

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11) 99.719 C	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
Requerente (71): AKTIEBOLAGET ASTRA, sueca, industrial, com sede em S-151 85 Södertälje, Suécia			
Inventores (72): KJELL HJALMAR ANDERSSON, PER JOHAN GUNNAR LUNDBERG, LEIF ROGER SIMONSSON e KARIN HELENA JOHANSSON WINGSTRAND			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
07.12.1990	SE	9003902-5	
Epígrafe: (54)			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57)			
Descreve-se um processo para a preparação de composições farmacêuticas sólidas contendo um complexo de 4-[3-[etil-[3-(propil-sulfinil)-propil]-amino]-2-hidroxipropoxi]-benzonitrilo (almokalant) que consiste em: (a) fazer reagir o 4-[3-[etil-[3-(propil-sulfinil)-propil]-amino]-2-hidroxipropoxi]-benzonitrilo (almokalant) com ácido poliestireno-sulfônico para se obter um complexo; (b) misturar o complexo obtido com excipientes aceitáveis em farmácia e converter a mistura resultante em uma forma de dosagem galênica sólida utilizando uma técnica convencional.			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS

4.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
SÓLIDAS CONTENDO 4-[3-[ETIL-[3-(PROPILO-SULFINIL)-
-PROPILO]-AMINO]-2-HIDROXIPROPOXI]-BENZONITRILIO
(ALMOKALANT) "

Campo da Invenção

A presente invenção diz respeito a formas de dosagens sólidas do composto anti-arrítmico almokalant (p-INN) apresentadas como comprimidos de libertação imediata (LI) e comprimidos de libertação prolongada (LP), bem como a processos para a sua preparação.

Especificamente, a presente invenção diz respeito à utilização de um complexo de sulfonato de poliestireno de almokalant sob formas de dosagem sólidas.

Antecedentes da Invenção

Não têm sido referidas formas de dosagem sólidas contendo um complexo de sulfonato de poliestireno. Um complexo deste tipo aparece descrito no pedido de patente de invenção europeia 90850242.0 (nossa referência H 1020-1), o qual não pode ser consultado durante o período de depósito do pedido de invenção básico na Suécia, mas sê-lo-á brevemente depois do citado período.

A base livre do 4-[3-[etil-[3-(propilsulfinil)-propil]-amino]-2-hidroxi-propoxil]-benzonitrilo, almokalant (p-INN), é uma substância viscosa e pegajosa, difícil de manusear quando utilizada na preparação de formas de dosagem sólidas. Possui uma tendên

4.

cia acentuada para originar produtos de degradação odoríferos com um cheiro repelente semelhante a cebolas envelhecidas.

Para preparar uma forma de dosagem sólida contendo almokalant experimentaram-se diferentes métodos. Os métodos normalmente utilizados apresentaram as seguintes desvantagens.

Devido à instabilidade da base e à sua tendência para piorar as propriedades de aglutinação dos comprimidos, as formas de dosagem sólidas contendo a base livre são difíceis de preparar. Consultar à frente o exemplo de referência III.

Os comprimidos preparados mediante uma técnica convencional, com almokalant dissolvido em uma solução de granulação ácida, apresentam estabilidade inferior e desenvolvem um cheiro repelente semelhante ao de cebolas. Consultar à frente os exemplos de referência I e III.

A utilização de complexos de substâncias medicamentosas com resinas permutadoras de iões na preparação de composições farmacêuticas já se encontra descrita. Um método para obter uma suspensão de libertação controlada contendo codeína encontra-se descrito por Asmel L. P. et al. em "Unique Oral Controlled Release Systems": In-Vivo Drug Release Pattern p. 83-93 onde um complexo formado entre codeína e uma resina permutadora de iões é revestido com uma membrana de difusão e transformado seguidamente em uma suspensão. Adicionalmente, Pennwalt Corporation tem publicado uma série de patentes descrevendo a utilização de resinas permutadoras de iões com substâncias activas sob o ponto de vista farmacológico nelas absorvidas com o fim de se prepararem composições farmacêuticas de libertação controlada

4.

que se utilizam tal e qual ou ainda revestidas com membranas de difusão (patente de invenção norte-americana Nº -4221778 e patentes de invenção europeias Nºs 0171528 e 0254811). Outras utilizações em tecnologia farmacêutica de complexos de resinas permutadoras de iões com substâncias medicamentosas encontram-se resumidas, por exemplo, em Raghunathan et al., "J. Pharm. Sci.", 70(4) ; 1981; p. 379-384.

