

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

(21) **PI0619868-6 A2**

(22) Data de Depósito: 18/12/2006
(43) Data da Publicação: 25/10/2011
(RPI 2129)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/10

(54) **Título:** DISPERSÃO SÓLIDA COMPREENDENDO UM INGREDIENTE ATIVO TENDO UM PONTO DE FUSÃO BAIXO E COMPRIMIDO PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL COMPREENDENDO O MESMO

(30) **Prioridade Unionista:** 16/12/2005 KR 10-2005-0124386

(73) **Titular(es):** Hanmi Pharm. CO. LTD.

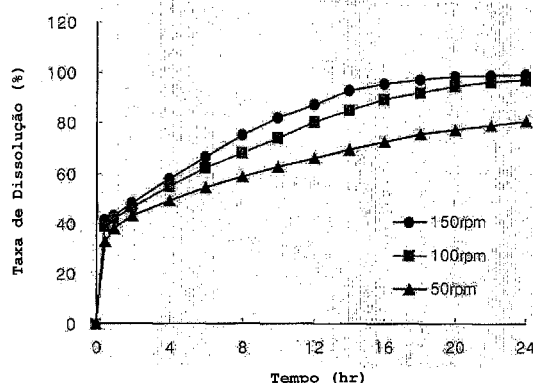
(72) **Inventor(es):** HONG GI YI, JAE KUK RYU, JONG SOO WOO, SANG WOOK KIM

(74) **Procurador(es):** ALEXANDRE FERREIRA

(86) **Pedido Internacional:** PCT KR2006005526 de 18/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/069874 de 21/06/2007

(57) **Resumo:** DISPERSÃO SÓLIDA COMPREENDENDO UM INGREDIENTE ATIVO TENDO UM PONTO DE FUSÃO BAIXO E COMPRIMIDO PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL COMPREENDENDO O MESMO. Uma dispersão sólida fundida que compreende um ingrediente ativo que tem um ponto de fusão de 80°C ou inferior e um absorvente farmacologicamente aceitável que tem uma área de superfície específica que varia de 20 a 400 m²/g, pode ser convenientemente comprimida em um comprimido sem gerar os problemas de descabeçamento e aderência, e um comprimido compreendendo a referida dispersão sólida fundida pode manter uma taxa de liberação uniforme durante um tempo prolongado quando oralmente administrado.



"DISPERSÃO SÓLIDA COMPREENDENDO UM INGREDIENTE ATIVO TENDO UM PONTO DE FUSÃO BAIXO E COMPRIMIDO PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL COMPREENDENDO O MESMO"

Campo da Invenção

5 A presente invenção se refere a uma dispersão sólida fundida para fabricação de comprimido por compressão que compreende um ingrediente ativo que tem um ponto de fusão baixo, e um comprimido para administração oral que compreende a mesma.

10 Antecedentes da Invenção

As fármacos anti-inflamatórias não esteroidais tal como ibuprofeno ou dexibuprofeno (S(+)-ibuprofeno) tendo ponto de fusão baixo, tendem a fundir pelo calor gerado durante um processo de fabricação de comprimido por compressão, causando os problemas de descabeçamento e aderência, particularmente quando o teor de fármaco é alto. Para prevenir tais problemas, uma quantidade relativamente alta de excipientes necessita ser usado, porém, neste caso, a unidade de dosagem deve ser aumentada para alcançar uma concentração de plasma efetiva do ingrediente ativo.

20 Conseqüentemente, foram reportados numerosos métodos para efetivamente comprimir um tal ingrediente ativo de baixa fusão em um comprimido. Por exemplo, WO 92/020334 e DE 3.922.441 descrevem uma composição farmacêutica que compreende um sal de ibuprofeno ou dexibuprofeno, e WO 25 93/004676 descreve uma composição farmacêutica que compreende aglomerados de ibuprofeno usando uma suspensão que compreende ibuprofeno ou um sal deste, amido, tensoativo, água

e um solvente.

WO 95/001781 descreve um método para preparar um comprimido de bi-camada que consiste em uma camada de liberação rápida e uma camada de liberação controlada, em que a
5 camada de liberação rápida compreende ibuprofeno, amido de milho, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetil amido, estearato de magnésio, ao mesmo tempo em que a camada de liberação controlada compreende ibuprofeno, manitol, hidroxipropil metil celulose, talco, estearato de magnésio e sílica
10 coloidal.

Porém, os métodos anteriores não são completamente satisfatórios na solução dos problemas de descabeçamento e aderência que ocorrem durante um processo de fabricação de comprimido por compressão.

15 Sumário da Invenção

Conseqüentemente, é um objetivo da presente invenção fornecer uma dispersão sólida fundida que compreende um ingrediente ativo que tem um ponto de fusão baixo que possa ser facilmente comprimida em um comprimido.

20 É outro objeto da presente invenção fornecer um comprimido para administração oral compreendendo o mesmo, o qual é capaz de manter a liberação uniforme dos fármacos durante um período longo de tempo.

É ainda outro objeto fornecer um método para a
25 preparação do referido comprimido.

De acordo com um aspecto da presente invenção, é fornecida uma dispersão sólida fundida que compreende um ingrediente ativo que tem um ponto de fusão de 80°C ou abaixo

de e um absorvente farmacêuticamente aceitável que tem uma área de superfície específica que varia de 20 a 400 m²/g.

De acordo com um aspecto da presente invenção, é fornecido um comprimido de liberação controlada para administração oral que compreende a dispersão sólida fundida.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido um comprimido de multicamada para administração oral que consiste em uma camada de liberação rápida e uma camada de liberação controlada contendo a dispersão sólida fundida.

De acordo com ainda outro aspecto da presente invenção, é fornecido um processo para preparar um comprimido para administração oral que compreende:

(a) aquecer para fundir um ingrediente ativo que tem um ponto de fusão de 80°C ou abaixo e adicionar um absorvente farmacêuticamente aceitável tendo uma área de superfície específica que varia de 20 a 400 m²/g para obter uma dispersão sólida fundida homogênea;

(b) esfriar, secar e pulverizar a dispersão sólida fundida obtida na etapa (a) para obter grânulos; e

(c) adicionar o agente de controle de liberação ou um excipiente farmacêuticamente aceitável aos grânulos obtidos na etapa (b) e comprimir a mistura resultante em um comprimido.

Breve Descrição dos Desenhos

Fig. 1: os perfis de dissolução *in vitro* dos comprimidos de liberação rápidas preparados nos Exemplos 6 a 10 da presente invenção;

Fig. 2: os perfis de dissolução *in vitro* do comprimido de liberação controlada preparado no Exemplo 11 da presente invenção como também aqueles dos comprimidos de bi-camada que consistem em uma camada de liberação rápida e uma
 5 camada de liberação controlada preparadas nos Exemplos 12 e 13 da presente invenção;

Fig. 3: a variação no perfil de dissolução *in vitro* do comprimido preparado no Exemplo 12 da presente invenção como função da taxa da rotação da pá;

10 Fig. 4: o perfil de dissolução *in vitro* dos comprimidos de bi-camada que consistem em uma camada de liberação rápida e uma camada de liberação controlada preparadas nos Exemplos 14 a 16 da presente invenção; e

15 Fig. 5: a variação no perfil de dissolução *in vitro* do comprimido preparado no Exemplo 16 da presente invenção como função da taxa da rotação da pá.

Descrição Detalhada da Invenção

O comprimido inventivo para administração oral compreende um comprimido de liberação controlada que compreende uma dispersão sólida fundida que contém um ingrediente
 20 ativo e um agente de controle de liberação, um comprimido de liberação rápida que compreende a dispersão sólida fundida e um excipiente farmacologicamente aceitável, e um comprimido de multi-camada para administração oral que tem uma camada
 25 de liberação controlada formada usando ingredientes para o comprimido de liberação controlada e uma camada de liberação rápida, usando os ingredientes para o comprimido de liberação rápida.

