

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>1998.04.13</b>	(73) Titular(es): <b>CIMA LABS INC.</b> <b>10000 VALLEY VIEW ROAD EDEN PRAIRIE, MN</b> <b>55344-9361</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>1997.04.16 US 43242 P</b> <b>1998.04.09 US 57884</b>	(72) Inventor(es): <b>JOHN HONTZ</b> <b>US</b> <b>RAJENDRA K. KHANKARI</b> <b>US</b> <b>SARA J. CHASTAIN</b> <b>US</b> <b>LEO KATZNER</b> <b>US</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2010.01.27</b>	(74) Mandatário: <b>ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA</b> <b>PT</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2014.10.29</b> <b>244/2014</b>	

(54) Epígrafe: **FORMA DE DOSAGEM ROBUSTA DE DISSOLUÇÃO RÁPIDA**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A UMA FORMA DE DOSAGEM DURA, PENSADA, DE DISSOLUÇÃO RÁPIDA ADAPTADA PARA DOSAGEM ORAL DIRECTA COMPREENDENDO: UM INGREDIENTE ACTIVO E UMA MATRIZ INCLUINDO UM AGENTE DE ENCHIMENTO DE COMPRESSÃO NÃO DIRECTA E UM LUBRIFICANTE. A REFERIDA FORMA DE DOSAGEM ESTÁ ADAPTADA PARA SE DISSOLVER RAPIDAMENTE NA BOCA DE UM DOENTE E, ASSIM, LIBERTAR O INGREDIENTE ACTIVO. DE UM MODO PREFERIDO, A FORMA DE DOSAGEM TEM UMA FRIABILIDADE DE CERCA DE 2% OU MENOS, QUANDO TESTADA DE ACORDO COM A U.S.P. A FORMA DE DOSAGEM TAMBÉM TEM, DE UM MODO PREFERIDO, UMA DUREZA DE 15-50 NEWTONS.

## RESUMO

### **"FORMA DE DOSAGEM ROBUSTA DE DISSOLUÇÃO RÁPIDA"**

A invenção refere-se a uma forma de dosagem dura, prensada, de dissolução rápida adaptada para dosagem oral directa compreendendo: um ingrediente activo e uma matriz incluindo um agente de enchimento de compressão não directa e um lubrificante. A referida forma de dosagem está adaptada para se dissolver rapidamente na boca de um doente e, assim, libertar o ingrediente activo. De um modo preferido, a forma de dosagem tem uma friabilidade de cerca de 2% ou menos, quando testada de acordo com a U.S.P. A forma de dosagem também tem, de um modo preferido, uma dureza de 15-50 Newtons.

## DESCRIÇÃO

### "FORMA DE DOSAGEM ROBUSTA DE DISSOLUÇÃO RÁPIDA"

#### CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se à indústria farmacêutica, à indústria médica e, em particular, à criação de formas de dosagem.

#### TÉCNICA ANTECEDENTE

Sabe-se como produzir uma forma de dosagem desintegrável na boca para a distribuição de fármacos. De facto, as patentes que se referem genericamente a esta área datam do último século. Tais comprimidos têm vantagens significativas sobre outras formas de dosagem; particularmente para aqueles que não podem, ou não irão, engolir um comprimido ou cápsula. As formas de dosagem sólidas são muito mais convenientes do que as líquidas. Contudo, a concepção de formas de dosagem desintegráveis oralmente comporta o seu próprio conjunto de problemas.

Podem ser proporcionados comprimidos mastigáveis, tais como, por exemplo, aqueles divulgados na Patente U.S. Nº 5225197 de Bolt. Contudo, tais formas de dosagem proporcionam, frequentemente, dissimulação inadequada do paladar de medicamentos com mau paladar. As formulações mastigáveis são também frequentemente incompatíveis com, por exemplo, micropartículas delicadas ou micropartículas de libertação

temporizada. A força de compressão utilizada na formação dos comprimidos e/ou durante a mastigação, quebra frequentemente tais estruturas, expondo o doente ao paladar desagradável do material aí contido ou interferindo com a integridade estrutural do encapsulante e alterando assim o seu perfil de distribuição farmacológica.

Foram também tentadas formas de dosagem não mastigáveis. Por exemplo, a Cima Labs produziu formas de dosagem orais incluindo micropartículas e efervescentes que se desintegram rapidamente na boca e proporcionam dissimulação adequada do paladar. Ver *Wehling et al.*, Patente U.S. Nº 5178878. Zydis, por outro lado, produz uma matriz de açúcar liofilizada de dissolução rápida para produzir um comprimido de dissolução rápida. Embora estas formas de dosagem sejam eficazes, estas proporcionam problemas significativos em termos de produção, armazenamento, transporte e durante a utilização do consumidor. São também significativamente mais caras para produzir.

De acordo com a U.S. Pharmacopoeia Nº 23, 1995, Cap. 1216 com o título "Friabilidade de Comprimidos", os comprimidos efervescentes e os comprimidos mastigáveis têm, frequentemente, diferentes especificações no que respeita à friabilidade, quando comparados aos comprimidos normais. Estes comprimidos requerem habitualmente embalagem especial. Contudo, isso é um grande eufemismo.

Os comprimidos da Zydis, por exemplo, são tão frágeis que o material matricial deve ser formado por liofilização num recipiente individual dimensionado para comprimido. Enquanto a utilização de um par efervescente em combinação com micropartículas como divulgada em *Wehling et al.* não supera a necessidade para tais medidas extremas, a necessidade de

minimizar os tempos de desintegração na boca requer ainda a utilização de metodologia não tradicional de processamento e embalagem. Por exemplo, os transportadores normais, tais como tapetes vibratórios ou tremonhas, comuns na indústria farmacêutica, não podiam ser utilizados, uma vez que estes dispositivos de alta velocidade e elevado volume tendem a danificar os comprimidos resultantes. De modo semelhante, os comprimidos resultantes não podem ser armazenados numa tremonha após formação de comprimidos mas antes do embalagem. Isto pode interferir seriamente com as eficiências de processamento de prensas de elevado volume.

Além disso, os comprimidos resultantes têm que ser embalados em embalagens individuais de tipo blister que são suficientemente robustas para evitar a quebra do comprimido. Não podiam ser embalados num frasco multi-comprimido, embalagens de alumínio individuais ou embalagem tradicional de blister convencionais.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

O âmbito da presente invenção é definido através das reivindicações independentes anexas. As formas de realização preferidas da invenção são definidas nas reivindicações dependentes.

A presente invenção refere-se assim a métodos para preparar uma forma de dosagem dura, prensada, de rápida dissolução, adaptada para dosagem oral directa. A forma de dosagem inclui um ingrediente activo e uma matriz. A matriz é composta de, pelo menos, um agente de enchimento de compressão não directa e de um lubrificante. A forma de dosagem está adaptada para se dissolver

rapidamente na boca de um doente e para libertar assim o ingrediente activo. De um modo preferido, a forma de dosagem tem uma friabilidade de cerca de 2% ou menos, quando testada de acordo com a U.S.P. A forma de dosagem também tem, de um modo preferido, uma dureza de 15-50 Newtons ("N").

É desejável que a forma de dosagem se dissolva em cerca de 90 segundos ou menos na boca do doente. É também frequentemente desejável que a forma de dosagem inclua, pelo menos, uma partícula. A partícula teria o ingrediente activo e um material protector. Estas partículas podem incluir partículas de rápida libertação e/ou partículas de libertação sustentada.

Numa formulação particularmente preferida, divulgada no contexto da presente invenção, é proporcionado um comprimido duro, produzido por compressão, de dissolução rápida adaptado para dosagem oral directa. O comprimido inclui partículas preparadas de um ingrediente activo e de um material protector. Estas partículas são proporcionadas numa quantidade entre cerca de 0,01 e cerca de 75% em peso, com base no peso do comprimido. O comprimido inclui também uma matriz preparada de um agente de enchimento de compressão não directa, um agente de drenagem e um lubrificante hidrófobo. A matriz do comprimido compreende, pelo menos, cerca de 60% de ingredientes rapidamente solúveis em água, com base no peso total do material matricial. O comprimido tem uma dureza entre cerca de 15 e cerca de 50 Newtons, uma friabilidade menor que 2%, quando medida através da U.S.P. e está adaptado para se dissolver espontaneamente na boca de um doente em menos de cerca de 60 segundos e assim libertar as referidas partículas e ser capaz de ser armazenado a granel.

As formas de dosagem descritas acima são capazes de se dissolverem rapidamente na boca do doente, com um mínimo de grão

ou de outra espécie organoleticamente desagradável. Além disso, uma vez que as formas de dosagem são duras e têm baixa friabilidade, estas podem ser manuseadas e embaladas como outras formas de dosagem de dissolução não rápida.

De acordo com a presente invenção, é proporcionado um método para preparar uma forma de dosagem embalada de dissolução oral. O método inclui os passos definidos na reivindicação 1.

É também divulgado uma embalagem que pode ser aberta e fechada novamente, contendo uma pluralidade de comprimidos duros, produzidos por compressão, de dissolução rápida, adaptados para dosagem oral directa como descrito acima.

