



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

**(11) PI 1013690-8 B1**



**(22) Data do Depósito: 28/04/2010**

**(45) Data de Concessão: 11/02/2020**

---

**(54) Título:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/00; A61K 9/20; A61J 1/03.

**(30) Prioridade Unionista:** 29/04/2009 EP 09159050.5; 29/04/2009 US 61/173,634.

**(73) Titular(es):** MERCK SHARP & DOHME B.V.; INTERVET INTERNATIONAL B.V..

**(72) Inventor(es):** JOZEFUS A. C. SMIT; JACOBUS JOHANNES ADRIANA MARIA VERHEEZEN; HANS ALMER MIDDELBEEK.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2010055682 de 28/04/2010

**(87) Publicação PCT:** WO 2010/125087 de 04/11/2010

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 24/10/2011

**(57) Resumo:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de um comprimido que desintegra oralmente para administração a um sujeito humano, o comprimido contendo uma substância médica para tratar uma desordem do sujeito humano, compreendendo as etapas de fornecer uma formulação fluida compreendendo a substância médica, fornecendo um elemento sólido tendo formado nele pelo menos uma cavidade, resfriar o elemento sólido a uma temperatura abaixo de uma temperatura de congelamento da formulação, preenchendo a cavidade com a formulação fluida, solidificar a formulação ao mesmo tempo presente na cavidade extraindo calor da formulação por meio de uma parede da cavidade por condução, para formar uma pastilha sólida compreendendo a substância médica sem ativamente modelar toda a superfície da pastilha, retirando a pastilha da cavidade, e secar a pastilha em um vácuo para obter o comprimido. A invenção também diz respeito ao comprimido em si e uma embalagem compreendendo um comprimido como este.

## “PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO”

### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de um comprimido que desintegra oralmente para administração a um sujeito humano, o comprimido contendo uma substância médica para tratar uma desordem do sujeito humano.

### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Comprimidos de desintegração oral (ODT's), também chamados comprimidos que dissolvem na boca, de rápida fusão, que se fundem na boca, de rápida fusão, orodispersíveis ou que dissolvem rapidamente são formas de dosagem sólidas que rapidamente desintegram na cavidade oral humana sem tomar água. Assim, eles superam, por exemplo, problemas de intumescimento (especialmente para pacientes geriátricos e pediátricos) e podem melhorar a adesão dos pacientes. Quando um ODT é colocado na boca, saliva faz com que ele desintegre rapidamente (normalmente em 60 segundos, preferivelmente em 30 segundos e mais preferivelmente em 10 segundos) e disperse na forma de dosagem, de maneira tal que a saliva contenha a substância médica. O paciente tanto ingere a mistura saliva-substância, de maneira tal que ela alcance o estômago, quanto uma maior parte (se não toda) da substância médica é absorvida na boca, faringe e/ou esôfago antes de alcançar o estômago, prevenindo assim o metabolismo de primeira passagem da substância médica, e com isto melhorando a biodisponibilidade dele.

Uma variedade de substâncias médicas e/ou combinações destas pode ser usada como o ingrediente ativo no ODT, tais como, por exemplo, analgésicos e agentes antiinflamatórios, antiácidos, anti-helmínticos, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, anticoagulantes, antidepressivos, antidiabéticos, antidiarréicos, antiepiléticos, agentes antifúngicos, agentes antigota, anti-histaminas, agentes anti-hipertensivos,

anti-malarials, agentes anti-enxaqueca, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos e imunossuppressores, antipsicóticos, agentes antiprotozoários, antirreumáticos, agentes antitireóide, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos, hipnóticos e neurolépticos, beta-bloqueadores, agentes inotrópicos cardíacos, corticosteróides, supressores de tosse, citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, enzimas, agentes anti-parkinson, agentes gastrintestinais, antagonistas do receptor de histamina, agentes que regulam lipídeo, anestésicos locais, agentes neuromusculares, nitratos e agentes antianginais, analgésicos opióides, proteínas, peptídeos, medicamentos recombinantes, hormônios sexuais, contraceptivos, espermicidas, estimulantes etc.

Um processo para a preparação de ODT's (neste pedido de patente também denotado como “comprimidos de desintegração”) é conhecido i.a. de US 5.384.124 da Farmalyoc. No processo conhecido uma pasta compreendendo uma ou mais substâncias médicas é formado, cuja pasta é mecanicamente dividida em doses unitárias tendo uma forma e volume bem definidos, distribuindo a pasta nas cavidades de forma e tamanho predeterminados, cujas cavidades estão presentes em um elemento carreador de poli(cloreto de vinila). Depois de distribuir a pasta, o elemento carreador é colocado em um liofilizador e a pasta é seca por congelamento. Desta maneira, cada uma das doses unitárias é formada em um comprimido. A vantagem do processo de secagem por congelamento não é somente que a substância médica é colocada em uma forma muito estável, mas também que uma forma de dosagem sólida é obtida que desintegra mediante contato com um líquido. Em particular, se a pasta originalmente for baseada em água como o solvente carreador (o termo “solvente” inclui qualquer meio líquido pode servir como um carreador para outras substâncias), um comprimido como este normalmente desintegrará mediante contato com água ou um fluido a base de água, tal como saliva.

O método conhecido é amplamente usado na indústria de ciência da vida (ver, por exemplo, “Orally disintegrating tablets: an overview of melt-mouth tablet technologies and techniques” de Deepak Kaushik, Harish Dureja e T. R. Saini, Maharishi Dayanand University e Shri G. S. Institute of Technology and Science, da forma publicada em “Tablets and Capsules”, 30 de julho de 2004). Em tecnologias particulares, tais como Zydis (Catalent Pharma Solutions, Somerset, NJ, USA) e Lyoc (Laboratoires Farmalyoc, Maisons-Alfort, France) usam este processo conhecido. Tipicamente a pasta de partida ou formulação fluida é preparada e dosada em uma embalagem de ampola pré-formada. Esta embalagem, isto é, o material presente na embalagem, é então congelado e submetido a secagem por congelamento para remover água. As estruturas resultantes são inerentemente muito porosas e rapidamente desintegram quando elas entram em contato com a saliva. De fato, este método é muito vantajoso em que comprimidos podem ser preparados que muito rapidamente desintegram, mostram características farmacocinéticas adequadas, melhor adesão do paciente e maior biodisponibilidade quando comparado com formulações sólidas orais de referência, e redução de efeito colateral (ver “Fast-melting tablets: Developments and Technologies” de Luca Dobbetti, em *Pharmaceutical Technology Drug Delivery*, 2001, pp 44-50). Desvantagens conhecidas são que os comprimidos têm uma estabilidade mecânica relativamente fraca e alto custo de produção. Entretanto, acredita-se que estas desvantagens são inerentes devido ao processo de secagem por congelamento usado: Secagem por congelamento precisa de equipamento caro e inerentemente leva a comprimidos mecanicamente menos estáveis quando comparado, por exemplo, a técnicas de compressão tradicionais. Devido a este fato o processo conhecido acontece usando a embalagem de comprimido final (isto é, a embalagem de ampola) como um carreador em todo o processo completo. Isto inerentemente significa que cada etapa de produção tem que ser ajustado, de

maneira tal que possa ser usado em conjunto com esta embalagem particular. Isto limita a liberdade de operação nas várias etapas de fabricação e assim ainda aumenta preço de custo. Entretanto, dadas nas vantagens de produtos secos por congelamento as comprimidos de desintegração, o inerente alto  
5 preço de custo do processo de fabricação é aceito pelo fabricante.

Nota-se que outros métodos para chegar em ODT's são conhecidos da tecnologia anterior. Por exemplo, WO 93/12770 e US 2006/0057207 (ambos de Pfizer Inc.) descrevem um método em que os comprimidos são ativamente modelados sobre substancialmente toda sua  
10 superfície comprimindo as pastilhas congeladas em um molde fechado. Este método conhecido assim difere de passivamente obter uma forma de comprimido, por exemplo, usando uma forma passivamente chegada que ocorre por meio da mera ação de gravidade e tensão superficial. Desta maneira, uma forma predeterminada pode ser obtida de uma maneira  
15 facilmente controlada. Este método é desvantajoso, entretanto, em que ele requer uma montagem prensa-e-molde especialmente complexa que é propensa a vazar da formulação fluida da cavidade (isto é, o molde fechado). Também, pastilhas congeladas tendem a grudar tanto na prensa quanto na matriz devido ao uso de forças de compressão. Uma vantagem, de fato, é que  
20 comprimindo a pastilha congelada, boas propriedades mecânicas são obtidas que permitem que a pastilha congelada seja retirada da cavidade integralmente. A partir de US 5.382.437 e EP 0 450 141 ainda um outro método é conhecido em que a formulação fluida é colocada nas cavidades abertas de um elemento sólido que é a temperatura ambiente, depois do qual  
25 este elemento é colocado em um congelador por 30-60 minutos. Isto parece ser vantajoso, uma vez que a formulação fluida a saber preencherá bem a cavidade, levando assim a uma pastilha congelada de um tamanho e forma que exatamente corresponde ao tamanho e forma da cavidade, e levando assim a uma forma de pastilha previsível. Desvantagens, entretanto, são que



separadas que juntas formam a formulação fluida contendo a substância médica) e então congelando a formulação fluida em que cavidade para formar uma pastilha sólida simplesmente deixando a formulação fluida na cavidade pré-resfriada, não aplicando nenhuma ferramenta de modelagem, de maneira

5 tal que uma possa finalizar com uma pastilha congelada não comprimida tendo uma forma (na extremidade aberta da cavidade) que é formada meramente por forças gravitacionais e tensão superficial (um menisco), retirando a pastilha congelada da cavidade, e depois da secagem da pastilha (por exemplo, em um aparelho de liofilização). Também observou-se que é

10 particularmente vantajoso ter o elemento sólido em uma temperatura abaixo da temperatura de congelamento da formulação mediante preenchimento da cavidade. A primeira vista isto parece uma desvantagem: A formulação fluida a saber começará a solidificar imediatamente mediante contato com a parede da cavidade, teoricamente levando a uma pastilha congelada de um tamanho e

15 forma que não correspondem ao tamanho e forma da cavidade, levando assim a um processo de congelamento não controlado e assim uma forma precipitada imprevisível. Entretanto, requerentes observaram que para uma temperatura abaixo da temperatura de congelamento da formulação fluida pode-se observar que uma velocidade de preenchimento é rápida suficiente

20 para contrabalançar o congelamento imediato do fluido, simplesmente em virtude da quantidade de calor presente no fluxo de formulação fluida poder simplesmente contrabalançar a extração de calor pelo elemento sólido frio, ou pelo menos uma parte adequada da extração de calor. No geral, o processo inédito é mais fácil de controlar: a temperatura do elemento sólido pode ser

25 mantida no mesmo nível, enquanto que um ciclo resfriamento-aquecimento tem que acontecer com métodos da tecnologia anterior. Além disso, o processo é mais rápido. Calor já é extraído mediante preenchimento da cavidade. Também, existe um menor risco de perder fluido da cavidade, uma vez que o fluido resfriará muito rápido depois da entrada da cavidade e assim

imediatamente mostrará uma maior viscosidade.

