguintes resinas essenciais: resinas terpénicas

naturais ou sintéticas (como, por exemplo, o α- e o β-pineno, o dipenteno ou o delta-limoneno), éster do glicerol com colofónia polimerizada, éster do penta-eritritol com colofónia de madeira ou de goma, éster do penta-eritritol ou éster do glicerol com colofónia de madeira ou de goma parcialmente hidrogenadas, ou resinas de poli (acetato de vinilo) de elevado peso molecular, superior a 30 000.

Tal como foi mencionado, as resinas essenciais referidas terão que constituir pelo menos 25%, particularmente 40%, da totalidade da resina da base de goma para garantirem propriedades aceitáveis à base de goma. A base de goma poderá conter uma das resinas essenciais ou uma mistura de duas ou mais das resinas essenciais.

Com ressalva da condição mencionada acima, de que pelo menos 25%, em peso, das resinas essenciais mencionadas têm de estar presentes, podem ser usadas, na base de goma, qualquer uma das resinas convencionalmente utilizadas, isto é, éster do glicerol com colofónia de madeira ou de goma, éster do glicerol com colofónia parcialmente dimerizada, éster metílico de colofónia parcialmente hidrogenada e poli (acetato de vinilo),de baixo peso molecular, isto é, com um peso molecular inferior a 30 000.

É, sem dúvida, óbvio, para um perito na arte, que a quantidade mínima, exacta, das resinas essenciais, que é necessária, pode depender de muitas circunstâncias diferentes da formulação, quer da base da pastilha elástica quer da pastilha.

Por exemplo, o uso de elastómeros, de peso molecular predominantemente baixo, e de um elevado teor de amaciadores, gorduras e ceras, tornará, frequentemente, necessário o uso de uma maior quantidade de resinas essenciais, para se obter uma unidade satisfatoriamente coesa de pastilha elástica.

Uma outra concretização da composição, de acordo com o invento, é caracterizada por a pastilha elástica conter, ainda, até 60%, em peso, de pelo menos um portador, portador(es) que forma(m) dispersão sólida com o agente activo.

O portador usado para formar a dispersão sólida pode ser seleccionado dentre todas as substâncias que se revelaram utilizáveis para esse propósito, por exemplo, polietilenoglicóis, ureia, polivinilpirrolidona, edulcorantes tais como sorbitol, xilitol, manitol, açucar e dextrose, ácidos cítrico e succínico, ácido da bílis e seus derivados, esteróis e semelhantes, surfactantes, penta-eritritol e compostos globulares correspondentes, tanto polímeros como uretano, compostos de ácidos gordos tal como oleato de glicerilo, ciclodextrinas, ácido ascórbico, acetamida, ácido nicotínico, succinamida, citrato de sódio, dextranos, metilcelulose, alginato de sódio, gelatina, carragenano, pectina, carboximetilcelulose de sódio, álcool polivinílico, goma arábica, tragacanto, goma de guar e qualquer combinação das substâncias mencionadas, preferencialmente polietilenoglicol ou polivinilpirrolidona, particularmente preferível é o polietilenoglicol 1000-20000, especialmente o polietilenoglicol 6000. Podem ser usados um só portador ou quando conveniente, uma combinação de mais do que um portador. A expressão "portador", é utilizada no presente texto para descrever ambas as possibilidades.

O método de preparação da dispersão sólida pode ser seleccionado de entre todos os métodos que provaram poder ser utilizados para esse propósito. O agente activo e o portador podem, por exemplo, ser fundidos em conjunto, sendo a seguir arrefecidos bruscamente. A mistura é, então, moída e peneirada, até um tamanho de partícula adequado. Em alternativa, o agente activo e o portador são dissolvidos num líquido, o qual é evaporado, para dar origem a um co-precipitado do agente activo e do suporte, co-precipitado esse que é, a seguir opcionalmente, moído e peneirado. Destes métodos, o primeiro, também designado por método de fusão, é, frequentemente, o preferido, uma vez que os solventes utilizados no segundo método são, muitas vezes, perigosos para a saúde e, por isso, evitados.

O invento provou ser vantajoso, para a libertação controlada, acelerada, de agentes activos, seleccionados de entre o

grupo de suplementos dietéticos, composições orais e dentais, agentes anti-sépticos, agentes correctores do pH, agentes anti--tabágicos, edulcorantes, agentes saborizantes ou drogas, como, por exemplo, paracetamol, benzocaína, cinarizina, mentol, carvona, caféina, cloro-hexidina-di-acetato, hidrocloreto de ciclizina, 1,8-cineol, nandrolona, miconazolo, mistatina, aspartâmo, fluoreto de sódio, nicotina, sacarina, cloreto de cetilpiridino, outros compostos de amónio quaternário, vitamina E, vitamina A, vitamina D, glibenclamida ou seus derivados, progesterona, ácido acetilsalicílico, dimenidrinato, ciclizina, metronidazolo, hidrogenocarbonato de sódio, os componentes activos do gincgo, os componentes activos da propolis, os componentes activos do ginsengue, metadona, óleo de hortelã--pimenta, salicilamida, hidrocortisona ou astemizolo.

Os agentes activos a usar, no âmbito do presente invento, podem ser qualquer substância que se deseje que seja libertada a partir da pastilha elástica. Os agentes activos, para os quais se deseja uma elevada velocidade de libertação, são, fundamentalmente, substâncias com uma solubilidade em água limitada, tipicamente inferior a 10g/100 ml, incluindo substâncias totalmente insolúveis em água. São exemplos medicamentos, suplementos dietéticos, composições orais, agentes anti-tabágicos, edulcorantes muito potentes, agentes correctores do pH, agentes saborizantes, etc.

Exemplos de agentes activos, na forma de suplementos dietéticos, são, por exemplo, sais e compostos com o efeito nutricional da vitmina B_2 (riboflavina), B_{12}, ácido folínico, niacina, biotina, glicerofosfatos fracamente solúveis, aminoacidos, as vitaminas A, D, E e K, minerais na forma de sais, complexos e compostos contendo cálcio, fósforo, magnésio, ferro, zinco, cobre, iodo, manganês, crómio, selénio, molibdénio, potássio, sódio ou cobalto.

