



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

(11) PI 1009824-0 B1



(22) Data do Depósito: 09/03/2010

(45) Data de Concessão: 18/02/2020

(54) Título: FORMA DE FARMACÊUTICA SÓLIDA COMPREENDENDO UMA DISPERSÃO ALTAMENTE COMPACTÁVEL E DURÁVEL INCLUINDO CARBOIDRATOS CO-PROCESSADOS

(51) Int.Cl.: A61K 9/70; A61K 47/26; A61K 31/167.

(30) Prioridade Unionista: 09/03/2009 US 61/158,566; 09/03/2010 US 12/661,016.

(73) Titular(es): SPI PHARMA, INC..

(72) Inventor(es): JOHN TILLOTSON; CECIL PROPST.

(86) Pedido PCT: PCT US2010000701 de 09/03/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/104563 de 16/09/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/09/2011

(57) Resumo: FORMA DE FARMACÊUTICA SÓLIDA COMPREENDENDO UMA DISPERSÃO ALTAMENTE COMPACTÁVEL E DURÁVEL INCLUINDO CARBOIDRATOS COPROCESSADOS A presente invenção se refere a disperses de sólido incluindo, entre outros, carboidratos co-processados com solubilidades e concentrações diferentes, que têm uma estrutura de placa microcristalina. As dispersões de sólido, sistemas de excipiente e formulações da presente invenção são altamente compactáveis e duráveis e quando comprimidos em formas de dosagem de sólido demonstram densificação uniforme, baixa friabilidade em pressões baixas, e/ou tempos de desintegração baixos relativamente constantes em várias durezas. As formas de dosagem de sólido da presente invenção demonstram organoléptica, desintegração e/ou robustez superior.

FORMA DE FARMACÊUTICA SÓLIDA COMPREENDENDO UMA DISPERSÃO ALTAMENTE COMPACTÁVEL E DURÁVEL INCLUINDO CARBOIDRATOS CO-PROCESSADOS

REFERÊNCIA CRUZADA PARA PEDIDOS RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica prioridade para o Pedido Provisório n ° US 61/158.566 depositado em 9 de março de 2009, que é incorporado no presente documento por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção refere-se a uma dispersão sólida altamente compactável e durável e sistema de excipiente feito do mesmo, compreendendo carboidratos co-processados de que têm diferentes solubilidades e / ou concentrações e estrutura de placa micro cristalina, e formulações produzidas a partir destes, cujas formulações são diretamente compressíveis em formas farmacêuticas sólidas. Em algumas modalidades da presente invenção as formas
15 farmacêuticas sólidas demonstram organolépticas superiores, desintegração rápida, e /ou boa robustez. Em algumas modalidades a presente invenção também inclui, mas não está limitada a, formas farmacêuticas sólidas produzidas por compressão direta da dispersão sólida co-processada e / ou sistema de excipiente.

20 Em algumas modalidades, a presente invenção também se refere a dispersões sólidas de carboidratos co-processados que produzem formulações que são diretamente compressíveis em formas farmacêuticas sólida, cujas dispersões sólidas têm uma estrutura de placa micro cristalina.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

25 Existem sistemas excipientes e excipiente, tais como os comercialmente disponíveis produtos de manitol diretamente compressíveis exigem altas pressões para conseguir um comprimido embalável. Como resultado, pode haver uma perda de tempo de desintegração causada pela perda de porosidade na dureza similar. Insolúveis aglutinantes de filtros, como a celulose micro cristalina, podem
30 ser usados para produzir comprimidos aceitáveis em pressões mais baixas, mas pode causar pobre estabilidade e / ou dissolução e ter uma pobre sensação na boca. Pressões mais elevadas podem levar à ruptura de muitos ingredientes farmacêuticos ativos revestidos (APIs). Produtos de sorbitol de percentual elevado (> 6%) são mais aceitáveis a partir de um perfil de pressão, mas podem
35 causar estabilidade pobre e necessitam de níveis mais elevados de desintegrantes para alcançar um tempo de desintegração de menos de 60 segundos. Quanto maior a pressão necessária para a durabilidade do comprimido restringe o tipo de revestimento, formulação de revestimento e da espessura de

revestimento que podem ser usadas nos API em comprimidos dispersíveis orais. Esta restrição exige excipientes e revestimentos que sobrevivem melhor durante o processo de compactação. Muitos APIs pouco solúveis são micronizados. É importante manter a área de superfície para essas APIs para obter o perfil de dissolução desejado. Pressão mais elevada pode causar aglomeração de APIs micronizados na etapa de compressão e fusão de partículas de API e perda de área de superfície. Alguns APIs como a aspirina são muito macios e deformáveis, e durante a pressão de compressão realocam esses APIs macios na superfície do comprimido especialmente em comprimidos pequenos. É importante o uso de excipientes de baixa pressão que são solúveis em água que podem fluir facilmente com o API com a pressão de compressão a fim de manter a desintegração e tempo posterior de dissolução do comprimido e evitar que as superfícies do comprimido se tornem hidrofóbicas pelo movimento do API. .

BREVE RESUMO DA INVENÇÃO

Uma modalidade da presente invenção refere-se a uma dispersão sólida altamente compactável e sistema de excipiente, incluindo, mas não limitado a, carboidratos co-processados que têm diferentes solubilidades e que formam uma estrutura em camadas da placa micro cristalina, e formulações derivadas. Em uma modalidade, tais formulações são diretamente compressíveis em formas farmacêuticas sólidas, alguns dos quais demonstram organolépticas, desintegração e / ou robustez superiores. Em uma modalidade, a invenção também inclui, mas não está limitada a, formas farmacêuticas sólidas produzidas diretamente pela compressão direta do sistema excipiente de dispersão sólida co-processado. Em uma modalidade, a presente invenção também se refere a dispersões sólidas de carboidratos co-processados que produzem formulações que são diretamente compressíveis em formas farmacêuticas sólidas.

Em uma modalidade, a estrutura de placa micro cristalina da dispersão sólida da presente invenção permite a produção de formas farmacêuticas sólidas tendo densificação uniforme, friabilidade em baixas pressões e / ou relativamente constantes tempos de desintegração lenta em várias durezas.

De acordo com algumas modalidades da invenção, uma dispersão sólida inclui uma mistura de pelo menos dois carboidratos em que um primeiro carboidrato está presente em uma quantidade de cerca de 70% em peso a cerca de 99,5% em peso e um segundo carboidrato está presente em um montante de cerca de 0,5% em peso a cerca de 30% em peso. Em algumas modalidades, os primeiro e / ou segundo carboidratos incluem polióis. Em certas modalidades, pelo

menos dois carboidratos são co-atomizados. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida incluindo uma mistura de ao menos dois carboidratos está incluída em uma formulação farmacêutica.

5 Em algumas modalidades, os carboidratos incluem manitol, maltitol, isomalte e/ou sorbitol. Em algumas modalidades, o primeiro carboidrato inclui manitol e o segundo carboidrato inclui maltitol. Em certas modalidades, manitol e maltitol estão presentes em uma razão de cerca de 88: 12 até cerca de 99,5:0,5. Em algumas modalidades, um sistema excipiente inclui uma dispersão sólida e um desintegrante, como crospovidona.

10 De acordo com algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui pelo menos três carboidratos, em que um primeiro carboidrato está presente em uma quantidade de cerca de 70 % em peso até cerca de 99,5 % em peso, um segundo carboidrato está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 % em peso até cerca de 30 % em peso, e um terceiro carboidrato está presente em uma
15 quantidade de cerca de 0,5 % em peso até cerca de 30 % em peso. Em algumas modalidades, o primeiro, segundo, e/ou terceiro carboidrato inclui polióis. Em algumas modalidades, pelo menos três carboidratos são co-atomizados. Em algumas modalidades pelo menos três carboidratos são granulados em leite fluidizado. Em algumas modalidades, pelo menos três carboidratos são co-
20 granulados. Em algumas modalidades, pelo menos três carboidratos incluem manitol, maltitol, lactitol, glicose, isomalte, e/ou sorbitol. Em certas modalidades, o primeiro carboidrato inclui manitol, o segundo carboidrato inclui maltitol, e o terceiro carboidrato inclui sorbitol. Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica inclui uma dispersão sólida com uma mistura de ao menos três
25 carboidratos. Em certas modalidades, um sistema excipiente inclui uma dispersão sólida e um desintegrante, como crospovidona.

De acordo com algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui um carboidrato revestido ou mistura de carboidrato. Em algumas modalidades, um carboidrato revestido inclui um poliol revestido e/ou um açúcar revestido. Em
30 algumas modalidades, uma mistura de carboidrato revestido inclui uma mistura de poliol revestido e/ou uma mistura de açúcar revestido. Em algumas modalidades, um sistema excipiente inclui uma mistura de poliol revestido. Em certas modalidades, um poliol revestido inclui manitol, tal como manitol atomizado. Em algumas modalidades, um carboidrato revestido ou mistura de carboidrato
35 revestido possui um revestimento incluindo, mas não limitado a um 60:40 copolímero de vinilpirrolidona e acetato de vinila. Em algumas modalidades, um

sistema excipiente inclui uma dispersão sólida e um desintegrante, como crospovidona. Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica inclui um sistema excipiente com um carboidrato revestido ou mistura de carboidrato.

De acordo com algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui uma
5 mistura de ao menos dois carboidratos, e um carboidrato revestido ou mistura de
carboidrato. Em algumas modalidades, os carboidratos incluem polióis. Em
algumas modalidades, pelo menos dois carboidratos são co-atomizados. Em
certas modalidades, pelo menos dois carboidratos são granulados em leite
10 fluidizado. Em certas modalidades, pelo menos dois carboidratos são co-
granulados. Em algumas modalidades, pelo menos dois carboidratos incluem
manitol, isomalte, maltitol, lactitol e/ou sorbitol. Em algumas modalidades, pelo
menos dois carboidratos incluem cerca de 70 % em peso até cerca de 99,5 % em
peso de manitol e cerca de 0,5 % em peso até cerca de 30 % em peso de maltitol.
Em algumas modalidades, o carboidrato revestido inclui um poliol revestido e/ou
15 um açúcar revestido. Em algumas modalidades, a mistura de carboidrato
revestido inclui uma mistura de açúcar revestido e/ou uma mistura de poliol
revestido. Em certas modalidades, o carboidrato revestido possui um
revestimento incluindo, mas não limitado a um 60:40 copolímero de
vinilpirrolidona e acetato de vinila. Em algumas modalidades, um sistema
20 excipiente incluindo uma mistura de ao menos dois carboidratos, e um carboidrato
revestido ou mistura de carboidrato ainda inclui um ativo, um poliol, tal como
manitol atomizado, e/ou um desintegrante tal como crospovidona. Em algumas
modalidades, uma formulação farmacêutica inclui um sistema excipiente incluindo
uma mistura de ao menos dois carboidratos, e carboidrato revestido ou mistura de
25 carboidrato. Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica inclui cerca
de 25 % em peso até cerca de 99 % em peso de um sistema excipiente.

De acordo com algumas modalidades, um sistema excipiente inclui, mas
não está limitado a uma mistura de ao menos três carboidratos e um poliol
revestido ou mistura de poliol revestido. Em algumas modalidades, pelo menos
30 três carboidratos incluem polióis. Em algumas modalidades, a mistura de ao
menos três carboidratos is co-atomizados ou co-granulados. Em certas
modalidades, a mistura de ao menos três carboidratos inclui manitol, maltitol,
isomalte, e/ou sorbitol. Em certas modalidades, pelo menos três carboidratos
incluem cerca de 70 % em peso até cerca de 99,5 % em peso de manitol cerca de
35 0,5 % em peso até cerca de 30 % em peso de maltitol, e cerca de 0,5 % em peso
até cerca de 30 % em peso de sorbitol. Em algumas modalidades, o poliol

revestido possui um revestimento incluindo, mas não limitado a um 60:40 copolímero de vinilpirrolidona e acetato de vinila. Em algumas modalidades, um sistema excipiente incluindo uma dispersão sólida de ao menos três carboidratos e um poliol revestido ou mistura de poliol revestido, ainda inclui um ativo, um poliol tal como manitol atomizado e/ou um desintegrante tal como crospovidona.

Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica inclui um sistema excipiente incluindo uma dispersão sólida de ao menos três carboidratos, e um carboidrato revestido ou mistura de carboidrato. Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica ainda inclui um ativo e/ou um desintegrante tal como crospovidona. Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica ainda inclui cerca de 25% em peso até cerca de 99% em peso de um sistema excipiente.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

O resumo exposto acima, bem como a seguinte descrição detalhada da invenção será melhor compreendido quando lido em conjunto com os desenhos anexos. Com a finalidade de ilustrar a invenção, são mostrados nos desenhos as modalidades preferidas). Deve ser entendido, no entanto, que a invenção não se limita aos precisos instrumentos e arranjos mostrados. Nos desenhos:

A Figura 1 é um diagrama de fluxo que descreve um processo para atomização co-pulverizada em leito fluidizado.

A Figura 2 é um SEM (ampliação 2000x) de dispersão sólida A após co-atomização.

A Figura 3 é uma micrografia eletrônica de varredura (MEV) (ampliação 2000x) de uma seção transversal quebrada de Dispersão Sólida A após compactação em um comprimido.

A Figura 4 é um gráfico que descreve a dureza como uma função da força de compressão para a Dispersão sólida A comprimida.

A Figura 5 é um gráfico que descreve a friabilidade em função da dureza para Dispersão sólida A comprimida.

A Figura 6, compreendendo Figuras 6A -6K, é um conjunto de SEMs de diferentes composições de manitol após serem secas em atomizador.

A Figura 6A é um SEM (ampliação 100x) de manitol atomizado em Mannogem® EZ EP produzido por SPI Pharma, Inc.

A Figura 6B representa a Figura 6A em ampliação de 1000x.

A Figura 6C representa a Figura 6A em ampliação de 2000x.

A Figura 6D é um SEM (ampliação 100x) de manitol atomizado em

Mannogem®-EZ USP produzido por SPI Pharma, Inc.

A Figura 6E representa a Figura 6D em ampliação de 1000x.

A Figura 6F representa a Figura 6D em ampliação de 2000x.

5 A Figura 6G é um SEM (ampliação 100x) de manitol atomizado HS produzido por SPI Pharma, Inc.

A Figura 6H representa a Figura 6G em ampliação de 1000x.

A Figura 6I representa a Figura 6G em ampliação de 2000x.

A Figura 6J é um SEM (ampliação 1000x) de manitol atomizado Parteck® M 200 EP produzido por Merck KGaA.

10 A Figura 6K representa a Figura 6J em ampliação de 2000x.

A Figura 7, compreendendo as Figuras 7A-7C, é um conjunto de SEMs da Dispersão sólida A após co-atomização.

A Figura 7A é um SEM (ampliação 100x) da Dispersão sólida A.

A Figura 7B representa a Figura 7A em ampliação de 1000x.

15 A Figura 7C representa a Figura 7A em ampliação de 2000x.

A Figura 8 é um gráfico mostrando a dureza como uma função da força de compressão para comparação da Dispersão sólida A comprimida com outros excipientes.

20 A Figura 9 é um gráfico mostrando a desintegração como uma função da força de compressão para comparação da Dispersão sólida A comprimida com outros excipientes.

A Figura 10 é um desenho de uma modalidade da estrutura de placa cristalina da dispersão sólida.

25 A Figura 11 é um gráfico mostrando resistência à tração radial como uma função de % de porosidade para Dispersão sólida A comprimida.

A Figura 12 é um gráfico mostrando a dureza como uma função de % de porosidade para Dispersão sólida A comprimida.

A Figura 13 é um gráfico mostrando % friabilidade como uma função de % de porosidade para Dispersão sólida A comprimida.

30 A Figura 14 é um gráfico mostrando a dureza como uma função da força de compressão para comparação da Dispersão sólida A comprimida e formulações de Fast Flo® lactose (Wisconsin Dairies).

35 A Figura 15 é um gráfico mostrando friabilidade como uma função da força de compressão para comparação da Dispersão sólida A comprimida e Formulações Fast Flo® lactose (Wisconsin Dairies).

A Figura 16 é um gráfico mostrando a desintegração e friabilidade como

uma função de dureza em comprimidos de Sistema Excipiente A.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A seguinte descrição detalhada é exemplar e explicativa e se destina a fornecer mais explicações sobre a invenção descrita no presente documento.

5 Outras vantagens, e características inovadoras e serão facilmente perceptíveis para aqueles versados na técnica da seguinte descrição detalhada da invenção.

Em uma modalidade, o objetivo da presente invenção foi superar as desvantagens dos sistemas excipientes e excipiente existentes e fornecer sistemas excipientes que aumentam a compactabilidade e durabilidade do comprimido a forças de compressão mais baixas, melhorar a dureza do comprimido, estabilidade, diminuir tempo de desintegração e/ou melhorar organolépticos. O benefício de tornar o tempo de desintegração independente da força de compressão no Sistema Excipiente permite ter maior robustez no processo para produção de um comprimido.

15 Em uma modalidade, foi surpreendentemente descoberto que as dispersões sólidas co-processadas, sistemas excipientes e formulações da presente invenção são altamente compactáveis e quando comprimido em formas farmacêuticas sólidas demonstram densificação uniforme, baixa friabilidade em baixas pressões, e/ou tempos de desintegração relativamente constantes em várias durezas. Em uma modalidade, as formas farmacêuticas sólidas da presente invenção demonstram organolépticas superiores, rápida desintegração, e/ou boa robustez do comprimido em aplicações de comprimidos de dispersão oral ou mastigáveis.

25 Em uma modalidade, a presente invenção se refere a sistemas excipientes e dispersões sólidas de alta compactabilidade e durável compressão direta compreendendo carboidratos co-processados, em que alguns possuem diferentes solubilidades, e forma uma estrutura de placa cristalina, e formulações produzidas a partir do mesmo, cujas formulações são diretamente compressíveis em formas farmacêuticas sólidas, em que algumas demonstram organolépticas superiores, rápida desintegração, e/ou boa robustez. Em uma modalidade, a presente invenção se relaciona com sistemas excipientes e dispersões sólidas de alta compactabilidade e durável compressão direta compreendendo carboidratos co-processados, em que alguns possuem diferentes concentrações de carboidratos, e formam uma estrutura de placa cristalina. Em uma modalidade, a presente invenção também inclui, mas não está limitada as formas farmacêuticas sólidas produzidas por compressão direta da dispersão sólida e/ou sistema excipiente co-

processados.

Em uma modalidade, a presente invenção também se relaciona com dispersões sólidas de carboidratos co-processados que formam partículas possuindo a estrutura de placa cristalina, e que produzem formulações que são diretamente compactáveis em formas farmacêuticas sólidas.

Em uma modalidade, a estrutura de placa cristalina dos carboidratos co-processados das dispersões sólidas da presente invenção permitem a produção de formas farmacêuticas sólidas com densificação uniforme, baixa friabilidade em baixas pressões, e/ou tempos de desintegração relativamente constantes em várias durezas.

Em algumas modalidades, formas farmacêuticas sólidas da presente invenção apresentam uma ou mais funcionalidades superiores como compactabilidade, características organolépticas, tempo de desintegração, e uma diminuição da sensibilidade a pressões de compactação; um aumento na pressão de compactação pode resultar em uma diminuição favorável na friabilidade e um aumento surpreendentemente baixo no tempo de desintegração. Em algumas modalidades, um sistema excipiente da presente invenção é independente de pH. Em algumas modalidades, um sistema excipiente da presente invenção é dispersível em água.

Tempos de desintegração relacionados com sistemas excipientes, formulações farmacêuticas e formas farmacêuticas sólidas da presente invenção podem ser medidos de acordo com USP 32, Capítulo 701. A friabilidade relacionada com sistemas excipientes, formulações farmacêuticas e formas farmacêuticas sólidas da presente invenção pode ser medida de acordo com USP 32, Capítulo 1216. A força de quebra do comprimido relacionada com sistemas excipientes, formulações farmacêuticas e formas farmacêuticas sólidas da presente invenção pode ser medida de acordo com USP 32, Capítulo 1217. Tempo de desintegração oral pode ser medido como considerado o tempo de duração para 1 comprimido de desintegração se desintegrar na cavidade oral de um membro do painel, medidos a partir do momento da colocação do comprimido até o momento da percepção de completa desintegração, conforme determinado pelo membro do painel. Um conjunto de observações de 10 membros ($n = 10$) será usado para calcular a média e um desvio padrão do tempo de desintegração oral.

A presente invenção é descrita neste documento utilizando várias definições, conforme descritas abaixo e em todo o documento.

DEFINIÇÕES

O termo "cerca de" será compreendido por pessoas versadas na técnica e variarão até certo ponto no contexto em que ele é usado. Se existirem usos do termo que não são claros para pessoas versadas na técnica, dado o contexto em
5 que é utilizado, "cerca de" significará até mais ou menos 10% do valor em particular.

A frase "dissolve ou desintegra completamente" usado no contexto da presente invenção, significa que a forma farmacêutica sólida se dissolve ou desintegra à medida que o paciente acredita que a forma farmacêutica sólida está
10 completamente dissolvida ou desintegrada. Ou seja, o paciente já não pode detectar todas as protuberâncias significativas ou partículas grandes da forma farmacêutica sólida original. Em vez disso, no momento em que a dosagem sólida foi dissolvida ou desintegrada completamente na cavidade bucal do paciente, a forma farmacêutica sólida de preferência tem um paladar cremoso e agradável
15 que é propício para engolir.

Os termos "forma farmacêutica sólida", "comprimido" e "preparação sólida" são usados como sinônimos no contexto da presente invenção. Estes termos devem ser interpretados de forma a incluir uma composição de pó compactado ou comprimido obtidos por compressão ou formando de outra maneira a composição
20 para formar um sólido tendo uma forma definida.

O termo "diretamente compressível" significa que a composição pode ser compactada em uma forma de comprimido em máquinas de comprimido padrão (incluindo, mas não limitado a, máquinas de comprimido de alta velocidade) usando (ou seja, sem quaisquer superfícies revestidas ou forma especialmente
25 modelada) puncionadeiras e moldes padrão, sem qualquer quantidade significativa da composição aderindo nas puncionadeiras ou moldes.

O termo "cavidade oral" deve ser interpretado de forma a incluir, mas não deve ser limitado à cavidade bucal.

O termo "carboidrato co-processado" significa o processamento de ao menos dois carboidratos juntos para produzir um único produto. Por exemplo, manitol e sorbitol podem ser co-atomizados preparando inicialmente uma única
30 solução de manitol e sorbitol.

Outro exemplo inclui a co-granulação de manitol e sorbitol.

O termo "estrutura de placa cristalina" significa camadas de depósitos cristalinos e/ou eutéticos amorfos, preferencialmente placas planas e mais preferencialmente placas planas laminares. Camadas de microplaca possuem
35

uma espessura da menos de 5 microns, preferencialmente menos do que 3 microns e mais preferencialmente menos do que 1 micron. Placas micro cristalinas são principalmente feitas de 0% de um núcleo cristalino, preferencialmente 10% de um núcleo cristalino, e mais preferencialmente 99,5% de um núcleo cristalino e 100% de uma mistura eutética preferencialmente maior do que 90% de uma mistura eutética e mais preferencialmente maior do que 0,5% de uma mistura eutética.

O termo "dispersão sólida" significa um produto sólido que consiste em uma fase contínua (o dispersante), e uma fase dispersível, na qual a dispersão sólida inclui componentes miscíveis de diferentes solubilidades e /ou concentrações. A fase dispersa pode ser também uma fase contínua se o dispersante é um eutético totalmente molecularmente miscível com o dispersante, um eutético miscível parcialmente descontínuo, ou uma mistura de cristalina estruturado, ou componentes amorfos incorporados em uma estrutura fundida em que o ponto de fusão da dispersão sólida não baixou mais do que 5°C do ponto de fusão do dispersante e o aquecimento da dispersão sólida de fusão não é reduzido em mais do que 40 J/g do calor de fusão do o dispersante.

O termo "dispersão sólida em camadas" significa uma dispersão sólida estruturada em camadas. E primeira e mais importante camada é cristalina ou primeira camada firme ou núcleo. Esta camada se desenvolve primeiro com base nas condições de saturação ou é adicionada como uma partícula em suspensão, seguido por uma cristalização ou co-cristalização do dispersante com a próxima fase dispersa mais insolúvel. Isto pode ser seguido por uma terceira ou quarta camada ou mais componentes dispersos de co-cristalização, portanto, contendo o material de núcleo e componente disperso anterior(s).

O termo "formulação" deve ser compreendido de forma a incluir uma dispersão sólida e/ou sistema excipiente mais um princípio ativo, lubrificante, opcionalmente um desintegrante, opcionalmente um antiaderente, opcionalmente um edulcorante, opcionalmente um sabor, opcionalmente uma cor, e opcionalmente outros excipientes.

Foi descoberto que os processos existentes, produtos, ou sistemas dirigidos para rápida desintegração ou dissolução na boca possuem limitações em certos aspectos. c Especificamente, até agora tem sido difícil produzir um comprimido em baixa força de compressão que é robusto (por exemplo, baixa friabilidade, baixas forças de ejeção, dureza suficiente) suficiente para ser processado em máquinas de comprimidos de alta velocidade, especialmente em

baixas pressões de compressão, e enviados em embalagens de baixo custo e ao mesmo tempo retém propriedades de rápida dissolução e desintegração. Isto é especialmente evidente quando se produz um comprimido com altas doses de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) ou ao produzir um comprimido com APIs revestidos com diferentes polímeros, ceras, e coisas do gênero para mascar o sabor, finalidades de proteção de API, liberação sustentada, e/ou liberação controlada.

Em uma modalidade, uma vantagem das dispersões sólidas, sistemas excipientes e formulações da presente invenção é que eles podem ser formados em comprimidos que alta qualidade em máquinas de comprimido padrão (incluindo máquinas de comprimido de alta velocidade tais como aquelas produzidas por Killian ou Korsh, capazes de produzir pelo menos 75,000 comprimidos por hora) usando moldes e puncionadeiras padrão. As puncionadoras e moldes "padrão" referidos acima são muito menos dispendiosas para produzir e manter os moldes e puncionadeiras revestidos (por exemplo, revestido com teflon) usados para produzir formulações em forma de comprimido que são pegajosas ou difíceis de compactar.

Em uma modalidade, a presente invenção supera essas limitações produzindo dispersões sólidas de carboidratos co-processados com diferentes solubilidades. Em uma modalidade, a presente invenção supera essas limitações produzindo dispersões sólidas de carboidratos co-processados com diferentes concentrações. Em uma modalidade, a presente invenção supera essas limitações produzindo dispersões sólidas de carboidratos co-processados com uma estrutura de placa cristalina. Em uma modalidade, a presente invenção supera essas limitações produzindo dispersões sólidas de carboidratos co-processados com diferentes solubilidades, e com uma estrutura de placa cristalina. Em uma modalidade, a presente invenção supera essas limitações produzindo dispersões sólidas de carboidratos co-processados com diferentes concentrações, e com uma estrutura de placa cristalina. Em uma modalidade, a dispersão sólida da presente invenção formada a partir do co-processamento de dois ou mais carboidratos é caracterizada por um único pico de uma medição de DSC (Varredura diferencial de calorimetria).