#### MELHOR FORMA DE REALIZAR A INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida a uma forma de dosagem dura, prensada, de dissolução rápida, adaptada para dosagem oral directa. A forma de dosagem inclui um ingrediente activo, frequentemente, na forma de uma partícula protegida, e uma matriz. A matriz inclui um agente de enchimento de compressão não directa e um lubrificante, embora, possa também incluir outros ingredientes. A forma de dosagem está adaptada para se dissolver rapidamente na boca de um doente. Além disso, tem uma friabilidade de cerca de 2% ou menos, quando testada de acordo com a U.S.P. Geralmente, a forma de dosagem terá também uma dureza de, pelo menos, cerca de 15-20 Newtons. A forma de dosagem não apenas se dissolve rapidamente, mas também o faz de um modo que proporciona uma sensação organoléptica positiva ao doente. Em particular, a forma de dosagem dissolve-se com o mínimo de grão desagradável que é tactilmente muito inconsistente com a sensação organoléptica da forma de dosagem.

O documento U.S. 5607697 divulga comprimidos de dissolução rápida para dosagem oral directa, compreendendo partículas de ingrediente activo com um revestimento dissimulador de paladar e uma matriz compreendendo um álcool de açúcar. O documento divulga ainda métodos para fazer tais comprimidos, contudo os métodos incluem granulação.

"Forma de dosagem", de acordo com a presente invenção, inclui comprimidos e "núcleos fluidizados" utilizados em cápsulas ou comprimidos revestidos (um comprimido/cápsula híbrido). "Dissolúvel" deve ser entendido como a descrição da acção da forma de dosagem enquanto é mantida na boca. Neste caso, a forma de dosagem fica cada vez mais pequena num processo que é conceptualmente análogo à fusão. Embora a forma de dosagem possa também se desintegrar, até certo ponto, em partes mais pequenas, particularmente no caso em que for utilizada uma quantidade relativamente maior de um agente de drenagem ou de um agente de desintegração efervescente, ou no caso em que a forma de dosagem é mastigada, que não é o seu principal mecanismo. A maioria do material matricial dissolve-se de facto na saliva, enquanto o comprimido estiver na boca do doente. Idealmente, antes que um doente engula de facto o comprimido, substancialmente todos os componentes rapidamente solúveis em água dissolveram-se de facto. Além disso, a quantidade de ingredientes rapidamente solúveis em água em cada forma de dosagem é maximizada de acordo com a presente invenção. Deste modo, assim como em outras aqui descritas, as formas de dosagem de acordo com a presente invenção, são distinguíveis dos comprimidos desintegráveis geralmente descritos na técnica anterior, tal como aqueles descritos, por exemplo, em Cousins *et al.*, Patente U.S. Nº 5464632. "Rapidamente dissolúvel" significa que os ingredientes rapidamente solúveis em água se

irão dissolver suficientemente para permitir a ingestão como uma solução ou suspensão não granulosa em 90 segundos ou menos, de um modo preferido, 60 segundos ou menos e, de um modo muito preferido, 45 segundos ou menos. A dissolução rápida da forma de dosagem, assim como a sua composição, são concebidas para minimizar a sensação granulosa, arenosa, de comprimidos desintegráveis convencionais. Ao minimizar o grau de desintegração durante a dissolução da forma de dosagem, pode-se evitar a adição da sensação organoléptica desagradável do grão.

"Solúvel em água" de acordo com a presente invenção, tem o seu significado habitual. Contudo, "rapidamente solúvel em água" significa que o ingrediente em questão irá dissolver-se numa fracção de tempo que é consistente com os objectivos da invenção. Por exemplo, um açúcar em pó ou com grão muito fino conhecido como um açúcar de compressão não directa pode ser utilizado como um agente de enchimento na matriz da presente invenção. Este material, em parte por causa da sua composição química e em parte por causa do seu tamanho de partícula fina, irá dissolver-se prontamente na boca numa questão de segundos, assim que for molhado pela saliva. Isto não significa apenas que este possa contribuir para a velocidade à qual a forma de dosagem se irá dissolver, também significa que, enquanto o doente mantiver a forma de dosagem em dissolução na sua boca, o agente de enchimento não irá contribuir para uma "textura granulosa" ou "arenosa", afectando assim adversamente a sensação organoléptica de tomar a forma de dosagem. Pelo contrário, as versões de compressão directa do mesmo açúcar são geralmente granuladas e tratadas para as tornar maiores e melhores para compactação. Embora estes açúcares sejam solúveis em água, estes podem não ser solubilizados de forma suficientemente rápida. Como resultado, estes podem contribuir para a textura granulosa ou arenosa da forma de dosagem à medida que se dissolvem. O

tempo de dissolução na boca pode ser medido por observação do tempo de dissolução do comprimido em água a cerca de 37 °C. O comprimido é imerso em água sem agitação forçada ou com agitação mínima. O tempo de dissolução é o tempo desde a imersão até dissolução substancialmente completa dos ingredientes rapidamente solúveis em água do comprimido, como determinado por observação visual.

Para melhorar ainda as qualidades organolépticas das formas de dosagem da presente invenção, a quantidade de materiais de dissolução não rápida, *i. e.*, não rapidamente solúveis em água, utilizados é minimizada tanto quanto possível. Idealmente, a espécie não rapidamente dissolúvel seria apenas o ingrediente activo, particularmente quando na forma de partícula protegida, e o lubrificante. A utilização de um ingrediente activo rapidamente solúvel em água, numa forma não protegida, por exemplo, pode melhorar ainda mais as propriedades organolépticas através de redução adicional de uma potencial fonte de grão. Um agente de drenagem pode também ser utilizado, embora tais agentes geralmente não se qualifiquem como de dissolução rápida, dadas as circunstâncias. Contudo, quando utilizado, a quantidade de agente de drenagem utilizada de acordo com a presente invenção é controlada para minimizar o seu impacto. Rapidamente solúvel em água significa que o material se irá dissolver dentro de cerca de 45 segundos de ser molhado com saliva e/ou o material deve ser, pelo menos, "solúvel" de acordo com a U.S.P. XXIII, página 10, (1995).

Assinale-se que no contexto da presente invenção, dissolução refere-se apenas a ingredientes solúveis em água. Um ingrediente activo revestido é frequentemente não de todo solúvel em água e assim o comprimido nunca se dissolve totalmente. Contudo, devido ao elevado teor de ingredientes rapidamente solúveis em água de

acordo com a presente invenção, a maioria dos quais é solúvel em água, dissolve-se geralmente dentro do tempo de desintegração do comprimido. Assim, para o mesmo carregamento de um ingrediente activo revestido, estará presente relativamente menos grão no momento em que o comprimido se desintegrou.

O ingrediente activo pode incluir ingredientes farmacêuticos, vitaminas, minerais e suplementos dietéticos. Os ingredientes farmacêuticos podem incluir, sem limitação, antiácidos, analgésicos, anti-inflamatórios, antipiréticos, antibióticos, antimicrobianos, laxativos, anoréxicos, anti-histamínicos, antiasmáticos, antidiuréticos, antiflatulentos, agentes contra as enxaquecas, biológicos, antiespasmódicos, sedativos, anti-hiperactivos, anti-hipertensivos, tranquilizantes, descongestionantes, bloqueadores beta e suas combinações. Estão também abrangidos pelas expressões "ingrediente(s) activo(s)", "ingrediente(s) farmacêutico(s)" e "agentes activos" os fármacos e os ingredientes farmacêuticamente activos descritos em *Mantelle*, Patente U.S. Nº 5234957, nas colunas 18 a 21.

Como utilizado nesta divulgação, o termo "vitamina" refere-se a substâncias orgânicas vestigiais que são requeridas na dieta. Para os objectivos da presente invenção, o termo "vitamina(s)" inclui, sem limitação, tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, ácido lipóico, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E e vitamina K. Estão também incluídas no termo "vitamina" as suas coenzimas. As coenzimas são formas químicas específicas de vitaminas. As coenzimas incluem pirofosfatos de tiamina (TPP), mononucleótido de flavina (FMM), dinucleótido de adenina e flavina (FAD), dinucleótido de adenina e nicotinamida (NAD), fosfato de dinucleótido de adenina e

nicotinamida (NADP), coenzima A (CoA), fosfato de piridoxal, biocitina, ácido tetra-hidrofólico, coenzima B<sub>12</sub>, lipoil-lisina, 11-cis-retinal e 1,25-di-hidroxicolecalciferol. O termo "vitamina(s)" inclui também a colina, carnitina e alfa, beta e gama carotenos.

O termo "mineral" refere-se às substâncias inorgânicas, metais e semelhantes, requeridos na dieta humana. Assim, o termo "mineral", como aqui utilizado, inclui, sem limitação, cálcio, (carbonato de cálcio), ferro, zinco, selênio, cobre, iodo, magnésio, fósforo, cromo e semelhantes, e as suas misturas. A expressão "suplemento dietético" como aqui utilizada significa uma substância que tem um efeito nutritivo apreciável quando administrada em pequenas quantidades. Os suplementos dietéticos incluem, sem limitação, ingredientes como o pólen de abelha, farelo, germe de trigo, laminária, óleo de fígado de bacalhau, ginseng e óleos de peixe, aminoácidos, proteínas e as suas misturas. Como será entendido, os suplementos dietéticos podem incorporar vitaminas e minerais.

