



(I 9) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 101736 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D253/06 A

A61K031/53 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.07.10	(73) <i>Titular(es):</i> THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED 160 EUSTON ROAD LONDON NW1 2BP INGLATERRA GB
(30) <i>Prioridade:</i>	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.02.28	(72) <i>Inventor(es):</i> KRYSTYNA ELZBIETA FIELDEN GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 10/97 1997.10.21	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT
(54) <i>Epígrafe:</i> COMPRIMIDOS DISPERSÍVEIS EM ÁGUA CONTENDO LAMOTRIGINA	
(57) <i>Resumo:</i>	

[Fig.]



Modalidade e n.º (11) 101736		TD	Data do pedido: (22)		Classificação Internacional (5)
Requerente (71): The Wellcome Foundation Limited, britânica, com sede em Unicorn House, 160 Euston Road, London NW1 2BP, Inglaterra					
Inventores (72): Korystyna Elzbieta Fielden, residente na Inglaterra					
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)		
Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido			
Epígrafe: (54) "COMPRIMIDOS DISPERSÍVEIS EM ÁGUA CONTENDO LAMOTRIGINA"					
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) A invenção refere-se a um comprimido dispersível em água compreendendo 2% p/p a 90% p/p de lamotrigina e 0,25 a 40% p/p uma argila intumescível, farmacologicamente aceitável que está presente nos grânulos do comprimido. O comprimido é susceptível de se dispersar em água dentro de 3 minutos, de modo a formar uma dispersão que é susceptível de passar através de um crivo de 710 µm de abertura de malha, de acordo com o ensaio para comprimidos dispersíveis definido na Farmacopeia Britânica, 1988, volume II, pág. 895.					

DESCRIÇÃO

"COMPRIMIDOS DISPERSÍVEIS EM ÁGUA CONTENDO LAMOTRIGINA"

A presente invenção refere-se a uma formulação para um comprimido dispersível em água, contendo lamotrigina (EP N° 021 121 e EP 247 892). É depositada, co-pendente, uma patente referente a um comprimido dispersível em água, contendo aciclovir (Publicação EP N° 0522128).

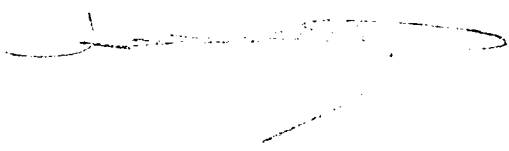
Os compostos terapeuticamente activos, ou fármacos, são administrados frequentemente aos pacientes na forma de comprimidos, sempre que o fármaco seja destinado à administração oral, uma vez que os comprimidos constituem uma forma farmacêutica particularmente conveniente para a manufactura, armazenagem e utilização geral. Todavia, podem surgir problemas com a administração destes comprimidos aos pacientes que têm dificuldade de engolir os comprimidos (por exemplo crianças ou pacientes mais seriamente doentes), especialmente se os comprimidos forem de grande dimensão, devido à quantidade de fármaco necessária em cada comprimido. Uma solução para estes problemas é formular os comprimidos numa forma tal que possam ser dispersos em água, de modo a formar uma dispersão que contém o fármaco, que pode depois ser bebida pelo paciente.

Os comprimidos dispersíveis em água conhecidos incluem formulações efervescentes que se baseiam na formação de um gás para rapidamente desintegrar o comprimido, mas estes envolvem métodos dispendiosos de manufactura e regulamentações rígidas para esta manufactura. Outros comprimidos dispersíveis em água conhecidos usam agentes desintegrantes, tais como celulose microcristalina, usada em comprimidos dispersíveis de Feldene (marca registada: (TM)).

De acordo com um primeiro aspecto da invenção, revela-se um comprimido dispersível em água compreendendo 2% p/p a 90% p/p de lamotrigina, e 0,25 a 40% p/p de uma argila intumescível farmacêuticamente aceitável, que está presente dentro dos grânulos do comprimido a fim de proporcionar um comprimido que é susceptível de se dispersar em água dentro de um período de 3 minutos para proporcionar uma dispersão que é susceptível de passar através de um crivo com uma abertura de malhas de 710 μ m, de acordo com o ensaio para comprimidos dispersíveis definido na Farmacopeia Britânica 1988, volume II, pág. 895.

As argilas intumescíveis, tais como Veegum(TM) e outros aluminossilicatos de magnésio, já tinham sido estudadas e propostas para utilização como agentes desintegrantes, aglutinantes e lubrificantes, na manufatura de comprimidos, mas tais estudos e propostas foram realizados exclusivamente em relação a comprimidos destinados à deglutição e não para os comprimidos dispersíveis em água (Rubenstein, Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design (1990) - para os desintegrantes ver págs. 312 e 314). Para além disso, nunca foi feita qualquer sugestão de que uma argila poderia ser apropriada para satisfazer as exigências mais estritas para comprimidos dispersíveis. Os comprimidos para deglutição apenas necessitam de ter um tempo de desintegração em água de menos do que 15 minutos e devem ser aptos a formar partículas, por dispersão em água, que possam passar através de um crivo de 2,00 mm de abertura de malha (ensaio da Farmacopeia Britânica para os comprimidos para deglutição). Estes tempos de desintegração longos e os grandes tamanhos de partículas são completamente desadequados para um comprimido dispersível.

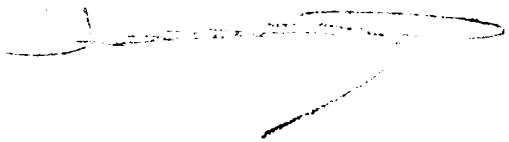
Mesmo quando as argilas intumescíveis foram propostas como desintegrantes para comprimidos de deglutição, não são consideradas como muito apropriadas para esta utilização porque o seu aspecto branco marfim pode, frequentemente, conferir uma cor desagradável ao comprimido e porque não são tão eficazes como outros agentes desintegrantes



(Banker and Anderson - Theory and Practice of Industrial Pharmacy p. 328 e Bhargava et al - Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(15), 2093-2102(1991)). De facto a bentonite é identificada em Marshal e Rudnic, Modern Pharmaceutics (1990) p. 374, como o menos intumescível dos dez desintegrantes enumerados. Nos manuais referidos acima não há qualquer menção de referência ao modo como a argila intumescível deve ser incorporada - isto é, por adição intragranular ou por adição extragranular. No primeiro caso a argila seria incluída na mistura a partir da qual se forma o granulado; no segundo caso a argila seria adicionada ao granulado previamente formado.

Em J. Pharm. Sci, 55, 1244 (1966), Wai et al fizeram uma revisão dos trabalhos adiante, que se referem a argilas intumescíveis, tais como Veegum e bentonite, como agentes desintegrantes: Wai et al., J. Pharm. Sci, 55, 1215 (1966); Granberg et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci, 38, 648(1949); Gross et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci, 41, 157(1952); Firouzabadian et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci, 43, 248(1954); Ward et al., Drug Cosmetic Ind, 91, 35(1962); Nair et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci, 46, 131(1957); e Patel et al., Indian J. Pharm., 19, Jan. 1957. Wai et al., compararam depois três graus de Veegum, avaliando tanto a adição extragranular como também a adição intragranular, e concluíram que «as argilas não eram bons agentes desintegrantes quando granuladas por via húmida» (isto é, na adição intragranular) e continuavam recomendando a adição extragranular. Além disso, R. T. Vanderbilt e Co., (os fabricantes de Veegum), na sua publicação «Veegum - The Versatile Ingredient for Pharmaceutical Formulations», na pág. 19, descrevem uma formulação de comprimido na qual Veegum é adicionada depois da granulação (comprimido nº 2). Não há qualquer referência na publicação a uma formulação de um comprimido no qual a Veegum seja adicionada durante a granulação.