O processo inédito tem várias vantagens importantes com relação à tecnologia anterior mais pertinente conforme conhecido de Farmalyoc. Primeiramente, neste processo inédito a embalagem de comprimido final não precisa ser envolvida em nenhuma das etapas de processo. Desta forma, não somente uma embalagem barata padrão pode ser usada, mas também, cada uma das etapas de fabricação pode acontecer com ferramentas otimizadas para sua tarefa. Com o processo da tecnologia anterior por exemplo, onde uma embalagem de ampola é usada como o carreador para os comprimidos em um liofilizador, as circunstâncias de secagem têm que ser ajustadas para a quantidade relativamente baixa de calor que pode ser transferido por meio da embalagem (plástica). Isto pode significativamente aumentar a carga térmica (por exemplo, uma alta temperatura local) em cada comprimido durante a etapa de secagem e também pode significativamente aumentar o tempo de processo necessário. Requerentes também observaram que a extração de calor da formulação por meio de uma parede da cavidade por condução (significando que pelo menos a parte principal, isto é, mais que 50 %, preferivelmente mais que 80 % até 100 % do calor que é para ser extraído para congelar a formulação, é extraída por condução através da parede da cavidade) tem um impacto significativamente positivo. Isto não somente supera ou pelo menos diminui o problema da tecnologia anterior de carga térmica na pastilha, mas também pode melhorar a resistência mecânica do ODT final. Nos processos conhecidos quase todo o calor é extraído por convecção, em particular usando gás nitrogênio que viaja em volta da formulação fluida para extrair calor até que a formulação seja solidificada e tenha se transformado em uma pastilha congelada. Embora convecção possa ser adequadamente usada para congelar a formulação fluida, requerentes observaram que quando condução é usada, tendo um material que conduz calor pelo menos em volta de parte da formulação fluida, o processo de

resfriamento pode fornecer uma pastilha com estabilidade mecânica vantajosa, por exemplo, uma resistência mecânica e/ou baixa fragilidade adequada, mantendo ao mesmo tempo suas propriedades de desintegração rápida em um alto nível. A razão para isto não é clara, mas pode ser devido ao

5 fato de que extração de calor por condução fornece um processo de resfriamento mais eficiente e, assim, significativamente mais rápido, que leva a um arranjo diferente das moléculas constituintes na pastilha. Nota-se que nos métodos da tecnologia anterior, uma pequena quantidade de calor pode ser extraída da formulação fluida através da parede da ampola. Isto,

10 entretanto, não se qualifica como extração de calor por condução no sentido da presente invenção, uma vez que a embalagem de ampola material é um plástico, que tipicamente tem um coeficiente de transferência de calor de 0,1 a 0,2 W/mK, que inevitavelmente significa que a parte principal do calor é extraída por outro meio que não condução (viz. convecção através do fluxo de

15 gás nitrogênio frio).

Uma outra vantagem principal do presente método é que os comprimidos no produto embalado acabado não estão presentes no molde em que eles foram formados. Com os métodos da tecnologia anterior, as pastilhas são formadas na embalagem de ampola que serve como um molde. As

20 pastilhas entretanto permanecem em seus moldes durante o processo completo, até que eles sejam transformados em comprimidos presentes na sua embalagem acabada. Desta forma, existe um alto risco que os comprimidos mais ou menos grudem na parede da ampola e possam ser somente removidos aplicando forças mecânicas consideráveis. Isto, em combinação com o fato

25 que comprimidos secos por congelamento não serem inerentemente muito estáveis (quando comparado aos comprimidos clássicos) frequentemente resulta em comprimidos sendo quebrados antes mesmo que eles sejam administrados. Isto pode fazer com que os comprimidos não sejam usados ou muito pouco ingrediente ativo seja administrado a um paciente.

Uma outra vantagem importante do presente processo é que a etapa de congelamento não precisa acontecer no liofilizador em si. No processo conhecido de US 5.384.124 a etapa de congelamento acontece no liofilizador, uma vez que a pasta está presente na embalagem de ampola de qualquer maneira. Entretanto, no processo conhecido, a extração de calor da pasta para congelar leva um tempo relativamente longo. No presente método, solidificando a formulação fluida em uma etapa separada em uma cavidade dedicada, e daí em diante retirando a pastilha congelada da cavidade e submetendo-o a uma ação de liofilização em uma etapa adicional, o congelamento inicial pode ser feito significativamente mais eficientemente.

Ainda uma outra vantagem substancial da presente invenção é que a etapa de obter as pastilhas congeladas sólidas não depende da capacidade de secagem disponível. Uma vez que a condição das pastilhas congeladas é completamente independente da etapa de secagem, as pastilhas podem ser produzidas separadamente e, por exemplo, armazenados até que a capacidade de secagem fique disponível. Em particular quando a substância médica é de origem biológica, é importante que um lote da formulação fluida contendo esta substância possa ser completamente processado nas pastilhas congeladas, independentemente da capacidade de secagem disponível atualmente. Também, com a presente invenção é possível produzir comprimidos com formas esférica (quase), achatada, tipo “ovo” ou oval em três dimensões sem nenhuma face reta. Conforme se sabe, formas que abordam a forma esférica são inerentemente mecanicamente fortes, enquanto que a forma não significativamente afeta as propriedades de desintegração rápida das unidades.

Com relação aos métodos prensa-e-matriz conforme conhecidos da tecnologia anterior, o presente método tem a importante vantagem que não sofre de vazamento da formulação fluida da cavidade, uma vez que a formulação fluida é simplesmente deixada congelar na cavidade

aberta sem ativamente modelar toda a superfície da pastilha aplicando, por exemplo, forças de compressão ou outras técnicas de modelamento ativo que modula a superfície da pastilha, não há risco de que a formulação fluida seja prensada para fora da cavidade. Também, existe um risco significativamente  
5 reduzido de a pastilha grudar em qualquer uma das partes usadas para ativamente modelar a pastilha. Surpreendentemente parece que simplesmente deixando a formulação fluida congelar, sem aplicar nenhuma força de compressão, a pastilha ainda pode ter resistência mecânica suficiente para ser retirado para fora da cavidade para processamento adicional, tais como  
10 liofilização.

Nota-se que a presente invenção pode ser usada em conjunto com qualquer substância médica e/ou combinações destas. Exemplos típicos de tais substâncias podem ser encontrados em EP 1 165 053 B1, começando na página 5, linha 37 (começando com “Analgesic agents and anti-  
15 inflammatory:”) e terminando na página 7, linha 25 (terminando com “.fenfluramine, mazindol, pemoline.” Outros exemplos são compostos tipo progestogênio (tais como desogestrel, etonogestrel, levonorgestrel, norgestimato, norelgestromina, gestodeno, acetato de nomegestrol, dienogest, drospirinona, ou qualquer outro composto esteroideal ou não esteroideal com  
20 atividade progestogênica), compostos tipo estrogênio (tais como, tais como estradiol, estriol, mestranol, etinil-estradiol ou qualquer outro composto esteroideal ou não esteroideal com atividade estrogênica), e compostos no campo do sistema nervoso central (tais como asenapina, mirtazapina, esmirtazapina ou outros compostos com atividade no CNS).

25 A presente invenção é baseada em vários reconhecimentos, o primeiro sendo que o produto seco por congelamento acabado pode não ser mecanicamente muito estável, mas o produto congelado intermediário surpreendentemente não sofre desta desvantagem a despeito do fato de que este produto congelado não é comprimido. Isto abre possibilidades para

manuseio mecânico adicional da pastilha intermediária. Entretanto, tal manuseio no processo Farmalyoc conhecido não faz sentido, uma vez que a pastilha congelada já está presente no liofilizador em sua embalagem de ampola final. Entretanto, requerentes têm uma segunda visão, a saber que a

5 etapa de secagem em este método conhecido é muito ineficiente principalmente devido ao fato de que usando a embalagem de comprimido final como um carreador no liofilizador, o espaço de secagem não é adequadamente usado (cada comprimido tem uma quantidade relativamente grande de espaço, uma vez que os comprimidos não podem estar em uma

10 relação contígua na embalagem). Este uso ineficiente do liofilizador no processo conhecido é inerente, mas pode ser superado separando a etapa de congelamento e secagem usando um carreador para a etapa de congelamento que difere do carreador usado na etapa de secagem. Uma terceira descoberta foi que no processo conhecido, devido à etapa de congelamento relativamente

15 lenta, a formulação líquida original é congelada quase em condições de equilíbrio. Isto tipicamente leva aos produtos finais muito brilhosos comumente conhecidos quando secos. Os requerentes perceberam que um processo de resfriamento significativamente mais rápido pode levar a um processo de solidificação que fornece um produto final tipo mais amorfo,

20 levando a um produto final menos vulnerável. Isto pode mostrar como uma maior resistência à quebra dos comprimidos ou uma menor fragilidade (da forma definida na U.S. Pharmacopeia 24/NF19, 1999, p. 2148-2149).

Nota-se que a presente invenção também diz respeito a um comprimido que desintegra oralmente para administração a um sujeito

25 humano em que o comprimido tem um superfície curva, preferivelmente tendo uma curvatura relativa  $K$  entre 1 e 1,2. Uma importante vantagem do processo de acordo com a invenção é que ele pode levar aos comprimidos com uma alta resistência mecânica quando comparada aos comprimidos feitos de acordo com tecnologias existentes. Isto diminui as desvantagens da

tecnologia anterior, tais como a necessidade de individualmente embalar cada comprimido em uma embalagem de ampola. Com a presente invenção, comprimidos podem ser preparados que são embalados em massa ou embalados em embalagens de ampola de prensagem regulares.

5           A presente invenção também diz respeito a uma embalagem contendo um comprimido que desintegra oralmente para administração a um sujeito humano, o comprimido contendo uma substância médica para tratar uma desordem do sujeito humano, em que o comprimido preferivelmente, mas não necessariamente é individualmente embalado em um recipiente e é  
10 formado em uma cavidade usando um método de acordo com a presente invenção, a cavidade sendo diferente do recipiente em que o comprimido é embalado (por exemplo, uma ampola de uma embalagem de ampola). Da forma descrita anteriormente, uma vantagem principal da presente invenção é que comprimidos no produto embalado acabado não estão presentes no molde  
15 em que eles foram formados, o que quase exclui a chance de um comprimido grudar no seu recipiente, por exemplo, uma ampola de uma embalagem de ampola, na embalagem acabada. Esta quase exclusão melhora a conveniência de manuseio dos comprimidos por um médico, DVM, paciente ou similares.

#### DEFINIÇÕES

20           Um comprimido é uma forma de dosagem sólida, por exemplo, para administração direta, oral, retal ou parenteral ou para administração indireta, por exemplo, depois da mistura com um carreador material, em particular um líquido, para administração em uma forma dissolvida ou dispensada. Um comprimido pode ser distinguido de pó ou  
25 grânulos finos em que um comprimido pode ser individualmente manualmente manuseado. Um comprimento mínimo de um comprimido é 1 mm, preferivelmente 2 mm, mais preferivelmente 4 mm e tipicamente (mas não necessariamente) entre 4 e 20 mm.

Um comprimido que desintegra oralmente é um comprimido

seco por congelamento que desintegra mediante contato com saliva, por exemplo, na cavidade oral, em 60 segundos, preferivelmente em 30 segundos, mais preferivelmente em 10 segundos.

5           Secagem por congelamento ou liofilização é um processo usado na criação de uma preparação estável de uma substância por congelamento de uma formulação fluida contendo a substância e substancialmente remoção do líquido congelado em vácuo.

Um vácuo é ar ou outro gás em uma pressão reduzida (subatmosférica).

10           Desintegrar é perder unidade e ser reduzido aos fragmentos. O termo “desintegrar” cobre dissolução (tendo fragmentos em nível molecular).

15           Desintegração rápida significa desintegração que começa mediante contato com um líquido, em particular água a 37 °C, e é finalizada em 60 segundos, preferivelmente em 30 segundos, mais preferivelmente em 10 segundos.

20           Uma substância médica é qualquer substância que pode ser usada para tratar uma desordem (incluindo doenças), isto é, para ajudar na prevenção, aliviar ou curar a desordem. Uma substância como esta pode ser, por exemplo, um composto químico ou biológico, tais como um peptídeo ou proteína natural ou sintético, um (poli-)sacarídeo ou qualquer outra molécula orgânica ou inorgânica, um microrganismo morto ou vivo, um parasita morto ou vivo etc.