Em geral, a quantidade de ingrediente activo incorporada em cada comprimido ou forma de dosagem pode ser seleccionada de acordo com princípios conhecidos de farmácia. Uma quantidade eficaz de ingrediente farmacêutico está especificamente contemplada. Pela expressão "quantidade eficaz" entende-se, em relação, por exemplo, aos produtos farmacêuticos, que está contemplada uma "quantidade farmacêuticamente eficaz". Uma "quantidade farmacêuticamente eficaz" é a porção ou quantidade de um fármaco ou substância farmacêuticamente activa que é suficiente para induzir a resposta terapêutica requerida ou desejada ou, por outras palavras, a quantidade que é suficiente para induzir uma resposta biológica apreciável quando administrada a um doente. Como utilizada com referência a uma

vitamina ou mineral, a expressão "quantidade eficaz" significa uma quantidade de, pelo menos, cerca de 10% da Quantidade Nutricional Diário Recomendada ("RDA") dos Estados Unidos para esse ingrediente particular para um doente. Por exemplo, se um ingrediente pretendido for a vitamina C, então uma quantidade eficaz da vitamina C incluiria uma quantidade de vitamina C suficiente para proporcionar 10% ou mais do RDA. Tipicamente, nos casos em que o comprimido inclui um mineral ou vitamina, irá incorporar quantidades superiores, de um modo preferido, cerca de 100% ou mais do RDA aplicável.

A quantidade de ingrediente activo utilizada pode variar muito. Naturalmente que o tamanho da forma de dosagem, os requisitos de outros ingredientes e o número, por exemplo, de comprimidos que constituem uma dose única, têm todos impacto no limite superior da quantidade de ingrediente farmacologicamente activo que pode ser utilizada. Contudo, geralmente, o ingrediente activo é proporcionado numa quantidade entre mais de zero e cerca de 80% em peso do comprimido final e, de um modo mais preferido, numa gama entre mais de zero e cerca de 60% em peso do mesmo. Dito de outro modo, o ingrediente activo pode estar incluído numa quantidade entre cerca de 1 micrograma a cerca de 2 gramas e, de um modo mais preferido, entre cerca de 0,01 e cerca de 1000 miligramas por forma de dosagem, *i. e.*, por comprimido.

O ingrediente activo pode ser proporcionado directamente, particularmente quando não tem um paladar particularmente desagradável, *i. e.*, um paladar que não pode ser dissimulado através de medidas tradicionais, tais como a utilização de edulcorantes, aromas e semelhantes. De facto, poderão existir vantagens particulares na utilização de ingredientes activos a granel desta forma, quando o ingrediente activo for rapidamente

solúvel em água. Como aqui discutido, quanto maior o nível de ingredientes rapidamente solúveis em água, maior a melhoria na taxa de dissolução e a sensação organoléptica da forma de dosagem na boca do doente.

Contudo, o ingrediente activo está, de um modo preferido, numa forma de partícula, granular, microgranular ou cristalina protegida por um material protector. Este material protector pode ser uma substância adsorvida, um microgrânulo tal como divulgado em Sparks *et al.*, Patente U.S. Nº 4940588, ou um revestimento que forma microcápsulas e/ou micropartículas como descritas em, sem limitação, Wehling *et al.*, Patente U.S. Nº 5178878. As combinações destes estão também contempladas, *i. e.*, uma substância adsorvida revestida. Além disso, a protecção pode ser proporcionada por aglomeração ou a formação de uma matriz como é convencional. As formas de dosagem da presente invenção podem também incluir uma pluralidade de agentes activos diferentes, cada protegido por diferentes meios.

Os materiais protectores utilizados de acordo com a presente invenção podem incluir qualquer dos polímeros utilizados convencionalmente na formação de micropartículas, micropartículas de tipo matriz e microcápsulas. Entre estes estão materiais celulósicos, tais como celulose de ocorrência natural e derivados sintéticos de celulose; polímeros acrílicos e polímeros vinílicos. Outros polímeros simples incluem materiais proteicos, tais como gelatina, polipéptidos e gomas-laca e ceras naturais e sintéticas. Os polímeros protectores podem também incluir etilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose e material de resina acrílica vendidos sob a marca registada EUDRAGIT pela Rhone Pharma GmbH de Weiterstadt, Alemanha.

Geralmente, quando for utilizado um revestimento, é preferido que o revestimento seja utilizado em, pelo menos, cerca de 5 por cento, com base no peso das partículas resultantes. De um modo mais preferido, o revestimento deve constituir, pelo menos, cerca de 10 por cento em peso da partícula. O limite superior do material de revestimento protector utilizado é geralmente menos crítico, excepto os casos em que é desejada uma libertação rápida do ingrediente activo, a quantidade de material de revestimento não deve ser assim tao grande que o material de revestimento impeça o perfil de libertação do agente activo ou ingrediente farmacêutico quando ingerido. Assim, pode ser possível utilizar mais que 100 por cento do peso do núcleo, proporcionando assim um revestimento relativamente grosso. Geralmente, contudo, não mais do que cerca de 96 por cento do peso da partícula (fármaco e revestimento) serão o material de revestimento e, de um modo mais preferido, não mais do que cerca de 75 por cento do peso do particulado serão revestimento. Descrito de outro modo, o material protector é geralmente proporcionado numa quantidade entre cerca de 5 e cerca de 96% em peso da partícula protegida. De um modo mais preferido, a quantidade é proporcionada numa gama entre cerca de 5 e cerca de 75% em peso, com base no peso do ingrediente activo protegido. Naturalmente, a utilização de revestimentos para proporcionar uma libertação sustida ou controlada pode mudar estes requisitos. Ver Barry *et al.*, Patente U.S. Nº 5055306.

As partículas formadas a partir dos ingredientes activos, de acordo com a presente invenção, podem variar no tamanho desde alguns micrones até tanto quanto 1500 micrones. O limite inferior do tamanho não é importante, desde que a integridade não seja comprometida. As partículas, geralmente, não devem ser maiores que 1200 micrones e, de um modo preferido, não ser maiores que 850 micrones. Naturalmente, quanto maiores forem as

partículas, maior será o impacto na sensação organoléptica da formulação assim que a forma de dosagem se dissolva.

As partículas, de acordo com a presente invenção, referem-se genericamente a partículas discretas contendo um ingrediente activo e um material de revestimento protector, se existir. As partículas podem ser de um material granular discreto que foi independentemente e substancialmente (mais do que cerca de 90% das partículas totalmente revestidas) revestido com um material de revestimento.

Naturalmente, quando as partículas revestidas forem produzidas, é preferido que cada unidade individual de ingrediente activo, na forma de um líquido, um granulado ou um pó, esteja substancialmente toda revestida. No caso, por exemplo, de micropartículas de libertação prolongada ou libertação sustentada (também referida como libertação controlada, libertação retardada ou libertação modificada), o proporcionar de tal revestimento completo assegura o nível desejado e tipo de libertação. Ao utilizar um encapsulante ou um revestimento para ajudar na dissimulação do paladar, o revestimento completo ajuda a assegurar que as papilas gustativas de um doente não sejam expostas ao material de paladar desagradável. Quanto mais completo e bem-sucedido for o melhor revestimento, em termos das suas propriedades pretendidas. Quando, por exemplo, forem utilizados revestimentos entéricos de libertação rápida, a encapsulação ou revestimento substancialmente completo ajuda a assegurar que o ingrediente activo não é exposto à humidade ou ao ácido no estômago. Posteriormente, assim que o fármaco encapsulado alcança os intestinos, o revestimento pode, por exemplo, desintegrar-se ou dissolver-se rapidamente de modo que proporcione interferência mínima com o perfil normal de dissolução do fármaco, quando

comparado ao fármaco sem revestimento. Neste aspecto da presente invenção, contudo, o termo partícula inclui também um material de base cristalina ou granular que foi revestido de forma imperfeita de modo que algumas ou todas as partículas não estão totalmente revestidas com o material protector. Também útil de acordo com a presente invenção e enquadrando-se no âmbito do termo partícula, estão matrizes aglomeradas em que um aglomerado é disperso num material de revestimento molhado que é posteriormente desfeito, triturado ou moído. O resultado pode ser partículas incompletamente revestidas ou partículas que estão agarradas umas às outras com o material de revestimento a servir de cola.

Por exemplo, sob determinadas circunstâncias, a utilização de uma matriz aglomerada irá proporcionar dissimulação adequada do paladar e/ou protecção adequada do ingrediente activo. Alternativamente, a utilização de uma matriz e/ou aglomerados pode retardar suficientemente a taxa de libertação do ingrediente activo de modo a permitir que esta seja uma formulação de libertação sustentada. Além dos materiais de revestimento acabados de descrever, vários outros aditivos, tais como, por exemplo, reticulantes, formadores de poro, agentes de enchimento, modificadores de solubilidade, agentes de deslizamento, plasticizantes e semelhantes, podem ser incluídos no material de revestimento ou protector.