Descobrimos que uma argila intumescível, tal como Veegum, quando adicionada durante a granulação, satisfaz



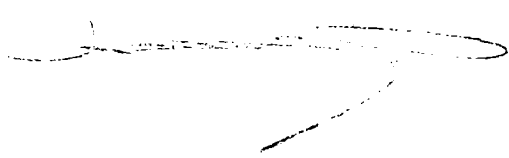
a norma da Farmacopeia Britânica (B.P.) para comprimidos dispersíveis (presentemente estabelecem um tempo de dispersão de 3 minutos ou inferior).

Utilizando Veegum e outras argilas intumescíveis da forma descrita acima, conseguimos preparar comprimidos dispersíveis em água contendo lamotrigina. Os comprimidos resultantes podem ser prontamente dispersos em água, formando uma dispersão que pode ser bebida por um paciente.

A presente invenção revela ainda um processo para a preparação de um comprimido dispersível em água, tal como foi definido no primeiro aspecto da invenção, compreendendo o referido processo pôr-se a lamotrigina, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em associação com a referida argila intumescível para formar grânulos, e comprimir-se em seguida os grânulos para se obter um comprimido que seja susceptível de se dispersar em água dentro de um período de 3 minutos para formar uma dispersão que é susceptível de passar através de um crivo com uma abertura de malha de 710 μm , de acordo com o ensaio para comprimidos dispersíveis definido na Farmacopeia Britânica, 1988, volume II, pág. 895.

Preferivelmente o referido processo compreende os passos que consistem em:

- a) misturarem-se na forma seca, finamente dividida, a lamotrigina ou um seu sal, a argila intumescível, eventualmente com a adição de uma ou mais de outras substâncias veiculares ou excipientes farmacêuticos;
- b) a adição de uma quantidade de um líquido farmacêuticamente aceitável que seja suficiente para humedecer a mistura seca;
- c) a granulação da mistura húmida resultante com um líquido de granulação, de modo a formar grânulos;
- d) a secagem dos grânulos e eventualmente a mistura dos grânulos com outras substâncias veiculares ou excipientes



eventuais, tais como lubrificantes internos e externos, agentes desintegrantes e agentes aromatizantes; e

e) a compressão dos grânulos, de modo a formar um comprimido que seja susceptível de se dispersar em água dentro de um período de 3 minutos, de modo a formar uma dispersão que seja susceptível de passar através de um crivo com uma abertura de malha de 710 μm , de acordo com o ensaio para comprimidos dispersíveis da Farmacopeia Britânica, anteriormente definido.

Um comprimido de acordo com a invenção, para além de ser rapidamente dispersível em água, tem a vantagem adicional de satisfazer o ensaio da Farmacopeia Britânica (B.P.) para comprimidos dispersíveis no que respeita a tempos de dispersão e qualidade de dispersão (isto é, passagem através de um crivo de 710 μm).

O tempo de dispersão de um comprimido de acordo com a invenção é de preferência inferior a dois minutos, mais preferivelmente menor do que 1,50 minutos e, muito preferivelmente, menor do que 1 minuto.

Uma vantagem adicional dos comprimidos de acordo com a invenção é o facto de, em virtude de se formar uma dispersão relativamente fina, o comprimido ter um tempo de dissolução menor e, conseqüentemente, o fármaco poder ser absorvido na corrente sanguínea muito mais depressa. Além disso, os rápidos tempos de dispersão e as dispersões relativamente finas obtidas com comprimidos de acordo com a invenção, são também vantajosos para os comprimidos para deglutição. Assim, os comprimidos de acordo com a invenção podem ser apresentados tanto para dispersão em água, como também para deglutição directa. Os comprimidos de acordo com a invenção que são destinados a ser deglutidos são de preferência cobertos por película para auxiliar a deglutição. Este revestimento por película, no entanto, aumenta o tempo de

dispersão até 5 minutos, determinado de acordo com o teste da Farmacopeia Britânica referido acima.

As referências aqui feitas a comprimidos de acordo com a invenção incluem comprimidos tanto revestidos por película, como não revestidos por película.

Depois da dispersão ter passado através de um crivo de 710 μm , não deverá haver essencialmente qualquer resíduo, excepto fragmentos não dissolvidos do revestimento ou da cobertura do comprimido, permanecendo sobre o crivo ou aderentes à superfície inferior do disco, se eventualmente tiver sido usado um disco; e se permanecer qualquer resíduo, este deverá consistir numa massa macia que não possua qualquer núcleo não humedecido, consistente ao toque.

A distribuição granulométrica da dispersão está indicada no quadro adiante, sendo os valores apresentados com preferência crescente de esquerda para a direita.

Tamanho de partículas (μm) *	Norma de BP	Preferivelmente	Mais preferivelmente	Muito mais preferivelmente
<710	<100%	100%	100%	100%
<300	-	>50%	>70%	>80%
<200	-	-	>50%	>70%
<150	-	-	-	>50%

* (diâmetro do volume esférico equivalente)

A lamotrigina, isto é, 3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis que tenham dispersibilidade aceitável em água, estão incluídos na invenção. Assim, por exemplo, um sal de lamotrigina apropriado é o sal isetionato (isto é, 2-hidroximetanossulfonato). Note-se que a referência a qualquer

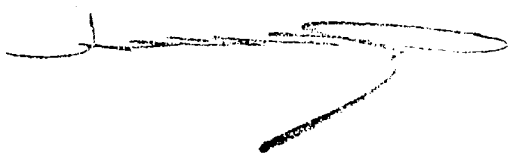
composto activo também inclui quaisquer sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

O termo «argila intumescível», tal como é aqui usado, inclui argilas estratificadas (tais como esmectites), minerais de argilas fibrosos porosos, e materiais de argilas sintéticas relacionados estruturalmente com as argilas estratificadas e com as argilas fibrosas porosas.

O termo «argila estratificada», tal como é aqui usado, inclui argilas estratificadas essencialmente homogêneas e as suas misturas, e argilas interestratificadas ou estratificadas mistas. As argilas estratificadas essencialmente homogêneas incluem o grupo das esmectites, por exemplo os tipos dioctaédrico e trioctaédrico. Os exemplos de esmectites dioctaédricas são o grupo das montmorilonites (montmorilonóides); aluminossilicatos de magnésio e de outros metais (por exemplo, cálcio), tais como Veegum nos seus diversos graus (por exemplo Veegum, Veegum HV, Veegum F, e Veegum WG); almassilatos; terras «fuller's» (por exemplo, Surrey fina); terras «fuller's» americanas; bentonite; beidelite; montmorilonite «cheto», montmorilonite de Wyoming, montmorilonite de Utah; montmorilonites de Tatalia e Chambers; e esmectites ricas em ferro, tais como nontrite (por exemplo, nontronite de Garfield) e esmectites férricas.

Os exemplos de esmectites trioctaédricas (também conhecidas por saponites) são a Swinefordite, hectorite, estevensite. Os exemplos de esmectites contendo elementos mais incomuns são Volkhonsite, Medmontite, Sauconite, esmectites de níquel e esmectites de vanádio. Tal como no grupo das montmorilonites, também podem ter aplicação as esmectites relacionadas, tais como vermiculites.

