



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

(21) PI0621507-6 A2



(22) Data de Depósito: 16/05/2006
(43) Data da Publicação: 13/12/2011
(RPI 2136)

(51) Int.CI.:
A61K 9/20
A61K 39/395
A61J 3/00

(54) Título: MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA ORAL SÓLIDA DE UMA PREPARAÇÃO MEDICINAL BASEADA EM ANTICORPO E FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA PARA A ADMINISTRAÇÃO EM UM SUJEITO HUMANO

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2006 RU 2006107580

(73) Titular(es): Oleg Ilich Epshtein

(72) Inventor(es): Oleg Ilich Epshtein

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT RU2006000237 de 16/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/105981de 20/09/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA ORAL SÓLIDA DE UMA PREPARAÇÃO MEDICINAL BASEADA EM ANTICORPO E FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA PARA A ADMINISTRAÇÃO EM UM SUJEITO HUMANO. Uma forma oral sólida de uma preparação medicinal com base em anticorpo que compreende uma quantidade de veículo eficaz irrigada com uma forma ativa de uma diluição aquosa-alcoólica de anticorpo, que é preparada por combinação de uma diluição de anticorpo repetida sucessiva com uma ação externa e aditivos farmaceuticamente aceitáveis. O método da invenção para produção de uma forma oral sólida da preparação medicinal com base em anticorpo consiste na preparação de uma diluição aquosa-alcoólica de anticorpos anti-substância, obtenção da forma ativa por combinação de uma diluição repetida sucessiva e uma ação externa de acordo com um processo homeopático, irrigação de um veículo com a diluição aquosa-alcoólica assim obtida em uma camada de ebulição pseudo-liquidificada, secagem simultânea do referido veículo em uma temperatura igual ou menos a 35°C, mistura em uma seqüência farmaceuticamente aceitável com aditivos farmaceuticamente aceitáveis e em peletização subsequente, que formam pílulas por meio de prensagem direta.

**MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA ORAL SÓLIDA DE UMA
PREPARAÇÃO MEDICINAL BASEADA EM ANTICORPO E FORMA DE
DOSAGEM SÓLIDA PARA A ADMINISTRAÇÃO EM UM SUJEITO HUMANO**

Campo da Invenção

5 A invenção relaciona-se ao campo de medicina e pode ser usada para produção tecnologicamente simples da forma oral sólida de um medicamento com base em anticorpo para tratamento eficaz de síndrome patológica sem efeitos colaterais pronunciados.

10 **Estado da técnica**

A partir do estado da técnica, medicamentos com base em anticorpo são conhecidos (soro, imunoglobulinas), que são usados em doses terapêuticas (por exemplo, veja Registro de medicamento russo (em Rus.), Drug Encyclopedia, 15 7^a Ed., 2000, pp.358-359). No entanto, esses medicamentos são preparados em formulação líquida adequada para injeções e são introduzidos por via parenteral, uma vez que esse é o único método de introdução que fornece biodisponibilidade desses medicamentos.

20 Em adição, o campo de aplicação desses medicamentos é limitado ao tratamento etiológico de doenças predominantemente infecciosas; seu uso pode ser associado com efeitos colaterais adversos.

É também conhecido um método para a produção de uma forma sólida de um medicamento, que inclui a prensagem de componentes moídos secos que contêm substância ativa e aditivos farmaceuticamente aceitáveis (RU 2203054 C2, A61K9/20, 2003).

Revelação da Invenção

A invenção visa o desenvolvimento de uma forma sólida de um medicamento com base em anticorpo adequada para

administração oral, e um método tecnologicamente simples para a produção de tal medicamento com base em anticorpo em forma ativada, preparado com o uso de técnica homeopática na forma de comprimidos.

5 A solução do problema é fornecida pelo fato de que a forma oral sólida do medicamento com base em anticorpo compreende uma quantidade eficaz de um veículo, irrigado com a diluição aquosa-alcoólica de anticorpos em forma ativada preparados por combinação de diluição sucessiva
10 repetida de anticorpos com ação externa e aditivos farmaceuticamente aceitáveis.

