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

(11) PI 0620185-7 B1

(22) Data do Depósito: 11/12/2006

(45) Data de Concessão: 14/04/2020

(54) Título: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMPRIMIDOS, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 9/20.

(30) Prioridade Unionista: 21/12/2005 EP 05112654.8; 23/12/2005 EP 05112969.0.

(73) Titular(es): BASF SE.

(72) Inventor(es): KARL KOLTER; MARCUS WICHTNER; MICHAEL SCHÖNHERR; JAN-PETER MITTWOLLEN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2006069515 de 11/12/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/071581 de 28/06/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/06/2008

(57) Resumo: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, TABLETES, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA. A invenção refere-se a uma formulação farmacêutica na forma de alomerados contendo a) 60 - 97% em peso de açucar ou álcoois de açucar, b) 1 - 25% em peso de polivinilpirrolidona reticulada, c) 1 - 15% em peso polímeros de formação de filme, isolúveis em água, d) 0 - 15% em peso polímeros solúveis em água, e e) 0 - 15% em peso de outros auxiliares farmacêuticamente adequados, a soma dos componentes a) até e) perfazendo 100% em peso.

FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, COMPRIMIDOS, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

Descrição

[01] A invenção atual refere-se a formulações farmacêuticas na forma de aglomerados para a preparação de comprimidos de desintegração rápida, compostos de açúcar ou de álcoois de açúcar, polivinilpirrolidona reticulada e polímeros insolúveis em água.

[02] Os comprimidos que se desintegram rapidamente e/ou se dissolvem rapidamente na boca estão se tornando cada vez mais importantes para a administração oral de medicamentos. Tais comprimidos devem ser desintegrados dentro de um tempo curto, de preferência, dentro de 30 segundos, na cavidade oral e terem um gosto agradável e não devem deixar atrás uma sensação de aspereza. Além disso, eles devem ser fáceis de serem produzidos, a tabletagem direta tendo vantagens consideráveis em relação à granulação úmida, e devem ter uma alta resistência mecânica de forma que possam suportar os procedimentos de embalagem, transporte e também a pressão de extração da embalagem, sem serem danificados.

[03] Os produtos e processos descritos até o momento não atendem a estes requisitos ou assim o fazem somente de forma muito inadequada.

[04] Os comprimidos de desintegração rápida consistem de açúcar e álcoois de açúcar, sistemas efervescentes, celulose microcristalina e outras cargas insolúveis em água, fosfato de hidrogênio e cálcio, derivados de celulose, amido de milho ou polipeptídios. Além disso, são utilizados os polímeros solúveis em água, desintegrantes convencionais (PVP reticulado, sais de sódio e cálcio e carboximetilcelulose reticulada, o sal de sódio de amido de carboximetila, e hidroxipropil celulose tendo um grau menor de substituição L-HPC) e constituintes insolúveis em água substancialmente inorgânicos (sílicas, silicatos, pigmentos inorgânicos). Além disso, os comprimidos poderão também ser compostos de tensoativo.

[05] A WO 2003/051338 descreve uma formulação excipiente de formação de comprimidos e que é rapidamente compressível, que é composta de manitol e sorbitol. Primeiramente, é preparada uma pré-mistura de excipiente, através da dissolução de manitol e sorbitol em água e a secagem por pulverização subseqüente (a secagem por pulverização costumeira e método SBD). O manitol poderá também ser adicionado nesta mistura co-processada. Os comprimidos que tradicionalmente são compostos de desintegrante, lubrificante, pigmento e uma substância ativa, devem ser desintegrados dentro de 60 segundos na cavidade oral.

[06] A US 2002/0071864 A1 descreve um comprimido que se desintegra dentro de 60 segundos na cavidade oral e é formulado principalmente a partir de uma mistura física de manitol seco por pulverização e partículas grosseiras de polivinilpirrolidona reticulada e uma escolha limitada de substâncias ativas. Estes comprimidos têm uma dureza em torno de 40 N e produzem uma sensação desagradável, áspera, na boca.