O termo «argilas interestratificadas ou estratificadas mistas», tal como é aqui usado, inclui argilas que envolvem diversas camadas dispostas numa estrutura regular ou irregular. Os exemplos mais comuns destas argilas têm



geralmente dois componentes em proporções essencialmente idênticas e receberam nomes de minerais, tais como rectorite (mica-esmectite), hidrobiotite (biotite-vermiculite), corrensites (clorite-esmectite), aletite (talco-saponite). As disposições mais irregulares incluem ilite-esmectite, clorite-esmectite, e caolinite-esmectite. São também exemplos de argilas interestratificadas as tosudite, tarassovite, alevardite, bentonite japonesa («argilas ácidas»), argila ácida AWAZU, e caolinite-esmectite. Outras argilas de camadas mistas podem incluir um ou mais dos seguintes minerais: clinclor, chamosite, nimitite, turingite, sudoite e cookeite. São também conhecidas esmectites de camadas mista, por exemplo camadas de montmorilonite e beidelite interdispersas. As camadas de argilas de camada mista podem ser homogêneas ou não homogêneas.

O termo «argilas fibrosas porosas» inclui paligorskite e sepiolite, tais como por exemplo atapulgite e terra «fuller's» americana.

O termo «materiais de argila sintética», tal como é aqui usado, inclui materiais relacionados estruturalmente com argilas estratificadas e argilas fibrosas porosas, tais como hectorite sintética (silicato de sódio magnésio lítio), por exemplo laponite(TM).

Note-se que dentro do âmbito da invenção as seguintes classes de argilas têm aplicação isoladamente ou em combinação, e em argilas de camada mista: caolinites, serpentinas, pirofilites, talco, micas e micas quebradiças, clorites, esmectites e vermiculites, paligorskites e sepiolites. Outros filossilicatos (minerais de argilas) que podem ser empregues nos comprimidos de acordo com a invenção são alofano e imogolite.

As referências a seguir descrevem a caracterização das argilas dos tipos acima: Chemistry of Clay and Clay Minerals. Editado por A.C.D. Newman. Mineralogical Society Monograph no. 6, 1987, Cap. 1; S.W. Bailey; Summary of



Recommendations of AIPEA Nomenclature Committee, Clay Minerals 15, 85-93; e A Handbook of Determinative Methods in Mineralogy, 1987, Cap. 1 por P.L. Hall.

A argila intumescível é, preferivelmente, uma argila mineral cristalina farmacêuticamente aceitável, possuindo uma estrutura reticular que se expande por hidratação, de preferência uma argila de esmectite ou atapulgite farmacêuticamente aceitável, especialmente uma montmorilonóide, mais preferivelmente ainda uma montmorilonóide escolhida do grupo que consiste em montmorilonite, sauconite, vermiculite, bentonite e hectorite, e ainda mais preferivelmente um silicato de alumínio e magnésio, e muito mais preferivelmente Veegum^(TM).

O termo «esmectite», tal como é aqui usado em conjugação com os comprimidos da presente invenção, inclui as esmectites, tal como são exemplificadas aqui, e referidas por O'Brian P. e Williamson C.J., em «Clays and Clay Minerals, vol. 38, n° 3, págs. 322-326, 1990» e nas outras referências de nomenclatura de argilas aqui citadas anteriormente.

O termo «silicato de alumínio e magnésio», tal como é aqui usado em relação com os comprimidos da presente invenção, deverá ser entendido como incluindo o silicato de alumínio e magnésio definido na Farmacopeia Britânica, vol. 1, págs. 27-28, 1988, e o silicato de alumínio e magnésio definido na Farmacopeia dos Estados Unidos, Formulário Nacional XVI, págs. 1943-1944, 1990. O referido silicato apresenta-se, com vantagem, na forma de um pó microfino possuindo uma granulometria n° 325 US Standard mesh, uma viscosidade de 250 cps ($\pm$ 25%) para uma dispersão aquosa a 5,5% (p/v) e uma avidéz de ácido (definida pelo volume em ml de ácido clorídrico 0,1 N necessário para reduzir o pH de 1 g para 4) de 6-8: este material é susceptível de obtenção como VEEGUM F (R. T. Vanderbilt Co., Nova York, N.Y. U.S.A.; K & K-Greeff Chemicals Ltd., Croydon, Surrey CR9 3QL, Inglaterra).

Para um comprimido dispersível contendo lamotrigina, a quantidade intragranular de argila intumescível, tal como um mineral de argila cristalino, por exemplo silicato de alumínio e magnésio, está preferivelmente presente nas seguintes gamas gerais 0,25 a 60% p/p, de preferência 0,25 a 50% p/p, mais preferivelmente ainda 0,5 a 50% p/p, mais preferivelmente ainda 1 a 50% p/p, muito mais preferivelmente ainda 1 a 40% p/p, ainda muito mais preferivelmente 2 a 20% p/p, ainda muito mais preferivelmente 2,5 a 20% p/p, muito mais preferivelmente 1 a 10% p/p, ainda muito mais preferivelmente 3 a 10% p/p, e ainda muito mais preferivelmente 5 a 10% p/p, muito mais desejavelmente cerca de 5% p/p.

Os comprimidos contêm geralmente 2,5 a 500 mg de lamotrigina, de preferência 5 a 250 mg, calculado como lamotrigina base. As unidades de dosagem preferidas incluem 5 mg, 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg e 250 mg, calculados como base. Para comprimidos possuindo um peso total de cerca de 55 a 65 mg e contendo cerca de 5 mg de lamotrigina, a argila intumescível, por exemplo Veegum F, está presente de preferência numa quantidade de 2 a 4 mg, especialmente cerca de 3 mg. Analogamente, para um comprimido possuindo um peso total de cerca de 220 a 350 mg e contendo cerca de 80 a 120 mg de lamotrigina, de preferência 100 mg, a argila intumescível, por exemplo Veegum F, está presente de preferência numa quantidade de 5 a 20 mg, especialmente cerca de 12 mg.

Em geral os comprimidos de acordo com a invenção contêm lamotrigina nas seguintes proporções em percentagem - lamotrigina - 3 a 90% p/p, de preferência 5 a 40% p/p.

Os referidos comprimidos dispersíveis de lamotrigina podem ser empregues em medicina humana no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central e em particular no tratamento de ataques epilépticos. Podem ser administrados uma ou mais vezes por dia, por exemplo até 5 vezes por dia, à discrição do médico assistente e consoante a

idade e estado do paciente, o distúrbio particular em tratamento, a dose unitária adoptada e a dose total requerida. Uma dose diária apropriada para o tratamento de ataques epilépticos em geral estará situada num intervalo de 5 a 500 mg, mais frequentemente num intervalo de 25 a 400 mg, calculado como base.

O tamanho físico dos referidos comprimidos é preferivelmente tal que permita a sua dispersão, antes da ingestão oral, num volume de água aceitavelmente pequeno. Assim, por exemplo, um comprimido contendo 5 mg (calculado como base) de lamotrigina ou de um seu sal, uma dose especialmente conveniente para tratamento pediátrico, é convenientemente suficientemente pequeno para se dispersar no volume de água contido numa colher medicinal convencional de 5 ml.

Os comprimidos de acordo com a invenção contendo lamotrigina (ou um seu sal) incluem com vantagem um silicato de alumínio e magnésio, tal como Veegum F, como argila intumescível, em combinação com outras substâncias veiculares ou excipientes farmacêuticos eventuais, designados acima, como aglutinantes, lubrificantes, cargas, agentes desintegrantes, etc.

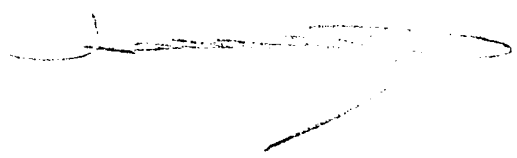
Um comprimido de acordo com a invenção deverá preferivelmente ter uma friabilidade de cerca de 2% ou menor, de preferência 0,5% ou menor.