Nesse caso, diluição aquosa-alcoólica contém a forma ativada de anticorpos para composto endógeno que participa na regulação ou que afeta os mecanismos de formação de
15 síndrome patológica, em que a forma ativada é preparada por via de diluição repetida e ação externa com o uso de técnica homeopática.

É possível usar agitação mecânica ou tratamento ultrasônico ou eletromagnético das diluições como uma ação
20 externa.

Em adição, o medicamento contém uma substância neutra - lactose como um veículo, e um ligante e um lubrificante como aditivos farmaceuticamente aceitáveis.

Nesse caso, como aditivos farmaceuticamente
25 aceitáveis, a forma oral sólida contém adicionalmente um veículo neutro - lactose em uma quantidade de 30 a 80 % em peso da massa da forma oral sólida - um comprimido, e, como um ligante, ele contém celulose microcristalina em uma quantidade de 10,0 a 15,0 % em peso da massa da forma oral
30 sólida - um comprimido, e como um lubrificante, ele contém

estearato de magnésio e em uma quantidade de 0,8 a 1,2% em peso da massa da forma oral sólida - um comprimido.

A forma ativada de anticorpos constitui uma mistura de várias diluições decimais e/ou centesimais aquosas-alcoólicas.

A solução do problema é também obtida pelo fato de que o método para produção da forma oral sólida do medicamento com base em anticorpo compreende a preparação de uma diluição aquosa-alcoólica dos anticorpos em forma ativada, obtida por combinação de diluições sucessivas repetidas e ação externa com o uso de técnica homeopática, irrigação de um veículo neutro com essa diluição aquosa-alcoólica em um leito de ebulação fluidificado com secagem concomitante na temperatura de até 35°C, mistura com aditivos farmaceuticamente aceitáveis em seqüência farmaceuticamente aceitável, e subsequente peletização - formação de comprimido com o uso de prensagem direta.

Nesse caso, uma substância neutra - lactose é usada como um veículo com o tamanho de partícula entre 150 e 250 μm.

A introdução de anticorpos em forma ativada à formulação de medicamento sólido de acordo com a técnica proposta fornece uma possibilidade de administração oral do medicamento com base em anticorpo embora conserve uma atividade biológica.

A utilização de uma mistura de várias diluições centesimais alcoólicas homeopáticas como forma ativada de anticorpos aumenta a eficácia terapêutica do medicamento proposto sob condição de tolerância individual (insensibilidade) do corpo com relação a uma certa

diluição.

Alem disso, as composições granulométricas e estruturais qualitativas, quantitativas, dos ingredientes propostos (componentes) asseguram formação confiável de 5 comprimido com o uso de prensagem seca direta enquanto utilizam um número limitado de aditivos.

Modalidades da Invenção

Para preparar uma substância farmacêutica, anticorpos policlonais, anticorpos monoclonais e anticorpos naturais 10 para a substância que participam na regulação ou que afetam os mecanismos de formação de síndrome patológica são usados.

Métodos para obtenção de anticorpos são descritos, por exemplo, na fonte: Immunological methods (in Rus.), editado 15 por G. Frimel, Moscow, "Meditina", 1987, pp.9-33.

Anticorpos policlonais, que se ligam especificamente com compostos de diferentes categorias, por exemplo, proteínas, polinucleotídeos, oligossacarídeos, glicolipídeos etc., bem como interação com substâncias de 20 baixo peso molecular (haptenos), são produzidos como um resultado de imunização ativa de animais. Para esse objetivo, os animais recebem uma série de injeções de acordo com um esquema especificamente desenvolvido com antígeno, que representa uma substância de alto peso 25 molecular individualmente isolada, ou um conjugado sintético - no caso de uso de haptenos. Como um resultado da condução de tal procedimento, um anti-soro monoespecífico com alto conteúdo de anticorpos é obtido para uso posterior. Se necessário, a purificação de anticorpos 30 presentes em anti-soro é conduzida. Para esse objetivo,

fracionamento com precipitação de sal ou cromatografia de troca iônica é usado.

