

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>1999.05.17</b>	(73) Titular(es): <b>TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED</b> <b>1-1, DOSHOMACHI 4-CHOME, CHUO-KU OSAKA-SHI, OSAKA 540-8645</b> <b>JP</b>
(30) Prioridade(s): <b>1998.05.18 JP 13547298</b> <b>1998.08.03 JP 21926698</b> <b>1998.08.05 JP 22215198</b> <b>1999.01.12 JP 514499</b> <b>1999.01.25 JP 1585199</b>	(72) Inventor(es): <b>TOSHIHIRO SHIMIZU</b> <b>JP</b> <b>TETSURO TABATA</b> <b>JP</b> <b>SHUJI MORIMOTO</b> <b>JP</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2010.12.22</b>	(74) Mandatário: <b>ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO</b> <b>PT</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2017.09.27</b> <b>246/2017</b>	

(54) Epígrafe: **COMPRIMIDOS DE DESINTEGRAÇÃO ORAL**

(57) Resumo:

UM COMPRIMIDO DE DESINTEGRAÇÃO ORAL, DA PRESENTE INVENÇÃO, O QUAL COMPREENDE (I) GRÂNULOS FINOS POSSUINDO UM DIÂMETRO MÉDIO DE PARTÍCULA DE 400 MU M OU INFERIOR, GRÂNULOS FINOS QUE COMPREENDEM UMA COMPOSIÇÃO REVESTIDA POR UMA CAMADA DE REVESTIMENTO ENTÉRICO, A REFERIDA COMPOSIÇÃO POSSUINDO 10% EM PESO OU MAIS DE UMA SUBSTÂNCIA FISIOLÓGICAMENTE ATIVA INSTÁVEL EM MEIO ÁCIDO E (II) UM ADITIVO, TEM CAPACIDADE DE DESINTEGRAÇÃO OU DISSOLUÇÃO SUPERIOR NA CAVIDADE ORAL DE MODO QUE PODE SER UTILIZADO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE VÁRIAS DOENÇAS, COMO UM COMPRIMIDO DE DESINTEGRAÇÃO ORAL CAPAZ DE SER ADMINISTRADO AOS IDOSOS OU ÀS CRIANÇAS E FACILMENTE ADMINISTRADO SEM ÁGUA. TAMBÉM, UMA VEZ QUE O COMPRIMIDO DA PRESENTE INVENÇÃO CONTÉM GRÂNULOS FINOS POSSUINDO O DIÂMETRO MÉDIO DE PARTÍCULA DE TAL MODO QUE NÃO CONFERE ASPEREZA NA BOCA, ESTE PODE SER ADMINISTRADO FACILMENTE SEM DESCONFORTO NA ADMINISTRAÇÃO.

## RESUMO

### "COMPRIMIDOS DE DESINTEGRAÇÃO ORAL"

Um comprimido de desintegração oral, da presente invenção, o qual compreende (i) grânulos finos possuindo um diâmetro médio de partícula de 400  $\mu$  m ou inferior, grânulos finos que compreendem uma composição revestida por uma camada de revestimento entérico, a referida composição possuindo 10% em peso ou mais de uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido e (ii) um aditivo, tem capacidade de desintegração ou dissolução superior na cavidade oral de modo que pode ser utilizado para o tratamento ou prevenção de várias doenças, como um comprimido de desintegração oral capaz de ser administrado aos idosos ou às crianças e facilmente administrado sem água. Também, uma vez que o comprimido da presente invenção contém grânulos finos possuindo o diâmetro médio de partícula de tal modo que não confere aspereza na boca, este pode ser administrado facilmente sem desconforto na administração.

## DESCRIÇÃO

### "COMPRIMIDOS DE DESINTEGRAÇÃO ORAL"

#### CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um comprimido de desintegração oral possuindo uma característica de desintegração rápida na cavidade oral, mesmo sem água.

#### TÉCNICA ANTECEDENTE

As preparações farmacêuticas sólidas, por exemplo, comprimidos, são geralmente preparadas para que os ingredientes farmacêuticamente ativos sejam absorvidos num órgão digestivo por desintegração ou dissolução, através de administração oral, sem que ocorra uma desintegração ou dissolução rápida na cavidade oral.

O documento JP-A-6-502194 (Patente U.S. 5464632) divulga um comprimido multiparticulado de desintegração rápida, cuja mistura excipiente é adequada para conferir uma velocidade de desintegração tal, para que o comprimido se desintegre na boca em menos de sessenta segundos, caracterizado pelo facto de a substância ativa estar presente na forma de microcristais revestidos ou microgrânulos revestidos ou não revestidos. No entanto, não existe divulgação de uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido com um sal inorgânico básico como

substância ativa, percentagem em peso da substância ativa na mistura excipiente ou o tamanho do microgrânulo revestido.