Descrição da Invenção

O objectivo da presente invenção consiste em fornecer formas de dosagem sólidas do anti-arrítmico almokalant, apresentadas sob a forma de comprimidos de LI e comprimidas de LP com estabilidade melhorada e odor mínimo. Os comprimidos de libertação prolongada podem apresentar-se sob um grande número de fórmulas como, por exemplo, comprimidos com matriz de gel hidrofílico, comprimidos matriz, composições farmacêuticas controladas mediante difusão por membrana, formas de dosagem controladas por pressão osmótica, etc.

Como a utilização de substâncias sólidas na preparação de comprimidos é, na generalidade, vantajosa e facilita a produção, investigaram-se diferentes modos de preparar formas de dosagem sólidas.

Como tinha sido referido que o composto almokalan, tal e qual, apresenta excelente estabilidade em soluções ácidas, o que permite a sua autoclavação sem degradação apreciável experimentou-se a adição de compostos ácidos.

Embora a ligação do complexo a resinas permutadoras de iões de agentes activos sob o ponto de vista farmacológico,

4.

viscosos e instáveis, para formar um complexo sólido estável apropriado para utilizar na preparação de composições farmacêuticas não tenha sido previamente descrita, foi experimentada com almokalant.

Quer dizer, foi experimentada utilizando um complexo de sulfonatos de poliestireno de almokalant na preparação de formas de dosagem farmacêuticas. Inesperadamente observou-se que o complexo de sulfonato de poliestireno de almokalant (A-PSS) exibia uma estabilidade muito superior, um odor menos repelente e maior facilidade de manipulação na preparação de comprimidos.

Para formar comprimidos de libertação controlada é necessário misturar o complexo formado com, por exemplo, uma matriz hidrofílica. Como substância formadora de gel é especialmente preferível utilizar hidroxipropil-metilcelulose (HPMC). É ainda de maior preferência utilizar uma mistura de HPMC's contendo HPMC de peso molecular baixo e HPMC de peso molecular elevado.

A utilização de diferentes misturas de HPMC permite, de acordo com técnicas conhecidas ("Journal of Controlled release" ; 5, 1987 p. 159-172, diferentes taxas de libertação de almokalant como princípio activo.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Prepararam-se comprimidos de libertação imediata de almokalant misturando 90 partes de A-PSS, 85 partes de lactose, 91 partes de celulose microcristalina e 27 partes de

4.

polivinil-pirrolidona e granulando seguidamente a mistura com água pura.

Após secagem, fez-se passar o granulado por um moinho, misturou-se seguidamente com fumarato de estearilo e sódio e comprimiu-se.

Preparou-se uma preparação padrão dissolvendo a base livre em uma solução 2M de ácido clorídrico e utilizando esta solução para granular os excipientes.

	<u>Comp. de</u>	<u>Ex. I</u>
	A-PSS	de Ref.
	<u>Ex. 1</u>	
1. A-PSS correspondente a almokalan	50,0	-
Almokalant	-	50,0
2. Lactose em pó	84,5	-
Lactose anidra	-	106,8
Avicel [®] PH 101	91,3	114,0
Povidona [®] K-25	26,8	-
Polivinil-pirrolidona, reticulada	-	7,1
Aerosil [®]	-	3,6
3. Água pura	105	-
Ácido clorídrico 2M	-	71,2
(correspondente ácido clorídrico)	-	(5,2)
4. Fumarato de estearilo e sódio	5,8	-
Estearato de magnésio	-	2,9
Talco	-	11,5
Polivinil-pirrolidona reticulada	-	5,7

U.

Prepararam-se os comprimidos de A-PSS misturando, inicialmente, os componentes 1 e 2. Granulou-se a mistura com 3. Após secagem e passagem por um moinho misturaram-se os componentes 4, depois do que se procedeu à compressão utilizando uma Korsch Pharmapress 100.

