

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2005.10.27	(73) Titular(es): PANTEC AG
(30) Prioridade(s): 2004.10.28 EP 04105381	BREMENSTALLSTRASSE 1 4313 MÖHLIN CH
(43) Data de publicação do pedido: 2007.07.11	(72) Inventor(es): KURT HEINZ BAUER DE
(45) Data e BPI da concessão: 2008.06.18 178/2008	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **UMA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA DE DESINTEGRAÇÃO RÁPIDA E ALTAMENTE POROSA E O SEU MODO DE FABRICAÇÃO COMPREENDENDO A PREPARAÇÃO DE UM PÓ E UM PASSO DE LIOFILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO**"UMA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA DE DESINTEGRAÇÃO RÁPIDA E ALTAMENTE POROSA E O SEU MODO DE FABRICAÇÃO COMPREENDENDO A PREPARAÇÃO DE UM PÓ E UM PASSO DE LIOFILIZAÇÃO"**

A invenção relaciona-se com um método de fabricação de formas de dosagem sólidas de desintegração rápida, caracterizado por um ou mais dos componentes que constituem a estrutura na forma de pó sólido misturado, serem doseados para dentro das cavidades de blisters ou moldes, os restantes componentes dissolvidos em água doseada e adicionada ao pó para formarem uma massa hidratada e plástica, congelada até abaixo de -20°C , e a água sublimada em alto vácuo. Deste modo, são obtidas formas de dosagem sólidas com uma estrutura porosa similar à habitualmente resultante de processos de liofilização, mas o processo requer muito menos água, o que significa consideravelmente menos tempo e menos energia.

DESCRIÇÃO

"UMA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA DE DESINTEGRAÇÃO RÁPIDA E ALTAMENTE POROSA E O SEU MODO DE FABRICAÇÃO COMPREENDENDO A PREPARAÇÃO DE UM PÓ E UM PASSO DE LIOFILIZAÇÃO"

Âmbito da invenção

A invenção relaciona-se com um método económico de fabricação de formas de dosagem sólidas de desintegração rápida e altamente porosas por liofilização parcial, e formas de dosagem obtidas.

Técnica antecedente

A técnica para fazer comprimidos envolve fazer uma composição contendo uma substância activa que é consistente para ser embalada e manuseada, e desintegrável de uma maneira previsível.

Comprimidos de dissolução rápida e de desintegração rápida são especialmente importantes na área dos fármacos de ingestão oral. Muitas pessoas não estão predispostas a e/ou não são capazes de engolir comprimidos, cápsulas ou outras formas de dosagem sólidas tradicionais. Este é particularmente o caso de produtos farmacêuticos para uso pediátrico ou geriátrico.

Uma abordagem adequada para estas pessoas é o uso de comprimidos ou grânulos efervescentes. Contudo, o uso de comprimidos efervescentes requer passos preparatórios antes da administração do fármaco e a presença de água e de um recipiente para mistura adequado. Adicionalmente, a fabricação e estabilidade de comprimidos efervescentes é frequentemente problemática. Outra possibilidade é o uso de uma pastilha elástica ou comprimido mastigável contendo um fármaco capaz de absorção através da cavidade bucal (Pat. U.S. Nº 5,225,197). Desvantagens substanciais inerentes a um tal sistema de administração são o facto de muitas substâncias activas dos fármacos não serem apropriadas para absorção bucal e de muitas pessoas não serem capazes de mastigar pastilhas ou comprimidos por causa de aparelhos dentários, próteses dentárias e similares. Além disso, as pastilhas elásticas são frequentemente difíceis de preparar.

Duas tecnologias principais são presentemente usadas para se obterem formas de dosagem de produtos farmacêuticos para desintegração rápida por contacto com saliva na cavidade bucal. Estes métodos estão resumidos em M.Sugimoto, K.Matsubara, Y.Koida e M.Kobayashi, Pharm.Dev.Technol. 6 (4), 487-493 (2001):

(1) A substância activa é misturada com diluentes solúveis em água e comprimida numa máquina de formação de comprimidos a uma força de compressão entre baixa e média.

Esta é a abordagem mais convencional, e frequentemente não proporciona comprimidos com a resistência à tracção necessária e um tempo de desintegração razoável. Uma abordagem mais recente é a tecnologia OraSolv™, a qual envolve a incorporação de ingredientes farmacológicos microencapsulados dentro de um comprimido obtido por compressão (Pat. U.S. Nº 5,178,878). Os comprimidos têm de ser embalados em blisters especiais com película desprendível, porque a sua resistência mecânica é insuficiente para blisters normais. Foram produzidos comprimidos de dissolução rápida usando estruturas de açúcar cristalinas apropriadas em condições de endurecimento adaptadas (Pat. U.S. Nº 5,866,163). Outras formas de dosagem em comprimido de dissolução rápida que incluem uma substância activa e uma matriz composta por um agente de enchimento de compressão não-directa e um lubrificante são divulgadas na Pat. U.S. Nº 6,221,392.