Cada ingrediente do comprimido inventivo é descrito em detalhes como segue:

<Dispersão Sólida Fundida>

A dispersão sólida fundida da presente invenção
5 compreende um ingrediente ativo que tem um ponto de fusão de 80°C ou abaixo e um ou mais absorventes farmacologicamente aceitáveis tendo uma área de superfície específica que varia de 20 a 400 m²/g. A dispersão sólida fundida pode também compreender um auxiliar de fabricação de comprimido selecionado do grupo que consiste em um polialcool, um polímero solúvel em água, uma base oleosa e uma mistura destes. A relação de peso do ingrediente ativo: o absorvente farmacologicamente aceitável : o auxiliar na fabricação de comprimido preferivelmente varia de 1: 0,01~3: 1~2.

15 (1) Ingrediente Ativo

Na presente invenção, o ingrediente ativo usado na dispersão sólida fundida tem um ponto de fusão de 80°C ou abaixo, preferivelmente 50 a 80°C, e os exemplos representativos do ingrediente ativo incluem ibuprofeno (ponto de fusão: 75 ~ 77°C), dexibuprofeno (ponto de fusão: 50 ~ 54°C)
20 ou uma mistura destes que são fármacos antiinflamatórios não esteroidais úteis no tratamento de uma artrite reumática.

(2) Absorvente Farmacologicamente Aceitável

Na presente invenção, o absorvente farmacologicamente aceitável usado na dispersão sólida fundida pode ser
25 quaisquer daqueles convencionalmente usados no campo farmacêutico, e exemplos representativos do absorvente incluem ácido silícico anidro leve, hidrotalcita, silicato de magné-

sio de alumínio, hidróxido de alumínio, silicato de alumínio, metassilicato de alumínio e magnésio, bentonita, lactose, dextrina, amido, celulose microcristalina, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, etil celulose, metil celulose, polietileno glicol, polivinilpirrolidona reticulada finamente dividida ou uma mistura destes.

Particularmente, para evitar os problemas tal como descabeçamento e aderência que ocorrem devido a fusão do ingrediente ativo pelo calor gerado durante a fabricação de comprimido por compressão, um absorvente farmacêuticamente aceitável que tem uma área de superfície específica que varia de 20 a 400 m²/g, preferivelmente, 100 a 300 m²/g, mais preferivelmente, 150 a 250 m²/g, é usado. Quando a faixa da área de superfície específica de absorvente farmacêuticamente aceitável é menor do que o limite mais baixo, os problemas de descabeçamento e aderência ainda ocorrem. De acordo com a presente invenção, a relação de peso do ingrediente ativo e o absorvente pode variar de 1:0,01 ~ 3, preferivelmente, de 1:0,1 ~ 2. O absorvente pode ser adicionado após aquecimento para fundir o ingrediente ativo.

(3) Auxiliar na Fabricação de comprimido (Poliálcool, polímero solúvel em água, base oleosa ou mistura destes).

Para facilitar a granulação após a moagem, e aumentar a eficiência da ligação dos grânulos durante a fabricação de comprimido por compressão como forma de diminuir a fixação na fusão, a dispersão sólida fundida inventiva pode

também compreender um auxiliar na fabricação de comprimido selecionado do grupo que consiste em um poliálcool, um polímero solúvel em água, uma base oleosa e uma mistura destes. A relação em peso do ingrediente ativo: o auxiliar na
5 fabricação de comprimido preferivelmente varia de 1:0~2.

Os exemplos representativos do poliálcool usado na presente invenção incluem xilitol, sorbitol, manitol e uma mistura destes, os exemplos representativos do polímero solúvel em água incluem hidroxipropil metil celulose, celulose
10 de hidroxipropila, polivinilpirrolidona, polietileno glicol, óxido de polietileno, álcool de polivinila e uma mistura destes, e os exemplos representativos da base oleosa incluem éster de ácido graxo de sacaroseo, behenato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, monooleato de glicerila, mo-
15 noestearato de glicerila e uma mistura destes.

A dispersão sólida fundida de acordo com a presente invenção pode ser preparada usando qualquer misturador convencional, preferivelmente um misturador universal ou um extrusor de fusão térmica.

20 O método de preparação da dispersão sólida fundida com um misturador universal ou o extrusor fusão térmica é descrito em detalhes como segue:

(a) Preparação da dispersão sólida fundida que usa um misturador universal.

25 O ingrediente ativo é adicionado a um misturador universal pré-aquecido de 60°C a 100°C e fundido termicamente, seguido por mistura homogênea. Um absorvente farmacêticamente aceitável que tem uma área de superfície específi-

ca que varia de 20 a 400 m²/g é adicionado ao fármaco fundido e a mistura é agitada durante 20 a 60 minutos para obter uma dispersão homogênea. Neste momento, um auxiliar na fabricação de comprimido, tal como um poliálcool, um polímero solúvel em água, e uma base oleosa podem ser também adicionados a dispersão. Após parar o aquecedor, a dispersão é agitada a temperatura ambiente, e o aglomerado resultante é coletado e secado por jateamento frio para obter uma dispersão sólida fundida que compreende o ingrediente ativo. A dispersão sólida fundida deste modo obtida é moída com um moedor de alta velocidade e os grânulos resultantes são filtrados por malha No. 14 (1410 µm) a malha 20 (850 µm), preferivelmente malha 20 (850 µm) para obter uma dispersão sólida fundida.

15 (b) Preparação da dispersão sólida fundida com um extrusor de fusão térmica

O ingrediente ativo e o absorvente farmacêuticamente aceitáveis tendo uma área de superfície específica que varia de 20 a 400 m²/g são homogeneamente misturados, e a mistura colocada em uma tremonha de carregamento é aquecida para fundir na câmara de parafuso de compressão quente, seguido de extrusão da fusão. O aglomerado obtido é homogeneamente misturado com amassador-misturador, e as misturas são filtradas por uma tela para obter uma dispersão sólida fundida que tem um tamanho uniforme.

Neste processo, a duração do tempo que o ingrediente ativo fica exposto ao calor é encurtada, e uma dispersão sólida fundida que tem uma distribuição de tamanho uni-

forme pode ser obtida. Deste modo, uma dispersão sólida fundida que tem uma distribuição de tamanho uniforme pode ser fabricada por um único processo menos demorado que é conduzido realizando a introdução, fusão e peneiramento dos
5 ingredientes ativos na sequência.

<Comprimido que compreende a dispersão sólida fundida>

Vários tipos de comprimidos tal como comprimido de liberação controlada, comprimido de liberação rápida e comprimido de multi-camada, podem ser preparados opcionalmente adicionando um excipiente farmacologicamente aceitável à dispersão sólida fundida e comprimindo em um comprimido sem o uso de um refrigerador. O comprimido comprimido preferivelmente tem uma dureza na faixa de 4 a 16 kp, preferivel-
10 mente 8 a 12 kp.

(A) Comprimido de Liberação Controlada

Um comprimido de liberação controlada compreende a dispersão sólida fundida supracitada e um agente de controle de liberação e pode também compreender um excipiente farmacologicamente aceitável. A relação de peso da dispersão sólida fundida: o agente de controle de liberação: o excipiente farmacologicamente aceitável varia de 1:0,01 ~3:0~3, e preferivelmente, de 1:0,05~2:0,01~2.
20

(A-1) Agente de controle de liberação

O agente de controle de liberação para manter a taxa de liberação uniforme durante um período longo de tempo pode ser selecionado do grupo que consiste em óxido de polietileno que tem um peso molecular que varia de 10.000 a
25

9.000.000, hidroxipropil metil celulose que tem um peso molecular que varia de 1.000 a 4.000.000, hidroxipropil celulose, polímero de carboxivinila, álcool de polivinila, goma xantana, goma guar, goma de semente de alfarrobeira, carboximetil celulose e seu derivado, metil celulose e seu derivado, e copolímero de povidona-polivinilacetato tendo um peso molecular que varia de 2.000 a 2.000.000. De acordo com a presente invenção, a relação de peso da dispersão sólida fundida: agente de liberação de controle pode variar de 1:0,01 ~3, e preferivelmente, de 1:0,05~2.