Em uma modalidade, a estrutura de placa cristalina da dispersão sólida permite a produção de formas farmacêuticas sólidas com densificação uniforme, baixa friabilidade em baixas pressões de compressão, e/ou tempos de desintegração relativamente constantes em várias durezas. Em uma modalidade,

a dispersão sólida da presente invenção em última análise, produz uma formulação que é compactável em um comprimido. Este comprimido é robusto o suficiente para suportar o estresse de lidar durante o acondicionamento de produção e transporte, sem processamento especial ou manuseio, enquanto
5 mantém propriedades de rápida desintegração ou dissolução e /ou organolépticas superiores como sensação cremosa e macia na boca, sem qualquer sensação granulosa na cavidade oral. Ainda em uma modalidade, a presente invenção permite a produção de comprimidos robustos sem rachar o revestimento de API's, onde a integridade do revestimento é fundamental para o gosto e/ou
10 funcionalidade entérica de liberação controlada.

Mistura de carboidrato

Carboidratos úteis na presente invenção incluem, mas não estão limitados a polióis e açúcares. Adequados polióis podem incluir, mas não estão limitados a fórmula geral $\text{CH}_2\text{OH}-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, onde n é 2 a 6, e preferencialmente 3 a 6,
15 e seus anidridos diméricos. Em algumas modalidades, os polióis incluem, mas não estão limitados a sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, lactitol, isomalte, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, açúcares incluem, mas não estão limitados a lactose, frutose, dextrose, sacarose, maltose, e misturas dos
20 mesmos. Em algumas modalidades, adequados açúcares incluem, mas não estão limitados a xilose, fundidos sobre maltose e xilose fundida sobre sacarose. Em algumas modalidades, a dispersão sólida não inclui xilitol.

Componentes

A porção de manitol da dispersão sólida ou sistema excipiente podem ser de qualquer fonte, tal como pó MANNOGEM™ (SPI Pharma, Inc., Wilmington, DE). Outras fontes de manitol em pó incluem GETEC Manitol em pó (BRASIL), e
25 PEARLITOL™ (Roquette, FRANCE).

A porção de maltitol de um sistema excipiente podem ser de qualquer fonte, tal como MR20 Amalty (Towa Chemical Industry Co., Ltd., Tóquio, JAPÃO), Matlisorb® (Roquette, França) ou Maltidex™ (Cargill, Inc.)

30 A porção de sorbitol da dispersão sólida ou sistema excipiente podem ser de qualquer fonte, tal como Neosorb® (Roquette, FRANCE) ou Sorbidex™ (Cargill, Inc.).

Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui um primeiro carboidrato e um segundo carboidrato. Em algumas modalidades, o primeiro
35 carboidrato inclui um poliol. Em algumas modalidades, o segundo carboidrato inclui um poliol. Em algumas modalidades, o primeiro carboidrato inclui um

açúcar. Em algumas modalidades, o segundo carboidrato inclui um açúcar. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida da presente invenção inclui cerca de 80% em peso até cerca de 99,5% em peso do primeiro carboidrato e cerca de 0,5% em peso até cerca de 20% em peso do segundo carboidrato. Em algumas

5 modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 80% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 80,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 81% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 81,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 82% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 82,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 83% em peso do primeiro carboidrato; cerca de

10 83,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 84% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 84,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 85% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 85,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 86% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 86,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 87% em peso do primeiro carboidrato; cerca de

15 87,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 88% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 88,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 89% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 89,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 90% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 90,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 91% em peso do primeiro carboidrato; cerca de

20 91,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 92% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 92,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 93% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 93,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 94% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 94,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 95% em peso do primeiro carboidrato; cerca de

25 95,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 96% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 96,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 97% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 97,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 98,5% em peso do primeiro carboidrato; cerca de 99 % em peso do primeiro carboidrato; ou cerca de 99,5% em peso do primeiro carboidrato. Em

30 algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 0,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 1% em peso do segundo carboidrato; cerca de 1,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 2% em peso do segundo carboidrato; cerca de 2,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 3% em peso do segundo carboidrato; cerca de 3,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de

35 4% em peso do segundo carboidrato; cerca de 4,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de

5,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 6% em peso do segundo carboidrato; cerca de 6,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 7% em peso do segundo carboidrato; cerca de 7,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 8% em peso do segundo carboidrato; cerca de 8,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 9% em peso do segundo carboidrato; cerca de 9,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 10% em peso do segundo carboidrato; cerca de 10,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 11% em peso do segundo carboidrato; cerca de 11,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 12% em peso do segundo carboidrato; cerca de 12,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 13% em peso do segundo carboidrato; cerca de 13,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 14% em peso do segundo carboidrato; cerca de 14,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 15% em peso do segundo carboidrato; cerca de 15,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 16% em peso do segundo carboidrato; cerca de 16,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 17% em peso do segundo carboidrato; cerca de 17,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 18,5% em peso do segundo carboidrato; cerca de 19% em peso do segundo carboidrato; cerca de 19,5% em peso do segundo carboidrato; ou cerca de 20% em peso do segundo carboidrato.

Em algumas modalidades, a razão do primeiro carboidrato: segundo carboidrato podem variar de cerca de 99:1 até cerca de 70:30. Em algumas modalidades, a razão do primeiro carboidrato: segundo carboidrato podem variar de cerca de 99:1 até cerca de 80:20; cerca de 99:1 até cerca de 85:15; cerca de 99:1 até cerca de 86:14; cerca de 99:1 até cerca de 87:13; cerca de 99:1 até cerca de 88:12; cerca de 99:1 até cerca de 89:11 ; cerca de 99:1 até cerca de 90:10; cerca de 99:1 até cerca de 91:9. Em algumas modalidades, a razão do primeiro carboidrato para o segundo carboidrato é de cerca de 80:20; cerca de 85:15; cerca de 87:13; cerca de 88:12; cerca de 89:11; cerca de 90:10, cerca de 91:9; cerca de 92:8; cerca de 93:7; cerca de 96:4; cerca de 97:3; cerca de 98:2; ou cerca de 99:1.

Em algumas modalidades, uma dispersão sólida da presente invenção inclui cerca de 70% em peso até cerca de 99,5% em peso de manitol e cerca de 0,5% em peso até cerca de 30% em peso de maltitol. Em algumas modalidades, um sistema excipiente inclui cerca de 70% em peso de manitol; cerca de 70,5% em peso; cerca de 71% em peso; cerca de 71,5% em peso; cerca de 72% em peso; cerca de 72,5% em peso; cerca de 73% em peso; cerca de 73,5% em peso; cerca de 74% em peso; cerca de 74,5% em peso; cerca de 75% em peso; cerca

de 75,5% em peso; cerca de 76% em peso; cerca de 76,5% em peso; cerca de 77% em peso; cerca de 77,5% em peso; cerca de 78% em peso; cerca de 78,5% em peso; cerca de 79% em peso; cerca de 79,5% em peso; cerca de 80% em peso de manitol; cerca de 80,5% em peso de manitol; cerca de 81% em peso de manitol; cerca de 81,5% em peso de manitol; cerca de 82% em peso de manitol; cerca de 82,5% em peso de manitol; cerca de 83% em peso de manitol; cerca de 83,5% em peso de manitol; cerca de 84% em peso de manitol; cerca de 84,5% em peso de manitol; cerca de 85% em peso de manitol; cerca de 85,5% em peso de manitol; cerca de 86% em peso de manitol; cerca de 86,5% em peso de manitol; cerca de 87% em peso de manitol; cerca de 87,5% em peso de manitol; cerca de 88% em peso de manitol; cerca de 88,5% em peso de manitol; cerca de 89% em peso de manitol; cerca de 89,5% em peso de manitol; cerca de 90% em peso de manitol; cerca de 90,5% em peso de manitol; cerca de 91% em peso de manitol; cerca de 91,5% em peso de manitol; cerca de 92 % em peso de manitol; cerca de 92,5% em peso de manitol; cerca de 93% em peso de manitol; cerca de 93,5% em peso de manitol; cerca de 94% em peso de manitol; cerca de 94,5% em peso de manitol; cerca de 95% em peso de manitol; cerca de 95,5% em peso de manitol; cerca de 96% em peso de manitol; cerca de 96,5% em peso de manitol; cerca de 97% em peso de manitol; cerca de 97,5% em peso de manitol; cerca de 98,5% em peso de manitol; cerca de 99% em peso de manitol; ou cerca de 99,5% em peso de manitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 0,5% em peso de maltitol; cerca de 1% em peso de maltitol; cerca de 1,5% em peso de maltitol; cerca de 2% em peso de maltitol; cerca de 2,5% em peso de maltitol; cerca de 3% em peso de maltitol; cerca de 3,5% em peso de maltitol; cerca de 4% em peso de maltitol; cerca de 4,5% em peso de maltitol; cerca de 5% em peso de maltitol; cerca de 5,5% em peso de maltitol; cerca de 6% em peso de maltitol; cerca de 6,5% em peso de maltitol; cerca de 7% em peso de maltitol; cerca de 7,5% em peso de maltitol; cerca de 8% em peso de maltitol; cerca de 8,5% em peso de maltitol; cerca de 9% em peso de maltitol; cerca de 9,5% em peso de maltitol; cerca de 10% em peso de maltitol; cerca de 10,5% em peso de maltitol; cerca de 11% em peso de maltitol; cerca de 11,5% em peso de maltitol; cerca de 12% em peso de maltitol; cerca de 12,5% em peso de maltitol; cerca de 13% em peso de maltitol; cerca de 13,5% em peso de maltitol; cerca de 14% em peso de maltitol; cerca de 14,5% em peso de maltitol; cerca de 15% em peso de maltitol; cerca de 15,5% em peso de maltitol; cerca de 16% em peso de maltitol; cerca de 16,5% em peso de maltitol; cerca de 17% em peso de maltitol;

cerca de 17,5% em peso de maltitol; cerca de 18,5% em peso de maltitol; cerca de 19% em peso de maltitol; cerca de 19,5% em peso de maltitol; cerca de 20% em peso de maltitol; cerca de 20,5% em peso; cerca de 21% em peso; cerca de 21,5% em peso; cerca de 22% em peso; cerca de 22,5% em peso; cerca de 23% em peso; cerca de 23,5% em peso; cerca de 24% em peso; cerca de 24,5% em peso; cerca de 25% em peso; cerca de 25,5% em peso, cerca de 26% em peso; cerca de 26% em peso; cerca de 26,5% em peso; cerca de 27% em peso; cerca de 27,5% em peso; cerca de 28% em peso; cerca de 28,5% em peso; cerca de 29% em peso; cerca de 29,5% em peso; ou cerca de 30% em peso.

10 Em algumas modalidades, a razão de manitol:maltitol pode variar de cerca de 99:1 até cerca de 70:30. Em algumas modalidades, a razão de manitol:maltitol podem variar de cerca de 99:1 até cerca de 80:20; cerca de 99:1 até cerca de 85:15; cerca de 99:1 até cerca de 86:14; cerca de 99:1 até cerca de 87:13; cerca de 99:1 até cerca de 88:12; cerca de 99:1 até cerca de 89:11; cerca de 99:1 até
15 cerca de 90:10; cerca de 99:1 até cerca de 91:9. Em algumas modalidades, a razão de manitol para maltitol é de cerca de 80:20; cerca de 85:15; cerca de 87:13; cerca de 88:12; cerca de 89:11 ; cerca de 90:10, cerca de 91:9; cerca de 92:8; cerca de 93:7; cerca de 96:4; cerca de 97:3; cerca de 98:2; ou cerca de 99:1.

20 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida da presente invenção inclui cerca de 80% em peso até cerca de 99,5% em peso de manitol e cerca de 0,5% em peso até cerca de 20% em peso de isomalte. Em algumas modalidades, um sistema excipiente inclui cerca de 80% em peso de manitol; cerca de 80,5% em peso de manitol; cerca de 81% em peso de manitol; cerca de 81,5% em peso
25 de manitol; cerca de 82% em peso de manitol; cerca de 82,5% em peso de manitol; cerca de 83% em peso de manitol; cerca de 83,5% em peso de manitol; cerca de 84% em peso de manitol; cerca de 84,5% em peso de manitol; cerca de 85% em peso de manitol; cerca de 85,5% em peso de manitol; cerca de 86% em peso de manitol; cerca de 86,5% em peso de manitol; cerca de 87% em peso de
30 manitol; cerca de 87,5% em peso de manitol; cerca de 88% em peso de manitol; cerca de 88,5% em peso de manitol; cerca de 89% em peso de manitol; cerca de 89,5% em peso de manitol; cerca de 90% em peso de manitol; cerca de 90,5% em peso de manitol; cerca de 91% em peso de manitol; cerca de 91,5% em peso de manitol; cerca de 92% em peso de manitol; cerca de 92,5% em peso de
35 manitol; cerca de 93% em peso de manitol; cerca de 93,5% em peso de manitol; cerca de 94% em peso de manitol; cerca de 94,5% em peso de manitol; cerca de

95% em peso de manitol; cerca de 95,5% em peso de manitol; cerca de 96% em peso de manitol; cerca de 96,5% em peso de manitol; cerca de 97% em peso de manitol; cerca de 97,5% em peso de manitol; cerca de 98,5% em peso de manitol; cerca de 99% em peso de manitol; ou cerca de 99,5% em peso de manitol. Em algumas modalidades, um sistema excipiente inclui cerca de 0,5 % em peso de isomalte; cerca de 1 % em peso de isomalte; cerca de 1,5 % em peso de isomalte; cerca de 2 % em peso de isomalte; cerca de 2,5 % em peso de isomalte; cerca de 3 % em peso de isomalte; cerca de 3,5 % em peso de isomalte; cerca de 4 % em peso de isomalte; cerca de 4,5 % em peso de isomalte; cerca de 5 % em peso de isomalte; cerca de 5,5 % em peso de isomalte; cerca de 6 % em peso de isomalte; cerca de 6,5 % em peso de isomalte; cerca de 7 % em peso de isomalte; cerca de 7,5 % em peso de isomalte; cerca de 8 % em peso de isomalte; cerca de 8,5 % em peso de isomalte; cerca de 9 % em peso de isomalte; cerca de 9,5 % em peso de isomalte; cerca de 10 % em peso de isomalte; cerca de 10,5 % em peso de isomalte; cerca de 11 % em peso de isomalte; cerca de 11,5 % em peso de isomalte; cerca de 12 % em peso de isomalte; cerca de 12,5 % em peso de isomalte; cerca de 13 % em peso de isomalte; cerca de 13,5 % em peso de isomalte; cerca de 14 % em peso de isomalte; cerca de 14,5 % em peso de isomalte; cerca de 15 % em peso de isomalte; cerca de 15,5 % em peso de isomalte; cerca de 16 % em peso de isomalte; cerca de 16,5 % em peso de isomalte; cerca de 17 % em peso de isomalte; cerca de 17,5 % em peso de isomalte; cerca de 18,5 % em peso de isomalte; cerca de 19 % em peso de isomalte; cerca de 19,5 % em peso de isomalte; ou cerca de 20 % em peso de isomalte.

Em algumas modalidades, a razão de manitol para isomalte podem variar de cerca de 99:1 até cerca de 70:30. Em algumas modalidades, a razão de manitol para isomalte podem variar de cerca de 99:1 até cerca de 80:20; cerca de 99:1 até cerca de 85:15; cerca de 99:1 até cerca de 86:14; cerca de 99:1 até cerca de 87:13; cerca de 99:1 até cerca de 88:12; cerca de 99:1 até cerca de 89:11; cerca de 99:1 até cerca de 90:10; cerca de 99:1 até cerca de 91:9. Em algumas modalidades, a razão de manitol para isomalte é de cerca de 80:20; cerca de 85:15; cerca de 87:13; cerca de 88:12; cerca de 89:11 ; cerca de 90:10, cerca de 91:9; cerca de 92:8; cerca de 93:7; cerca de 96:4; cerca de 97:3; cerca de 98:2; ou cerca de 99:1.

Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui um primeiro

carboidrato, um segundo carboidrato, e um terceiro carboidrato. Em algumas modalidades, o primeiro carboidrato inclui um poliol. Em algumas modalidades, o segundo carboidrato inclui um poliol. Em algumas modalidades, o terceiro carboidrato inclui um poliol. Em algumas modalidades, o primeiro carboidrato inclui um açúcar. Em algumas modalidades, o segundo carboidrato inclui um açúcar. Em algumas modalidades, o terceiro carboidrato inclui um açúcar. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 80 % em peso até cerca de 99,5 % em peso do primeiro carboidrato, cerca de 0,5 % em peso até cerca de 20 % em peso do segundo carboidrato, e cerca de 0,5 % em peso até cerca de 20 % em peso do terceiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 80 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 80,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 81 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 81,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 82 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 82,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 83 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 83,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 84 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 84,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 85 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 85,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 86 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 86,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 87 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 87,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 88 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 88,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 89 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 89,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 90 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 90,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 91 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 91,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 92 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 92,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 93 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 93,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 94 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 94,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 95 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 95,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 96 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 96,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 97 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 97,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 98,5 % em peso do primeiro carboidrato; cerca de 99 % em peso do primeiro carboidrato; ou cerca de 99,5 % em peso do primeiro carboidrato.

Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 94 %

em peso do primeiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 94,5 % em peso do primeiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 95 % em peso do primeiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 95,5 % em peso do primeiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 96 % em peso do primeiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 96,5 % em peso do primeiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 97 % em peso do primeiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 97,5 % em peso do primeiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 98 % em peso do primeiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 98,5 % em peso do primeiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 99 % em peso do primeiro carboidrato. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 99,5 % em peso do primeiro carboidrato.

Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 0,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 1 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 1,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 1,7 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 2 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 2,3 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 2,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 3 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 3,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 4 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 4,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 5,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 6 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 6,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 7 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 7,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 8 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 8,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 9 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 9,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 10 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 10,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 11 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 11,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 12 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 12,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 13 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 13,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 14 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 14,5 % em peso do segundo

carboidrato; cerca de 15 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 15,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 16 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 16,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 17 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 17,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 18,5 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 19 % em peso do segundo carboidrato; cerca de 19,5 % em peso do segundo carboidrato; ou cerca de 20 % em peso do segundo carboidrato. Em algumas modalidades, um sistema excipiente inclui cerca de 0,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 1 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 1,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 1,7 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 2 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 2,3 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 2,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 3 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 3,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 4 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 4,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 5,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 6 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 6,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 7 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 7,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 8 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 8,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 9 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 9,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 10 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 10,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 11 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 11,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 12 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 12,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 13 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 13,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 14 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 14,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 15 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 15,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 16 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 16,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 17 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 17,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 18,5 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 19 % em peso do terceiro carboidrato; cerca de 19,5 % em peso do terceiro carboidrato; ou cerca de 20 % em peso do terceiro carboidrato.

Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 80 % em peso até cerca de 99,5 % em peso de manitol, cerca de 0,5 % em peso até cerca de 20 % em peso de maltitol, e cerca de 0,5 % em peso até cerca de 20 % em

peso de sorbitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 80 % em peso de manitol; cerca de 80,5 % em peso de manitol; cerca de 81 % em peso de manitol; cerca de 81,5 % em peso de manitol; cerca de 82 % em peso de manitol; cerca de 82,5 % em peso de manitol; cerca de 83 % em peso de manitol; cerca de 83,5 % em peso de manitol; cerca de 84 % em peso de manitol; cerca de 84,5 % em peso de manitol; cerca de 85 % em peso de manitol; cerca de 85,5 % em peso de manitol; cerca de 86 % em peso de manitol; cerca de 86,5 % em peso de manitol; cerca de 87 % em peso de manitol; cerca de 87,5 % em peso de manitol; cerca de 88 % em peso de manitol; cerca de 88,5 % em peso de manitol; cerca de 89 % em peso de manitol; cerca de 89,5 % em peso de manitol; cerca de 90 % em peso de manitol; cerca de 90,5 % em peso de manitol; cerca de 91 % em peso de manitol; cerca de 91,5 % em peso de manitol; cerca de 92 % em peso de manitol; cerca de 92,5 % em peso de manitol; cerca de 93 % em peso de manitol; cerca de 93,5 % em peso de manitol; cerca de 94 % em peso de manitol; cerca de 94,5 % em peso de manitol; cerca de 95 % em peso de manitol; cerca de 95,5 % em peso de manitol; cerca de 96 % em peso de manitol; cerca de 96,5 % em peso de manitol; cerca de 97 % em peso de manitol; cerca de 97,5 % em peso de manitol; cerca de 98,5 % em peso de manitol; cerca de 99 % em peso de manitol; ou cerca de 99,5 % em peso de manitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 0,5 % em peso de maltitol; cerca de 1 % em peso de maltitol; cerca de 1,5 % em peso de maltitol; cerca de 1,7 % em peso de maltitol; cerca de 2 % em peso de maltitol; cerca de 2,5 % em peso de maltitol; cerca de 3 % em peso de maltitol; cerca de 3,5 % em peso de maltitol; cerca de 4 % em peso de maltitol; cerca de 4,5 % em peso de maltitol; cerca de 5 % em peso de maltitol; cerca de 5,5 % em peso de maltitol; cerca de 6 % em peso de maltitol; cerca de 6,5 % em peso de maltitol; cerca de 7 % em peso de maltitol; cerca de 7,5 % em peso de maltitol; cerca de 8 % em peso de maltitol; cerca de 8,5 % em peso de maltitol; cerca de 9 % em peso de maltitol; cerca de 9,5 % em peso de maltitol; cerca de 10 % em peso de maltitol; cerca de 10,5 % em peso de maltitol; cerca de 11 % em peso de maltitol; cerca de 11,5 % em peso de maltitol; cerca de 12 % em peso de maltitol; cerca de 12,5 % em peso de maltitol; cerca de 13 % em peso de maltitol; cerca de 13,5 % em peso de maltitol; cerca de 14 % em peso de maltitol; cerca de 14,5 % em peso de maltitol; cerca de 15 % em peso de maltitol; cerca de 15,5 % em peso de maltitol; cerca de 16 % em peso de maltitol; cerca de 16,5 % em peso de maltitol; cerca de 17 % em peso de maltitol; cerca de 17,5 % em peso de maltitol; cerca de 18,5 % em peso de maltitol; cerca de 19 % em peso

de maltitol; cerca de 19,5 % em peso de maltitol; ou cerca de 20 % em peso de maltitol. Em algumas modalidades, um sistema excipiente inclui cerca de 0,5 % em peso de sorbitol; cerca de 1 % em peso de sorbitol; cerca de 1,5 % em peso de sorbitol; cerca de 2 % em peso de sorbitol; cerca de 2,3 % em peso de sorbitol; 5 cerca de 2,5 % em peso de sorbitol; cerca de 3 % em peso de sorbitol; cerca de 3,5 % em peso de sorbitol; cerca de 4 % em peso de sorbitol; cerca de 4,5 % em peso de sorbitol; cerca de 5 % em peso de sorbitol; cerca de 5,5 % em peso de sorbitol; cerca de 6 % em peso de sorbitol; cerca de 6,5 % em peso de sorbitol; 10 cerca de 7 % em peso de sorbitol; cerca de 7,5 % em peso de sorbitol; cerca de 8 % em peso de sorbitol; cerca de 8,5 % em peso de sorbitol; cerca de 9 % em peso de sorbitol; cerca de 9,5 % em peso de sorbitol; cerca de 10 % em peso de sorbitol; cerca de 10,5 % em peso de sorbitol; cerca de 11 % em peso de sorbitol; cerca de 11,5 % em peso de sorbitol; cerca de 12 % em peso de sorbitol; cerca de 12,5 % em peso de sorbitol; cerca de 13 % em peso de sorbitol; cerca de 13,5 % 15 em peso de sorbitol; cerca de 14 % em peso de sorbitol; cerca de 14,5 % em peso de sorbitol; cerca de 15 % em peso de sorbitol; cerca de 15,5 % em peso de sorbitol; cerca de 16 % em peso de sorbitol; cerca de 16,5 % em peso de sorbitol; cerca de 17 % em peso de sorbitol; cerca de 17,5 % em peso de sorbitol; cerca de 18,5 % em peso de sorbitol; cerca de 19 % em peso de sorbitol; cerca de 19,5 % 20 em peso de sorbitol; ou cerca de 20 % em peso de sorbitol.

Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 80 % em peso até cerca de 99,5 % em peso de manitol, cerca de 0,5 % em peso até cerca de 20 % em peso de isomalte, e cerca de 0,5 % em peso até cerca de 20 % em peso de sorbitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 25 80 % em peso de manitol; cerca de 80,5 % em peso de manitol; cerca de 81 % em peso de manitol; cerca de 81,5 % em peso de manitol; cerca de 82 % em peso de manitol; cerca de 82,5 % em peso de manitol; cerca de 83 % em peso de manitol; cerca de 83,5 % em peso de manitol; cerca de 84 % em peso de manitol; cerca de 84,5 % em peso de manitol; cerca de 85 % em peso de manitol; cerca de 30 85,5 % em peso de manitol; cerca de 86 % em peso de manitol; cerca de 86,5 % em peso de manitol; cerca de 87 % em peso de manitol; cerca de 87,5 % em peso de manitol; cerca de 88 % em peso de manitol; cerca de 88,5 % em peso de manitol; cerca de 89 % em peso de manitol; cerca de 89,5 % em peso de manitol; cerca de 90 % em peso de manitol; cerca de 90,5 % em peso de manitol; cerca de 35 91 % em peso de manitol; cerca de 91,5 % em peso de manitol; cerca de 92 % em peso de manitol; cerca de 92,5 % em peso de manitol; cerca de 93 % em peso

de manitol; cerca de 93,5 % em peso de manitol; cerca de 94 % em peso de manitol; cerca de 94,5 % em peso de manitol; cerca de 95 % em peso de manitol; cerca de 95,5 % em peso de manitol; cerca de 96 % em peso de manitol; cerca de 96,5 % em peso de manitol; cerca de 97 % em peso de manitol; cerca de 97,5 % em peso de manitol; cerca de 98,5 % em peso de manitol; cerca de 99 % em peso de manitol; ou cerca de 99,5 % em peso de manitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui cerca de 0,5 % em peso de isomalte; cerca de 1 % em peso de isomalte; cerca de 1,5 % em peso de isomalte; cerca de 1,7 % em peso de isomalte; cerca de 2 % em peso de isomalte; cerca de 2,5 % em peso de isomalte; cerca de 3 % em peso de isomalte; cerca de 3,5 % em peso de isomalte; cerca de 4 % em peso de isomalte; cerca de 4,5 % em peso de isomalte; cerca de 5 % em peso de isomalte; cerca de 5,5 % em peso de isomalte; cerca de 6 % em peso de isomalte; cerca de 6,5 % em peso de isomalte; cerca de 7 % em peso de isomalte; cerca de 7,5 % em peso de isomalte; cerca de 8 % em peso de isomalte; cerca de 8,5 % em peso de isomalte; cerca de 9 % em peso de isomalte; cerca de 9,5 % em peso de isomalte; cerca de 10 % em peso de isomalte; cerca de 10,5 % em peso de isomalte; cerca de 11 % em peso de isomalte; cerca de 11,5 % em peso de isomalte; cerca de 12 % em peso de isomalte; cerca de 12,5 % em peso de isomalte; cerca de 13 % em peso de isomalte; cerca de 13,5 % em peso de isomalte; cerca de 14 % em peso de isomalte; cerca de 14,5 % em peso de isomalte; cerca de 15 % em peso de isomalte; cerca de 15,5 % em peso de isomalte; cerca de 16 % em peso de isomalte; cerca de 16,5 % em peso de isomalte; cerca de 17 % em peso de isomalte; cerca de 17,5 % em peso de isomalte; cerca de 18,5 % em peso de isomalte; cerca de 19 % em peso de isomalte; cerca de 19,5 % em peso de isomalte; ou cerca de 20 % em peso de isomalte. Em algumas modalidades, um sistema excipiente inclui cerca de 0,5 % em peso de sorbitol; cerca de 1 % em peso de sorbitol; cerca de 1,5 % em peso de sorbitol; cerca de 2 % em peso de sorbitol; cerca de 2,3 % em peso de sorbitol; cerca de 2,5 % em peso de sorbitol; cerca de 3 % em peso de sorbitol; cerca de 3,5 % em peso de sorbitol; cerca de 4 % em peso de sorbitol; cerca de 4,5 % em peso de sorbitol; cerca de 5 % em peso de sorbitol; cerca de 5,5 % em peso de sorbitol; cerca de 6 % em peso de sorbitol; cerca de 6,5 % em peso de sorbitol; cerca de 7 % em peso de sorbitol; cerca de 7,5 % em peso de sorbitol; cerca de 8 % em peso de sorbitol; cerca de 8,5 % em peso de sorbitol; cerca de 9 % em peso de sorbitol; cerca de 9,5 % em peso de sorbitol; cerca de 10 % em peso de

sorbitol; cerca de 10,5 % em peso de sorbitol; cerca de 11 % em peso de sorbitol; cerca de 11,5 % em peso de sorbitol; cerca de 12 % em peso de sorbitol; cerca de 12,5 % em peso de sorbitol; cerca de 13 % em peso de sorbitol; cerca de 13,5 % em peso de sorbitol; cerca de 14 % em peso de sorbitol; cerca de 14,5 % em peso de sorbitol; cerca de 15 % em peso de sorbitol; cerca de 15,5 % em peso de sorbitol; cerca de 16 % em peso de sorbitol; cerca de 16,5 % em peso de sorbitol; cerca de 17 % em peso de sorbitol; cerca de 17,5 % em peso de sorbitol; cerca de 18,5 % em peso de sorbitol; cerca de 19 % em peso de sorbitol; cerca de 19,5 % em peso de sorbitol; ou cerca de 20 % em peso de sorbitol.