Os comprimidos de referência (Ex. I de Ref.) prepararam-se a partir de uma solução de granulação de compostos 1 e 3. Misturaram-se os pós 2 e granularam-se seguidamente com a solução preparada. Após secagem e passagem através de um moinho, misturaram-se o lubrificante, o deslizante e o desagregante descritos em 4 e procedeu-se à compressão utilizando a mesma máquina.

	Comprim.	Ex. I
	de	de
	<u>A-PSS</u>	<u>Ref.</u>
Punções:	9 mm	10 mm
Peso dos comprimidos:	298 mg	307 mg
Dureza:	7,5 KP	6,7 KP
Desagregação:	1-2 min.	1-2 min.

Dados de estabilidade referentes a acondicionamento em recipientes de vidro. Degradação avaliada como a soma da área de produtos de degradação em um sistema de CLEP.



	Comprim. de <u>A-PSS</u>	Ex. I de <u>Ref.</u>
Valores iniciais	0,81	2,11
1 mês à temp. de 25°C	0,88	2,83
1 mês à temp. de 50°C	1,82	3,41
3,5 meses à temp. de 25°C	0,88	2,87

Exemplo 2

Prepararam-se comprimidos de almokalant de libertação imediata misturando 90 partes de A-PSS, 85 partes de lactose, 91 partes de celulose microcristalina e 27 partes de polivinil-pirrolidona e granulando seguidamente a mistura com água pura. Após secagem, fez-se passar o granulado por um moinho e misturou-se seguidamente com o fumarato de estearilo e sódio como lubrificante, procedendo-se depois à compressão.

A composição farmacêutica de referência (Ex. II de Ref.) preparou-se dissolvendo a base livre em uma solução aquosa de ácido tartárico e utilizando esta solução para granular os excipientes.

	Comp. de <u>A-PSS</u> <u>Ex. 2</u>	Ex. II de <u>Ref.</u>
1. A-PSS correspondente a almokalant	50,0	-
Almokalant	-	50,0

U.

Cont.	Comp. Ex. II	
	de	de
	A-PSS Ex.2	Ref. _____
2. Lactose em pó	84,5	-
Lactose anidra	-	110,7
Avicel [®] PH 101	91,3	114,3
Polividona [®] K-25	26,8	-
3. Água pura	105	57,1
Ácido tartárico	-	21,5
4. Fumarato de estearilo e sódio	5,8	6,0
Talco	-	12,0
Polivinil-pirrolidona reticulada	-	12,0
Punções:	9 mm	10 mm
Peso por comprimido:	298 mg	331 mg
Dureza:	7,5 KP	5,9 KP
Desagregação:	1-2 min.	8 min.

Prepararam-se comprimidos de A-PSS misturando, inicialmente, os componentes 1 e 2. Granulou-se a mistura com 3. Após secagem e passagem por um moinho, misturaram-se os componentes descritos em 4, depois do que se procedeu à compressão utilizando uma Korsch Pharmapress 100.

Os comprimidos de referência (Ex. II de Ref.) prepararam-se a partir de uma solução de granulação dos componentes 1 e 3. Misturaram-se os pós designados por 2 e granularam-se com a solução. Após secagem e passagem por um moinho, misturaram-se o lubrificante, o deslizante e o desagregante

4.

descritos em 4 e procedeu-se à compressão utilizando a máquina citada antes.

Comparou-se a intensidade dos odores das duas composições farmacêuticas, imediatamente após a preparação e após o acondicionamento de 1 mês em recipientes de vidro.

Intensidade de odores

	Comp. de A-PSS <u>Ex. 2</u>	Ex. II de <u>ref.</u>
Recentemente preparados	+	++
	(algum cheiro, mas não a cebolas)	(cheiro acen- tuado a cebolas)
1 mês	+	+++
	(algum cheiro, mas não a cebolas)	(cheiro intenso a cebolas)

Exemplo 3

Comprimidos de almokalant de libertação imediata podem preparar-se nas concentrações seguintes.

Nos Ex. 1 e 2 descreve-se uma preparação de 50 mg . Seguidamente apresentam-se exemplos de preparações de 70 mg e de 1,8 mg.

4.