[07] De acordo com a US 6.696.085 B2 um copolímero de ácido metacrílico do tipo C deve ser utilizado como um desintegrante. O copolímero de ácido metacrílico do tipo C é um polímero que é resistente a fluido gástrico e insolúvel na faixa de pH ácido mas é solúvel em água na faixa de pH de 7, quando está presente na cavidade oral. Além de dureza baixa (< 20 N), os comprimidos têm uma friabilidade elevada (> 7%) e têm uma proporção elevada na região de 15% por peso de um desintegrante com partículas grosseiras. Em conseqüência, eles têm uma resistência mecânica baixa e, devido a grande proporção de desintegrante com partículas grosseiras, produzem uma sensação áspera, desagradável, dentro da boca.

[08] A EP 0839526 A2 descreve uma forma de dosagem farmacêutica consistindo de uma substância ativa, eritritol, celulose cristalina e um desintegrante. Além disso, o manitol é incorporado e a polivinilpirrolidona reticulada é utilizada como um desintegrante, de forma

que seja formada uma mistura física. Os comprimidos são considerados como sendo decompostos dentro de 60 segundos na cavidade oral.

[09] A solicitação JP 2004-265216 descreve um comprimido que se desintegra na boca dentro de 60 segundos, que consiste de uma substância ativa, um copolímero solúvel em água de álcool polivinílico/polietileno glicol, açúcar/álcool de açúcar (manitol) e um desintegrante.

[10] Um objetivo da invenção atual era produzir comprimidos que se desintegrem rapidamente na boca, deixando atrás uma sensação agradável na boca e que sejam mecanicamente muito estáveis.

[11] Assim sendo, foi descoberta uma preparação farmacêutica para a preparação de comprimidos que se desintegram rapidamente dentro da boca, a qual consiste de aglomerados que são compostos de

a) 60 - 97% em peso, pelo menos de um açúcar ou álcool de açúcar ou misturas dos mesmos,

b) 1 - 25% em peso de polivinilpirrolidona reticulada, c) 1 - 15% em peso de polímeros insolúveis em água,

d) 0 - 15% em peso de polímeros solúveis em água e

e) 0 - 15% em peso de outros excipientes farmaceuticamente costumeiros, a soma de a) a e) sendo 100% em peso.

[12] Além disso, foi descoberto um processo para a preparação de tais aglomerados.

[13] Além disso, foram descobertos comprimidos que se desintegram rapidamente na boca e são compostos de tais formulações. Os comprimidos se desintegram na boca ou em um meio aquoso dentro de 40 segundos, de preferência, dentro de 30 segundos, especialmente de preferência, dentro de 20 segundos.

[14] As preparações farmacêuticas são compostas, como o componente a), de 60 a 97% em peso, de preferência, de 70 a 95% em peso, especialmente de preferência, de 75 a 93% em peso, de um açúcar, álcool de

açúcar ou misturas dos mesmos. Os açúcares ou álcoois de açúcar adequados são treralose, manitol, eritritol, isomalte, tactitol, xilitol e sorbitol. Os componentes de açúcar ou álcool de açúcar, de preferência, são finamente divididos, com tamanhos médios de partícula de 5 a 100 µm. Se desejado, os tamanhos de partícula podem ser ajustados através de moagem. De preferência, são utilizados manitol, eritritol, ou misturas dos mesmos.

[15] Polivinilpirrolidonas reticuladas em quantidades de 1 a 25% por peso, de preferência, de 2 a 15% por peso, especialmente de preferência, de 3 a 10% por peso, são utilizados como o componente b). Tais polivinilpirrolidonas reticuladas são insolúveis em água mas não são formadoras de filme. A polivinilpirrolidona reticulada poderá ter um tamanho médio de partículas de 2 a 60 µm, de preferência, menos de 50 µm, especialmente de preferência, menos de 30 µm. As polivinilpirrolidonas reticuladas que têm uma capacidade de hidratação maior do que 6,5 g/g são muito especialmente preferidas. Aqui, a determinação da capacidade de hidratação é efetuada pelo seguinte método:

2 gramas de polímeros são pesadas em um tubo centrifugado e deixadas incharem com 40 mililitros de água durante 15 minutos. Posteriormente, é efetuada a centrifugação durante 15 minutos a 2000 rpm e o líquido sobrenadante é retirado o maximo possível.

$$\text{Capacidade de hidratação} = \frac{\text{peso resultante-tara}}{\text{Tomada de peso}}$$

[16] Na formulação, a grande capacidade de hidratação da polivinilpirrolidona reticulada leva a uma desintegração muito rápida e produz uma sensação especialmente macia na boca.