(2) É preparada uma suspensão com a substância activa e excipientes apropriados. A suspensão é doseada para dentro de blisters e liofilizada (Pat. U.S. Nº 4,371,516). Esta abordagem proporciona habitualmente comprimidos com estrutura porosa e resistência à tracção e tempo de desintegração razoáveis, mas é bastante demorada e requer um processo de liofilização dispendioso. Um processo correspondente comercializado sob o nome de Tecnologia Zydis® encontra-se protegido pela Pat. U.S. Nº 4,642,903 e EP 295 242. Formas particulares desta tecnologia encontram-se protegidas, por exemplo, nas Pat. U.S. Nos. 5,976,577; 6,156,359; 6,413,549; 6,423,342; 6,509,040; e 6,709,669.

Encontram-se divulgadas outras composições e processos de fabricação para formas de dosagem sólidas de desintegração oral rápida, as quais são caracterizadas pela preparação de uma solução ou suspensão a partir de materiais-veículo e um agente activo, a adição de água e o congelamento subsequente, seguido de sublimação da água em alto vácuo nos moldes ou cavidades dos blisters (US4371516, US6509040, US5976577, US2001/055611, US2005/0036977).

A eficácia de um processo de liofilização depende sempre dos parâmetros físico-químicos das substâncias activas usadas. A substituição do passo de liofilização por secagem convencional à temperatura ambiente ou a temperatura elevada, e também secagem com radiação de microondas, é divulgada no Pedido de Patente Internacional WO 97/38679, mas é igualmente demorada e consumidora de energia, encontrando-se ainda limitada a substâncias activas que sobrevivem a tais condições. Um procedimento conveniente para ultrapassar estas desvantagens está descrito no Pedido de Patente Europeia EP03405901.4.

Resumo da invenção

A invenção relaciona-se com um método de fabricação de formas de dosagem sólidas de desintegração rápida, caracterizado por um ou mais dos componentes que constituem a estrutura na forma de pó sólido misturado, serem doseados para dentro das cavidades de blisters ou

moldes, os restantes componentes dissolvidos em água doseada e adicionada ao pó para formarem uma massa hidratada e plástica, congelada até abaixo de -20°C , e a água sublimada em alto vácuo. Deste modo, são obtidas formas de dosagem sólidas com uma estrutura porosa similar à habitualmente resultante de processos de liofilização, mas o processo requer muito menos água, o que significa consideravelmente menos tempo e menos energia. A invenção relaciona-se ainda com as formas de dosagem obtidas por este método. Em particular, a invenção relaciona-se com formas de dosagem de fármacos de desintegração rápida para uso oral.

Descrição Detalhada da Invenção

Contrastando com os processos de liofilização padrão usados na preparação de formas de dosagem de desintegração rápida, os quais são trabalhosos, dispendiosos e necessitam de energia intensiva, a presente invenção usa um processo altamente económico e uma nova tecnologia de liofilização racionalizada para a fabricação de formas de dosagem sólidas de desintegração rápida e altamente porosas.

No método da invenção, os componentes que constituem a estrutura são aplicados na forma de pó sólido. Os componentes que constituem a estrutura, que compreendem opcionalmente agentes de enchimento de comprimidos e outros excipientes, são compostos que proporcionam a forma e

resistência à tracção pretendidas para o produto, tal como irá ser aqui descrito a seguir de forma mais detalhada. A substância activa também pode ser proporcionada total ou parcialmente na forma de pó sólido. Os restantes componentes a serem dissolvidos em água compreendem ligantes, tal como será aqui descrito a seguir, e opcionalmente outros excipientes, em particular aqueles que deverão estar presentes em forma molecularmente dispersa. Por exemplo, a substância activa pode ser dissolvida em água.

O passo de congelamento é efectuado de maneira convencional. As temperaturas são abaixo de -20°C , por exemplo entre -20°C e -50°C , e.g. à volta de -30°C . A água é sublimada a pressão reduzida, e.g. abaixo de 6,11 mbar ($6,11 \times 10^{-8} \text{ Pa}$), por exemplo em alto vácuo, e.g. a entre cerca de 1 mbar e 0,01 mbar (de 1×10^{-8} a $1 \times 10^{-10} \text{ Pa}$).

Outros passos opcionais no método da invenção compreendem a selagem dos blisters ou transferência dos produtos resultantes a partir dos moldes para uma embalagem apropriada.

