



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0914164-2 B1



(22) Data do Depósito: 25/05/2009

(45) Data de Concessão: 30/04/2019

(54) Título: COMISTURA PARA PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE DESINTEGRAÇÃO RÁPIDA EM UM PROCESSO DE FORMAÇÃO DE COMPRIMIDO DIRETO, SEUS USOS, E FORMULAÇÕES DE COMPRIMIDO

(51) Int.Cl.: A61K 9/20.

(30) Prioridade Unionista: 11/08/2008 EP 08 014287.0; 20/06/2008 EP 08 011238.6.

(73) Titular(es): MERCK PATENT GMBH.

(72) Inventor(es): DANIELA KLEINWAECHTER; GUENTER MODELMOG; ROBERTO OGNIBENE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009003677 de 25/05/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/152922 de 23/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/12/2010

(57) Resumo: COMISTURA PARA PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE DESINTEGRAÇÃO RÁPIDA EM UM PROCESSO DE FORMAÇÃO DE COMPRIMIDO DIRETO, SEUS USOS, E FORMULAÇÕES DE COMPRIMIDO A presente invenção se refere a uma nova matriz diretamente comprimível para a produção de comprimidos os quais desintegram rapidamente na presença de umidade, em particular na boca.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMISTURA PARA PRODUÇÃO DE COMPRIMIDOS DE
DESINTEGRAÇÃO RÁPIDA EM UM PROCESSO DE FORMAÇÃO DE
COMPRIMIDO DIRETO, SEUS USOS, E FORMULAÇÕES DE
COMPRIMIDO".**

[001] A presente invenção se refere a uma nova matriz diretamente comprimível para produção de comprimidos as quais desintegram rapidamente na presença de umidade.

Estado da Técnica

[002] Para a liberação rápida de composto ativo de formulações de medicamentos orais sólidos, em particular de comprimidos, uma matriz para comprimido a qual desintegra muito rapidamente, apresenta um sabor agradável e é simples de processar, é necessária. Ao mesmo tempo, essa matriz deve proporcionar, através de compressão, comprimidos suficientemente duros apresentando baixa abrasão de forma a tornar os mesmos fáceis de manipular para processamento adicional após sua produção tal como, por exemplo, para acondicionamento e para o paciente.

[003] Manitol é uma escolha óbvia como a base para tal matriz uma vez que, após pré-tratamento adequado, ele é prontamente comprimível, apresenta boa estabilidade ao armazenamento, é compatível com virtualmente todos os compostos ativos e, ao mesmo tempo, apresenta um sabor doce agradável.

[004] Contudo, os preparados de manitol atualmente disponíveis no mercado para essa aplicação têm uma estrutura muito complexa e/ou são inadequados quanto às suas propriedades de formulação farmacêutica.

Objetivo

[005] Dois requisitos contraditórios de tal matriz para comprimido, isto é, alta dureza do comprimido, ao mesmo tempo desintegração e liberação muito rápidas dos compostos ativos, têm de ser combinados em

um preparado adequado desse tipo. Além disso, a matriz deverá ser muito simples de processar em fabricação industrial de comprimidos, de modo que ela possa ser comprimida diretamente com os outros componentes do comprimido sem etapas de granulação.

Obtenção do Objetivo

[006] Experimentos mostraram agora que o fornecimento de uma comistura de um pó de manitol específico com carboximetil celulose de sódio reticulada proporciona uma matriz para comprimido apresentando uma estrutura de grão específica e uma grande área superficial BET para a produção de comprimidos de desintegração rápida em um processo de formação de comprimido direto.

[007] A presente invenção, assim, se refere a uma comistura para a produção de comprimidos de desintegração rápida em um processo de formação de comprimido direto consistindo em 90 a 98 partes em peso, particularmente de preferência 95 partes em peso de um manitol pulverizado e 10 a 2 partes em peso, particularmente de preferência 5 partes em peso de uma carboximetil celulose de sódio reticulada, a qual é caracterizada pelo fato de que ela apresenta uma área superficial BET de mais de $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$. Foi provado ser particularmente vantajoso usar misturas cuja área superficial BET está na faixa de $1,9$ a $4,0 \text{ m}^2/\text{g}$, em particular na faixa de $1,9$ a $2,6 \text{ m}^2/\text{g}$. Foi provado ser muito particularmente vantajoso empregar misturas correspondentes para a produção de comprimidos as quais, simultaneamente, têm uma densidade volumétrica na faixa de $0,45$ a $0,60 \text{ g/mL}$, uma densidade aparente compactada na faixa de $0,60$ a $0,75 \text{ g/mL}$ e um ângulo de reposição na faixa de 30 a 38° .