	Ex. 3a 70 mg	Ex. 3b 1,8 mg
1. A-PSS	127	3,3
Avicel [®] PH 101	148	29
Polividona [®] K-90	35	-
2. Polividona [®] K-90	10	-
Polividona [®] K-25	-	4,7
Água pura	161	19
3. Avicel [®] PH102 de granulome		
tria irregular	-	107
Polivinil-pirrolidona reticulada	-	4,3
Fumarato de estearilo e sódio	1,6	1,4

Os comprimidos de A-PSS prepararam-se misturando, inicialmente, os componentes 1. Granulou-se a mistura com uma solução preparada a partir dos componentes 2. Após secagem e passagem por um moinho, misturaram-se os componentes designados por 3, após o que se procedeu à compressão utilizando uma máquina de compressão Korsch Pharmapress 100.

Punções:	10 mm	5,5 x 10,5 mm
Peso/comprimido:	322 mg	150 mg
Dureza:	9-10 KP	9-10 KP
Desagregação		
(s/discos):	0,6-1,0 min.	0,2-0,4 min.

4.

Exemplo 4

Comprimidos de almokalant de libertação prolongada prepararam-se misturando 95 partes de A-PSS, 40 partes de hidroxipropilmetil-celulose (HPMC) de 50 cps, 160 partes de HPMC de 10 000 cps e 50 partes de hidroxipropil-celulose (HPC) e granulando seguidamente a mistura com etanol a 99,5%. Após secagem, passou-se o granulado por um moinho e misturou-se seguidamente com fumarato de estearilo e sódio, depois do que se comprimiu.

Preparou-se uma composição farmacêutica de referência (Ex. III de Ref.), dissolvendo a base livre em etanol a 99,5% e utilizando esta solução para granular os excipientes secos, e por outro lado seguindo a técnica de preparação descrita antes.

	Exemplo 4	Ex. III de Ref.
Componentes	mg/comp.	mg/comp.
1. A-PSS correspondente a almokalant	50,0	-
Almokalant	-	50,0
2. HPMC de 50 cps (Metolose [®])		
60SH50)	40,0	40,0
3. HPMC de 10 000 cps	160,0	160,0
(Methocel [®] E10MCR)		
4. HPC LF (Klucel [®] LF)	50,0	50,0
5. Etanol a 99,5%	261	235
6. Fumarato de estearilo e sódio	3,3	3,3
(Pruv [®])		

U.

Misturaram-se os componentes 1 a 4. Granulou-se a mistura com etanol. Após secagem e passagem por um moinho misturou-se o granulado com o componente 6.

Procedeu-se à compressão utilizando uma Korsch Pharma press 100 com punções circulares com 11 mm de diâmetro. A máquina de compressão utilizada estava equipada com um registrador da força de compressão.

Peso por comprimido:	348 mg	303 mg
Força de compressão/comprimido	8,6 KN	12,3 KN
Dureza dos comprimidos:	5,5 KP	3,7 KP

Os comprimidos preparados utilizando a base livre exibem propriedades de aglutinação inferiores.

Intensidade do odor

	Comprim. de A-PSS (Ex. 4)	Comprim. de Referência (Ex. III de Ref.)
Recentemente preparados	+	+++
	(algum cheiro mas não a cebolas)	(cheiro intenso a cebolas)

A taxa de libertação determinou-se a partir de 6 comprimidos individuais utilizando o dispositivo de dissolução 2 da VSP com a pá rodando a 100 r/min e o comprimido colocado em um cesto estacionário acima da pá e 500 ml de uma solução

4.

tampão a pH 6,8 conservada à temperatura de 37°C como meio de dissolução.

<u>Horas</u>	Comprim.	Comprim.
	de	de
	A-PSS	ref.
	(Ex. 4)	(Ex. de Ref. III)
	% cumulativa <u>libertada</u> média (min.-máx.)	% cumulativa <u>libertada</u> média (mín.-máx.)
2	15 (14-15)	28 (28-29)
4	24 (23-25)	43 (42-43)
6	34 (33-35)	55 (54-56)
10	51 (48-52)	74 (72-75)
24	91 (87-93)	102 (100-105)

Exemplo 5

Podem preparar-se comprimidos de almokalant de libertação prolongada em concentrações apropriadas e com diferentes taxas de libertação.