Com base em experiências que realizámos, descobriu-se que, adicionalmente à quantidade de argila, intumescível presente nos grânulos do comprimido, pode estar presente uma quantidade adicional de argila intumescível no exterior dos grânulos. Para quantidades intragranulares muito baixas (tais como 1% p/p ou inferior), quantidades extragranulares altas (tais como cerca de 10% p/p ou superiores) podem diminuir o tempo de dispersão, mas em geral a adição extragranular tem pouco ou nenhum efeito sobre o tempo de dispersão. A percentagem máxima de argila presente no interior dos grânulos e, eventualmente, no exterior dos

grânulos pode ser limitada por outras considerações práticas, tais como más propriedades de escoamento e compressão.

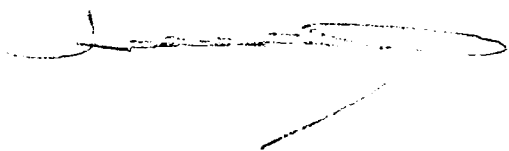
Outros excipientes apropriados para inclusão nos comprimidos de acordo com a invenção incluem os seguintes:

- a) Aglutinantes e adesivos: descobrimos que se houver uma quantidade suficiente de argila intumescível, tal como Veegum F, presente no interior dos grânulos, então não é necessário um aglutinante separado (isto é, a argila também pode actuar como aglutinante). Preferivelmente, porém, estará presente um aglutinante separado numa quantidade suficiente para proporcionar um comprimido que tenha uma dureza de comprimido satisfatória e características satisfatórias de dispersão. A quantidade de aglutinante variará consoante a formulação global do comprimido e o tipo de aglutinante usado, mas em geral os limites funcionais para a maioria dos comprimidos de acordo com a invenção são 0 a 25% p/p. Os aglutinantes e as respectivas quantidades abaixo indicados são apropriados para inclusão num comprimido de acordo com a invenção. Também está indicada a concentração do aglutinante no fluido de granulação (% p/v) (% p/p no comprimido varia de acordo com o volume de solução de granulação usado para formar um comprimido satisfatório): os exemplos de aglutinantes são: mucilagem de acácia 0 a 25% p/v, de preferência 1 a 5% p/v, ácido algínico 0 a 20% p/v, de preferência 1 a 5% p/v, polivinilpirrolidona (povidona) 0 a 15,0% p/v, de preferência 0,5 a 5% p/v, gelatina 0 a 20,0% p/v, de preferência 1 a 5,0% p/v, sacarose 0 a 70,0% p/v, de preferência 2,0 a 20,0% p/v, mucilagem de amido 0 a 10,0% p/v, de preferência 0,5 a 5,0% p/v, amido pré-gelatinizado 0 a 10,0% p/v, de preferência 0,5 a 5,0% p/v, pasta de amido 0 a 10,0% p/v, de preferência 5,0 a 10,0% p/v, alginato de sódio 0 a 5,0% p/v, de preferência 1,0 a 3,0% p/v, sorbitol 0 a 10,0% p/v, de preferência 3,0 a 10,0% p/v, tragacanto 0 a 20% p/v, de preferência 5,0 a 10,0%



p/v, glucose 0 a 50% p/v, de preferência 5 a 25% p/v, hidroxipropil-metil-celulose (HPMC) 0 a 10% p/v, de preferência 1,0 a 5,0% p/v, silicato de alumínio e magnésio 0 a 40% p/v, de preferência 2 a 10% p/v, pasta de amido 0 a 25% p/v, de preferência 5 a 15% p/v, polivinilpirrolidona 0 a 15% p/v, de preferência 3 a 10% p/v, carboximetilcelulose de sódio 0 a 10% p/v, de preferência 1 a 6% p/v, dextrina 0 a 50% p/v, de preferência 5 a 25% p/v, etilcelulose 0 a 10% p/v, de preferência 1 a 6% p/v, polietilenoglicol 0 a 5% p/v, goma de guar 0 a 10% p/v, de preferência 1 a 5% p/v, zeína 0 a 30% p/v, de preferência 1 a 10% p/v, hidroxietil-celulose 0 a 5% p/v, de preferência 2 a 4% p/v, hidroxipropil-celulose até 5% p/v, de preferência 2 a 4% p/v, metilcelulose até 20% p/v, de preferência 1 a 10% p/v, polimetacrilatos até 25% p/v, de preferência 5 a 10% p/v, carboximetilcelulose de cálcio 0 a 20% p/v, de preferência 5 a 10% p/v.

- b) Os exemplos de agentes desintegrantes apropriados que eventualmente podem ser incorporados num comprimido de acordo com a invenção são: celulose microcristalina (por exemplo Avicel^(TM)) 0 a 30% p/p, de preferência 5 a 10% p/p, carboximetilcelulose de sódio (por exemplo Nymcel^(TM)) 0 a 5% p/p, de preferência 1 a 2% p/p, carboximetilcelulose de cálcio 0 a 20% p/p, de preferência 1 a 5% p/p, goma de celulose modificada (por exemplo Ac-Di-Sol^(TM)) 0 a 10% p/p, de preferência 1 a 5% p/p, povidona reticulada 0 a 10% p/p, de preferência 2 a 6% p/p, ácido algínico e alginatos 0 a 10% p/p, de preferência 2 a 5% p/p, amido pré-gelatinizado 0 a 10% p/p, de preferência 0,5 a 5% p/p, glicolato de amido de sódio (por exemplo Explotab^(TM), Primojel^(TM)) 0 a 10% p/p, de preferência 0,5 a 5% p/p, amido de milho modificado (por exemplo amido 1500^(TM)) 0 a 20% p/p, de preferência 1 a 10% p/p, amidos (amidos de batata/milho) 0 a 15% p/p, de preferência 0,2 a 10% p/p, resina permutadora de iões, tal como polacrina de potássio (por exemplo



Amberlite IRP-88^(TM)) até 5% p/p, de preferência 0,5 a 2,0% p/p.

O trabalho com lamotrigina sustenta o ponto de vista de que se for utilizada hidroxipropilcelulose inferior (LHPPH), pode ser obtida uma dispersão apropriada sem necessidade de um agente humectante/tensioactivo separado.

- c) cargas: estas têm como finalidade aumentar o volume do comprimido para um tamanho adequado e auxiliar a compressibilidade, especialmente nos comprimidos de menor dosagem. A quantidade de carga depende do seu tipo, tamanho do comprimido e quantidade do composto activo. Quando a concentração do composto activo é inferior a 60% p/p, mais preferivelmente 45% p/p, e muito preferivelmente inferior a 30% p/p, usa-se com vantagem uma carga inorgânica insolúvel em água. Os exemplos de cargas solúveis em água (que podem ser usadas em quantidades genéricas de 0 a 95 % p/p) são: lactose solúvel, açúcar compressível, açúcar de confeitaria, dextrose, manitol, cloreto de sódio, sorbitol, xilitol, cloreto de sódio F. Os exemplos de cargas insolúveis em água (que podem ser usadas em quantidades genéricas de 0 a 93% p/p) são: carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, fosfato de cálcio (por exemplo, fosfatos de cálcio dibásico e tribásico), sulfato de cálcio, caolino, celulose microcristalina, celulose em pó, amido pré-gelatinizado 5 a 75%, amidos, sulfato de bário, trissilicato de magnésio, e alumina.

A inclusão de uma carga tendo um valor negativo do calor de dissolução em água, por exemplo manitol, sorbitol e xilitol, proporcionam comprimidos que, para além de serem dispersíveis em água, são particularmente apropriados para a mastigação na boca, produzindo a dissolução do excipiente deste tipo na saliva uma sensação fresca agradável.