Os ingredientes e métodos para fazer partículas, incluindo microcápsulas, granulados revestidos, aglomerados, etc., são bem conhecidos na técnica e todos esses métodos estão contemplados. Os métodos de microencapsulação, por exemplo, são descritos no texto de Lieberman acima mencionado, *Pharmaceutical Dosage Form: Tablets*, Volume 1, Segunda Edição, Nova Iorque, 1989, nas páginas 372-376. Um método ensinado em *Lieberman* é a técnica de

separação de fase ou coacervação que envolve o processamento de três fases mutuamente imiscíveis, uma contendo o ingrediente farmacêutico, outra contendo o material de revestimento protector e uma terceira contendo um veículo líquido utilizado apenas na fase de fabrico. As três fases são misturadas e a fase de material protector deposita-se por absorção sobre a fase do ingrediente farmacêutico. Após este passo, a fase de material protector é convertida numa forma substancialmente sólida por reticulação ou por remoção do solvente a partir desta fase.

Outras técnicas comuns podem ser utilizadas para formar partículas de tipo matriz em que o ingrediente farmacêutico é disperso no material protector. Por exemplo, o ingrediente farmacêutico e uma solução de um material protector polimérico podem ser pulverizados para formar gotas e colocados em contacto com um gás, tal como ar quente, para remover o solvente das gotas. Tal mistura pode também ser seca num sólido e depois cominuída para formar partículas. Alternativamente, a mistura do ingrediente farmacêutico e da solução polimérica podem ser misturadas com uma fase líquida imiscível e o solvente pode ser removido através desta fase. O passo de mistura pode incluir emulsificação da fase que contém o ingrediente farmacêutico e o material protector na fase líquida imiscível. De um modo preferido, pode ser utilizado tecnicamente um revestimento de pulverização ou um revestimento de coacervação.

A libertação sustida de acordo com a presente invenção significa que o ingrediente activo é libertado na corrente sanguínea de um modo que é intencionalmente mais lento do que a biodisponibilidade do mesmo fármaco se administrado numa forma de libertação não sustentada, tal como directamente. Geralmente, um fármaco irá exhibir, pelo menos, uma diminuição de 25% na sua taxa de biodisponibilidade por absorção relativamente ao fármaco

sem revestimento. De um modo muito preferido, as formulações de libertação sustida são formulações que administram o ingrediente activo ao longo de um período de dez horas ou mais e, de um modo muito preferido, entre cerca de 12 e cerca de 24 horas. Todo esse controlo da taxa de libertação nas formulações da presente invenção deve vir das próprias partículas, uma vez que idealmente o restante da forma de dosagem se dissolveu.

Pelo contrário, as formas de dosagem de libertação rápida produzidas por métodos de acordo com a presente invenção são aquelas em que o fármaco é libertado rapidamente a partir do encapsulante, revestimento ou outro material protector, quando desejado. Na medida do possível, o efeito do material protector sob tais circunstâncias será mínimo em termos de reduzir a biodisponibilidade normal do mesmo fármaco se desprotegido. Assim, por exemplo, no caso em que é utilizado um revestimento para dissimular o paladar do sabor desagradável de um material, é importante que esse revestimento esteja intacto, na medida necessária para servir a sua função dissimuladora de paladar, enquanto a forma de dosagem estiver na boca do doente. Contudo, assim que o doente engolir, não existe mais necessidade para proteger as papilas gustativas do fármaco. Pode ser desejável que o fármaco esteja imediatamente biodisponível. Em tal circunstância, é desejável que o revestimento sofra rotura de modo a libertar os seus conteúdos, se dissolva e assim exponha os seus conteúdos ou permita que os sucos gástricos no estômago o penetrem e dissolvam o ingrediente activo, de modo que a biodisponibilidade do fármaco revestido se mantenha, tanto quanto possível, a mesma que aquela do mesmo fármaco se administrado numa forma desprotegida. Assim, se um comprimido que incluiu ingredientes activos não protegidos necessitaria habitualmente de ser dosado de quatro em quarto horas ou de seis em seis horas, então a forma de dosagem de libertação rápida de

acordo com a presente invenção teria que também que ser administrada nessa mesma base. Uma forma de dosagem de libertação rápida de acordo com a presente invenção é uma que se desintegra rapidamente na boca para formar uma suspensão de partículas que, uma vez fora da boca, irão libertar os seus conteúdos de modo a não interferir com a biodisponibilidade normal do ingrediente activo.

Geralmente, as partículas de acordo com a presente invenção são proporcionadas numa quantidade entre mais de zero a cerca de 75% em peso, com base no peso da forma de dosagem terminada. De um modo mais preferido, as partículas são proporcionadas numa quantidade entre mais de zero e cerca de 60% em peso.

Ao tentar equilibrar os vários objectivos concorrentes das formas de dosagem da presente invenção, nomeadamente; a compressibilidade a pressões convencionais, durezas e friabilidade (que permitem determinadas vantagens de processamento e embalagem) e dissolução rápida na boca, vários valores mantidos tradicionalmente na indústria farmacêutica tiveram que ser ultrapassados. Isto é mais evidente a partir da composição da matriz e dos seus efeitos nestas formas de dosagem. A matriz inclui, pelo menos, dois ingredientes: um agente de enchimento de compressão não directa e um lubrificante. A utilização de ambos os ingredientes, particularmente nas quantidades contempladas, afasta de facto a presente invenção. A matriz ajudará na prevenção da ruptura de quaisquer microcápsulas, micropartículas ou outro ingrediente activo protegido, aí incorporado durante a compressão. A matriz ajudará também na dissolução rápida da forma de dosagem na boca. Por último, a matriz proporciona uma experiência organoléptica positiva ao doente.

O tipo de agente de enchimento utilizado proporciona um exemplo de singularidade da matriz e das formas de dosagem da invenção. Como ilustrado por *Cousins et al.*, é habitual utilizar um açúcar de compressão directa ou outros agentes de enchimentos altamente compressíveis quando se tenta produzir comprimidos de uma determinada dureza e/ou friabilidade. Contudo, foi determinado que os tamanhos de partícula de tais açúcares tinham um efeito drástico no modo como os comprimidos resultantes se comportam e se sentem na boca. Embora tais açúcares venham eventualmente a dissolverem-se, devido ao seu tamanho de partícula e ao processamento que foi feito para melhorar a sua compressibilidade e fluidez, é necessário tempo significativo antes da dissolução estar completa. Assim, embora a utilização de tais açúcares possa permitir que o comprimido se desintegre na boca, o resultado é relativamente lento e é produzida uma proporção relativamente elevada de grão (o grão na formulação de *Cousins et al.* é atribuível ao ingrediente activo revestido, à proporção relativamente elevada de excipientes não solúveis em água, tal como agentes de desintegração, assim como aos açúcares de compressão directa utilizados granulados de modo relativamente grande).

Naturalmente, espera-se que seja possível superar este problema particular por alteração do tamanho de partícula do açúcar de compressão directa, de modo este se irá dissolver mais rapidamente. Contudo, como é bem conhecido na indústria farmacêutica, a diminuição do tamanho de partícula do açúcar diminui a sua compressibilidade e fluidez. Pensou-se que isto iria debilitar a capacidade para produzir comprimidos uniformemente duros e não friáveis. Embora tais partículas mais pequenas possam se dissolver rapidamente na boca, pensou-se ser difícil, se não mesmo impossível, prensar, particularmente a

velocidades de produção; deste modo, a necessidade para versões especializadas de compressão directa destes mesmos açúcares.

Deste modo, foi surpreendente verificar que os agentes de enchimento de compressão não directa podem, de facto, ser utilizados na produção de uma forma de dosagem dura, não friável, directamente compressível, contudo de dissolução rápida na boca, particularmente num cenário de produção comercial automatizada.

Qualquer material convencional pode ser utilizado como um agente de enchimento de acordo com a presente invenção, desde que reúna os seus objectivos gerais. O agente de enchimento deve ser de dissolução rápida quando um comprimido produzido a partir do mesmo é colocado na boca. Isto significa que o material deve ser, de modo significativo, rapidamente solúvel em água. Além disso, em termos gerais, o tamanho de partícula do agente de enchimento será relativamente pequeno, comparado particularmente a agentes de enchimento de compressão directa.

Geralmente, os excipientes de compressão directa, particularmente agentes de enchimento e aglutinantes, são excipientes da especialidade. Na maioria dos casos, são materiais comuns que foram modificados fisicamente para dar maior fluidez e compressibilidade. No caso de açúcares, tal como, por exemplo, a dextrose, isto significa geralmente granulação para aumentar o tamanho de partícula. O manitol de compressão directa, por exemplo, tem geralmente um mínimo de, pelo menos, cerca de 80% de tamanho de partícula médio acima de 100 micrones. Outros manitóis de compressão directa, comercialmente disponíveis, têm um padrão mínimo de tamanho de partícula superior a 90% acima de 200 micrones. O contrário é verdadeiro para os agentes de enchimento de acordo com a

presente invenção. Quando os agentes de enchimento de compressão directa puderem ter, pelo menos, 85% de partículas acima de 100 micrones em tamanho, frequentemente 85% das partículas do agente de enchimento utilizadas na presente invenção são significativamente abaixo de 100 micrones. De acordo com a presente invenção, o tamanho de partícula médio varia geralmente entre cerca de 10 e cerca de 80 micrones e, de um modo muito preferido, entre cerca de 20 a cerca de 65 micrones.