Por outro lado, o documento JP-A-5-92918 divulga um pó consistindo de um núcleo de partículas finas revestido com um composto de elevado peso molecular solúvel em água e, pelo menos, uma substância fisiologicamente ativa, e possuindo um tamanho de grânulo de praticamente até 500  $\mu\text{m}$ . No entanto, não existe divulgação de uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido com um sal inorgânico básico como a substância fisiologicamente ativa, percentagem em peso da substância ativa no grânulo revestido ou o tamanho do grânulo revestido.

Os documentos JP-A-63-301816 e Patente U.S. 5026560 divulgam grânulos esféricos possuindo um núcleo revestido com um pó de pulverização contendo um fármaco e hidroxipropilcelulose pouco substituída. No entanto, não existe divulgação de comprimido de desintegração oral.

O documento EP-A-0452862 divulga um grânulo esférico obtido revestindo um núcleo central esférico farmacologicamente inativo possuindo, pelo menos, 50% em peso de celulose microcristalina e um tamanho de partícula médio de 100-1000  $\mu\text{m}$ , com um pó compreendendo um ingrediente ativo, utilizando uma solução aglutinante aquosa e pulverizando uma solução ou suspensão aquosa de um agente de revestimento sobre aquele. No entanto, a maior parte dos tamanhos de partícula dos grânulos assim obtidos têm 500  $\mu\text{m}$  ou mais.

Os documentos JP-A-1-268627, JP-A-1-268628 e JP-A-8-27033 divulgam composições farmacêuticas utilizando eritritol, respetivamente. No entanto, não existe divulgação de composição

farmacêutica sólida caracterizada pela desintegração rápida na cavidade oral.

O documento JP-A-9-48726 divulga uma formulação bucal consistindo de um fármaco e uma substância humectante num modo moldável na humidificação e retendo uma forma após moldagem e secagem.

Como tal substância são exemplificados açúcares, álcoois de açúcares e polímeros solúveis em água.

O documento JP-A-5-271054 divulga a produção de comprimidos de dissolução rápida compreendendo um ingrediente ativo e açúcares.

O documento JP-A-9-71523 divulga um comprimido com desintegração rápida na cavidade oral, compreendendo medicamento, celulose cristalina, hidroxipropilcelulose pouco substituída e lubrificante.

O documento EP 0761212A2 divulga uma composição efervescente que compreende (a) um pó de núcleo-invólucro que consiste essencialmente de um núcleo granular fino possuindo um volume específico que não excede os 5 mL/g revestido com uma camada compreendendo um polímero solúvel em água e uma quantidade eficaz de uma substância fisiologicamente ativa sensível em meio ácido e uma camada de revestimento entérico, em que o diâmetro médio de partícula do pó de núcleo-invólucro não excede cerca de 300  $\mu\text{m}$ ; (b) um componente efervescente; e (c) um agente de efervescência auxiliar; em que a razão de (c) é desde cerca de 1,0 a 2,0 equivalentes relativamente a (b).

O WO 96/01623 divulga uma forma de dosagem em comprimidos de unidade múltipla contendo omeprazol ou um dos seis enantiômeros simples ou um sal alcalino de omeprazol ou um dos seis enantiômeros simples, um método para o fabrico de uma tal formulação e a utilização de uma tal formulação em medicina.

Contudo, estas referências da técnica anterior não divulgam em lado algum uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido com um sal inorgânico básico como uma substância ativa, percentagem em peso da substância ativa no comprimido ou o tamanho do grânulo fino revestido.

Para acompanhar uma população em envelhecimento e as suas alterações no estilo de vida, é desejado desenvolver uma preparação sólida de desintegração oral capaz de ser administrada sem água, mantendo a conveniência de utilização que é uma característica de um comprimido e sendo administrada facilmente consoante a necessidade, em qualquer altura e em qualquer lugar, sem água.

Os grânulos convencionais têm diâmetros de partícula grandes, o que resulta numa menor processabilidade quando são fornecidos e também resulta em dificuldades em adicionar, consistentemente, uma quantidade regular dos grânulos quando estes são combinados em comprimidos ou cápsulas. Os grânulos possuindo um diâmetro de partícula grande (400  $\mu\text{m}$  ou mais de diâmetro médio de partícula) também produzem uma sensação de aspereza na boca. Por conseguinte, quando utilizado num comprimido de desintegração oral, o diâmetro médio de partícula dos grânulos incluídos deve ser 300 a 400  $\mu\text{m}$  ou inferior, de um modo preferido, cerca de 350  $\mu\text{m}$ .