Para além disso, faz-se referência às listas de nutrientes aceites pelas autoridades de diferentes países, como, por exemplo o US code of Federal Regulations, Título 21, Secção

182.5013,182.5997 e 182.8013-182.8997.

Exemplos de agentes activos, na forma de compostos para a protecção ou o tratamento da cavidade oral e dos dentes, são, por exemplo, peróxido de hidrogénio ligado e compostos capazes de cederem ureia durante a mastigação.

Exemplos de agentes activos, na forma de anti-sépticos, são, por exemplo, sais e compostos da guanidina e da biguanidina (por exemplo, cloro-hexidina-di-acetato) e os tipos seguintes de substâncias com solubilidade em água limitada: compostos de amónio quaternário (por exemplo, ceramina, cloroxilenol, violeta de cristal, cloramina), aldeídos (por exemplo paraformaldeído), compostos da dequalina, polinoxilina, fenóis (por exemplo, timol, p-clorofenol, cresol), hexaclorofeno, compostos da anilida salicílica, triclosano, halogéneos (iodo, iodóforos, cloramina, sais do ácido diclorocianúrico), alcoóis (álcool 3,4-diclorobenzílico, álcool benzílico, fenóxietanol, feniletanol)-; confrontar com Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28ª edição, página 547-578; também devem ser incluidos sais de metais, complexos e compostos, com solubilidade em água limitada, tais como sais de alumínio (por exemplo, sulfato de alumínio e potássio $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$) e igualmente sais, complexos e compostos de boro, bário, estrôncio, ferro, cálcio, zinco (acetato de zinco, cloreto de zinco, gluconato de zinco), cobre (cloreto de cobre, sulfato de cobre), chumbo, prata, magnésio, sódio, potássio, lítio, molibdénio, vanádio; outras composições para a protecção da boca e dos dentes: por exemplo, sais, complexos e compostos contendo flúor (como o fluoreto de sódio, o monoflúorofosfato de sódio, aminofluoretos, fluoreto estanoso), fosfatos, carbonatos e selénio.

Ver também J. Dent. Res., Vol. 28, nº 2, páginas 160-171, 1949, onde é mencionado um conjunto alargado de compostos testados.

Exemplos de agentes activos, na forma de agentes correctores do pH na cavidade oral, incluem, por exemplo: ácidos aceitáveis, como o ácido adipínico, o ácido succínico, o ácido fumárico, ou

seus sais, ou sais do ácido cítrico, do ácido tartárico, do ácido málico, do ácido acético, do ácido láctico, do ácido fosfórico e do ácido glutárico, e bases aceitáveis, como carbonatos, hidrogenocarbonatos, fosfatos, sulfatos ou óxidos de sódio, potássio, amónio, magnésio ou cálcio, sobretudo magnésio e cálcio.

Exemplos de agentes activos, na forma de agentes anti--tabágicos, incluem, por exemplo: nicotina, tabaco em pó ou sais de prata, por exemplo, acetato de prata, carbonato de prata e nitrato de prata.

Exemplos de agentes activos, na forma de edulcorantes, incluem, por exemplo, os assim designados edulcorantes muito potentes, como, por exemplo, a sacarina, o ciclamato, o aspartâmo, a taumatina, di-hidrocalconas, a esteviosida, a glicirrizina ou os seus sais ou compostos.

Exemplos adicionais de agentes activos são, por exemplo, agentes aromatizantes de qualquer tipo, bem como medicamentos de qualquer tipo.

Exemplos de agentes activos, na forma de medicamentos, incluem cafeína, ácido salicílico, salicilamida e substâncias relacionadas (ácido acetilsalicílico, salicilato de colina, salicilato de magnésio, salicilato de sódio), paracetamol, sais da pentazocina (hidrocloreto de pentazocina e lactato de pentazocina), hidrocloreto de buprenorfina, hidrocloreto de codeína e fosfato de codeína, morfina e sais de morfina (hidrocloreto, sulfato, tartarato), hidrocloreto de metadona, cetobemidona e sais da cetobemidona (hidrocloreto), bloqueantes da posição β, (propanolol), antagonistas do cálcio, hidrocloreto verapamil, nifedinpina, (bem como suas substâncias e seus sais adequados, mencionados em Pharm. Int., Nov.85, páginas 267-271, Barney H. Hunter e Robert L. Talbert), nitroglicerina, tetranitrato de eritritilo, estricnina e seus sais, lidocaína, hidrocloreto de tetracaína, hidrocloreto de etorfina, atropina, insulina, enzimas (por exemplo, papaína, tripsina, amiloglucosidade, glucose-oxidase, estreptoquinase, estreptodornase, dextranase, alfa-amilase), polipeptídeos

(oxitocina, gonadorelina, (LH,RH), acetato de desmopressina (DDAVP), hidrocloreto de isoxuprina, compostos da ergotamina, cloroquina (fosfato, sulfato), isosorbido, demoxitocina, heparina.

Uma outra preparação particularmente preferida, de acordo com o invento compreende até 50%, em peso, de preferência 0,1--10%, em peso, do agente activo na forma de uma sua dispersão sólida num portador - até 60%, em peso, de preferência, aproximadamente, 20%, em peso, do portador, sendo utilizado para obter a dispersão sólida, 0,1-30%, em peso, de preferência 0,1--10%, em peso, de solubilizante, 15-80%, em peso, de preferência, aproximadamente, 35%, em peso, de base de pastilha elástica, e até 85%, em peso, de preferência aproximadamente 35%, em peso, de aditivos e substâncias auxiliares.

Uma preparação particularmente preferida, de acordo com o invento, compreende até 50%, em peso, de preferência 0,1-10%, em peso, de agente activo misturado com pelo menos um solubilizante, 15-80%, em peso, de preferência, aproximadamente, 35%, em peso, de base de pastilha elástica, até 85%, em peso, de preferência, aproximadamente, 50-60%, em peso, de aditivos e agentes auxiliares e 0,1-30%, em peso, de preferência, aproximadamente 5%, em peso, de solubilizante.