Os agentes de enchimento particularmente preferidos, de acordo com a presente invenção, são açúcares de compressão não directa e álcoois de açúcar que satisfazem as especificações discutidas acima. Tais açúcares e álcoois de açúcar incluem, sem limitação, dextrose, manitol, sorbitol, lactose e sacarose. Naturalmente, a dextrose, por exemplo, pode existir como um açúcar de compressão directa, *i. e.*, um açúcar que foi modificado para aumentar a sua compressibilidade, ou um açúcar de compressão não directa.

Geralmente, o restante da formulação pode ser a matriz. Assim a percentagem do agente de enchimento pode chegar a 100%. Contudo, geralmente, a quantidade de agente de enchimento de compressão não directa útil, de acordo com a presente invenção, varia desde cerca de 25 a cerca de 95%, de um modo preferido, entre cerca de 50 e cerca de 95% e, de um modo mais preferido, desde cerca de 60 a cerca de 95%. Pelo contrário, a técnica anterior, como representada por *Cousins et al.* utiliza apenas até cerca de 42% de um agente de enchimento e é também um açúcar de compressão directa.

Verificou-se também surpreendentemente que ao formular formas de dosagem de acordo com a presente invenção, deve ser utilizada uma proporção relativamente elevada do lubrificante

quando comparada à técnica anterior. Os lubrificantes e, em particular, lubrificantes hidrófobos, tal como o estearato de magnésio, são utilizados geralmente numa quantidade entre cerca de 0,25 a cerca de 5%, de acordo com o Handbook of Pharmaceutical Excipients. Contudo, como *Cousins et al.* demonstra amplamente, ao fazer-se um comprimido rapidamente desintegrável para administração directa na boca, procura-se minimizar a quantidade de estearato de magnésio ou de outro lubrificante utilizado. Estes lubrificantes hidrófobos interferem geralmente com a desintegração e dissolução. Podem também interferir com a compressibilidade do material, obstando a capacidade para fazer comprimidos duros, não friáveis e semelhantes. Não surpreendentemente, *Cousins et al.*, que procuravam fazer comprimidos duros que se desintegram rapidamente, ensinam a utilização de uma quantidade de estearato de magnésio que varia entre cerca de 0,4 a cerca de 0,5% em peso, *i. e.*, na porção inferior da gama convencional.

Além disso, o nível geralmente elevado do agente de enchimento compressível não directamente e as proporções relativamente baixas dos agentes de desintegração utilizados (se for esse o caso) de acordo com a presente invenção, também conduziriam a que se esperasse minimizar a quantidade de lubrificante utilizada. Contudo, verificou-se que a quantidade de lubrificante utilizada pode ser o dobro, triplo ou mesmo o quádruplo do proposto em *Cousins et al.* Especificamente, a quantidade de lubrificante utilizada pode geralmente variar entre cerca de 1 a cerca de 2,5% em peso e, de um modo mais preferido, entre cerca de 1,5 a cerca de 2% em peso. Contudo, apesar da utilização desta taxa relativamente elevada de lubrificante, as formulações de acordo com a presente invenção apresentam ainda uma compressibilidade e dureza superiores e uma dissolução rápida na boca.

Os lubrificantes hidrófobos úteis, de acordo com a presente invenção, incluem estearatos alcalinos, ácido esteárico, óleos minerais e vegetais, beenato de glicerilo e estearilfumarato de sódio. Também podem ser utilizados lubrificantes hidrófilos.

As formas de dosagem preparadas através do métodos da presente invenção têm, de um modo preferido, uma dureza de, pelo menos, cerca de 15 Newtons e são concebidas para se dissolverem espontânea e rapidamente na boca de um doente em menos de cerca de 90 segundos para libertar assim as partículas. De um modo preferido, a forma de dosagem dissolver-se-á em menos de 60 segundos e, de um modo ainda mais preferido, 45 segundos. Esta medida da dureza é baseada na utilização de comprimidos pequenos de menos de cerca de 6,35 mm (0,25 polegadas) em diâmetro. Uma dureza de, pelo menos, cerca de 20 Newtons é preferida para comprimidos maiores. De um modo muito preferido, contudo, as formas de dosagem de acordo com a presente invenção têm uma dureza entre cerca de 20 e cerca de 50 Newtons e, de um modo mais preferido, entre cerca de 25 e cerca de 45 Newtons. De um modo muito preferido, o comprimido terá uma dureza de cerca de 35 newtons. São esperadas durezas proporcionais para comprimidos de tamanhos diferentes.

É bastante surpreendente, contudo, que embora possam ser produzidas comprimidos relativamente duros de acordo com a presente invenção (durezas de 15-20 Newtons até cerca de 50 Newtons) e apesar da ausência de agentes de enchimento directamente compressíveis tradicionais, é requerida uma força de compressão relativamente modesta para produzir comprimidos substancialmente duros de acordo com a presente invenção. *Cousins et al.* ensinam forças de compactação entre 16 e 21 kN. Além disso, a força de compressão mínima requerida para

comprimidos puros de manitol granular, *i. e.*, um açúcar de compressão directa, é, pelo menos, 7,35 kN. Contudo, de acordo com a presente invenção, podem ser produzidos comprimidos de dissolução rápida utilizando forças de compactação que variam entre cerca de 3 a cerca de 13 kN. Isto tem vantagens significativas em termos da manutenção da integridade estrutural de qualquer camada protectora que pode revestir o ingrediente activo. Além disso, reduz a fadiga e o desgaste no equipamento de compressão de comprimidos.

Inesperadamente, as formas de dosagem feitas através dos métodos da presente invenção terão uma friabilidade, como medida pela U.S. Pharmacopoeia 23, 1995, Cap. 1216 com o título "Friabilidade de Comprimidos", de menos de cerca de 2% e, de um modo mais preferido, menos de cerca de 1%. Assim, é possível de acordo com a presente invenção produzir formas de dosagem orais, rapidamente desintegráveis, incluindo aquelas que têm pares efervescentes, que tem friabilidades comparáveis àquelas de comprimidos convencionais. Isto permite que as formas de dosagem da presente invenção sejam produzidas utilizando prensas de comprimidos tradicionais de alta velocidade. Além disso, os comprimidos resultantes podem ser armazenados a granel e transportados para dispositivos de embalagem utilizando transportadores tradicionais de alta velocidade e/ou, por exemplo, tapetes vibratórios.

A presente invenção refere-se a um método para fazer um comprimido, ou outra forma de dosagem, desintegrável oralmente empacotado. O método inclui os passos de formar uma mistura do ingrediente activo e da matriz; e prensar a mistura para formar uma pluralidade de comprimidos duros, produzidos por compressão, rapidamente desintegráveis, adaptados para dosagem oral directa. De um modo preferido, os comprimidos são formados por

"compressão directa". "Compressão directa" como aqui utilizada significa que pode-se evitar a dificuldade e a despesa de uma granulação húmida ou seca antes da compressão. Os comprimidos terão, de um modo preferido, uma dureza de, pelo menos, cerca de 15 Newtons e estarão adaptados para se dissolverem na boca de um doente dentro de cerca de 90 segundos para libertar as partículas. Na maioria das formulações, a dureza pode ser, pelo menos, 20 Newtons e o comprimido dissolve-se em 45 segundos ou menos. Outros métodos convencionais de produção de comprimidos ou fluidização agregativa conhecidos na técnica estão também contemplados. De facto, é aceitável que qualquer método em que uma mistura do ingrediente activo, frequentemente na forma de uma partícula protegida, e a matriz são prensados numa forma de dosagem sólida que tem as propriedades aqui divulgadas. Após compressão ou fluidização agregativa, as formas de dosagem podem ser embaladas no lúmen de um pacote ou armazenadas a granel.

Uma das principais vantagens dos comprimidos de dissolução oral da presente invenção é que podem ser fabricados e armazenados em tambores, caixas ou tremonhas a granel, após compressão dos comprimidos como é típico para comprimidos na indústria farmacêutica. Isto é uma propriedade que não é encontrada na maioria dos comprimidos de rápida desintegração oral por causa da sua friabilidade. Por sua vez, este atributo proporciona diversas vantagens significativas. Primeiro, com a maioria dos comprimidos de desintegração oral friáveis, o passo limitante da velocidade na produção é a velocidade em que os comprimidos podem ser manuseados individualmente e colocados numa embalagem protectora de tipo blister, habitualmente especialmente concebida. Os comprimidos são demasiados frágeis para suportar as forças envolvidas quando se despejam na tremonha a granel de um embalador ou noutra forma de recipiente de armazenamento intermediário ou a longo prazo. Assim, a

velocidade de produção dos comprimidos é limitada pela velocidade de embalagem.

De acordo com a presente invenção, contudo, devido à relativamente baixa friabilidade e dureza dos comprimidos de dissolução oral resultantes, estes podem ser despejados numa tremonha a granel ou podem ser armazenados em tambores ou outros recipientes. Isto permite que o fabricante termine a produção dos comprimidos à velocidade máxima de compressão dos mesmos. As prensas de comprimidos podem então estar dedicadas a outros produtos, enquanto os comprimidos de desintegração oral da presente invenção estão a ser embalados como é conveniente.

O armazenamento a granel, de acordo com a invenção, não significa que os comprimidos necessitam de ser armazenados durante muito tempo. Está contemplado o tempo de residência dos comprimidos enquanto são despejados, a granel, na tremonha alimentadora de uma embaladora de alta velocidade.