Por muitas razões, tais como dissimular um paladar amargo ou proporcionar aptidões entéricas ou aptidões de libertação, é desejável preparar as preparações farmacêuticas sólidas como grânulos (ou grânulos finos). Em particular, no caso de grânulos ou grânulos finos, nos quais o ingrediente ativo do fármaco está revestido entericamente para conferir dissolução entérica, existe uma necessidade para que o revestimento entérico impeça a dissolução pelo ácido do estômago (*i. e.*, para tornar a preparação resistente a ácidos). É necessário revestir toda a superfície da partícula - antes do revestimento entérico - (incluindo um caso do cristal de substância fisiologicamente ativa apenas e um caso do grânulo produzido por granulação), com o revestimento entérico. Nomeadamente é necessária, pelo menos, uma espessura uniforme (pelo menos, 20  $\mu\text{m}$  ou mais) da camada de revestimento. Até mesmo uma parte de revestimento fino e fraco é indesejável, uma vez que se reduz a resistência a ácidos. Por conseguinte, antes do revestimento entérico, é necessário que a partícula tenha uma forma tão esférica com uma superfície lisa quanto possível, tenha um tamanho tão uniforme quanto possível e tenha menos cavidades.

É muito difícil produzir um grânulo fino entérico revestido, com um diâmetro médio de partícula de 400  $\mu\text{m}$  ou inferior, quando o revestimento é efetuado de modo que, pelo menos, 20  $\mu\text{m}$  de espessura da camada de revestimento possa revestir toda a partícula e a partícula revestida entérica contém um sal inorgânico básico para a estabilização de uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido e quando este contém aglutinantes para manter a resistência da partícula e/ou desintegrantes para manter a desintegrabilidade (dissolução) das partículas. Além disso, no caso em que o teor da substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido é

aumentado, é necessário aumentar também o conteúdo de excipientes, tais como sal inorgânico básico, aglutinantes e desintegrantes. Além disso, é muito difícil produzir um grânulo fino revestido entérico, pequeno, contendo a substância fisiologicamente ativa num teor elevado.

Por conseguinte, é desejado desenvolver um grânulo fino que esteja revestido com a camada de revestimento entérico na composição contendo a substância fisiologicamente ativa, tal como uma substância fisiologicamente ativa contendo um sal inorgânico básico e a qual possua um diâmetro de partícula de modo a não ser sentida aspereza ou desconforto oral, para desenvolver um grânulo fino contendo a substância fisiologicamente ativa, *i. e.*, os ingredientes ativos de fármacos, e semelhantes, em teor elevado, para desenvolver um grânulo fino mantendo a dissolução entérica, uma desintegrabilidade e dissolução e resistência adequadas e para desenvolver uma preparação de desintegração oral contendo esse grânulo fino, sendo um tipo de desintegração rápida apresentando desintegrabilidade e dissolução oral superiores e possuindo resistência adequada (dureza) de modo que não seja danificada durante os processos de produção ou manuseamento.

Em particular, existe uma necessidade de combinar uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido, com sais inorgânicos básicos, e semelhantes, para estabilidade e, além disso, para revestir com camadas de revestimento, tal como uma camada entérica. Nesses casos, é um problema importante produzir um grânulo fino revestido entérico pequeno, apesar de este conter a substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido em concentração elevada e em teor elevado.



## DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a:

[1] um comprimido de desintegração oral de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 abaixo.

Na presente descrição, "revestimento" também significa revestimento parcial e adesão ou adsorção, além do revestimento de toda a superfície de um objeto (e. g., núcleo), o qual é para ser revestido.

"Esférico" também significa formas possuindo uma superfície curva, tais como formas possuindo secções transversais elípticas e formas com as formas de beringelas e gotas, além de esferas.

"Diâmetro médio de partícula" significa distribuição de diâmetro médio baseado em volume (diâmetro médio: diâmetro de 50% das partículas a partir da distribuição cumulativa), a menos que indicado de outro modo. Este pode ser medido, por exemplo, por um método de medição de distribuição de partículas por difração de laser. É concretamente exemplificado um método utilizando um Analisador de Difração Raser, tipo: HEROS RODOS [nome comercial; fabricado por Sympatec (Alemanha)].

"Um comprimido de desintegração oral" da presente invenção compreende (i) grânulos finos possuindo um diâmetro médio de partícula de 300 a 400  $\mu\text{m}$ , cujos grânulos finos compreendem uma composição revestida por uma camada de revestimento entérico, a referida composição possuindo 10% em peso ou mais de uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido e (ii) um aditivo.

Na presente invenção, "grânulos finos possuindo um diâmetro médio de partícula de 300 a 400  $\mu\text{m}$ , cujos grânulos finos compreendem uma composição revestida por uma camada de revestimento entérico, a referida composição possuindo 10% em peso ou mais de uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido" têm um diâmetro médio de partícula de 300 a 400  $\mu\text{m}$ , de modo que não seja sentida aspereza na boca.