O invento diz, ainda, respeito a um processo de preparação de uma composição de pastilha elástica, processo esse que é caracterizado pela preparação de uma base de pastilha elástica, a partir de consttuintes convencionais de bases de pastilha elástica, em que a porção de resina consiste de pelo menos 25%, em peso, de uma resina, seleccionada de entre, as resinas terpénicas, éster do glicerol com colofónia polimerizada, éster do penta-eritritol com colofónia polimerizada, éster do penta--eritritol com colofónia de madeira ou de goma, éster do penta--eritritol com colofónia de madeira ou de goma parcialmente hidrogenadas, éster do glicerol com colofónia de madeira ou de goma parcialmente hidrogenadas e resinas de poli (acetato de vinilo) de elevado peso molecular, pelo menos 30000 e, a seguir,

pela preparação, de um modo convencional, de uma composição de pastilha elástica, enquanto se adicionam agente activo, solubilizante e outros ingredientes convencionais.

Uma concretização específica, de acordo com o invento, é caracterizada por o agente activo ser intimamente misturado com o solubilizante, opcionalmente, durante aquecimento, antes de ser adicionado à composição da pastilha elástica.

Se for utilizado um portador, o processo pode ser conduzido, com vantagem, através da formação de uma dispersão sólida do agente activo, num portador, antes de se misturar o agente activo com o solubilizante.

O invento diz, ainda, respeito, à utilização de um solubilizante numa composição de pastilha elástica, para libertação controlada, acelerada dos agentes activos. Através desta utilização é possível obter um acréscimo na velocidade de libertação e, portanto, um acréscimo na quantidade total liberta durante um dado período de mastigação.

Qualquer aditivo ou agente auxiliar, convencionalmente utilizado em pastilhas elásticas, pode ser seleccionado para utilização como aditivo ou agente auxiliar, na composição de pastilha elástica inventada. São disso exemplos, edulcorantes, agentes aromatizantes, corantes e amaciadores e agentes reguladores da consistência.

Os edulcorantes utilizáveis na composição das pastilhas elásticas incluem, por exemplo, sorbitol, xilitol, manitol, palatinite, malbite, lactitol, xarope de glucose hidrogenado, sacarose, xarope de glucose, frutose, dextrose, lactose, sorbose e edulcorantes naturais ou sintéticos intensos, tais como sacarina, ciclamato, aspartâmo, acesulfamo K, taumatina, glicirrizina, di-hidrocalconas e seus sais e derivados. A escolha do ou dos, edulcorantes, dependerá, em parte, de ser ou não pretendido um produto sem açucar, e, em parte, da consistência e da doçura da composição requeridas, de acordo com o invento.

É possível utilizar quantidades mais pequenas, dos

edulcorantes muito potentes, convencionalmente utilizados, devido ao acréscimo na sua libertação.

Os agentes aromatizantes utilizáveis, na composição de pastilhas elásticas, são por exemplo, agentes saborizantes naturais, e sintéticos (incluindo agentes saborizantes idênticos aos naturais), na forma de óleos essenciais, essências, extractos, pós, incluindo ácidos e outras substâncias susceptíveis de influenciar o perfil de gosto. Exemplos de agentes saborizantes líquidos ou pulverizados são côco, café, chocolate, baunilha, toranja, mentol, alcaçus, aniz, damasco, aroma de caramelo, aroma de mel, ananás, morango, framboesa, frutos tropicais, cerejas, canela, hortelã-pimenta, gaultéria, hortelã, eucalipto e menta. Tal como foi referido acima, os agentes aromatizantes podem ser utilizados em quantidades menores do que as que convencionalmente são usadas.

Não há exigências especiais relativamente aos corantes, que podem ser de origem natural ou sintética, excepto que terão de ser aprovados para utilização em alimentos e em medicamentos.

O glicerol, o propileno-glicol, a lecitina, a triacetina, o xarope de glucose hidrogenado, o sorbitol a 70%, o xarope de glucose, ceras e óleos, podem ser mencionados como amaciadores e agentes reguladores de consistência, apropriados para utilização na composição, de acordo com o invento. Como resultado, o produto adquire uma consistência agradável para ser mascado, durante o período de mastigação desejado.

A formulação da base de pastilha elástica, depende do tipo de pastilha elástica desejado, tal como descrito acima, ou do tipo de estrutura requerido. As matérias-primas adequadas, para a base de goma, incluem substâncias conformes com as U.S. Chewing Gum Base Regulations-Code of Federal Regulations, Título 21, Secção 172.615.

É uma vantagem específica do invento, que a composição de pastilha elástica possa ser preparada, utilizando ingredientes convencionais, equipamento convencional e métodos de preparação

convencionais.

Depois de o agente activo ter sido incorporado no veículo da pastilha elástica, este produto pode ser de qualquer tipo conhecido, tal como em pequenos pedaços, opcionalmente revestidos, na forma de drageia, e em pequenas barras, ou como pastilha elastica de qualquer outra forma desejada. Os pedaços de pastilha elastica podem ser revestidos com uma variedade de cera, um filme de revestimento ou um assim designado "revestimento de rebuçado" convencional, baseado em substâncias com ou sem açucar.

Uma pastilha elástica pesa, em regra, de 0,4 a 20,0 g. A Tabela seguinte, indica os intervalos preferidos, para os diferentes tipos de produtos:

Pastilha elástica em pequenos pedaços	500-3500 mg
Pastilha elástica revestida	600-6000 mg
Pastilha elástica em pequenas barras	1000-5000 mg

Quando os ingredientes individuais, que fazem parte de uma composição de pastilha elástica, de acordo com o invento, são mencionados individualmente, essa menção também compreende uma combinação de diversos desses ingredientes, excluindo as situações onde seja mencionado um ingrediente específico.

O invento é ilustrado mais detalhadamente abaixo, através de Exemplos, os quais não limitam o presente invento.