[17] Os polímeros insolúveis em água em quantidades de 1 a 15% em peso, de preferência, de 1 a 10% em peso, são utilizados como o componente c). Estes são polímeros. Os polímeros preferidos são aqueles que são insolúveis na faixa de pH de 1 a 14, i.e., têm uma insolubilidade em água que é independente do pH em qualquer pH. No entanto, os polímeros que são

insolúveis em água em qualquer pH na faixa de pH de 6 a 14, também são adequados.

[18] Os polímeros devem ser polímeros de formação de filme. Neste contexto, formação de filme significa que os polímeros têm uma temperatura mínima de formação de filme de - 20 + 150°C, de preferência, de 0 a 100°C, em dispersão aquosa.

[19] Polímeros adequados são acetato de polivinila, etilcelulose, copolímeros de metacrilato de metila/acrilato de etila, terpolímeros de acrilato de etila/metacrilato de metila/trimetilamoniometil metacrilato. Terpolímeros de metacrilato de butila/metacrilato de metila/dimetilaminoetil metacrilato.

[20] Os copolímeros de acrilato/metacrilato são descritos em maiores detalhes na Farmacopéia Européia como Dispersão a 30% de Poliacrilato, na USP como Copolímero de Metacrilato de Amônio e na JPE como Copolímero E de Metacrilato de Aminoalquila. O acetato de polivinila é utilizado como o componente c) preferido. Este poderá ser utilizado como uma dispersão aquosa tendo teores de sólidos de 10 a 45% em peso. Além disso, um acetato de polivinila preferido é aquele que tem um peso molecular de 100.000 a um milhão de daltons, especialmente de preferência, de 200.000 a 800.000 daltons.

[21] Além disso, as formulações poderão ser compostas de polímeros solúveis em água em quantidades de 0 a 15% em peso como o componente d). Polímeros solúveis em água adequados são, por exemplo, polivinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinila, álcoois de polivinila, copolímeros de enxerto de álcool polivinílico/polietileno glicol, polietileno glicóis, copolímeros em bloco de etileno glicol/propileno glicol, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, e hidróxi etil celulose, carragenano, pectinas, xantanos e alginatos.

[22] Se desejado, o sabor e a aparência dos comprimidos obtidos das formulações podem ser adicionalmente melhorados através da adição de

excipientes farmaceuticamente costumeiros (componente e) em quantidades de 0 a 15% por peso, por exemplo, como agentes acidulantes, substâncias de solução tampão, adoçantes, flavorizantes, promotores de sabor e corantes. As seguintes substâncias são especialmente adequadas aqui: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, di-hidrogênio fosfato de sódio, ciclamato, sacarina de sódio, aspartame, mentol, sabor de hortelã pimenta, flavorizantes de frutas, sabor de baunilha, glutamato, riboflavina, beta-caroteno, corantes solúveis em água e lacas coloridas finamente divididas. Adicionando-se espessante, como polissacarídeos de alto peso molecular, a sensação na boca pode ser adicionalmente melhorada aumentando-se a maciez e a sensação de volume.

[23] Além disso, os tensoativos poderão também ser adicionados como componentes e). Tensoativos adequados são, por exemplo, laurilsulfato de sódio, dioctil sulfossuccinato, ésteres de sorbitano alcoxilados, tais como o polissorbato 80, derivados de óleo de rícino polialcoxilados ou óleo de rícino hidrogenado, por exemplo, Cremophor® RH 40, ácidos graxos alcoxilados, ácidos hidroxil-graxos alcoxilados, álcoois graxos alcoxilados, sais alcalino metálicos de ácidos graxos e lecitinas.