Uma aplicação particular encontra-se na área dos produtos farmacêuticos, onde o processo será aplicado para formas de dosagem de desintegração rápida oral. Neste processo, apenas serão liofilizados a substância activa ou componentes particulares que deverão ser incorporados em forma molecularmente dispersa. As novas formas de dosagem

oral obtidas são objectos altamente porosos formados como discos ou folhas em formato de comprimido ou comprimidos com outra forma, os quais incorporam rapidamente água quando colocados na boca, decompõem-se rapidamente e são portanto facilmente digeridos.

O mesmo procedimento pode também ser aplicado para outras formas de dosagem para uso na medicina veterinária, em produtos alimentares ou em aplicações técnicas. As formas de dosagem de desintegração rápida são importantes em numerosos campos de aplicação diferentes. Por exemplo, podem ser usadas para a lavagem de têxteis ou em máquinas de lavar louça, e compreendem detergentes e aditivos adequados. Outras aplicações são, por exemplo, como pastilhas para branqueamento, pastilhas para sanitização, pastilhas para tratamento de água, pastilhas para a limpeza de dentaduras e para a descalcificação de aparelhos que funcionam a água quente, e.g. máquinas de café, chaleiras de água quente e bocais em chuveiros e similares.

Outra aplicação particular de formas de dosagem de desintegração rápida é no campo dos alimentos, e.g. para café, chá, cacau ou leite em pó, molhos, sopas ou outras bebidas, em que a pastilha terá de ser dissolvida em água fria ou quente para reconstituir o alimento original, ou em pastilhas de fontes energéticas comestíveis para serem ingeridas directamente na boca sem água, e.g. fornecedores de energia rápida para serem comidos e digeridos durante

períodos de actividade contínua, tais como corrida ou ciclismo, e desportos semelhantes.

O novo processo de fabricação usa um processo de liofilização parcial, reduzida e orientada, o qual requer uma quantidade de água reduzida e não tem desvantagens biofarmacêuticas ou tecnológicas quando comparado com a liofilização padrão. Por exemplo, enquanto que num processo de liofilização padrão a solução ou suspensão a ser liofilizada contém habitualmente cerca de 10% (p/p) de sólidos e 90% de água, ou em casos extremos até 20% de sólidos e 80% de água, os presentes procedimentos usam efectivamente menos do que 80% (p/p) de água, e.g. entre 20% e 70%, preferencialmente entre 30% e 40% de água. Consequentemente, este processo poupa uma quantidade substancial de energia e tempo. Num processo de liofilização padrão, e.g. aquele que é descrito na Patente U.S. 4,371,516, todos os componentes são proporcionados na forma de solução ou dispersão em água, e depois a água é sublimada. A presente invenção, contudo, usa muito menos água, uma vez que os componentes que constituem a estrutura e opcionalmente a substância activa são aplicados na forma de pó sólido, ou seja, nem como solução, nem como dispersão em água.

Para aplicações farmacêuticas, os produtos resultantes serão preferencialmente na forma de pequenos discos, bastonetes ou folhas, mas também pode ser-lhes dado o nome de comprimidos, embora estes produtos não

representem comprimidos no sentido habitual de obtidos por compressão. Em aplicação oral através da cavidade bucal, por exemplo quando colocados na língua húmida, absorvem rapidamente água a partir da saliva, amolecem, desintegram-se imediatamente, ou são facilmente mastigados ou esmagados com a língua. Para pacientes que têm problemas em ingerir formas de dosagem oral padrão, em particular crianças pequenas e pacientes idosos, é uma simplificação bem vinda quando o composto farmacêuticos é imediatamente dissolvido mediante ingestão sem qualquer líquido adicional. Se não for completamente dissolvido, existirá uma massa pastosa que será facilmente engolida. Neste aspecto, os produtos da presente invenção não diferem principalmente das formas farmacêuticas de dosagem oral preparadas de acordo com a bem conhecida tecnologia Zydis® ou processos relacionados.

O novo processo de fabricação depende em grande medida dos processos de liofilização clássicos já conhecidos. Como aspecto característico da nova tecnologia, a quantidade total da massa a ser formada para se obter a forma de dosagem requerida é dividida em duas partes, uma parte líquida e uma parte sólida, as quais são doseadas separadamente. Mais detalhadamente, o procedimento consiste nos seguintes passos: em primeiro lugar são seleccionados os componentes da formulação que não têm de ser dissolvidos e liofilizados por razões biofarmacêuticas ou tecnológicas, mas podem ser introduzidos numa forma de pó sólido. Estes componentes são homogeneamente misturados. Para formas de dosagem oral farmacêutica, os componentes adequados para

manuseamento na forma sólida são em particular componentes estruturais, e.g. álcoois de açúcar, tais como manitol ou xilitol, açúcares, tais como sacarose, glicose, lactose, frutose, e similares. Pode também ser aconselhável incorporar outros componentes, usados como agentes de enchimento ou excipientes, por exemplo preservativos, estabilizadores, agentes de humedecimento e/ou emulsificantes, solubilizantes, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões, por exemplo glicina, amidos, fosfato bicálcico, celulose microcristalina, compostos aromatizantes, corantes e pigmentos, tampões sólidos e compostos similares. Os agentes de enchimento são capazes construir estruturas porosas, suportam a desintegração rápida e têm preferencialmente um carácter não higroscópico. Esta mistura de pó sólido pode também conter a substância activa, se a mesma não for completamente solúvel na fase aquosa, ou se por motivos biofarmacêuticos não for aconselhável incorporá-la na forma dissolvida, por exemplo se é desejada uma actividade prolongada da substância activa.