Exemplos

Métodos Gerais

Preparação da Base de Pastilha Elástica

Uma base de pastilha elástica é preparada a partir dos ingredientes seguintes:

Elastómeros	4% em peso
Resina terpénica	28% em peso
PVA de baixo peso molecular	29% em peso
Emulsionante	8% em peso
Ceras	31% em peso

Para a preparação da pastilha elastica e da base de goma, o elastomero e moido, num misturador convencional, enquanto é aquecido a 110-130° e se adicionam, lentamente e em pequenas porções, resina terpénica e PVA de baixo peso molecular. Por fim, são adicionadas ceras e emulsionante. Para garantir uma base homogenea, é importante que todos os ingredientes sejam adicionados em pequenas porções e que as porções subsequentes não sejam adicionadas antes de a porção precedente não estar moida.

Verificou-se que a base de pastilha elástica resultante não se desintegra quando se adiciona o solubilizante.

Preparação da Pastilha Elástica

A pastilha elástica preparada nos exemplos foi formulada com base na formulação básica seguinte:

Formulação Básica 1

Base de goma	35% em peso
Sorbitol em pó	10% em peso
Xarope de glucose hidrogenado	10% em peso
Agente activo	0,01 - 30% em peso
Solubilizante	1 - 20% em peso
Agente saborizante, opcional	1,9% em peso
Sorbitol em pó adicional opcional q.s.	100% em peso

As unidades de pastilha elástica são preparadas segundo a forma convencional de preparação de pastilha elástica, utilizando um aparelho convencional de preparação de pastilha elástica.

A base de pastilha elástica é fundida ou moída, num misturador de pastilha elástica, convencional. Quando a base de pastilha elástica estiver homogénea, os outros ingredientes são adicionados e misturados, um a um, na ordem mencionada. O solubilizante e o agente activo podem ser adicionados e misturados separadamente, ou na forma de uma pré-mistura ou numa solução. Dependendo do estado dos ingredientes e dos seus pontos de fusão, essa pré-mistura pode ser uma mistura simples de dois ou mais pós, uma mistura de um ou mais pós num ou mais líquidos, ou uma mistura de líquidos, à temperatura ambiente ou a

temperatura superior ou inferior à temperatura ambiente. Para assegurar uma boa disperção dos ingredientes, pode ser vantajoso adicioná-los na forma de uma mistura líquida ou de uma solução, quando tal for possível, sobretudo quando se têm de adicionar quantidades muito pequenas de um ou mais dos componentes da pré-mistura.

Também é possível pré-misturar ou dissolver o agente activo e o solubilizante, noutros ingredientes da formulação, por exemplo, xarope de glucose hidrogenado, agentes saborizantes, sorbitol, ou na própria base de goma, se julgado adequado.

Com excepção da adição e mistura da base de goma, feita em primeiro lugar, a ordem de adição e mistura não é crítica. Contudo, o tempo de mistura, após adição e mistura do agente activo e do solubilizante, deverá ter uma duração suficientemente prolongada, para garantir uma dispersão suficientemente boa desses ingredientes na base de pastilha elástica. Opcionalmente, são, em geral, adicionados, agentes saborizantes suplementares, seguindo-se-lhes uma mistura durante 2 a 3 minutos.

Uma vez concluída a mistura, a massa homogénea de pastilha elástica é removida do misturador e é cortada, sendo depois deixada a arrefecer, em pequenos pedaços, ou sendo extrudida na forma de uma lâmina fina, que é dirigida através de um dispositivo de arrefecimento. A massa arrefecida é, então, extrudida, na forma de uma lâmina fina, que é laminada, num sistema de cilindros para pastilha elástica convencional, e cortada, em pequenos pedaços de forma e tamanho apropriados.

Os pedaçinhos são deixados a enrijecer durante dois a cinco dias, e são, depois, separados, por rotação, num tambor rotativo para revestimentos, convencional. A seguir, os pedaçinhos são acabados, aplicando uma camada de polimento fina, através de revestimento com um filme, ou assegurando o revestimento com uma camada de cobertura.

Nos Exemplos 1 a 143, abaixo, os pedaçinhos de pastilha elástica, com um peso de 800 mg, são talhados e revestidos com uma camada fina de sorbitol, contendo uma pequena quantidade de

um agente saborizante. Os pedaçinhos de pastilha elástica passam a pesar 820 mg cada um.

A libertação do agente activo, Nos Exemplos 1 a 143, é determinada, quer in vitro, quer in vivo.

in vitro

Os testes in vitro, são conduzidos numa máquina de mascar (L. Christrup et al., Arch. Pharm. Chem. Sci., 1986, 14, páginas 30-36), mascando um pedaço de pastilha elástica com um peso de 820 mg, durante 30 minutos, num tampão de fosfato de pH 7,4. Os resultados transcritos nas Tabelas são as libertações relativas do agente activo, tendo-se fixado em 100% a libertação sem solubilizante.

In vivo

Os testes in vivo, são todos conduzidos deixando uma pessoa mascar a pastilha elástica, durante 2,5 e 10 minutos, respectivamente, após o que é analisado o teor remanescente do agente activo, no pedaço mastigado, para se determinar a quantidade libertada.

Nos textes in vivo, os resultados também indicam libertações relativas, tendo-se fixado em 100% a libertação sem solubilizante.

Exemplos 1-12

O uso, como solubilizante do éster monoglicérico do ácido diacetil-tartárico PANODAN 165, da Grindsted Products A/S, Denmark, HLB 7, foi testado in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 1.

Tabela 1

Exemplo nº.	PANODAN 165 %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
1	5	NISTATINA	6,25	2600	12000	7400
2	3	NISTATINA	6,25	360	3100	2000
3	1	NISTATINA	6,25	80	170	240
4	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
5	5	MICONAZOLE	6,25	U	54000	3600
6	3	MICONAZOLE	6,25	U	31000	2000
7	1	MICONAZOLE	6,25	U	8700	400
8	0	MICONAZOLE	6,25	100	100	100
9	5	NANDROLONA	0,625	100	267	245
10	0	NANDROLONA	0,625	100	100	100
11	5	BENZOCAíNA	12,5	708	452	100
12	0	BENZOCAíNA	12,5	100	100	100

U - infinito

Exemplos 13-28

O PANODAN 165 foi testado, in vivo, em composições de pastilha elástica, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 2.