- d) Lubrificantes: em geral os lubrificantes são utilizados em quantidades tão reduzidas quanto possível. Os exemplos de lubrificantes, conjuntamente com as percentagens em peso

1

que são apropriadas para um comprimido são: estearatos (por exemplo estearato de magnésio ou de cálcio) 0,2 a 5% p/p, de preferência 0,25 a 1% p/p, talco 0,19 a 5% p/p, de preferência 1 a 2% p/p, polietilenoglicol 0,19 a 5% p/p, de preferência 2 a 5% p/p, parafina líquida 0,18 a 5% p/p, de preferência 2 a 5% p/p, lauril-sulfato de sódio 0,19 a 5% p/p, de preferência 0,5 a 2% p/p, lauril-sulfato de magnésio 0,12 a 5% p/p, de preferência 1 a 2% p/p, sílica coloidal 0,1 a 5% p/p, de preferência 0,1 a 1,0% p/p, palmitoestearato 0,01 a 5% p/p, de preferência 1 a 3% p/p, ácido esteárico 0,01 a 5% p/p, de preferência 1 a 3% p/p, estearato de zinco 0,01 a 2% p/p, de preferência 0,5 a 1,5% p/p, óleo vegetal hidrogenado 0,5 a 5% p/p, de preferência 1 a 3% p/p. O valor inferior é muito convenientemente 0,25%.

- e) agentes humectantes/tensioactivos: os exemplos, com as quantidades apropriadas, são: dodecil-sulfato de sódio 0 a 10% p/p, de preferência 0,5 a 2% p/p, lauril-sulfato de sódio 0 a 10% p/p, de preferência 0,1 a 3,0% p/p, ésteres de ácidos gordos de polioxietileno-sorbitano (TweensTM) 0 a 3% p/p, de preferência 0,05 a 1,0% p/p, estearatos de polioxietileno 0 a 2% p/p, de preferência 0,05 a 1,0% p/p, ésteres de ácidos gordos de sorbitano (Spans) 0 a 3% p/p, de preferência 0,05 a 1,0% p/p.
- f) Lubrificantes: por exemplo, talco 0 a 5% p/p, de preferência 1 a 2% p/p, amido 0 a 15% p/p, de preferência 2 a 10% p/p, estearato de magnésio até 5% p/p, de preferência 0 a 2,0% p/p, derivados de sílica geralmente 0 a 1% p/p, de preferência 0,2 a 0,5% p/p, tais como sílica coloidal (por exemplo AerosilTM) 0 a 0-5% p/p, de preferência 0,25 a 3% p/p, sílica pirogénica 0 a 2% p/p, de preferência 0,25 a 1% p/p, silicoaluminato de sódio hidratado 0 a 2% p/p, de preferência 0,5 a 1% p/p, sílica coloidal 0 a 0,5% p/p.

g) aromatizantes: são usados por exemplo em quantidades aproximadamente de 0 a 5% p/p, de preferência 0,25 a 2% p/p, laranja, cereja e morango, amora, uvas e maracujá.

h) Edulcorantes: por exemplo sacarinato de sódio 0 a 10% p/p, de preferência 0,5 a 5,0% p/p, aspartame 0 a 10% p/p, de preferência 0,25 a 5,0% p/p, açúcar de confeitaria 0 a 30% p/p, de preferência 5 a 20% p/p, sorbitol 25 a 90% p/p, de preferência 0,5 a 10% p/p, sacarose 0 a 85% p/p, de preferência 0,5 a 20% p/p, xilitol 0 a 20% p/p, de preferência 0,5 a 10% p/p

Estes materiais podem ser incorporados na fase ou fases apropriadas do processo de fabricação, conjuntamente com qualquer outro agente (por exemplo, corantes).

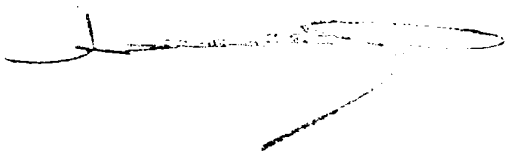
Serão agora discutidos outros aspectos da preparação de comprimidos.

A mistura a seco é convenientemente efectuada num período de mistura de 5 minutos até 25 minutos, de preferência cerca de 10 minutos.

A argila intumescível pode ser misturada a seco com a lamotrigina e outros excipientes, e depois pode ser adicionada a solução de granulação, ou a argila e os outros excipientes podem ser inicialmente dispersos na solução de granulação e depois adicionados à lamotrigina e quaisquer outros excipientes, antes da granulação.

O líquido empregue para humedecer a mistura seca, antes da fase de granulação, é de preferência aquoso, por exemplo água ou uma mistura de água e um álcool apropriado, tal como etanol ou isopropanol.

Os tempos de mistura ou de granulação por via húmida que são apropriados (consoante o tipo de misturador usado) são 5 a 20 minutos.



Os tempos e condições de secagem dos grânulos apropriados (que variarão de acordo com o tipo de equipamento usado e com o tamanho do lote de grânulos) são cerca de 50 a 80°C (utilizando um secador tal como um secador de tabuleiro ou de leito fluidizado) para obter um teor de humidade geralmente de menos do que cerca de 4%.

Os pesos de compressão e a dureza final dos comprimidos apropriados na generalidade variarão de acordo com o tamanho do comprimido, mas os valores genericamente apropriados são os seguintes:

peso aproximado do comprimido (mg)	diâmetro aproxi- mado do comprimi- do (mm)	dureza de com- primido preten- dida aproximada (Kp)
60	5,6	1 - 2
80	6,4	3 - 4
125	7,4	4 - 5
250	8,6	5 - 6
330	9,4	6 - 8
500	11,0	10 - 12
600	11,8	10 - 14
1000	14,0	12 - 16

Os comprimidos podem eventualmente ser revestidos por película, por exemplo com hidroxipropilmetil-celulose, polietilenoglicol ou dióxido de titânio, e/ou podem ser dotados de um entalhe, e/ou podem ser polidos, por exemplo com polietilenoglicol 8000. Se os comprimidos forem revestidos por película, isso torna-os mais fáceis de engolir ou mastigar (isto é, os comprimidos são apropriados quer para dispersão em água, quer para deglutição directa ou mastigação) mas o tempo de dispersão aumenta.

A presente invenção também revela:

- a) grânulos apropriados para utilização na preparação de um comprimido dispersível em água, tal como foi definido



acima, obtido por compressão, compreendendo lamotrigina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, conjuntamente com uma argila mineral cristalina farmaceuticamente aceitável como agente dispersante;

b) a utilização dos grânulos, tal como foram definidos acima, na preparação de um comprimido dispersível em água obtido por compressão, tal como foi definido acima, compreendendo eventualmente a adição de uma quantidade suplementar do composto de argila mineral cristalina depois da granulação e antes da compressão;

c) um comprimido dispersível em água, tal como foi definido acima, compreendendo lamotrigina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, conjuntamente com uma argila mineral cristalina farmaceuticamente aceitável tendo uma estrutura reticular que se expande por hidratação, como agente dispersante, e um agente desintegrante farmaceuticamente aceitável adicional. A lamotrigina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, conjuntamente com a argila mineral, e o agente desintegrante adicional, estão incorporados no interior do comprimido numa forma granulada.

d) um processo para a preparação de um comprimido de lamotrigina, dispersível em água, o qual compreende os passos de

a mistura íntima, na forma seca, finamente dividida, de lamotrigina ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, de uma argila mineral cristalina farmaceuticamente aceitável, a qual pode ser escolhida do grupo que consiste em atapulgite, esmectite e argilas montmorilonóides ou silicato de alumínio e magnésio, e um agente desintegrante adicional;

a adição eventual de outros ingredientes farmacêuticos;

a adição de uma quantidade de um líquido farmacêuticamente aceitável suficiente para humedecer a mistura;

a granulação da massa húmida resultante;

a secagem dos grânulos e a eventual mistura dos grânulos com lubrificantes internos e externos, aromatizantes, etc, e

a conformação da mistura num comprimido.