10 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 94 % em peso de manitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 95 % em peso de manitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 96 % em peso de manitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 97 % em peso de manitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 98 % em peso de manitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 99 % em peso de manitol.

20 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 5 % em peso de maltitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 4 % em peso de maltitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 3 % em peso de maltitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 2 % em peso de maltitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 1 % em peso de maltitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,75 % em peso de maltitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,50 % em peso de maltitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,25 % em peso de maltitol.

30 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 5 % em peso de isomalte. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 4 % em peso de isomalte. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 3 % em peso de isomalte. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 2 % em peso de isomalte. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 1 % em peso de isomalte.

35 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 5 % em peso de lactitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos

do que 4 % em peso de lactitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 3 % em peso de lactitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 2 % em peso de lactitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 1 % em peso de lactitol.

5 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,75 % em peso de lactitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,50 % em peso de lactitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,25 % em peso de lactitol.

10 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 5 % em peso de sorbitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 4 % em peso de sorbitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 3 % em peso de sorbitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 2 % em peso de sorbitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 1 % em peso de sorbitol.

15 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,75 % em peso de sorbitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,50 % em peso de sorbitol. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,25 % em peso de sorbitol.

20 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 90 % em peso de manitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 91 % em peso de manitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 92 % em peso de manitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 93 % em peso de manitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 94 % em peso de manitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 95 % em peso de manitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 96 % em peso de manitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 97 % em peso de manitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 98 % em peso de manitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui maior do que 99 % em peso de manitol e dois polióis.

35 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 5 % em peso de sorbitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 4 % em peso de sorbitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 3 % em peso de sorbitol

e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 2 % em peso de sorbitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 1 % em peso de sorbitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,75 % em peso de sorbitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,50 % em peso de sorbitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,25 % em peso de sorbitol e dois polióis.

Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 5 % em peso de maltitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 4 % em peso de maltitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 3 % em peso de maltitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 2 % em peso de maltitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 1 % em peso de maltitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,75 % em peso de maltitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,50 % em peso de maltitol e dois polióis. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida inclui menos do que 0,25 % em peso de maltitol e dois polióis.

Métodos de Feitura

Qualquer processo adequado pode ser usado para fabricar uma dispersão sólida de pelo menos dois ou, pelo menos, três carboidratos, incluindo, mas não limitado a secagem por atomização, leite fluidizado, co-granulação ou mistura de alto cisalhamento.

Co-secos por atomização

Em algumas modalidades, a dispersão sólida de pelo menos dois ou pelo menos três carboidratos são co-secas por atomização. Um método adequado de co-secagem por atomização é descrito na Patente No. US 7.118.765, que é incorporada como referência neste documento na sua totalidade. Qualquer aparelho de secagem por atomização pode ser útil na presente invenção. Em algumas modalidades da invenção, um secador de leite fluidizado por atomização SI com um diâmetro de 2,1 metros é utilizado (DRYTEC; Tonbridge, Kent, Inglaterra). O aparelho de secagem por atomização opera pela atomização de um material de alimentação líquida em uma corrente de ar ou outro gás. O principal uso do equipamento de secagem por atomização é para secagem, mas o

equipamento também pode ser utilizado para aglomerar, congelar, encapsular, resfriar e/ou condicionar a composição da presente invenção. Um diagrama de fluxo que descreve o padrão de operação do secador por atomização de leite fluidizado é mostrado na Figura 1.

5 O ar para a secagem é aquecido por um aquecedor 1 e entra no topo de uma câmara de secagem 4 através de um duto de ar quente 8. A bomba de alimentação 2 distribui a alimentação líquida através de linha de alimentação de 3 a um atomizador que pulveriza a composição em gotas finas em um fluxo de ar quente que entra no topo de uma câmara de secagem 4. Isso torna a secagem
10 rápida, devido à grande área de líquidos expostos. Na presente invenção, um dentre vários atomizadores pode ser utilizado. Por exemplo, um atomizador centrífugo, um atomizador pneumático usando um jato de ar comprimido para atomizar a alimentação ou um atomizador de bicos de pressão pode ser usado na presente invenção.

15 Um leite fluidizado integrado 10 é conectado na parte inferior da câmara 4. As partículas finas e o ar saem de uma saída lateral 9 do cone da câmara de secagem 4 para um ciclone 5. O ciclone 5 separa as partículas finas do ar. O ar é expulso através de um filtro de manga 6. As partículas são recicladas para o topo da câmara de secagem 4 em uma zona molhada 11, onde ocorre aglomeração, e
20 caem no leite fluidizado integrado 10. A ação da fluidização pelo ar quente fornecido ao leite fluidizado permite que as partículas mais grosseiras sequem ainda mais e as partículas finas são levadas embora para o ciclone 5.

A solução de carboidratos (por exemplo, pelo menos dois polióis ou pelo menos três polióis) é então alimentada na unidade de câmara de secagem em
25 leite fluidizado por atomização em condições sob vedação e um fluxo controlado de ar quente a uma temperatura de cerca de 200 graus Celsius (°C) seca a solução em forma de gotículas finas. Assim que o tamanho de partícula desejado for alcançado, o produto de carboidrato é coletado. O tamanho das partículas varia de cerca de 0,1 a 500 microns. Em uma modalidade da presente invenção,
30 pelo menos 85% das partículas são de cerca de 100 microns ou maiores. Em uma outra modalidade da presente invenção, pelo menos 50% das partículas são de cerca de 100 microns ou maiores. As partículas menores ("finas") geradas durante esse processo são recicladas de volta para o topo da câmara de secagem 4 para aglomeração adicional.

35 Em uma modalidade, uma mistura seca por atomização de 92% de manitol/8% de maltitol foi preparada em um Anhydro Micra-35 usando uma

temperatura de entrada de 195^oC, uma temperatura de saída de 90 a 95^oC, fluxo de ar de 32 kg/h, uma queda de pressão de gás de 17.926 Pa (2,6 psig), um fluxo de ar de atomização em 4,1 kg/h, uma temperatura de ar de atomização de 60^oC, uma pressão de ar de atomização de 268.900 Pa (39 psig), uma temperatura de 5 jaqueta de câmara a 90^oC e uma temperatura de superfície de jaqueta de ciclone de 90^oC. A taxa de pulverização de líquido foi ajustada para manter uma temperatura de saída de 90^oC.

Co-granulação

10 Em algumas modalidades da invenção, uma mistura de carboidratos de pelo menos dois ou pelo menos três carboidratos é preparada por co-granulação.

Leito Fluidizado

15 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida de pelo menos dois ou pelo menos três carboidratos é preparada com um leito fluidizado. Em um exemplo, uma mistura de manitol, maltitol e sorbitol pode ser preparada pela 20 adição de 20kg de pó de diâmetro Vwm de manitol de 30 µm ou menor moído (como Getec, Roquette, etc.) a um leito fluidizado (como o modelo de 50L de Fluid Air). Uma solução é feita a partir de 170g de maltitol e 80g de manitol em 500mL de água (solução A). A solução também é feita a partir de 170g de maltitol, 320g de manitol e 460g de sorbitol em 2000mL de água. (Solução B). Com uma 25 temperatura de entrada de 80^oC, o leito de pó de manitol é aquecido a 30^oC, com um volume de ar de 140 SCFM. Então, uma Solução A pode ser pulverizada a uma taxa de 70g/min, seguido pela Solução B a 70 a 150 g/min para obter aglomerados. O produto pode ser seco a 80^oC e 140 SCFM até que o produto possua menos de 0,5% de umidade.

Alto Cisalhamento

25 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida de pelo menos dois ou pelo menos três carboidratos é preparada usando alto cisalhamento. Em um exemplo, uma mistura de manitol, maltitol e sorbitol pode ser preparada pela 30 adição de 20kg de pó de diâmetro Vwm de manitol de 30µm ou menor moído (como Getec, Roquette, etc.) e 170g de maltitol a um misturador de alto cisalhamento horizontal (como o misturador Littleford 5 cu ft - JJH Day Cincinnati Ohio). Em algumas modalidades, a solução é feita a partir de 170 g de maltitol, 160g de manitol e 460g de sorbitol em 1000mL de água. A solução pode em seguida ser adicionada ao misturador de alto cisalhamento para granular 35 partículas. Se necessário, líquidos adicionais podem ser adicionados para obter as partículas de tamanho desejado. Em seguida, as partículas podem ser secas a

80°C e 140 SCFM em um leito fluidizado (como modelo de 50L de Fluid Air) até que o produto tenha menos que 0,5% de umidade. O produto pode então ser moído e peneirado pelo tamanho de partícula apropriado se necessário usando, por exemplo, um modelo FitzMill D6 (Fitzpatrick Company) a 2000 RPM e uma
5 tela e um peneirador Sweco usando, por exemplo, uma tela de USS de malha 20.

Características

Em algumas modalidades, dispersões sólidas e/ou sistemas excipientes incluindo pelo menos dois carboidratos, como o manitol e maltitol ou isomalte, ou pelo menos três carboidratos, como manitol, maltitol ou isomalte e sorbitol,
10 demonstram funcionalidade superior, tais como capacidade de formar comprimido (*tabletability*), durabilidade, características organolépticas, tempo de desintegração e/ou uma diminuição vantajosa na sensibilidade à quantidade de compactação. Por exemplo, em algumas modalidades, um aumento da pressão de compactação aplicado à dispersão sólida ou sistema de excipiente resulta em
15 um comprimido com um valor de friabilidade mais favorável, maiores valores de dureza e, surpreendentemente, apenas um ligeiro aumento no tempo de desintegração. Tais características podem ser apresentadas para dispersões sólidas ou sistemas de excipiente incluindo carboidratos co-granulados e/ou secos por atomização.

20 Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 90% em peso de manitol e 10% em peso de maltitol tem um valor de dureza de cerca de 137,29N (14kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 15.000N (15kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de 0,20%. Esse sistema de excipiente pode ter um tempo de desintegração inferior a
25 cerca de 10 minutos

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 90% em peso de manitol e 10% em peso de maltitol tem um valor de dureza de cerca de 313,81N (32kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 30.000N (30kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de
30 0,08%. Esse sistema de excipiente pode ter um tempo de desintegração inferior a cerca de 10 minutos.

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 99% em peso de manitol e 1% em peso de maltitol tem um valor de dureza de cerca de 156,91N (16kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 15.000N
35 (15kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de 0,14%. Esse sistema de excipiente pode ter um tempo de desintegração inferior a

cerca de 8 minutos.

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 99% em peso de manitol e 1% em peso de maltitol tem um valor de dureza de cerca de 215,75N (22kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 30.000N (30kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de 0,18%. Esse sistema de excipiente pode ter um tempo de desintegração inferior a cerca de 8 minutos.

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 96,5% em peso de manitol e 3,5% em peso de maltitol tem um valor de dureza de cerca de 137,29N (14kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 15.000N (15kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de 0,22%. Esse sistema de excipiente pode ter um tempo de desintegração inferior a cerca de 6 minutos.

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 96,5% em peso de manitol e 3,5% em peso de maltitol tem um valor de dureza de cerca de 274,59N (28kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 30.000N (30kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de 0,22%. Esse sistema de excipiente pode ter um tempo de desintegração inferior a cerca de 8 minutos.

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 96% em peso de manitol, 1,7% em peso de maltitol e 2,3% em peso de sorbitol tem um valor de dureza de cerca de 215,75N (22kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 13.000N (13kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de 0,11%.

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 96% em peso de manitol, 1,7% em peso de maltitol e 2,3% em peso de sorbitol tem um valor de dureza de cerca de 490,33N (50kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 33.000N (33kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de 0,13%.

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 91,2% em peso de manitol, 6,5% em peso de maltitol e 2,3% em peso de sorbitol tem um valor de dureza de cerca de 176,52N (18kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 13.000N (13kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de 0,20%.

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 91,2% em peso de manitol, 6,5% em peso de maltitol e 2,3% em peso de sorbitol tem um

valor de dureza de cerca de 343,23N (35kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 33.000N (33 kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de 0,24%.

5 Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 91,2% em peso de manitol, 2,3% de sorbitol e 6,5% em peso de maltitol tem um valor de dureza de cerca de 137,29N (14kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 13.000N (13kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de 0,17%.

10 Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo 91,2% em peso de manitol, 2,3% de sorbitol e 6,5% em peso de maltitol tem um valor de dureza de cerca de 441,3N (45kP) mediante a aplicação de uma força de compressão de 34.000N (34kN). Esse sistema de excipiente pode ter um valor de friabilidade de cerca de 0,13%.

15 Em algumas modalidades, o teor de umidade da dispersão sólida pode ser inferior a cerca de 8%, inferior a cerca de 5%, inferior a cerca de 3%, inferior a cerca de 2%, inferior a cerca de 1% ou inferior a cerca de 0,5%. Em uma modalidade da presente invenção, o teor de umidade da dispersão sólida é de cerca de 0,3%.

20 Em algumas modalidades, a friabilidade da dispersão sólida em forma de pó é de cerca de 15% a cerca de 35%. Em algumas modalidades, a friabilidade da dispersão sólida em forma de pó é inferior a 35%, inferior a 30%, inferior a 25%, ou inferior a 20%.

25 Em algumas modalidades, a friabilidade da dispersão sólida comprimida resultante pode ser inferior a cerca de 5%, inferior a cerca de 4%, inferior a cerca de 3%, inferior a cerca de 2%, inferior a cerca de 1%, inferior a cerca de 0,5%, inferior a cerca de 0,4%, inferior a cerca de 0,3%, inferior a cerca de 0,2%, ou inferior a cerca de 0,1%.

30 Em algumas modalidades, a compactabilidade da dispersão sólida comprimida resultante pode apresentar uma dureza de cerca de 147,1N (15kP) a cerca de 490,33N (50kP) quando uma força de compressão de cerca de 13.000N (13kN) a cerca de 35.000N (35kN) é aplicada. Em uma modalidade, a compactabilidade da dispersão sólida comprimida resultante pode apresentar uma dureza de cerca de 147,1N (15kP) a cerca de 343,23N (35kP) quando uma força de compressão de cerca de 13.000N (13kN) a cerca de 35.000N (35kN) é aplicada. Em uma modalidade, a compactabilidade da dispersão sólida comprimida resultante pode apresentar uma dureza de cerca de 215,75N (22kP)

35

a cerca de 490,33N (50kP) quando uma força de compressão de cerca de 13.000N (13kN) a cerca de 35.000N (35kN) é aplicada. Em uma modalidade, a compactabilidade da dispersão sólida comprimida resultante pode apresentar uma dureza superior a 147,1N (15kP) a uma força de compressão de 13.000N (13kN).

5 Em uma modalidade, a compactabilidade da dispersão sólida comprimida resultante pode apresentar uma dureza superior a 147,1N (15kP) a uma força de compressão de 35.000N (35kN).

10 Em uma modalidade, a durabilidade da dispersão sólida comprimida resultante pode apresentar uma friabilidade de 0,5% ou inferior quando uma força de compressão de cerca de 13.000N (13kN) a cerca de 35.000N (35kN) é aplicada.

15 Em uma modalidade, dispersões sólidas da presente invenção incluem pelo menos dois carboidratos com diferentes solubilidades, onde a dispersão sólida tem uma estrutura de placa microcristalina. Em uma modalidade, dispersões sólidas da presente invenção incluem pelo menos dois carboidratos com diferentes concentrações, em que a dispersão sólida tem uma estrutura de placa microcristalina.

20 Em uma modalidade, as camadas cristalinas da estrutura de placa microcristalina têm uma espessura inferior a 5 microns, de preferência inferior a 3 microns e mais preferivelmente menos de 1 micron. Em uma modalidade, as camadas cristalinas da estrutura de placa microcristalina têm uma espessura de cerca de 0,5 microns a cerca de 5 microns. Em uma modalidade, as camadas cristalinas da estrutura de placa microcristalina têm uma espessura de cerca de 0,5 microns a cerca de 2 microns. Em uma modalidade, as camadas cristalinas da estrutura de placa microcristalina estão em contato entre si. Em algumas modalidades, o pequeno tamanho das camadas cristalinas contribui para uma sensação cremosa na boca durante a desintegração.

25 Em uma modalidade, uma dispersão sólida com uma estrutura de placa microcristalina é obtida através da seleção de carboidratos com diferentes solubilidades e feitura de uma solução dentro de um intervalo de porcentagem de saturação dos diferentes componentes de carboidrato a uma dada temperatura de processo de solução. A porcentagem de saturação é definida como (concentrações de componentes à temperatura do processo) / (saturação do componente na temperatura de processo) * 100. Temperaturas que variam de 30 40°C a 99°C podem ser usadas para a temperatura de processo de solução. A sequência de co-cristalização que forma a estrutura de placa microcristalina é 35

baseada na % de saturação dos componentes na solução.

Em uma modalidade, o componente principal de carboidrato é processado em cerca de 60% a cerca de 99,5% de sua concentração de saturação, qual(is)quer componente(s) de transição adicionado(s) em menos de cerca de 1% a cerca de 59,5% e o componente de superfície adicionado em menos de cerca de 0,5% a cerca de 40%.

Em uma modalidade mais preferida, o componente principal de carboidratos é processado em cerca de 75% a cerca de 99,5% de sua concentração de saturação, qual(is)quer componente(s) de transição adicionado(s) em menos de cerca de 1% a cerca de 24,5% e o componente de superfície adicionado em menos de cerca de 0,5% a cerca de 25%.

Em uma modalidade ainda mais preferida, o componente principal de carboidrato é processado em cerca de 85% a cerca de 99,5% de sua concentração de saturação, qual(is)quer componente(s) de transição é(são) adicionado(s) em menos de cerca de 1% a cerca de 14,5% e o componente de superfície é adicionado em menos de cerca de 0,5% a cerca de 15%.

Na modalidade mais preferida, o componente principal de carboidrato é processado em cerca de 95% a cerca de 99,5% de sua concentração de saturação, qualquer componente de transição é adicionado em mais de cerca de 1% a cerca de 4,5% e o componente de superfície é adicionado em mais de cerca de 0,5% a cerca de 5%.

Embora não desejando ser limitado pela teoria, especula-se que a interação entre os carboidratos co-processados pode ser substancialmente responsável pelas características surpreendentes das dispersões sólidas de algumas modalidades da invenção.

Em uma modalidade, uma dispersão sólida da presente invenção compreende três zonas: um núcleo, uma transição e uma superfície. A zona um é um primeiro núcleo cristalino de carboidrato. A zona dois, a camada de transição, pode ser uma ou várias camadas nas quais um único material disperso ou vários materiais dispersos são co-cristalizados com o primeiro carboidrato. O material disperso de transição serve para segmentar e plastificar a zona de transição. Há dois fatores que afetam a transição: um é a solubilidade da fase dispersa em água na temperatura do processo. (Veja a Tabela 1 para a solubilidade de carboidratos diferentes.) O material disperso de menor solubilidade na mesma temperatura irá co-cristalizar mais tarde que materiais de maior solubilidade. O outro fator é a concentração do material disperso em solução. Quanto maior a concentração

- mais cedo no processo ele irá co-cristalizar. Assim, a espessura do núcleo e a espessura da zona de transição podem ser ajustadas para obter co-cristalização e um núcleo mais delgado no início do processo e pelo ajuste da solubilidade do material disperso ou diminuição da concentração do material disperso. Zona três, a zona de superfície, incorpora carboidratos para a colocação de superfície. A superfície é criada como uma composição de múltiplos carboidratos com uma energia de ligação de superfície redutora.

Tabela 1: Solubilidades de Carboidratos

Matéria-prima	Peso molar	Ponto de Fusão °C	Solubilidade a 25 (g/100g de H ₂ O)
Sorbitol	182	99-101	235g
Manitol	182	165-169	22g
HSH	HP+		Solúvel
Solução de Maltitol		N/a	Solúvel
Maltitol	344	144-147	175g
Xilitol	152,17	92-95	200g
Lactitol monoidratado	362,33	95-101	140g
Isomalte anidro	344,32	145-150	39g
Eritritol	122	119-123	61g
Glicerina	99	17,8	Solúvel
Polidextrose	<22.000	130	80g
Sacarose	342	160-186	185g
Frutose	180	102-105	400g
Maltose	342	120-125	70g

- O uso de solubilidade diferencial (porcentagem de saturação) como meio de controlar a estrutura de placa microcristalina é baseado na quantidade de água que permanece na gotícula de dispersão sólida. A porcentagem de saturação do primeiro carboidrato é a mais próxima a 100%, fazendo com que ele se cristalice em primeiro lugar. Com a continuidade do processo de evaporação, a quantidade de água restante é reduzida a condições de saturação para o próximo dispersante de porcentagem de saturação. Assim, ocorre a co-cristalização de cada um dos materiais dispersos restantes em uma ordem planejada. Tanto a refrigeração como a evaporação podem causar cristalização. Visto que o processo pode ser configurado para ser isotérmico em um intervalo estreito, o resfriamento das

partículas, especialmente na secagem por atomização é considerado negligenciável. No exemplo a seguir da Tabela 2, a temperatura da solução é de 80°C e o produto seco que sai do aparelho de secagem por atomização está a 85 a 95°C. O resfriamento da gotícula é assim limitado.

5 O cálculo para a evaporação envolve o cálculo da quantidade de água restante para manter a solubilidade de cada material na continuidade do processo de evaporação. A Tabela 2 abaixo mostra a solubilidade a 80°C, a temperatura de líquido de atomização. Por subtração de 100, a quantidade de água necessária para estar em saturação é calculada na coluna 2. As concentrações selecionadas
10 de materiais são colocadas na água, neste caso, 55 quilos de água. Note que o manitol cristaliza após 8,84% da água ter evaporado, seguido pela co-cristalização do maltitol com o manitol a 99,65% de água evaporada ou 0,35% de água restante e depois pela co-cristalização do sorbitol a 99,83% de evaporação ou 0,17% de água restante. O cálculo utiliza uma proporção de (quantidade de
15 água na saturação)/(quantidade de carboidrato na saturação) como uma proporção multiplicada pela quantidade de carboidrato no lote para determinar a quantidade de água na saturação. Por exemplo, $(8/92 * 1,08) = 0,09375$ para o sorbitol. A sequência de saturação e da quantidade de material que sai da
20 solução, portanto, é o fator determinante para a composição e espessura de composição de superfície, transição e núcleo. Materiais selecionados para inclusão são selecionados como aqueles que irão formar uma dispersão sólida como aqui definido.

A primeira cristalização pode ser um material cristalino ou de co-cristalização como um núcleo e a transição para a superfície pode ser a mesma
25 co-cristalização e, portanto, um sistema de dois carboidratos. Primeiro, para cristalizar, a fase dispersante pode ser de cerca de 0,5% a cerca de 99,5% da massa total, com uma zona de transição de 0% a 99,5% e zona de superfície de 0,5 a 99,5%.

É preparada uma solução de três ou mais carboidratos com diferentes
30 solubilidades. A fim de co-cristalizar os carboidratos em uma dispersão sólida com uma estrutura de microplacas, esta solução é primeiro processada para aproximadamente 100 por cento de saturação ou mais do carboidrato com o maior porcentual de saturação na solução.

A sequência de cristalização/co-cristalização de três ou mais carboidratos
35 ocorre devido à perda de solvente, mudança de temperatura da solução ou ambas. A estrutura de microplacas é ditada pela % de saturação de carboidratos

- selecionados na preparação da solução de líquidos a ser processada. O processo de co-cristalização pode ser realizado atomizando o líquido de saturação próxima a -100% em um leito fluidizado ou aparelho de secagem por atomização ou atomização de uma suspensão nucleada (contendo pequenos microcristais) em um leito fluidizado ou aparelho de secagem por atomização. A temperatura do processo pode ser projetada para condições de secagem a temperaturas de entrada de 40°C a 210°C.

Tabela 2: Saturações de Carboidratos

	Solubilidade a 80°C quilos/100 quilos de solução	Quilos de água na saturação	% na Formulação	em água em quilos (55 quilos no total)	% de água restante na saturação	% de água drenada na saturação
Sorbitol	92	8	1,08	0,09375	0,17%	99,83%
Maltitol	80,5	19,5	0,8	0,193032	0,35%	99,65%
Manitol	47,3	52,7	45	50,13742	91,16%	8,84%
Isomalte	71	29,0				
Lactitol	82	18,0				

Carboidrato revestido

- Em algumas modalidades, uma dispersão sólida e/ou sistema de excipiente inclui um carboidrato revestido e/ou uma mistura de carboidratos revestidos. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida e/ou sistema de excipiente inclui um poliol revestido e/ou mistura de polióis revestidos. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui um açúcar revestido e/ou uma mistura de açúcares revestidos. Em algumas modalidades, uma dispersão sólida é revestida.

Componentes

- Em algumas modalidades, uma dispersão sólida e/ou sistema de excipiente inclui um poliol revestido, como manitol, ou mistura de polióis revestidos. Em algumas modalidades, o manitol pode ser preparado por secagem por atomização, como o manitol seco por atomização Mannogem™ EZ (SPI Pharma, Inc., Wilmington, DE). Em algumas modalidades, o manitol seco por atomização é preparado com um aparelho de secagem por atomização como o miniaparelho de secagem por atomização Buchi modelo B290. Em uma modalidade, o manitol seco por atomização é preparado no Buchi Modelo B290 usando um bico de 0,7 mm, temperatura de entrada de 200°C, temperatura de saída de 90-97°C mantida por taxa de atomização, um fluxo de ar de 15mL/min e uma solução de manitol a

45% a uma temperatura mínima de 80°C. O manitol pode também ser preparado por outros métodos adequados. Carboidratos e misturas de carboidratos, como os polióis e misturas de polióis podem ser preparadas por qualquer método adequado, como secagem por atomização, leite fluidizado, co-granulação ou
5 mistura de alto cisalhamento, como descrito nas seções Mistura de Mistura de Carboidratos acima.