A parte líquida consiste numa solução aquosa compreendendo a substância activa e agentes aglutinantes como componentes principais. Agentes aglutinantes adequados para este fim são seleccionados de entre os habituais agentes aglutinantes para comprimidos, que mostram boas propriedades de aglutinação e também apoiam a estabilidade estrutural do liofilizado, por exemplo gelatina hidrolisada ou não hidrolisada, polivinilpirrolidona (Kollidon®), éter de celulose, amido pré-gelatinizado e similares. Também

podem ser dissolvidas pequenas quantidades de outros excipientes, por exemplo preservativos, estabilizadores, agentes de humedecimento e/ou emulsificantes, solubilizantes, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões, caso isso faça sentido do ponto de vista biofarmacêutico ou tecnológico, em particular agentes de humedecimento e tensioactivos. A quantidade de água reduzida e otimizada necessária é determinada para cada caso em testes preliminares. Para este fim, será feita uma experiência usando a parte sólida da formulação e adicionando-lhe quantidades crescentes da parte líquida, para determinar a quantidade mínima de líquido necessária para ter como resultado uma massa moldável homogênea, plástica e completamente hidratada.

Para aplicações não farmacêuticas, a escolha de componentes estruturais, ligantes e outros excipientes será obviamente adaptada ao uso pretendido, mas segue os mesmos princípios, ou seja, limitando a quantidade de componentes a serem proporcionados na forma dissolvida, de modo a minimizar a quantidade total de água.

No método da invenção, a parte sólida compreende pelo menos 30% do peso total dos componentes da forma de dosagem sólida (incluindo a água a ser sublimada no processo), preferencialmente mais do que 50%, mais preferencialmente mais do que 75%. Quanto menor for a quantidade de água necessária, maior será a economia em tempo de sublimação e energia no último passo do processo.

A forma de dosagem sólida de desintegração rápida e altamente porosa obtida no processo da invenção encontra-se esquematicamente ilustrada na Figura 1. Os círculos abertos (brancos) representam as partículas originais dos compostos em pó (parte sólida), as quais estão aglutinadas pelos componentes aplicados na forma líquida (parte líquida), mostrados como áreas pontilhadas entre os círculos. Mediante a adição da parte líquida com os componentes dissolvidos ao pó sólido doseado, o líquido penetra nos restantes espaços abertos dos sólidos, e é distribuído de forma regular. Durante o arrefecimento e a evaporação, a liofilização só ocorre nestes espaços (pontilhados), enquanto que as partes sólidas e não dissolvidas (brancas) não são directamente envolvidas, mas são coladas umas às outras no processo de liofilização. É formada uma matriz, na qual os componentes do pó sólido podem ser considerados como "tijolos" colados com "argamassa" para se obter uma "estrutura de tijolos" sólida, correspondendo a uma estrutura reticulada revestida com película e semelhante a aerogel, na qual os "tijolos" sólidos têm um diâmetro entre 0,025 mm e 2 mm, em particular 0,1 e 1,5 mm. Na aplicação desta forma de dosagem sólida, e.g. como forma de dosagem farmacêutica oral tomada na língua húmida, água (saliva) penetra nos espaços ociosos da estrutura reticulada liofilizada e dissolve os componentes da parte líquida original quase instantaneamente. Em consequência, os componentes da parte em pó sólido original da matriz são libertados, e a "estrutura de tijolos" colapsa. As

partículas em pó serão então dissolvidas a uma velocidade de dissolução correspondente à sua solubilidade padrão.

A Figura 2 mostra imagens microscópicas de loperamida liofilizada, uma unidade representado 0,01562 mm, cada décima estando numerada (ou seja, dez unidades representam 0,1562 mm); na imagem superior, loperamida produzida com a tecnologia Zydis® descrita na EP 295 242, que origina sólidos dispersos de forma regular; na imagem inferior, loperamida produzida com o método da invenção, Exemplo 1, demonstrando protuberâncias ("tijolos") de material sólido correspondendo à representação esquemática da Figura 1.