[008] Em tais comisturas de acordo com a invenção, as partículas podem ter diâmetros médios de partícula (determinação a laser) na faixa entre 60 e $200 \mu\text{m}$, de preferência na faixa de 64 - $114 \mu\text{m}$. A mistura a ser empregada tem, de preferência, um teor de água $< 1\%$ em peso.

[009] Comisturas as quais têm essas propriedades podem ser com-

primidas para proporcionar comprimidos de uma maneira simples. Após compressão em uma força de compressão de 20 kN, é possível obter comprimidos apresentando durezas de > 250 N, os quais têm uma friabilidade $\leq 0,14\%$ e um tempo de desintegração ≤ 70 segundos.

[0010] Em particular, as comisturas de acordo com a invenção são adequadas para uso como um material excipiente para formulações de comprimido contendo aroma e/ou composto ativo as quais têm as referidas propriedades vantajosas e comprimidos ou outras formulações farmacêuticas com ou sem composto ativo preparadas a partir desse material excipiente.

[0011] Em virtude de suas propriedades vantajosas, os materiais excipientes de acordo com a invenção são particularmente adequados para uso no preparo de formulações de comprimido as quais compreendem compostos ativos e aromas. Essas podem ser, em particular:

- substâncias da área de suplementos alimentícios tais como, por exemplo, vitaminas, substâncias minerais, oligoelementos, constituintes alimentícios funcionais, por exemplo, constituintes vegetais e extratos vegetais

- substâncias da área de corantes sintéticos e naturais, aromas naturais e idênticos aos naturais e outras substâncias flavorizantes tais como, por exemplo, adoçantes (aspartame, sacarina, acesulfame K, neo-hesperidina DC, sucralose; taumatina, esteviosídeo), aromas de fruta, aromas de hortelã-pimenta ou mentol, ácidos de fruta, tais como ácido cítrico e ácido tartárico, extratos vegetais flavorizantes, etc.

- substâncias apresentando uma ação farmacológica tais como, por exemplo, antiácidos, anti-infectivos, os quais também são empregados para ação local na boca e área da garganta,

- analgésicos, incluindo opióides, antialérgicos, anti-eméticos, agentes antidiarreicos, etc.

Descrição Detalhada da Invenção

[0012] Mediante combinação (mistura) de um manitol pulverizado (Parteck M, Merck KGaA) com um assim denominado superdesintegrante, por exemplo, CMC de Na reticulada (Ac-Di-Sol, FMC BioPolymer), uma matriz para comprimido diretamente comprimível pode ser obtida, a qual exibe propriedades de desintegração constantemente baixa sobre uma faixa de dureza muito ampla. Esses tempos de desintegração muito curtos podem ser mantidos sobre uma faixa de dureza significativamente mais ampla do que é o caso com combinações de manitol/desintegrante copulverizados (por exemplo, Ludiflash; BASF) ou através de mistura com outros graus de manitol diretamente comprimível comercialmente disponíveis (manitol DC) com CMC de Na reticulada. Também é surpreendente que as propriedades de compressão direta (propriedades DC) do manitol não se alteram em virtude da operação de mistura, a despeito da carga mecânica considerável.

[0013] Com o material obtido, o processador pode, portanto, obter comprimidos de desintegração muito rápida, por exemplo, ODT (comprimido oralmente dispersível), de uma maneira simples mediante mistura com seus constituintes de receita e subsequente compressão direta. Essa desintegração muito rápida é um pré-requisito essencial para a liberação rápida de composto ativo junto com absorção rápida do API, por exemplo, já na boca e na área da garganta.

[0014] Mistura (por exemplo, em um misturador de parafuso-e-cone) de uma combinação consistindo em 90-98 partes em peso de Parteck M (de preferência Parteck M200) com 10-2 partes em peso de um superdesintegrante, de preferência com CMC de Na reticulada, por exemplo, Ac-Di-Sol, reúne esses requisitos de uma maneira excelente. Os melhores resultados com relação à proporção dureza/tempo de desintegração são obtidos com uma combinação consistindo em 95% de Parteck M200 e 5% de Ac-Di-Sol tipo SD-711; FMC BioPolymer.