Em algumas modalidades, revestimentos adequados podem incluir, mas não estão limitados a, materiais poliméricos solúveis. Revestimentos adequados podem incluir, mas não estão limitados a, polivinilpirrolidonas, polivinilálcoois,
10 copolímeros de enxerto de polietileno, polietileno glicóis, copolímeros de enxerto etileno glicol/propileno glicol, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, carrageninas, pectinas, xantanos e alginatos. Em algumas modalidades, um revestimento adequado inclui copolímero 60:40 de vinilpirrolidona e acetato vinílico (ou seja, copovidona), tal como Plasdone® S630
15 (International Specialty Products). Em algumas modalidades, uma dispersão sólida e/ou sistema de excipiente inclui um revestimento em uma quantidade de cerca de 0,1% em peso a cerca de 5% em peso, cerca de 0,2% em peso a cerca de 4% em peso, cerca de 0,3% em peso a cerca de 3% em peso, cerca de 0,4% em peso a cerca de 2% em peso, ou cerca de 0,5% em peso a cerca de 1% em peso.
20 Em algumas modalidades, uma dispersão sólida e/ou sistema de excipiente inclui um revestimento na quantidade de cerca de 0,1% em peso, cerca de 0,2% em peso, cerca de 0,3% em peso, cerca de 0,4% em peso, cerca de 0,5% em peso, cerca de 0,6% em peso, cerca de 0,7% em peso, cerca de 0,8% em peso, cerca de 0,9% em peso, cerca de 1% em peso, cerca de 1,1% em peso, cerca de
25 1,2% em peso, cerca de 1,3% em peso, cerca de 1,4% em peso, cerca de 1,5% em peso, cerca de 1,6% em peso, cerca de 1,7 % em peso, cerca de 1,8% em peso, cerca de 1,9% em peso, cerca de 2% em peso, cerca de 3% em peso, cerca de 4% em peso, ou cerca de 5% em peso.

Métodos de Feitura

30 Qualquer método adequado pode ser usado para preparar um carboidrato revestido e/ou uma mistura de carboidratos revestidos.

Leito Fluidizado

Em algumas modalidades, um carboidrato revestido, tal como um poliol ou açúcar, ou mistura de carboidratos revestidos, tal como uma mistura de polióis ou
35 mistura de açúcares, é preparada usando um leite fluidizado. Em um exemplo, o manitol revestido com copovidona pode ser feito da seguinte forma: Lista de

Ingredientes:

DESCRIÇÃO	QTDE (kg)	Fornecedor
Manitol (Mannogem EZ USP/EP – sigla em inglês para Farmacopeia dos Estados Unidos/Farmacopeia Europeia)	396,0	SPI Pharma
Copovidona (Plasdone S-630)	4	ISP Corp.
Total	400	

Usando um GRANULADOR secador em leito fluidizado Fluid Air 1000 o Mannogem EZ é aplicado no leito fluidizado. A temperatura do produto atinge pelo menos 30°C antes da atomização da solução. A solução é de 4 kg de S-630 em 5 29 kg de água e é feita pela adição de Plasdone S-630 lentamente para a uma solução em agitação.

Os parâmetros do processo de atomização incluem 2000-4000 SCFM (meta: 2800 SCFM), temperatura do ar de entrada de 75-100°C e uma taxa de atomização de solução de 0,5-2,0 kg/min. O tempo de funcionamento aproximado 10 é de 30 minutos de atomização. Assim que a pulverização da solução estiver completa, o lote pode ser seco de acordo com os seguintes parâmetros: temperatura do produto de 30-40°C (meta de 35°C) e fluxo de ar de 1000-3000 PCPM. Quando a temperatura de saída atinge aproximadamente 35°C, uma amostra pode ser puxada e testada por umidade através de um teste *lod* padrão. 15 Se o nível de umidade-alvo menor ou igual a 1,0% não for atingido, o lote pode ser resfriado.

Alto Cisalhamento

Em algumas modalidades, um carboidrato revestido, tal como um poliol ou açúcar, ou mistura de carboidratos revestidos, tal como uma mistura de polióis ou 20 mistura de açúcares, é preparada usando alto cisalhamento. Em um exemplo, o manitol revestido com copovidona é preparado inicialmente pela adição de 20 kg de manitol (como Mannogem EZ) e 60 g de Plasdone S-630 (copolímero de PVVA) usando um misturador de alto cisalhamento, como granulador de alto cisalhamento 5 cu ft Littleford Lodige (JH DAY, Cincinnati, OH). Uma solução é 25 composta de 12% de Plasdone S-630 em água usando 140 g de copovidona e 210 g de manitol por 1.173mL de água. Com as pás (*ploughs*) do misturador na velocidade de 60 RPM, a solução de copovidona é lentamente atomizada. O produto pode ser seco em um leito fluidizado, como o Modelo de 50L da Fluid Air (Fluid Air Corp, Aurora, IL), a uma temperatura de entrada de 60°C e fluxo de ar

de 150 PCPM até que o produto contenha menos de 0,5% de umidade.

Características

Em algumas modalidades, uma dispersão sólida e/ou sistema de excipiente incluindo um carboidrato revestido, como um poliol ou açúcar, ou mistura de 5 carboidratos revestidos, como uma mistura de polióis ou mistura de açúcares, apresenta uma funcionalidade superior, como capacidade de formar comprimido, características organolépticas e tempos de desintegração mais rápidos. Sistemas de excipiente incluindo um carboidrato revestido, como um poliol ou açúcar, ou 10 mistura de carboidratos revestidos, como uma mistura de polióis ou mistura de açúcares, podem desenvolver rapidamente uma suspensão líquida suave fina na boca na desintegração (sensação cremosa na boca) em cerca de 1% ou menos de concentração de polímero hidrossolúvel sem afetar o tempo de desintegração total do comprimido feito a partir desta composição. Em algumas modalidades, em comprimidos que se desintegram por via oral, a suspensão se sensação 15 cremosa na boca desenvolvida ajuda a ocultar APIs de partícula grande e reduz uma sensação desagradável de arenosidade visto que partículas de suspensão são microplacas finas e absorvíveis. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo um carboidrato revestido, como um poliol ou açúcar, ou 20 mistura de carboidratos revestidos, como uma mistura de polióis ou mistura de açúcares, apresenta baixa friabilidade mesmo em menores forças de compressão.

Sistema de Excipiente de Combinação

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui (1) uma 25 dispersão sólida de pelo menos dois carboidratos e (2) um carboidrato revestido ou mistura de carboidratos. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui (1) uma dispersão sólida de pelo menos três carboidratos e (2) um carboidrato revestido e/ou uma mistura de carboidratos revestidos.

Componentes

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de 30 pelo menos dois carboidratos, como polióis e/ou açúcares. Uma mistura de carboidratos adequada pode incluir, por exemplo, manitol e maltitol. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos três carboidratos, como polióis e/ou açúcares. Uma mistura de carboidratos adequada pode incluir, por exemplo, manitol, maltitol e sorbitol. Os carboidratos podem ser 35 secos por co-atomização ou co-granulados, como descrito acima. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui manitol e maltitol nas quantidades

relativas descritas acima. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui cerca de 30% em peso a cerca de 70% em peso de mistura de polióis, cerca de 40% em peso a cerca de 60% em peso de mistura de polióis, cerca de 45% em peso a cerca de 55% em peso de mistura de poliol, cerca de 47% em peso a
5 cerca de 53% em peso de mistura de poliol, ou cerca de 50% em peso de mistura de poliol.

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui um carboidrato revestido, como um poliol ou açúcar, ou mistura de carboidratos revestidos, como uma mistura de polióis ou mistura de açúcares, como descrito acima. Um sistema
10 de excipiente pode incluir cerca de 1% em peso a cerca de 40% em peso de carboidrato revestido ou mistura de carboidratos, cerca de 5% em peso a cerca de 35% em peso de carboidrato revestido ou mistura de carboidratos, cerca de 10% em peso a cerca de 30% em peso de carboidrato revestido ou mistura de carboidratos, cerca de 15% em peso a cerca de 25% em peso de carboidrato
15 revestido ou mistura de carboidratos, cerca de 17% em peso a cerca de 23% em peso de carboidrato revestido ou mistura de carboidratos, ou cerca de 20% em peso de carboidrato revestido ou mistura de carboidratos.

Métodos de Feitura

Em algumas modalidades, os componentes descritos acima são
20 misturados. A mistura pode em seguida ser comprimida na forma de comprimido por métodos conhecidos, com ou sem um Princípio Ativo Farmacêutico (API) revestido ou não revestido ou modificado.

Características

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente, incluindo uma mistura
25 de carboidratos, como aqui descrito e um carboidrato revestido ou mistura de carboidratos (p. ex., pelo menos um poliol seco por atomização revestido com um material de polímero solúvel), como descrito acima, demonstra funcionalidade superior, como capacidade de formar comprimidos, durabilidade, características organolépticas, tempo de desintegração mais rápido e/ou uma vantajosa
30 diminuição de sensibilidade à pressão de compactação. Por exemplo, em algumas modalidades, um aumento da pressão de compactação resulta em um comprimido apresentando um valor de friabilidade mais favorável, maiores valores de dureza e, surpreendentemente, apenas um ligeiro aumento ou nenhum aumento no tempo de desintegração.

35 Adicionalmente, pressões mais baixas de compactação podem ser necessárias para atingir um comprimido com valores de dureza e friabilidade

aceitáveis. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo um carboidrato revestido ou mistura de carboidratos e uma mistura de carboidratos apresenta baixa friabilidade mesmo em menores forças de compressão. Estas propriedades podem ser úteis para manter propriedades de ocultação de sabor ou liberação controlada de APIs durante a compactação, evitando a ruptura de desses componentes visto que o sabor oculta o revestimento ou um ativo modificado. Em algumas modalidades, ativos são modificados para diminuir sabor desagradável, controlar sua liberação, aumentar a biodisponibilidade melhorando a solubilidade e/ou permeação, ou estabilizar o API. Em algumas modalidades, tais modificações impedem a ruptura do revestimento biointensificador ou fratura da estrutura de API biointensificada. Ser capaz de produzir comprimidos a forças mais baixas pode permitir que esta estrutura mantenha-se mais intacta durante o processo de formação de comprimidos e pode distribuir o API de forma mais eficaz ao paciente. Uma maior compactabilidade a forças de compressão mais baixas também reduz o desgaste de perfuração e pressão do comprimido.

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente, incluindo uma mistura de carboidratos e um carboidrato revestido ou mistura de carboidratos apresenta funcionalidade superior, tais como características organolépticas. Sistemas de excipiente incluindo uma mistura de carboidratos e um carboidrato revestido ou mistura de carboidratos podem desenvolver rapidamente um líquido espesso, suave na boca na desintegração (sensação cremosa na boca) em cerca de 1% ou menos de concentração de polímero hidrossolúvel sem afetar o tempo de desintegração total do comprimido. Em algumas modalidades, essa funcionalidade organoléptica superior ajuda a ocultar APIs revestidos ou não revestidos de partícula grande e reduz a sensação de areosidade.

Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo uma mistura de carboidratos e um carboidrato revestido ou mistura de carboidratos apresenta potencial de diluição superior. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo uma mistura de carboidratos e um carboidrato revestido ou mistura de carboidratos mantém sua funcionalidade mesmo após a diluição com outros materiais, como um API ou desintegrante. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente pode ser altamente compactável, acomodando uma alta dose de API, facilitando assim a criação de um comprimido mais robusto. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente incluindo uma mistura de carboidratos e um carboidrato revestido ou mistura de carboidratos é altamente compactável, visto que a aplicação de uma baixa força de compressão resulta em

um comprimido com níveis de dureza moderados a altos.

Componentes Adicionais para Sistemas de Excipiente

Os sistemas de excipiente listados acima podem incluir vários componentes adicionais.

5 Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui um poliol. A poliol adequado pode incluir manitol, como o manitol seco por atomização Mannogem™ EZ (SPI Pharma, Inc., Wilmington, DE). Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui cerca de 1% em peso a cerca de 30% em peso de poliol, cerca de 5% em peso a cerca de 25% em peso de poliol, cerca de 10% em peso a cerca de 20% em peso de poliol, cerca de 12% em peso a cerca de 18% em peso de poliol, ou cerca de 15% em peso de poliol.

10 Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui um desintegrante. Desintegrantes adequados incluem, mas não estão limitados a crospovidona (p. ex., Plasdone® XL, Kollidone®, Polyplasdone®), ácido algínico, croscarmelose sódica (p. ex., Ac-Di-Sol®, Primellose®), goma guar, celulose microcristalina, polacrilina potássica, celulose em pó, alginato de sódio e amido glicolato de sódio (p. ex., Explotab®). Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui cerca de 1% em peso a cerca de 30% em peso de desintegrante, cerca de 5% em peso a cerca de 25% em peso de desintegrante, cerca de 10% em peso a cerca de 20% em peso de desintegrante, cerca de 12% em peso a cerca de 18% em peso de desintegrante, ou cerca de 15% em peso de desintegrante.

20 Componentes adequados adicionais também podem ser incluídos em um sistema de excipiente da presente invenção em quantidades apropriadas para atingir as propriedades desejadas.

25 Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos dois carboidratos e um desintegrante. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos dois polióis, como manitol e maltitol e um desintegrante. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos três carboidratos e um desintegrante. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos três polióis, como manitol, maltitol e sorbitol e um desintegrante.

30 Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos dois carboidratos, um desintegrante e um carboidrato. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos dois polióis, como manitol e maltitol, um desintegrante e um poliol. Em algumas

modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos três carboidratos, um desintegrante e um carboidrato. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos três polióis, como manitol, maltitol e sorbitol, um desintegrante e um poliol.

5 Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos dois carboidratos, um desintegrante e um carboidrato revestido. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos dois polióis, como manitol e maltitol, um desintegrante e um poliol revestido. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura
10 de pelo menos três carboidratos, um desintegrante e um carboidrato revestido. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos três polióis, como manitol, maltitol e sorbitol, um desintegrante e um poliol revestido.

15 Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos dois carboidratos, um desintegrante, um carboidrato e um carboidrato revestido. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos dois polióis, como manitol e maltitol, um desintegrante, um poliol e um poliol revestido. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui
20 uma mistura de pelo menos três carboidratos, um desintegrante, um carboidrato e um carboidrato revestido. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui uma mistura de pelo menos três polióis, como manitol, maltitol e sorbitol, um desintegrante, um poliol e um poliol revestido.

25 Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui um carboidrato revestido e um desintegrante. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui um poliol revestido e um desintegrante. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui um carboidrato revestido, um carboidrato e um desintegrante. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui um poliol revestido, um poliol e um desintegrante. Em algumas
30 modalidades, um sistema de excipiente inclui um carboidrato e um desintegrante. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui um poliol e um desintegrante.

35 Em algumas modalidades, um sistema de excipiente inclui um lubrificante. Lubrificantes adequados incluem, mas não estão limitados a sílica gel, sílica coloidal, sílica pirogênica, sílica precipitada, talco e suas misturas. O componente lubrificante do sistema de carboidratos co-processados de preferência está presente em uma faixa de cerca de 0% a cerca de 5% do peso total do sistema.

A sílica gel age para melhorar as propriedades de fluxo da composição e minimizar a quantidade de material que adere às perfurações e moldes durante a formação de comprimidos. A sílica coloidal age para melhorar as propriedades de fluxo da composição antes dela ser utilizada para a formação de comprimidos.

5 Formulação

Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica inclui um sistema de excipiente como descrito acima. Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica inclui uma quantidade adequada de sistema de excipiente. Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica inclui cerca de 20% em peso a cerca de 99% em peso de um sistema de excipiente. Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica inclui cerca de 20% em peso a cerca de 95% em peso de sistema de excipiente, cerca de 25% em peso a cerca de 90% em peso de sistema de excipiente, cerca de 25% em peso a cerca de 85% em peso de sistema de excipiente, cerca de 25% em peso a cerca de 80% em peso de sistema de excipiente, cerca de 25% em peso a cerca de 75% em peso de sistema de excipiente, cerca de 25% em peso a cerca de 75% em peso de sistema de excipiente, cerca de 30% em peso a cerca de 70% em peso de sistema de excipiente, cerca de 35% em peso a cerca de 65% em peso de sistema de excipiente, cerca de 40% em peso a cerca de 60% em peso de sistema de excipiente, cerca de 45% em peso a cerca de 55% em peso de sistema de excipiente, ou cerca de 50% em peso de sistema de excipiente.

Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica inclui um API. Adequados, tais APIs incluem, mas não estão limitados àqueles descritos em *Physician 's Desk Reference*, 61a. ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2007, que é incorporada como referência neste documento em sua totalidade. Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica inclui cerca de 1% em peso a cerca de 75% em peso de API, cerca de 5% em peso a cerca de 70% em peso, cerca de 10% em peso a cerca de 65% em peso, cerca de 15% em peso a cerca de 60% em peso, cerca de 25% em peso a cerca de 55% em peso de API, cerca de 30% em peso a cerca de 50% em peso de API, cerca de 35% em peso a cerca de 45% em peso de API, cerca de 37% em peso a cerca de 43% em peso de API, ou cerca de 40% em peso de API.

Em algumas modalidades, uma formulação farmacêutica inclui componentes adequados, incluindo, mas não limitando a lubrificantes, aromas, adoçantes e corantes, em quantidades adequadas para alcançar as propriedades desejadas.

Formas Farmacêuticas Sólidas

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação de dispersão sólida é diretamente compactada em uma forma de dose sólida (p. ex., um comprimido), utilizando um equipamento de compressão padrão (p. ex., uma 5 encapsuladora). Uma modalidade da forma farmacêutica sólida comprimida diretamente da presente invenção se dissolve ou se desintegra em 10 minutos, de preferência em de menos de 6 minutos. Uma modalidade da forma farmacêutica sólida comprimida diretamente da presente invenção se desintegra dentro do estômago ou do intestino em 10 minutos, de preferência em menos de 6 minutos.

10 Em uma modalidade da presente invenção, a formulação de dispersão sólida é diretamente compactada em uma pastilha ou comprimido fácil de engolir utilizando um equipamento de compressão padrão (p. ex., uma encapsuladora). Uma modalidade da pastilha ou comprimido fácil de engolir da presente invenção se dissolve ou se desintegra em 10 minutos, de preferência em de menos de 6 15 minutos. Uma modalidade da pastilha ou comprimido fácil de engolir da presente invenção se desintegra dentro do estômago ou do intestino em 10 minutos, de preferência em menos de 6 minutos.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação de dispersão sólida é diretamente compactada em uma forma de dose sólida (p. ex., um 20 comprimido), utilizando um equipamento de compressão padrão (p. ex., uma encapsuladora). Uma modalidade da forma farmacêutica sólida comprimida diretamente da presente invenção interage com a saliva na cavidade oral de um paciente e se dissolve ou se desintegra completamente dissolve na cavidade oral em uma forma que pode ser facilmente engolida dentro de cerca de 60 segundos.

25 Em uma modalidade da presente invenção, a formulação de dispersão sólida é diretamente compactada em um comprimido dispersível por via oral utilizando um equipamento de compressão padrão (p. ex., uma encapsuladora). Uma modalidade do comprimido dispersível por via oral da presente invenção se dissolve ou se desintegra completamente na cavidade oral dentro de cerca de 60 30 segundos.

Em uma modalidade da presente invenção, a formulação de dispersão sólida é diretamente compactada em um comprimido mastigável utilizando um equipamento de compressão padrão (p. ex., uma encapsuladora). Uma 35 modalidade do comprimido mastigável da presente invenção se dissolve ou se desintegra completamente na cavidade oral dentro de cerca de 60 segundos.

Em uma modalidade da invenção, a forma farmacêutica sólida se dissolve

ou se desintegra completamente dentro de cerca de 25 a 50 segundos após a colocação do comprimido na cavidade oral. Em uma modalidade da invenção, a forma farmacêutica sólida se dissolve ou se desintegra completamente em cerca de 5 a 20 segundos após a colocação do comprimido na cavidade oral. Em uma modalidade da presente invenção, a forma farmacêutica sólida se dissolve ou se desintegra completamente na cavidade oral em menos de 60 segundos. Em uma modalidade da presente invenção, a forma farmacêutica sólida se dissolve ou se desintegra completamente na cavidade oral em menos de 50 segundos. Em uma modalidade da presente invenção, a forma farmacêutica sólida se dissolve ou se desintegra completamente na cavidade oral em menos de 40 segundos. Em uma modalidade da presente invenção, a forma farmacêutica sólida se dissolve ou se desintegra completamente na cavidade oral em menos de 30 segundos. Em uma modalidade da presente invenção, a forma farmacêutica sólida se dissolve ou se desintegra completamente na cavidade oral em menos de 20 segundos. Em uma modalidade da presente invenção, a forma farmacêutica sólida se dissolve ou se desintegra completamente na cavidade oral em menos de 10 segundos. Em uma modalidade da presente invenção, a forma farmacêutica sólida se dissolve ou se desintegra completamente na cavidade oral em menos de 5 segundos.

Em uma modalidade, as formas farmacêuticas sólidas produzidas na presente invenção, de preferência, possuem uma dureza (método padrão da Farmacopeia dos Estados Unidos) no intervalo de cerca de 9,8067N (1kP) a cerca de 490,33N (50kP) e uma friabilidade (método padrão da Farmacopeia dos Estados Unidos) no intervalo de cerca de 0,01% a cerca de 5%.

Em uma modalidade da presente invenção, as formas farmacêuticas sólidas produzidas possuem uma dureza de cerca de 68,647N (7kP) a cerca de 391,29N (39,9kP) e uma friabilidade de menos de cerca de 0,5% e uma desintegração de menos de cerca de 30 segundos.

Em uma modalidade da presente invenção, as formas farmacêuticas sólidas produzidas possuem uma dureza no intervalo de cerca de 47,072N (4,8kP) a cerca de 334,41N (34,1kP) e uma friabilidade de menos de cerca de 0,2% e uma desintegração da Farmacopeia dos Estados Unidos de menos de cerca de 60 segundos. Em uma modalidade da presente invenção, as formas farmacêuticas sólidas produzidas possuem uma dureza (método padrão da Farmacopeia dos Estados Unidos) no intervalo de cerca de 29,42N (3kP) a cerca de 147,1N (15kP) e uma friabilidade (método padrão da Farmacopeia dos Estados Unidos) no intervalo de cerca de 0,01% a cerca de 2% e se dissolveria

ou se desintegraria em menos de 60 segundos.

Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida inclui uma dispersão sólida com uma mistura de pelo menos dois carboidratos. Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida inclui uma dispersão sólida com uma
5 mistura de pelo menos dois polióis. Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida inclui uma dispersão sólida com uma mistura de pelo menos dois açúcares. Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida inclui uma dispersão sólida com uma mistura de pelo menos três carboidratos. Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida inclui uma dispersão sólida
10 com uma mistura de pelo menos três carboidratos. Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida inclui uma dispersão sólida com uma mistura de pelo menos três açúcares. Carboidratos, incluindo, mas não limitando a polióis e açúcares, adequados para as dispersões sólidas da presente invenção são descritos acima. Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida da presente invenção inclui uma dispersão sólida incluindo manitol e maltitol. Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida da presente invenção inclui uma dispersão sólida incluindo manitol e isomalte. Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida da presente invenção inclui uma dispersão sólida incluindo manitol, maltitol e sorbitol. Em algumas modalidades, uma forma
15 farmacêutica sólida da presente invenção inclui uma dispersão sólida incluindo manitol, isomalte e sorbitol.

Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida da presente invenção inclui uma dispersão sólida incluindo manitol, maltitol e sorbitol. Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida da presente invenção inclui
20 uma dispersão sólida incluindo manitol, lactitol e sorbitol. Em algumas modalidades, uma forma farmacêutica sólida da presente invenção não inclui xilitol.

As dispersões sólidas altamente compactáveis e sistemas de excipiente da presente invenção podem ser usados como uma plataforma de distribuição de um
30 ou mais princípios ativos. Um ou mais princípios ativos podem ser misturados com a dispersão sólida e formados em uma forma farmacêutica sólida, tal como um comprimido. Em outra modalidade, ingredientes adicionais, como um lubrificante, aroma, corante ou adoçante também podem ser adicionados à formulação e formados em uma forma farmacêutica sólida.

35 Quando a forma farmacêutica sólida é colocada na cavidade oral de um paciente, ela interage com a saliva e rapidamente se dissolve ou se dispersa na

cavidade oral do paciente. Na dissolução da forma farmacêutica sólida na cavidade oral do paciente, ela libera um ou mais princípios ativos contidos na forma farmacêutica sólida.

5 Será evidente para aqueles versados na técnica que várias modificações e variações podem ser feitas ao método e composições da presente invenção, sem se afastar do espírito e escopo da invenção. Assim, pretende-se que a presente invenção abranja as modificações e variações da presente invenção contanto que elas estejam dentro do escopo das reivindicações anexadas e seus equivalentes.

10 Os exemplos a seguir são dados para ilustrar a presente invenção. Deve ser entendido, entretanto, que a invenção não deve estar limitada às condições específicas ou detalhes descritos nestes exemplos. Ao longo do relatório descritivo, todo e qualquer documento disponíveis ao público referenciado, incluindo, mas não limitando a uma patente US, é especificamente incorporado como referência.

15 **EXEMPLOS**

Exemplo 1: Dispersão Sólida de Três Carboidratos Co-Processados com Estrutura de Placa Microcristalina

20 Água é aplicada a um tanque de mistura com jaqueta em agitação e a água aquecida a 78-90°C. As seguintes matérias-primas são adicionadas ao tanque de mistura com agitação.

Material	Quantidade em Quilos	Porcentual de Saturação
Manitol	600 quilos	
Maltitol	10,6	
Sorbitol	14,4	
Água Purificada	760 quilos	
Dióxido de Silício	Até 1% como auxílio de processo	

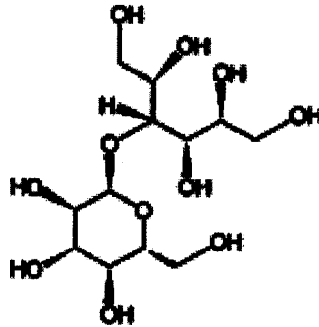
Quando os materiais brutos estão em solução e temperatura, a solução é atomizada a seco pelo seguinte processo.

25 Um atomizador rotativo 7" é montado com uma bomba de alimentação e capacidade para reciclar partículas de tamanho menor por classificação de leito de fluido à câmara de secagem por atomização, conforme mostrado na Figura 1 e descrito na seção de Métodos para Fabricar Atomização a Seco. Os parâmetros de secagem por atomização são os seguintes: temperatura de entrada do aparelho de secagem 195 a 205°C; temperatura de entrada do leito de fluido 74 a 122°C (para fins de monitoração apenas); temperatura de saída do aparelho de secagem 80 a 95°C (alvo 89 a 92°C); velocidade da roda do atomizador 1 1250 a 30 11600 rpm. A solução é atomizada em uma temperatura de ar de saída do

aparelho de secagem de 85 a 90°C. A Dispersão sólida A do produto é coletada assim que o sistema é estabilizado e após aproximadamente 25 quilos de produto ser produzido. O teor de umidade do produto liberado deve ser inferior a 0,3%.

5 A Figura 2 é um SEM (ampliação de 2000x) de Dispersão Sólida A de dispersão sólida demonstrando a estrutura de placa microcristalina. A Figura 2 mostra claramente as placas na estrutura de placa microcristalina. Nesta modalidade, as placas têm espessura inferior a 1µm, em comparação à escala 10 µm na Figura 2, e são dispostas em camadas. Cada camada pode ser vista conforme uma película relativamente contínua. As camadas são fixadas juntas
10 pela atração de superfícies que são compostas de um eutético formado de três polióis. Acredita-se que a estrutura de placa microcristalina é devido à diferença em solubilidades e concentrações dos polióis.