Num aparelho adequado para enchimento, doseamento e embalagem, por exemplo embalagem em blisters, a folha inferior é preparada para conter cavidades, e nestas cavidades (a parte inferior de um blister) uma quantidade medida com exactidão de cada uma das partes sólida e líquida é adicionada e combinada. Isto pode ser efectuado directamente nas cavidades da folha do blister ou noutro equipamento de moldagem adequado. As doses unitárias de massa plástica e hidratada assim formadas são então introduzidas num aparelhos de liofilização padrão, por exemplo um aparelho usado para a tecnologia padrão Zydis®, e congeladas a entre -20°C e -50°C. Os congelados intermediários são depois transportados para dentro da parte de vácuo do aparelho, onde a água residual é completamente ou quase completamente removida por

sublimação.

Este novo processo de liofilização parcial reduzida apenas requer a liofilização daquela parte da massa total em relação à qual existe uma razão biofarmacêutica ou tecnológica para a sua introdução na forma líquida. Os outros componentes da formulação, que em regra representarão a parte principal, serão simplesmente introduzidos na forma de pó sólido. Este é um processo mais racionalizado para a fabricação de formas de dosagem adequadas altamente porosas e consistentes, as quais se desintegram mesmo que na presença de pequenas quantidades de água, pelo que podem assim ser facilmente ingeridas e engolidas, se concebidas para consumo imediato, ou rapidamente dissolvidas em água. Este processo pode também ser denominado processo de contenção, uma vez que permite a fabricação de uma forma de dosagem num passo, usando um só aparelho do princípio ao fim, disponibilizando a embalagem final já pronta para distribuição.

As substâncias activas são especialmente produtos farmacêuticos, mas podem também ser, por exemplo, vitaminas, minerais ou suplementos dietéticos. Os produtos farmacêuticos podem incluir, sem limitação, antiácidos, analgésicos, agentes anti-inflamatórios, antibióticos, laxativos, anoréxicos, antiasmáticos, diuréticos, antiflatulentos, agentes antienxaqueca, agentes antiarrítmicos, antiespasmódicos, sedativos, agentes anti-hiperactivos, tranquilizantes, anti-histamínicos, descongestionantes,

betabloqueadores, vasodilatadores coronários, broncodilatores, relaxantes musculares, anticoagulantes, agentes antilépticos, antieméticos, hipotensores, agentes simpaticomiméticos, expectorantes, agentes antidiabéticos orais, hormonas e combinações dos mesmos.

As substâncias farmacêuticas activas para este novo processo podem ser dissolvidas, parcialmente dissolvidas ou misturadas no estado sólido, na forma pura ou numa forma pré-tratada. As substâncias activas podem estar presentes como isómeros ópticos, diferentes modificações cristalinas, num tamanho de grão particular ou formato particular. Substâncias activas pré-tratadas são, por exemplo, substâncias activas revestidas, tais como micro ou nano-encapsuladas, ou embebidas para cumprirem funções específicas, e.g. com revestimento entérico para compostos instáveis em meio ácido, ou como formas retardadas para controlar a bioviabilidade ao longo de um período alargado de tempo.

Os excipientes usados com a nova tecnologia são aqueles que também são conhecidos de preparações tradicionais de formas de dosagem oral, por exemplo para comprimidos formados, tais como agentes de enchimento e componentes estruturais, e.g. álcoois de açúcar, açúcares, celulose em pó, fosfato bicálcico, sulfato de cálcio, celulose microcristalina e similares, também ligantes com adequada capacidade de aglutinação e propriedades que suportem a formação de uma estrutura sólida do liofilizado,

e.g. gelatina, povidona, éter de celulose solúvel e similares. O agente aglutinante é essencialmente usado para atribuir consistência suficiente à formulação, para evitar que o artigo se desfaça quando retirado do blister e durante o manuseamento. Outros excipientes considerados são também os habituais desintegrantes, e.g. amidos e super desintegrantes, hidrofílicos, solubilizantes, compostos aromatizantes e adoçantes.

A expressão "comprimidos" tal como usada aqui não está limitada a um tamanho ou forma particular da forma de dosagem oral. Os comprimidos podem ter muitas aparências diferentes, tais como as clássicas formas de disco, mas também outras formas esféricas ou elípticas, bastonetes, grânulos, blocos, cubos com cantos arredondados, ou formas particulares tais como as que se podem obter a partir de um molde adequado. O tamanho pode variar de aproximadamente 1,5 mm de diâmetro ou 1,5 mm de comprimento no sentido mais longo, os chamados micro-comprimidos ou peletes, até aproximadamente 20 mm, preferencialmente dentro dos parâmetros de 2 a 10 mm. Para usos não farmacêuticos, e.g. como "comprimidos" incluindo alimentos para serem dissolvidos em água, para usos veterinários ou como "comprimidos" contendo químicos para uso em processos técnicos, o tamanho pode ser consideravelmente maior, e.g. até ao tamanho de uma bola de golfe.