[24] Além disso, poderão também ser adicionados pigmentos finamente divididos para uma melhoria adicional de desintegração, porque eles aumentam as interfaces internas e portanto a água pode penetrar mais rapidamente no comprimido. Estes pigmentos, como óxido de ferro, dióxido de titânio, sílica coloidal e precipitada, carbonatos de cálcio ou fosfatos de cálcio, é claro, devem ser muito finamente divididos, porque de outra forma resultaria outra vez um sabor áspero.

[25] A preparação das formulações de acordo com a invenção pode ser efetuada através da granulação em misturadores, aparelhos de leito fluidizado ou torres de pulverização. Os materiais sólidos iniciais e o líquido de granulação são primeiramente misturados um com o outro e a mistura de material úmido é então secada. De acordo com a invenção atual, o líquido de

granulação utilizado é uma dispersão aquosa do componente c), do polímero insolúvel em água.

[26] Durante a aglomeração no leito fluidizado, uma dispersão aquosa do polímero insolúvel em água é aspergida sobre uma mistura fluidizada de açúcar ou de álcool de açúcar e PVP reticulada resultando na aglomeração das partículas finas. As temperaturas de ar de entrada são de 30 a 100°C e as temperaturas do ar descartado são de 20 a 70°C.

[27] Na preparação nas torres de pulverização, de preferência, é utilizada a tecnologia assim chamada de FSD ou SBD (FSD: secagem por pulverização fluidizada; SBD: secagem em leito por pulverização). Aqui, uma solução do açúcar ou do álcool de açúcar em água é primeiramente secada por pulverização e a adição de PVP reticulada e a pulverização de uma dispersão aquosa do polímero insolúvel em água são efetuadas na parte inferior do secador por pulverização ou em um leito fluidizado conectado, resultando na aglomeração das partículas. As partículas finas, além disso, podem ser sopradas outra vez na frente do orifício de pulverização da solução de açúcar ou de álcool de açúcar e adicionalmente serem aglomeradas. Um procedimento começando com a forma cristalina do açúcar ou do álcool de açúcar é também possível na torre de pulverização, FSD ou SBD. O açúcar cristalino ou o álcool de açúcar são adicionados no topo da torre de pulverização ou na corrente de reciclo de material fino. Através da pulverização de uma dispersão aquosa do polímero insolúvel em água, este sólido cristalino é aglomerado na torre.

[28] Poderá ser provado ser vantajoso que o processo de aglomeração execute um processo de pulverização de estágios múltiplos. No início, a velocidade de pulverização é mantida baixa para evitar a umidificação excessiva do produto utilizado inicialmente e portanto a adesão do mesmo. Com o aumento da duração do processo, a velocidade de pulverização pode ser aumentada e portanto a tendência de aglomeração pode

ser elevada. Também é possível adaptar-se a vazão e/ou a temperatura de entrada de ar de uma forma apropriada durante o processo. Especialmente durante a fase de secagem, é vantajoso reduzir-se a vazão de entrada de ar e portanto evitar a abrasão dos aglomerados devido a uma carga mecânica elevada.

[29] A finura da gota de pulverização da solução ou dispersão de aglutinante (ajustável através da pressão de gás de atomização), a geometria do orifício e a distância do orifício até o leito de produto poderão ser considerados como parâmetros adicionais de adaptação para o tamanho do aglomerado. Quanto mais fina e uniforme for a pulverização, mais finos e uniformes serão os aglomerados resultantes. Quanto mais longe o orifício estiver do leito de produto, mais pobre será o comportamento de aglomeração.

[30] Além disso, os aglomerados também podem ser produzidos em um misturador através da agregação contínua com mistura. Tal forma contínua de agregação com mistura é a assim chamada "granulação Schugi". Lá, os materiais sólidos iniciais e o líquido de granulação que constituem o polímero insolúvel em água são intensamente misturados um com o outro em um misturador de alta velocidade de operação contínua e arranjo vertical (cf. também M. Bohnet, (Mecanische Verfahrenstechnik", Wiley VCH Verlag, Weinheim 2004, página 198 et seq.).

[31] De acordo com uma realização especifica, a PVP reticulada é colocada em suspensão na dispersão aquosa do polímero insolúvel em água.