O maltitol tem a seguinte estrutura química, com um anel de glicose e uma porção de sorbitol ligada:



15

É notável que três das cinco hidroxilas no sorbitol ligado estão viradas para cima na estrutura de sorbitol fornecendo ao sorbitol ligado uma área altamente polar virada para cima. Ainda com base na ligação 1,4 a porção de sorbitol é fixada em um ângulo ao anel de glicose.

20 Em 80 °C na solução, o manitol tem uma solubilidade de cerca de 47% em água, o maltitol tem uma solubilidade de cerca de 80% em água, e o sorbitol tem uma solubilidade de cerca de 92% em água. No processo de secagem, com base na solubilidade e concentração usadas, manitol cristalizará a partir da solução primeiro, e muito inicialmente. O manitol formará núcleos e também cultivará
25 núcleos formados. O maltitol começará a co-cristalizar com o manitol, seguido pelo componente sorbitol.

O centro da placa é composto do manitol derretido alto (assim resistência

de ligação alta) que cristaliza primeiro e através do processo de secagem com base em sua concentração próxima à saturação na solução sendo seca. A partícula inteira por calorimetria de varredura diferencial (DSC) é uma mistura eutética de pico único com um núcleo cristalino (vs três picos, um para cada um dos 3 polióis) chamada de forma de fusão visto que o calor de fusão do manitol é levemente alterado de 293 J/gm esperado a ~ 280 J/gm, mas seu ponto de fusão ainda é um ponto de fusão de manitol beta ou alfa característico de -166 C. A formação forma uma placa plastificada com uma transição eutética, que limita espessura da placa e aderência da superfície da placa.

10 Esta superfície eutética gera uma ligação de transição entre as camadas que são fracamente ligadas, permitindo assim fraturamento de baixa pressão. A natureza fina e planar das placas possibilitam fratura de fragmentos de cristal no formato de fragmentos que podem ser vistos na Figure 3. A Figura 3 é um SEM da estrutura interna de um comprimido de comprimido Dispersão sólida A
15 comprimido em pressão de compressão a 20kN quebrada ao meio. A largura das porções quebradas tem tamanho inferior a alguns micros e espessura inferior a um micron.

Para fazer o comprimido de forma farmacêutica sólida na Figura 3, a Dispersão sólida A foi misturada em um misturador 8 Quart Vee (Paterson-Kelley, East Strausburg, PA) com 1,5% de estearato de magnésio por 10 minutos. Os comprimidos foram fabricados em uma velocidade de 26 RPM sem uso de pré-compressão. Uma estação de comprimido de diâmetro de 0,625 polegadas de FFBE (borda chanfrada de face plana) foi usada em um MiniPress (Globe Pharma, New Brunswick, NJ). O peso do comprimido era 1,0 mg.

25 Os "fragmentos" de cristal de manitol são uma "unidade móvel" que é empurrada em espaços que ainda estão abertos em um comprimido à medida que pressão é aplicada. A eficácia da movimentação para uma área de pressão inferior de uma área de pressão superior fornece a vantagem de deformação plástica. Estes fragmentos se movem para a superfície externa do comprimido em
30 pressão baixa e criam uma superfície mais durável, menos friável.

Como pode ser visto nas Figuras 4 e 5, foi surpreendente em uma força de compressão de 13.000N (13kN) ter sido encontrada dureza de 215,75N (22kP) e friabilidade inferior a 0,03%. O que é ainda mais surpreendente é a dureza ter aumentado linearmente de força de compressão aplicada para força de
35 compressão de 33.000N (33kN) e estado em uma dureza máxima de 490,33N (50kP) a 33.000N (33kN) de pressão de compressão com a friabilidade

permanecendo abaixo de 0,2%, até mesmo abaixo de 0,15% por toda a variação de força de compressão. O mesmo processo aplicado a outras composições pode resultar em valores de dureza inferiores. Por exemplo, em algumas modalidades, 97,7% em peso de manitol com 2,3% de sorbitol exibiram uma

5 dureza de 137,29N (14kP) a 13.000N (13kN), e 90% de manitol com 10% de sorbitol, co-atomizado a seco, exibiu uma dureza de 156,91N (16kP) a 13.000N (13kN).

O aumento em segmentação de fase de transição e orientação de superfície é evidente na dureza de quase 490,33N (50kP) gerada para a

10 Dispersão sólida A em uma pressão de 32.000N (32kN) versus 313,81N (32kP) para o produto de atomização a seco de 90% de manitol e 10% de sorbitol em 32.000N (32kN). A otimização de disposição em camadas é vista também no produto de 6,04% de maltitol/2,3% de sorbitol, que exibiu uma dureza de 127,49 N (13kP) em uma força de compressão de 13.000N (13kN) e 431,49N (44kP) em

15 uma força de compressão de 32.000N (32kN).

A Tabela 3 abaixo resume as características físicas da Dispersão sólida A de dispersão sólida.

Tabela 3: Características de Comprimidos feitos a partir da Dispersão sólida A

Dispersão sólida A Comprimido											
Força de Compressão		Dureza média		Dureza STDEV	Es espessura	Resistência à tensão radial	Densidade	Friabilidade	USP Dis		
Nto	kN	Mpa	kP	N	mm	Sdev	Mpa	g/cm3	(%)	Time (sec)	
13161	13.16	67	21.8	213.3	0.472	4.516	0.0032	1.895	1.123	0.11	160
15032	15.03	76	25.5	250.0	0.588	4.434	0.0074	2.262	1.142	0.14	180
18881	18.88	95	32.3	316.4	0.500	4.303	0.0036	2.949	1.177	0.15	229
23135	23.14	117	37.9	371.1	0.670	4.181	0.0069	3.561	1.209	0.13	396
27761	27.76	140	44.7	438.3	0.960	4.099	0.0103	4.289	1.235	0.12	334
30718	30.72	135	48.5	475.6	1.023	4.040	0.0057	4.721	1.250	0.13	529
33819	33.82	171	50.3	492.3	1.33	3.998	0.01	4.942	1.266	0.130	553

Exemplo 2: Comparação de Dispersão sólida A com Estrutura de Placa

20 Microcristalina com Outros Excipientes e Sistemas de Excipientes

A dispersão sólida A de dispersão sólida, conforme descrito no Exemplo 1, é comparada aos seguintes sistemas de excipientes.

Produto	Componentes	Figuras
1) Mannogem® EZ EP grade (SPI Pharma)	>98% de manitol e ~1% sorbitol	Figuras 6A-6C
2) Mannogem® EZ USP (SPI Pharma)	> 96% de manitol e ~2% sorbitol	Figuras 6D-6F
3) Mannitol HS (SPI Pharma)	> 86% de manitol e ~ 12 % sorbitol	Figuras 6G-6I
4) Parateck® M 200 EP grade (EM Merck, Germany)	>98% de manitol e <2% sorbitol	Figuras 6J-6K

As Figuras 6Aa 6C mostram várias ampliações de grau Mannogem® EZ-EP. As Figuras 6D a 6F mostram várias ampliações de grau Mannogem EZ USP. As Figuras 6G a 6I mostram várias ampliações de Manitol HS. As Figuras 6J a 6K mostram várias ampliações de Parateck® M200. As Figuras 7A a 7C são SEMs de Dispersão sólida A em várias ampliações mostrando a estrutura de placa microcristalina.

Os SEMs dos materiais de atomização a seco acima mostram estruturas cristalinas que exibem diferenças distintas baseadas em composição e concentrações. A percentagem inferior de sorbitol (-1%) em grau Mannogem EZ EP resulta em uma partícula primária que é um depósito segmentado de fragmentos cristalinos. As gotículas no processo de se separarem em fragmentos de superfície cristalina de largura estreita. O nível levemente mais alto de sorbitol (-2%) em grau Mannogem EZ USP resulta em uma superfície em que conforme as gotículas secam formam um depósito segmentado com bordas mais arredondadas. Acredita-se que as bordas mais arredondadas e o aspecto enrugado do depósito se devem à coalescência de manitol e sorbitol em tais bordas. Manitol HS, que tem um nível muito mais alto de sorbitol (-12%), tem uma superfície que é mais contínua conforme evidente por sua superfície suave e bordas arredondadas e fundidas. As gotículas de Manitol HS parecem coalescer/se fundir para formar um depósito de película com as superfícies abaixo com uma ligação estreita. Esta estrutura de película ainda é demonstrada pela presença de 2 picos distintos em uma varredura DSC.

A estrutura da superfície de Parateck® M200 (<2% sorbitol) parece ser semelhante ao grau Mannogem EZ EP com depósitos segmentados de fragmentos cristalinos com ligações filamentosas.

Na Figura 8, a dureza é descrita em função de força de compressão para comparação da Dispersão sólida A comprimido com Mannogem EZ e Parateck® M200. A estrutura filamentosa de Parateck® M200 faz com que sua compactabilidade e inclinação sejam equivalentes à Dispersão sólida A em

pressão de ~ 12,749N/kN (1,3kP/kN). No entanto, na Figura 9, é demonstrado que Parteck® M200 tem um tempo de desintegração mais longo do que Dispersão sólida A em nível de pressão de força inferior. Acredita-se que Dispersão sólida A está se movendo em baixa pressão devido a sua estrutura de placa microcristalina versus estrutura de Parteck® M200 que em pressões baixas semelhantes dispersam o depósito filamentosos em poros os preenchendo.

É evidente que a melhora ganha através desta invenção é o desenvolvimento de uma dureza maior com pressão inferior sem a perda de tempo de desintegração. Outra vantagem da presente invenção é a capacidade de controlar a espessura da estrutura de placa microcristalina. Quanto mais inicialmente no processo a fase dispersa da dispersão sólida for co-cristalizada, mais fina será a camada de manitol na estrutura de placa microcristalina. Quanto mais tardia for a co-cristalização mais espessa será a camada de manitol. Uma vantagem adicional da presente invenção é a baixa friabilidade das formas de dosagem de sólido. Quanto mais fina for a camada na placa de estrutura microcristalina, mais fina será a camada e menor o poro que a placa deformadora poderá penetrar e mais rapidamente será a liberação de tensão na matriz de forma farmacêutica sólida.

A presente invenção também fornece a vantagem de controlar a gomosidade do composto da superfície. O componente dispersante da dispersão sólida também pode ser incorporado em um projeto de matriz linear ou não-linear. Não linear e angulado é o projeto de ligação 1,4 de lactitol e maltitol e polióis ou dissacarídeos de ligação 1,4.

Acredita-se que a glicose ou galactose na ligação 1,4 se envolve no crescimento da matriz de manitol na dimensão C de crescimento mais rápido do padrão e segmento de cristal, deixando a porção de sorbitol do dissacarídeo disponível em um ângulo plano à camada, seja manitol, sorbitol ou uma porção de glicose ou galactose de maltitol ou lactitol em um arranjo cristalino cruzado. Desta forma, manitol pretende crescer na direção C e é bloqueado e começa a crescer na dimensão A, sua face de cristal de crescimento mais lenta. Isto causa crescimento suficiente na dimensão A para formar um plano de cristal espesso o suficiente na dimensão C que é novamente bloqueada ligando o depósito de glicose ou galactose.

Um modelo não-linear pode ser gerado a partir do formato de ligação 1,6, que é o formato menos angular. Monopolióis/sacarídeos e dissacarídeos como isomalte de ligação 1,6 ou dissacarídeos de ligação 1,6 podem ser usados.

É evidente que o arranjo de etapa fragmentada do modelo não-linear não é como provável. A estrutura do composto será mais rígida com menos área composta de transição não-cristalina.

Sem limitar o escopo da invenção, a Figura 10 descreve uma explicação 5 estrutura possível para a funcionalidade de desempenho de Dispersão sólida A de dispersão sólida. A estrutura da estrutura de placa microcristalina consiste em um núcleo, uma camada de transição de etapa única ou múltipla e uma camada de superfície. O núcleo é um cristal de manitol que é uma estrutura de cristal naturalmente fina da forma de cristal Alfa e Beta. Manitol tanto na forma Alfa 10 como Beta tem formato de pena, longa na direção C, não muito ampla na direção B e fino na direção A. A camada de transição acima do núcleo de manitol é segmentada. Os segmentos estão na configuração graduada (*stepped*) devido ao anel de glicose de maltitol neste exemplo que se incorporou na placa de direção C de crescimento mais rápido. Angulada nesta inclusão de porção de glicose e orientado na superfície de crescimento A está a porção de sorbitol do maltitol. A 15 porção de sorbitol da inserção de maltitol na direção A atrai manitol para a mesma na camada de transição. Visto que sorbitol em maltitol está ligado na porção 4 de sorbitol a atração de sorbitol é maximizada para tirar proveito da alta de sorbitol de 35,5 (Handbook of Chemistry and Physics, 84th, D. Lide CRC press). A atração de manitol firma a película na direção C, a plastifica e ainda permite que glicose segmente a camada de transição para deformação por pressão de comprimido. Na camada de superfície, agora sorbitol também é co-cristalizado com maltitol e manitol. O sorbitol é adicionado com seu lado mais polar para baixo na inclusão de sorbitol na direção de superfície A. Isto fornece uma energia de adesão de 20 ligação polar de superfície inferior a partir do lado polar mais fraco agora até a superfície A permitindo dissociação por pressão inferior da microplaca durante a compactação.

Exemplo 3: Resistência de Ligação de Estrutura de Placa Microcristalina

Em uma modalidade, uma partícula da dispersão sólida consiste em placas 30 microcristalinas. As placas microcristalinas têm três zonas distintas, o núcleo, uma zona de transição e uma zona de superfície. Para fazer uma partícula estas microplacas são empilhadas em camadas uma sobre a outra como uma "cebola". As partículas em algumas modalidades são ocas. Assim, a camada de "cebola" de microplacas está na superfície externa como em uma bolha, com as 35 microplacas em camadas semelhante a "cebola" sendo as camadas na pele.

São usados dois fatores na compactação para formar ligações e tornar um

comprimido mais rígido à medida que uma força de compressão maior é aplicada. Um fator é o de mais superfície entrando em contato próximo (perda de porosidade) e ligação e o segundo é a resistência de ligação por superfície unitária da formulação. Duas condições especiais são necessárias para a dureza dos comprimidos. A resistência de ligação por área de superfície precisa ser alta, e a área de contato por área de superfície total presente no material deve ser alta.

A resistência de ligação entre as microplacas é controlada pela composição de superfície da microplaca. Em pressão baixa, a interfase entre as superfícies de microplacas se torna uma linha de fratura que gera fragmentos de microplaca como pode ser visto na Figura 3 de SEM de seção transversal de comprimido de Dispersão sólida A. A razão para fragmentação é a ligação de interfase de microplaca enfraquecida, a finura da microplaca e a natureza estrutural contínua, ainda que fragmentada, da microplaca.

A partir de uma vista funcional a falta de mudança em friabilidade e a durabilidade da superfície do comprimido ou pele também são evidência da fraqueza de ligação da microplaca. À medida que a porosidade do comprimido se aproxima da força de 13.000N (13kN) aplicada à força de 33.000N (33kN) a baixa friabilidade e alta durabilidade da superfície do comprimido é desenvolvida e permanece inalterada mesmo nas maiores forças aplicadas.

Para calcular a porosidade no comprimido, a densidade do comprimido é comparada em razão da densidade verdadeira dos materiais de compactação. A densidade verdadeira da Dispersão sólida A foi medida usando uma picnometria de hélio Quantachrome (Palm Beach, Florida) a 1,435g/ml. A densidade do comprimido é encontrada usando o peso do comprimido dividido pelo volume do comprimido. O volume do comprimido é a espessura do comprimido e o diâmetro do comprimido 15,87mm (0,625polegadas) para calcular o volume de um cilindro. % de porosidade é $1 - (\text{densidade do comprimido}) / (1,435\text{gm/ml}) * 100$.

Uma estimativa da resistência de ligação por área de unidade pode ser obtida calculando a resistência à tensão radial em porosidade zero; um ponto onde todas as superfícies teoricamente se tocam.

A resistência à tensão radial (RTS) foi calculada para o comprimido (ver USP 32, Capítulo 1217 para método de teste e cálculo). A figura 11 descreve o RTS em função de porosidade. A resistência a RTS em porosidade zero de 8.6 Mpa conforme visto na Figura 11 é substancial, produzindo um comprimido com uma força de quebra de 833,57N (85kP). Ver a Figura 12 para plotagem de % de porosidade contra força de quebra. A maioria dos comprimidos de um grama

mastigáveis como FFBE de 0,652 polegadas de diâmetro seriam considerados muito rígidos em força de quebra de 196,13N (20kP).

Na Figura13, para o mesmo comprimido executado apresentando % de porosidade versus alta dureza de força de compressão de 13.000N (13kN) a 35.000N (35kN) é bem óbvio que uma friabilidade muito baixa de < 0,16% é alcançada em força de 13.000N (13kN) e é mantida em pressão até variação de força de 33.000N (33kN) ($R^2=0,0014$). Para alcançar tal baixa friabilidade em baixa pressão, a resistência de ligação entre as placas na zona de superfície da microplaca deve ser baixa para permitir fratura, contudo para alcançar tal ligação alta por área de unidade de 833,57N (85kP) a formação de ligação na deformação de zona de transição deve ser alta. Acreditamos que isto seja alcançado de quatro formas. 1) A zona de superfície das microplacas têm baixa energia de ligação permitindo que as placas sejam fraturadas em baixa pressão (Figura 3 da seção transversal de Dispersão sólida A mostra placas fraturadas). 2) As placas são muito finas e assim podem ser mover para espaços pequenos nos comprimidos que estão abertos. 3) A zona de transição é deformável sob pressão para fornecer uma alta ligação por área de unidade. 4) O núcleo do microcristal é um cristal muito durável que forma a dureza do comprimido em combinação com 3 desenvolvendo a deformação e superfície total para ligação de superfície em 833,57N (85kP).

Nesta modalidade da presente invenção, a força de quebra é 833,57N (85kP), que é um comprimido excepcionalmente endurecido em porosidade zero. Mais surpreendente é a resposta linear a aumento de resistência com força aplicada, o que geralmente significa que o único fato alterado é o aumento na resistência do comprimido através de formação de ligação. Com resistência de ligação por área de superfície fixada em 8,6 Mpas, o fator alterado de forma linear é a perda em porosidade e uma quantidade maior de superfície entrando em contato e ligação próxima. Esta energia de ligação muito alta por superfície de unidade permite maior resistência do comprimido com menos área de contato de superfície. Assim, a dilutabilidade através da adição de ativos e outros ingredientes necessários ainda permite a produção de comprimidos aceitáveis tanto em durabilidade como em dureza.

Exemplo 4: Uniformidade de Densificação

A Dispersão sólida A, conforme descrito no Exemplo 1, é formulada e comparada a Fast Flo® Lactose (Wisconsin Dairies, Appleton, WS) em uma formulação de comprimido de acetaminofeno de 500mg em um comprimido de

850mg. As formulações têm Compap L, um grau de compressão direta de acetaminofeno por Covidien (St. Louis, MO) a 65,65%, Copovidone S-630 (ISP, Wayne, NJ) a 3%, Crosspovidone XL-100 (ISP, Wayne, NJ) a 2% e Estearato de Magnésio de Covidien (St. Louis, MO) a 1,5%. Os comprimidos foram feitos em
5 um Minipress II fabricado por Globe Pharma (New Brunswick, NJ) usando ferramenta em forma de comprimido de forma ovalada de 0,3125 X 0,72 a 21 RPM.

Na Figura 14, 27,85% de Dispersão sólida A adicionada à mistura mostra um aumento linear em dureza do comprimido com força de compressão
10 crescente. Observe que no mesmo nível, 27,85% de lactose Fast Flo®, a dureza dos comprimidos é linear somente até 10.000N (10kN) de força. Acima de 10.000N (10kN) de força, a linearidade é perdida e a dureza não aumenta.

Na Figura 15, a friabilidade da formulação de Dispersão sólida A é comparada à formulação de lactose FastFlo®. A friabilidade de Dispersão sólida A
15 é bem abaixo de 1% na formulação e permanece abaixo de 1% por todo o perfil de força de compressão para a Dispersão sólida A. Este não é o caso para lactose Fast Flo® que em 12.000 N (12 kN) a friabilidade do comprimido aumenta, indicando a durabilidade enfraquecida da estrutura do comprimido. Esta falha de durabilidade resulta de um acúmulo de tensão interna com as pressões de
20 compactação superiores e a recuperação elástica resultante da estrutura. A Dispersão sólida A sob pressão flui para espaços não ocupados na matriz de comprimido liberando o acúmulo de pressão. A Dispersão sólida A com base na linearidade de dureza com pressão e manutenção da durabilidade no teste de friabilidade com acúmulo de pressão demonstra a capacidade de a Dispersão
25 sólida A fluir de áreas de pressão superior para áreas de pressão inferior de forma linear.

Deve-se observar que a linha plana para friabilidade não aumenta com a força de compressão. A lactose mostra baixa friabilidade em pressão inferior, mas devido ao acúmulo de pressão na estrutura o comprimido se rompe em pressão
30 superior. Além disso, a dureza da Dispersão sólida A aumenta linearmente com a força de compressão. A lactose Fast Flo® não aumenta em dureza após um aumento na pressão devido ao acúmulo de centros de densidade/pressão sem formar mais resistência de ligação. As placas de Dispersão sólida A ainda estão se movendo para espaços menores abertos em pressão superior e criando
35 superfícies de ligação onde os poros já foram presentes/abertos.

Exemplo 5: Sistema de Excipiente de Desintegração Rápida e Formulação Farmacêutica

Sistema de Excipiente A		
Nº do ingrediente	Nome do Ingrediente	Wt%
1	Dispersão sólida A	49
2	Mannogem EZ	15
3	Dióxido de Silício	1
4	Mannogem EZ (cerca de 99% em peso) revestido com material de polímero solúvel (cerca de 1% em peso)	20
5	Crospovidone XL	15

Formulação A		
Nº do ingrediente	Ingrediente	Wt%
1	Acetaminofeno de gosto mascarado (93%)	38.4
2	Sistema de Excipiente A (como descrito acima)	45.9
3	Sabor de hortelã natural	2
4	Sucralose	1.25
5	Dióxido de Silício	1
6	Plasdone[®] S-630, copovidone	3
7	Plasdone[®] XL, crospovidone	5.9
8	Blue lake 5516	0.05
9	Fumarato estearil sódico	2.5

- 5 Para fabricar um lote de 60 kg de Sistema de Excipiente A, 29,4 kg de manitol co-processado anteriormente (cerca de 96%), maltitol (cerca de 1,7%), e sorbitol (cerca de 2,3%) (SPI Pharma; Wilmington, DE), 2.) 9,0 kg de Mannogem EZ (SPI Pharma; Wilmington, DE), 3.) 0,6 kg de Syloid 244FP EU (Grace Davison; Colombia, MD), 4.) 12,0 kg de EZSI (SPI Pharma; Wilmington, DE), 5.) 9,0 kg de
- 10 crospovidone XL (Nanhang; Hangzhou, China) foram pesados usando uma escala eletrônica. Manitol, maltitol, sorbitol, Mannogem EZ, EZSI e crospovidone XL foram submetidos à varredura através de um dispositivo de varredura Sweco de 48" ou 60" (Sweco; Florence, KY) montado com uma malha de aço inoxidável de orifício quadrado nº30 (Sweco; Florence, KY). Syloid 244FP EU foi passado
- 15 através de uma tela manual de aço inoxidável nº 20 com malha de orifício quadrado (Custom Advanced; Webster, TX). Após varredura, todos os componentes foram coletados. Os materiais submetidos à varredura foram colocados manualmente em um misturador em V de pés cúbicos (Patterson-Kelly;

East Stroudsburg, PA) na seguinte ordem: 15,0kg de manitol, maltitol e sorbitol co-processado, 0,6kg de Syloid 244FP EU, 14,4kg de manitol, maltitol, sorbitol co-processado, 9,0kg de Mannogem EZ, 9,0kg de crospovidone XL, e 12,0kg de EZSI . Os materiais foram misturados no misturador em V configurado em 25rpm por um total de 15 minutos. A mistura foi liberada a partir da porta inferior do misturador em V para um tambor polirevestido duplo. 2,5% de fumarato de estearil sódio foi misturado antes de compactação.

Para fabricar 1kg da Formulação A que é subsequentemente comprimida em um comprimido de desintegração oral APAP de 500 mg (ODT) com um peso total de 1400mg, 384g de Acetaminofeno com gosto mascarado (Eurand; Yardley, PA), 2.) 459g de Excipiente A (SPI Pharma; Wilmington, DE), 3.) 20g de sabor de Hortelã Natural (Givaudan; Cincinnati, OH), 4.) 12,5 g de Sucralose (Tate & Lyle; London, England), 5.) 10g de dióxido de silício (Grace Davison; Colombia, MD), 6.) 30g de Plasdone S-630 (ISP; Wayne, NJ), 7.) 59g de Crospovidone XL (Nanhang; Hangzhou, China), 8.) 0,5g de Blue lake 5516 (Colorcon; Harleysville, PA), 9.) e 25g de fumarato de estearil sódico (SPI Pharma; Wilmington, DE) foram pesados usando uma escala eletrônica. Após a pesagem, os ingredientes 1 , 2, 3, 4, 5, 6, e 7 foram submetidos à varredura através de uma tela de aço inoxidável nº 20 com malha de orifício quadrado (Custom Advanced; Webster, TX). Os ingredientes 8 e 9 foram co-varridos através de uma tela de aço inoxidável nº 20 com malha de orifício quadrado (Custom Advanced; Webster, TX). Após a varredura, todos os ingredientes, exceto os ingredientes 8 e 9 (já co-varridos) manualmente, foram colocados em um misturador em V de 8 quartos (Patterson-Kelley; East Stroudsburg, PA), na seguinte ordem: total de 1, total de 2, total de 3, total de 4, total de 5, total de 6 de total de 7. Os materiais foram misturados no misturador em V configurado em 25rpm por um total de 15 minutos. À mistura resultante, a co-tela dos ingredientes 8 e 9 foi adicionada por um total de 15 minutos. À mistura resultante, a co-tela dos ingredientes 8 e 9 foi adicionada e misturada por mais 5 minutos no misturador em V de 8 quartos a 25rpm. A mistura foi liberada da parte inferior do misturador em V para um recipiente polirevestido. A mistura coletada foi colocada na tremonha de uma encapsuladora rotável GP-8 (Globe Pharma; New Brunswick, NJ) equipada com uma estação de puncionador superior de ferramenta 0,625" FFBE "D", puncionador inferior e molde (Natoli Engineering; St. Charles, MO). A mistura foi comprimida em comprimidos pesando 1400mg a 25rpm com pré-compressão de 2.000N (2kN), ajustando a principal compressão para obter uma dureza de comprimido de 58,84

N a 68,647 N (6 a 7 kP) .

Uma relação entre desintegração e friabilidade em função da dureza para o Sistema de Excipiente A comprimido é mostrada na Figura 16.