Anticorpos monoclonais de várias especificidades, que interagem com haptenos de baixo peso molecular bem como com 5 epitopos de substâncias de alto peso molecular, são obtidos com o uso de técnica de hibridoma. O estágio inicial do processo inclui imunização com base em princípios já desenvolvidos durante a preparação de anti-soros policlonais. Estágios adicionais de trabalho fornecem para 10 obtenção de células híbridas que produzem clones de especificidade similar em anticorpos. Sua isolação individual é feita com o uso dos mesmos métodos como no caso de anti-soros policlonais.

Anticorpos naturais para antígenos exógenos e bio-reguladores de diferente natureza são isolados do soro de sangue humano com o uso de cromatografia de afinidade. Para esse objetivo, um veículo com antígeno covalentemente ligado, que representa um hapteno ou um composto macromolecular, é usado como imuno-absorvente. Como um 20 resultado da condução da cromatografia, uma população de anticorpos com pouca distribuição em especificidade e afinidade é obtida. Substância isolada ou anticorpos de medicamento passam por diluição repetida sucessiva em combinação com ação externa, que é predominantemente uma 25 agitação vertical, até que uma forma ativada seja obtida, por exemplo, com o uso de técnica de potenciação homeopática (veja, por exemplo, V. Shvabe, Homeopathic Drugs (in Rus.). A description and preparation guide, Moscow, 1967, pp. 12 - 38; ou G. Keller, Homeopathy (in 30 Rus.), Moscow, "Meditina", 2000, part 1, pp. 37 - 40).

Nesse caso, diminuição uniforme na concentração é atingida por diluição gradual de 1 parte volumétrica de substância inicial (anticorpos) em 9 partes volumétricas (para diluição decimal D) ou em 99 partes volumétricas (para diluição centesimal C), ou em 999 partes volumétricas (para diluição milesimal) de um solvente neutro - água destilada e/ou 70% álcool etílico seguido por repetida agitação vertical de cada diluição obtida bem como utilização de recipientes predominantemente separados para cada diluição subsequente até que a concentração desejada seja atingida.

A ação externa no processo de redução de concentração também pode ser conduzida com o uso de ação de ultra-som ou eletromagnética, bem como outra ação mecânica.

Durante o próximo estágio, para produzir uma substância farmacêutica - uma substância ativa na forma de lactose "saturada", irrigação de grânulos da substância neutra - lactose (açúcar do leite) com o tamanho de partícula de 150 - 250 µm, introduzida no leito fluidificado, com a forma ativada dos anticorpos preparados com o uso de uma diluição aquosa-alcoólica (preferivelmente, centesimal) com secagem concomitante em temperaturas de até 35°C é conduzida em um aparelho de leito fluidificado, por exemplo, "Hiittlin Pilotlab" produzido por Hiittlin GmbH.

A quantidade calculada de substância farmacêutica preparada-substância ativa na forma de lactose "saturada" - é carregada em um misturador e misturada com celulose microcristalina introduzida em uma quantidade de 10,0 - 15,0 % em peso da massa total da carga. Então, uma lactose "não saturada" é adicionada à mistura (como necessário para

reduzir o custo e também simplificar e acelerar o processo tecnológico sem diminuir a eficácia do tratamento terapêutico devido à redução no conteúdo de substância farmacêutica no comprimido: uma diluição aquosa-alcoólica de anticorpos em forma ativada) em uma quantidade de 30 - 80% em peso da massa total da carga, e estearato de magnésio em uma quantidade de 0,8 - 1,2% em peso da massa total da carga, seguido por mistura uniforme.

A mistura homogênea seca obtida é suprida à máquina de peletização, por exemplo, prensa de comprimido Korsch - XL 400, para formar comprimidos redondos de 150 - 500 mg com o uso de prensagem seca direta.