Além do diâmetro médio de partícula dos "grânulos finos" acima, relativamente ao tamanho máximo de partícula, o diâmetro de partícula é praticamente 425  $\mu\text{m}$  ou inferior e, de um modo preferido, praticamente 400  $\mu\text{m}$  ou inferior. De um modo preferido, o diâmetro de partícula é praticamente 300 a 400  $\mu\text{m}$ , de um modo mais preferido, 300 a 400  $\mu\text{m}$ .

"Praticamente" como utilizado em "o diâmetro de partícula é praticamente 425  $\mu\text{m}$  ou inferior" e "o diâmetro de partícula é praticamente 400  $\mu\text{m}$  ou inferior" significa que as partículas podem incluir uma pequena quantidade (cerca de 5% em peso ou inferior) de partículas cujo diâmetro de partícula está fora da gama acima descrita, para incluir as inevitáveis partículas contaminantes.

"Uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido" inclui lansoprazole.

A quantidade da "substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido" na "composição" é, por exemplo, 10% em peso ou mais, de um modo preferido, 20% em peso ou mais, de um modo mais preferido, 23% em peso ou mais, de um modo especialmente preferido, 25% em peso ou mais. Entre outros é preferido 20 a 50% em peso.

Na "composição" um sal inorgânico básico é, de um modo preferido, incorporado com a substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido.

O "sal inorgânico básico" inclui, por exemplo, um sal inorgânico básico de sódio, potássio, magnésio e/ou cálcio, de um modo preferido, um sal inorgânico básico de magnésio e/ou cálcio. Entre outros, é preferido um sal inorgânico básico de magnésio.

O sal inorgânico básico de sódio inclui, por exemplo, carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de sódio, etc.

O sal inorgânico básico de potássio inclui, por exemplo, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de potássio, etc.

O sal inorgânico básico de magnésio inclui, por exemplo, carbonato de magnésio pesado, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio, metassilicato-aluminato de magnésio, silicato de magnésio, aluminato de magnésio, hidrotalcite sintética  $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$ , hidróxido de alumínio e magnésio  $[2,5MgO \cdot Al_2O_3 \cdot xH_2O]$ , etc. Entre outros, é preferido o carbonato de magnésio pesado, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio, etc.

O sal inorgânico básico de cálcio inclui, por exemplo, carbonato de cálcio precipitado, hidróxido de cálcio, etc.

Os exemplos preferidos do "sal inorgânico básico" incluem o carbonato de magnésio pesado, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de magnésio, etc.

Um tal sal inorgânico básico de magnésio ou cálcio, etc., tem um pH básico (não inferior a 7) quando está na forma de uma solução ou suspensão aquosa a 1%.

Podem utilizar-se dois ou mais destes sais inorgânicos básicos (de um modo preferido, um sal inorgânico básico de magnésio, um sal inorgânico básico de cálcio, etc.) como uma mistura numa dada razão. A quantidade do sal inorgânico básico a ser utilizada é, apropriadamente, selecionada dependendo do tipo do sal inorgânico básico e é, por exemplo, cerca de 0,3 a 200% em peso, de um modo preferido, cerca de 1 a 100% em peso, de um modo mais preferido, cerca de 10 a 50% em peso de, de um modo especialmente preferido, cerca de 20 a 40% em peso, relativamente ao composto de benzimidazole ou um seu sal.

A "composição" pode conter polímeros solúveis em água, os aglutinantes, lubrificantes e excipientes seguintes, etc., habitualmente utilizados como materiais farmacêuticos. A quantidade de tais polímeros solúveis em água, aglutinantes, lubrificantes e excipientes é selecionada de quantidades geralmente empregues no fabrico de preparações em formas de dosagem gerais.

O "polímero solúvel em água" inclui, por exemplo, um polímero solúvel em água que é solúvel em etanol (*i. e.*, um polímero solúvel em etanol e solúvel em água), tais como um derivado de celulose (*e. g.*, hidroxipropilcelulose, a qual pode ser daqui em diante referida como "HPC"), poli(vinilpirrolidona), etc.; um polímero solúvel em água que seja insolúvel em etanol (*i. e.*, um polímero insolúvel em etanol e solúvel em água), tais como um derivado de celulose (*e. g.*, hidroxipropilmetilcelulose,

a qual pode ser daqui em diante referida como "HPMC", metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, etc.), poliacrilato de sódio, álcool polivinílico, alginato de sódio e goma de guar, etc.