(A-2) Excipiente farmacêuticamente aceitável

Na presente invenção, para manter uma dureza e forma de dosagem apropriada de um comprimido, o comprimido de liberação controlada pode também compreender um excipiente farmacêuticamente aceitável.

O excipiente farmacêuticamente aceitável usado na presente invenção pode ser qualquer um convencional usado no campo farmacêutico, e exemplos representativos do excipiente farmacêuticamente aceitável incluem uma polivinilpirrolidona reticulada, um carboximetil celulose de sódio reticulada, carboximetil amido, copolímero de metacrilato de cálcio-divinilbenzeno, álcool de polivinila, lactose, celulose microcristalina e derivado de celulose, amido e seu derivado, derivado de ciclodextrina e dextrina, amido pré-gelatinizado e seu derivado, sílica coloidal, estearato de magnésio, monoestearato de glicerila, fumarato de estearila e sódio, talco, e óleo de rícino hidrogenado.

De acordo com a presente invenção, a relação de

peso da dispersão sólida fundida: excipiente farmacêuticamente aceitável pode variar de 1:0 ~3, e preferivelmente, de 1:0,01-2.

(B) Comprimido de liberação rápida

5 Na presente invenção, um comprimido de liberação rápida compreende a dispersão sólida fundida mencionada acima, e o excipiente farmacêuticamente aceitável supracitado usado no comprimido de liberação controlada. A relação de peso da dispersão sólida fundida: excipiente farmacêutica-
10 mente aceitável pode variar de 1:0,05 ~3, e preferivelmente, de 1:0,1-2.

(C) Comprimido de multi-camada

Um comprimido de multi-camada de acordo com a presente invenção pode ser preparado formando uma camada de liberação controlada com ingredientes do comprimido de liberação controlada, e formando uma camada de liberação rápida com ingredientes do comprimido de liberação rápida para manipular a liberação do ingrediente ativo.

O comprimido de multi-camada da presente invenção
20 pode ser preferivelmente comprimido de bi-camada que consiste no comprimido de liberação rápida e na camada de liberação controlada pode ser preparado submetendo o ingrediente para a camada de liberação rápida a uma primeira etapa de compressão de comprimido, depositando os ingredientes para a
25 camada de liberação controlada nele, e submetendo a mistura resultante a uma segunda etapa de compressão de comprimido. O processo de compressão de comprimido da camada de liberação controlada nem sempre tem que ser realizada após a fa-

bricação de comprimido da camada de liberação rápida. A compressão de comprimido da camada de liberação controlada pode ser realizada primeiro, e então os grânulos da camada de liberação rápida são adicionados a isto, seguido de compressão de comprimido. Também a camada de liberação rápida e a camada de liberação controlada podem ser consecutivamente ou inversamente carregadas, que são comprimidas em um comprimido em uma etapa.

O comprimido de multi-camada da presente invenção também pode ser preparado como um comprimido de tri-camada que consiste nas camadas de liberação rápida e liberação controlada.

Quando o comprimido que consiste na camada de liberação rápida e na camada de liberação controlada que compreende o mesmo ingrediente ativo de acordo com a presente invenção é submetido aos testes de liberação *in vitro* de acordo com um o método de pá a 100 rpm (Korea pharmacopoeia 8^a ed. *in vitro* dissolution tests 2nd method) usando 900 mL de fluido gástrico artificial (Korea pharmacopoeia 8^a ed., the 2^a solution for the desintegrating-test), 85% ou mais do ingrediente ativo da camada de liberação rápida preferivelmente é liberado dentro de cerca de 1 hora após iniciar o teste, ao mesmo tempo em que o ingrediente ativo da camada de liberação controlada é liberado consecutivamente, preferivelmente em quantidades que correspondem de 1 a 30% em cerca de 1 hora, 30 a 70% em cerca de 5 horas, e 85% ou mais em 12 horas após iniciar o teste.

A duração do tempo de liberação do ingrediente a-

tivo da camada de liberação controlada ou do comprimido de liberação controlada pode ser prolongada controlando o tipo e quantidade de excipiente usado na camada de liberação controlada. Quando os testes de dissolução *in vitro* foram con-

5 duzidos de acordo com o método anterior, o ingrediente ativo da camada de liberação rápida no comprimido de multi-camada — é liberado, preferivelmente em quantidades que correspondem de 1 a 30% em 1 hora, 30 a 70% em 6 horas, 60 a 90% em 12 horas, 80% ou mais em 24 horas após o início do teste.

10 O ingrediente ativo de liberação rápida permite a concentração de fármaco de plasma para prontamente alcançar o nível de tratamento efetivo ao mesmo tempo em que o ingrediente ativo de liberação lenta pode manter a concentração de fármaco de plasma efetiva durante o tempo pretendido.

15 Deste modo, o comprimido farmacêuticamente útil de acordo com a presente invenção é facilmente preparado sem ser impedido por tais problemas como descabeçamento e aderência durante o curso da fabricação de comprimido por compressão, que pode ser efetivamente implementado em um processo indus-

20 trial de grande escala.

Os seguintes Exemplos são pretendidos também ilustrar a presente invenção sem limitar seu escopo.

Exemplos

<Preparação de dispersão sólida fundida >

25 Exemplo 1

300 g de dexibuprofeno foram adicionados a um misturador universal (VERSATILE MIXER (250DM-rrs), DALTON), pré-aquecidos a 60°C e foram permitidos derreter, seguido

por mistura homogeneamente. 60 g de ácido silícico anidro leve tendo uma área de superfície específica de $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$, foram adicionados lentamente a isto, e a mistura foi agitada durante 45 minutos para obter uma dispersão homogênea (veja Tabela 1). A dispersão resultante foi esfriada à temperatura ambiente ao mesmo tempo em que agitando para obter uma aglomeração de dispersão de dexibuprofen sólida. A aglomeração resultante foi esfriada à temperatura ambiente por jateamento frio (30°C) durante cerca de 2 horas, e o produto resultante foi então moído com um moedor de alta velocidade. Os grânulos resultantes foram filtrados por malha No. 20 ($850\mu\text{m}$) para obter uma dispersão sólida fundida.

Exemplo 2

Uma dispersão sólida fundida foi preparada repetindo o procedimento do Exemplo 1 com exceção de usar 110 g de ácido silícico anidro leve tendo uma área de superfície específica de $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$.

Exemplo 3

Uma dispersão sólida fundida foi preparada repetindo o procedimento do Exemplo 1 com exceção de usar 110 g de ácido silícico anidro leve tendo uma área de superfície específica de $300 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$.

Exemplo 4

Uma dispersão sólida fundida foi preparada repetindo o procedimento do Exemplo 1 com a exceção que foi adicionado 300 g de dexibuprofeno e 50 g de xilitol ao misturador Universal pré-aquecido a 95°C e fundidos. 60 g de ácido silícico anidro leve tendo uma área de superfície específica

de $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$ foram adicionados lentamente a isto e a mistura foi agitada durante 45 minutos para obter uma dispersão homogênea.

Exemplo 5

- 5 Uma dispersão sólida fundida foi preparada repetindo o procedimento do Exemplo 4 com a exceção de usar 20 g de hidroxipropil metil celulose em vez de 50 g de xilitol.