Tabela 2

Exemplo nº	PANODAN 165 %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	5 min.	10 min.
13	5	PARACETAMOL	10	163	144	152
14	0	PARACETAMOL	10	100	100	100
15	5	MENTOL	1,3	37	100	123
16	0	MENTOL	1,3	100	100	100
17	5	1,8 CINEOL	1,0	-	10	178

(segue Tabela 2)

18	0	1,8 CINEOL	1,0	100	100	100
19	5	ANETOL	0,2	16	-	109
20	0	ANETOL	0,2	100	100	100
21	5	CARVONA	0,5	135	201	202
22	0	CARVONA	0,5	100	100	100
23	5	CINARIZINA	0,625	U	U	U
24	0	CINARIZINA	0,625	100	100	100
25	5	CICLIZINA, Hcl	6,25	420	179	53
26	0	CICLIZINA, Hcl	6,25	100	100	100
27	5	CAFEíNA	4,4	233	157	137
28	0	CAFEíNA	4,4	100	100	100

Exemplos 29-31

A utilização do éster monoglicérico do ácido láctico, de LACTODAN B30, da Grinsted Products A/S, HLB 8,2, como solubilizante, foi testada, <u>in vitro</u>, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 3.

Tabela 3

Exemplo nº.	LACTODAN B30 %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
29	5	NISTATINA	6,25	113	210	560
30	2	NISTATINA	6,25	40	106	200
31	0	NISTATINA	6,25	100	100	100

Exemplos 32-37

O LACTODAN B30 foi testado, <u>in vivo</u>, em composições de pastilha elástica, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 4.

Tabela 4

Exemplo Nº.	LACTODAN B30 % em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	5 min.	10 min.
32	5	CLORO-HEXID. DI.AC	0.625	155	108	103
33	0	CLORO-HEXID. DI.AC	0,625	100	100	100
34	5	PARACETAMOL	10	4120	178	108
35	0	PARACETAMOL	10	100	100	100
36	5	MENTOL	1,3	100	156	120
37	0	MENTOL	1,3	100	100	100

Exemplos 38-41

A utilização de um éster do polietilenoglicol com ácido gordo, PGE-400-MS, 400-monoestearato de polietilenoglicol da Hefti AG, Zurich, HLB 11,5, como solubilizante, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 5.

Tabela 5

Exemplo Nº.	PGE-400--MS %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
38	5	NISTATINA	6,25	440	1550	1600
39	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
40	5	MICONAZOLO	6,25	U	U	U
41	0	MICONAZOLO	6,25	100	100	100

Exemplos 42-43

O PGE-400-MS foi testado, in vivo, em composições de pastilha elástica, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 6.

Tabela 6

Exemplo nº	PGE-400--MS %em peso	Agente activo	Teór (%)	Libertação Relativa 2 min.	5 min.	10 min.
42	5	PARACETAMOL	10	4020	242	162
43	0	PARACETAMOL	10	100	100	100

Exemplos 44-53

A utilização do éster do polioxietileno-sorbitano com ácido gordo, TWEEN 60, HLB 14,9, como solubilizante, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 7.

Tabela 7

Exemplo Nº.	TWEEN 60 %em peso	Agente activo	Teór (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
44	5	NISTATINA	6,25	4350	8400	5320
45	3	NISTATINA	6,25	2100	6900	4600
46	1	NISTATINA	6,25	180	1000	1000
47	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
48	5	MICONAZOLO	6,25	U	100000	5000
49	3	MICONAZOLO	6,25	U	65000	3300
50	1	MICONAZOLO	6,25	U	7800	590
51	0	MICONAZOLO	6,25	100	100	100
52	5	NANDROLONA	0,625	300	403	339
53	0	NANDROLONA	0,625	100	100	100

Exemplos 54-61

O TWEEN 60 foi testado, in vivo, em composições de pastilha elástica, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 8.



Tabela 8

Exemplo Nº.	TWEEN 60 %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	5 min.	10 min.
54	5	PARACETAMOL	10	289	240	151
55	3	PARACETAMOL	10	268	230	149
56	1	PARACETAMOL	10	116	140	106
57	0	PARACETAMOL	10	100	100	100
58	5	MENTOL	1,3	348	392	188
59	3	MENTOL	1,3	226	235	157
60	1	MENTOL	1,3	109	146	61
61	0	MENTOL	1,3	100	100	100
62	5	1,8 CINEOL	1,0	201	152	107
63	0	1,8 CINEOL	1,0	100	100	100
64	5	ANETOL	0,2	202	173	129
65	0	ANETOL	0,2	100	100	100
66	5	FLUORETO DE SÓDIO	0,075	160	145	125
67	0	FLUORETO DE SÓDIO	0,075	100	100	100
68	5	CINARIZINA	0,625	U	U	U
69	0	CINARIZINA	0,625	100	100	100
70	5	HIDROCLORETO DE CICLIZINA	6,25	2540	775	216
71	0	HIDROCLORETO DE CICLIZINA	6,25	100	100	100
72	5	CAFEINA	4,4	300	210	190
73	3	CAFEINA	4,4	210	190	190
74	1	CAFEINA	4,4	125	115	160
75	0	CAFEINA	4,4	100	100	100
76	5	NICOTINA	0,25	250	210	160
77	0	NICOTINA	0,25	100	100	100
78	5	SACARINA	0,1	U	370	200
79	0	SACARINA	0,1	100	100	100
80	5	ASPARTÂMO	0,1	247	141	81
81	0	ASPARTÂMO	0,1	100	100	100

Exemplos 82-85

A utilização de copolímeros de blocos de óxido de etileno e de óxido de propileno, PLURONIC L64, HLB 15, como solubilizante, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 9.

Tabela 9

Exemplo Nº.	PLURONIC L64 %em peso	Agente activo	Teor (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
82	1	NISTATINA	6,25	800	3000	2100
83	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
84	5	MICONAZOLO	6,25	U	62000	4500
85	0	MICONAZOLO	6,25	100	100	100

Exemplos 86-93

O PLURONIC L64 foi testado, in vivo, em composições de pastilha elástica, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 10.