25           Uma temperatura de congelamento de uma formulação fluida é uma temperatura na qual a consistência da formulação transforma de líquido para sólido, isto é, uma consistência que pode suportar uma força externa sem uma mudança de forma.

Um material que conduz calor é um material tendo um coeficiente de transferência de calor de pelo menos 1 W/mK (Watt por metro Kelvin).

Adesivo significa a capacidade de resistir à adesão.

Um material cristalino é um material que pode formar cristais mediante solidificação em condições de equilíbrio.

Um gelificante é um agente que é capaz de formar uma rede de moléculas em um fluido para fornecer ao fluido a consistência de um gel, isto é, tendo pelo menos alguma capacidade de auto-suporte (não sendo um líquido de livre escoamento em todas as circunstâncias). O termo gelificante também cobre um agente compreendendo dois ou mais compostos ou materiais cada um sendo capaz de formar uma rede de moléculas em um fluido.

Um material que forma gel é um material que a uma concentração de 4 % (p/p) em uma formulação fluida, em particular água, a uma temperatura na qual a formulação fluida é usada para propósitos de dosagem (no presente caso para preencher cavidades a temperatura ambiente, 20 °C), forma um gel na dita formulação fluida quando deixado em uma situação estacionária por 24 horas.

Um material que não forma gel é um material que a uma concentração de 4 % (p/p) em uma formulação fluida, em particular água, a uma temperatura na qual a formulação fluida é usada para propósitos de dosagem (no presente caso para preencher cavidades a temperatura ambiente, 20 °C), não forma um gel na dita formulação fluida quando deixado em uma situação estacionária por 24 horas.

#### MODALIDADES DA INVENÇÃO

Um ODT idealmente atende múltiplas demandas, por exemplo, resistência mecânica suficiente para manuseio manual (para possibilitar fácil remoção de um comprimido de uma embalagem e permite colocar o comprimido na boca de um paciente), opcionalmente possui propriedades mucoadesivas (por exemplo, de maneira tal que um comprimido desintegre na boca e não atinja o estômago), ao mesmo tempo não sendo pegajoso de

maneira a não atrasar o manuseio do comprimido, tendo um sabor aceitável, e fornecendo uma desintegração muito rápida (tais como, por exemplo, altos níveis sanguíneos da substância médica podem ser obtidos). A formulação líquida usada para preparar os comprimidos opcionalmente pode conter  
5 aditivos, tais como, por exemplo, agentes tensoativos ou outras substâncias que podem ser usadas para dar as propriedades do comprimido finais usadas para o uso específico do comprimido. Tais substâncias podem ser, por exemplo, corantes, adoçantes ou outros agentes que modificam ou mascaram o sabor, conservantes, quelados, anti-oxidantes, agentes tensoativos, agentes  
10 corantes, modificadores de pH ou qualquer outra substância que é compatível com o resto dos constituintes do comprimido e, se necessário, farmacologicamente aceitável para o paciente pretendido.

Em uma modalidade da presente invenção o volume da cavidade é menor que o volume da pastilha. Nos métodos da tecnologia anterior, uma cavidade (ou molde) é escolhida que exatamente corresponde ao  
15 tamanho e forma do comprimido a ser formado. Surpreendentemente entretanto, requerentes observaram que uma cavidade pode ser usada que tem um volume menor que o do comprimido a ser formado. Nesta modalidade a pastilha projeta da superfície do elemento, para fora da cavidade. Isto é possível i.a., uma vez que a formulação fluida é rapidamente resfriada pelo  
20 contato condutor com o elemento frio. Isto ajuda a garantir que uma pastilha possa ser formada que ainda gruda para fora da cavidade. Uma vantagem desta modalidade particular é que a pastilha pode ser removida relativamente fácil da cavidade, uma vez que a superfície de contato entre a pastilha e  
25 cavidade é pequena quando comparada a uma pastilha que é completamente fechada ou entalhada na cavidade. Uma outra vantagem desta modalidade é que pode ser fornecido uma descontinuidade na aparência física do comprimido que corresponde ao sítio de transição entre a cavidade e o espaço aberto acima da cavidade. Uma vez que a pastilha a ser formada gruda fora da

cavidade, pode ser fornecida uma descontinuidade como esta na forma da pastilha na entrada da cavidade. Uma descontinuidade como esta pode ser usada para distinguir o comprimido de outros comprimidos (assim sendo, por exemplo, uma alternativa para um logo, ícone ou cor da companhia), ou pode ser usado para fornecer propriedades mecânicas vantajosas. Em uma modalidade preferida, o volume da cavidade é menor que 50 % do volume da pastilha. Nesta modalidade, mais que metade da pastilha gruda no elemento em que a cavidade é formada. Isto torna a remoção da pastilha muito fácil. Um volume mínimo para garantir uma extração de calor praticamente adequada da formulação fluida é cerca de 15 %, preferivelmente cerca de 20 %.

Em uma modalidade particular do processo de acordo com a invenção a formulação compreende um material carreador cristalino que é sólido a temperatura ambiente e um gelificante. Um carreador cristalino tem a vantagem que ele pode ser facilmente formulado em uma formulação fluida, e que fornece boas propriedades mecânicas ao comprimido. O gelificante é incorporado para ainda melhorar as propriedades mecânicas do comprimido. Exemplos de materiais carreadores adequados são açúcares, tais como manitol, dextrose, lactose, galactose, trealose e açúcares cíclicos, tais como ciclodextrina, sais inorgânicos, tais como fosfato de sódio, cloreto de sódio e silicatos de alumínio, aminoácidos tipicamente tendo de 2 a 12 átomos de carbono, tais como glicina, L-alanina, ácido L-aspártico, ácido L-glutâmico, L-hidroxi prolina, L-isoleucina, L-leucina e L-fenilalanina. O gelificante pode ser qualquer agente que é capaz de formar uma rede de moléculas em um fluido para fornecer ao fluido a consistência de um gel. Um agente como este pode compreender proteínas de alto peso molecular ou outros polímeros, mas também podem ser a base de moléculas pequenas que podem formar redes por meio de recombinação das moléculas pequenas em cadeias longas (conforme conhecido i.a. de US 6.471.758). O gelificante tem a vantagem que as

moléculas grandes fornecem estabilidade mecânica adicional ao comprimido final. Exemplos típicos de gelificantes são gelatinas, dextrinas e proteínas de semente de soja, trigo e psílio, gomas, tais como guar, ágar, acácia, xantana e carragenana, polissacarídeos, alginatos, carboximetilceluloses, pectins, polivinilpirrolidona etc.

Em uma modalidade adicional a formulação compreende 3 ou mais por cento em peso do material cristalino e cerca de 4 por cento em peso do gelificante. Tipicamente a quantidade de um material carreador cristalino em uma formulação para obter um ODT é mantida abaixo de 3 por cento em peso. Para o gelificante preferivelmente uma quantidade de cerca de 4 por cento em peso é usada. Requerentes observaram que usando 3 ou mais por cento em peso do carreador cristalino e ao mesmo tempo usando cerca de 4 por cento em peso do gelificante, surpreendentemente isto pode levar a uma alta resistência mecânica do comprimido final e propriedades de desintegração muito boas.

Em uma modalidade o gelificante compreende um material que não forma gel, preferivelmente um material derivado de colágeno, tais como uma gelatina. Embora o gelificante em princípio seja capaz de formar um gel em um líquido, observou-se que é vantajoso escolher um gelificante que não forma, ou pelo menos não completamente, um gel na formulação líquida no preenchimento da cavidade (isto pode ser simplesmente realizado escolhendo um composto gelificante ou material que dissolve na formulação fluida na dita temperatura em vez de formar uma rede de moléculas gelificantes no fluido). Isto simplifica a dosagem da formulação fluida, dado a menor alta viscosidade e/ou o comportamento menos não Newtoniano da formulação fluida. Depois da dosagem, mediante o abaixamento da temperatura o gelificante formará um gel. Em uma modalidade preferida o material derivado de colágeno é uma gelatina tendo um peso molecular médio de  $2 \times 10^4$  g/mol (assim tendo um peso médio real entre 15.000 e 25.000

g/mol). Requerentes observaram que o uso de um gelificante como este pode levar a comprimidos menos pegajosos, e também, aos comprimidos tendo propriedades de desintegração muito boas mantendo ao mesmo tempo a resistência mecânica adequada a despeito do peso molecular relativamente baixo do gelificante. Gelati Sol P (disponível da Gelita, Eberbach Alemanha) é um bom exemplo de um gelificante como este. Nota-se que a resistência do gelificante é tradicionalmente referido como Bloom. É a força, expressa em gramas, necessária para deprimir em 4 mm a superfície de um gel com um êmbolo padrão tendo um diâmetro de 0,5 polegada. Para gelatinas, o gelificante é usado em uma concentração de 6,67 % e o gel deve ser mantido a 10 °C por 17 horas antes do teste. Bloom é ligado à elasticidade mecânica do gel e é i.a. usado para classificar os tipos de gelatina. Geralmente varia de 10 a 300 Bloom. Gelati Sol P tem uma resistência bloom de cerca de 15-25.

Ainda em uma outra modalidade, o volume da pastilha é maior que um volume máximo de uma gota livre da formulação fluida a uma temperatura e pressão usadas no preenchimento da cavidade. Nesta modalidade a pastilha é maior que uma gota livre única da formulação fluida. Esta modalidade é vantajosa na obtenção de comprimidos de um tamanho que pode ser facilmente manuseado, com base em uma formulação fluida da qual uma gota livre única somente pode ser de até, por exemplo, 50 µL. Por exemplo, se a formulação fluida for a base de água como um solvente (fluido carreador) que uma gota livre única a uma temperatura de 20 °C e uma pressão de 1 atmosfera é cerca de 50 µL. Depois do congelamento e secagem de uma gota como esta, o diâmetro será cerca de 2,3 mm. Isto é muito pequeno para manuseio manual. Prefere-se que comprimidos maiores sejam preparados. Na tecnologia anterior, isto é realizado transformando a formulação fluida em uma formulação, de maneira tal que gotículas até 1 mL possam se obtidas. Para isto, entretanto, todos os tipos de aditivos são requeridos para dar a formulação fluida uma consistência tipo gel. Estes

aditivos não somente tornam o processo de produção mais complexo, eles também devem ser levados em consideração na estimativa de compatibilidade com o paciente em questão. Embora o congelamento de uma única gota tenha vantagens no processo, foi mérito do requerente descobrir que a constituição  
5 de uma pastilha fora de um volume que corresponde ao volume de múltiplas gotículas únicas, leva a condições menos exigentes para os constituintes da formulação fluida, simplesmente em virtude de menos compostos precisarem estar presentes na formulação.

Em uma modalidade adicional, a velocidade na qual a  
10 cavidade é preenchida com a formulação fluida é escolhida, de maneira tal que a superfície da parte da pastilha que está na cavidade antes da pastilha ser retirada desta cavidade é, em essência, uma impressão negativa da superfície da cavidade. Observou-se que uma velocidade de preenchimento pode ser escolhida, de maneira tal que a superfície da pastilha, pelo menos a parte que  
15 é contígua à cavidade, é em essência uma impressão negativa da superfície da cavidade (em essência significando pelo menos o mais visível ao olho humano nu). Quando a velocidade de preenchimento é abaixo desta velocidade, uma superfície precipitada indevida será formada, um vez que o fluido que entra na cavidade solidificará antes que ele possa completamente  
20 umedecer a superfície da cavidade. Observa-se que umectação completa é adequada não somente para formar pastilhas boas e macias e assim comprimidos, mas também, isto dá a oportunidade para formar um logo ou qualquer outro meio de identificação no comprimido (por exemplo, um logo da parte comercial que leva o comprimido para o mercado ou qualquer outra  
25 impressão). Para isto é preciso ter uma imagem especular da impressão na parede da cavidade (tanto positiva, que é para ser aplicada no topo da parede, quanto negativa, que é para ser entalhada na parede).