Tabela 1

Ingredientes	Exemplo 1 (g)	Exemplo 2 (g)	Exemplo 3 (g)	Exemplo 4 (g)	Exemplo 5 (g)
Dexibuprofeno	300	300	300	300	300
Ácido silícico anidro leve ($200 + 25 \text{ m}^2/\text{g}$)	60	110	-	60	60
Ácido silícico anidro leve ($200 + 25 \text{ m}^2/\text{g}$)	-	-	110	-	-
Xilitol	-	-	-	50	-
Hidroxipropil metil celulose	-	-	-	-	20
Total	360	410	410	410	380

<Preparação de comprimido de liberação rápida >

10

Exemplo 6

De acordo com os componentes listados na Tabela 2, 205 mg da dispersão sólida fundida obtida no Exemplo 3 (quantidade de dexibuprofeno: 150 mg por comprimido), 10 mg de lactose, 49,7 mg de celulose microcristalina, 3,8 mg de

carboximetil celulose de sódio reticulada, e 5,1 mg de ácido silícico anidro leve como um excipiente farmacêuticamente aceitável foram misturados juntos durante 60 minutos e 11,4 mg de talco como um lubrificante foi adicionado a isto. A 5 mistura resultante foi agitada durante 5 minutos e comprimida a uma dureza de cerca de 8 a 12 kp para obter um comprimido de liberação rápida retangular.

Exemplos 7 a 10

As dispersões sólidas fundidas foram preparadas 10 repetindo o procedimento do Exemplo 6 usando o componente listado na Tabela 2.

Tabela 2

Ingrediente		Exem- plo 6 (mg)	Exem- plo 7 (mg)	Exem- plo 8 (mg)	Exem- plo 9 (mg)	Exem- plo 10 (mg)
Dispersão sólida fun- dida (quan- tidade de dexibupro- feno)	Exemplo 2	-	205,0 (150)	136,7 (100)	-	-
	Exemplo 3	205,0 (150)	-	-	-	-
	Exemplo 4	-	-	-	683,3 (500)	-
	Exemplo 5	-	-	-	-	380 (300)
Excipiente	Lactose	10	-	6,7	33,4	-
	Ludi press® (BASF)	-	-	-	-	95,0
	Celulose	49,7	-	33,1	165,8	-

	Microcristalina					
	Hidroxiopropil Celulose	-	3,8	-	-	-
	Micro Shellac® 100 (MEGLE)	-	132	-	-	-
	Carboximetil Celulose de sódio reticulado	3,8	36,2	2,5	12,5	20
	Ácido silícico anidro leve	5,1	-	3,4	-	-
Lubrificante	Estearato de Magnésio	-	3,6	-	5,8	5
	Talco	11,4	-	7,6	24,2	-
Total		285	380,6	190	925	500

Exemplo de Teste 1: Teste de dissolução *in vitro* de comprimido de liberação rápida

Os comprimidos de liberação rápida preparados nos Exemplos 6 a 10 foram cada submetido a um teste de dissolução *in vitro* com base na Administração de Fármaco e Comida

da Coréia (KFDA) e Normas de Liberação no fármaco para administração oral, e o padrão de liberação foi analisado sob as seguintes condições.

<Método de teste de dissolução>

5 Amostras: Comprimidos de liberação rápida preparados nos Exemplos 6 a 10

Solução de Teste: O 2º método de teste de desintegração descrito em Korea pharmacopoeia, fluido gástrico artificial de pH 6,8, 900 mL, $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

10 Método de dissolução: O método de teste de dissolução descrito em Korea pharmacopoeia (o método de pá), velocidade de rotação: 50 rpm

Tabela 3

Tempo de Dissolução (min.)	Taxa de Dissolução (%)				
	Exemplo 6	Exemplo 7	Exemplo 8	Exemplo 9	Exemplo 10
5	53,5 $\pm$ 4,0	62,8 $\pm$ 2,9	60,5 $\pm$ 1,5	59,0 $\pm$ 8,1	66,7 $\pm$ 2,6
10	69,9 $\pm$ 5,5	85,9 $\pm$ 1,3	80,6 $\pm$ 3,7	76,8 $\pm$ 1,7	89,1 $\pm$ 2,7
15	79,1 $\pm$ 4,8	93,7 $\pm$ 0,6	93,5 $\pm$ 2,1	91,6 $\pm$ 0,5	94,9 $\pm$ 1,1
30	94,7 $\pm$ 2,1	96,2 $\pm$ 0,6	98,5 $\pm$ 1,0	95,6 $\pm$ 4,9	95,6 $\pm$ 1,9

45	100,0 ± 0,3	98,9 ± 0,1	99,8 ± 1,0	100,8 ± 1,4	96,6 ± 2,2
60	101,1 ± 0,7	98,8 ± 0,1	100,5 ± 0,5	101,2 ± 2,4	97,6 ± 1,4

Como pode ser visto a partir da Tabela 3 e Fig. 1, cada um dos comprimidos de liberação rápida preparado nos Exemplos 6 a 10 mostraram um padrão de liberação rápida de fármaco (85% ou mais em 30 minutos após iniciar a liberação da droga), e deste modo o comprimido de liberação rápida inventivo que compreende a dispersão sólida fundida inventiva como um ingrediente ativo fornece efeitos terapêuticos rápidos.

Exemplo 11: Preparação de comprimido de liberação controlada

Um comprimido de liberação controlada foi preparado repetindo o procedimento do Exemplo 6 exceto que a dispersão sólida fundida, o agente de controle de liberação, e o lubrificante listado na Tabela 4 foram usados.

Tabela 4

Ingredientes		Exemplo 11
Dispersão Sólida Fundida (quantidade de dexibuprofeno)	Exemplo 5	231,8 (183,0 mg)
Agente de Controle de Liberação	Hidroxipropil metil celulose 2208, 4000SR	35,0
	Fosfato de Cálcio dibásico	74,2

	Goma Xantana	28,0
	Goma de semente de al-farrobeira	7,0
	Micro Shellac® 100	30,0
	Ácido silicílico anidro leve	24,0
Lubrificante	Estearato de Magnésio	4,8
Total		434,8

Exemplo de Teste 2: Teste de dissolução *in vitro* de comprimido de liberação controlada

O comprimido de liberação controlada preparado no Exemplo 11 foi submetido ao teste de dissolução *in vitro* sob as seguintes condições, e os resultados são mostrados na Tabela 5 e Fig. 2.

<Método de teste de dissolução>

Amostra: Comprimido de liberação controlada no Exemplo 11

Solução de Teste: O 2º método do teste de desintegração descrito na Korea pharmacopoeia, fluido gástrico artificial de pH 6,8, 900 mL, $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Método de dissolução: O método de teste de dissolução descrito em Korea pharmacopoeia (o método de pá), velocidade de rotação: 100 rpm.

Tabela 5

Tempo de Dissolução (hr)	Taxa de dissolução (%)
0,5	9,2 + 1,2

1	16,5	±
	1,1	
2	28,0	±
	1,1	
4	44,3	±
	0,7	
6	59,6	±
	1,1	
8	72,0	±
	0,8	
10	82,6	±
	2,4	
12	93,9	±
	2,6	

Como pode ser visto na Tabela 5 e Fig. 2, o comprimido de liberação controlada preparado no Exemplo 11 liberou lentamente o ingrediente ativo da porção de liberação controlada durante um período de 12 horas.

5 Exemplos 12 e 13: Preparação de comprimidos de bi-camada que consistem em camadas de liberação rápida e liberação controlada (1).

Os componentes listados na Tabela 6 foram misturados juntos e a mistura foi submetida a uma primeira etapa de compressão de comprimido a uma dureza de cerca de 2 a 3 kp, e então, a camada de liberação controlada foi depositada nisso e o material resultante foi submetido a uma segunda etapa de compressão de comprimido a uma dureza de cerca de 8 a 12 kp para obter comprimidos de bi-camada.