Tabela 10

Exemplo Nº.	PLURONIC L64 %em peso	Agente activo	Teor (%)	Libertação Relativa 2 min.	5 min.	10 min.
86	5	PARACETAMOL	10	525	334	199
87	0	PARACETAMOL	10	100	100	100
88	5	MENTOL	0,9	95	122	149
89	0	MENTOL	0,9	100	100	100
90	5	1,8 CINEOL	1,0	76	108	117
91	0	1,8 CINEOL	1,0	100	100	100
92	5	ANETOL	0,2	87	109	95
93	0	ANETOL	0,2	100	100	100

Exemplos 94-97

A utilização do Óleo de ricino polioxil-40-hidrogenado CREMOPHOR RH 40, da BASF, HLB 15, como solubilizante, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 11.

Tabela 11

Exemplo Nº	CREMO-PHOR RH 40 %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30.min.
94	1	NISTATINA	6,25	13700	15000	9400
95	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
96	5	MICONAZOLO	6,25	U	U	4846
97	0	MICONAZOLO	6,25	100	100	100

Exemplos 98-105

O CREMOPHOR RH 40 foi testado, in vitro, em composições de pastilha elástica, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 12.

Tabela 12

Exemplo nº.	CREMO-PHOR RH 40 %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	5 min.	10 min.
98	5	PARACETAMOL	10	555	328	189
99	0	PARACETAMOL	10	100	100	100
100	5	MENTOL	0,9	144	155	123
101	0	MENTOL	0,9	100	100	100
102	5	1,8 CINEOL	1,0	156	138	104
103	0	1,8 CINEOL	1,0	100	100	100
104	5	ANETOL	0,2	124	120	84
105	0	ANETOL	0,2	100	100	100

Exemplos 106-109

A utilização do éster do polioxietileno-sorbitano com ácido gordo TWEEN 20, HLB 16,7, como solubilizante, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 13.

Tabela 13

Exemplo nº.	TWEEN 20 %em peso	Agente activo	Teór (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
106	1	NISTATINA	6,25	16910	12450	8600
107	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
108	5	MICONAZOLO	6,25	U	128000	23550
109	0	MICONAZOLO	6,25	100	100	100

Exemplos 110-113

A utilização do 49-estearato do polioxietileno, RS.55-40, da Hefti AG, Zurich, HLB 17,5, como solubilizante, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 14.

Tabela 14

Exemplo Nº	RS-55-40 %em peso	Agente activo	Teór (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
110	1	NISTATINA	6,25	1725	7840	5460
111	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
112	5	MICONAZOLO	6,25	U	148000	27000
113	0	MICONAZOLO	6,25	100	100	100

Exemplos 114-117

A utilização de copolímeros de blocos de óxido de etileno e de óxido de propileno, PLURONIC F127, HLB 22, como solubilizante, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 15.

Tabela 15

Exemplo nº.	PLURONIC F127 %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min
114	1	NISTATINA	6,25	620	1300	950
115	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
116	5	MICONAZOLO	6,25	U	83900	16900
117	0	MICONAZOLO	6,25	100	100	100

Exemplos 118-121

A utilização de copolímeros de blocos de óxido de etileno e de óxido de propileno, PLURONIC F87, HLB 24, como solubilizantes, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 16.

Tabela 16

Exemplo nº.	PLURONIC F87 %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
118	1	NISTATINA	6,25	400	1100	800
119	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
120	5	MICONAZOLO	6,25	U	30000	1654
121	0	MICONAZOLO	6,25	100	100	100

Exemplos 122-129

O PLURONIC F87 foi testado, in vivo, em composições de pastilha elástica, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 17.

Tabela 17

Exemplo nº.	PLURONIC F87 %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	5 min.	10 min.
122	5	PARACETAMOL	10	457	850	630
123	0	PARACETAMOL	10	100	100	100
124	5	MENTOL	0,9	74	80	107
125	0	MENTOL	0,9	100	100	100
126	5	1,8 CINEOL	1,0	69	63	82
127	0	1,8 CINEOL	1,0	100	100	100
128	5	ANETOL	0,2	48	43	66
129	0	ANETOL	0,2	100	100	100

Exemplos 130-133

A utilização do éster do poliglicerol com ácido gordo, TRIODAN R90, da Grindsted Products A/S, HLB 5,4, como solubilizante, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 18.

Tabela 18

Exemplo nº	TRIODAN R90 %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
130	1	NISTATINA	6,25	106	366	364
131	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
132	5	MICONAZOLO	6,25	U	12000	650
133	0	MICONAZOLO	6,25	100	100	100

Exemplos 134-137

A utilização do estearoílacetilato ARTODAN SP55 de Grindsted Products A/S, Denmark, HLB 2, como solubilizante, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 19.

Tabela 19

Exemplo nº	ARTO-DAN SP55 %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
134	1	NISTATINA	6,25	9100	18100	11100
135	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
136	5	MICONAZOLO	6,25	U	10000	7200
137	0	MICONAZOLO	6,25	100	100	100

Exemplos 138-141

A utilização de laurilsulfato de sódio, como solubilizante, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 20.

Tabela 20

Exemplo nº.	Laurilsul-sulfato de sódio %em peso	Agente activo	Teôr (%)	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
138	1	NISTATINA	6,25	14000	18500	11300
139	0	NISTATINA	6,25	100	100	100
140	5	MICONAZOLO	6,25	U	12000	650
141	0	MICONAZOLO	6,25	100	100	100

Exemplos 142-143

A utilização de lecitina como solubilizante, foi testada, in vitro, do modo descrito acima. Os resultados constam da Tabela 21.

Tabela 21

Exemplos nº.	Lecitina % em peso	Agente activo	Teôr %	Libertação Relativa 2 min.	10 min.	30 min.
142	1	NISTATINA	6,25	170	290	410
143	0	NISTATINA	6,25	100	100	100

Exemplo 144

O presente invento, ilustra a utilização de uma dispersão do agente activo num suporte, numa composição de pastilha elástica conforme com o invento.