Uma seção transversal da parte da pastilha que está na cavidade pode ser menor que uma seção transversal da cavidade na sua

entrada. Nesta modalidade a pastilha pode ser facilmente removida da cavidade, por exemplo, simplesmente empurrando e puxando a pastilha para fora da cavidade, usando uma força mecânica, pressão de ar, gravidade etc.

Em uma modalidade, uma medição é realizada para suportar  
5 desanexação automática da pastilha da parede da cavidade. Desanexação automática, isto é, sem intervenção mecânica de qualquer tipo, significativamente reduz as chances de que uma pastilha será danificada mediante a remoção da sua cavidade correspondente. Em uma modalidade em que a cavidade é formada em um elemento sólido, a desanexação automática  
10 é suportada mantendo a temperatura do elemento sólido adequadamente abaixo da temperatura de congelamento da formulação fluida. Observou-se que para toda formulação fluida, uma temperatura pode ser observada que é baixa, que gera uma velocidade de encolhimento da pastilha suficiente para induzir desanexação automática da pastilha da parede da cavidade. Para uma  
15 formulação fluida a base de água, a temperatura deve ser pelo menos 80 graus (K) abaixo do ponto de congelamento da formulação, assim cerca de -80°C. Preferivelmente a diferença é cerca de 100-120 graus até mesmo 196 graus. A diferença necessária depende da constituição da formulação, mas pode simplesmente ser aumentando-a de 0, até que a desanexação automática seja  
20 fornecida. Tal desanexação pode ser reconhecida facilmente, uma vez que mediante desanexação automática, a pastilha pode ser simplesmente removida da cavidade usando meramente forças gravitacionais (virando o elemento de cabeça para cima). Em uma outra modalidade a desanexação automática é suportada fornecendo a parede da cavidade com uma superfície adesiva por  
25 meios químicos e/ou físicos. Meios químicos comumente conhecidos para a obtenção de uma superfície adesiva são, por exemplo, revestimentos com um alto teor de flúor (Teflon® por exemplo) ou alto teor de silicone. Meios físicos são, por exemplo, estruturas tipo folha de lotus ou nanopinas comumente conhecidas. Uma superfície adesiva tem a vantagem adicional

que a pastilha pode ser formada em uma cavidade muito rasa. Entretanto, uma desvantagem é que umectação completa da superfície para formar uma impressão negativa da parede da cavidade é inerentemente difícil de alcançar.

5 A pastilha pode ser retirada para fora da cavidade aplicando uma força de pressão à pastilha. Observou-se que aplicando uma força de pressão, a despeito do risco inerente de mecanicamente danificar a pastilha congelada, fornece excelentes resultados com relação à remoção de uma pastilha da cavidade mantendo ao mesmo tempo sua forma intacta. A vantagem de uma força de pressão sobre, por exemplo, uma corrente de gás  
10 de sopro é que pressão pode ser feita com um elemento mecânico limpo, enquanto que uma corrente de ar tem problemas de esterilidade inerentes. Em uma modalidade preferida a pastilha é empurrada para fora da cavidade usando uma força direcionada tangencialmente. Observou-se que uma força tangencial, embora menos direta, tem a vantagem que existe menos impacto  
15 mecânico na pastilha, melhorando ainda o processo de remoção. Aplicando uma força tangencial, a pastilha pode começar a girar e virar na sua cavidade que levará a remoção fácil e confiável sem danificar a pastilha.

Múltiplas pastilhas podem ser colocadas em um leito empacotado antes de as pastilhas serem secas no vácuo. Nesta modalidade as  
20 pastilhas não são secas enquanto que dispostas em uma única camada, mas são empacotadas para ser parte de um leito de múltiplas camadas. Desta maneira, a etapa de secagem, que pode acontecer em um liofilizador, é operada em uma eficiência significativamente maior. Entretanto, uma vez que o processo de secagem depende inter alia da transferência de calor através do  
25 leito, o número de camadas será restrito a 2 ou 3. Em uma modalidade adicional desta forma, as pastilhas são dispostas em um recipiente que conduz calor tendo uma base e paredes laterais, e uma fonte de calor é fornecida acima de uma camada do topo das pastilhas embaladas, a fonte de calor tendo uma superfície direcionada para uma camada do topo do leito, cuja superfície

tem um coeficiente de emissividade de pelo menos 0,4, a partir de então as pastilhas são submetidas ao vácuo aquecendo ao mesmo tempo pelo menos a base do recipiente e a dita superfície para fornecer calor às partículas para suportar secagem das pastilhas. Nesta modalidade o número de camadas no

5 leito pode ser aumentado para mais de 3. Entretanto, também aplicando uma mono-camada de pastilhas, a fonte de calor adicional pode ser vantajosamente usada, por exemplo, para fornecer um mais rápido processo de secagem, mas mais preferivelmente para fornecer um melhor resultado de secagem. O coeficiente de emissividade (normalmente denotado como  $\epsilon$ ) com relação a

10 isto é a razão de energia radiada pela superfície para a energia radiada por um corpo negro verdadeiro da mesma temperatura. É uma medida da capacidade de absorver e radiar energia. Um corpo negro verdadeiro pode ter um  $\epsilon = 1$  enquanto que qualquer superfície ou objeto real pode ter um  $\epsilon < 1$ . Emissividade é um valor numérico e não tem unidades. Tendo um coeficiente

15 de emissividade de pelo menos 0,4, a superfície aquecida radia quantidades relativamente altas de calor às partículas. Emissividade no sentido da presente invenção é a emissividade média estabelecida em quatro diferentes temperaturas da superfície, viz. 55, 60, 65 e 70 °C. A emissividade pode ser medida usando equipamento de medição da emissividade dedicado conforme

20 comercialmente disponível, tais como o Modelo 205WB of Advanced Fuel Research Inc., East Hartford, CT USA. Tal equipamento, entretanto, é muito caro. Alternativamente, conforme comumente conhecido, uma maneira muito simples de medir a emissividade é aquecer a superfície e uma superfície com uma emissividade conhecida na mesma temperatura conforme determinado

25 por um termopar. Então ler a temperatura das duas superfícies com um pirômetro infravermelho padrão. A diferença nas duas medições de temperatura por infravermelho é devido à diferença nas emissividades das superfícies (ver também Applied Optics, Vol. 13, No 9, September 1974).

Desde que o comprimido final seja interessado, em uma

modalidade o comprimido compreende um material carreador cristalino que é sólido a temperatura ambiente e um gelificante da forma descrita anteriormente. Também, o comprimido pode ser formado fora de uma formulação fluida compreendendo 3 ou mais por cento em peso do material cristalino e cerca de 4 por cento em peso do gelificante. Preferivelmente, o comprimido compreende um gelificante compreendendo pelo menos 2 por cento em peso de um material que forma gel, por exemplo, (preferivelmente) um material derivado de colágeno, tais como gelatina. É ainda preferido adicionar um material que não forma gel, por exemplo, (preferivelmente) um material derivado de colágeno, tais como gelatina, para melhorar as propriedades de desintegração. Esta gelatina que não forma gela pode ser uma gelatina tendo um peso molecular médio de  $2 \times 10^4$  g/mol.

#### EXEMPLOS ESPECÍFICOS DA INVENÇÃO

A invenção será agora explicada em mais detalhe usada nos seguintes exemplos não limitantes.

A Figura 1 esquematicamente mostra uma bandeja de cavidade e elemento de resfriamento correspondente para uso em um método para obter pastilhas congeladas.

A Figura 2 esquematicamente mostra as partes básicas de um aparato para a obtenção de pastilhas congeladas.

A Figura 3 é uma vista planar do topo esquemática das partes do aparato conforme apresentado na figura 2.

A Figura 4 esquematicamente apresenta uma agulha de preenchimento em conjunto com a cavidade correspondente.

A Figura 5 esquematicamente mostra uma câmara de secagem para uso no presente método e sistema.

A Figura 6 esquematicamente mostra um testador de tensão para estabelecer a resistência à quebra de um comprimido.

A Figura 7 esquematicamente mostra uma embalagem

contendo um comprimido de acordo com a invenção.

A Figura 8 esquematicamente mostra um dispositivo para medir a estabilidade dos comprimidos quando prensados através de uma lâmina.

5 A Figura 9 esquematicamente mostra exemplos de comprimidos prensados através de uma lâmina.

Exemplo 1 Obtenção de comprimidos com um componente de vacina

10 Exemplo 2 Obtenção de comprimidos contendo um medicamento químico

Exemplo 3 Estabelecimento da estabilidade mecânica de um comprimido

Exemplo 4 Maneira alternativa de estabelecer a estabilidade mecânica de um ODT

15 ***Figura 1***

A Figura 1A esquematicamente mostra uma bandeja de cavidade 100 e elemento de resfriamento correspondente 105 para uso em um método para obter pastilhas congeladas. Bandeja de cavidade 100 é uma placa de aço inoxidável sólida (feita de aço inoxidável, grau 316L) tendo uma  
20 espessura de 6 mm. Na placa três linhas (102, 103 e 104) das cavidades 101 são formadas. Figura 1 B dá um exemplo de um primeiro tipo de cavidade. A cavidade mostrada 101 tem uma forma esférica, um raio  $r$  de 2,9 mm e uma profundidade  $d$  de 2,1 mm. Em uma cavidade como esta, uma pastilha esférica 30 com um volume de cerca de 100  $\mu\text{L}$  (tendo um raio de cerca de 2,9  
25 mm) pode ser formado. Um outro exemplo, que pode ser usado para comprimidos maiores, é mostrado na figura 1 B. Esta cavidade 101' também é esférica, tem um raio  $r$  de 4,9 mm e uma profundidade de 4,0 mm. Em uma cavidade como esta uma pastilha esférica 30' com um volume de cerca de 500  $\mu\text{L}$  (tendo um raio de cerca de 4.9 mm) pode ser formado. De fato, outros

tamanhos (por exemplo, entre 50  $\mu\text{L}$  e 1000  $\mu\text{L}$ ) e formas também podem ser fornecidos, por exemplo, para obter uma pastilha achatada (também conhecido como forma “M&M-” ou “Smartie-”), uma pastilha em forma de ovo, uma pastilha oval (de forma de zeppelin) etc. Em particular, uma pastilha  
5 achatada pode ser formada em uma cavidade oblata tendo um comprimento e largura de 6,0 mm e uma profundidade de 3,3 mm dosando um volume de cerca de 300  $\mu\text{L}$ .

Bandeja 100 repousa em forças gravitacionais no elemento de resfriamento 105 (em uma modalidade alternativa, a bandeja pode ser  
10 grampeada no elemento de resfriamento 105). Este elemento é uma caixa de aço inoxidável oca, tendo uma altura de cerca de 6 cm. A caixa 105 tem uma entrada 106 e uma saída 107. Através da entrada 106, nitrogênio líquido pode ser fornecido (indicado pela seta A) a uma temperatura de cerca de  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Na saída 107 nitrogênio (uma mistura de líquido e gás) deixa a caixa 105  
15 (indicado pela seta B). Desta maneira, a bandeja 100 pode ser resfriada adequadamente para obter um processo de solidificação muito rápido quando uma formulação fluida é dispensada em uma (ou mais) da cavidades 101. Dependendo i.a. da temperatura da formulação fluida, a temperatura do ar circundante, o fluxo de nitrogênio e a velocidade na qual pastilhas sólidas são  
20 produzidas, uma temperatura de equilíbrio entre  $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$  e  $-145\text{ }^{\circ}\text{C}$  para a bandeja 100 pode ser obtida no arranjo mostrado.