A presente invenção permite o controlo de qualidade dos comprimidos antes de serem embalados. Isto tem um significado tremendo para o custo de produção. Os processos convencionais de controlo de qualidade em comprimidos de desintegração oral envolvem testar os comprimidos que resultam da linha de produção, *i. e.*, os comprimidos que já foram embalados. Se um lote ou *batch* de comprimidos tiver que ser retirado, os materiais e a embalagem podem estar perdidos. Em alguns casos, o custo do embalagem é significativamente mais alto que o custo do próprio material farmacológico. Ao separar a produção de comprimidos e as operações de embalagem dos comprimidos, podem-se testar os comprimidos antes do embalagem e, deste modo, eliminar a despesa acrescentada de deitar fora embalagens em perfeito bom estado.

Além disso, por causa da relativamente baixa friabilidade e dureza dos comprimidos de dissolução oral de acordo com a presente invenção, é possível proporcionar os comprimidos em embalagem mais barata e mais rentável. Actualmente, as formas de dosagem frágeis de desintegração oral devem ser embaladas individualmente numa embalagem blister muito cara e muito protectora. Contudo, os comprimidos da presente invenção podem ser colocados em frascos convencionais multi-comprimido que podem ser abertos e fechados novamente ou noutra embalagem semelhante. Isto significa que, de acordo com a presente invenção, é possível proporcionar mais do que uma dose única no interior de uma única embalagem que pode ser reaberta e fechada novamente. Não são apenas consideravelmente mais baratas essas embalagens relativamente ao custo do número de comprimidos proporcionados, mas também são muito mais eficientes em termos de processamento. Além disso, embalagens de dupla face e outras embalagens de tipo envelope flexíveis, relativamente moles, podem ser utilizadas em combinação com os comprimidos de acordo com a presente invenção. Não é possível utilizar tais embalagens, ou mesmo embalagens blister menos protectoras, com os comprimidos de desintegração oral relativamente friáveis da técnica anterior.

Além disso, de acordo com a presente invenção, os alimentadores convencionais de comprimidos podem ser utilizados para alimentar os comprimidos em qualquer tipo de equipamento de embalagem. Os comprimidos friáveis da técnica anterior não só não podem suportar a utilização da tremonha ou armazenamento tradicional, como também não suportam as forças envolvidas nos sistemas tradicionais de alimentação. Tais sistemas consistem normalmente em mecanismos que tomam aleatoriamente comprimidos a granel, capturam-nos, alinham-nos e colocam-nos numa embalagem.

Isto proporciona uma vantagem tremenda em termos de processamento dos comprimidos da presente invenção e também proporciona vantagens tremendas em termos de despesas de investimento. Através da utilização da presente invenção, podem-se produzir comprimidos que podem ser processados através de metodologias de compressão totalmente convencionais e utilizando equipamento de compressão convencional. Isto poupa milhares a centenas de milhares de dólares dispensando a necessidade de equipamento de manuseamento e embalamento especializado. Aumenta também a produtividade dos comprimidos em questão.

Um outro aspecto surpreendente da presente invenção é a sua operacionalidade. *Cousins et al.* utilizam um açúcar de compressão directa e retiram uma mistura de todos os seus excipientes e prepara-os por granulação húmida ou seca antes de os misturar com o ingrediente activo. Isto é um método convencional para melhorar a compressibilidade dos materiais e é frequentemente utilizado mesmo quando são utilizados excipientes de compressão directa.

Contudo, as formulações da presente invenção, apesar da sua utilização de quantidades relativamente elevadas de agentes de enchimento geralmente não directamente compressíveis, podem ser formuladas utilizando compressão directa. A compressão directa envolve misturar os vários ingredientes num recipiente de mistura e depois doseá-los directamente numa prensa de comprimidos onde são prensados em comprimidos.

É também surpreendente que, de acordo com a presente invenção, possam ser fabricados comprimidos de dissolução rápida não apenas com níveis elevados de lubrificante, mas também que podem ser utilizados tempos de mistura de lubrificante de 10 a

25 minutos e mais. Contudo, de acordo com a presente invenção, os tempos de mistura de dez minutos e mais podem ser utilizados sem comprometer a compressibilidade, desintegração e dissolução dos comprimidos. De facto, isto ainda melhora as características de escoamento deste material.

Em resumo, verificou-se que os agentes de enchimento de compressão não directa, nomeadamente manitol pulverizado, podem ser directamente comprimidos, utilizando forças de compressão mais baixas do que as previstas, com níveis razoavelmente elevados de lubrificante e longo tempo de mistura do lubrificante. O resultado é um comprimido duro, contudo de dissolução oral rápida.

De acordo com a presente invenção, as formas de dosagem produzidas podem ter qualquer tamanho convencional na indústria. Contudo, as formas de dosagem com até cerca de 2,54 centímetros ou 1 polegada são geralmente preferidos. É preferido também que os comprimidos produzidos tenham superfícies geralmente convexas. A requerente verificou que, ao assegurar que o comprimido em questão tem o menor número possível de arestas vivas, é também possível ajudar a retardar o desgaste ou a quebra dos comprimidos de acordo com a presente invenção, particularmente durante a manipulação e transporte. Outras formas que retardam a formação de arestas estão também aqui especificamente contempladas.

Além dos ingredientes discutidos previamente, a matriz pode também incluir agentes de drenagem, agentes de desintegração não efervescentes e agentes de desintegração efervescentes. Os agentes de drenagem são composições que são capazes de levar água para o interior da forma de dosagem. Ajudam a transportar a humidade para o interior da forma de dosagem. Desse modo, a

forma de dosagem pode dissolver-se a partir do interior, assim como a partir do exterior.

Qualquer produto químico que possa funcionar como transportador de humidade, como discutido acima, pode ser considerado um agente de drenagem. Os agentes de drenagem incluem uma variedade de agentes de desintegração não efervescentes tradicionais. Estes incluem, por exemplo, a celulose microcristalina (AVICEL PH 200, AVICEL PH 101), Ac-Di-Sol (Croscarmellose Sódica) e PVP-XL (uma polivinilpirrolidona reticulada); amidos e amidos modificados, polímeros e gomas, tais como a arábica e xantana. Podem também ser utilizadas hidroxialquilceluloses, tais como hidroximetilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose, assim como compostos, tal como o carbopol.

A gama convencional de agentes de desintegração não efervescentes, utilizados em comprimidos convencionais, pode ser tão alta quanto 20%. Contudo, geralmente, a quantidade de agente de desintegração utilizada varia entre cerca de 2 e cerca de 5%, de acordo com o Handbook of Pharmaceutical Excipients. Compreensivelmente, contudo, quando se pretende uma forma de dosagem de desintegração rápida, a proporção relativa do agente de desintegração utilizada será aumentada. Cousins et al., por exemplo, requerem desde cerca de 6,1 a cerca de 13,3% de PVP reticulado, como descrito nos seus vários exemplos.

De acordo com as formas de realização preferidas da presente invenção, a quantidade de agentes de drenagem utilizada varia entre 2 e cerca de 12% e, de um modo preferido, entre 2 e cerca de 5%. Isto é surpreendente uma vez que comprimidos contendo a mesma quantidade dos mesmos materiais utilizados como agentes de

desintegração apresentam habitualmente tempos de desintegração na ordem das dezenas de minutos. De acordo com as formas de realização preferidas da presente invenção, a dissolução ocorre em menos de 90 segundos e, de um modo muito preferido, menos de 45 segundos. Isto também sublima o facto de, embora possa existir alguma desintegração accidental devido a inclusão destes elementos, o seu efeito principal nas formulações da presente invenção é aquele de um agente de drenagem.

Naturalmente é também possível incluir agentes de desintegração não efervescentes que podem não actuar como absorventes de humidade, se desejável. Em qualquer dos casos, é preferido utilizar agentes de desintegração rapidamente solúveis em água, não efervescentes ou agentes de drenagem e/ou minimizar a utilização de agentes de drenagem geralmente não solúveis em água ou agentes de desintegração não efervescentes. Os elementos não rapidamente solúveis em água, não rapidamente dissolúveis, se utilizados em quantidade suficiente, podem afectar adversamente as propriedades organolépticas dos comprimidos, uma vez que se dissolvem na boca e devem, deste modo, ser minimizados. Naturalmente, os agentes de drenagem ou os agentes de desintegração não efervescentes que são rapidamente solúveis em água, como aqui discutidos, podem ser utilizados numa quantidade maior e não adicionarão grão à formulação durante a dissolução. Os agentes de drenagem preferidos, de acordo com a presente invenção, incluem PVP reticulada, embora as quantidades destes devam ser controladas uma vez que não são rapidamente solúveis em água.

Além disso, pode ser desejável utilizar um par efervescente, em combinação com outros ingredientes referidos para melhorar o perfil de desintegração, as propriedades organolépticas do material e semelhantes. De um modo preferido, o par efervescente

é proporcionado numa quantidade entre cerca de 0,5 e cerca de 50% e, de um modo mais preferido, entre cerca de 3 e cerca de 15% em peso, com base no peso do comprimido terminado. É particularmente preferido que suficiente material efervescente seja proporcionado de modo que o gás libertado seja menos de cerca de 30 cm<sup>3</sup>, após exposição a um ambiente aquoso.