Quando são utilizados tais polímeros solúveis em água, a dissolução dos fármacos (substâncias fisiologicamente ativas) pode ser controlada empregando-os em combinação com o polímero solúvel em etanol e solúvel em água e ao polímero insolúvel em etanol e solúvel em água ou empregando-os em combinação com alguns polímeros solúveis em água possuindo viscosidade diferente.

Na presente invenção, o "polímero solúvel em água" é, de um modo preferido, um derivado de celulose, tais como HPC, HPMC e metilcelulose e álcool polivinílico. É mais preferido um derivado de celulose, tais como HPC, HPMC.

A "HPC" contém, por exemplo, cerca de 53,4 a 77,5% em peso, de um modo mais preferido, cerca de 60 a 70% em peso, de grupos hidroxipropoxilo. A viscosidade de uma solução aquosa a 2% em peso de HPC a 20 °C é geralmente de cerca de 1 a 150000 Cps (centipoise). Como a HPC acima, pode ser empregue hidroxipropilcelulose definida na Farmacopeia Japonesa. Daqui em diante, toda a viscosidade da HPC é um valor de solução aquosa a 2% em peso a 20 °C.

A "HPMC" é um éter misto que está ligado por um grupo metoxilo e um grupo hidroxipropoxilo. O teor do grupo metoxilo da HPMC é, por exemplo, cerca de 19 a 30% em peso. O teor de grupos hidroxipropoxilo é, por exemplo, cerca de 4 a 12% em peso. A viscosidade de solução aquosa de HPMC a 2% em peso

a 20 °C é geralmente cerca de 1 a 40000 centistokes. Como tal HPMC, pode ser empregue hidroxipropilmetilcelulose 2208 definida pela Farmacopeia Japonesa, hidroxipropilmetilcelulose 2906 pela Farmacopeia Japonesa, hidroxipropilmetilcelulose 2910 pela Farmacopeia Japonesa e semelhantes. A ou as hidroxipropilceluloses podem ser utilizadas isoladamente ou numa mistura de duas ou mais daquelas.

O teor do polímero solúvel em água, tais como HPC e/ou HPMC, é geralmente cerca de 0,1 a 50% em peso, de um modo preferido, cerca de 1 a 30% em peso, relativamente à "composição" total contendo a substância fisiologicamente ativa, de modo a controlar a dissolução da substância fisiologicamente ativa na composição contendo a substância fisiologicamente ativa e reter um teor elevado da substância fisiologicamente ativa.

A "camada de revestimento entérico" acima, a qual reveste a "composição possuindo 10% em peso ou mais de uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido" inclui um agente de polímero entérico aquoso, tais como acetato ftalato de celulose (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (daqui em diante referido como HP-55), acetato succinato de hidroximetilcelulose, copolímero de metacrilato [e. g., Eudragit L30D-55 etc. (nome comercial; fabricado por Rohm GmbH (Alemanha)), KollICOat MAE30DP (nome comercial; fabricado por BASF (Alemanha)), Polyquid PA-30 (nome comercial; fabricado por SanyoKasei (Japão)), etc.], carboximetilcelulose, goma-laca, etc.; opcionalmente, um agente de libertação prolongada, tal como copolímero de metacrilato [e. g., Eudragit NE30D (nome comercial), Eudragit RL30D (nome comercial), Eudragit RS30D (nome comercial), etc.]; opcionalmente, um polímero solúvel em água; opcionalmente, plastificantes, tais como citrato de trietilo,

polietilenoglicol, monoglicérido acetilado, triacetina, óleo de rícino, etc., e, opcionalmente, as suas misturas.

O "agente de polímero entérico aquoso" é, de um modo preferido, um copolímero de ácido metacrílico. O "agente de libertação prolongada" é, de um modo preferido, um copolímero de metacrilato.

O "agente de libertação prolongada" é utilizado numa quantidade de 5 a 30% em peso, de um modo preferido, 5 a 15% em peso, relativamente a 100% em peso do "agente de polímero entérico aquoso". O "plastificante" é utilizado numa quantidade de 5 a 30% em peso relativamente a 100% em peso do "agente de polímero entérico aquoso".

Os "aditivos" do "comprimido de desintegração oral, o qual compreende (i) grânulos finos possuindo um diâmetro médio de partícula de 300 a 400  $\mu\text{m}$ , cujos grânulos finos compreendem uma composição revestida por uma camada de revestimento entérico, a referida composição possuindo 10% em peso ou mais de uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido e (ii) um aditivo", podem ser os geralmente empregues como materiais farmacêuticos. A quantidade de tais aditivos a ser utilizada é selecionada das quantidades geralmente empregues no fabrico de preparações em formas de dosagem geral.