[0015] O manitol pulverulento o qual pode ser empregado de acordo

com a invenção pode ser preparado através de um processo conhecido da Especificação de Patente EP 0 896 528 B1. O preparo é, de preferência, realizado por meio de um processo de secagem-pulverização correspondente. Contudo, ele também pode ser realizado através de granulação em leito fluidizado. O processo é realizado *per se* através de:

a) preparo de uma solução de manitol aquosa, a qual pode opcionalmente compreender um outro poliol em uma pequena quantidade, opcionalmente em uma quantidade de até 2% em peso, com base na quantidade total de manitol e outro poliol e

b1) pulverização da solução resultante em uma corrente de ar apresentando uma temperatura entre 120 e 300 °C, durante a qual a água da solução é evaporada ou

b2) fluidização da solução resultante em uma corrente de ar apresentando uma temperatura entre 40 e 150 °C, durante a qual a água da solução é evaporada.

[0016] A pulverização é realizada através de atomização por meio de bocais, de preferência por meio de um atomizador centrífugo, em uma corrente de ar seco soprada centrifugamente e aquecida para uma temperatura de 120 a 300 °C, de preferência 140 a 190 °C. A quantidade de solução de poliol fornecida e de ar quente soprado são combinadas uma com a outra de uma forma tal que o poliol é seco para um teor de água de cerca de 0,3 a cerca de 1% em peso. Em qualquer caso, o teor de água deverá estar abaixo de 1% em peso.

[0017] Os aglomerados de poliol obtidos através de remoção de água das gotículas de solução de poliol são aquecidos para uma temperatura de cerca de 50 a cerca de 70 °C durante a secagem-pulverização, enquanto que o ar soprado esfria para aproximadamente a mesma temperatura. O grau de manitol preparado dessa forma é coletado em recipientes e, após esfriar, é diretamente adequado para a produção de comprimidos ou comprimidos.

[0018] Contudo, também é possível realizar o preparo do manitol, o qual pode ser empregado de acordo com a invenção, em um procedimento contínuo em uma instalação apresentando um leito fluidizado para pós-secagem do material seco por pulverização, opcionalmente com reciclagem de pó. Instalações correspondentes são conhecidas por aqueles versados no campo tais como, por exemplo, das Especificações de Patente EP 1 453 781 B1 e EP 1 319 644 B1 ou do documento WO 00/76650 A1. Tais instalações permitem que aqueles versados no campo configurem o tamanho de partícula desejado dos grânulos mediante ajuste específico do leito de pó, da corrente de gás, do programa de temperatura e, opcionalmente, pulverização adicional de solução de iniciação extra e reciclagem controlada de produto de material fino. Instalações mais simples são encontradas nas Especificações de Patente EP 0738 252 B1 ou EP 0904059 B1.

[0019] Além de uma microestrutura filamentosa, o manitol obtido dessa forma apresenta uma área superficial muito grande. O espectro de tamanho de partícula desejado das partículas presentes no pó preparado pode ser configurado especificamente através de escolha dos parâmetros de operação da instalação de secagem-pulverização ou instalação de granulação em leito fluidizado. Contudo, também é possível separar partículas superdimensionadas ou subdimensionadas por meio de peneiramento e, assim, configurar os diâmetros médios de partícula do pó de manitol na faixa de 60 a 200 μm , de preferência na faixa de 64 a 114 μm . Métodos correspondentes para peneiramento sob condições suaves são conhecidos por aqueles versados no campo. Produtos correspondentes estão comercialmente disponíveis sob a marca comercial Parteck M, por exemplo, Parteck M 200.

[0020] Conforme já afirmado acima, experimentos mostraram que uma comistura consistindo em um manitol do grau descrito e um assim denominado superdesintegrante em uma determinada proporção de mis-

tura, com base no peso, um material excipiente para a produção de comprimidos pode ser preparado que, mesmo quando de compressão com uma força de compressão relativamente baixa, proporciona comprimidos apresentando dureza de comprimido comparativamente alta, mas o qual desintegra em um tempo relativamente curto na presença de umidade.

[0021] Um superdesintegrante adequado a esse respeito provou ser CMC de Na reticulada comercialmente disponível, a qual está comercialmente disponível sob várias marcas comerciais e, da mesma forma, apresenta pequenos diâmetros médios de partícula, ao mesmo tempo em que têm uma área superficial suficientemente grande. CMC de Na reticulada apresentando um diâmetro médio de partícula na faixa de 10 a 100 μm , de preferência na faixa de 20 a 50 μm é, de preferência, empregada.