Tabela 6

Ingredientes			Exemplo 12 (mg)	Exemplo 13 (mg)
Camada de Liberação Rápida	Mistura Resultante do Exemplo 7 (dexibuprefeno: 150,0 mg)		365,6	-
	Mistura Resultante do Exemplo 8 (dexibuprefeno: 100,0 mg)		-	190,0
Camada de Liberação Controlada	Dispersão sólida fundida (quantidade de dexibuprefeno)	Exemplo 2	478,3 (350,0 mg)	239,2 (175,0 mg)
	Agente de Controle de Liberação	Óxido de polietileno (Peso molecular 5.000.000)	23,3	37,5
		Fosfato de cálcio dibásico	76,1	36,2
		Hidroxipropil Celulose	9,0	5,5
	Lubrificante	Estearato de magnésio	9,0	-
		Talco	-	13,3
Total			961,3	521,7

Exemplo de Teste 3: Teste de dissolução *in vitro*
do comprimido de bi-camada (1)

Os testes de dissolução *in vitro* foram conduzidos usando os comprimidos de bi-camada preparados nos Exemplos 5 12 e 13 sob as seguintes condições, e os resultados são mostrados na Tabela 7 e Fig. 2.

<Método de Teste de Dissolução>

Amostras: Comprimidos de bi-camada preparados nos Exemplos 12 e 13

10 Solução de Teste: 2º Método do teste de desintegração descrito em Korea pharmacopoeia, fluido gástrico artificial de pH 6,8, 900 mL, $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Método de dissolução: O método de teste de dissolução descrito em Korea pharmacopoeia (o método de pá), velocidade de rotação: 100 rpm.

Tabela 7:

Tempo de Dissolução (hr)	Taxa de Dissolução (%)	
	Exemplo 12	Exemplo 13
0,5	28,6 $\pm$ 1,5	36,5 $\pm$ 2,8
1	35,7 $\pm$ 1,1	43,1 $\pm$ 2,4
2	40,5 $\pm$ 1,0	50,1 $\pm$ 2,2
4	53,0 $\pm$	61,7 $\pm$

	0,2	2,2
6	66,1 $\pm$ 1,7	73,4 $\pm$ 2,0
8	78,2 $\pm$ 2,6	83,7 $\pm$ 0,9
10	87,1 $\pm$ 2,8	91,8 $\pm$ 1,1
12	93,4 $\pm$ 2,4	99,1 $\pm$ 0,2

Como pode ser visto na Tabela 7 e Fig. 2, cada dos comprimidos de bicamada preparados nos Exemplos 12 e 13 mostrou que todo ingrediente ativo da porção de liberação rápida foi liberado, independente da quantidade do ingrediente ativo, e consequentemente, o ingrediente ativo da porção de liberação controlada foi lentamente liberado durante um período de 12 horas.

Exemplo de Teste 4: Teste de dissolução *in vitro* de comprimido de bi-camada (1) como função do número de rotação

Um teste de dissolução *in vitro* foi conduzido usando o comprimido de bi-camada preparado no Exemplo 12 sob as seguintes condições, e os resultados são mostrados na Tabela 8 e Fig. 3.

<Método de Teste de Dissolução>

Amostras: Comprimido de bi-camada preparado no Exemplo 12

Solução de Teste: 2º Método do teste de desintegração descrito em Korea pharmacopoeia, fluido gástrico artifi-

cial de pH 6,8, 900 mL, $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Método de dissolução: O método de teste de dissolução descrito em Korea pharmacopoeia (o método de pá), velocidade de rotação: 50, 100 e 150 rpm.

5

Tabela 8:

Tempo de Dissolução (hr)	Taxa de Dissolução (%)		
Revolução por minuto	50 rpm	100 rpm	150 rpm
0,5	23,4 $\pm$ 0,9	28,6 $\pm$ 1,5	30,6 $\pm$ 0,3
1	28,8 $\pm$ 0,9	35,7 $\pm$ 1,1	36,2 $\pm$ 0,9
2	35,6 $\pm$ 0,2	40,5 $\pm$ 1,0	43,1 $\pm$ 2,0
4	44,9 $\pm$ 1,0	53,0 $\pm$ 0,2	54,0 $\pm$ 0,4
6	54,9 $\pm$ 2,3	66,1 $\pm$ 1,7	67,4 $\pm$ 0,3
8	62,4 $\pm$ 2,6	78,2 $\pm$ 2,6	80,2 $\pm$ 0,3
10	69,0 $\pm$ 2,7	87,1 $\pm$ 2,8	89,6 $\pm$ 0,2
12	74,4 $\pm$ 3,4	93,4 $\pm$ 2,4	97,5 $\pm$ 0,3

Como pode ser visto a partir da Tabela 8 e Fig. 3, o comprimido rapidamente liberou a droga durante o inicial de 1 hora para fornecer efeitos terapêuticos imediatos, in-

dependente da velocidade de rotação, e conseqüentemente o comprimido exibiu um padrão de liberação estável do fármaco, adequado para manter os efeitos terapêuticos contínuos.

Exemplos 14 a 16: Preparação do comprimido de bi-
5 camada (2)

Os componentes da liberação controlada listados na Tabela 9 foram submetidos a uma primeira etapa de compressão do comprimido a uma dureza de cerca de 2 a 3 kp, e em seguida, a camada de liberação rápida foi depositada nele, e o
10 material resultante foi submetido a uma segunda etapa de compressão de comprimido a uma dureza de cerca de 8 a 12 kp para obter comprimidos de bi-camada.

Tabela 9

			Exemplo 14 (mg)	Exemplo 15 (mg)	Exem- plo 16 (mg)
Camada de Liberação Rápida	Mistura Resultante do Exem- plo 8 (dexibuprefeno: 100,0 mg)		190,0	190,0	190,0
Camada de Liberação Controlada	Dispersão sólida fun- dida (quan- tidade de dexibuprefe- no)	Exemplo 2 (175,0 mg)		478,3 (350,0 mg)	239,2 (175,0 mg)
		Óxido de po- lietileno		23,3	37,5

	Agente de Controle de Liberação	(Peso mole- cular 5.000.000)			
		Goma Xantana	-	-	11,0
		Goma de Se- mente de al- farrobeira	-	-	3,5
		Fosfato de cálcio dibá- sico	36,2	36,2	36,2
	Lubrificante	Hidroxipro- pil Celulose	5,5	5,5	5,5
		Talco	13,3	13,3	13,3
Total			536,2	557,7	536,2

Exemplo de Teste 5: Teste de dissolução *in vitro* de comprimido de bicamada (2)

Os testes de dissolução *in vitro* foram conduzidos usando os comprimidos de bicamada preparados nos Exemplos 14 a 16 sob as seguintes condições, e os resultados são mostrados na Tabela 10 e Fig. 4.

<Método de Teste de Dissolução>

Amostras: Comprimidos de bi-camada preparados nos Exemplos 14 e 16

10 Solução de Teste: 2º Método do teste de desintegração descrito em Korea pharmacopoeia, fluido gástrico artificial de pH 6,8, 900 mL, $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Método de dissolução: O método de teste de dissolução descrito em Korea pharmacopoeia (o método de pá), ve-

locidade de rotação: 100 rpm.