### ***Figura 2***

A Figura 2 esquematicamente mostra as partes básicas de um aparato para a obtenção de pastilhas congeladas. A mesma bandeja 100 e  
25 elemento de resfriamento 105 conforme apresentado na figura 1 pode ser vista. Na frente (abaixo da bandeja 100) um recipiente de plástico preto 15 é mostrado, cujo recipiente tem mãos 16 para manualmente manusear o recipiente. Este recipiente 15 é colocado diretamente contra o elemento de resfriamento 105. O recipiente é resfriado a uma temperatura de cerca de  $-45$

°C tendo seu suporte (não mostrado) resfriando usando nitrogênio líquido. No outro lado da bandeja 100 (lado para cima) um elemento de coleta 120 é mostrado, cujo elemento é dividido em três compartimentos 121, 122 e 123. Este elemento viaja sobre a superfície da bandeja 100 (com um espaço de

5 cerca de 0,2 mm entre a base do elemento 120 e a superfície da bandeja 100) na direção C e empurra pastilhas congeladas para fora de suas cavidades. Estas pastilhas são então coletadas em cada um dos compartimentos 121, 122 e 123 e são finalmente levados para o recipiente 15. Anexado ao elemento de coleta 120, por meio de suportes 131, é unidade de dispensação 130. Esta

10 unidade compreende três agulhas 132, 133 e 134, correspondendo às linhas da cavidade 102, 103 e 104 respectivamente. As agulhas são usadas para dispensar a formulação fluida em cada uma das cavidades. A formulação fluida é fornecida a cada uma das agulhas por meio de tubos 152, 153 e 154 respectivamente.

15 Na operação do dispositivo, a atmosfera é resfriada a uma temperatura em torno de 15 °C usando gás nitrogênio de secagem. em virtude desta temperatura relativamente alta da atmosfera circundante, uma formulação fluida a base de água pode ser manuseada no aparato ou em torno dele sem o risco de que a formulação congela nos tubos 152, 153, 154 ou nas

20 agulhas 132, 133 e 134. Gás nitrogênio de secagem é usado para evitar cristalização da água em gelo nas várias partes que são mantidas abaixo de 0 °C. Neste ajuste, a bandeja 100 terá uma temperatura de equilíbrio de cerca de -125 °C. O elemento de coleta 120 tem uma temperatura em torno de -35 °C, e o recipiente 15 terá uma temperatura de cerca de -45 °C.

25 O processo começa com movimento do elemento 120 na direção C até que as agulhas coincidam com as primeiras (para cima) cavidades. Então o movimento do elemento 120 é temporariamente interrompido e as três primeiras cavidades são preenchidas com formulação fluida. Quando acabado, o elemento 120 move-se para frente até que as

agulhas coincidam com as três cavidades seguintes. Então, estas cavidades são preenchidas com formulação fluida. Este processo continua até que todas as cavidades sejam preenchidas com a formulação fluida. Então o elemento 120 é levantado um pouco (cerca de 25 mm) e colocado de volta na sua posição original na parte de cima da bandeja 100. Então o elemento 120 viaja para frente novamente na direção mostrada C. Este tempo, o elemento encontrará com pastilhas congeladas em cada uma das cavidades. As pastilhas são empurradas de suas cavidades e coletados nos compartimentos 121, 122 e 123 respectivamente. Neste processo, cada pastilha pode permanecer entre 20 e 90 segundos na sua cavidade (de preenchimento até retirada, dependendo i.a. do tamanho da pastilha: quanto maior a pastilha, mais longo o processo de solidificação será). Ao mesmo tempo, à montante do elemento 120, as cavidades esvaziadas são repletas da forma descrita anteriormente. Este processo continua até que o recipiente 15 seja adequadamente preenchido com pastilhas congeladas.

### ***Figura 3***

A Figura 3 é uma vista planar do topo esquemática das partes do aparato conforme apresentado na figura 2. Nesta vista esquemática, o arranjo interno do elemento de coleta 120 é mostrado. Cada compartimento 121, 122 e 123 compreende uma parede interna inclinada 141, 142 e 143 respectivamente. Cada uma destas paredes é inclinada com relação à direção de movimento C com um ângulo de  $10^\circ$ . As paredes batem nas pastilhas congeladas e as empurram para fora de suas cavidades. Uma vez que cada uma das paredes é inclinada, as pastilhas são empurradas com uma força direcionada tangencialmente. Isto tem a vantagem que as pastilhas são mais ou menos giradas fora de suas cavidades. Parece que isto significativamente reduz o risco de as pastilhas serem danificadas. Quando eles são empurrados, as pastilhas são coletadas na parte de trás dos compartimentos, neste caso nas imediações 161, 162 e 163 respectivamente. Na posição à montante do

elemento 120 (recipiente adjacente 15) as pastilhas automaticamente cairão no recipiente 15.

#### **Figura 4**

A Figura 4 esquematicamente apresenta uma agulha de  
5 preenchimento em conjunto com a cavidade correspondente. A agulha 132 tem uma ponta 232. Esta ponta 232 é disposta para ter uma posição vertical com relação à superfície da bandeja 100, de maneira tal que a ponta coincida com a parte mais superior da pastilha 30 a ser formada na cavidade 101. Desta  
10 posição, a cavidade é preenchida com formulação fluida. A velocidade de preenchimento pode ser ajustada para obter qualquer processo de preenchimento desejado. Por exemplo, quando uma velocidade muito baixa é escolhida, uma pastilha de forma muito irregular será formada, i.a. uma vez que o fluido não será capaz de completamente umectar a parede da cavidade. Quando uma velocidade suficientemente alta é escolhida uma umectação  
15 completa pode ser alcançada. Esta velocidade depende i.a. da temperatura real do fluido no tempo de preenchimento da cavidade, da temperatura da parede da cavidade, da viscosidade do fluido etc. Para cada formulação esta velocidade pode ser observada realizando experimentos de rotina. Depois que a quantidade requerida da formulação fluida é preenchida, a agulha viaja  
20 ainda para a cavidade seguinte. Entretanto, prefere-se que um tempo de espera, por exemplo, cerca de 0,1 segundos, é usado entre o momento quando toda a formulação foi dispensada e o momento no qual a agulha começa a viajar novamente. Isto pode prevenir perturbar mecanicamente a pastilha dosada. Nota-se que neste exemplo particular uma pastilha esférica 30 é  
25 apresentada. Entretanto, outras formas também podem ser formadas. Em qualquer caso, a posição ideal para a ponta é logo na parte mais superior da pastilha a ser formada.

#### **Figura 5**

Na figura 5 um liofilizador (aparato de secagem por

congelamento) é esquematicamente apresentado. Um liofilizador como este pode, por exemplo, ser o Christ Epsilon 2-12D disponível da SaIm en Kipp, Breukelen, The Netherlands. O liofilizador 1 compreende um alojamento 2 e múltiplas prateleiras 3. O Epsilon 2-12D compreende 4 + 1 prateleiras, por  
5 conveniência três destas prateleiras (viz. prateleiras 3a, 3b e 3c) são mostradas na figura 1. Cada uma destas prateleiras é fornecida com um elemento de aquecimento 5 (referido como com numerais 5a, 5b e 5c respectivamente) para ainda aquecer as prateleiras 3. O aquecimento é controlado fazendo uso de unidade de processamento 10. O alojamento é conectado a uma unidade de  
10 bomba 11 para fornecer pressão baixa adequada no alojamento 2. O interior do alojamento pode ser resfriado a uma temperatura baixa de -60 °C usando unidade de resfriamento 12, em particular contendo um condensador (de fato, é o condensador que é mantido a cerca de -60 °C, que age como uma força de acionamento para condensação do gelo sublimado). Prateleiras 3a e 3b são  
15 fornecidas com placas de PTFE pretas 8 e 8' fixadas na sua base. O coeficiente de emissividade destas placas é 0,78. Por contato íntimo entre estas placas pretas e as prateleiras, estas placas podem ser aquecidas virtualmente na mesma temperatura que as prateleiras em si. Desta maneira, as placas 8 podem ser relacionadas com as fonte de calor além das prateleiras  
20 3 em si.

Colocados nas prateleiras são recipiente 15 e 15'. Estes recipientes são feitos de um material que conduz calor, neste caso poli(tereftalato de etileno) preenchido com negro-de-fumo. Os recipientes estão em um contato que conduz calor com as prateleiras na qual eles  
25 repousam. No arranjo mostrado, os recipientes são preenchidos com pastilhas congeladas 30 que assim formam um leito 29 de pastilhas embaladas em cada recipiente. Aquecer as prateleiras, as partículas podem receber calor por meio da base aquecida e das paredes laterais dos recipientes e por irradiação das placas aquecidas 8 e 8' respectivamente. Nota-se que cada recipiente 15 tem

largura e comprimento de cerca de 20 a 30 cm e uma altura de cerca de 4 cm. A altura do leito empacotado depois de preencher o recipiente é tipicamente 1,5 a 3 cm. Isto leva a valores típicos para uma razão de aspecto do leito entre  $20/3 \sim 7$  a cerca de  $30/1,5 = 20$ . Entretanto, arranjo de monocamada de pastilhas também pode ser usado.

### ***Figura 6***

A Figura 6 esquematicamente mostra um testador de tensão para estabelecer a resistência à quebra de um comprimido. Esta figura é uma vista lateral esquematicamente de um testador de tensão LR5K Plus (disponível da Lloyd Instruments, UK), com uma célula de carga 400, para 10 testar a resistência à quebra de um comprimido 30. Para isto, o comprimido 30 é submetido a uma força de carga com bastão 401 enquanto que ele repousa no suporte 300.

### ***Figura 7***

Na figura 7 uma embalagem 500 contendo um comprimido de acordo com a invenção é esquematicamente mostrado. Embalagem 500 15 compreende uma base retangular e múltiplas ampolas 501 tendo contidos nela comprimidos 30. A embalagem de ampola pode ser do tipo de descascar, em que uma camada (não mostrada) fixada à base retangular pode ser descascada 20 para abrir cada uma das ampolas para retirar o respectivo comprimido. Também, em particular quando a estabilidade mecânica do comprimido é suficiente, a camada pode ser de um tipo mais convencional (frequentemente lâmina de alumina) em que cada comprimido é empurrado através da camada.

### ***Figura 8***

A Figura 8 esquematicamente mostra um dispositivo 25 alternativo para estabelecer a estabilidade mecânica de um ODT. Com este dispositivo a propensão dos comprimidos secos por congelamento para permanecer intacto depois de ser prensado através de uma lâmina. Prensas 3001 e 3002 são unidades que contêm furos cilíndricos de 13 de diâmetro.

Uma lâmina de alumínio 3005 com uma espessura de 5 µm é colocada entre as prensas e coberta por um anel de borracha 3003 para prevenir o movimento da lâmina. Um comprimido seco por congelamento 30 é colocado na lâmina e pode ser prensado através da lâmina usando um bastão de vidro 4001 exercendo uma força manual no bastão. Depois de prensar comprimidos através da lâmina, tanto comprimidos completos quanto fragmentos dos comprimidos podem ser coletados abaixo da prensa 3002.

### ***Figura 9***

A Figura 9 mostra exemplos de comprimidos ou fragmentos dos comprimidos depois de realizar o teste para medir a propensão de permanecer intacto depois de ser prensado através de uma lâmina. Figura 9a mostra comprimidos 30 que permanecem intactos quando prensados através de uma lâmina de 5 µm. Figura 9b mostra comprimidos 30” que são fragmentados quando submetidos ao mesmo teste.