Ingrediente	% em peso
Base de goma	35,8
Xarope de glucose hidrogenado	10,0
Miconazolo	5,6
Lecitina	6,6
PEG 6000	21,8
Sorbitol	18,3
Agente aromatizante	1,9

Misturou-se 5,6 g de miconazolo com 21,8 g de polietilenoglicol 6000. A mistura é aquecida até 85°C, durante 5 a 10 minutos. A mistura fundida é arrefecida, até 10-15°C, sobre folhas de alumínio, antes de ser moída e peneirada, até um tamanho de partícula de, aproximadamente, 300 µm. A dispersão sólida pulverizada é misturada com 6,6 g de lecitina e adicionada à massa da pastilha elástica.

Os pedaços de pastilha elástica são então preparados conforme foi descrito nos métodos gerais.

No exemplo presente, os pedaços são cortados em pedacinhos de 900 mg que são, subsquentemente, revestidos com uma camada fina de sorbitol, ao qual fora adicionado um pouco de aromatizante. O peso de cada pedacinho é, então, de 920 mg.

Exemplos 145-148 e exemplos de comparação A-B

Outras composições de pastilha elástica, análogas à do exemplo 144, são preparadas do modo descrito acima.

Exemplo 145

Ingrediente	% em peso
Base de goma	35,8
Xarope de glucose hidrogenado	10,0
Miconazolo	5,5
Lecitina	6,6
Sorbitol	40,2
Agente aromatizante	1,9

A preparação decorre de forma análoga à do exemplo 144, excepto no facto de que, como é evidente, não tem lugar a preparação de qualquer dispersão sólida.

Exemplo de comparação A

Ingrediente	% em peso
Base de goma	35,8
Xarope de glucose hidrogenado	10,0
Miconazolo	5,6
Sorbitol	46,7
Agente aromatizante	1,9

Exemplo 146

Ingrediente	% em peso
Base de goma	35,8
Xarope de glucose hidrogenado	10,0
Nistatina	6,25
Tween™ 60	6,25
Sorbitol	39,8
Agente aromatizante	1,9

Exemplo 147

Ingrediente	% em peso
Base de goma	35,8
Xarope de glucose hidrogenado	10,0
Nistatina	6,25
Cremophor^{TM} RH 40	6,25
Sorbitol	39,8
Agente aromatizante	1,9

Exemplo 148

Ingrediente	% em peso
Base de goma	35,8
Xarope de glucose hidrogenado	10,0
Nistatina	6,25
Fanodan^{TM} AB 90	6,25
Sorbitol	39,8
Agente aromatizante	1,9

Exemplo de comparação B

Ingrediente	% em peso
Base de goma	35,8
Xarope de glucose hidrogenado	10,0
Nistatina	6,3
Sorbitol	46,0
Agente aromatizante	1,9

Resultados dos testes in vitro e in vivo, de composições de pastilha elástica de acordo com o invento.

Os resultados indicados na Tabela 22, abaixo, são o resultado de um teste, in vivo, de uma composição de pastilha elástica de acordo com os exemplos 144-145, comparada com a composição de pastilha elástica de acordo com o exemplo de comparação A, levado a cabo em 6 pessoas de teste, e com medições depois da mastigação de um pedaço de pastilha elástica, com um peso de 900 mg, durante 30 minutos. Os valores indicam µg de miconazolo por ml de saliva.

Tabela 22

Exemplo Nº.	Tempo (min.)				
	2	10	30	60	120
144	36,6	6,5	8,7	1,4	0,7
145	18,8	12,7	10,7	2,0	1,2
Exemplo de comparação A	3,7	1,8	1,9	0,5	0,3

Como se torna evidente da Tabela acima, são obtidos uma velocidade de libertação claramente superior e um acréscimo na quantidade liberta, com as preparações de acordo com o invento, quando comparadas com a composição de comparação.

Para além disso, foram levados a cabo testes, in vitro, numa máquina de mascar, das preparações de acordo com os exemplos 146, 147 e 148 e o exemplo de comparação B, através da mastigação de um pedaço de pastilha elástica, com uma massa de 800 mg, durante 30 minutos. Os valores representam o valor médio de três mastigações,e são apresentados na forma de µg de nistanina por ml de tampão fosfato de pH 7,4.

Tabela 23

Exemplo nº.	Tempo (min.)		
	2	10	30
146	807,7	70,6	7,0
147	1680,9	57,8	5,2
148	1917,8	44,1	2,6
Exemplo de comparação B	6,4	5,9	3,2

É mais uma vez evidente que se conseguem incrementos significativos na velocidade de libertação e na quantidade liberta de composições de acordo com o invento, quando comparados com a composição de comparação.

Exemplo 149

Adicionalmente à formulação básica 1,anterior,foi testado um conjunto de outras formulações de pastilha elástica. Foram,

assim, levados a cabo, testes, quer com a mesma base de goma, quer com outras bases de goma.

a) Com a mesma base de goma

Nestes testes, foram usados nistatina e paracetamol, como agentes activos, e TWEEN 60 como solubilizante. As formulações testadas diferem da formulação básica 1, por terem maior ou menor teor de base de goma, adição e mistura de uma carga inorgânica, outros agentes saborizantes (fruta, hortelã) e outros edulcorantes (xilitol, glicerol). Nestes testes foi demonstrado o efeito conhecido, de que um maior teor de base resulta numa libertação mais lenta e menor, muito embora, exceptuando este aspecto, se tenha observado o mesmo padrão de libertação melhorada, como resultado da adição do solubilizante.

b) Com outras bases de goma

Para além disso, foram efectuados testes, em que a resina terpénica da formulação básica 1, foi substituída por outras das resinas essenciais declaradas na reivindicação 1. Foram obtidas pastilhas elásticas estáveis à mastigação, com a libertação acelerada do agente activo pretendido.

Muito embora o invento tenha sido descrito deste modo, é obvio que ele pode ser modificado de muitas formas. Tais variantes não devem ser encaradas como desvios da ideia e ao âmbito do invento, e, tal como será obvio para os especialistas nesta matéria, todas essas modificações se pretendem incluídas no âmbito das reivindicações seguintes.