[0022] Experimentos comparativos mostraram que os produtos de acordo com a invenção, consistindo em uma mistura de 90-98 partes de Parateck M com 10 a 2 partes de um superdesintegrante, de preferência com CMC de Na reticulada, por exemplo, Ac-Di-Sol, exibiam durezas aprimoradas do comprimido comparado com os graus de manitol pulverizado conhecidos sem a adição de CMC de Na reticulada como material excipiente, em particular na região de forças de compressão relativamente altas, isto é, eles não têm, em particular, tendência a "esfarelar". Além disso, os tempos de desintegração dos produtos de acordo com a invenção são significativamente mais curtos do que os comprimidos obtidos usando graus de manitol pulverizado sem a adição de CMC de Na como material excipiente.

[0023] Embora um produto copulverizado compreendendo 95 partes de manitol e 5 partes de CMC de Na reticulada tenha, comparado com os produtos de acordo com a invenção, dureza de comprimido similar (e também não exibam "tendência a esfarelar"), contudo, ele apresenta tempos de desintegração significativamente mais longos. Esse material comparativo é preparado através do processo descrito, de uma maneira

diferente, mediante distribuição da CMC de Na reticulada na solução de manitol a ser pulverizada de acordo com a proporção de manitol para CMC de Na reticulada de 95:5 (como substâncias secas) e copulverização dos mesmos com agitação constante sob as condições descritas através de secagem por pulverização ou granulação em leito fluidizado.

[0024] Descobriu-se também que os tempos de desintegração de comprimidos compreendendo comisturas de acordo com a invenção, comparado com comprimidos obtidos a partir de produtos comercialmente disponíveis, são mais curtos sobre uma faixa de dureza mais ampla. O material de acordo com a invenção, portanto, é particularmente adequado para a formulação de composições farmacêuticas em processos de formação de comprimido diretos, em particular também para a produção de comprimidos os quais liberam rapidamente o composto ativo na cavidade oral.

[0025] Além disso, o uso da Comistura, de acordo com a invenção permite que comprimidos os quais desintegram de modo relativamente rápido sobre uma faixa de dureza de comprimido maior sejam obtidos comparado com comprimidos produzidos usando o manitol/crospovidona/acetato de polivinila/povidona (Ludiflash) copulverizados obtido comercialmente para formulações ODT. Além disso, conforme já mencionado, maiores durezas de comprimido podem ser obtidas com as misturas de acordo com a invenção quando de aplicação de forças de compressão comparáveis. Isso é particularmente vantajoso para o farmacêutico para a formulação de compostos ativos pobremente comprimíveis e permite que os mesmos realizem a formação de comprimido mais facilmente.

[0026] Contudo, Pearlitol 200 SD o qual, da mesma forma, é um manitol pulverizado, também exhibe pobre comportamento de formação de comprimido após mistura com AcDiSol, comparado com a Comistura, de acordo com a invenção, assim como outros graus de manitol diretamente

comprimíveis em uma base cristalina ou granulada, os quais se distinguem por propriedades de ligação ainda mais pobres, em particular altas friabilidades.

[0027] Os resultados dos experimentos de formação de comprimido de acordo com a invenção realizados e os exemplos comparativos são mostrados na forma de gráfico na Figura 1, onde o tempo de desintegração dos comprimidos produzidos é plotado contra as durezas do comprimido obtido.

[0028] Quando de uso das comisturas de acordo com a invenção como matriz para a produção de comprimido, comprimidos mais duros podem ser vantajosamente obtidos em forças de compressão comparáveis com o uso de materiais excipientes os quais são conhecidos por aqueles versados no campo a partir da literatura e do mercado.

[0029] Além disso, descobriu-se que propriedades de ligação muito boas já são obtidas através do uso do material de acordo com a invenção se a formação de comprimido é realizada em uma faixa de força de compressão baixa preferida de até 20 kN, de forma a proteger as matrizes de formação de comprimido e máquinas de formação de comprimido tanto quanto possível. Além disso, os comprimidos obtidos exibem estabilidade mecânica muito boa, medida como friabilidade com significativamente < 1%, significando que a manipulação segura dos compactos é assegurada.

[0030] A presente descrição permite que aqueles versados no campo apliquem a invenção extensivamente. Mesmo sem outros comentários, portanto, admite-se que aqueles versados no campo serão capazes de utilizar a descrição acima no escopo mais amplo.