Os comprimidos especialmente preferidos são aqueles nos quais a lamotrigina está presente na forma de base.

Uma formulação adequada de um comprimido dispersível contendo de 25 a 200 mg de lamotrigina, poderia ser:

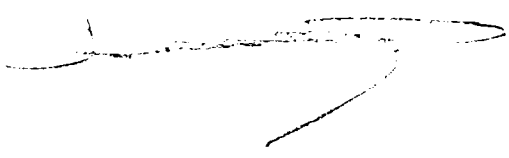
lamotrigina 30% p/p a 50% p/p, de preferência 35-45%

carbonato de 26% p/p a 46% p/p, de preferência 31-41%
cálcio

LHPC-LH11 ou 5% p/p a 30% p/p, de preferência 5-15%
celulose micro-
cristalina
(p.ex: Avicel
PH101)

silicato de alu- 0,25% p/p a 30% p/p, de preferência 0,25-10%
mínio e magnésio
(Veegum F) ou
bentonite

povidona 0,25% p/p a 5,0% p/p, de preferência 0,5-2%
ou amido pré-
gelatinizado 1,0% p/p a 8,0% p/p de preferência 2-5%



amido-glicolato 0% p/p a 8% p/p, de preferência 0-5%
de sódio

estearato de 0,25% p/p a 2% p/p, de preferência 0,25-1%
magnésio

e se eventualmente for revestido por película:

Opadry 0,1% p/p a 2% p/p, de preferência 0,25-1%

polietileno- 0,1% p/p a 0,5% p/p, de preferência 0,1-0,2%
glicol 8000

Uma formulação adequada de um comprimido dispersível contendo de 5 mg a 50 mg de lamotrigina, poderia ser a seguinte (sendo os valores em % p/p).

lamotrigina 3-13, de preferência 5-11

lactose ou 50-60, de preferência 53-59
carbonato de
cálcio

celulose micro- 20-35, de preferência 24-30
cristalina
(p.ex: Avicel
PH101 ou LHPC-
LH11)

amido-glicolato 0-8, de preferência 0-5
de sódio

silicato de alu- 0,25-30 de preferência 0,25-10
mínio e magnésio
(Veegum F) ou
bentonite



povidona K30 ou amido pré- gelatinizado	0,25-5,0 de preferência 0,5-2,0 1,0-8,0 de preferência 2-5
docusato de sódio	0-0,5 de preferência 0,5-0,15
sacarinato de sódio	0-3 de preferência 0,5-2
estearato de magnésio	0,25-2 de preferência 0,25-1

e se eventualmente for revestido por película:

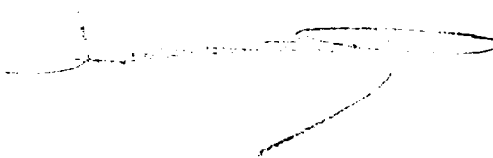
Opadry	0,1-2,0 de preferência 0,25-1
polietileno- glicol 8000	0,1-0,5 de preferência 0,1-0,2

Os exemplos 1 a 9 descrevem a preparação de comprimidos de lamotrigina de acordo com a invenção.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Exemplo	mg/	mg/	mg/	mg/	mg/	mg/	mg	mg/	mg/
número	com-	com-	com-	com-	com-	com-	com-	com-	com-
	pri-	pri-	pri-	pri-	pri-	pri-	pri-	pri-	pri-
	mido	mido	mido	mido	mido	mido	mido	mido	mido
Lamotri									
gina	100	5.0	5.0	100	100	100	100	100.0	100.0
Carbonato									
de cálcio	95	NIL	NIL	NIL	95	NIL	NIL	95.0	90.0
Lactose	NIL	34	35.0	15	NIL	98.1	84		
LHPC-LH11	25	NIL	NIL	NIL	25	NIL	NIL	25.0	25.0
Veegum F	12	30	3.0	7.5	12.0	16.0	12	12.0	12.0
Povidona	3.0	0.6	0.6	1.5	3.0	3.2	3	3.0	3.0
K30									
Explotab	10.0	2.0	1.2	6.0	NIL	12.8	10.0	-	10.0
Sacarinato									
de sódio	2.5	0.5	0.5	NIL	NIL	NIL	NIL	-	-
Aspartame	NIL	NIL	NIL	4.0	7.5	NIL	7.5	7.5	7.5
Celulose									
microcris-									
talina Avi-	NIL	17	17	15	NIL	89.6	23	-	-
cel PH101									
Decusato de									
sódio	NIL	0.05	NIL	NIL	NIL	0.26	0.2	-	-
Estearato									
de magnésio	2.5	0.4	0.4	1.5	2.5	3.2	2.5	2.5	2.5
Peso do									
comprimido									
(mg)	250	62.55	62.70	150.5	245	323.16	242.2	245.0	251.24

Método de preparação

Os comprimidos descritos nos exemplos 1 a 9 acima foram preparados de acordo com o seguinte método geral:

- 
- (a) Foi preparada uma mistura seca de todos os componentes excepto povidona/PVP K30, docusato de sódio (quando presente) e estearato de magnésio;
 - (b) a povidona/PVP K30 e o docusato de sódio (quando presente) foram dissolvidos em álcool aquoso a 50% de modo a obter-se uma solução de granulação;
 - (c) a solução de granulação foi adicionada à mistura seca de modo a formar grânulos;
 - (d) os grânulos húmidos foram secos num secador de leito fluidizado;
 - (e) os grânulos foram depois passados através de um crivo de 1000 μ m de diâmetro de malha; e
 - (f) os grânulos secos foram misturados com o estearato de magnésio e foram comprimidos de modo a obterem-se comprimidos.

Os agentes aromatizantes, quando presentes, foram adicionados no passo de mistura (f) acima.

Este método geral é ilustrado relativamente aos seguintes exemplos concretos.

Comprimidos não revestidos

- (a) Preparou-se uma mistura seca de todos os componentes excepto povidona/PVP K30 e estearato de magnésio, utilizando um Diosna P100 (um misturador-granulador de alto esforço de cisalhamento) durante 3 minutos.
- (b) A povidona/PVP K30 foi dissolvida em álcool aquoso a 50% de modo a formar uma solução de granulação.

- 
- (c) Esta solução de granulação foi adicionada, numa quantidade aproximadamente de 300 ml por kg de peso seco, à mistura seca de modo a formar grânulos. A mistura em via húmida foi realizada aproximadamente durante 5 minutos.
 - (d) Os grânulos húmidos foram secos num secador de leito fluidizado Aeromatic T3 a uma temperatura de 70°C durante aproximadamente 30 minutos. O teor de humidade dos grânulos era aproximadamente 4%.
 - (e) Os grânulos foram depois passados através de um crivo de 1000 μ m de diâmetro de malha, utilizando um dispositivo de crivagem Jackson Crockatt nº 7.
 - (f) Os grânulos secos foram misturados com o estearato de magnésio utilizando um misturador «collette» durante aproximadamente 10 minutos e foram comprimidos de modo a obterem-se comprimidos.

Exemplo 2

- (a) Preparou-se uma mistura seca de todos os componentes excepto povidona/PVP K30 e estearato de magnésio, utilizando um misturador Morton de lâmina em Z, misturando-se durante 10 minutos a baixa velocidade.
- (b) A povidona/PVP K30 foi dissolvida em álcool aquoso a 50% de modo a formar uma solução de granulação.
- (c) Esta solução de granulação foi adicionada, numa quantidade aproximadamente de 350 ml por kg de peso seco, à mistura seca de modo a formar grânulos.
- (d) A mistura em via húmida foi realizada aproximadamente durante 10 minutos. Os grânulos húmidos foram crivados através de um crivo de 2000 μ m de abertura de malha.