Tal como será facilmente compreensível a partir da descrição do método da invenção, este procedimento

consome menos tempo e menos energia do que o processo de liofilização padrão, em que a quantidade de água a ser removida por liofilização é consideravelmente maior. Por outro lado, as formas de dosagem oral do tipo comprimido são obtidas com uma estrutura porosa similar à habitualmente resultante dos processos de liofilização padrão.

As formas de dosagem oral assim produzidas podem ser imediatamente embaladas em recipientes adequados para o transporte e uso, por exemplo embalagens blister normais ou com película desprendível, dependendo das propriedades dos componentes dos comprimidos e da sua resistência à tracção.

Como resultado do processo de fabricação específico usado, a forma de dosagem da invenção tem normalmente uma densidade de 200-1000 mg/ml, preferencialmente 300-900 mg/ml, mais preferencialmente 600-900 mg/ml, ou 400-800 mg/ml. Esta é uma densidade muito mais baixa do que a das formas de dosagem formadas por compressão, como os comprimidos normais (tendo densidades de acima de 1000 mg/ml). Em resultado da sua inusualmente baixa densidade, a forma de dosagem da invenção desintegra-se mais rapidamente do que seria o caso se a mistura dos seus componentes fosse sujeita a compressão forte.

Os seguintes exemplos ilustram a invenção, mas não limitam de maneira nenhuma o âmbito da mesma.

Exemplo 1: Comprimidos de desintegração rápida de

loperamida, substância activa padrão

Hidrogenocarbonato de sódio (1,0 kg) e pó de essência de hortelã-pimenta (0,01 kg) são misturados até à homogeneidade porção a porção com manitol (244,38 kg) numa misturadora com agitação, para se obter a parte I na forma de pó. Gelatina (0,6 kg) é dissolvida em água (50 kg) por meio de um ligeiro aquecimento. É adicionado aspartame (0,01 kg) à solução, seguido de cloridrato de loperamida (4,0 kg), para se obter a parte II na forma de solução.

Num aparelho de formação de blisters adequado para liofilização, são doseadas porções exactamente medidas de pó (parte I) para dentro das cavidades da folha inferior do blister. Num segundo passo, são adicionadas porções exactamente medidas da solução (parte II). A folha do blister com as cavidades cheias é transportada para dentro da parte congeladora do aparelho de formação de blisters e congelada a uma temperatura entre -20°C e -50°C. Após o congelamento, a água é evaporada (sublimada) em alto vácuo. O peso das porções unitárias de comprimidos secos com resistência à tracção suficiente é 125 mg. No final, os blisters são selados com uma folha de cobertura e subsequentemente empacotados em embalagens adequadas usando procedimentos padrão.

Exemplo 2: Comprimidos de desintegração rápida de ibuprofeno, substância activa ligeiramente solúvel

Ibuprofeno (20,0 kg) e pó de essência de laranja

(0,3 kg) são misturados até à homogeneidade porção a porção com manitol (171,6 kg) numa misturadora com agitação, para se obter a parte I na forma de pó. Gelatina hidrolisada (3,0 kg), aspartame (0,1 kg) e manitol (5,0 kg) são dissolvidos em água (50 kg) por meio de um ligeiro aquecimento, para se obter a parte II na forma de solução.

Num aparelho de formação de blisters adequado para liofilização, são doseadas porções exactamente medidas de pó (parte I) para dentro das cavidades da folha inferior do blister. Num segundo passo, são adicionadas porções exactamente medidas da solução (parte II). É obtida uma massa plástica hidratada contendo as quantidades exactas dos componentes de cada comprimido. A folha do blister com as cavidades cheias é depois tratada tal como descrito no Exemplo 1, para se obterem porções unitárias de comprimidos secos com resistência à tracção suficiente, pesando 200 mg.

Exemplo 3: Comprimidos de desintegração rápida de ácido acetilsalicílico, substância activa estabilizada e revestida

Ácido acetilsalicílico (300,0 kg) é estabilizado por mistura com uma solução etanólica de ácido cítrico anidro (30,0 kg) em etanol, e evaporada até secar. Os cristais de ácido acetilsalicílico estabilizado são então revestidos com etilcelulose etanólica aquosa (8%, 125,0 kg), de acordo com procedimentos padrão, num reactor de leito fluido, e secos, resultando em aproximadamente 340 kg

de produto. Este produto é misturado homogeneamente com manitol (537,0 kg), sacarina sódica (adoçante, 1,0 kg) e pó com sabor a framboesa numa misturadora com agitação, para se obter a parte I na forma de pó. Polivinilpirrolidona (8,0 kg) e manitol (10,0 kg) são dissolvidos em água desionizada (180 kg) por meio de um ligeiro aquecimento, para se obter a parte II na forma de solução.