[0031] No caso de qualquer falta de clareza, é evidente que as publicações e literatura de patente citadas deverão ser consultadas. Consequentemente, esses documentos são considerados como parte do conteúdo da divulgação da presente descrição.

[0032] Para melhor compreensão e de forma a ilustrar a invenção, dois exemplos são fornecidos abaixo, os quais estão dentro do escopo de proteção da presente invenção. Esses exemplos também servem para ilustrar possíveis variantes. Em virtude da validade geral do princípio da invenção descrito, contudo, os exemplos não são adequados para redução do escopo de proteção do presente pedido aos mesmos apenas.

[0033] Além disso, será evidente para aqueles versados no campo que, nos exemplos fornecidos e também no restante da descrição, as quantidades componentes presentes nas composições sempre somam apenas até 100% em peso ou % em mol, com base na composição como um todo e não podem exceder a isso, mesmo se valores maiores possam surgir a partir das faixas de percentual indicadas. A menos que de outro modo indicado, os dados % são, portanto, considerados como % em peso ou % em mol, com exceção de proporções, as quais são mostradas em dados volumétricos.

[0034] As temperaturas fornecidas nos exemplos e descrição e nas reivindicações estão sempre em °C.

[0035] Exemplos

[0036] Os métodos analíticos a seguir foram usados para caracterização do material:

- Densidade volumétrica: de acordo com a DIN EN ISO 60
- Densidade aparente compactada: de acordo com a DIN EN ISO 787-11: 1995
- Ângulo de reposição: de acordo com a DIN ISO 4324
- Determinação da distribuição de tamanho de partícula: dispersão a laser com dispersão a seco usando um Mastersizer 2000 versão 5.10 G, Número de Série: 34403-97 da Malvern Instruments Ltda.; unidade de dispersão Scirocco 2000 (A), contra-pressão de 100 Kpa(1 bar); modelo de avaliação: Universal; Fraunhofer; realização conforme descrito no manual técnico e especificações do fabricante

- Teste de formação de comprimido:

5 g de Parteck LUB MST (estearato de magnésio vegetal) EMPROVE exp PhEur, BP, JP, NF, FCC Art. No. 1.00663 (MERCK KGaA, Alemanha) são adicionadas a 495 g do material a ser testado com relação às suas propriedades de formação de comprimido, o estearato de magnésio é depositado antecipadamente via uma peneira de 250 µm e misturado durante 5 minutos em um recipiente de aço inoxidável vedado [capacidade: cerca de 2 l, altura: cerca de 19,5 cm, diâmetro: cerca de 12 cm, tamanhos externos] em um misturador por tambor para laboratório [Turbula, Willy A. Bachofen (Suíça)].

[0037] A compressão para proporcionar comprimidos de 500 mg (perfuratriz de 11 mm, redonda, plana, com chanfradura) é realizada sobre uma máquina de formação de comprimido excêntrica instrumentada Korsch EK 0-DMS (KORSCH, Alemanha) com o sistema de avaliação Catman 5.0 da Hottinger Baldwin Messtechnik – HBM (Alemanha).

[0038] Dependendo da força de compressão usada (5, 10, 20 e 30 kN; em cada caso +/- 10%), pelo menos 10 comprimidos são produzidos para avaliação dos números característicos da formulação farmacêutica.

- Determinação das durezas, diâmetros e alturas dos comprimidos: Erweka TBH 30 MD; Erweka (Alemanha); dados médios, em cada caso, de 20 medições de comprimido por força de pressão.

- Abrasão do comprimido: testador de friabilidade Erweka (Alemanha); parâmetros do instrumento e realização das medições de acordo com Ph Eur 5ª Edição, "Friability of Uncoated Tablets".

- Peso do comprimido: valor médio a partir de pesagem de 20 comprimido; balança: Mettler AT 201 Mettler (Alemanha).

- Desintegração do comprimido: Testador de comprimidos Disi 4 automático da Biomation (Alemanha); meio: água desionizada a 37°C; parâmetros do instrumento e realização de acordo com Ph Eur 5ª Edição, "Disintegration Time of Tablets and Capsules";

- área superficial BET: avaliação e realização de acordo com a literatura, "BET Surface Area by Nitrogen Absorption", S. Brunauer *et al.* (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1938) e DIN ISO 9277; instrumentos: ASAP 2420 Micromeritics Instrument Corporation (EUA); método volumétrico; nitrogênio; peso da amostra de cerca de 3 g +/- 5% com preparo da amostra (aquecimento a 3,0°C/min. para a temperatura alvo de 50°C): 10 horas/50°C.