- ~~CONFIDENTIAL~~
- (e) Os grânulos húmidos foram secos num secador de leito fluidizado Aeromatic a uma temperatura de 70°C durante aproximadamente 25 minutos;
 - (f) Os grânulos foram depois passados através de um crivo de 1000 µm de diâmetro de malha;
 - (g) Os grânulos secos foram misturados com o estearato de magnésio utilizando um misturador rotativo Rotomixer durante 5 minutos e foram comprimidos de modo a obterem-se comprimidos utilizando uma prensa Manesty D3 Rotary equipada com punções e moldes redondos de 5,6 mm de diâmetro (curvatura normal). Os comprimidos foram comprimidos até um peso de 62,55 mg ± 2%.

Podem ser adicionados agentes aromatizantes no passo de mistura (g) acima.

Para um comprimido de 50 mg foi usado o mesmo processo, excepto pelo facto de ter sido usado um molde de 11,8 mm de diâmetro e por os comprimidos terem sido comprimidos até um peso de 625,5 mg ± 2%.

Os comprimidos de lamotrigina poderiam ser eventualmente revestidos por película, utilizando o mesmo processo, tal como foi descrito acima.

Os comprimidos preparados de acordo com os exemplos anteriores foram depois ensaiados do seguinte modo.

Métodos de avaliação de comprimidos

1. Peso médio dos comprimidos. Pesaram-se numa balança analítica 20 comprimidos e calculou-se o peso médio de um comprimido.
2. Resistência à fractura do comprimido (kilo pond-kp). Foram ensaiados individualmente 5 comprimidos utilizando um

- dispositivo de ensaio de resistência ao esmagamento Schleuniger, e calculou-se a resistência média à fractura.
3. Friabilidade (% de perda). 10 comprimidos, pesados com precisão, foram submetidos a ensaios de friabilidade durante 10 minutos, utilizando um friabilador Roche. Os comprimidos foram limpos do pó, foram de novo pesados e a perda de peso devida à friabilidade foi calculada como percentagem do peso inicial.
 4. Tempo de dispersão - desintegração DT (B.P. 1988). Ensaaiaram-se 6 comprimidos de acordo com o ensaio BP definido acima (sem discos) para comprimidos dispersíveis. Este utiliza água a uma temperatura de 19-21°C.
 5. Qualidade da dispersão. De acordo com o ensaio de uniformidade de dispersão da B.P. para comprimidos dispersíveis (B.P. 1988, volume II, pág. 895) colocaram-se 2 comprimidos em 100 ml de água a 19-21°C e deixou-se dispersar. Produziu-se uma dispersão suave que passou através de um crivo de 710 μm de abertura de malha.

Métodos de avaliação de grânulos

1. Perda por secagem (LOD). Determinou-se o teor residual de humidade de um granulado (LOD) numa amostra de 3-4 g utilizando um analisador de humidade Computrac ajustado a 90°C, trabalhando de acordo com o processo do fabricante.
2. Diâmetro médio ponderado (WMD). Uma amostra de 10 g do granulado foi crivada durante 2 minutos com amplitudes de impulso e de crivagem apropriadas, num dispositivo de crivagem ultrassónico Allen Bradley, de acordo com as instruções do fabricante. Utilizaram-se crivos de 710 μm , 500 μm , 355 μm , 250 μm , 150 μm , 106 μm e 53 μm . Calculou-se o diâmetro médio ponderado a partir da distribuição de tamanhos por defeito, em percentagem cumulativa, utilizando um programa de computador.

Resultados da avaliação de granulose comprimidos de Lamotrigina

Exem- plo- núme- ro	Peso médio real do com- primido (mg)	Peso nomi- nal do com- primido (mg)	Espes- sura média (mm)	Resis- tência média à frac- tura (Kp)	Fria- bili- dade (%)	Tempo desin- tegração ** Pri- Ulti- meiro mo comprimido		Propriedades dos granulos Perda Diâmetro por médio seca- ponde- gem rado (%LOD) WMD (µm)		Forma do comprimi- do/diâme- tro máximo
1	251.0	250.0	-	4.8	1.32	-	0'24"	2.28	74	8.6 redondo
2a)##	62.06	62.55	2.30	1.5	0.9	-	0'09"	1.90	98	5.6 redondo
2b)	630.0	625.5	5.40	9.6	0.71	-	0'33"	1.90	98	11.8 redondo
3)	61.95	62.70	2.27	1.3	1.3	-	0'06"	1.16	102	5.6 redondo
4)	150.2	150.5	3.32	4.5	1.01	0'23"	0'26"	3.9	168	7.4 redondo
5)	245.7	245.0	-	4.9	1.44	-	0'20"	3.0	-	8.6 redondo
7	237.5	242.2	3.79	5.2	1.42	0'30"	0'36"	3.1	182	8.6 redondo
9a)+	62.4	62.8	-	1.5	1.10	-	0'19"	1.4	-	5.6 redondo
9b)+	248.7	251.24	-	4.5	1.45	-	0'44"	1.4	-	8.6 redondo

+ Comprimidos contendo lamotrigina a) 25 mg e b) 100 mg, produzidos variando o peso de compressão do comprimido.

Comprimidos contendo a) 5 mg e b) 50 mg de lamotrigina, produzidos variando o peso de compressão do comprimido.

distribuição dos tamanhos de partículas foi determinada utilizando um analisador de partículas Malvern 2600 do seguinte modo. O instrumento foi ajustado para analisar partículas no líquido, com um agitador magnético adaptado. Foi usada uma objectiva de 300 mm de distância focal.

1. Dispersar o comprimido em 100 ml de água desionizada.
2. Agitar a solução durante aproximadamente 2 horas.
3. Filtrar ou centrifugar a solução de modo a obter o licor que deverá estar saturado com todos os ingredientes presentes no comprimido.
4. Dispersar o segundo comprimido em 50 ml do licor saturado, esperando 3 minutos para se completar a dispersão. Agitar vigorosamente e retirar uma amostra da dispersão no decurso de 5 minutos, adicionando uma quantidade suficiente à célula do Malvern PIL contendo o licor para se obter um valor observado de 0,15-0,30. Analisar a amostra.

Lisboa, 10 de Julho de 1995

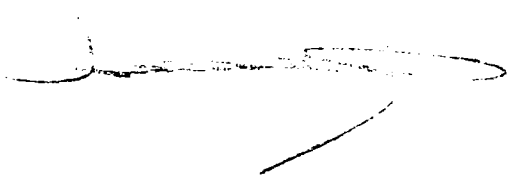
ALBERTO BOTAS DA COMPANHIA INDUSTRIAL



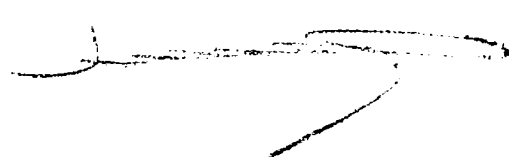
REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido dispersível em água caracterizado por compreender 2% p/p a 90% p/p de lamotrigina ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, e 0,25 a 40% p/p de uma argila intumescível farmacêuticamente aceitável que está presente no interior dos grânulos do comprimido para proporcionar um comprimido que é susceptível de se dispersar em água dentro de um período de 3 minutos para formar uma dispersão que é susceptível de passar através de um crivo com uma abertura de malha de 710 μm , de acordo com o ensaio para comprimidos dispersíveis definido na Farmacopeia Britânica, 1988, volume II, pág. 895.
2. Comprimido de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por a argila intumescível ser uma esmectite ou atapulgite.
3. Comprimido de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a esmectite ser escolhida do grupo montmorilonóide.
4. Comprimido de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o grupo montmorilonóide ser escolhido do grupo que consiste em montmorilonite, sauconite, vermiculite, bentonite, hectorite, e silicato de alumínio e magnésio.
5. Comprimido de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o montmorilonóide ser silicato de alumínio e magnésio ou bentonite.
6. Comprimido de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o silicato de alumínio e magnésio ser Veegum F.
7. Comprimido de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por a argila intumescível estar presente no interior dos grânulos do comprimido numa quantidade de 1 a 40% p/p.