Conforme ilustrado na Figura 16, um sistema de excipiente de algumas modalidades da presente invenção exibe uma dependência inferior de tempo de desintegração e friabilidade em dureza. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente da presente invenção pode desintegrar rapidamente em altos valores de dureza. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente da presente invenção desenvolve rapidamente uma sensação cremosa na boca após desintegração. Conforme ilustrado na Figura 16, um sistema de excipiente da presente invenção pode inesperadamente desintegrar em menos do que cerca de 30 segundos em um valor de dureza de cerca de 391,29N (39,9kP), e em algumas modalidades pode rapidamente desenvolver uma sensação cremosa na boca após desintegração. Em algumas modalidades, um sistema excipiente exibe tempos de desintegração e valores de friabilidade desejáveis em uma ampla variação de valores de dureza. Em algumas modalidades, um sistema de excipiente exibe um baixo aumento em tempo de desintegração por aumento em valores de dureza.

Exemplo 6: Sistema de Excipiente de Desintegração Rápida B e Solução de Revestimento de Formulações Farmacêuticas B

Ing. #	ITEM	(MFG, Local)	Percentual	QTY (Kg)
1	Plasdone S-630	(ISP, Colombia, MD)	11.98	9.2
2	Água purificada	N/A	88.02	67.6
	Peso total (base seca)		11.98%	9.2

Sessenta e sete quilogramas e seis décimos de água purificada foram colocados em um tanque se solução, equipado com um agitador. Ao agitar a água purificada, Plasdone S-630 foi lentamente adicionado ao tanque. A agitação continuou até uma dispersão uniforme de Plasdone S-630 em água purificada ser alcançada. A Solução de Revestimento B foi usada em 12 horas de obtenção da dispersão uniforme. A solução foi mantida sob agitação contínua durante as etapas de processamento subseqüentes.

Dispersão sólida Revestido A

log. #	ITEM	(MFG, Local)	Percentual	QTY (Kg)
1	Dispersão sólida A	(SPI, Wilmington, DE)	92.29	400
2	Solução de revestimento B	(SPI, Wilmington, DE)	7.71	33.4
	Peso total (Base Seca)		93,22% (Peso seco de 404kg/433,4kg)	404

Quatrocentos quilogramas de Dispersão sólida A foram pesados e submetidos à varredura usando um Sweco de 48 ou 60" equipado com uma tela de aço inoxidável de nº 16 com orifícios quadrados. A Dispersão sólida A submetida à varredura foi colocada no recipiente de ar fluido de um Ar Fluido 1000. Os bocais de atomização tinham ajuste de orifício 0,066" a 0,068" estendido a partir da tampa. O *manifold* de bocal líquido foi ajustado com a extensão padrão (10,5"). O Ar Fluido 1000 foi operado da seguinte forma: fluxo de ar de 1500 - 3000 SCFM (alvo de 2000 SCFM), temperatura de entrada de 75°C a 100°C (alvo 90°C), taxa de atomização de solução de 0,5 a 2,0 kg/min (alvo 1,1 kg/min), pressão de ar de atomização a 344.740 Pa (50 PSIG), o tempo de atomização aproximado foi de 17 a 66 minutos. A temperatura do produto pôde alcançar pelo menos 30°C antes de atomização da solução. 33,4 kg de solução atomizada em aproximadamente 17 a 66 minutos (alvo 30 minutos a 1,1 kg/min). Os filtros foram purgados manualmente por pelo menos 5 minutos, se necessário, para manter o fluxo de ar mínimo. A granulação foi seca a uma temperatura de produto de 35°C a 50°C (alvo de 45°C). Quando a temperatura do produto atingiu aproximadamente 45 °C, uma amostra (2,0g -3,0g) foi testada para conteúdo de umidade. Park foi prensado no leito de fluido e os filtros purgados manualmente durante o teste de umidade. A secagem e a amostragem foram continuadas em intervalos de aproximadamente 10 minutos até que a umidade alvo (alvo de <1,0%) fosse alcançada. Quando a umidade estava em < 1,0%, o leito de fluido foi encerrado e o produto resfriado até 35°C. Os filtros foram purgados manualmente por pelo menos 5 minutos. O produto resultante, Dispersão sólida B, foi peneirado através de um Sweco de 48" ou 60" equipado com uma tela de aço inoxidável nº 16 com orifícios quadrados. O produto foi embalado em tambores polirevestidos duplos.

Sistema de Excipiente B				
Nº do Ing.	ITEM	(MFG, Local)	Percentual	QTY (Kg)
1	Dispersão sólida A	(SPI Pharma, Wilmington, DE)	64.54	68.4 kg
2	Crospovidone XL	(Nanhang Ind. Co., Hangzhou, China)	15.13	16.0 kg
3	Dispersão sólida Revestido A	(SPI Pharma, Wilmington, DE)	20.17	21.4 kg
4	Peso total (base seca)	(Grace Davison, Columbia, MD)	0.16	0.2 kg
	Peso total (base seca)		100	106 kg

Os ingredientes acima listados foram pesados nas quantidades indicadas em uma balança eletrônica. Após pesagem, os ingredientes 1, 2 e 3 foram submetidos à varredura através de um dispositivo de varredura Sweco de 48" ou 60" montado anteriormente (Sweco; Florence, KY) montado com uma malha de aço inoxidável de orifício quadrado nº 20 (Sweco; Florence, KY). Após a pesagem, o ingrediente 4 foi passado através de uma tela manual de aço inoxidável nº 20 com malha de orifício quadrado (Custom Advanced; Webster, TX). Após varredura, todos os componentes foram coletados em sacos de polietileno co-ex natural de 37 x 80 x 0,0035 marcados separados. Os ingredientes pesados e submetidos à varredura foram colocados manualmente em um misturador em V de 10 pés cúbicos (Patterson-Kelly; East Stroudsburg, PA) na seguinte ordem: 1) 34,2kg de Dispersão sólida A, 2) 0,16kg de Syloid 244 FP EU, 3) 20,17kg de Dispersão sólida B, 4) 15,13kg de Crospovidone XL, e 5) 34,2kg de Dispersão sólida A. Os materiais foram misturados em misturador em V ajustado a 25 rpm por um total de 15 minutos. A mistura foi liberada da porta inferior do misturador em V para um tambor polirevestido duplo.

160 mg de Comprimido de Acetaminofeno (APAP) de Desintegração Oral	
Acetaminofeno de gosto mascarado (93,4% de APAP)	28.55%
Sistema de Excipiente B	66.20%
Sucralose	1.25%
Sabor de goma de mascar	2.00%
Fumarato de estearil sódico	2.00%

Para um tamanho de lote de 1000g, os ingredientes acima foram pesados e submetidos à varredura separadamente através de aço inoxidável de orifício quadrado. Cada ingrediente, exceto fumarato de estearil sódico, foi colocado em um misturador em V de 8 quartos e misturado por 15 minutos a uma velocidade de 25rpm. Após 15 minutos, fumarato de estearil sódico foi adicionado à mistura e misturado por mais 5 minutos em velocidade de 25rpm. A mistura resultante foi esvaziada a partir da porta de descarga inferior do misturador em um saco plástico apropriado. A mistura foi colocada na tremonha de uma encapsuladora instrumentada GP-8 equipada com conjunto de ferramentas "D" de puncionador quadrada de arco de 0,5" x 0,5" (puncionador superior, puncionador inferior e molde) com uma profundidade de copo de 0,0730" (Hob#104152, Natoli Engineering, St. Charles, MO) e comprimida em comprimidos de 600mg em velocidade rotatória de 36,7rpm com força de pré-compressão de 1.000N (1kN) e a uma dureza de comprimido de 49,033N a 68,647N (5 - 7kP) conforme determinado por um testador de dureza de comprimido Dr. Schleuniger Modelo 6D.

500 mg de Acetaminofeno (APAP) Comprimido de Desintegração Oral	
Acetaminofeno de gosto mascarado (93,4% de APAP)	38.40%
Sistema de Excipiente B	44.40%
Sabor de Hortelã	2.00%
Sucralose	1.50%
Fumarato de estearil sódico	2.50%
Crospovidone XL	4.20%
Celulose Microcristalina-101	7.00%

Para um tamanho de lote de 500g, os ingredientes acima foram pesados e submetidos à varredura separadamente através de uma malha de aço inoxidável de orifício quadrado nº 20. Cada ingrediente foi colocado em um misturador em V de 8 quartos e misturado por 15 minutos em velocidade de 25rpm, com exceção de fumarato de estearil sódico. Após 15 minutos, fumarato de estearil sódico foi adicionado à mistura, e a mistura foi misturada por mais 5 minutos em velocidade de 25rpm. A mistura resultante foi esvaziada a partir da porta de descarga inferior

- do misturador em um saco plástico apropriado. A mistura foi colocada na tremonha de uma encapsuladora instrumentada GP-8 equipada com um conjunto de ferramentas "D"quadrado de arco 0,66" x 0,66" (puncionador superior, puncionador inferior e molde) com uma profundidade de copo de 0,0320" (Hob#105192, Natoli Engineering, St. Charles, MO) e comprimida em comprimidos de 1400mg em velocidade rotatória de 25 rpm com uma força de pré-compressão de 2.000N (2kN) e a uma dureza de comprimido de 49,033N a 68,647N (5 - 7kP) como determinado por testador de dureza de comprimido Dr. Schleuniger Modelo 6D.

10mg de Comprimido de Loratidina de Desintegração Oral	
Loratidine	10.00%
Sistema de excipiente B	84.50%
Sabor de goma de mascar	2.00%
Sucralose	1.00%
Fumarato de estearil sódico	2.50%

10

- Para um tamanho de lote de 500g, os ingredientes acima foram pesados e submetidos à varredura separadamente através de uma malha de aço inoxidável de orifício quadrado nº 20. Cada ingrediente, com exceção de fumarato de estearil sódico, foi colocado em um misturador em V de 8 quartos e misturado por 15 minutos em uma velocidade de 25rpm. Após 15 minutos, fumarato de estearil sódico foi adicionado à mistura, e misturado por 5 minutos adicionais em uma velocidade de 25rpm. A mistura resultante foi esvaziada a partir da porta de descarga inferior do misturador em um saco plástico apropriado. A mistura foi colocada na tremonha de uma encapsuladora instrumentada GP-8 equipada com um conjunto FFBE de 0,25" (puncionador superior, puncionador inferior e molde) e comprimido em comprimidos de 100 mg em uma velocidade rotatória de 25 rpm e a uma dureza de comprimido de 9,8067N a 29,42N (1 - 3kP) conforme determinado por um testador de dureza de comprimido Dr. Schleuniger Modelo 6D.

- 25 Exemplo 7: Fabricação de Comprimidos de Deglutição em Forma de Cápsula de Acetaminofeno de 500 mg com Dispersão sólida A

Para um lote de 2,0kg de um comprimido de acetaminofeno de 500mg com Dispersão sólida A, os seguintes ingredientes foram pesados: 1) 557g de

Dispersão sólida A (SPI Pharma; Wilmington, DE), 2) 1313 g de Compap L (Covidien, St. Louis MO), 3) 60 g de Plasdone S-630 (ISP Corp, Wayne, NJ), 4) 40g de Crospovidone XL-100 (Nanhang, Hangzhou, China) e 5) 30g de Estearato de Magnésio (Covidient St. Louis, MO). Após a pesagem, os ingredientes foram submetidos à varredura através de malha de aço inoxidável de orifício quadrado nº 20 US (Sweco; Florença, KY). Os ingredientes pesados e submetidos à varredura foram colocados em um misturador em V de 8 quartos (Patterson-Kelly; East Stroudsburg, PA) na seguinte ordem: metade de 1, total de 2, segunda metade de 1, total de 3, e total de 4. O material foi misturado em um misturador em V ajustado a 25 rpm por um total de 15 minutos. O ingrediente 5 foi adicionado e misturado por mais 3 minutos. A mistura foi liberada a partir da porta inferior do misturador em V para um tambor polirevestido duplo.

Os comprimidos em forma de cápsula de acetaminofeno de 500mg com um peso total de 850mg foram comprimidos como segue. A mistura foi colocada na tremonha de uma minien capsuladora de comprimidos rotatória GP-8 (Globe Pharma; New Brunswick, NJ) equipada com pelo menos uma estação de ferramentas puncionadoras superior, inferior e molde chaveado em D de 0,3125" por 0,720" (Natoli Engineering; St. Charles, MO). A mistura foi comprimida em comprimidos com peso de 850mg em 25rpm com até 2.000N (2kN) de pré-compressão, ajustando a principal compressão para obter uma dureza de comprimido de 58,84N a 274,59N (6 a 28kP) conforme desejado. Acima de pressão de compressão de 7.500N (7,5kN), a friabilidade é inferior a 0,5% e em pressão máxima de 22kN, a dureza é 274,59N (28kP) e a friabilidade é < 0,4%.

Exemplo 8: Formulação de pastilha B 12 de 1000 meg com Dispersão sólida A

Componente	it	%	g/mistura	nd
1	Vitamina B12 (1% em manitol)	21.51		107.53
2	Dispersão sólida A	54.59		272.97
3	Sorbitab SD 250	20.00		100.00
4	Sucralose	0.40		2.00
5	Lubripharm	3.00		15.00
6	Sabor de uva	0.10		0.50
7	Purple Lake	0.40		2.00
Total		100		500

- Para fabricar pastilhas de Vitamina B12 contendo 1000 meg de Vitamina B 12 em uma pastilha de 465 mg, os ingredientes foram primeiro pesados em uma balança eletrônica de acordo com a tabela. Todos os ingredientes foram passados através de malha de aço inoxidável nº 20 com orifícios quadrados.
- 5 Todos os ingredientes, com exceção do ingrediente nº 5, foram misturados em um misturador em V de 8 quartos a 25 rpm por 15 minutos. Após a mistura, o ingrediente nº 5 foi adicionado à mistura 1, e misturado por 5 minutos no misturador de 8 quartos a 25 rpm por 5 minutos. A mistura resultante foi removida através da porta de descarga inferior do misturador em um saco plástico
- 10 apropriado. A mistura foi introduzida na tremonha de um encapsulador instrumentado GP-8 equipado com um conjunto de ferramentas puncionadoras "D" FFBE de 11,1 -mm (puncionador superior, puncionador inferior e molde). A mistura foi comprimida em pastilhas de 465 mg em uma velocidade rotatória de 25 rpm e a uma dureza de comprimido de 137,29 N a 176,52 N (14 - 18 kP).
- 15 Será apreciado por aqueles versados na técnica que diversas variações e/ou modificações podem ser feitas à invenção mostrada nas modalidades específicas sem se afastar da essência e escopo da invenção conforme amplamente descrito. Assim, entende-se que a presente invenção inclui as modificações e variações da presente invenção desde que estejam incluídas no
- 20 escopo das reivindicações em anexo e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma farmacêutica sólida, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma dispersão sólida que compreende uma combinação de pelo menos três carboidratos co-processados com solubilidades e/ou concentrações diferentes,
5 em que a dispersão sólida tem uma estrutura de placa microcristalina,
em que a estrutura de placa microcristalina consiste em camadas cristalinas e/ou depósitos amorfos eutéticos,
em que os pelo menos três carboidratos co-processados são polióis compreendendo um primeiro poliol presente em uma quantidade de 70% em peso
10 até 99,5% em peso,
em que o primeiro poliol é manitol, um segundo poliol presente em uma quantidade de 0,5% em peso até 30% em peso, e um terceiro poliol presente em uma quantidade de 0,5 % em peso até 30% em peso,
em que os polióis são álcoois de açúcar da fórmula geral $\text{CH}_2\text{OH--}(\text{CHOH})_n\text{--CH}_2\text{OH}$, onde n é de 2 a 6, e preferencialmente de 3 a 6, e os seus anidridos diméricos ou polióis selecionados do grupo consistindo em sorbitol,
15 maltitol, lactitol, xilitol, eritritol, isomalte e suas misturas.
2. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que ainda compreende um princípio ativo.
- 20 3. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que o princípio ativo é revestido.
4. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que o princípio ativo é não revestido.
5. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 2,
25 **caracterizada** pelo fato de que a forma farmacêutica sólida ainda compreende um lubrificante, opcionalmente um desintegrante, opcionalmente um antiaderente, opcionalmente um adoçante, opcionalmente um aromatizante, opcionalmente um corante e opcionalmente outros excipientes.
6. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1,
30 **caracterizada** pelo fato de que a forma farmacêutica sólida tem uma compactabilidade conforme definido por uma dureza de 22kP (216N) até 50kP (490N) quando de 13kN até 35kN de força de compressão é aplicada.
7. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a forma farmacêutica sólida tem uma durabilidade
35 conforme definido por uma friabilidade de 0,5% ou menos quando de 13kN até 35kN de força de compressão é aplicada.

8. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os pelo menos três carboidratos co-processados são revestidos.

5 9. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a dispersão sólida é revestida.

10. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a estrutura de placa microcristalina tem uma espessura de 0,5 µm até 5 µm.

10 11. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que um ponto de fusão da dispersão sólida não é diminuído em mais de 5°C de um ponto de fusão de um carboidrato, dos pelo menos três carboidratos co-processados, com a concentração mais alta, e um calor de fusão da dispersão sólida não é reduzido em mais de 40 J/gm de um calor de fusão do carboidrato com a concentração mais alta, em que a dispersão
15 sólida inclui uma fase dispersa compreendendo uma mistura de componentes cristalinos ou amorfos estruturados incorporados em uma estrutura fundida.

12. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os pelo menos três carboidratos co-processados são secos por co-atomização.

20 13. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada** pelo fato de que a forma farmacêutica sólida tem uma dureza de 1kP (10N) até 50kP (490 N).

25 14. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada** pelo fato de que a forma farmacêutica sólida tem uma friabilidade de 0,01% até 5%.

15. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada** pelo fato de que a forma farmacêutica sólida é um comprimido de desintegração rápida ou um comprimido mastigável.

30 16. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que a forma farmacêutica sólida é um comprimido para deglutição ou uma pastilha.

35 17. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizada** pelo fato de que a forma farmacêutica sólida compreende ainda um desintegrante e se desintegra em uma cavidade oral em menos de 60 segundos.

18. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 16,

caracterizada pelo fato de que a forma farmacêutica sólida é uma pastilha e se desintegra em menos de 10 minutos.

19. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o segundo poliol é maltitol e o terceiro poliol é sorbitol.

20. Forma farmacêutica sólida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o segundo poliol é lactitol e o terceiro poliol é sorbitol.