Os "aditivos" incluem, por exemplo, um álcool de açúcar solúvel em água, e podem incluir, por exemplo, uma celulose cristalina, uma hidroxipropilcelulose pouco substituída, bem como aglutinantes, ácidos, agentes de formação de espuma, adoçantes artificiais, aromatizantes, lubrificantes, corantes, estabilizantes, excipientes, desintegrantes, e semelhantes.

O "álcool de açúcar solúvel em água" significa um álcool de açúcar solúvel em água, o qual necessita de água numa quantidade menor do que 30 mL quando se adiciona 1 g de álcool de açúcar solúvel em água a água e se dissolve em cerca de 30 minutos a 20 °C, agitando vigorosamente cada 5 minutos durante 30 segundos.

O "álcool de açúcar solúvel em água" inclui, por exemplo, sorbitol, manitol, maltitol, sacarido de amido reduzido, xilitol, paratinose reduzida, eritritol, etc. Pode utilizar-se dois ou mais destes álcoois de açúcar solúveis em água como uma mistura numa dada razão.

O "álcool de açúcar solúvel em água" é, de um modo preferido, manitol, xilitol e eritritol. São mais preferidos o manitol e eritritol. É especialmente preferido o manitol. Como eritritol utiliza-se um que é produzido por fermentação com leveduras utilizando glicose como material de partida e que tem um tamanho de partícula de, no máximo, malha 50. Este eritritol está disponível no mercado, e. g., como fabricado por Nikken Chemical Co., Ltd. (Japão).

O "álcool de açúcar solúvel em água" é geralmente empregue numa quantidade de cerca de 5 a 97% em peso, de um modo preferido, cerca de 10 a 90% em peso relativamente a 100% em peso do comprimido de desintegração oral além dos grânulos finos, de modo a obter-se resistência suficiente da preparação e desintegração ou dissolução suficiente na cavidade oral.

Por exemplo, o manitol ou eritritol é geralmente empregue numa quantidade de cerca de 5 a 90% em peso, um modo preferido, de cerca de 10 a 80% em peso, de um modo mais preferido, cerca de 20 a 80% em peso, de um modo especificamente preferido, cerca



de 50 a 80% em peso relativamente a 100% em peso do comprimido de desintegração oral além dos grânulos finos.

A "celulose cristalina" inclui a refinada possuindo uma despolimerização parcial da  $\alpha$ -celulose. Esta celulose cristalina inclui uma designada por celulose microcristalina. Exemplos da "celulose cristalina" incluem CEOLUS KG801, avicel PH101, avicel PH102, avicel PH301, avicel PH302, avicel RC-591 (celulose cristalina carmelose sódica), etc. Entre estas emprega-se, de um modo preferido, CEOLUS KG801, a qual também é designada por celulose cristalina de elevada compressibilidade. Podem utilizar-se duas ou mais das celulosas cristalinas como uma mistura numa dada razão. Esta celulose cristalina está disponível no mercado, por exemplo, como fabricada por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japão).

A "celulose cristalina" é utilizada, por exemplo, numa quantidade de cerca de 3 a 50% em peso, de um modo preferido, cerca de 5 a 40% em peso, de um modo mais preferido, cerca de 5 a 20% em peso relativamente a 100% em peso do comprimido de desintegração oral além dos grânulos finos.

A "hidroxipropilcelulose pouco substituída" significa uma hidroxipropilcelulose pouco substituída em que o teor de grupos hidroxipropoxilo na hidroxipropilcelulose (daqui em diante, pode ser abreviado por "o teor de grupos HPC") é cerca de 5,0 a 9,9% em peso, de um modo preferido, uma hidroxipropilcelulose pouco substituída em que o teor de grupos HPC é de cerca de 5,0 a 7,0% em peso, uma hidroxipropilcelulose pouco substituída em que o teor de grupos HPC é cerca de 7,0 a 9,9% em peso, e semelhantes.

A "hidroxipropilcelulose pouco substituída em que o teor de grupos HPC é cerca de 7,0 a 9,9% inclui, por exemplo, LH-22, LH-32 e as suas misturas, as quais estão comercialmente disponíveis [Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japão)]. Além disso, estas podem ser produzidas de acordo com métodos conhecidos *per se*, por exemplo, os métodos descritos no documento JP-B-8253100 ou análogos daqueles.

A hidroxipropilcelulose pouco substituída em que o teor de grupos HPC é cerca de 5,0 a 7,0% inclui, por exemplo, LH-23, LH-33 e as suas misturas, descritas nos Exemplos de Referência seguintes. Estas podem ser produzidas de acordo com métodos conhecidos *per se*, por exemplo, métodos descritos no documento JP-B-8253100 ou análogos daqueles.

Em primeiro lugar faz-se reagir celulose alcalina contendo alcali livre e óxido de propileno para se obter a hidroxipropilcelulose pouco substituída em bruto contendo alcali livre.