- 
8. Comprimido de acordo com a reivindicação 7 caracterizado por a argila intumescível estar presente numa quantidade de 1 a 10% p/p.
 9. Comprimido de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por a argila intumescível estar presente numa quantidade de 5 a 10% p/p.
 10. Comprimido de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por compreender adicionalmente um agente desintegrante.
 11. Comprimido de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por o agente desintegrante adicional ser amido-glicolato de sódio ou hidroxipropil-celulose inferior.
 12. Comprimido de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por compreender adicionalmente um aglutinante.
 13. Comprimido de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por o aglutinante ser a povidona k30.
 14. Comprimido de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por compreender adicionalmente uma carga.
 15. Comprimido de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14 caracterizado por ser susceptível de se dispersar em água dentro de um período de 2 minutos.
 16. Comprimido de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por a quantidade de lamotrigina ser de 5 a 250 mg.

- 
17. Comprimido de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado por a dispersão conter partículas que têm uma distribuição granulométrica de 100% menor do que 710 μm , e mais do que 50% menor do que 300 μm .
18. Comprimido de acordo com a reivindicação 17 caracterizado por a dispersão conter partículas que têm uma distribuição granulométrica de 100% menor do que 710 μm , mais de 70% menor do que 300 μm e mais do que 50% menor do que 200 μm .
19. Comprimido de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por o comprimido conter 25 a 200 mg de lamotrigina ou de um seu sal e compreender uma formulação de 30% p/p a 50% p/p de lamotrigina ou um seu sal, 26% p/p a 46% p/p de carbonato de cálcio, 5 a 30% p/p de hidroxipropil-celulose inferior-LH11 ou celulose microcristalina, 0,25% p/p a 30% p/p de silicato de alumínio e magnésio ou bentonite, 0,25 a 5% p/p de povidona ou 1 a 8% p/p de amido pré-gelatinizado, 0 a 8% p/p de amido-glicolato de sódio, 0,25% p/p a 2% p/p de estearato de magnésio, e eventualmente compósitos de revestimento por película de 0,1% p/p a 2% p/p de Opadry e 0,1% p/p a 0,5% p/p de polietilenoglicol.
20. Comprimido de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por a formulação ser 35% p/p a 45% p/p de lamotrigina ou um seu sal, 31% p/p a 41% p/p de carbonato de cálcio, 5 a 15% p/p de hidroxipropil-celulose inferior ou celulose microcristalina, 0,25% p/p a 10% p/p de silicato de alumínio e magnésio ou bentonite, 0,5 a 2% p/p de povidona ou 2 a 5% p/p de amido pré-gelatinizado, 0 a 5% p/p de amido-glicolato de sódio, 0,25% p/p a 1% p/p de estearato de magnésio, e eventualmente compósitos de revestimento por película de 0,25% p/p a 1% p/p de Opadry e 0,1% p/p a 0,2% p/p de polietilenoglicol.

- 
21. Comprimido de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 17, caracterizado por o comprimido conter 5 mg a 50 mg de lamotrigina ou de um seu sal e a formulação compreender 3% p/p a 13% p/p de lamotrigina ou de um seu sal, 50% p/p a 60% p/p de lactose ou carbonato de cálcio, 20% p/p a 35% p/p de hidroxipropil-celulose inferior ou celulose microcristalina, 0 a 8% p/p de amido-glicolato de sódio, 0,25% p/p a 30% p/p de silicato de alumínio e magnésio ou bentonite, 0,25% p/p a 5% p/p de povidona ou 1% p/p a 8% p/p de amido pré-gelatinizado, 0 a 5% p/p de docusato de sódio, 0 a 3% de sacarinato de sódio, 0,25% p/p a 2% p/p de estearato de magnésio, e eventualmente compósitos de revestimento por película de 0,1% p/p a 2% p/p de Opadry e 0,1% p/p a 0,5% p/p de polietilenoglicol.
22. Comprimido de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por a formulação ser 5% p/p a 11% p/p de lamotrigina ou de um seu sal, 53% p/p a 59% p/p de lactose ou carbonato de cálcio, 24% p/p a 30% p/p de hidroxipropil-celulose inferior ou celulose microcristalina, 0 a 5% p/p de amido-glicolato de sódio, 0,25% p/p a 10% p/p de silicato de alumínio e magnésio ou bentonite, 0,5% p/p a 2% p/p de povidona ou 2% p/p a 5% p/p de amido pré-gelatinizado, 0,15% p/p a 0,5% p/p de docusato de sódio, 0,5% p/p a 2% de sacarinato de sódio, 0,25% p/p a 1% p/p de estearato de magnésio, e eventualmente compósitos de revestimento por película de 0,25% p/p a 1% p/p de Opadry e 0,1% p/p a 0,2% p/p de polietilenoglicol.
23. Processo para a preparação de um comprimido dispersível em água compreendendo 2% a 90% p/p de lamotrigina ou de um seu sal farmacologicamente aceitável e 0,25 a 40% p/p de uma argila intumescível farmacologicamente aceitável, processo caracterizado por compreender pôr-se a lamotrigina em associação com a referida argila intumescível para formar grânulos, e comprimirem-se em seguida os grânulos para se obter um comprimido que é



susceptível de se dispersar em água dentro de um período de 3 minutos para formar uma dispersão que é susceptível de passar através de um crivo com uma abertura de malha de 710 μm , de acordo com o ensaio para comprimidos dispersíveis definido na Farmacopeia Britânica, 1988, volume II, pág. 895.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23 caracterizado por compreender os passos que consistem em:

- a) misturarem-se na forma seca, finamente dividida, lamotrigina ou um seu sal, e a argila intumescível, eventualmente com a adição de uma ou mais de outras substâncias veiculares ou excipientes farmacêuticos;
- b) a adição de uma quantidade de um líquido para granulação que seja suficiente para humedecer a mistura seca;
- c) a granulação da mistura húmida resultante, de modo a formar grânulos;
- d) a secagem dos grânulos e eventualmente a mistura dos grânulos com outras substâncias veiculares ou excipientes eventuais, tais como lubrificantes internos e externos, e agentes aromatizantes; e
- e) a compressão dos grânulos, de modo a formar um comprimido que seja susceptível de se dispersar em água dentro de um período de 3 minutos, de modo a formar uma dispersão que seja susceptível de passar através de um crivo com uma abertura de malha de 710 μm , de acordo com o ensaio para comprimidos dispersíveis da Farmacopeia Britânica, anteriormente definido.

25. Processo de acordo com as reivindicações 23 ou 24, caracterizado por ser adicionado um aglutinante à lamotrigina ou a um seu sal e à argila intumescível.

26. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 23 a 25 caracterizado por ser adicionado um agente desintegrante à lamotrigina ou a um seu sal e à argila intumescível.

27. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 23 a 26 caracterizado por ser adicionada uma carga à lamotrigina ou a um seu sal e à argila intumescível.

Lisboa, 10 de Julho de 1995

AGENTE GERAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.