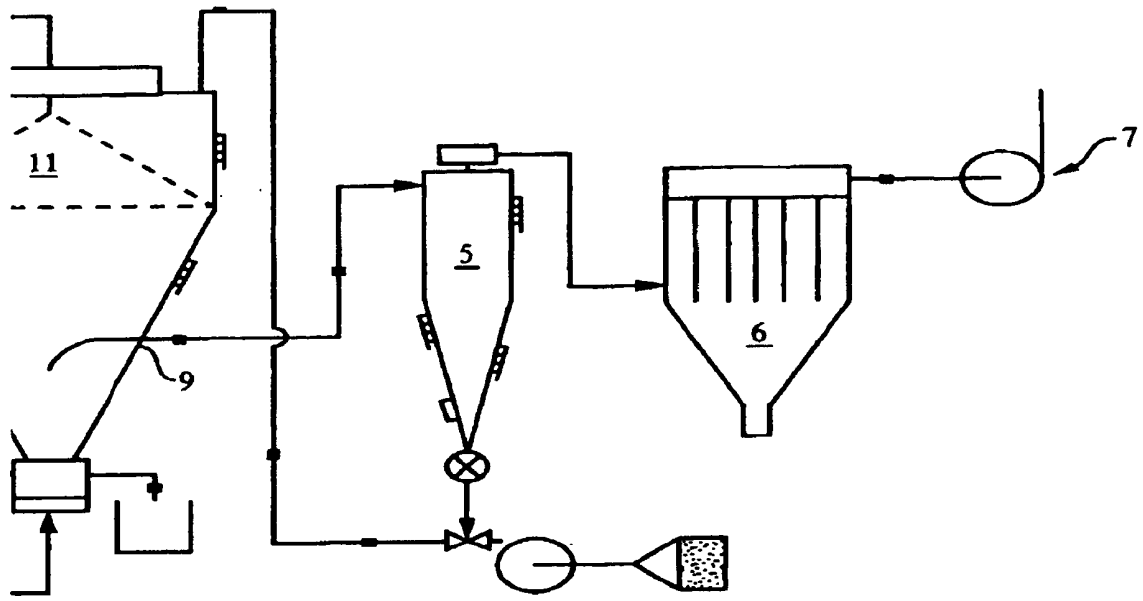


Figura 1

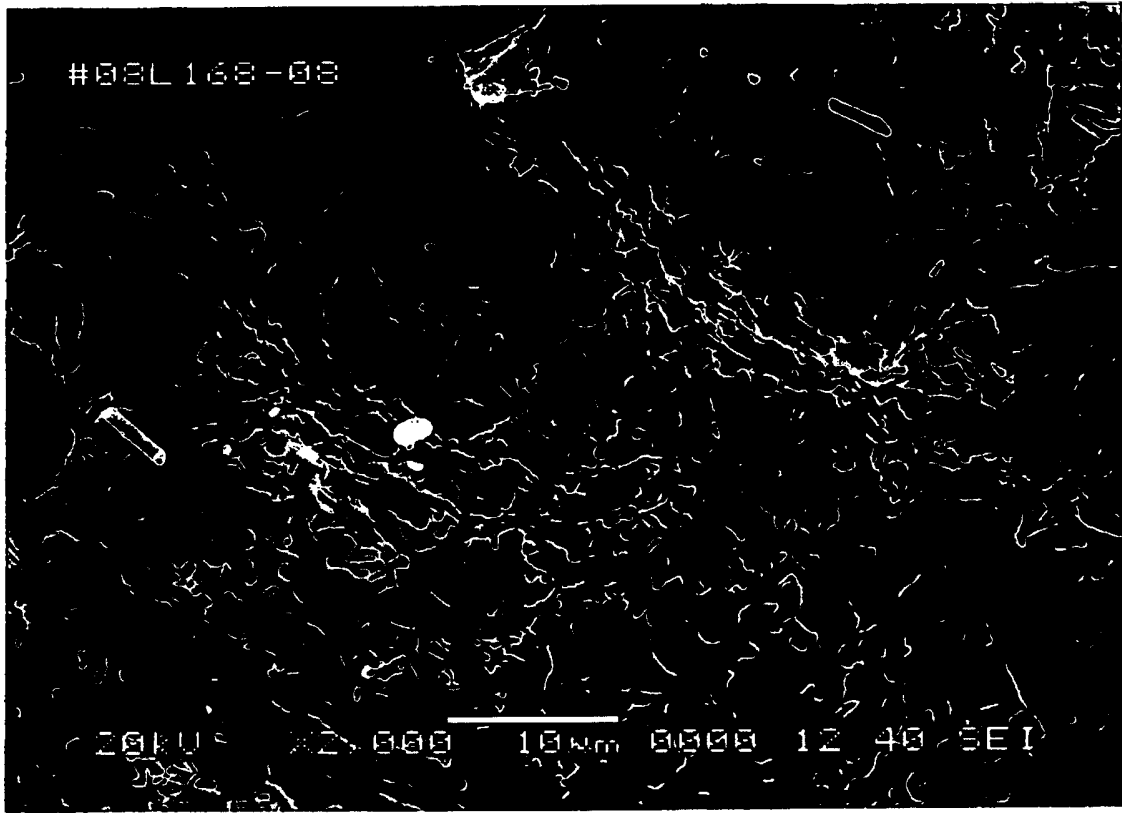


Figura 2

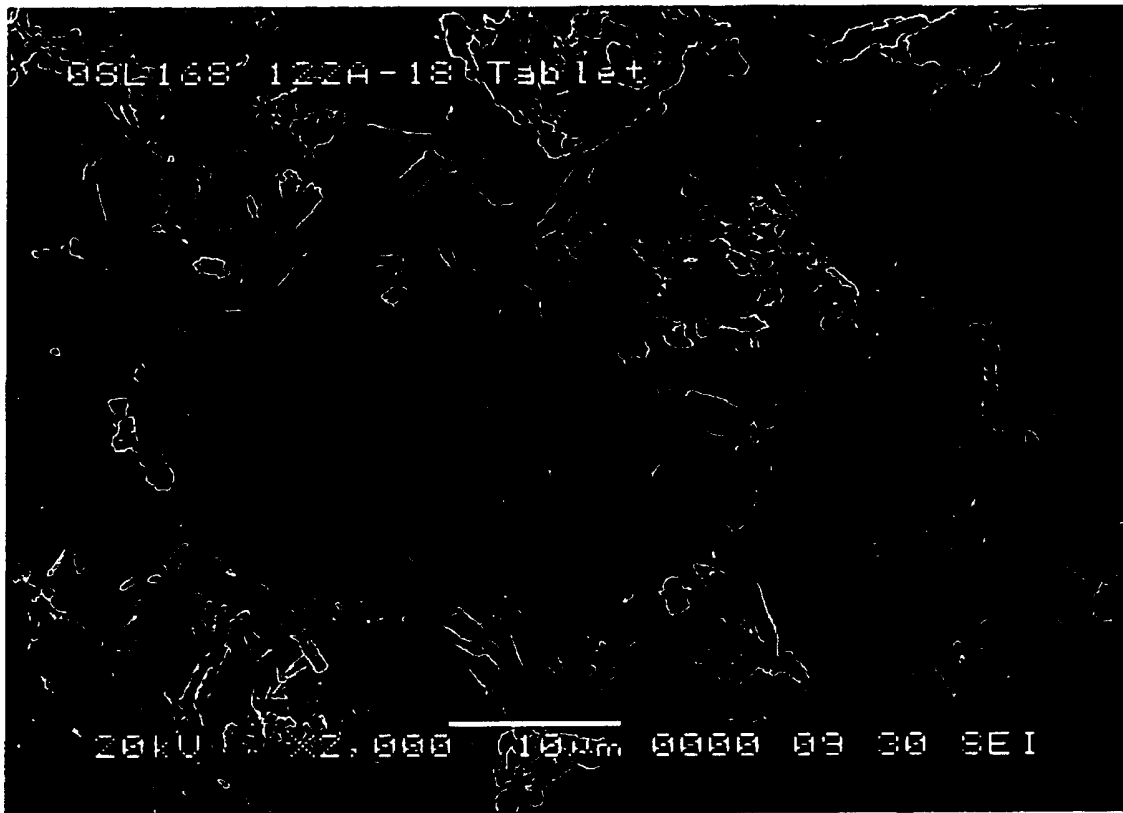


Figura 3

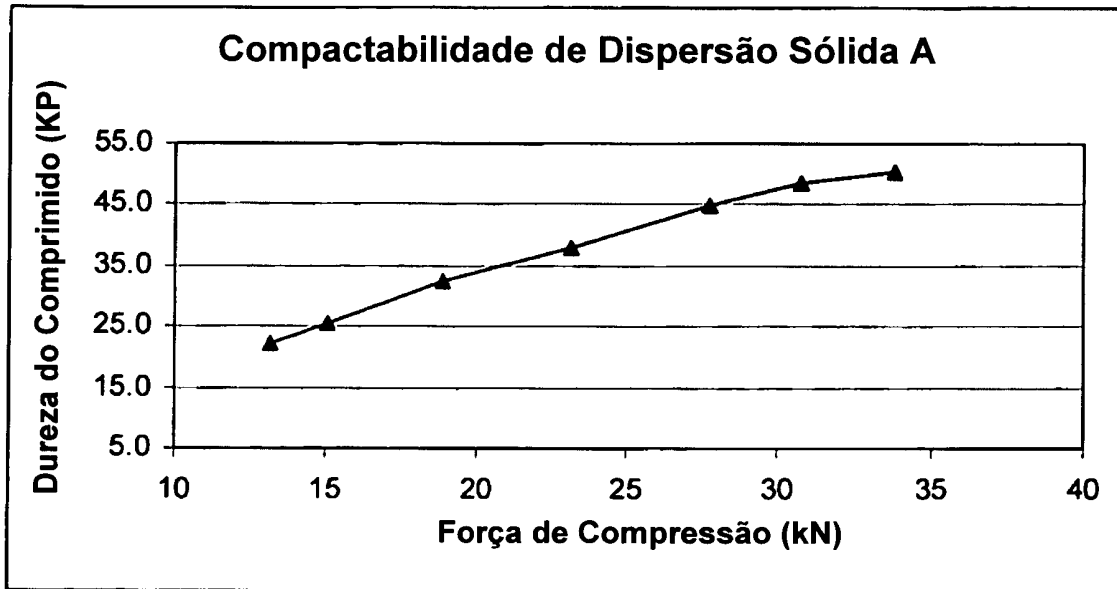


Figura 4

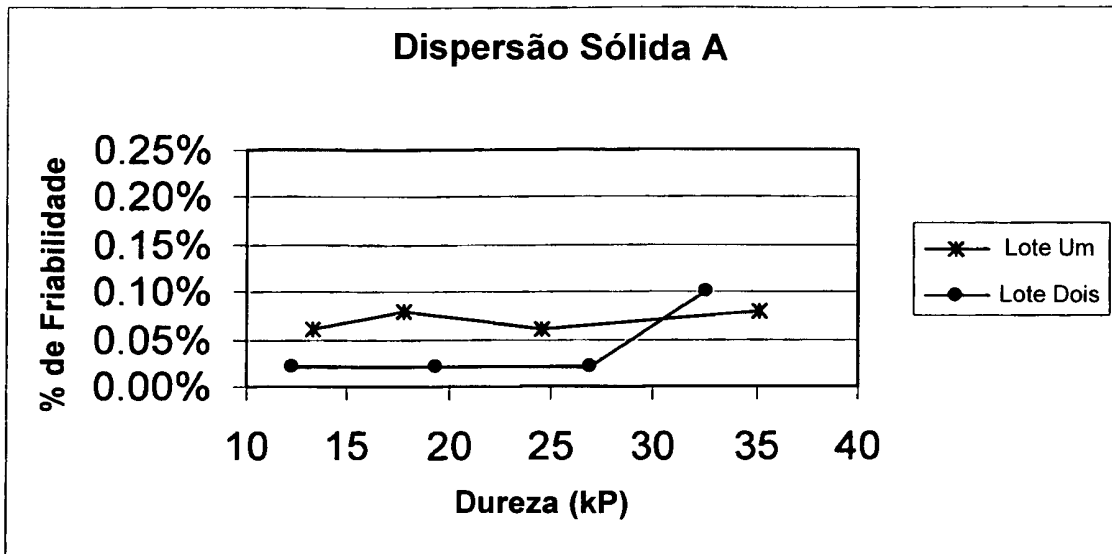


Figura 5



Figura 6A

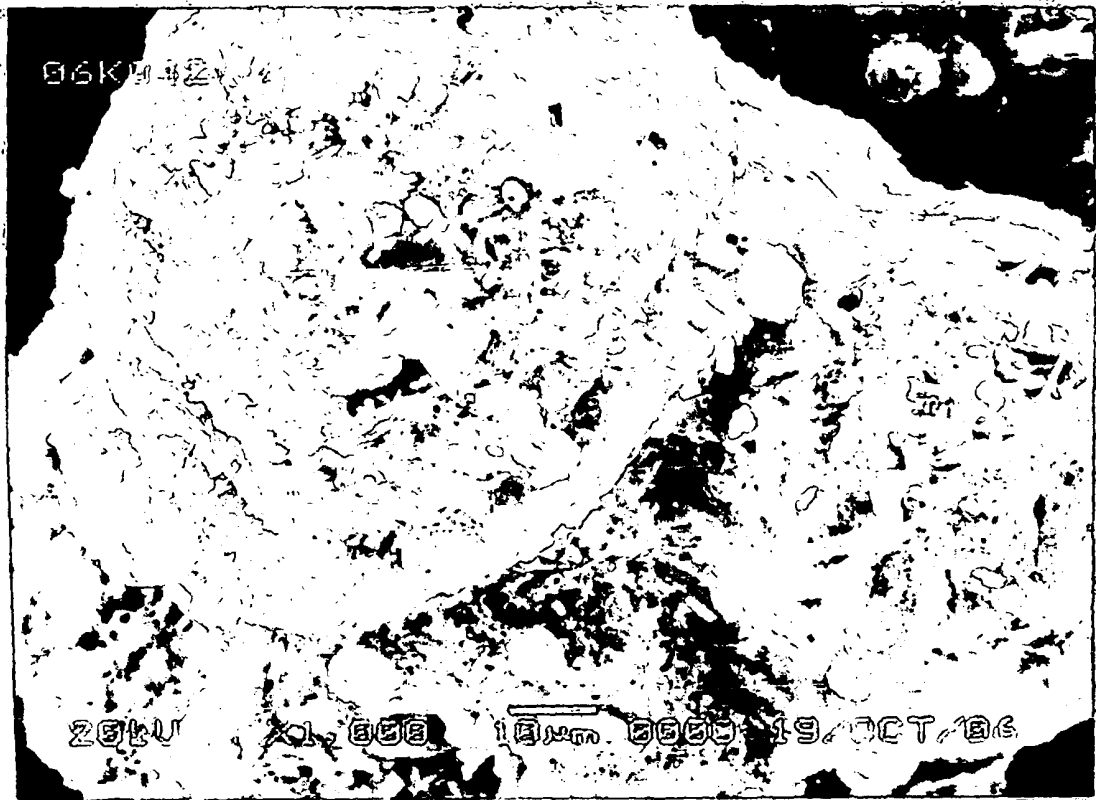


Figura 6B

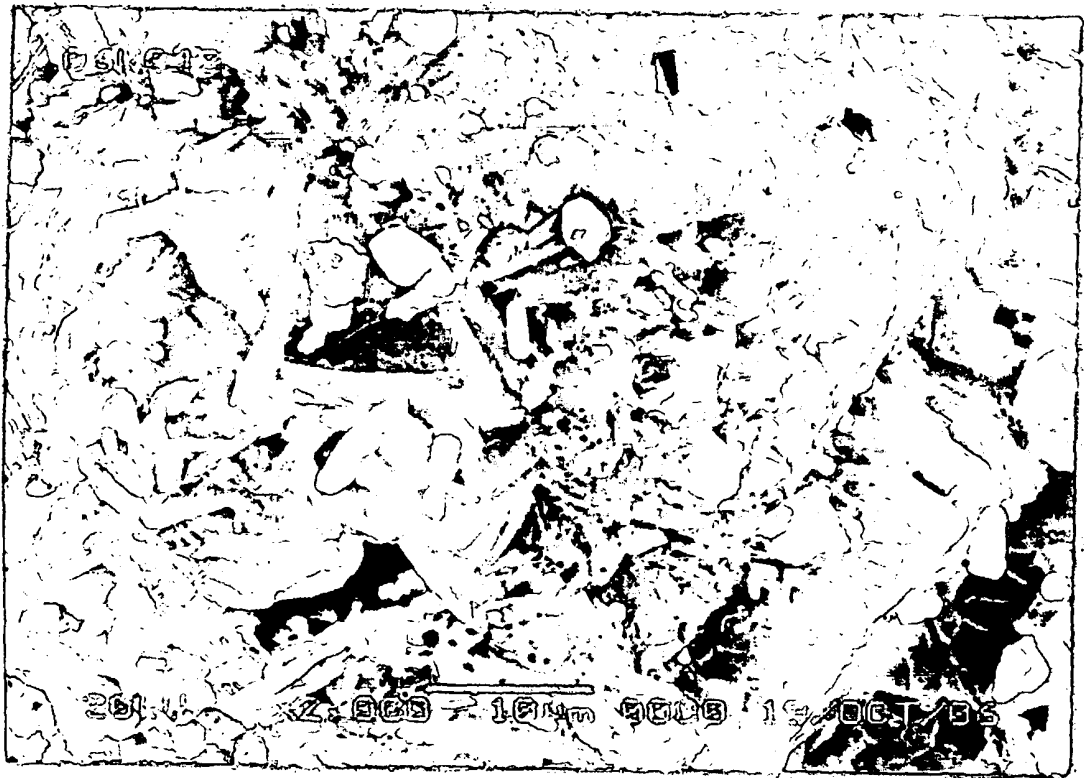


Figura 6C

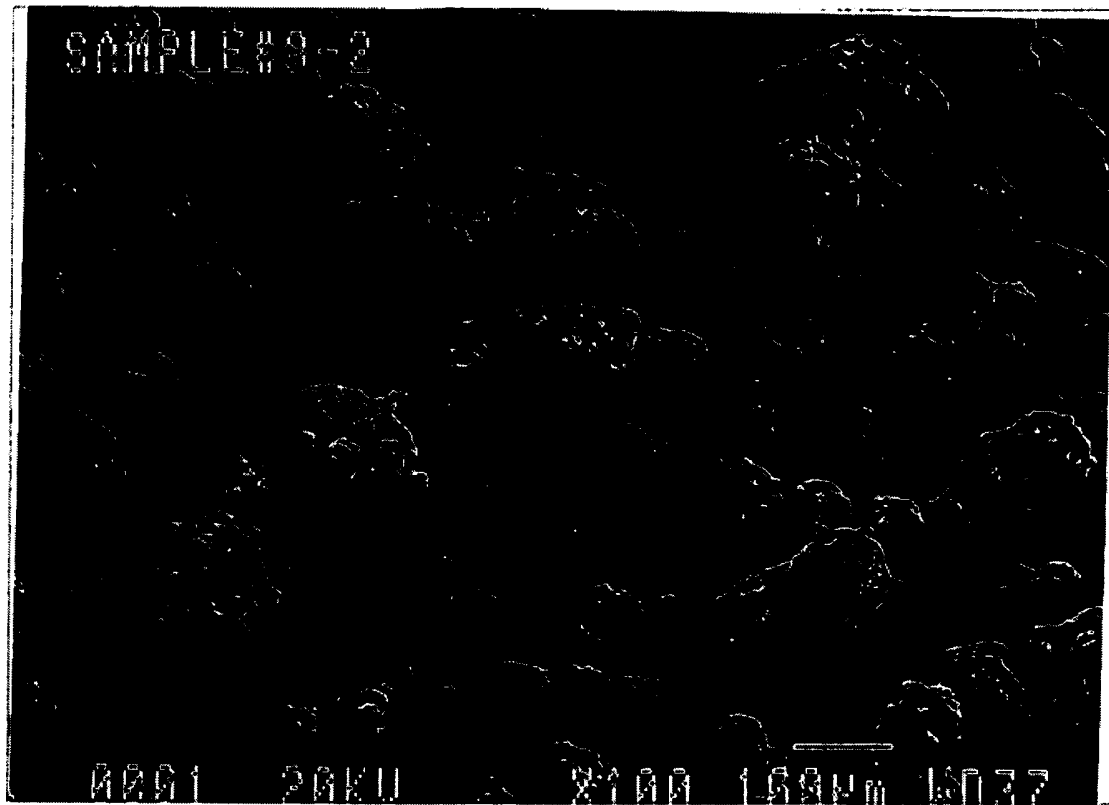


Figura 6D

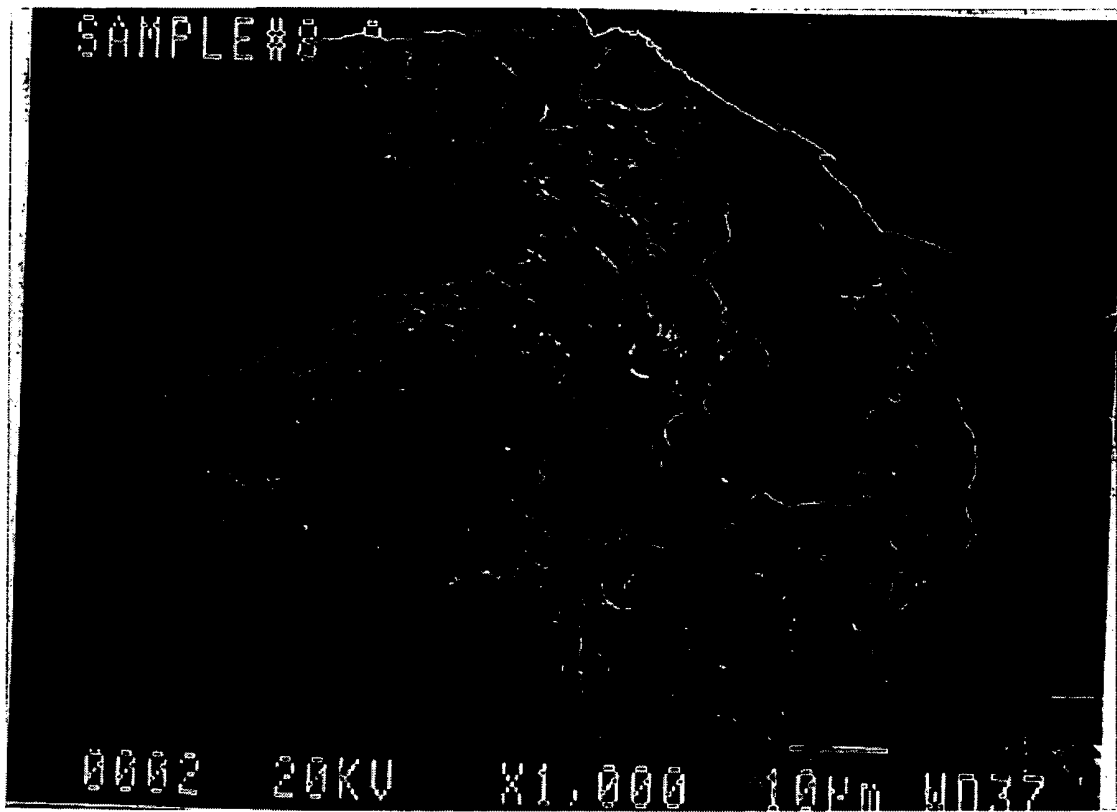


Figura 6E

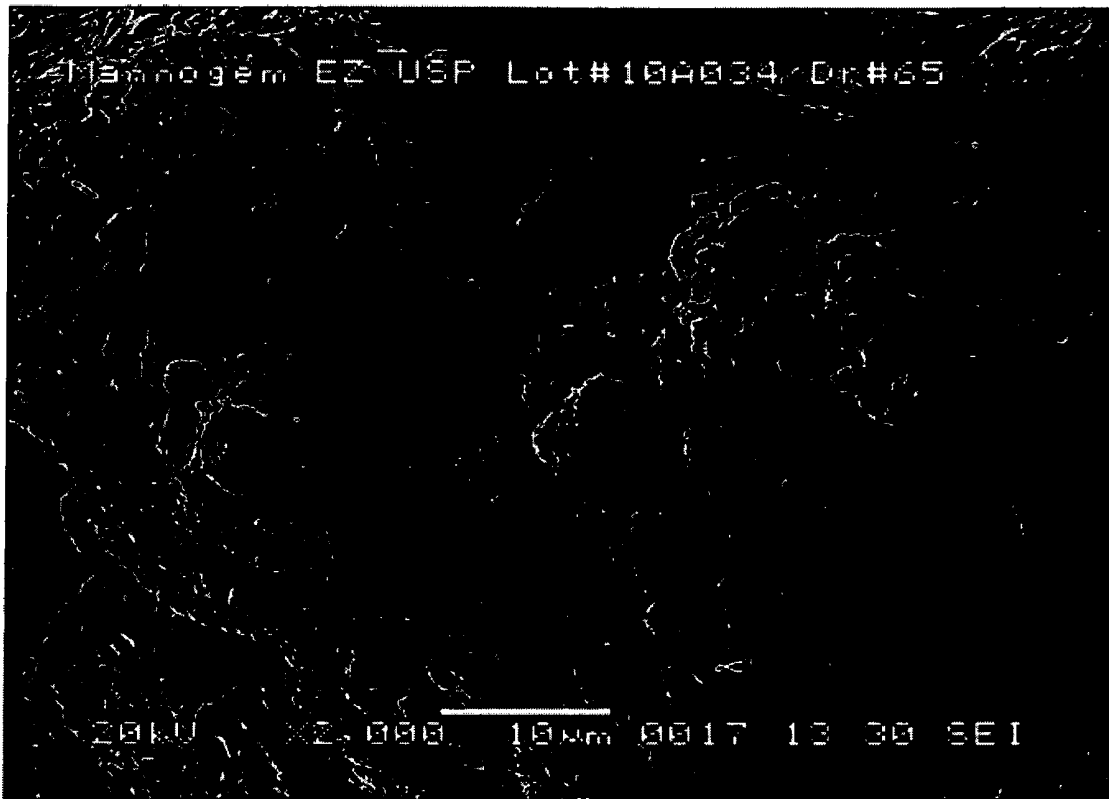


Figura 6F

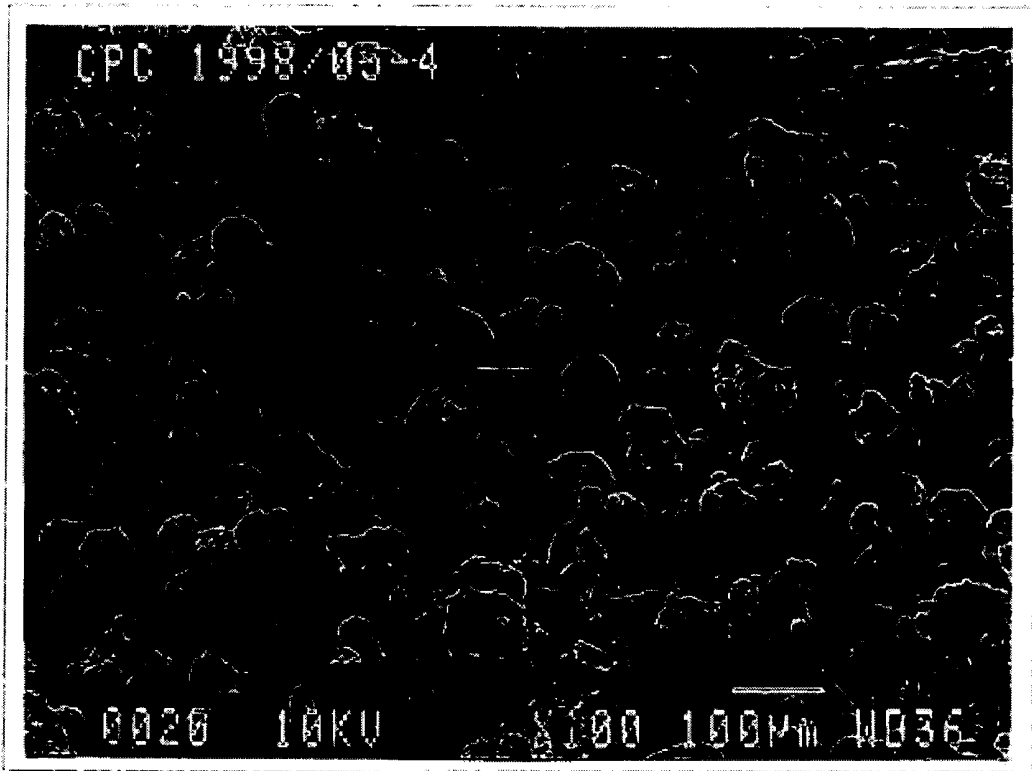


Figura 6G



Figura 6H

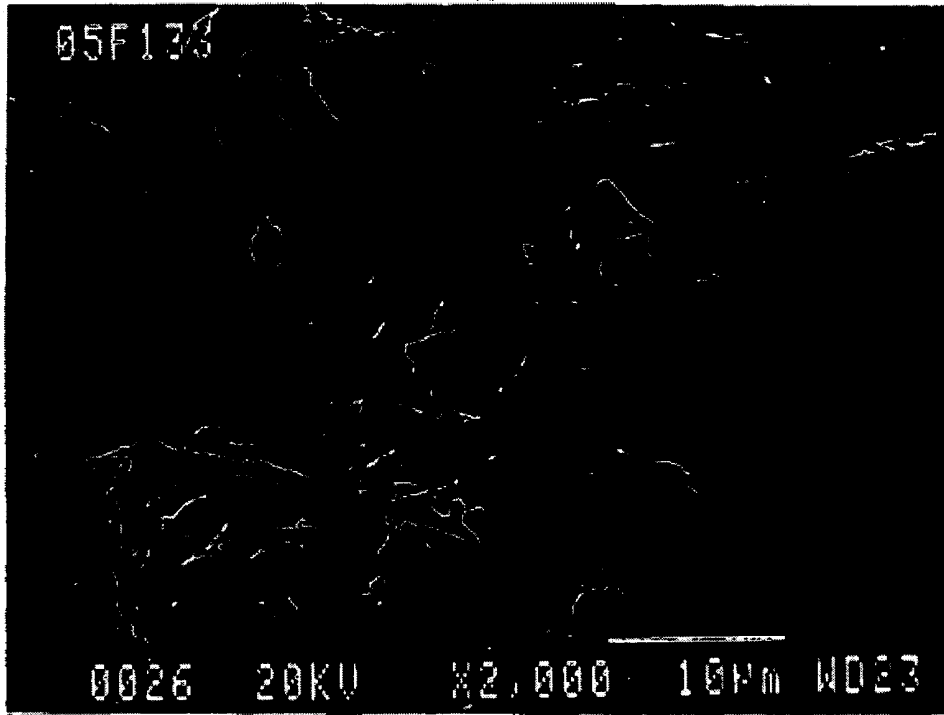


Figura 6I

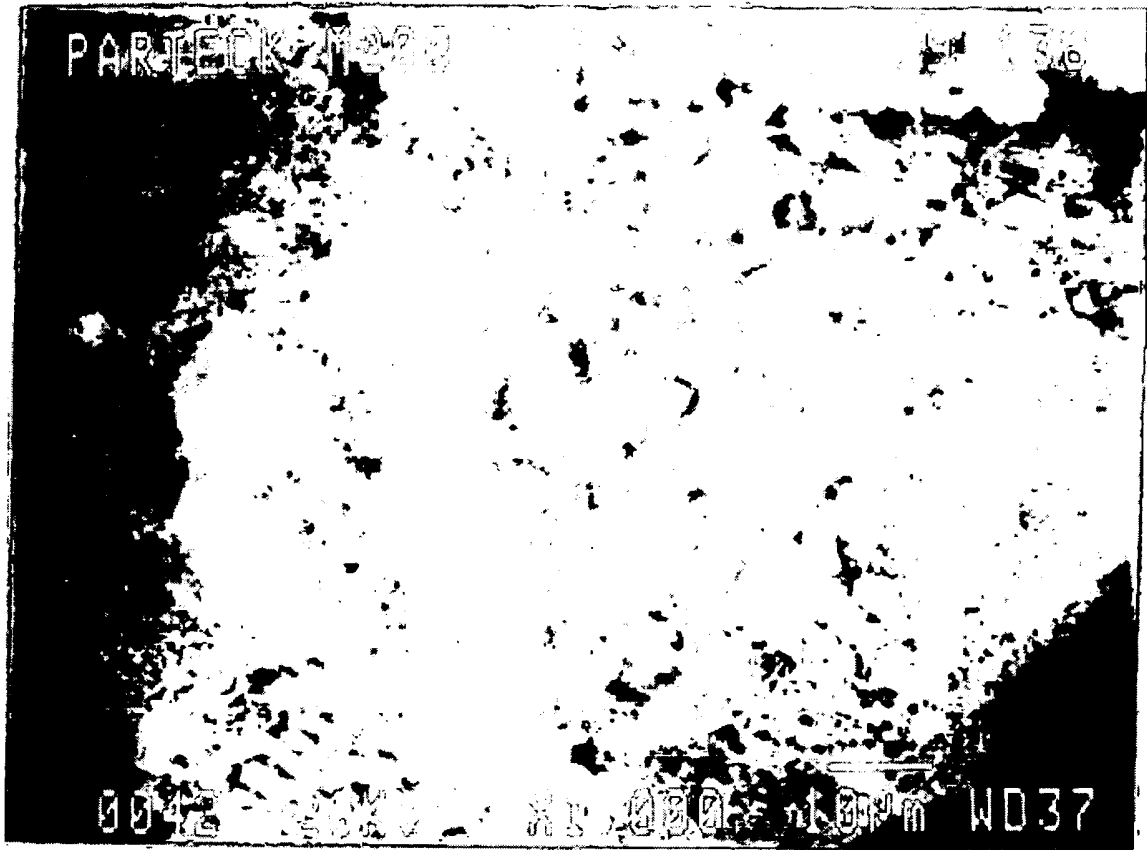