No Ex. 4 descreve-se uma composição farmacêutica com a concentração de 50 mg. Seguidamente apresentam-se exemplos de 10 e de 100 mg.

4.

10 mg	100 mg
Ex. 5a	Ex. 5b

Componentes	mg/compr.	
1. A-PSS correspondente a almokalant	10,0	100,0
2. Lactose em pó	100,0	40,0
HPMC 50 cps (Metolose [®] 60SH50)	27,6	39,2
HPMC 10000 cps (Methocel [®] E10MCR)	110,4	146,4
HPC LF (Klucel [®] LF)	25,0	-
3. Polietileno-glicol 20M		
(Carbowax [®] 20M)	30,0	-
Polietilenoglicol 6000	-	42,0
(Carbowax [®] 6000)		
4. Água pura	70,0	98,1
5. Fumarato de estearilo e sódio (Pruv [®])	1,6	2,3

Misturaram-se os componentes 1 e 2. Granulou-se a mistura com uma solução preparada a partir dos componentes 3 e 4. Após secagem e passagem por um moinho, misturou-se o granulado com o componente 5.

Procedeu-se à compressão utilizando uma Karsch Pharma press 100 equipada com um registador da força de compressão.

Diâmetro das punções:	10 mm	11 mm
Peso/comprimido:	314 mg	459 mg
Força de compressão /comp (KN):	11,0	11,4
Dureza dos comp. (KP):	8,2	5,4

4.

A taxa de libertação determinou-se a partir de 6 comprimidos individuais utilizando o dispositivo de dissolução 2 da VSP com a pá rodando a 100 r/min. e o comprimido colocado em um cesto estacionário acima da pá. Como meio de dissolução utilizou-se 500 ml de uma solução tampão a pH 6,8 conservada à temperatura de 37°C.

<u>Horas</u>	Comprimidos de Libertação prolongada 10 mg		Comprimidos de Libertação prolongada 100 mg	
	Ex. 5a		Ex. 5b	
	% cumulativa		% cumulativa	
	<u>libertada</u> média (mín.-máx.)		<u>libertada</u> média (mín.-máx.)	
2	27	(27-28)	17	(17-18)
4	44	(43-45)	28	(26-29)
6	--	-- --	37	(35-39)
8	72	(70-75)	--	-- --
10	--	-- --	55	(52-60)
12	105	(96-109)	--	-- --
20	--	-- --	91	(84-95)
24	--	-- --	100	(99-101)

Exemplos 6 e 7

Prepararam-se comprimidos de libertação controlada granulando 54,3 partes de substância activa, 30,0 partes de manitol, 154 partes de HPMC 50 cps, 221 partes de HPMC 10 000 cps, 37,5 partes de HPC, 0,3 partes de galhato de propilo com uma solução de 45 partes de PEG 20 000 (Ex. 6) ou PVP K-25 (Ex. 7) dissolvidas em 105 partes de água. Lubrificou-se o granulado seco com 2,7 partes de fumarato de estearilo de

4.

sódio.

	<u>Exemplo 6</u>	<u>Exemplo 7</u>
	mg/ comprimido	
1. A-PSS correspondente a almokalant	30,0	30,0
2. Manitol em pó	30,0	30,0
3. HPMC (Metolose [®] 60SH50)	154,0	154,0
4. HPMC (Metocel [®] E10MCR)	221,0	221,0
5. HPC (Klucel [®] LF)	37,5	37,5
6. Galhato de propilo	0,3	0,3
7. PEG (Carbowax [®] 20M)	45,0	-
PVP (Povidona [®] K-25)	-	45,0
8. Água	105,0	105,0
9. Fumarato de estearilo e sódio (Pruv [®])	2,7	2,7

Misturaram-se os componentes 1 a 6. Granulou-se a mistura com uma solução preparada com os componentes 7 e 8. Após secagem misturou-se o granulado com o componente 9.

Obtiveram-se os comprimidos utilizando uma Korsch Pharmapress 100 com punções circulares com 11 mm de diâmetro. A máquina encontrava-se equipada com um registador da força de compressão.