A expressão "par efervescente" inclui compostos que libertam gás. Os pares efervescentes preferidos libertam gás por meio de uma reacção química que ocorre após exposição do par de desintegração efervescente à água e/ou à saliva na boca. Esta reacção é muito frequentemente o resultado da reacção de uma fonte solúvel de ácido e um mono-hidrogenocarbonato alcalino ou outra fonte de carbonato. A reacção destes dois compostos genéricos produz o gás dióxido de carbono após contacto com água ou saliva. Tais materiais activados pela água devem ser mantidos num estado geralmente anidro e com pouca ou nenhuma humidade absorvida ou numa forma hidratada estável, uma vez que a exposição à água desintegrará prematuramente o comprimido. As fontes de ácido podem ser qualquer uma que seja segura para consumo humano e podem geralmente incluir ácidos alimentares, ácidos e antiácidos de hidrite como, por exemplo: cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico e succínico. As fontes de carbonato incluem sal seco sólido de carbonato e bicarbonato, tais como, de um modo preferido, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de potássio e carbonato de potássio, carbonato de magnésio e semelhantes. Os reagentes que libertam oxigénio ou outros gases e que são seguros para consumo humano estão também incluídos.

No caso de comprimidos de dissolução oral de acordo com a presente invenção, é preferido que a quantidade e o tipo de agente de desintegração, efervescentes ou não efervescentes, ou

a sua combinação, sejam proporcionados suficientemente numa quantidade controlada de modo que o comprimido proporcione uma sensação organoléptica agradável na boca do doente. Em alguns casos, o doente deve ser capaz de perceber uma sensação distinta de efervescência ou borbulhação à medida que o comprimido se desintegra na boca. Em geral, a quantidade total de agentes de drenagem, agentes de desintegração não efervescentes e agentes de desintegração efervescentes deve variar desde 0-50%. Contudo, deve ser notado que as formulações da presente invenção se dissolverão rapidamente e, deste modo, a necessidade para agentes de desintegração é mínima. Como ilustrado nos exemplos, pode ser obtida dureza, friabilidade e tempos de dissolução apropriados mesmo sem agentes de desintegração efervescentes ou quantidades elevadas de agentes de drenagem.

A utilização de um agente de enchimento de compressão não directa, elimina a necessidade para muitos passos de processamento convencionais, tais como a granulação e/ou a necessidade de comprar agentes de enchimento pré-granulados, compressíveis, mais caros. Ao mesmo tempo, a forma de dosagem resultante é um balanço de desempenho e estabilidade. É suficientemente robusta para ser produzida convencionalmente utilizando compressão directa. É suficientemente robusta para ser armazenada ou embalada a granel. Contudo, dissolve-se rapidamente na boca enquanto minimiza a sensação desagradável dos comprimidos de desintegração convencionais, na medida do possível.

Este último ponto tem uma ênfase adicional, através da utilização de agentes de enchimento de compressão não directa, através da maximização da quantidade de ingredientes rapidamente solúveis em água, de dissolução rápida e através da utilização

de um teor relativamente elevado de lubrificante, podem ser produzidas formas de dosagem que se dissolvem rapidamente, mas que são robustas, como aqui descrito. A diferença entre dissolução e desintegração não é trivial. Os comprimidos de desintegração convencionais podem-se desintegrar em 45 segundos ou menos. Contudo, por causa do conteúdo relativamente elevado de componentes não solúveis em água e não rapidamente solúveis em água, o que resta é material que não se pode dissolver ou não se dissolveu. Pelo contrário, e de acordo com a presente invenção, todos os materiais rapidamente solúveis em água, dissolveram-se deixando uma percentagem relativamente pequena de material não dissolvido e/ou dissolúvel.

As seguintes patentes: Cousins *et al.*, Patente U.S. Nº 5464632; Chavkin, Patente U.S. Nº 4613497; Howell, Patente U.S. Nº 3962417; Cooper, GB 3160; Sparks *et al.*, Patente U.S. Nº 4940588; Wehling *et al.*, Patente U.S. Nº 5178878; Bolt *et al.*, Patente U.S. Nº 5225197; e Barry *et al.*, Patente U.S. Nº 5055306, descrevem vários ingredientes activos, excipientes e métodos gerais para fazer partículas e formas de dosagem e estão incluídas por essa razão.

#### EXEMPLOS

Exemplo 1. 80 mg de APAP (acetaminofeno), utilizando açúcar compressível Nu-Tab (sacarose) como agente de enchimento:

Fórmula: APAP revestido

(20% de revestimento)	15,4%
Açúcar Compressível	64,3%
Efervescente	4%
Edulcorante	4,6%
Agente de deslizamento	0,3%
Lubrificante	1,5%
Agente de drenagem	5%
Aroma	3,8%
Corante	0,3%
Total	<hr/> 650 mg peso total do comprimido

Os comprimidos foram produzidos utilizando um método de compressão directa como se segue: Todo o material, excepto o lubrificante, foi pesado e misturado durante um período entre cerca de 30 e cerca de 50 minutos. Posteriormente, o lubrificante foi adicionado e a mistura foi misturada durante mais 5 a 15 minutos. A mistura foi depois prensada numa prensa rotativa de comprimidos convencional de 6 ou 16 fases a 25-30 rotações por minuto. Os comprimidos foram comprimidos utilizando uma força de compressão média de 10,36 kN - a força da ejeção média foi 184,6 N. O tempo médio de desintegração *in vitro* foi 727,8 segundos e a friabilidade foi 0,87%. O resultado foi um comprimido de desintegração lenta e uma experiência organoléptica desagradável, granulosa, para os doentes.

O seguinte processo foi seguido para determinar a desintegração *in vitro* de comprimidos. Um banho de água a temperatura constante foi ligado e deixado a equilibrar a 37 °C. Foram colocados 150 mL de água desionizada em copos de plástico transparente de 8 onças, que por sua vez foram colocados no banho de água a temperatura constante. A água nos copos foi deixada a equilibrar a 37 °C, verificando com um termómetro. Depois, um comprimido foi colocado num copo e um cronómetro foi iniciado simultaneamente. A desintegração estava completa quando o comprimido se tinha desfeito e apenas permaneciam partículas insolúveis em água ou não rapidamente solúveis em água. Quando o comprimido alcançou o ponto final, o temporizador foi parado. A média e %RSD foram calculadas. A desintegração *in vivo* de comprimidos duros foi medida como se segue: os comprimidos foram colocados na boca e são chupados e movimentados à volta com a língua (os comprimidos não são mastigados). O momento final de desintegração do comprimido ocorre quando o corpo do comprimido se desintegra em partículas. O grau de dissolução nesse ponto envolve uma consideração das propriedades organolépticas da quantidade de partículas restantes.

Exemplo 2. 80 mg de APAP utilizando FINLAC DC (Lactitol de compressão directa) como agente de enchimento:

Fórmula: APAP revestido	15,4%
FINLAC DC	64,3%
Efervescente	4%
Edulcorante	4,6%
Agente de deslizamento	0,3%
Lubrificante	1,5%
Agente de drenagem	5%
Aroma	3,8%
Corante	0,3%
Total	<hr/> 650 mg peso total do comprimido

Estes comprimidos foram produzidos como descrito no Exemplo 1 e foram prensados utilizando uma força de compressão média de 7,68 kN - a força de ejeção média foi 162,1 N. O tempo médio de desintegração *in vitro* foi 100,2 segundos e a friabilidade foi 0,99%. O resultado foi um comprimido de desintegração lenta e uma experiência organoléptica desagradável, granulosa, para os doentes.

Exemplo 3. 80 mg de APAP utilizando Sorbitol Instant Pharma (sorbitol de compressão directa) como agente de enchimento:

Fórmula: APAP revestido	15,4%
Sorbitol Instant Pharma	64,3%
Efervescente	4%
Edulcorante	4,6%
Agente de deslizamento	0,3%
Lubrificante	1,5%
Agente de drenagem	5%
Aroma	3,8%
Corante	0,3%
Total	<hr/> 650 mg peso total do comprimido

Estes comprimidos foram produzidos como descrito no Exemplo 1 e foram prensados utilizando uma força de compressão média de 5,65 kN - a força de ejeção média foi 122,3 N. O tempo médio de desintegração *in vitro* foi 227,2 segundos e a friabilidade foi 1,14%. O resultado foi um comprimido de desintegração lenta e uma experiência organoléptica desagradável, granulosa, para os doentes.

#### Exemplo 4

Pó Revestido de Paracetamol (78,2%)	15,7%
Manitol pulverizado (açúcar de compressão não directa), USP	64,0%
Bicarbonato de Sódio, N°1 USP	2,3%
Ácido Cítrico, Granular Fino Anidro USP	1,7%
Edulcorante artificial, Seco	4,6%
Agente de drenagem	5,8%
Agente de deslizamento	0,3%
Estearato de Magnésio, NF	1,5%
Aroma Artificial	3,8%
Corante Artificial	0,3%
	<hr/>
	650,0 mg peso total do comprimido

Dois lotes diferentes destes comprimidos foram produzidos. No primeiro lote, os comprimidos foram produzidos como descrito no Exemplo 1. Os comprimidos resultantes tiveram uma dureza de 35 Newtons e uma friabilidade de 1,8%. O tempo médio de desintegração *in vitro* foi 36 segundos. O segundo lote foi produzido como descrito no Exemplo 1. O tempo médio de desintegração *in vitro* foi 44 segundos e os comprimidos tiveram uma dureza 50 Newtons e uma friabilidade de 0,5%. O resultado foi um comprimido de dissolução rápida com o mínimo de grão e uma experiência organoléptica agradável.