[32] Os aglomerados assim obtidos têm um tamanho médio de partícula de 100- 600 µm, de preferência, 120 - 500 µm, e especialmente de preferência, 140 - 400 µm. O polímero de formação de filme, insolúvel em água, serve como um agente de aglomeração para a aglomeração dos cristais finos de açúcar ou de álcool de açúcar e as partículas de PVP reticulada.

[33] As formulações de acordo com a invenção podem ser utilizadas vantajosamente também para a preparação de comprimidos, que são

deixados se desintegrarem em um copo de água antes do uso. A preparação de comprimidos que são engolidos intactos, é claro, é também possível.

[34] Para a preparação de comprimidos, os processos costumeiros podem ser utilizados, a tabletagem direta e a compactação por rolo tendo vantagens especiais. Devido às propriedades específicas das formulações de acordo com a invenção, como regra, são requeridos somente a substância ativa, a formulação de acordo com a invenção e um lubrificante. A formulação do comprimido é portanto muito simples e muito reproduzível, e o processo é fácil de ser confirmado.

[35] Com surpresa, foi descoberto que um polímero de formação de filme insolúvel em água acelera consideravelmente a desintegração de comprimidos. Isto é mais surpreendente porque tais polímeros, como regra, são utilizados para a preparação de formas retardadas de dosagens farmacêuticas que não se desintegram dentro de várias horas. Os tempos de desintegração com o uso de acetato de polivinila como o polímero insolúvel em água, são consideravelmente mais curtos do que no caso de polímeros solúveis em água.

[36] Além disso, as formulações de acordo com a invenção têm uma capacidade de escoamento e de compressão extremamente boas, o que leva a comprimidos muito estáveis mecanicamente. A dureza dos comprimidos produzidos com a ajuda de formulações farmacêuticas de acordo com a invenção é > 50 N. Com freqüência, as durezas estão acima de 80 N, mesmo com o uso de substâncias ativas que são difíceis de serem comprimidas. As friabilidades são < 0,2%. Não acontecem, portanto, danos durante a manipulação costumeira de comprimidos.

[37] Devido a polivinilpirrolidona reticulada fina, os comprimidos não mostram virtualmente nenhuma alteração na superfície do comprimido quando estocados sob condições úmidas. Ao contrário da polivinilpirrolidona reticulada grosseira, não existe nenhuma formação de espinha devido às

partículas grandes engolidas. As formulações de acordo com a invenção são portanto muito estáveis durante a estocagem e retêm a sua aparência atraente.

Exemplos

[38] Os exemplos A - H mostram o efeito de promoção - desintegração de acetato de polivinila como o polímero insolúvel em água em comparação com polímeros solúveis em água.

[39] Primeiramente, os aglomerados são preparados no leito fluidizado: inicialmente são utilizados açúcar/álcool de açúcar e PVP reticulada e são aglomerados com soluções/dispersões aglutinantes aquosas, que foram aspergidas sobre o granulador de leito fluidizado (da Glatt, GPCG 3.1) por meio do método de pulverização de topo. Devido às suas partículas grossas, primeiramente deve ser triturado o eritritol até um pó fino.

[40] A preparação foi feita através de um processo de aglomeração em dois estágios, primeiramente sendo escolhida uma velocidade de pulverização menor e então sendo aumentada a velocidade de pulverização.

[41] As seguintes condições de preparação foram utilizadas em um processo de aglomeração em dois estágios:

Tamanho da batelada:	0,6 kg
Concentração da solução/dispersão do aglutinante:	10% em peso
Temperatura do ar de entrada:	55°C
Temperatura do ar descartado no início:	35°C
Temperatura do ar descartado depois da alteração da velocidade de pulverização:	25°C
Velocidade de pulverização no início:	7,5 g/min
Velocidade de pulverização depois da alteração:	20 g/min

Tabela 1: Composição de formulação dos aglomerados A a H em % por peso.