Tabela 10

Tempo de Dissolução (min.)	Taxa de Dissolução (%)		
	Exemplo 14	Exemplo 15	Exemplo 16
0,5	41,5 + 1,6	39,9 + 0,4	39,0 + 0,4
1	44,8 + 1,8	42,7 + 0,6	42,1 + 0,6
2	50,4 + 1,9	46,6 + 0,1	46,6 + 0,7
4	62,6 + 3,2	55,3 + 1,1	54,8 + 0,6
6	75,7 + 5,6	65,4 + 2,8	62,5 + 0,7
8	87,2 + 7,1	73,1 + 3,7	68,5 + 0,5
10	96,5 + 5,1	80,6 + 4,0	74,0 + 0,1
12	100,2 ± 2,6	87,0 ± 3,6	80,5 ± 1,8
14	100,7 ± 2,1	92,5 ± 2,8	85,3 ± 1,9
16	100,9 ± 2,2	96,3 ± 2,0	89,7 ± 1,2
18	100,7 ± 2,0	98,6 ± 1,3	92,4 ± 0,8
20	100,5 ± 1,0	99,5 ± 0,5	95,0 ± 0,5
22	100,5 ± 1,9	99,9 ± 1,1	96,8 ± 1,2
24	100,6 ± 1,5	100,5 ± 0,9	97,5 ± 0,9

Como pode ser visto a partir da Tabela 10 e Fig.

4, todo o ingrediente ativo da camada de liberação rápida foi liberado em 1 hora, independente da quantidade do ingrediente ativo, e consequentemente, o comprimido liberou o ingrediente ativo continuamente durante 12 a 24 horas.

5 Exemplo de Teste 6: Teste de dissolução *in vitro* do comprimido de bi-camada (2) como função do número de rotação.

10 O teste de dissolução *in vitro* foi conduzido usando o comprimido de bi-camada preparado no Exemplo 6 sob as seguintes condições, e os resultados são mostrados na Tabela 11 e Fig. 5.

<Método de Teste de Dissolução>

Amostras: Comprimido de bi-camada preparado no Exemplo 16

15 Solução de Teste: 2º Método do teste de desintegração descrito em Korea pharmacopoeia, fluido gástrico artificial de pH 6,8, 900 mL, $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

20 Método de dissolução: O método de teste de dissolução descrito em Korea pharmacopoeia (o método de pá), velocidade de rotação: 50, 100 e 150 rpm.

Tabela 11

Tempo de Dissolução (hr)	Taxa de Dissolução (%)		
	50 rpm	100 rpm	150 rpm
0,5	32,9 $\pm$ 0,3	39,0 $\pm$ 0,4	41,6 $\pm$ 0,2
1	38,1 $\pm$	42,1 $\pm$ 0,6	43,5 $\pm$ 0,5

	1,4		
2	43,4 ± 2,2	46,6 ± 0,7	48,5 ± 0,4
4	49,5 ± 2,7	54,8 ± 0,6	57,9 ± 1,9
6	54,5 ± 2,6	62,5 ± 0,7	66,7 ± 2,7
8	58,8 ± 2,8	68,5 ± 0,5	75,3 ± 3,8
10	62,7 ± 2,8	74,0 ± 0,1	82,4 ± 3,9
12	66,1 ± 2,8	80,5 ± 1,8	87,7 ± 4,1
14	69,6 ± 2,9	85,3 ± 1,9	93,0 ± 3,2
16	72,8 ± 2,9	89,7 ± 1,2	95,7 ± 2,4
18	75,6 ± 2,7	92,4 ± 0,8	97,3 ± 2,1
20	77,6 ± 1,5	95,0 ± 0,5	98,9 ± 1,1
22	79,2 ± 2,1	96,8 ± 1,2	99,2 ± 1,5
24	81,1 ± 0,9	97,5 ± 0,9	99,8 ± 0,5

Como pode ser visto a partir da Tabela 11 e Fig. 5, o comprimido rapidamente liberou o fármaco no inicial de 1 hora para fornecer efeitos terapêuticos rápidos, seguido

por um padrão de liberação estável das drogas adequado para continuamente manter o efeito terapêutico.

Consequentemente, como mostrado a partir do resultado do teste de dissolução, o ingrediente ativo da porção
5 de liberação rápida foi rapidamente liberado no inicial de uma hora para alcançar a concentração de sangue efetiva desta, exercendo efeitos terapêuticos rápidos. O ingrediente ativo da porção de liberação controlada foi lentamente liberado durante um período de 12 a 24 horas, desse modo mantendo
10 uma concentração efetiva do fármaco no sangue em um nível constante durante o tempo pretendido.

Ao mesmo tempo em que as modalidades da invenção objetivo foram descritas e ilustradas, é obvio que várias alterações e modificações podem ser feitas aqui sem afastar-se do espírito da presente invenção que seria limitada so-
15 mente pelo escopo das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Dispersão sólida fundida, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um ingrediente ativo selecionado do grupo que consiste em ibuprofeno, dexibuprofeno (S(+)-
5 ibuprofeno) e uma mistura destes, e um absorvente farmacêuticamente aceitável que tem uma área de superfície específica que varia de 20 a 400 m²/g, dito absorvente sendo selecionado do grupo que consiste em ácido silícico anidro leve, hidrotalcita, hidróxido de alumínio, silicato de alumínio,
10 metassilicato de alumínio e magnésio, bentonita, lactose, dextrina, celulose microcristalina, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, etil celulose, metil celulose, polietileno glicol e uma mistura destes.

15 2. Dispersão sólida fundida, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o ingrediente ativo e o absorvente farmacêuticamente aceitável em uma relação de peso que varia de 1: 0,01 a 1: 3.

20 3. Dispersão sólida fundida, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que adicionalmente compreende um auxiliar na fabricação de comprimido selecionado do grupo que consiste em um poliálcool, um polímero solúvel em água, uma base oleosa e uma mistura destes.

25 4. Dispersão sólida fundida, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o ingrediente ativo e o auxiliar na fabricação de comprimido em uma relação de peso que varia de 1:0 a 1:2.

5. Dispersão sólida fundida, de acordo com a rei-

vindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o poliálcool é selecionado do grupo que consiste em xilitol, sorbitol, manitol e uma mistura destes.

5 6. Dispersão sólida fundida, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o polímero solúvel em água é selecionado do grupo que consiste em hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, polivinilpirrolidona, polietileno glicol, óxido de polietileno, álcool de polivinila e uma mistura destes.

10 7. Dispersão sólida fundida, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a base oleosa é selecionada do grupo que consiste em éster de ácido graxo de sacarose, behenato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, monooleato de glicerila, monoestearato de glicerila e
15 uma mistura destes.

 8. Comprimido para administração oral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a dispersão sólida fundida conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

20 9. Comprimido para administração oral, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um comprimido de liberação controlada que compreende a dispersão sólida fundida e um agente de controle de liberação para a liberação lenta do ingrediente ativo.

25 10. Comprimido para administração oral, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável.

11. Comprimido para administração oral, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a dispersão sólida fundida, o agente de controle de liberação e o excipiente farmacêuticamente aceitável em uma
5 relação de peso que varia de 1:0,01 ~3:0~3.

12. Comprimido para administração oral, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é um comprimido de multicamadas que consiste em uma camada de liberação rápida que compreende a dispersão sólida fundida e o
10 excipiente farmacêuticamente aceitável e uma camada de liberação controlada que compreende a dispersão sólida fundida e um agente de controle de liberação.

13. Comprimido para administração oral, de acordo com as reivindicações 9 ou 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de
15 que o agente de controle de liberação é selecionado do grupo que consiste em óxido de polietileno que tem um peso molecular que varia de 10.000 a 9.000.000, hidroxipropil metil celulose que tem um peso molecular que varia de 1.000 a 4.000.000, hidroxipropil celulose, polímero de carboxivinila,
20 la, álcool de polivinila, goma xantanaa, goma guar, goma de semente de alfarrobeira, carboximetil celulose e seus derivados, metil celulose e seus derivados, e copolímero de povidona-polivinilacetato tendo um peso molecular que varia de 2.000 a 2.000.000.

25 14. Comprimido para administração oral, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a camada de liberação controlada adicionalmente compreende um excipiente farmacêuticamente aceitável.