Num aparelho de formação de blisters adequado para liofilização, são doseadas porções exactamente medidas de pó (parte I) para dentro das cavidades da folha inferior do blister. Num segundo passo, são adicionadas porções exactamente medidas da solução (parte II). É obtida uma massa plástica hidratada contendo as quantidades exactas dos componentes de cada comprimido. A folha do blister com as cavidades cheias é depois tratada tal como descrito no Exemplo 1, para se obterem porções unitárias de comprimidos secos com resistência à tracção suficiente, pesando 300 mg.

Exemplo 4: Comprimidos de desintegração rápida de ácido 5-aminossalicílico, peletes pré-formadas com a substância activa

Sacarose em pó (75 kg), amido de milho (8 kg) e carboximetilamido sódico (Vivistar P®, 2,5 kg) são misturados até à homogeneidade. Peletes pré-revestidas de ácido 5-aminossalicílico (100 kg) são distribuídas de forma regular na mistura em pó, para se obter a parte sólida I. Gelatina (3 kg), manitol (11 kg) e aroma de caramelo (0,5

kg) são dissolvidos em água (aproximadamente 60 kg) com um ligeiro aquecimento, para se obter a parte II na forma de solução.

Num aparelho de formação de blisters adequado para liofilização, são doseadas porções exactamente medidas de pó (parte I, 1,855 g) para dentro das cavidades da folha inferior do blister. Num segundo passo, são adicionadas porções exactamente medidas da solução arrefecida até à temperatura ambiente (parte II, 0,745 g). A folha do blister com as cavidades cheias contendo a massa completamente molhada é congelada a -30°C . No passo seguinte, a água é sublimada em alto vácuo, e os blisters selados com uma folha de revestimento. As porções unitárias de comprimidos secos têm resistência à tracção suficiente e contêm 2,0 g de produto.

Exemplo 5: Agente de descalcificação

Hexametáfosfato de sódio (980 g), pirofosfato de tetrassódio (6,0 g), ácido poliacrílico (0,5 g) e metafosfato de sódio (3,5 g) são misturados até à homogeneidade numa misturadora com agitação, para se obter a parte I na forma de pó. É dissolvido carbonato de sódio (10,0 g) em água (100 g), para se obter a parte líquida II. O pó sólido (parte I) é primeiro medido para dentro das cavidades da folha inferior de um blister. A seguir, cada dose de pó da parte I é completamente hidratada com uma dose medida da parte líquida II. A folha do blister com as cavidades

cheias é depois tratada tal como descrito no Exemplo 1, para se obterem porções unitárias de comprimidos secos com resistência à tracção suficiente e pesando 1 g, adequados para rápida dissolução em água para descalcificação.

Exemplo 6: Essência de hortelã-pimenta

Extracto de hortelã-pimenta padrão (1,5 kg) e manitol (1,5 kg) são misturados com um agitador até à homogeneidade, para se obter a parte I na forma de pó. Sacarose (0,3 kg) é dissolvida como ligante em água (0,6 kg), para se obter a parte líquida II. O pó sólido (parte I) é doseado em quantidades medidas para dentro das cavidades da folha inferior de um blister, e homogeneamente hidratado com a dose medida da parte II. A folha do blister com as cavidades cheias é depois tratada tal como descrito no Exemplo 1, para se obterem porções unitárias de comprimidos secos com resistência à tracção suficiente e pesando 3 g, adequados para rápida dissolução em água quente para a preparação de chá de hortelã-pimenta.

Exemplo 7: Furosamida

Ácido cítrico (30,0 kg) é homogeneamente misturado com manitol (100,0 kg) e sílica coloidal (0,5 kg), para se obter a parte I na forma de pó. Furosamida sódica (50,0 kg) é suspensa e dissolvida, tanto quanto possível, junto com povidona 30 (1,5 kg), aspartame (0,05) e manitol (17,95 kg) em água (cerca de 70,0-80,0 kg), para se obter a parte

líquida II. Num aparelho de formação de blisters adequado para liofilização, são doseadas porções exactamente medidas de pó (parte I) para dentro das cavidades da folha inferior do blister. Num segundo passo, são adicionadas porções exactamente medidas da solução (parte II). A folha do blister com as cavidades cheias é transportada para dentro da parte congeladora do aparelho de formação de blisters e congelada a uma temperatura entre -20°C e -50°C . Após o congelamento, a água é evaporada (sublimada) em alto vácuo. O peso das porções unitárias de comprimidos secos com resistência à tracção suficiente é 100 mg. Uma dose única do fármaco Furosamida sódica é 25 mg por comprimido. No final, os blisters são selados com uma folha de cobertura e subsequentemente empacotados em embalagens adequadas usando procedimentos padrão.