Concretamente, por exemplo, mergulha-se matéria-prima de pasta, tais como pasta de madeira e algodão condutor em cerca de 10 a 50% de concentração de uma solução aquosa de hidróxido de sódio, e prensou-se para obter celulose alcalina, cuja razão de NaOH/celulose é cerca de 0,1 a 1,2 (razão em peso). Em seguida, a hidroxipropilcelulose pouco substituída em bruto contendo alcali livre, é obtida fazendo reagir a celulose alcalina resultante e óxido de propileno com agitação, a cerca de 20 a 90 °C, durante cerca de 2 até 8 horas. O óxido de propileno é utilizado numa quantidade de modo que o teor de grupos hidroxipropoxilo na hidroxipropilcelulose pouco substituída desejada possa ser 5% ou mais em peso até menos do que 7% em

peso (no caso da hidroxipropilcelulose pouco substituída em que o teor de grupos HPC é cerca de 5,0 a 7,0% em peso), 7% ou mais em peso a menos do que 9,9% em peso (no caso da hidroxipropilcelulose pouco substituída em que o teor de grupos HPC é cerca de 7,0 a 9,9% em peso).

A hidroxipropilcelulose pouco substituída em bruto contendo alcali livre é dispersa em água ou água quente contendo cerca de 5 a 80% do ácido necessário para neutralizar todo o alcali, sendo ali dissolvida uma parte da hidroxipropilcelulose pouco substituída contendo alcali livre em bruto. Adiciona-se mais ácido para neutralizar o alcali remanescente.

Após a neutralização, são realizados alguns processos, tais como drenagem, secagem e trituração de acordo com métodos convencionais para obter a hidroxipropilcelulose pouco substituída desejada.

O diâmetro de partícula das "hidroxipropilceluloses pouco substituídas em que o teor de grupos hidroxipropoxilo é 5,0 a 7,0% em peso" a ser utilizado na presente invenção é, por exemplo, de cerca 5 a 60  $\mu\text{m}$ , de um modo preferido, cerca de 10 a 40  $\mu\text{m}$ , como um diâmetro médio de partícula.

Nas gamas acima, no caso de serem empregues hidroxipropilceluloses pouco substituídas (L-HPC) possuindo um diâmetro de partícula relativamente grande (por exemplo, L-HPC possuindo cerca de 26 a 40  $\mu\text{m}$  de diâmetro médio de partícula), pode produzir-se uma preparação farmacêutica com desintegrabilidade superior. Por outro lado, no caso de se empregar uma L-HPC possuindo um diâmetro de partícula relativamente pequeno (por exemplo, L-HPC com cerca de 10 a

25 µm de diâmetro médio de partícula), pode produzir-se uma preparação farmacêutica superior em resistência. Por conseguinte, o diâmetro de partícula de L-HPC pode selecionar-se adequadamente de acordo com as características da preparação farmacêutica desejada.

A "hidroxipropilcelulose pouco substituída em que o teor de grupos HPC é 5,0 a 7,0% em peso" ou a "hidroxipropilcelulose pouco substituída em que o teor de grupos HPC é 7,0 a 9,9%" é geralmente empregue numa quantidade de cerca de 3 a 50% em peso, de um modo preferido, de cerca de 5 a 40% em peso, relativamente a 100% em peso do comprimido de desintegração oral, além dos grânulos finos, de modo a obter-se desintegrabilidade oral suficiente e resistência suficiente da preparação.

Os "aglutinantes" incluem, por exemplo, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, celulose cristalina, amido  $\alpha$  (amido pré-gelatinizado), polivinilpirrolidona, goma-arábica em pó, gelatina, pululano, hidroxipropilcelulose pouco substituída, etc. A utilização de celulose cristalina como aglutinantes proporciona uma preparação sólida que apresenta uma melhor resistência enquanto retém desintegração e dissolução excelentes na cavidade oral.

Os "ácidos" incluem, por exemplo, ácido cítrico (e. g., ácido cítrico anidro), ácido tartárico, ácido málico, etc.

Os "agentes formadores de espuma" incluem, por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio, etc.

Os "adoçantes artificiais" incluem, por exemplo, sacarina sódica, glicirrizinato de dipotássio, aspartame, stevia, taumatina, etc.

Os "aromatizantes" incluem aromatizantes sintéticos ou aromatizantes naturais, tais como limão, lima, laranja, mentol, morango, etc.

Os "lubrificantes" incluem, por exemplo, estearato de magnésio, éster de ácido gordo da sacarose, polietilenoglicol, talco, ácido esteárico, etc.

Os "corantes" incluem, por exemplo, vários corantes alimentares, tais como Amarelo Alimentar n° 5, Vermelho Alimentar n° 2, Azul Alimentar n° 2, etc., lacas alimentares, óxido de ferro vermelho, etc.