É descrito abaixo um exemplo de produção de um medicamento como uma forma ativada dos anticorpos policlonais de morfina (anti-soro), e o processo é conduzido em vários estágios.

O estágio de produção de um conjugado morfina-ovalbumina.

Uma solução de 50 mg (0,001 mmol) de ovalbumina em 5,0 ml de água destilada é misturada com 2,0 ml de dimetilformamida que contém 15,0 mg (0,039 mmol) de morfina 6-hemissuccinato, ao qual, com resfriamento, é adicionada em gotas uma solução de 15 mg (0,055 mmol) de carbodiamida hidrossolúvel em 3 ml de água destilada. A Mistura de reação é incubada por 5 horas a 4°C. O conjugado obtido é isolado com o uso cromatografia a gel em uma coluna com Sephadex G25 e "liophilicly" seco.

A quantidade de morfina ligada é calculada com base em espectro de UV da proteína inicial e conjugado obtido com o uso da mudança na absorção a 280 nm. Com base nos dados de

espectro de UF, o conjugado sintetizado contém 12 - 15 moles de hapteno por um mol de proteína.

O estágio de produção de soro mono-específico para conjugado morfina-ovalbumina.

5 A imunização de coelhos "Vienna blue" que pesam não mais que 2 kg é conduzida com base em ciclo com intervalo de 10 dias. O número máximo de injeções é 4. O conjugado é administrado às extremidades frontais e posteriores na área de linfonodos articulares em uma quantidade de 1 mg por
10 imunização. Para esse objetivo, o antígeno é preliminarmente dissolvido em 1 ml de adjuvante completo de Freund. O volume de mistura de imunização é 2 ml.

Imunizações adicionais são feitas com o uso de adjuvante incompleto de Freund mantendo as proporções acima
15 especificadas de antígeno e adjuvante.

Amostra de sangue experimental é retirada da veia periférica da orelha do animal 10 dias depois da imunização.

Soro de sangue de coelho é obtido por centrifugação a
20 1.000 g por 10 minutos em temperatura ambiente seguida por adição de clorofórmio como um conservante até que uma concentração final de 13% seja atingida.

Anti-soro obtido é checado com o uso de análise de enzima imune para a presença de anticorpos específicos para
25 morfina, que são determinados com o uso de conjugado de anticorpo anti-espécie marcado com enzima.

O anti-soro assim obtido contém anticorpos específicos em diluição de 1: 1.000 - 1:25.000.

A seguir, uma fração rica em γ -globulina é isolada do
30 anti-soro produzido. Para esse objetivo, precipitação em

proteína com 50% de sulfato de amônio é usada seguida por lavagem do resíduo com 30% de solução salina, com centrifugação e condução e diálise contra tampão de fosfato. A fração assim preparada, que contém anticorpos 5 específicos para antígeno dados, é usada durante o próximo estágio para preparar o medicamento.

O estágio de produção de uma forma de anticorpos de morfina.

0,5 ml de fração de γ -globulina de anti-soro é 10 colocado em um recipiente E-6₁, seguido por adição de 4,5 ml de água destilada e agitação 10 vezes, o que resulta em 5 ml da primeira diluição centesimal. Então, 0,05 ml da primeira diluição centesimal é colocado em recipiente E-6₂, seguido por adição de 4,95 ml de água destilada e agitação 15 10 vezes, o que resulta em 5,0 ml da segunda diluição centesimal. A terceira à 29^a diluição centesimal são preparadas de modo similar à segunda diluição centesimal.

A 30^a diluição centesimal final é obtida por diluição da 29^a diluição em 70% de álcool etílico.

20 A solução alcoólica aquosa obtida é usada para irrigação em um leito fluidificado das partículas e um veículo neutro - lactose (açúcar do leite) quando da produção de uma substância farmacêutica de composto ativo na forma de lactose "saturada", que serve como uma base 25 para a formação por prensagem seca direta da forma oral sólida (comprimidos redondos com a massa predominantemente de 240 e 300 mg) do medicamento proposto.