15. Comprimido para administração oral, de acordo com quaisquer das reivindicações 10, 12 e 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o excipiente farmacêuticamente aceitável é selecionado do grupo que consiste em uma polivinilpirrolidona reticulada, uma carboximetil celulose de sódio reticulada, carboximetil amido, copolímero de metacrilato de cálcio-divinilbenzeno, álcool de polivinila, lactose, celulose microcristalina e derivado de celulose, amido e seus derivados, ciclodextrina e derivado de dextrina, amido pré-gelatinizado e seus derivados, sílica coloidal, estearato de magnésio, monoestearato de glicerila, fumarato de estearila e sódio, e óleo de rícino hidrogenado.

16. Comprimido para administração oral, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a camada de liberação rápida compreende a dispersão sólida fundida e o excipiente farmacêuticamente aceitável em uma relação de peso que varia de 1:0,05 a 1:3.

17. Comprimido para administração oral, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a camada de liberação controlada compreende a dispersão sólida fundida, o agente de controle de liberação e o excipiente farmacêuticamente aceitável em uma relação de peso que varia de 1:0,01 ~ 3:0~3.

18. Processo para preparar o comprimido para administração oral, conforme definido na reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

(a) aquecer para fundir um ingrediente ativo tendo um ponto de fusão de 80°C ou inferior e adicionar um absor-

vente farmacêuticamente aceitável tendo uma área de superfície específica que varia de 20 a 400 m²/g para obter uma dispersão sólida fundida homogênea;

(b) esfriar, secar e pulverizar a dispersão sólida fundida obtida na etapa (a) para obter grânulos; e

(c) adicionar o agente de controle de liberação ou um excipiente farmacêuticamente aceitável aos grânulos obtidos na etapa (b) e comprimir a mistura resultante em um comprimido.

10 19. Processo, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que adicionalmente compreende a etapa de adicionar um auxiliar na fabricação de comprimido selecionado do grupo que consiste em um poliálcool, um polímero solúvel em água, uma base oleosa e uma mistura destes,
15 ao adicionar o absorvente farmacêuticamente aceitável na etapa (a).