71 309

21590 PM2/Ve

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo de preparação de uma composição de pastilha elastica, com libertação controlada e acelerada dos agentes activos, compreendendo um ou mais aditivos e agentes activos, uma base de pastilha elástica e, opcionalmente, agentes auxiliares habituais, contendo o componente de resina da base da pastilha elastica, pelo menos, 25% em peso, de uma resina, seleccionada de entre as resinas terpénicas, éster do glicerol com colofonia polimerizada,éster do penta-eritritol com colofónia de goma ou de madeira, éster do penta-eritritol com colofónia de goma ou de madeira parcialmente hidrogenadas, éster de glicerol com colofónia de goma ou de madeira parcialmente hidrogenadas e resinas de poli(acetato de vinilo) de elevado peso molecular, com um peso molecular de, pelo menos, 30 000; e com, pelo menos, um solubilizante adicionado à composição da pastilha elástica, numa quantidade de 0,1-30%, em peso, caracterizado por se preparar uma base de pastilha elástica, a partir de ingredientes para a base de pastilha elástica, na qual a parte de resina consiste de, pelo menos, 25%, em peso, de uma resina seleccionadade entre resinas terpénicas, éster de glicerol com colofónia polimerizada, éster do penta-eritritol com colofónia polimerizada, éster do penta--eritritol com colofónia de goma ou de madeira, éster do penta--eritritol com colofónia de goma ou de madeira parcialmente hidrogenadas, éster do glicerol com colofónia de goma ou de madeira parcialmente hidrogenadas, e resinas de poli(acetato de vinilo) de elevado peso molecular, com um peso molecular de, pelo menos, 30 000; e, a seguir, se preparar, uma composição de pastilha elástica, enquanto se adiciona o agente activo, o solubilizante e outros ingredientes convencionais.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se misturar, intimamente, o agente activo com o solubilizante, possivelmente durante aquecimento, antes de se adicionar à composição da pastilha elástica.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por antes de se misturar o agente activo com o solubilizante,

se formar uma dispersão sólida do agente activo num portador.

4ª. - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por o componente de resina da base da pastilha elastica, conter, pelo menos, 40% de uma resina, seleccionada de entre as resinas terpénicas, o éster do glicerol com colofónia polimerizada, o éster do penta-eritritol com colofónia de goma ou de madeira, o éster do penta-eritritol com colofónia de goma ou de madeira parcialmente hidrogenadas, o éster do glicerol com colofónia de goma ou de madeira parcialmente hidrogenadas e resinas de poli(acetato de vinilo) de elevado peso molecular, com um peso molecular de, pelo menos, 30 000.

5ª. - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por o componente de resina da base da pastilha elástica conter uma resina terpénica, de origem natural ou sintética.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o solubilizante da composição ser seleccionado de entre lecitina, ésteres do polioxietileno-sorbitano com ácido gordo, sais de ácidos gordos, ésteres dos ácidos mono- e diacetil-tartárico com mono- e diglicéridos de ácidos gordos edíveis, ésteres do ácido cítrico com mono- e diglicéridos de ácidos gordos edíveis, ésteres da sacarose com ácidos gordos, ésteres de poligliceról com ácidos gordos, ésteres de poliglicerol com ácido de óleo de rícino esterificado internamente, estearoilacetilato de sódio, laurilsulfato de sódio, ésteres do sorbitano com ácidos gordos, óleo de rícino hidrogenado polioxietilado, copolímeros de blocos de óxido de etileno e de óxido de propileno, éter de álcool gordo do polioxietileno, éster do sorbitano com ácido gordo ou éster do polioxietileno com ácido esteárico.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o solubilizante ser estearato de polioxietileno, éster do polioxietileno-sorbitano com ácido gordo, ésteres dos ácidos mono- e diacetil-tartárico com mono- e diglicéridos de ácidos gordos edíveis, éster do ácido cítrico com

mono- e diglicéridos de ácidos gordos edíveis, estearoilacetilato de sodio, laurilsulfato de sódio, óleo de ricino hidrogenado polioxietilado, copolímeros de blocos de óxido de etileno e de oxido de propileno ou éter de álcool gordo do polioxietileno.

8ª. - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se usar um solubilizante com um valor de HLB de 14-20.

9ª. - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se usar um solubilizante com um valor de HLB de 6-10.

10ª. - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se adicionarem 1-10%, em peso, de solubilizante a composição da pastilha elástica.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se adicionarem 3-6%, em peso, de solubilizante à composição da pastilha elástica.

12ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a composição conter, ainda, até 60%, em peso, de, pelo menos, um portador, portador(es) que forma(m) uma dispersão sólida com o agente activo.

13ª. - Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por o portador ser seleccionado de entre polietilenoglicol e polivinil-pirrolidona.

14ª. - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o portador ser polietilenoglicol 1000-20 000.

15ª. - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por o(s) agente(s) activo(s) terem uma solubilidade em água inferior a 10 g/100 ml.

16ª. - Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por o agente activo ser seleccionado de entre o grupo compreendendo suplemento dietético, composições orais e dentais, anti-sépticos, agentes correctores de pH, agentes anti-tabágicos, edulcorantes, agentes de acção gustativa,

aromatizantes ou medicamentos.

17ª. - Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por o agente activo ser seleccionado de entre parecetamol, benzocaína, cinarizina, mentol, carvona, cafeína, cloro-hexidina-diacetato, hidrocloreto de ciclizina, 1,8-cineol, nanorolona, miconazolo, nistatina, aspartâmo, fluoreto de sódio, nicotina, sacarina, cloreto de cetilpiridínio, outros compostos de amónio quaternário, vitamina E, vitamina A, vitamina D, glibenclamida ou seus derivados, progesterona, ácido acetilsalicílico, dimenidrinato, ciclizina, metronidazolo, hidrogenocarbonato de sódio, os componentes activos do gincgo, os componentes activos da propolis, os componentes activos do ginsengue, metadona, óleo de hortelã-pimenta, salicilamida, hidrocortisona ou astemizolo.

Lisboa,

Por FERTIN LABORATORIES LTD.
(DANSK TYGGEGUMMI FABRIK /AS)
- O AGENTE OFICIAL -