[0039] A manipulação, armazenamento, processamento adicional e testagem dos grânulos e compactos são realizados em temperaturas de 19 a 25 °C e umidades relativas na faixa de 20 a 35 %.

[0040] Caracterização: comistura de 95 partes em peso de manitol granulado com 5 partes em peso de CMC de Na reticulada (95:5) (AcDiSol tipo SD-711; FMC BioPolymer) (2 exemplos)

	Produto de acordo com a invenção (1° exemplo)	Produto de acordo com a invenção (2° exemplo)
Densidade volumétrica	0,59 g/mL	0,53 g/mL
Ângulo de reposição	37,8°	33,1°
Densidade aparente compactada	0,75 g/mL	0,66 g/mL
Teor de água	0,11% em peso	0,13% em peso
Área superficial BET	1,9 m ² /g	2,6 m ² /g
Distribuição de partícula (difração a laser, % em vol.)	D (0,10): 16 µm D (0,30): 40 µm D (0,50): 64 µm D (0,75): 112 µm D (0,90): 315 µm	D (0,10): 23 µm D (0,30): 72 µm D (0,50): 114 µm D (0,75): 184 µm D (0,90): 269 µm

[0041] Dados de formação de comprimido: comistura de manitol granulado com CMC de Na reticulada a 95:5 (2 exemplos) comparado com manitol granulado sem a adição de CMC de Na reticulada e comparado

com manitol/CMC de Na reticulada copulverizados a 95:5 (proporção, em cada caso, em partes em peso).

Produto	Força de compressão [kN]	Dureza do comprimido [N]	Friabilidade [% em peso]	Desintegração [seg]
Produto de acordo com a invenção, 1° exemplo	5	50	0,70	113
	10	113	0,21	98
	20	251	0,13	68
	30	289	0,12	113
Produto de acordo com a invenção, 2° exemplo	5	63	0,22	68
	10	142	0,16	56
	20	287	0,12	53
	30	310	0,13	124
1° exemplo sem CMC de Na reticulada	5	69	0,51	102
	10	149	0,22	315
	20	212	0,16	257
	30	160	100 (esfarelamento)	203
2° exemplo sem CMC de Na reticulada	5	91	0,19	90
	10	169	0,17	324
	20	200	0,20	210
	30	179	74,81 (esfarelamento)	266
Manitol copulverizado com CMC de Na reticulada (AcDiSol tipo SD-711) 95:5	5	53	0,67	48
	10	107	0,12	199
	20	234	0,05	434
	30	343	0,08	479

[0042] Os produtos de acordo com a invenção exibem dureza apri-

morada do comprimido, em particular na região de forças de compressão relativamente altas, comparado com os graus de manitol pulverizado sem a adição de CMC de Na reticulada, isto é, em particular sem "tendência a esfarelar". Além disso, os tempos de desintegração dos produtos de acordo com a invenção são significativamente mais rápidos.

[0043] Embora um produto copulverizado compreendendo 95 partes em peso de manitol e 5 partes em peso de CMC de Na reticulada proporcione, comparado com os produtos de acordo com a invenção, dureza de comprimido similar (e também não exibam "tendência a esfarelar"), os tempos de desintegração são, contudo, significativamente diminuídos.

[0044] Dados de formação de comprimido: produtos de acordo com a invenção (2 exemplos) comparados com comisturas compreendendo graus de manitol diretamente comprimíveis no mercado (Pearlitol 200 SD, Pearlitol 300, Mannogem 2080, Mannogem 3215) com CMC de Na (AcDiSol tipo SD-711) a 95:5 (partes em peso) e comparados com copulverização direta para formação de comprimido consistindo em manitol/crospovidona/acetato de polivinila/povidona (Ludiflash) utilizado para formulações ODT.

Produto	Força de compressão [kN]	Dureza do comprimido [N]	Friabilidade [% em peso]	Desintegração [seg]
Produto de acordo com a invenção, 1º exemplo	5	50	0,70	113
	10	113	0,21	98
	20	251	0,13	68
	30	289	0,12	113