### ***Exemplo 1***

Para obter comprimidos para formulação de vacina, vírus vivo foi coletado de ovos. O fluido do alantóide contendo o vírus (tanto IB quanto ND; ver tabela 2) foi misturado com um estabilizante. O estabilizante é conhecido de WO2006/094974 A2, e em particular descrito na tabela 5 do pedido de patente (com um teor de glicina de 160 g/L). O método de adicionar o estabilizante também é descrito no pedido de patente, a saber no esboço geral da parte introdutória da seção dos “Exemplos” na página 24.

Uma placa é usada tendo três linhas das cavidades de acordo com figura 1 B. Em cada uma destas cavidades cerca de 100 µL da formulação fluida são dispensados em aproximadamente 0,3 segundos. A formulação começará a congelar imediatamente mediante contato com a parede da cavidade. Entretanto, leva aproximadamente 15 segundos antes de a pastilha ser substancialmente congelada, de maneira tal que ele pode ser mecanicamente manuseado. Depois disto, as pastilhas (que têm um diâmetro

de aproximadamente 5,7 mm) são empurradas para fora das cavidades (conforme explicado no conjunto com as figuras 2 e 3) e transferidas para recipiente de secar por congelamento 15.

5 As pastilhas congeladas (tendo uma temperatura de cerca de menos 45 °C) são arranjadas no recipiente 15 na forma de um leito empacotado com uma razão de aspecto de cerca de 15. Múltiplos recipientes são então colocados no liofilizador (ver figura 5) que foi anteriormente colocado a uma temperatura de cerca de -35 °C. O liofilizador é submetido ao seguinte ciclo de secagem por congelamento (Tabela 1 ).

10 Tabela 1

Fase	Tempo [h:m]	Temp [°C]	Vácuo [mbar]
Congelamento	00:30	-35	1000
Preparação	00:20	-35	1000
Sublimação inicial	00:10	-35	0,370
Sublimação 1	03:00	40	0,370
Sublimação 2	16:00	40	0,370
Etapa de fechamento	00:01	4	0,021

Conforme pode ser visto na tabela 1, depois do carregamento nas prateleiras com os recipientes preenchidos as prateleiras são primeiramente mantidas a uma temperatura de -35 °C por 30 minutos (a etapa de “congelamento”). Com isto as pastilhas congeladas são colocadas a uma temperatura de -35 °C. A pressão é mantida atmosférica. Então, a temperatura das prateleiras é estabilizada a -35 °C durante 20 minutos, pressão é ainda atmosférica (“Preparação”). Então, a pressão é abaixada para 0,370 mbar em um período de dez minutos, a temperatura das prateleiras é mantida a -35 °C (“sublimação inicial”). Nestas condições, o líquido congelado já sublima e calor é fornecido às pastilhas pelas duas fontes de calor por meio de condução e irradiação, respectivamente. Entretanto, a velocidade de sublimação nestas condições é relativamente baixa. Para aumentar a velocidade de sublimação, as prateleiras são colocadas a uma temperatura de 40 °C em um período de 3 horas (“Sublimação 1 “), e mantidas nesta temperatura por 16 horas (“Sublimação 2”). A pressão é mantida no valor baixo de 0,370 mbar. Daí em

diante, a pressão é ainda reduzida a 0,021 mbar, enquanto que a temperatura das prateleiras é levada a 4 °C. esta última etapa leva 1 minuto (“etapa de fechamento”). Depois disto, o processo de sublimação é finalizado e cerca de 98 % do líquido congelado deixou as pastilhas, transformando assim nos comprimidos de desintegração rápida. Então, gás nitrogênio seco com uma temperatura de cerca de 20 °C é deixado no liofilizador até que a pressão seja cerca de atmosférica. Isto leva cerca de 2 minutos. Então a porta pode ser aberta para retirar os comprimidos. Usando o presente método, pode-se ver que um resultado de liofilização homogênea pode ser obtido, visível como um leito homogêneo das pastilhas liofilizadas. Depois de abrir o liofilizador, os comprimidos não são preferivelmente submetidos a um ambiente úmido para tentar e prevenir a condensação de água nos comprimidos. Em particular, os comprimidos são preenchidos em recipientes em uma cabine com uma atmosfera de ar seco ou nitrogênio. Depois de preencher os recipientes, eles são fechados e armazenados em um lugar frio (4-8 °C) até uso adicional.

Desta maneira, comprimidos esféricos liofilizados podem ser obtidos com um diâmetro médio de aproximadamente 5/2 mm e tendo contidos neles um ingrediente de vacina vivo.

Os comprimidos podem ser usados para fornecer uma embalagem farmacêutica. Esta embalagem consiste em um recipiente (tal como um frasco de vidro ou plástico) contendo um ou mais dos comprimidos e opcionalmente outros constituintes. O ingrediente de vacina nas tabelas podem ser administrados a um sujeito humano colocando um comprimido na língua do paciente e deixando o comprimido derreter. O vírus influenza vivo entrará no tecido do corpo do paciente por meio da mucosa.

### *Exemplo 2*

Para obter comprimidos contendo um medicamento químico uma placa pode ser usada tendo três linhas das cavidades de acordo com figura 1 C. Em cada uma destas cavidades cerca de 500 µL da formulação fluida são dispensados em aproximadamente 2 segundos. Nesta velocidade de dosagem a parede da cavidade é completamente umectada e assim a superfície da parte da pastilha que está na cavidade (antes da pastilha ser levada fora da cavidade) é uma impressão negativa da superfície da cavidade, neste caso uma superfície lisa sem indentações ou rugas. Se um logo (tanto positivo quanto negativo) puder estar presente na cavidade, este logo pode ser visível na superfície da pastilha. Exemplos de formulações fluidas que podem ser usadas para preparar pastilhas congeladas são dados daqui em diante:

Formulação fluida 1: 2 por cento em peso de asenapina ((3aS,12bS)-5-Cloro-2,3,3a,12b-tetraidro-2-metil-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepina[4,5-c]pirrol maleato (1 :1 )); ORG 5222), 4 por cento em peso de gelatina hidrolisada (disponível da Croda, Yorkshire, England), 3 por cento em peso de manitol (PEARLITOL®, tipo C160, disponível da Roquette, Lestrem, France), e água QS (quantum sufficiat, isto é, adicionada para completar 100 % de peso total).

Formulação fluida 2: 16 por cento em peso de SCH 530348 antagonista do receptor de trombina bissulfato (TRA; ver US 7.235.567), 3,5 por cento em peso de gelatina hidrolisada, 3 por cento em peso de manitol, 3,73 por cento em peso de citrato de sódio diidratado, 1,41 por cento em peso de ácido cítrico monoidratado, e água QS.

Formulação fluida 3: 8 por cento em peso de TRA, 8 por cento em peso de gelatina (Sol P, disponível da Gelita, Eberbach, Alemanha), 9 por cento em peso de manitol, 3,73 por cento em peso de citrato de sódio diidratado, 1,41 por cento em peso de ácido cítrico monoidratado, e água QS.

Formulação fluida 4: 8 por cento em peso de TRA, 8 por cento

em peso de gelatina (Sol P, disponível da Gelita, Eberbach, Alemanha), 9 por cento em peso de manitol e água QS.

A formulação começará a congelar imediatamente mediante contato com a parede da cavidade. Entretanto, leva aproximadamente 45 segundos antes de a pastilha será substancialmente congelada, de maneira tal que ele pode ser mecanicamente manuseado. Depois disto, as pastilhas (que têm um diâmetro de aproximadamente 9,8 mm) são empurradas para fora da cavidade (conforme explicado no conjunto com figuras 2 e 3) e colocadas no recipiente de secagem por congelamento 15.

As pastilhas congeladas (tendo uma temperatura de cerca de menos 45 °C) são arranjadas no recipiente 15 na forma de uma monocamada densamente empacotada. Múltiplos recipientes são então colocados no liofilizador (ver figura 5) que foram anteriormente colocados a uma temperatura de cerca de -35 °C. O liofilizador é submetido ao seguinte ciclo de secagem por congelamento (Tabela 3).

Tabela 2

Fase	Tempo [h:m]	Temp [°C]	Vácuo [mbar]
Congelamento	00:30	-35	1000
Preparação	00:30	-35	1000
Sublimação inicial, parte 1	00:10	-35	0.310
sublimação inicial, parte 2	05:00	-15	0.310
sublimação 1	07:00	10	0.310
sublimação 2	24:00	35	0.310
etapa de fechamento	00:01	35	0.310

Da forma descrita anteriormente, depois da “Etapa de fechamento”, o processo de sublimação é finalizado e cerca de 98 % do líquido congelado tem deixou as pastilhas, transformando em comprimidos de desintegração rápida. Então, gás nitrogênio seco com uma temperatura de cerca de 20 °C é deixado no liofilizador até que a pressão seja cerca de atmosférica. Isto leva cerca de 2 minutos. Então a porta pode ser aberta para retirar os comprimidos. Os comprimidos são preenchidos em recipientes em uma saleta com uma atmosfera de ar seco ou nitrogênio. Depois de preencher os recipientes, eles são fechados e armazenados em um lugar frio (4-8 °C) até o uso.

A desintegração dos comprimidos resultantes pode ser testada colocando um comprimido em um béquer preenchido com água tendo uma temperatura de 37 °C, e medindo quanto tempo leva antes de o comprimido ser, em essência, completamente desintegrado (nenhum pedaço grande visível ao olho humano nu). Parece que todos os comprimidos feitos com as formulações fluidas 1, 2, 3 e 4 desintegram em 5-10 segundos.

### *Exemplo 3*

Neste exemplo vários métodos para estimar a estabilidade mecânica de um comprimido são descritos. O primeiro teste é um teste de fragilidade do comprimido que é comumente usado para testar a vulnerabilidade dos comprimidos no sentido de manuseio mecânico. Um aparato e método para não ambigualmente estimar esta fragilidade é disponível da DeltaLab, Moirans of France: o A41 13 Tablet Friability and Abrasion Tester. Outros aparato e métodos são igualmente comercialmente disponíveis.

Um método para estimar uma outra propriedade que pode ser usado para caracterizar a estabilidade mecânica de um comprimido é estabelecer a resistência à quebra de um comprimido. O princípio deste método de teste é que uma tensão é colocada em um comprimido e a força resultante é medida até que o comprimido seja completamente quebrado. Para isto um testador de tensão LR5K Plus da Llyod Instruments (Fareham, Hants, UK) pode ser usado. No presente exemplo usou-se a célula de carga XLC 50N (ver figura 6). A velocidade de deslocamento da prensa (também chamado “extensão”) foi 10 mm/min. Perfis de deslocamento de força foram detectados em padrões de três vezes e quebra foram determinados com software Nexygen que foi fornecido com o testador. Nota-se que como uma alternativa, a resistência à quebra pode ser medida com o Pharmatest PTB 300/301 (disponível da Pharmatest, Hainburg, Alemanha).

Em um primeiro experimento uma série de comprimidos de

placebo esféricos de 250 µL (não contendo nenhuma substância médica) foi preparada com um método da forma descrita anteriormente (Exemplo 2), diferindo, entretanto, no tamanho das cavidades: o raio é 3,9 mm e a profundidade é 3,0 mm. Várias formulações fluidas foram usadas, cada uma compreendendo uma quantidade diferente do gelificante Gelita Sol P (Gelita, Eberbach, Alemanha) e carreador cristalino manitol (PEARLITOL®, tipo C160, obtido da Roquette, Lestrem, France) para chegar em vários comprimidos diferentes. Além destes compostos as formulações fluidas compreendiam água. Na tabela 5 as várias composições são mostradas.