FIG. 1

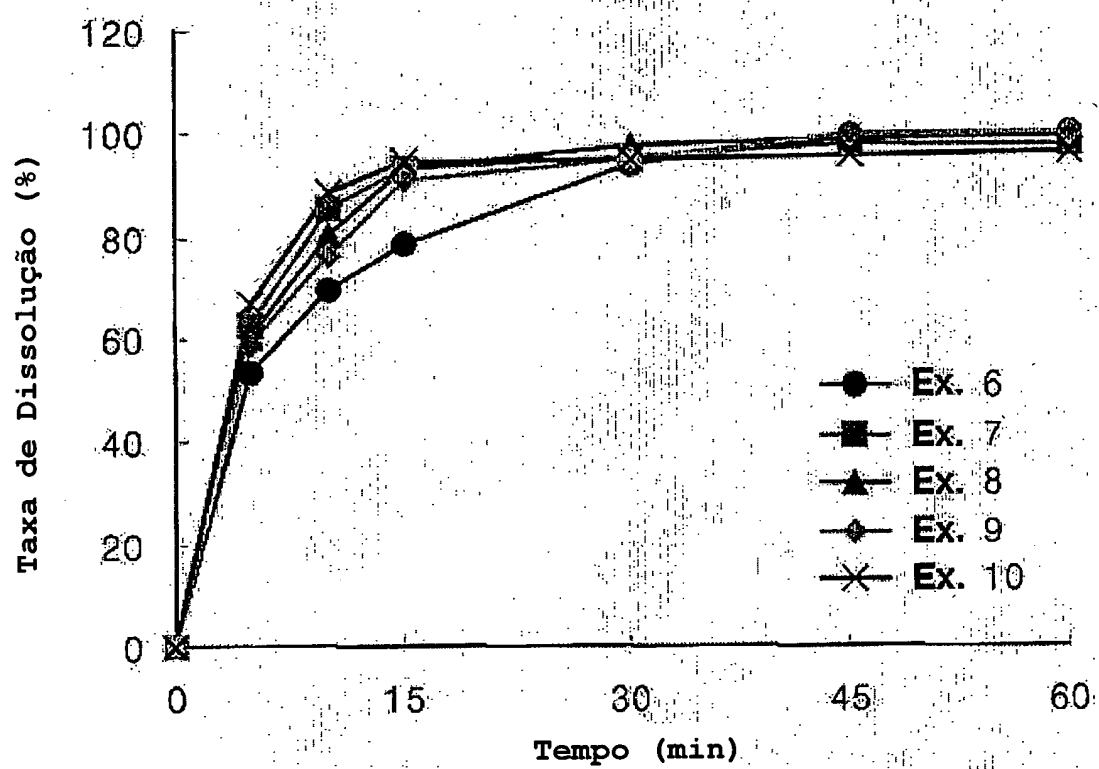


FIG. 2

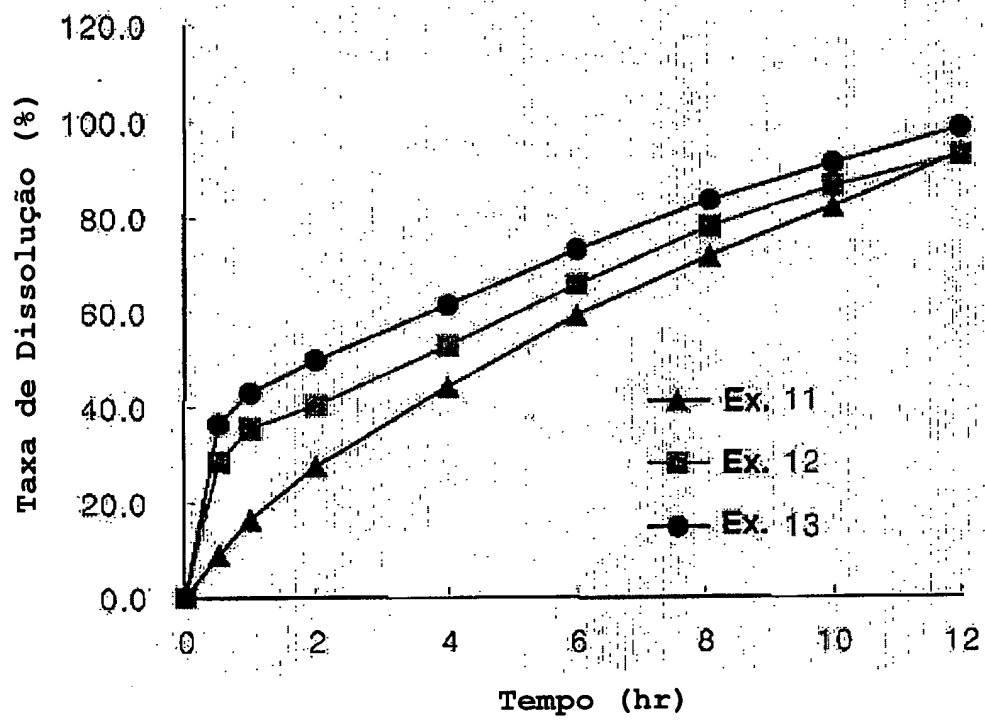


FIG. 3

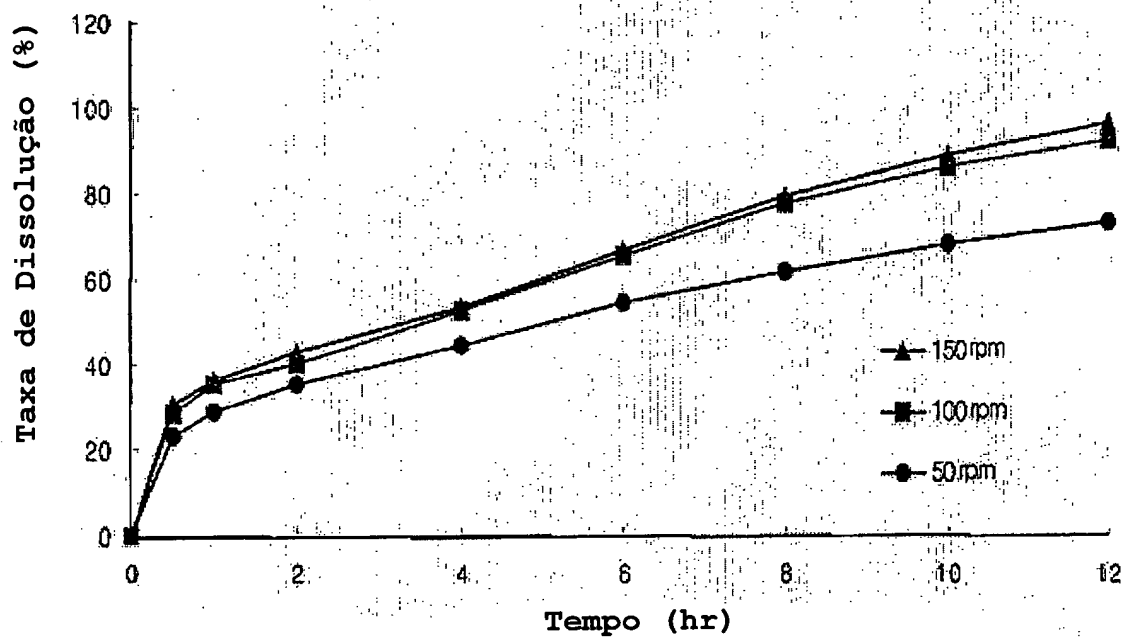


FIG. 4

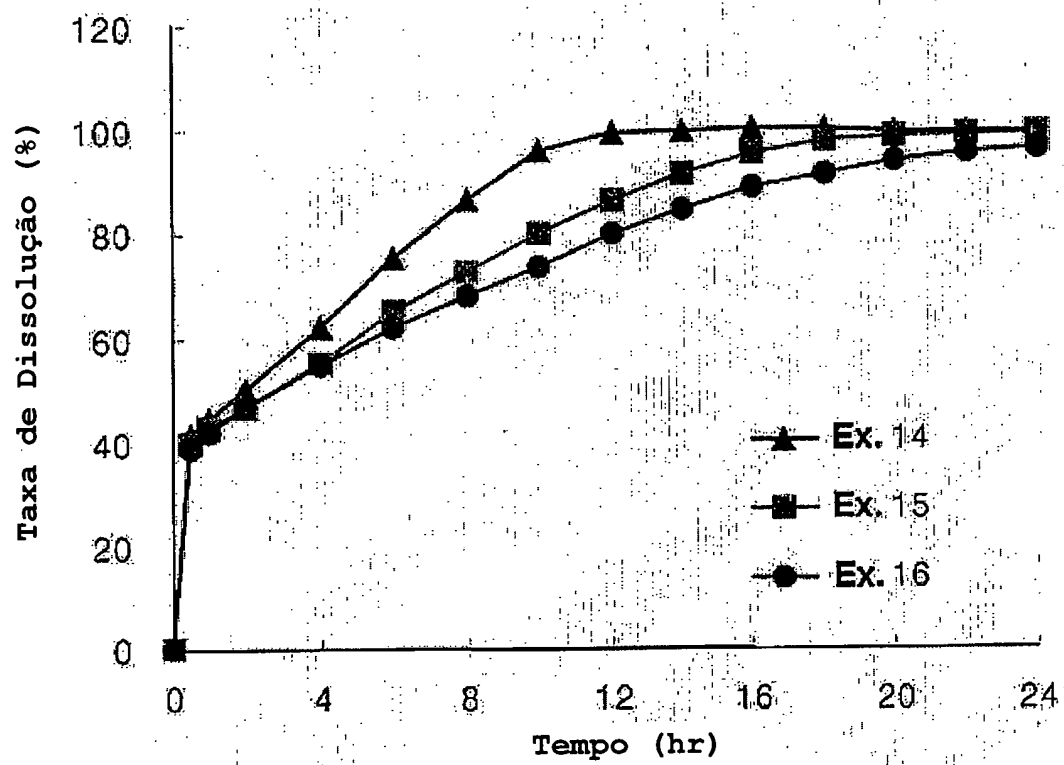
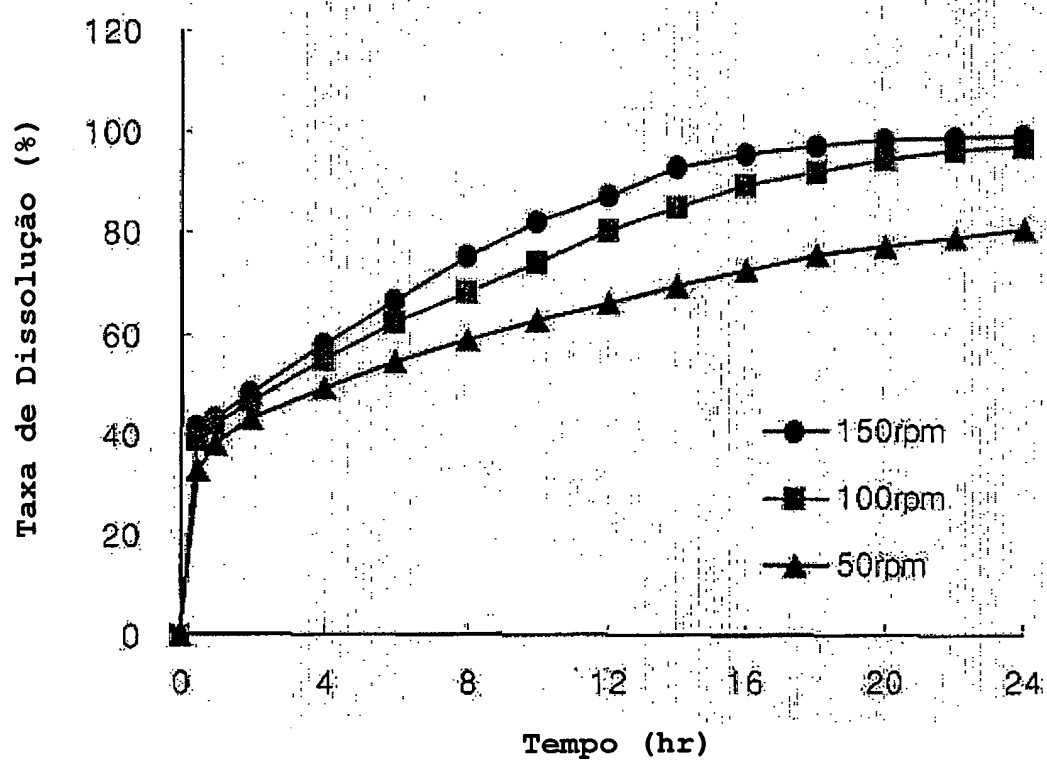


FIG. 5



RESUMO

"DISPERSÃO SÓLIDA COMPREENDENDO UM INGREDIENTE ATIVO TENDO UM PONTO DE FUSÃO BAIXO E COMPRIMIDO PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL COMPREENDENDO O MESMO"

Uma dispersão sólida fundida que compreende um ingrediente ativo que tem um ponto de fusão de 80°C ou inferior e um absorvente farmacêuticamente aceitável que tem uma área de superfície específica que varia de 20 a 400 m²/g, pode ser convenientemente comprimida em um comprimido sem gerar os problemas de descabeçamento e aderência, e um comprimido compreendendo a referida dispersão sólida fundida pode manter uma taxa de liberação uniforme durante um tempo prolongado quando oralmente administrado.