São fornecidos abaixo exemplos de tratamento de várias síndromes patológicas que usam a forma sólida do 30 medicamento com base em forma ativada de anticorpos, que

são condicionalmente (baseado em similaridade com a terminologia usada na literatura homeopática) chamados anticorpos potenciados.

Exemplo 1.

5 Paciente V., 19 anos de idade. Administra heroína a si mesmo por inalação pelo menos 3 vezes por semana por 2 meses. Com base em consentimento dos pais, o paciente foi hospitalizado e colocado em unidade isolada por 24 dias. 2 dias depois da admissão, o paciente tornou-se irritável e
10 desenvolveu distúrbios e sono. Durante conversa, ele mencionou que percebeu atração a narcóticos. Prescrição: 1 comprimido "saturado" com anticorpos potenciados - diluição homeopática C30 da fração de γ -globulina do anti-soro para cloridrato de morfina - 6 vezes ao dia. 3 semanas depois o
15 paciente demonstrou humor estável, apetite e sono satisfatórios. Durante sessão individual com psicólogo, o paciente declarou que ele não experimentou qualquer atração. Foi recomendado a continuar a tomar anticorpos para heroína diariamente a 1 comprimido por dia. 2 meses
20 depois da alta do hospital, de acordo com sua mãe, o paciente não usa qualquer narcótico.

Exemplo 2.

 Paciente K., 57 anos de idade, que sofre de artrite reumatóide (AR) por 5 anos, classe III de acordo com a
25 classificação funcional do "American College of Rheumatology", e foi hospitalizado devido à exacerbação da doença. Após admissão: queixas sobre febre, considerável aumento na rigidez matinal e dor em articulações afetadas, sua inflamação. Objetivamente: temperatura de 37,5°C,
30 pronunciada hiperemia e desfiguração do punho, tornozelo e

articulações interfalangeanas proximais, dor durante a palpação. Em testes de sangue: ESR 35 mm/h, fator reumatóide ++. Devido a pouca tolerância de medicamentos antiinflamatórios não esteróides, foi prescrito: 1 comprimido "saturado" com anticorpos potenciados - uma mistura de diluições homeopáticas C50, C200 (1:1) de anticorpos monoclonais para fator alfa de necrose tumoral humana recombinante - 3 vezes ao dia. 3 dias após o início do tratamento, o paciente observou considerável redução na síndrome de dor, a temperatura corporal caiu para normotermia. No sétimo dia de tratamento: a rigidez matinal observada antes da hospitalização ainda persistia. O paciente recebeu alta no 14º dia com a remissão clínica-laboratorial. Administração profilática recomendada do medicamento tomando 1 comprimido em dias alternados. 2 meses depois da alta, a classe do paciente é modificada de III para II de acordo com a classificação funcional de AR.

Exemplo 3.

Paciente S., 51 anos de idade, veio para consultar o urologista com queixas sobre diminuição na libido, anormalidade de ereção, satisfação diminuída de intercurso sexual. Os sintomas mencionados se intensificaram nos últimos 2 anos. Durante os últimos 3 anos ele também observou depressão ocasional, tristeza, memória prejudicada e distúrbio do sono, diminuição na capacidade de trabalho, ataques de palpitação, flutuações na pressão arterial. Objetivamente: revelou moderado aumento da glândula prostática. Diagnóstico: disfunção erétil com mudanças hormonais involucionais. Prescrito: 1 comprimido "saturado" com anticorpos potenciados - uma mistura de diluições

homeopáticas de anticorpos monoclonais para um fragmento de endotélio NO sintase humana D6, C30 e C200 (1: 1: 1) - uma vez a cada 3 dias. 2 semanas após o início do tratamento, o paciente demonstrou melhora na ereção e aumento na libido 5 junto com melhoria geral na condição da saúde: melhor tônus geral, melhor sono. Recomendado a tomar o medicamento 1-2 vezes por semana. Durante a visita de acompanhamento 2 meses depois do início do tratamento, o paciente não expressou qualquer queixa prévia, observou recuperação no 10 nível de libido, ereção e satisfação com o intercurso.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a produção de uma forma oral sólida de uma preparação medicinal baseada em anticorpo, o método caracterizado pelo fato de compreender:

- 5 a) fornecer um veículo neutro sólido,
- b) preparar uma diluição homeopática de pelo menos um anticorpo de acordo com a técnica homeopática,
- c) irrigar o referido veículo neutro sólido com a referida diluição homeopática, e
- 10 d) formar o referido veículo irrigado em uma forma de dosagem oral sólida.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o veículo neutro é lactose.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, 15 caracterizado pelo fato de que a lactose apresenta um tamanho de partícula entre 150 e 250 µm.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a diluição homeopática compreende uma mistura álcool-água como solvente.

20 5. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a referida forma de dosagem oral é um tablete preparado por prensagem seca.

6. Forma de dosagem sólida para a administração em um sujeito humano, a referida forma de dosagem 25 caracterizada pelo fato de compreender uma quantidade efetiva de um veículo farmacêutico neutro irrigado com uma diluição homeopática de uma solução inicial contendo pelo menos um anticorpo para uma molécula biologicamente ativa.

7. Forma de dosagem sólida, de acordo com a 30 reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a solução

inicial é obtida por i) geração de uma resposta imune à molécula biologicamente ativa em um hospedeiro externo ao sujeito humano, gerando o referido anticorpo no hospedeiro, e ii) isolamento do anticorpo a partir do hospedeiro.

5 8. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o referido hospedeiro é um coelho.

9. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a molécula
10 biologicamente ativa é endógena ao sujeito humano.

10. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a diluição homeopática é preparada por diluições sucessivas.

11. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a diluição homeopática é preparada pela combinação de diluições sucessivas com ação externa.

12. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a ação
20 externa é agitação mecânica, tratamento ultra-sônico ou tratamento no campo eletromagnético.

13. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o veículo é lactose.

25 14. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a lactose apresenta um tamanho de partícula entre 150 e 250 µm.

30 15. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que está na

forma de tablete.

16. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o veículo compreende de 30 a 80% em peso em relação ao peso total da forma de dosagem.

17. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de ainda compreender um ligante e um lubrificante.

18. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o lubrificante compreende de 0,8 a 1,2% em peso em relação ao peso total da forma de dosagem.

19. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o ligante compreende de 10 a 15% em peso em relação ao peso total da forma de dosagem.

20. Forma de dosagem sólida, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a etapa de isolamento fornece um isolado contendo pelo menos um anticorpo.

MÉTODO PARA A PRODUÇÃO DE UMA FORMA ORAL SÓLIDA DE UMA
PREPARAÇÃO MEDICINAL BASEADA EM ANTICORPO E FORMA DE
DOSAGEM SÓLIDA PARA A ADMINISTRAÇÃO EM UM SUJEITO HUMANO

Uma forma oral sólida de uma preparação medicinal com
5 base em anticorpo que compreende uma quantidade de veículo
eficaz irrigada com uma forma ativa de uma diluição aquosa-
alcoólica de anticorpo, que é preparada por combinação de
uma diluição de anticorpo repetida sucessiva com uma ação
externa e aditivos farmaceuticamente aceitáveis. O método
10 da invenção para produção de uma forma oral sólida da
preparação medicinal com base em anticorpo consiste na
preparação de uma diluição aquosa-alcoólica de anticorpos
anti-substância, obtenção da forma ativa por combinação de
uma diluição repetida sucessiva e uma ação externa de
15 acordo com um processo homeopático, irrigação de um veículo
com a diluição aquosa-alcoólica assim obtida em uma camada
de ebulição pseudo-liquidificada, secagem simultânea do
referido veículo em uma temperatura igual ou menos a 35°C,
mistura em uma seqüência farmaceuticamente aceitável com
20 aditivos farmaceuticamente aceitáveis e em peletização
subseqüente, que formam pílulas por meio de prensagem
direta.