Tabela 5

Lote	gelatina (% em peso)	manitol (% em peso)	água Q S
Sol P1	4	3	93
Sol P2	4	6	90
Sol P3	4	9	87
Sol P4	8	3	89
Sol P5	8	6	86
Sol P6	8	9	83
Sol P7	12	3	85
Sol P8	12	6	82
Sol P9	12	9	79

Quando um comprimido é estimado para sua resistência à quebra com o testador de tensão Llyod Instruments LR5K, primeiramente a carga é aumentada com a extensão. Depois de algum tempo, quando os comprimidos falham (isto é, quebram), o aumento da carga para ou mesmo diminui. A carga máxima no tempo da falha é chamada da resistência à quebra. Os resultados das medições das resistências à quebra dos comprimidos são apresentados na tabela 6.

Tabela 6

Formulação	Resistência à quebra média (N)
Sol P1	0.71
Sol P2	1.81
Sol P3	2.39
Sol P4	4.11
Sol P5	2.68
Sol P6	4.39
Sol P7	5.89
Sol P8	4.45
Sol P9	4.19

O que pode-se ver é que a resistência à quebra média é

relativamente alta para estes comprimidos (que são todos a base da formulação fluida compreendendo 3 ou mais por cento em peso de um carreador cristalino e 4 ou mais por cento em peso de um gelificante).

5 Em um segundo experimento uma série de comprimidos  
 achatados de 500  $\mu$ L, opcionalmente contendo TRA (conforme mencionado  
 no exemplo 2) como substância médica, foi preparada com um método da  
 forma descrita anteriormente (Exemplo 2), diferindo, entretanto, no tamanho  
 das cavidades: o raio é 12,0 mm e a profundidade é 3,0 mm. Várias  
 formulações fluidas foram usadas, cada uma compreendendo uma quantidade  
 10 diferente do gelificante Gelita Sol P (Gelita, Eberbach, Alemanha) e carreador  
 cristalino, composto de várias quantidades de manitol (PEARLITOL®, tipo  
 C160, obtido da Roquette, Lestrem, France) e sacarose ( $\alpha$ -D-glicopiranosil- $\beta$ -  
 D- frutofuranosídeo). Além destes compostos as formulações fluidas  
 compreendem água QS. Na tabela 7 as várias composições são mostradas.

15 Tabela 7

Lote	gelatina (% em peso )	manitol (% em peso )	sacarose (% em peso)	TRA (% em peso)
K	8	9	2	-
L	8	9	4	-
M	8	12	2	-
N	8	12	4	-
O	8	9	2	8
P	8	12	2	8

Parece que a resistência à quebra de cada um dos comprimidos  
 foi a mesma, cerca de 5 N. Isto significa que a sacarose adicional nem a  
 substância médica têm uma influência significativa na resistência dos  
 comprimidos neste experimento. A quantidade de 8 por cento em peso de  
 20 gelatina e mais de 9 por cento em peso de manitol (9 ou 12 %) desta forma,  
 que foi observada para dar uma resistência à quebra muito boa no primeiro  
 experimento, parece ser muito adequada para um comprimido, em particular  
 para um comprimido que precisa ter uma alta estabilidade mecânica per se.

#### ***Exemplo 4***

25 A propensão dos comprimidos de permanecer intactos depois  
 de ser prensados através de uma lâmina foi determinada usando o dispositivo

descrito no conjunto com a figura 8. Este teste é referido como o “teste de prensagem” neste exemplo.

Comprimidos de diferentes composições foram produzidos. Quantidades e razões de dois tipos de gelatina foram variadas para obter um gelificante, em linha com dados publicados por Chandrasekhar, R., Hassan, Z., AlHusban, F, Smith, A.M e Mohammed, A.R. Eur. J. Pharm. Biopharm 72 (2009) 1 19-129. Dois tipos de gelatina foram usados: Sol P (uma gelatina que não forma gel) e BS100 (uma gelatina que forma gel, isto é, uma gelatina que a uma concentração de 4 % (p/p) na temperatura de dosagem da formulação fluida, forma um gel na dita formulação fluida quando deixada em uma situação estacionária por 24 horas). A última gelatina é disponível da Gelita, Eberbach Alemanha. A quantidade de manitol (PEARLITOL®, tipo C160) foi mantida em dois níveis. Todos os comprimidos continham 2 % (m/v) de um medicamento, neste caso asenapina (ver Exemplo 2).

Comprimidos achatados, esféricos e retos com um volume de 250 µL foram preparados e testados no teste de prensagem. Para comparação, um comprimido de 250 µL comercialmente disponível (“Comprimido”) também foi testado. Este comprimido continha 2 % de um medicamento, 4 % de um gelificante desconhecido e 3 % de manitol. Depois do teste, comprimidos foram tanto intactos quanto quebrados em inúmeros pedaços, que é ilustrado pelos desenhos esquemáticos na figura 9. Tabela 8 sumariza os resultados e apresenta as percentagens dos comprimidos intactos quando 10 pastilhas de cada composição e forma específica e volume foram testadas. Nota-se que ODT's são em geral tão frágeis que comumente entende-se os comprimidos permanecerão intactos no ajuste escolhido. Surpreendentemente, entretanto, observou-se que usando a presente invenção, comprimidos podem ser preparados que permanecem intactos quando prensados através de uma lâmina de alumínio de 5 µm de espessura.

Os resultados na tabela 8 também implicam em um efeito da

forma do comprimido para sobreviver ao teste de prensagem. As formas oblatas e esféricas no geral parecem ser superiores comparadas aos comprimidos retos. É possível expressar curvatura de superfície relativa ao diâmetro da unidade. O princípio de dosagem do método de acordo com a invenção, junto com o fato de que o líquido dosado tem uma certa tensão superficial implica que as superfícies dos comprimidos podem ser descritas como duas hemiesferas no caso de comprimidos esféricos e duas tampas esféricas conectadas no caso de comprimidos achatados. Pela razão do fato de que as pastilhas encolhem durante secagem por congelamento ou durante armazenamento ou ambos, o volume de dosagem não é uma previsão adequada das futuras dimensões dos comprimidos. é possível calcular o raio da curvatura da tampa e correlacioná-lo ao diâmetro do comprimido usando as dimensões do comprimido, usando informação amplamente disponível que correlaciona dimensões de uma tampa com seu volume. Por exemplo, a curvatura relativa K do comprimido é definida pela razão do raio da curvatura [R] da tampa e metade do diâmetro do comprimido (D):

$$K = 2R/D$$

Valores mais altos da curvatura relativa são correlacionados com superfícies mais retas. As esferas usadas neste teste tiveram uma curvatura relativa K de cerca de 1,0. Os achatados tiveram uma curvatura relativa K de cerca de 1,2, e os comprimidos retos tiveram uma curvatura relativa K de magnitude infinita. Pode-se concluir que um valor para K entre 1 e 1,2 é ideal.

Tabela 8

Amostra	Gelatina		Manitol (% em peso/v)	Forma	Porcentagem intacta
	Sol P (% em peso/v)	BS 100 (% em peso/v)			
1	8	0	9	achatada	0
	8	0	9	esfera	0
2	8	0	0	comprimida	0
	0	4	3	achatada	100
	0	4	3	esfera	100
3	0	4	3	comprimida	0
	3	1	3	achatada	0
	4	2	3	achatada	10
4	2	2	3	esfera	40
	2	2	3	comprimida	0
	2	2	8	achatada	40
5	2	2	8	esfera	100
	2	2	8	comprimida	0
	6	1	3	achatada	100
6	1	3	3	esfera	80
	1	3	3	comprimida	0
	7	4	0	achatada	0
Comprimido	4*		3	comprimida	0

\*tipo de gelatina não conhecida

No geral, comprimidos com cerca de 4 % de gelificante parecem ter uma boa resistência contra fratura e quando empurrados através de uma lâmina de alumínio. Também observou-se que a presença de pelo menos 2 por cento em peso de uma gelatina que forma gel (tal como BS100) pode levar aos comprimidos com uma pontuação muito boa em um teste de prensagem. Isto pode ser devido a um maior grau de “rede” nestes comprimidos. Comprimidos tendo uma gelatina que não forma gel (tal como Sol P) como composto adicional no gelificante são, entretanto, preferidos devido a melhores propriedades de desintegração.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um comprimido que desintegra oralmente para administração a um sujeito humano, o comprimido contendo uma substância médica para tratar uma desordem do sujeito humano, compreendendo as etapas de:

- (i) fornecer uma formulação fluida compreendendo a substância médica,

- (ii) fornecer um elemento sólido (100) tendo formado nele pelo menos uma cavidade,

- (iii) resfriar o elemento sólido (100) a uma temperatura abaixo de uma temperatura de congelamento da formulação,

- (iv) preencher a cavidade (101) com a formulação fluida,

- (v) solidificar a formulação ao mesmo tempo presente na cavidade (101) extraindo calor da formulação por meio de uma parede da cavidade por condução, para formar uma pastilha (30) sólida compreendendo a substância médica sem ativamente modelar toda a superfície da pastilha,

- (vi) retirar a pastilha (30) da cavidade (101), e

- (vii) secar a pastilha (30) em um vácuo para obter o comprimido, caracterizado pelo fato de que o volume da cavidade (101) é menor que 50% do volume da pastilha (30).

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a formulação compreende um material carreador cristalino que é sólido a temperatura ambiente e um gelificante.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a formulação compreende 3 ou mais por cento em peso do material cristalino e cerca de 4 por cento em peso do gelificante.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que o gelificante compreende um material que não forma gel, preferivelmente um material derivado de colágeno.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o material derivado de colágeno é uma gelatina tendo um peso molecular médio de  $2 \times 10^4$  g/mol.

5 6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o volume da pastilha é maior que um volume máximo de uma gota livre da formulação fluida a uma temperatura e pressão usadas no preenchimento da cavidade (101).

10 7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que uma velocidade na qual a cavidade (101) é preenchida com a formulação fluida é escolhida, de maneira tal que a superfície da parte da pastilha (30) que está na cavidade (101) antes de a pastilha (30) ser levada fora da cavidade é, em essência, uma impressão negativa da superfície da cavidade (101).

15 8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que uma medição é realizada para suportar desanexação automática da pastilha (30) da parede da cavidade.

20 9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a cavidade (101) é formada em um elemento sólido (100) caracterizado em que a desanexação automática é suportada mantendo a temperatura do elemento sólido (100) adequadamente abaixo da temperatura de congelamento da formulação fluida.

25 10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que as pastilhas (30) são arranjadas em um recipiente (15, 15') que conduz calor tendo uma base e paredes laterais, e que uma fonte de calor é fornecida acima de uma camada do topo das pastilhas embaladas (29), a fonte de calor tendo uma superfície direcionada para uma camada do topo do leito, cuja superfície tem um coeficiente de emissividade de pelo menos 0,4, a partir de então as pastilhas (30) são submetidas ao vácuo aquecendo ao mesmo tempo pelo menos a base do

recipiente (15, 15') e a dita superfície para fornecer calor às partículas para suportar secagem das pastilhas (30).