Exemplo 5. Pseudoefedrina HCl/Maleato de Clorofenoiramina;  
7/16"

Fórmula: Pseudoefedrina HCL revestida

(40% revestida)	5%
Maleato de Clorofenoiramina Revestido (90% revestido)	2%
Manitol Pulverizado	71,9%
Efervescente	4%
Edulcorante	4,8%
Agente de deslizamento	0,3%
Celulose Microcristalina	2%
Lubrificante	1,5%
Agente de drenagem	5,8%
Aroma	2,4%
Corante	0,3%
Total	<hr/> 500 mg peso total do comprimido

Estes comprimidos foram produzidos como descrito no Exemplo 1 e prensados com uma força média de 9,38 kN (dureza de 38 N) e a força de ejeção média de 212,2 N. Os comprimidos desintegraram-se em 22,83 segundos *in vitro* e em 20-30 segundos *in vivo*. Nesse instante, a maioria, se não todos os ingredientes solúveis em água (> cerca de 75%), tinham-se dissolvido rapidamente. A friabilidade foi 1,37%.

Exemplo 6. Comprimidos de cimetidina, 1/2"

Fórmula: Cimetidina revestida	
(32% revestida)	22,5%
Manitol Pulverizado	60,2%
Efervescente	4%
Edulcorante	5%
Agente de drenagem	6%
Agente de deslizamento	0,3%
Lubrificante	1,5%
Aroma	0,5%
Total	<hr/> 650 mg peso total do comprimido

Estes comprimidos foram produzidos como descrito no Exemplo 1 e foram prensados com uma força média de 8,52 kN (dureza de 43 N) e uma força de ejeção média de 215,6 N. Os comprimidos desintegraram-se em 26,31 segundos *in vitro* e em 20-30 segundos *in vivo*. A friabilidade foi 1,12%.

Exemplo 7. Acetaminofeno, 9/16"

Fórmula: APAP revestido

(20% de nível de revestimento)	31,3%
Manitol Pulverizado	49,6%
Efervescente	4%
Edulcorante	5%
Celulose Microcristalina	2%
Agente de deslizamento	0,3%
Lubrificante	1,5%
Agente de drenagem	5,8%
Aroma	0,5%
Total	<hr/> 1000 mg peso total do comprimido

Estes comprimidos foram produzidos como descrito no Exemplo 1 e foram prensados com uma força média de 12,13 kN (dureza aprox. 83 N) e tiveram uma força de ejeção média de 286,4 N. Os comprimidos desintegraram-se em 23,42 segundos *in vitro* e em 30-40 segundos *in vivo*. A friabilidade foi 0,82%.

Exemplo 8. 80 mg de APAP, 1/2"

Fórmula: APAP Revestido (20% revestido)	15,4%
Manitol Pulverizado	66,6%
Ácido cítrico	1,7%
Edulcorante	4,6%
Agente de deslizamento	0,3%
Lubrificante	1,5%
Agente de drenagem	5,8%
Aroma	3,8%
Corante	0,3%
Total	<hr/> 650 mg peso total do comprimido

Estes comprimidos foram produzidos como descrito no Exemplo 1 e foram prensados com uma força média de 10,27 kN (dureza 40 N) e tiveram uma força de ejeção média de 223,87 N. Os comprimidos desintegraram-se em 20,42 segundos *in vitro* e em 20-30 segundos *in vivo*. A friabilidade foi 1,0%. Deve ser assinalado que a formulação acima, embora tendo uma dureza de 40 newtons e uma friabilidade de 1%, a desintegração e, de facto, a dissolução ocorreram entre 20 e 30 segundos, sem a utilização de um agente de desintegração efervescente.

Exemplo 9. APAP revestido com 10% de Eudragit - comprimido duro de 5/8"- dureza alvo é 95 N +/- 10 N.

Fórmula: Acetaminofeno Revestido	944 mg
(10% de factor de revestimento)	
Aspartame	50 mg
Agente de desintegração	89 mg
Lubrificante	5 mg
Aroma	12 mg
Total	<hr/> 1100 mg peso total do comprimido

Os comprimidos foram prensados utilizando uma força de compressão média de 23,28 kN (dureza 109 N) e tiveram uma força de ejeção média de 802,8 N. O tempo de desintegração *in vitro* foi 43,90 segundos e *in vivo* foi superior a 40 segundos. A friabilidade não foi medida. Os comprimidos sabiam terrivelmente mal e eram extremamente granulados.

Exemplo 10.

APAP revestido (7% revestido com etilcelulose)	530 mg
Açúcar Compressível	160 mg
Celulose Microcristalina	90 mg
Crospovidona	60 mg
Carboximetilcelulose Sódica	50 mg
Dióxido de Silício	6 mg
Lubrificante	4 mg
Edulcorante	25 mg
Aroma	15 mg
Trissilicato de magnésio	50 mg
	<hr/>
	990 mg peso total do comprimido

Os comprimidos foram prensados utilizando uma força de compressão média de 35,68 kN (dureza 101 N) e tiveram uma força de ejeção média de 362,8 N. O tempo de desintegração *in vitro* foi 65,59 segundos.

Os Exemplos 9 e 10 são muito semelhantes às formulações descritas na Patente *Cousins et al.* aqui discutida. Estes exemplos ilustram muitas das vantagens da presente invenção. Primeiro, deve ser assinalado que em ambos os casos, a proporção relativa de materiais rapidamente solúveis em água foi mínima. Assim, quando estes comprimidos se desintegram, o doente é deixado com uma boca cheia de materiais particulados que têm que ser engolidos, em vez de uma suspensão ou solução como

resultaria da presente invenção. No mínimo, a presente invenção minimizaria o nível de partículas e de grão. Segundo, enquanto as formulações dos Exemplos 9 e 10 podiam desintegrar-se em cerca de 45 e cerca de 65 segundos, respectivamente, as formulações da presente invenção como ilustradas nos exemplos 4-8 foram capazes de se dissolverem em 40 segundos ou menos, frequentemente em cerca de 20 segundos. Finalmente, o teor da matriz, em termos de materiais de compressão directa versus não directa, assim como a percentagem de agentes de desintegração utilizados de acordo com a formulação de *Cousins et al.*, foi consideravelmente mais alta, adicionando à sensação desagradável granulosa da formulação desintegrada. A invenção minimiza isto e, sempre que possível, o pouco grão é resultado do material activo revestido e de uma percentagem relativamente menor de outros excipientes.

#### APLICABILIDADE INDUSTRIAL

A presente invenção refere-se à indústria farmacêutica e à produção, manuseamento e armazenamento de formas de dosagem. Também se refere à mesma indústria ao proporcionar uma forma de dosagem única com propriedades únicas.

Lisboa, 10 de Dezembro de 2014

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar uma forma de dosagem de desintegração oral, embalada, adaptada para dosagem oral directa, que tem uma dureza de, pelo menos, 15 Newtons e uma friabilidade de 2% ou menos, quando testada de acordo com a U.S.P., o referido método compreendendo os passos de:

(a) formar uma mistura incluindo um ingrediente activo e uma matriz incluindo um agente de enchimento de compressão não directa e um lubrificante;

(b) prensar a referida mistura por compressão directa para formar uma pluralidade de formas de dosagem duras, produzidos por compressão, de desintegração rápida, que têm o referido ingrediente activo distribuído na referida matriz de dissolução oral, estando as referidas formas de dosagem adaptadas para se dissolverem espontaneamente na boca de um doente em menos de 60 segundos e libertar assim o referido ingrediente activo; e

em que o referido agente de enchimento de compressão não directa é um açúcar ou um álcool de açúcar presente numa quantidade de 25 a 95% em peso; o referido lubrificante está presente numa quantidade entre 1 e 2,5% em peso; e 85% das partículas do agente de enchimento da não compressão são menores que 100  $\mu\text{m}$ ;

em que o referido agente de enchimento de compressão não directa não está modificado fisicamente para

proporcionar maior fluidez e compressibilidade antes da compressão.

2. Método da reivindicação 1, compreendendo ainda:

(c) armazenar os referidos comprimidos a granel antes de embalar os referidos comprimidos.

3. Método da reivindicação 1 ou 2, em que a referida friabilidade é menor ou igual a 1%.

4. Método da reivindicação 1 ou 2, em que a referida dureza varia entre 20 Newtons e 50 Newtons.

5. Método da reivindicação 4, em que a referida dureza é 35 Newtons.

6. Método da reivindicação 1, em que a referida forma de dosagem compreende ainda, pelo menos, uma partícula, a referida partícula incluindo o referido ingrediente activo e um material protector.

7. Método da reivindicação 6, em que o referido material protector é seleccionado do grupo consistindo numa substância adsorvida, microgrânulo, uma matriz e um revestimento.

8. Método da reivindicação 7, em que o referido material protector é um revestimento.

9. Método da reivindicação 8, em que o referido revestimento constitui, pelo menos, 5% da partícula em peso.

10. Produto produzido pelo método de qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

Lisboa, 10 de Dezembro de 2014