Exemplo 8: Flurbiprofeno

Carbonato de sódio (30,0 kg) é homogeneamente misturado com manitol (50,0 kg) e sílica coloidal (0,3 kg), para se obter a parte I na forma de um pó. Ácido Flurbiprofeno (10,0 kg) é suspenso na solução de gelatina hidrolisada (1,5 kg), sacarina sódica (0,05) e manitol (28,15 kg) em água (cerca de 40,0 kg), para se obter a parte líquida II. Num aparelho de formação de blisters adequado para liofilização, são doseadas porções exactamente medidas de pó (parte I) para dentro das cavidades da folha inferior do blister. Num segundo passo, são adicionadas porções exactamente medidas da solução (parte

II). A folha do blister com as cavidades cheias é transportada para dentro da parte congeladora do aparelho de formação de blisters e congelada a uma temperatura entre -20°C e -50°C. Após o congelamento, a água é evaporada (sublimada) em alto vácuo. O peso das porções unitárias de comprimidos secos com resistência à tracção suficiente é 70 mg. Uma dose única do fármaco ácido Flurbiprofeno é 5 mg por comprimido. No final, os blisters são selados com uma folha de cobertura e subsequentemente empacotados em embalagens adequadas usando procedimentos padrão.

Lisboa, 1 de Setembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Um método de fabricação de formas de dosagem sólidas de desintegração rápida, caracterizado por um ou mais dos componentes que constituem a estrutura na forma de pó sólido misturado, serem doseados para dentro das cavidades de blisters ou moldes, os restantes componentes dissolvidos em água doseada e adicionada ao pó para formarem uma massa hidratada e plástica, congelada até abaixo de -20°C , e a água sublimada em alto vácuo.

2. O método da reivindicação 1 para a fabricação de formas de dosagem oral sólidas compreendendo uma substância farmacologicamente activa.

3. O método da reivindicação 1 para a fabricação de formas de dosagem oral sólidas compreendendo alimentos.

4. O método da reivindicação 2, em que os componentes que constituem a estrutura compreendem álcoois de açúcar ou açúcares.

5. O método da reivindicação 4, em que os componentes que constituem a estrutura compreendem agentes de enchimento ou outros excipientes.

6. O método das reivindicações 2, 4 ou 5, em

que os componentes dissolvidos em água compreendem um agente aglutinante.

7. O método da reivindicação 6, em que o agente aglutinante é gelatina hidrolisada ou não-hidrolisada, polivinilpirrolidona, éter de celulose, ou amido pré-gelatinizado.

8. O método das reivindicações 2, 4, 5, 6 ou 7 em que a substância activa é seleccionada entre antiácidos, analgésicos, agentes anti-inflamatórios, antibióticos, laxativos, anoréxicos, antiasmáticos, diuréticos, antiflatulentos, agentes antienxaqueca, agentes antiarrítmicos, antiespasmódicos, sedativos, agentes anti-hiperactivos, tranquilizantes, anti-histamínicos, descongestionantes, betabloqueadores, vasodilatadores coronários, broncodilatadores, relaxantes musculares, anticoagulantes, agentes antilépticos, antieméticos, hipotensores, agentes simpaticomiméticos, expectorantes, agentes antidiabéticos orais, hormonas e combinações dos mesmos.

9. O método da reivindicação 8, em que a substância activa é seleccionada entre loperamida, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, ácido 5-aminossalicílico, furosamida, e flurbiprofeno.

10. O método das reivindicações 8 ou 9, em que a substância activa se encontra em forma pré-tratada.

11. O método de qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o pó sólido compreende pelo menos 30% (p/p) do peso total dos componentes da forma de dosagem sólida, incluindo água a ser sublimada no processo.

12. O método da reivindicação 11, em que o pó sólido compreende pelo menos 50% (p/p) do peso total dos componentes da forma de dosagem sólida, incluindo água a ser sublimada no processo.

13. O método da reivindicação 11, em que o pó sólido compreende pelo menos 75% (p/p) do peso total dos componentes da forma de dosagem sólida, incluindo água a ser sublimada no processo.

14. O método de qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que a quantidade de água utilizada se encontra entre 20% e 70% (p/p) do peso total.

15. O método da reivindicação 14, em que a quantidade de água utilizada se encontra entre 30% e 40% (p/p) do peso total.

Lisboa, 1 de Setembro de 2008

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 5225197 A
- US 5178878 A
- US 5866163 A
- US 6221392 B
- US 4371516 A
- US 4642603 A
- EP 295242 A
- US 5976577 A
- US 6156359 A
- US 6413549 B
- US 6423342 B
- US 6509940 B
- US 6709669 B
- US 2001055611 A
- US 20050036977 A
- WO 9738879 A
- EP 03405901 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- M. SUGIMOTO ; K. MATSUBARA ; Y. KOIDA ; M. KOBAYASHI, *Pharm.Dev.Technol.* 2001, vol. 6 (4), 487-493