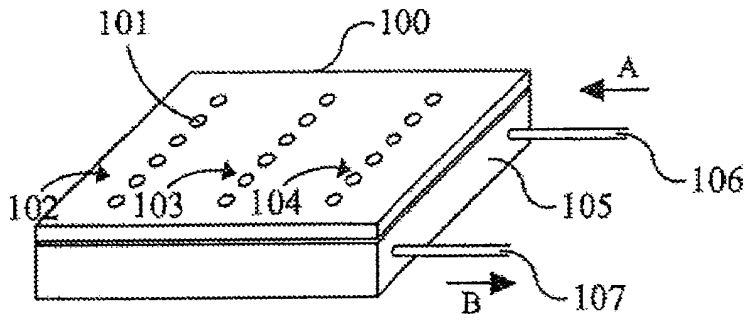


FIG. 1A

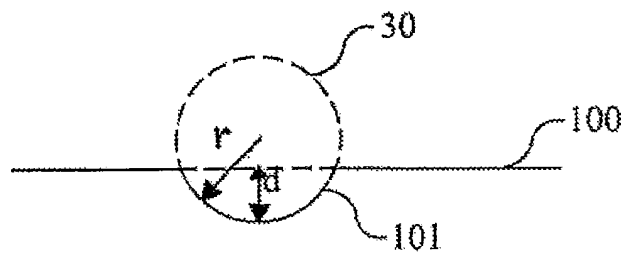


FIG. 1B

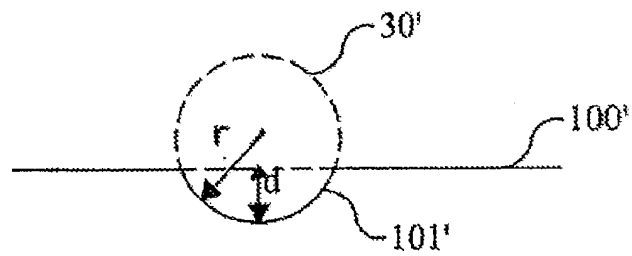


FIG. 1C

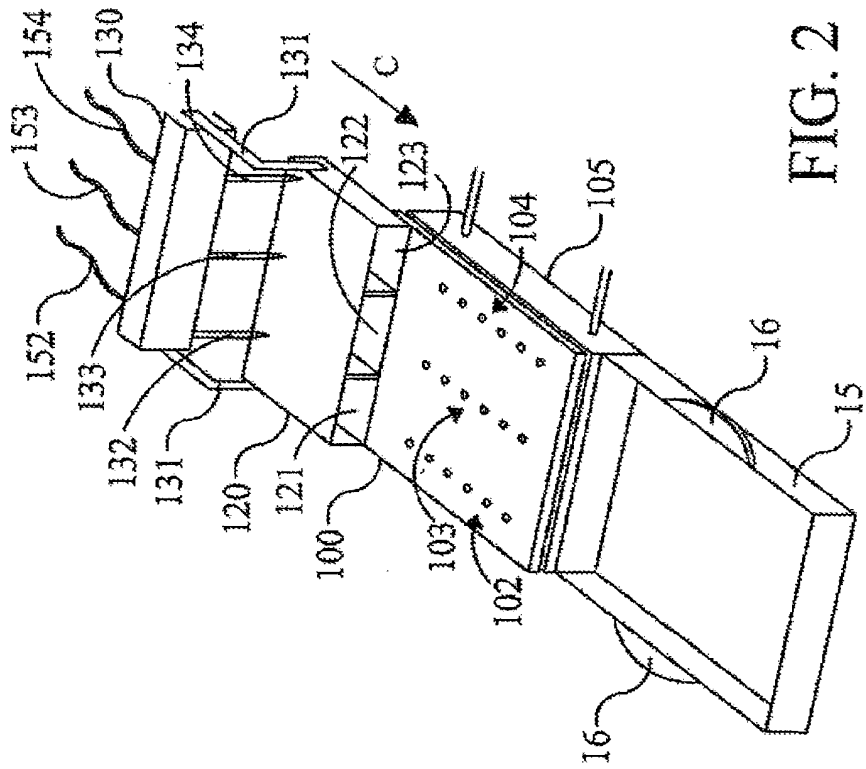


FIG. 2

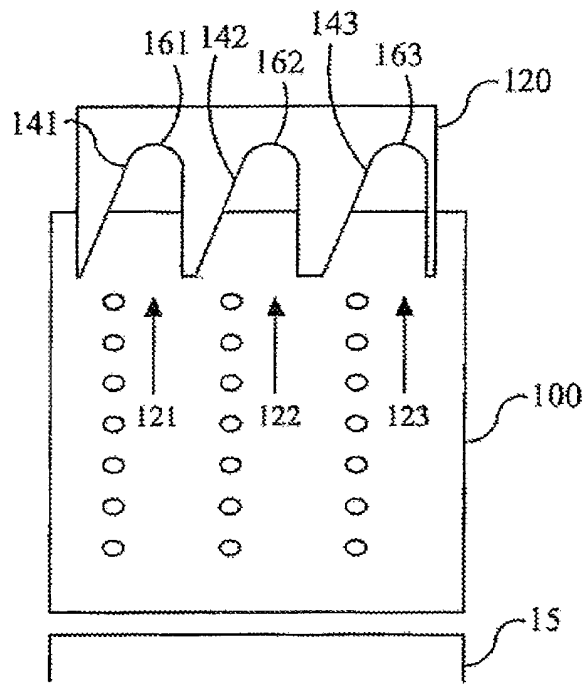


FIG. 3

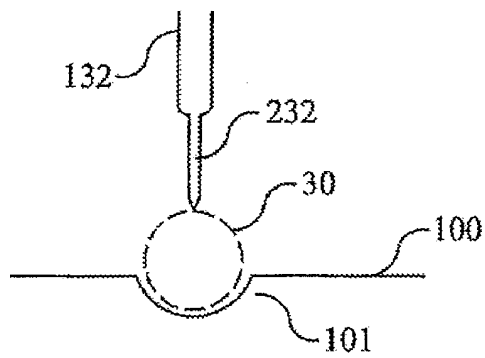


FIG. 4

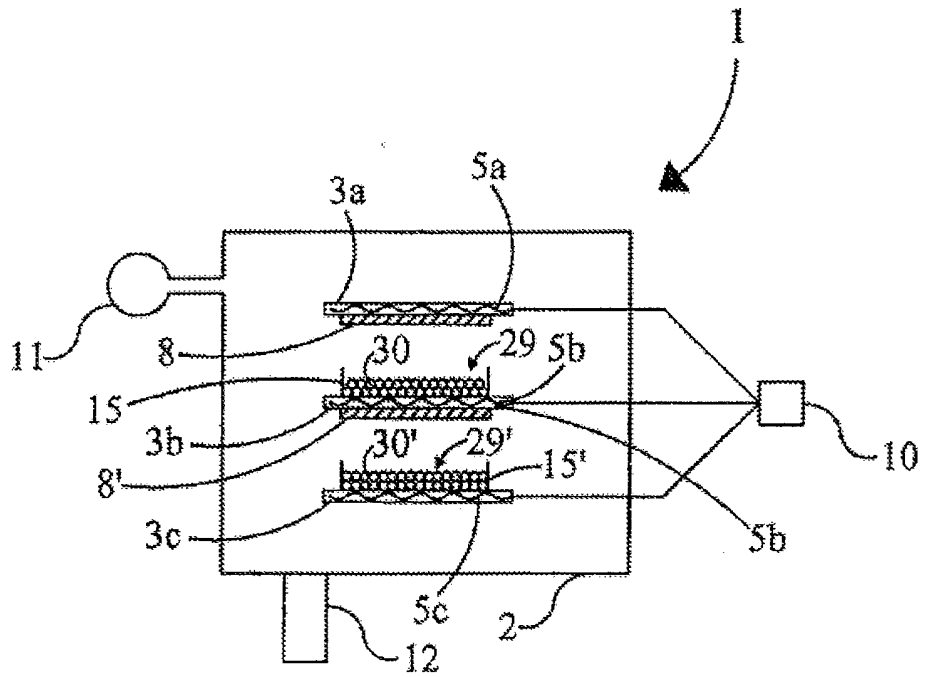


FIG. 5

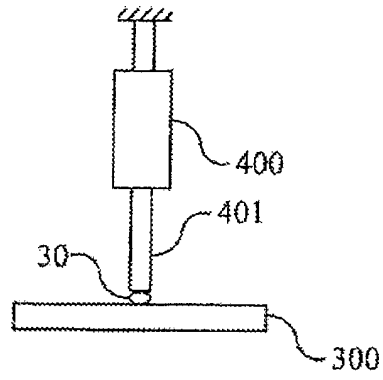


FIG. 6

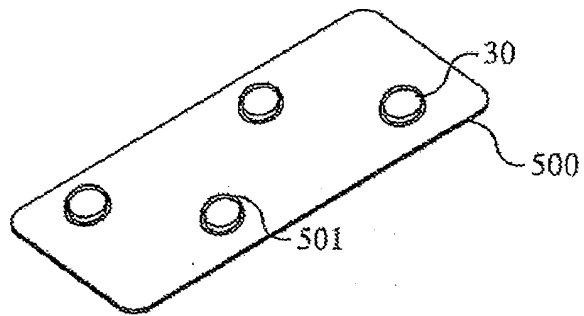


FIG. 7

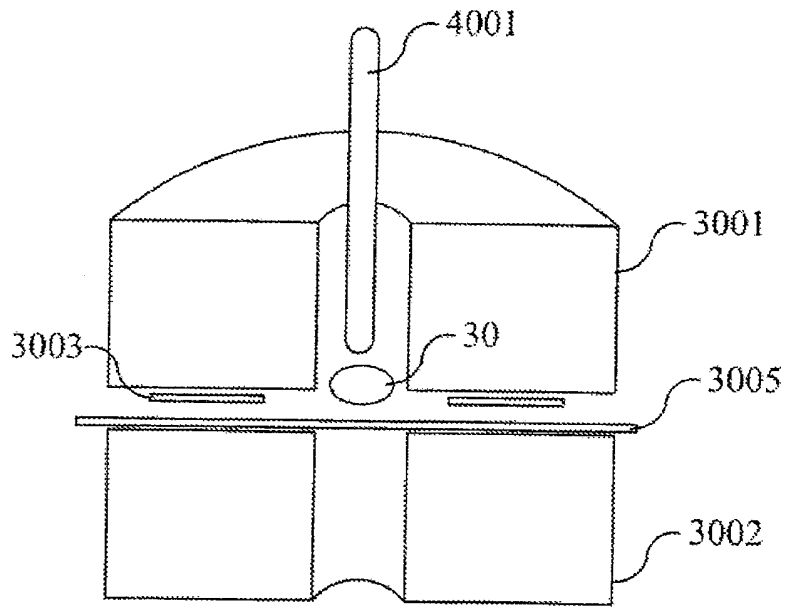


FIG. 8

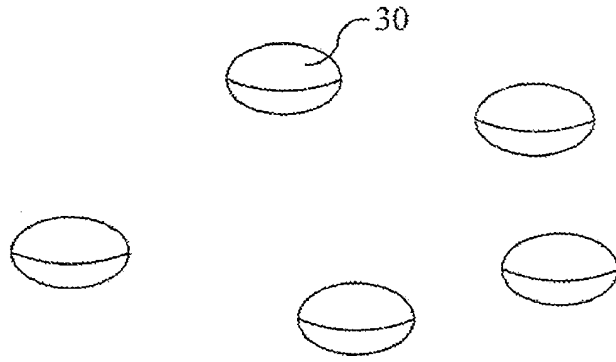


FIG. 9a

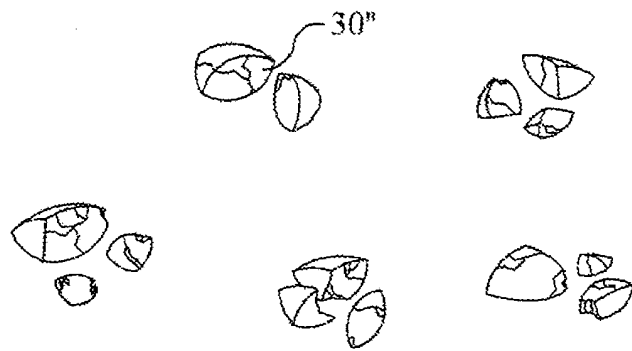


FIG. 9b