Figura 6J

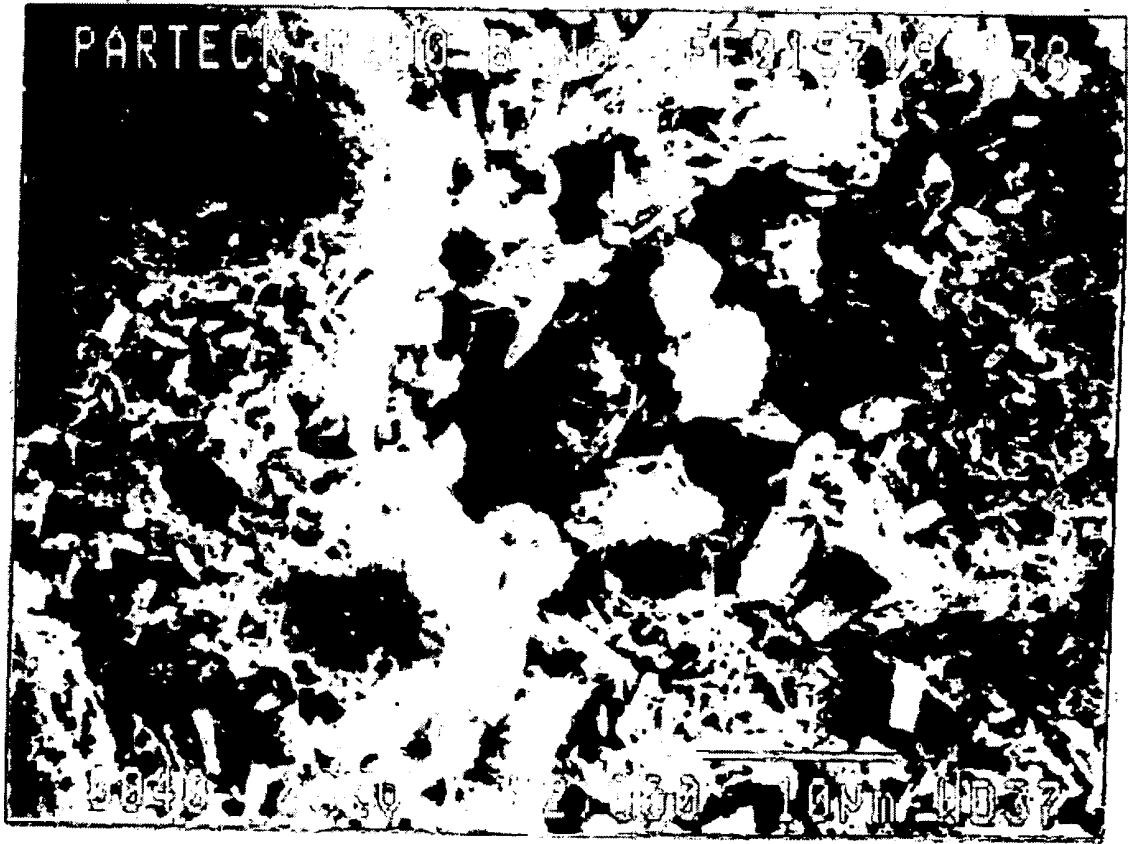


Figura 6K

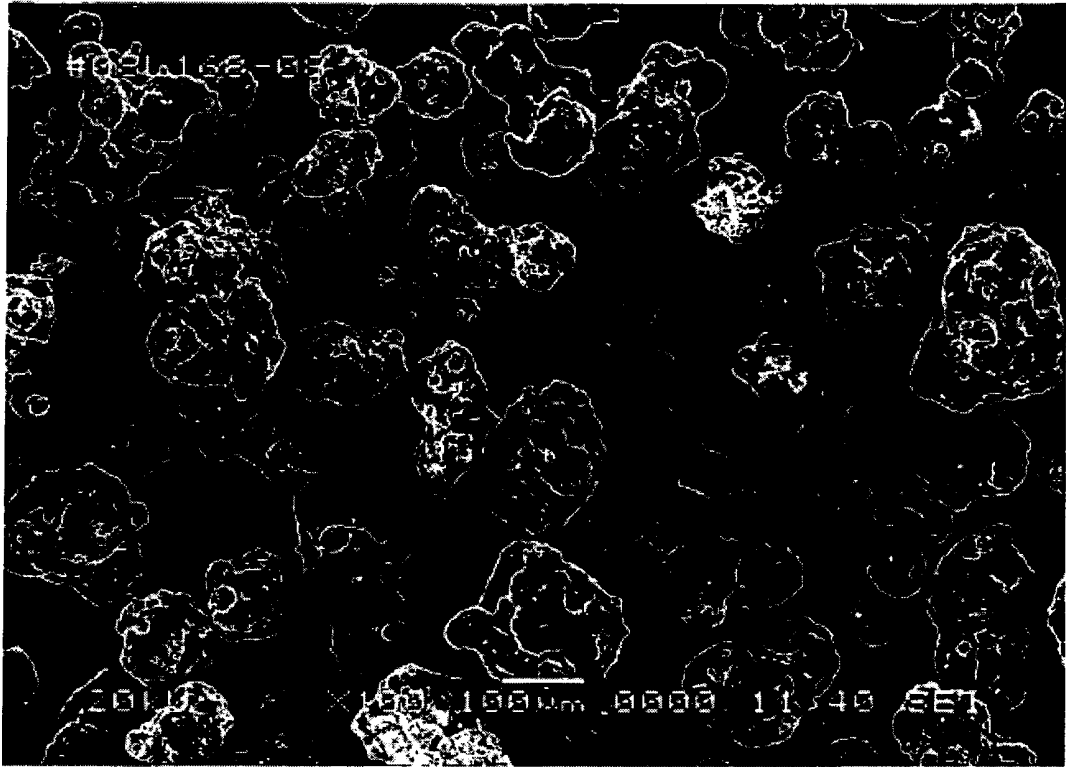


Figura 7A

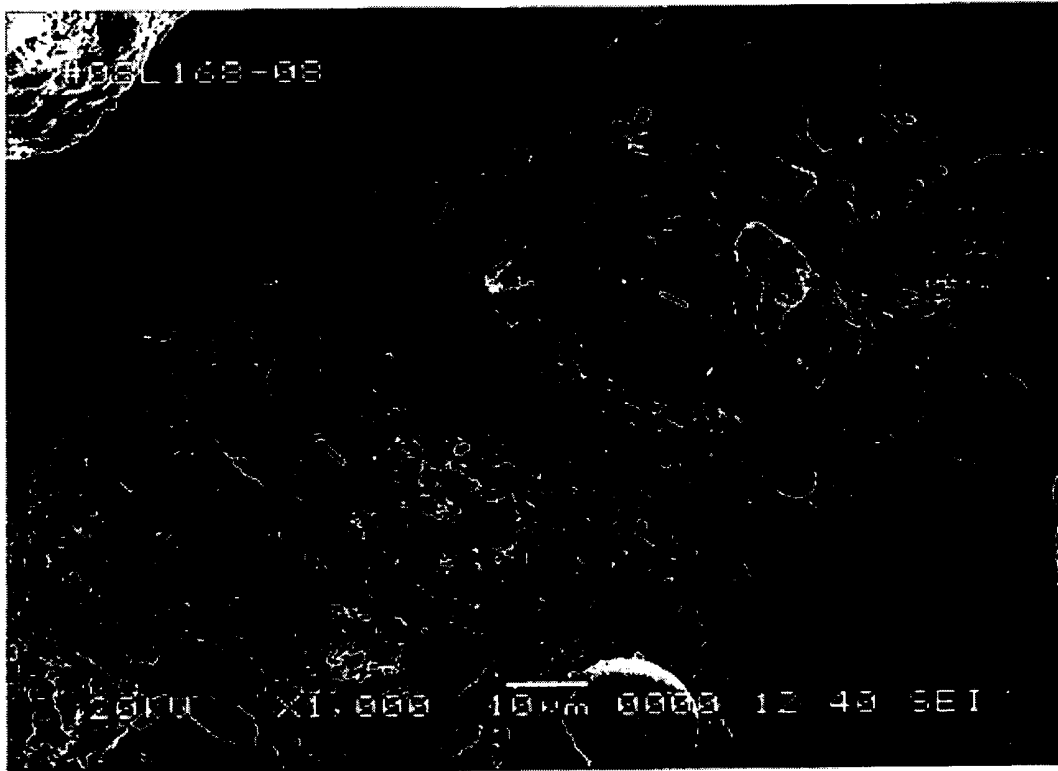


Figura 7B

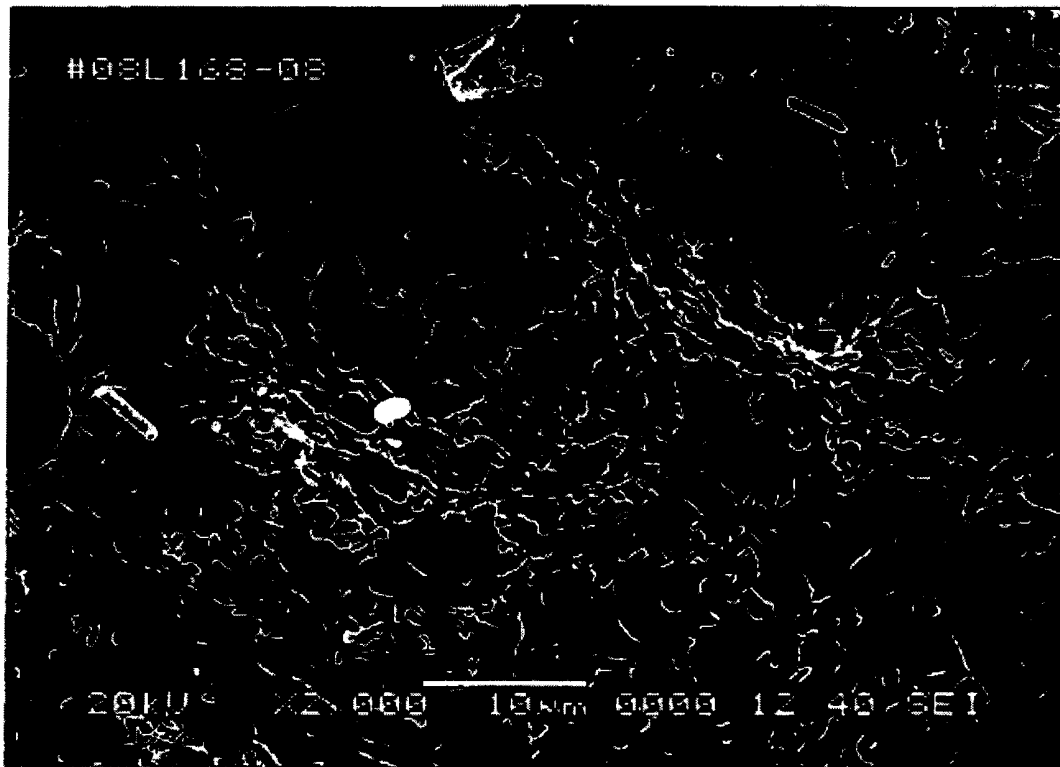


Figura 7C

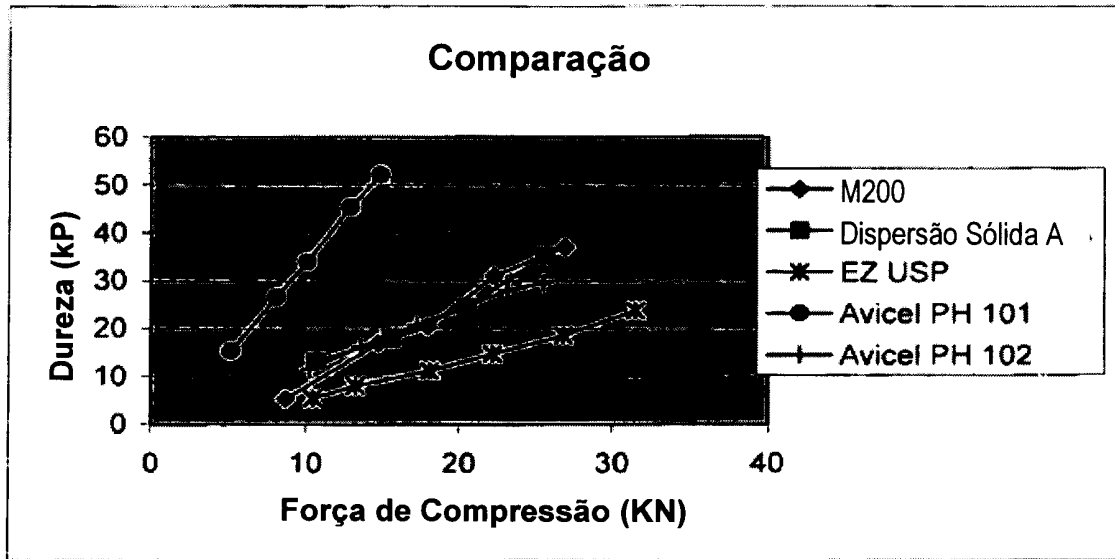


Figura 8

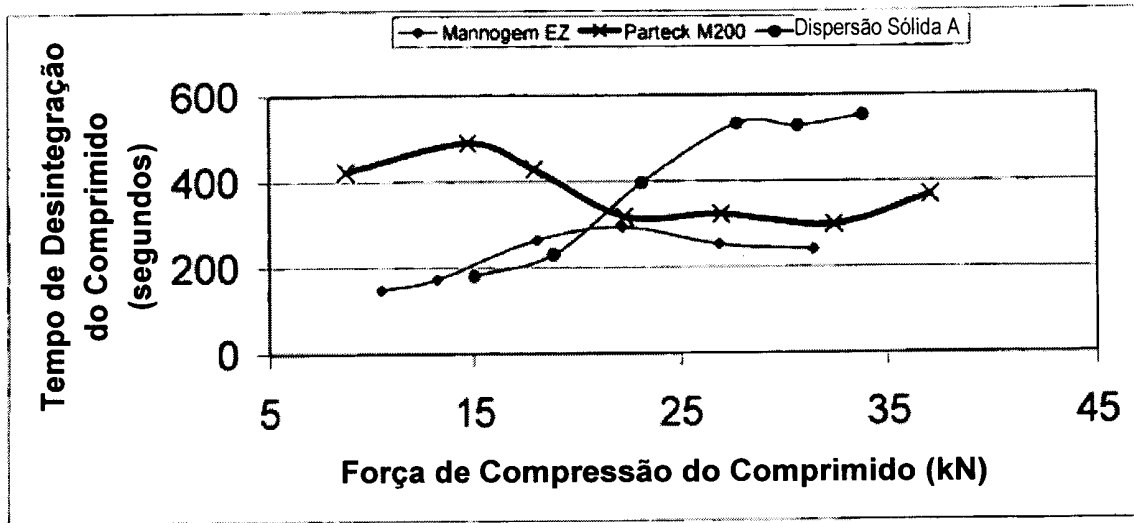


Figura 9

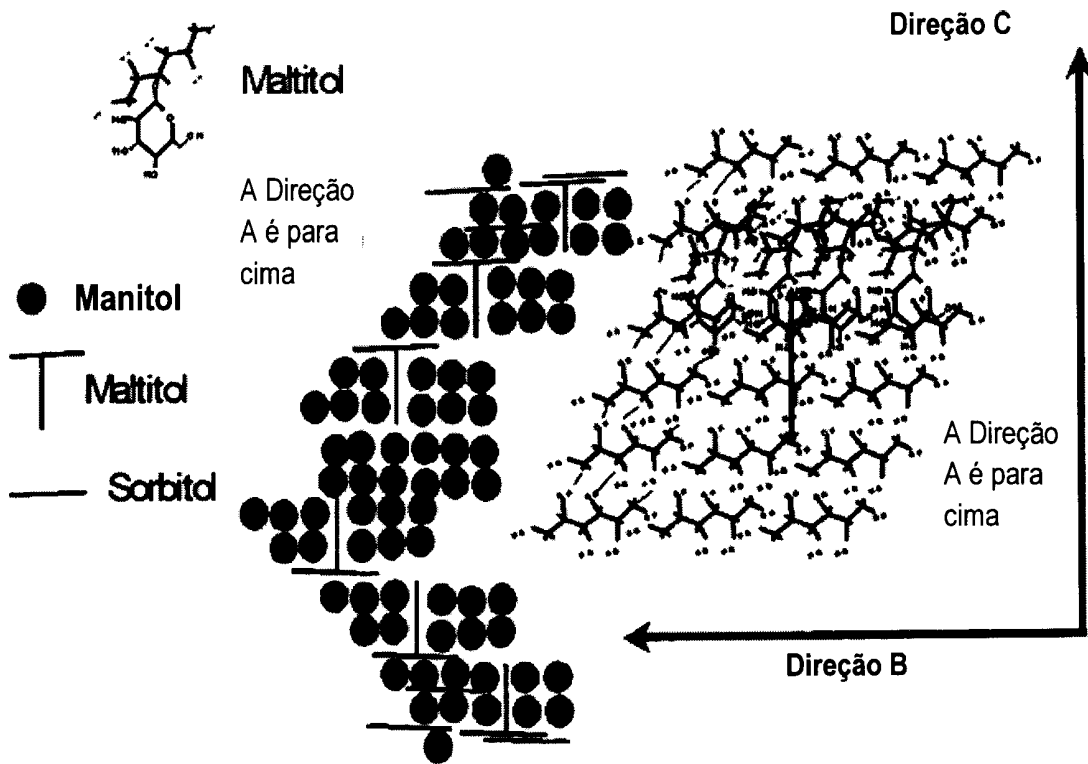


Figura 10

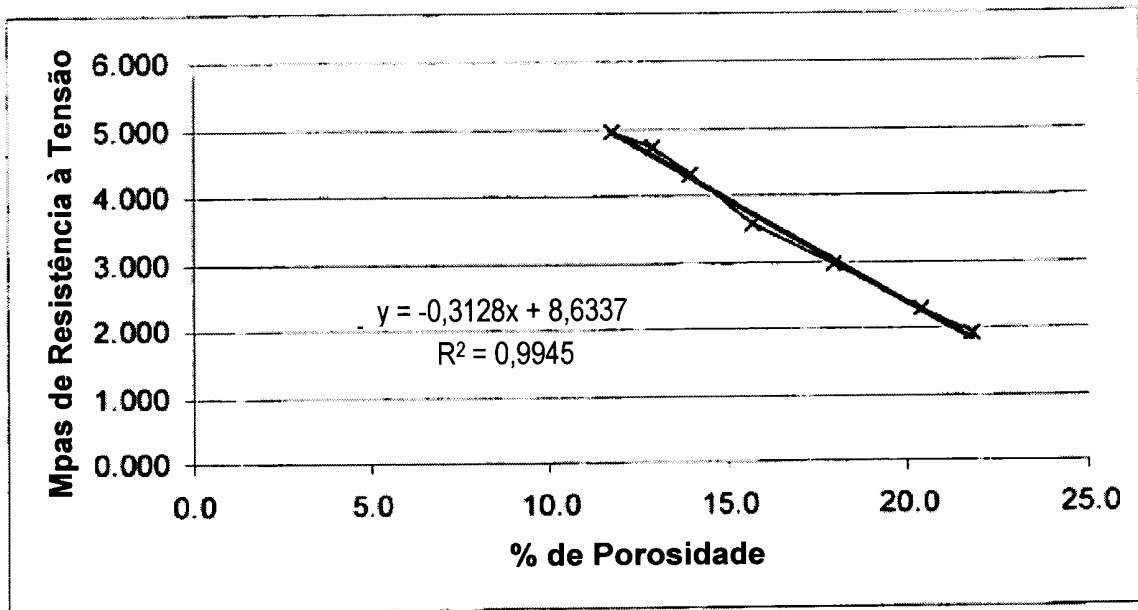


Figura 11

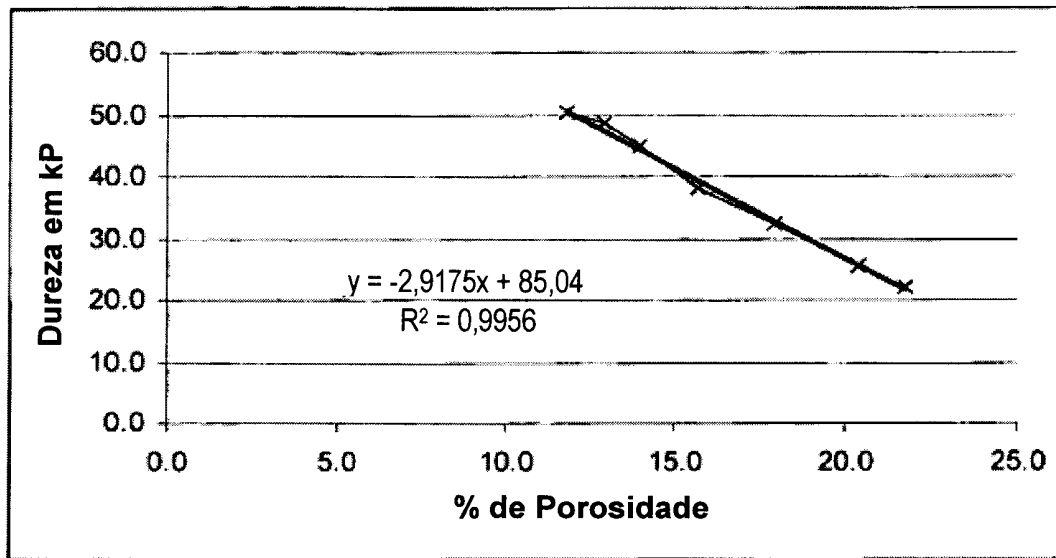


Figura 12;

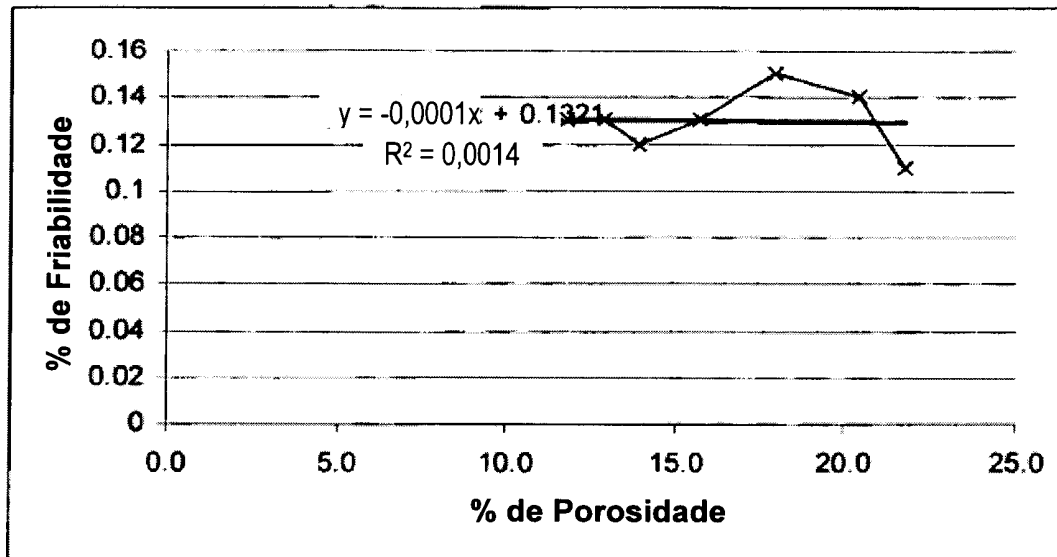


Figura 13.

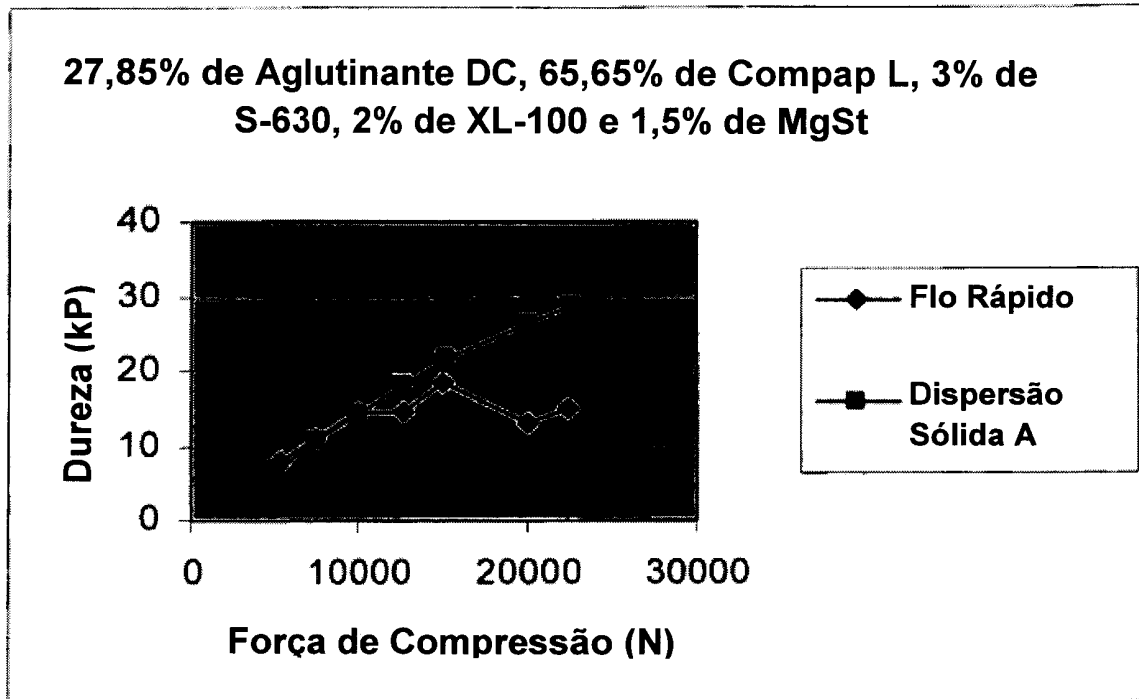


Figura 14

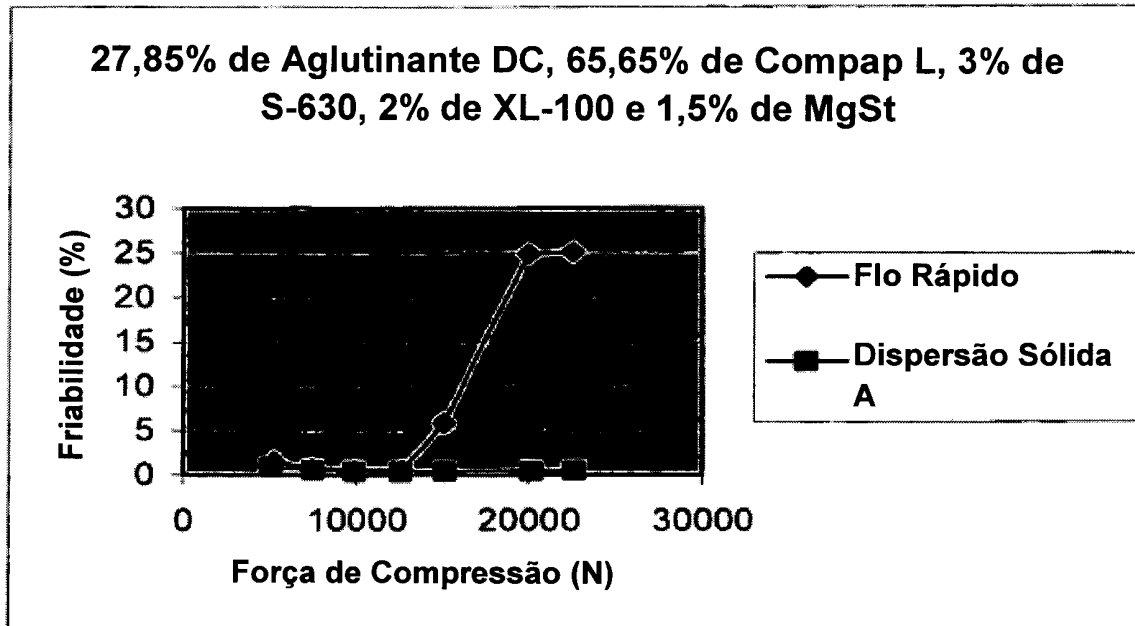


Figura 15

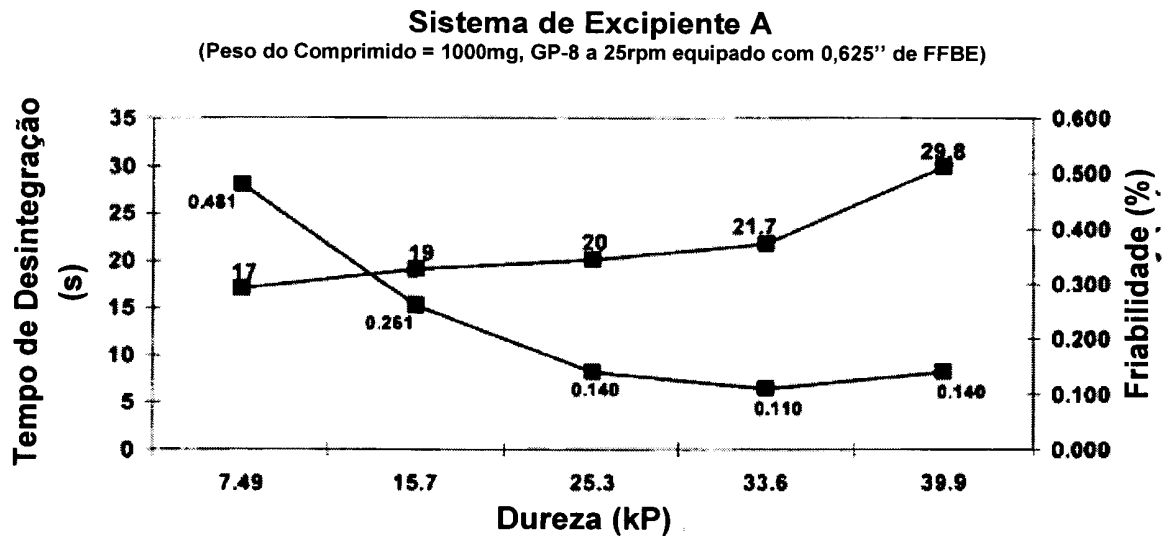


Figura 16