Produto de acordo com a invenção, 2º exemplo	5	63	0,22	68
	10	142	0,16	56
	20	287	0,12	53
	30	310	0,13	124
Copolimerização de manitol / crospovidona / acetato de polivinila / povidona (Ludiflash, BASF)	5	39	1,26	53
	10	105	0,25	44
	20	200	0,15	91
	30	225	0,14	186
Comistura de manitol DC (Pearlitol 200 SD) com CMC de Na reticulada a 95:5	5	17	4,48	62
	10	51	0,32	62
	20	137	0,15	56
	30	207	0,10	83
Comistura de manitol DC (Pearlitol 300 DC; Roquette) com CMC de Na reticulada a 95:5	5	24	3,93	149
	10	56	0,38	138
	20	121	0,21	115
	30	103	75,30 (esfarelamento)	143
Comistura de manitol DC (Mannogem 2080; SPI) com CMC de Na reticulada a 95:5	5	13	42,00	104
	10	35	2,14	96
	20	70	45,88 (esfarelamento)	75
	30	69	80,54 (esfarelamento)	84

Comistura de	5	12	95,44	69
manitol DC	10	38	1,67	66
(Mannogem	20	79	0,42	61
3215; SPI) com	30	75	85,34 (esfare-	71
CMC de Na re-			lamento)	
ticulada a 95:5				

[0045] Comparado com o manitol/crospovidona/acetato de polivinila/povidona copulverizados (Ludiflash) utilizado para formulações ODT, comprimidos os quais desintegram de modo relativamente rápido sobre uma maior faixa de dureza do comprimido podem ser obtidos com o produto de acordo com a invenção. Além disso, maiores durezas de comprimido podem ser obtidas com o produto de acordo com a invenção em forças de compressão comparáveis, o que significa uma simplificação para o farmacêutico na formulação de compostos ativos pobremente comprimíveis.

[0046] Pearlitol 200 SD, da mesma forma que o manitol pulverizado, exibe comportamento de formação de comprimido mais pobre comparado com o produto de acordo com a invenção, assim como os outros graus de manitol comprimíveis em uma base cristalina ou granulada, os quais se distinguem por propriedades de ligação ainda mais pobres (em particular altas friabilidades).

[0047] Os resultados dos exemplos anteriores e dos exemplos comparativos são mostrados na forma de gráfico na Figura1, onde o tempo de desintegração dos comprimidos produzidos é plotado contra as durezas dos comprimidos obtidos, isto é, a Figura1 mostra a dependência dos tempos de desintegração do comprimido das durezas de comprimido obtíveis nas 4 forças de compressão (5, 10, 20 e 30 kN) dos produtos de acordo com a invenção (2 exemplos) comparado com o Ludiflash, BASF e uma mistura de Pearlitol 200 SD; Roquette com CMC de Na reticulada (Ac-Di-Sol tipo SD-711, FMC BioPolymers) a 95:5. Os produtos de acordo

com a invenção ainda exibem tempos de desintegração rápidos mesmo em durezas do comprimido significativamente maiores, em contraste com as duas comparações.

[0048] Em resumo, comprimidos mais duros, comparado com a técnica anterior, em forças de compressão comparáveis, podem ser obtidos com o produto e acordo com a invenção.

[0049] O material, assim, já exhibe propriedades de ligação muito boas em uma faixa de força de compressão a qual é preferida para a maior proteção possível das matrizes de formação de comprimido e máquinas de formação de comprimido. A estabilidade mecânica muito boa - medida como friabilidade com significativamente $< 1\%$ - garante manipulação segura dos núcleos comprimidos.

[0050] Ao mesmo tempo, os tempos de desintegração são baixos sobre uma faixa de dureza ampla comparado com comprimidos obtidos a partir de produtos comercialmente disponíveis no mercado. O material de acordo com a invenção, portanto, é particularmente adequado para a formulação de composições farmacêuticas em processos de formação de comprimido diretos, em particular também para a produção de comprimidos os quais liberam rapidamente composto ativo na cavidade oral.

[0051] Áreas de superfície BET: as áreas de superfície, determinadas através do método BET, das composições comparadas são mostradas abaixo. Conforme já afirmado acima, esses valores foram determinados conforme descrito em "BET Surface Area by Nitrogen Absorption", S. Brunauer *et al.* (Journal of American Chemical Society, 60, 9, 1938) ou DIN ISO 9277. As medições foram realizadas usando instrumentos da Micromeritics Instrument Corporation (EUA) [ASAP 2420]. As medições foram realizadas através do método volumétrico correspondente usando nitrogênio (peso da amostra de cerca de 3 g $\pm$ 5% com preparo da amostra (secagem através de aquecimento para a temperatura alvo de 50°C a 3,0°C/min.): 10 horas/50°C).