	A	B	C	D	E	F	G	H
Lactose (Granulac 230)	93	93	-	-	-	-	-	-
Mannitol (Pearlitol 25 C)	-	-	90	90	90	90	45	45
Eritritol (Eridex 16952)	-	-	-	-	-	-	45	45
PVP reticulado (Kollidon CL)	3,5	3,5	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
PVP (Kollidon 30)	3,5	-	5,0	-	-	-	5,0	-
Copolímero em bloco de álcool polivinílico/polietileno glicol (Kollicoat IR)	-	-	-	5,0	-	-	-	-
Copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etila (Kollicoat MAE 100 P)	-	-	-	-	5,0	-	-	-
Acetato de polivinila	-	3,5	-	-	-	5,0	-	5,0

[42] Os aglomerados assim preparados foram misturados com 0,5 a 1,0% em peso de lubrificante (estearato de magnésio) em um misturador Turbula durante 5 minutos. Estas misturas foram então tabletadas em uma prensa rotativa de comprimidos totalmente instrumentada (Korsch PH 100/6) com uma velocidade de 30 rpm. A prensa rotativa de comprimidos foi equipada com 6 punções (10 mm, biplanar, facetada). O peso do comprimido foi ajustado em 300 mg. Assim sendo, a tabletagem foi efetuada em uma pressão de 18 KN (o comprimido tinha durezas diferentes, dependendo da compressibilidade do pó), e a pressão foi então ajustada em cada caso de forma que a dureza dos comprimidos fosse 60 N.

[43] Os comprimidos foram investigados em relação à dureza (equipamento de teste de comprimidos HT-TMB-CI-12 da Kraemer), friabilidade (medidor de friabilidade Roche, Erweka) e tempo de

desintegração em solução tampão de fosfato com pH 7,2 (equipamento de teste de desintegração ZT 74, Erweka). Os dados numéricos para a esquerda do deslocamento obliquo se referem aos comprimidos que foram obtidos utilizando-se uma pressão de 18 kN.

Tabela 2: Propriedades dos comprimidos para as formulações A até H

	Dureza [N]	**Friabilidade [%]**	**Tempo de desintegração [s]**
A	180 / 60	0,10 / 0,15	120 / 75
B	180 / 60	0,05 / 0,15	45 / 20*
C	200 / 60	0,15 / 0,20	180 / 120
D	250 / 60	0,15 / 0,25	210 / 150
E	220 / 60	0,10 / 0,25	240 / 180
F	200 / 60	0,02 / 0,15	60 / 20*
G	200 / 60	0,20 / 0,30	180 / 120
H	200 / 60	0,10 / 0,25	80 / 30
* a determinação dos tempos de desintegração < 20 segundos não é possível por razões de detecção do ponto final.			

[44] Os exemplos J a M mostram a adequação de um excipiente de desintegração rápida em uma formulação de substância ativa.

[45] O excipiente de desintegração rápida é preparado aglomerando-se manitol (90% em peso) e PVP reticulada (5% em peso) com acetato de polivinila (5% em peso) no leito fluidizado. O agente direto de tabletagem assim preparado foi misturado com a substância ativa e com 0,5 a 1,0% por peso de lubrificante (estearato de magnésio) e então foi comprimido em uma prensa rotativa de comprimidos (Korsch PH 100/6) para produzir comprimidos tendo uma dureza de 60 N.

Tabela 3: Substância ativa, quantidade de substância ativa, peso e diâmetro do comprimido das formulações de substância ativa J a M

	Substância ativa	**Quant. De substância ativa**	**Peso do comprimido**	**Diâmetro**
J	Loratadine	10 mg	250 mg	8 mm
K	Loperamide HCl	2 mg	100 mg	6 mm
L	Cetirizine 2HCl	10 mg	280 mg	10 mm
M	Lorazepam	2 mg	120 mg	7 mm

[46] Os comprimidos foram investigados em relação à dureza (equipamento de teste de comprimidos HT-TMB-CI-12 F, da Kraemer), friabilidade (equipamento de medição de friabilidade Roche, Erweka) e tempo de desintegração em solução tampão de fosfato com pH 7,2 (equipamento de teste de desintegração ZT 74, Erweka).