	<u>Exemplo 6</u>	<u>Exemplo 7</u>
Peso/comprimido:	545 mg	545 mg
Força de compressão (KN):	20	19
Dureza dos comprimidos (KP):	7,7	12,2

4.

A taxa de libertação determinou-se utilizando um dispositivo de dissolução 2 da VSP com a pá rodando a 100 r/min. e o comprimido colocado em um cesto estacionário colocado acima da pá. Como meio de dissolução utilizaram-se 500 ml de uma solução tampão a pH 6,8 conservada à temperatura de 37°C.

% cumulativa libertada

Média (mín.-máx.)

	<u>Exemplo 6</u>	<u>Exemplo 7</u>
2 h	17 (17-18)	18 (17-18)
4 h	28 (28-29)	28 (28-29)
6 h	38 (38-39)	38 (37-39)
10 h	55 (54-56)	54 (53-56)
16 h	74 (73-76)	73 (71-74)

Estes exemplos mostram que o PEG 20 000 e a PVP K-25 actuam ambos no processo.

Argumentação

A partir dos exemplos descritos é evidente que a utilização do almokalant, sob a forma de base livre, nas composições farmacêuticas - exceptuando o inconveniente de manipulação de uma substância viscosa e pegajosa - permite a obtenção de formas de dosagem com estabilidade e paladar inferiores bem como propriedades técnicas também inferiores. A utilização de um complexo de sulfonato de poliestireno de almokalant em composições farmacêuticas facilita a manipulação e

4.

permite a obtenção de formas de dosagem mais estáveis e de pa
ladar mais agradável.

A melhor forma de actualmente aplicar na prática a
presente invenção consiste em preparar uma composição farmaca
cêutica de acordo com os Exemplos 6 e 7.

4.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas sólidas contendo 4-[3-[etil-[3-(propil-sulfinil)-propil]-amino]-2-hidroxiopropoxi]-benzonitrilo (almokalant), em que o referido almokalant se encontra sob a forma de um complexo com sulfonato de poliestireno eventualmente em mistura com excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico para proporcionar uma forma de dosagem sólida para administração por via oral, caracterizado pelo facto

(a) de se fazer reagir o 4-[3-[etil-[3-(propil-sulfinil)-propil]-amino]-2-hidroxiopropoxi]-benzonitrilo (almokalant) com ácido poliestireno-sulfônico para se obter um complexo;

4.

(b) de se misturar o complexo obtido com excipientes aceitáveis em farmácia e de se converter a mistura resultante em uma forma de dosagem galénica sólida utilizando uma técnica convencional.

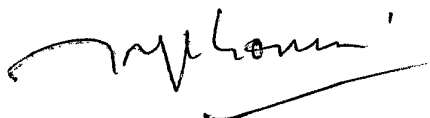
2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se utilizarem excipientes farmacêuticos contendo uma matriz hidrofílica.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de se utilizar como matriz hidrofílica a hidroxipropil-metilcelulose.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de se utilizar uma hidroxipropil-metilcelulose que contém hidroxipropil-metilcelulose de peso molecular baixo e alto.

Lisboa, 06 de Dezembro de 1991

0 Agente Oficial da Propriedade Industrial



4.

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SÓLIDAS CONTENDO 4-[3-[ETIL-[3-(PROPIL-SULFINIL)-PROPIL]-AMINO]-2-HIDROXIPROPOXI]-BENZONITRILLO (ALMOKALANT) "

Descreve-se um processo para a preparação de composições farmacêuticas sólidas contendo um complexo de 4-[3-[etil-[3-(propil-sulfinil)-propil]-amino]-2-hidroxipropoxi]-benzonitrilo (almokalant) que consiste em:

(a) fazer reagir o 4-[3-[etil-[3-(propil-sulfinil)-propil]-amino]-2-hidroxipropoxi]-benzonitrilo (almokalant) com ácido poliestireno-sulfônico para se obter um complexo;

(b) misturar o complexo obtido com excipientes aceitáveis em farmácia e converter a mistura resultante em uma forma de dosagem galénica sólida utilizando uma técnica convencional.

Lisboa, 06 de Dezembro de 1991

© Agente Oficial da Propriedade Industrial