Produto de acordo com a invenção, 1° exemplo	1,9 m ² /g
Produto de acordo com a invenção, 2° exemplo	2,6 m ² /g
Manitol copulverizado com CMC de Na reticulada (AcDu-Sol tipo SD-711) 95:5	0,5 m ² /g
Copulverização de manitol/crospovidona/acetato de polivinila/povidona (Ludiflash, BASF)	0,3 m ² /g
Comistura de manitol DC (Perlitol 200SD; Roquette) com CMC de Na reticulada a 95 : 5	0,3 m ² /g
Comistura de manitol DC (Perlitol 300DC; Roquette) com CMC de Na reticulada a 95 : 5	0,6 m ² /g
Comistura de manitol DC (Mannogem 2080, SPI) com CMC de Na reticulada a 95 : 5	0,5 m ² /g
Comistura de manitol DC (Mannogem 3215, SPI) com CMC de Na reticulada a 95 : 5	0,4 m ² /g

[0052] Os dados de BET mostram que os produtos de acordo com a invenção se distinguem por uma área superficial BET significativamente maior comparado com outras combinações de graus de manitol diretamente comprimíveis com desintegrante. Essa área superficial aumentada é combinada com capacidade de compressão muito boa desses materiais de acordo com a invenção e com propriedades de desintegração rápida dos comprimidos contendo desintegrante resultantes.

REIVINDICAÇÕES

1. Comistura para produção de comprimidos de desintegração rápida em um processo de formação de comprimido direto, que consiste em uma mistura física de:

90 a 98 partes em peso de um manitol pulverizado, e

10 a 2 partes em peso de uma carboximetil celulose de sódio reticulada,

a referida comistura sendo caracterizado pelo fato de que apresenta uma área superficial BET na faixa de 1,9 a 4,0 m²/g, com um diâmetro médio de partícula (laser) na faixa entre 60 e 200 µm, que pode ser comprimida para proporcionar comprimidos, e que, após compressão em uma força de compressão de 20 kN, são obtidos comprimidos apresentando durezas > 250N, uma friabilidade ≤ 0,14%, e um tempo de desintegração ≤ 70 segundos.

2. Comistura para produção de comprimidos de desintegração rápida em um processo de formação de comprimido direto, como definido na reivindicação 1, consistindo em:

95 partes em peso de um manitol pulverizado, e

5 partes em peso de uma carboximetil celulose de sódio reticulada,

a referida comistura sendo caracterizado pelo fato de que apresenta uma área superficial BET na faixa de 1,9 a 4,0 m²/g.

3. Comistura, de acordo com a reivindicação 1 ou 2 caracterizada pelo fato de que apresenta uma área superficial BET na faixa de 1,9 a 2,6 m²/g.

4. Comistura, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que apresenta uma densidade volumétrica de 0,45 a 0,60 g/mL, uma densidade aparente compactada de 0,60 a 0,75 g/mL, um ângulo de reposição de 30 a 38°.

5. Comistura, de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 4, caracterizada pelo fato de que apresenta um diâmetro médio de partícula (laser) na faixa entre 64 e 114 μm .

6. Comistura, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que apresenta um teor de água <1% em peso.

7. Formulações de comprimido, caracterizadas pelo fato de que compreendem composto ativo e/ou aroma. preparados usando uma comistura, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, como material excipiente.

8. Uso de um material excipiente, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para preparação de formulações de comprimido, as quais compreendem vitaminas, substâncias minerais, oligoelementos ou constituintes alimentícios funcionais.

9. Uso de um material excipiente, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para preparação de formulações de comprimido, as quais compreendem constituintes vegetais e extratos vegetais.

10. Uso de um material excipiente, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para preparação de formulações de comprimido, as quais compreendem corantes sintéticos e naturais, aromas naturais e idênticos aos naturais e outras substâncias flavorizantes tais como, por exemplo, adoçantes do grupo aspartame, sacarina, acesulfame K, neo-hesperidina DC, sucralose, tauramina e esteviosídeo ou aromas de fruta, aromas de hortelã-pimenta, mentol, ácidos de fruta do grupo de ácido cítrico e ácido tartárico ou extratos vegetais flavorizantes.

11. Uso de um material excipiente, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é para preparação de formulações de comprimido as quais compreendem substân-

cias apresentando uma ação farmacológica tais como, por exemplo, anti-ácidos, anti-infectivos, também para ação local na boca e área da garganta, analgésicos, incluindo opióides, antialérgicos, anti-eméticos ou agentes antidiarreicos.

FIG. 1