Tabela 4: Propriedades dos comprimidos para as formulações J a M

	Dureza [N]	**Friabilidade [%]**	**Tempo de desintegração [s]**
J	60	< 0,20	30
K	60	< 0,20	20*
L	60	< 0,20	25
M	60	< 0,20	20*
* a determinação dos tempos de desintegração < 20 segundos não é possível por razões de detecção do ponto final			

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica na forma de aglomerados, caracterizada pelo fato de compreender

a) 60 - 97% em peso de açúcar ou álcoois de açúcar,

b) 1 - 25% em peso de polivinilpirrolidona reticulada,

c) 1 - 15% em peso de polímeros de formação de filme, insolúveis em água,

d) 0 - 15% em peso de polímeros solúveis em água e

e) 0 - 15% em peso de outros excipientes farmaceuticamente costumeiros,

a soma dos componentes a) a e) sendo 100% em peso.

2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do tamanho médio de partícula dos aglomerados ser de 100 µm a 600 µm.

3. Formulação, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de compreender manitol ou eritritol ou misturas dos mesmos, como o álcool de açúcar.

4. Formulação, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de compreender polivinilpirrolidona reticulada tendo um tamanho médio de partícula menor do que 50 µm.

5. Formulação, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de compreender uma polivinilpirrolidona reticulada tendo uma capacidade de hidratação maior do que 6,5 g/g.

6. Formulação, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato do acetato de polivinila ser utilizado como o polímero de formação de filme insolúvel em água.

7. Formulação, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato do acetato de polivinila estar na forma de uma dispersão aquosa que é utilizada como o polímero de formação de filme

insolúvel em água.

8. Formulação, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato da polivinilpirrolidona ser utilizada como o polímero solúvel em água.

9. Formulação, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato dos agentes acidulantes, adoçantes, flavorizantes, promotores de sabor, corantes, e espessantes, tensoativos e pigmentos finamente divididos, serem utilizados como outras substâncias farmaceuticamente costumeiras.

10. Formulação, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de ser composta de aglomerados de

a) 70 - 95% em peso de açúcar ou álcoois de açúcar,

b) 2 - 15% em peso de polivinilpirrolidona reticulada,

c) 1 - 10% em peso de polímeros de formação de filme insolúveis em água,

d) 0 - 2% em peso de polivinilpirrolidona solúvel em água e

e) 0 - 15% em peso de outros excipientes farmaceuticamente costumeiros.

11. Formulação, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de compreender aglomerados de

a) 75 - 95% em peso de manitol ou eritritol ou uma mistura dos mesmos,

b) 3 - 10% em peso de polivinilpirrolidona reticulada,

c) 1 - 10% em peso de acetato de polivinila,

d) 0 - 2% em peso de polivinilpirrolidona solúvel em água e

e) 0 - 15% em peso de outros excipientes farmaceuticamente costumeiros.

12. Comprimidos, caracterizados pelo fato de serem obtidos utilizando-se uma formulação farmacêutica como definida em qualquer das

reivindicações 1 a 9, em que os comprimidos têm um tempo de desintegração menor do que 30 segundos em um meio aquoso.

13. Comprimidos, de acordo com a reivindicação 10, caracterizados pelo fato de terem uma dureza maior do que 50 N.

14. Comprimidos, de acordo com as reivindicações 10 ou 11, caracterizados pelo fato de compreenderem 20 a 99% em peso, com base no peso total dos comprimidos, de uma formulação farmacêutica como definida em qualquer das reivindicações 1 a 9.

15. Comprimidos, de acordo com qualquer das reivindicações 10 a 12, caracterizados pelo fato de compreenderem outros auxiliares.

16. Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica como definido em qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato das partículas de açúcar ou de álcool de açúcar finamente divididas e de polivinilpirrolidona reticulada serem aglomeradas com uma dispersão aquosa do polímero insolúvel em água.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato das partículas finamente divididas de açúcar ou álcool de açúcar serem aglomeradas com uma dispersão aquosa do polímero insolúvel em água que adicionalmente é composto de polivinilpirrolidona reticulada em suspensão.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizado pelo fato da aglomeração ser efetuada em um granulador de leito fluidizado, um misturador ou uma torre de pulverização.