Os "estabilizantes" incluem, por exemplo, o "sal inorgânico básico" acima mencionado.

Os "excipientes" incluem, por exemplo, lactose, sacarose, D-manitol, amido, amido de milho, celulose cristalina, anidrido silícico leve, óxido de titânio, etc.

Os "desintegrantes" incluem os convencionalmente utilizados na área farmacêutica, tais como (1) crospovidona, (2) super desintegrantes, tais como croscarmelose sódica [FMC-Asahi Chemical Co., Ltd. (Japão)], carmelose cálcica [Gotoku Chemical (Yakuhin), (Japão)], (3) carboximetilamido sódico [e. g., Matsutani Chemical Co., Ltd. (Japão)], (4) hidroxipropilcelulose pouco substituída, e. g., Shin-Etgu Chemical Co., Ltd. (Japão)],

(5) amido de milho, etc. Entre outros é preferido, por exemplo, crosprovidona.

A "crosprovidona" inclui polivinilpolipirrolidona (PVPP), homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, homopolímero de 1-etetil-2-pirrolidinona, etc., tais como Kollidon CL [fabricado por BASF (Alemanha)], Poliplasdone XL [fabricado por ISP Ltd. (Japão)], Poliplasdone XL-10 [fabricado por ISP Ltd. (Japão)], Poliplasdone INF-10 [fabricado por ISP Ltd. (Japão)], etc. Geralmente é utilizada crosprovidona com um peso molecular de, pelo menos, 1000000.

Dois ou mais destes desintegrantes podem estar como uma mistura numa dada razão. Por exemplo, é empregado, de um modo preferido, (i) crosprovidona isolada ou (ii) crosprovidona e outro(s) desintegrante(s).

Os "desintegrantes" são utilizados, por exemplo, numa quantidade de cerca de 1 a 15% em peso, de um modo preferido, cerca de 1 a 10% em peso, de um modo mais preferido, cerca de 3 a 7% em peso, relativamente a 100% em peso do comprimido de desintegração oral além dos grânulos finos.

Na presente invenção, os "grânulos finos" podem conter, por exemplo, óxido de titânio como um agente de dissimulação.

O diâmetro do "comprimido de desintegração oral" da presente invenção é cerca de 5 a 20 mm, de um modo preferido, cerca de 7 a 15 mm, de um modo mais preferido, cerca de 8 a 13 mm.

O "comprimido de desintegração oral" pode não conter nenhum lubrificante no interior do comprimido.

O "comprimido de desintegração oral" da presente invenção apresenta desintegrabilidade ou dissolubilidade rápida na cavidade oral e também uma resistência apropriada para a preparação.

O tempo de desintegração oral do "comprimido de desintegração oral" da presente invenção (o tempo para adultos do sexo masculino ou feminino saudáveis completarem a desintegração pela saliva da boca) é um minuto ou inferior, geralmente cerca de 50 segundos ou inferior, de um modo preferido, cerca de 40 segundos ou inferior, de um modo mais preferido, cerca de 30 segundos ou inferior.

A resistência do "comprimido de desintegração oral" da presente invenção (medição com um aparelho de verificação da dureza de comprimidos) é geralmente 1 a 20 kg, de um modo preferido, 2 a 15 kg, de um modo mais preferido, 3 a 8 kg.

Nos grânulos finos acima mencionados, os "grânulos finos possuindo um diâmetro médio de partícula de 300 a 400  $\mu\text{m}$ , os quais compreendem uma composição revestida por uma camada de revestimento entérico, a referida composição possuindo (i) 25% em peso ou mais de uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido e (ii) um sal inorgânico básico" são novos.

Os "grânulos finos" têm um diâmetro médio de partícula cerca de 300 a 400  $\mu\text{m}$ . Além do diâmetro médio de partícula dos "grânulos finos", no que se refere ao tamanho de partícula máximo, o diâmetro de partícula é praticamente 425  $\mu\text{m}$  ou inferior e, de um modo preferido, praticamente 400  $\mu\text{m}$  ou inferior. De um modo preferido, o diâmetro de partícula é praticamente 300 a 400  $\mu\text{m}$  ou inferior.

No que se refere ao grânulo fino da presente invenção, a dissolução da substância fisiologicamente ativa pode ser controlada formulando o revestimento (camada de revestimento) para ter viscosidade ou teor diferente do polímero solúvel em água (e. g., HPC, HPMC, e semelhantes) ou formulando o revestimento para ter uma razão controlada do polímero solúvel em etanol e solúvel em água (e. g., HPC) e do polímero insolúvel em etanol e solúvel em água (e. g., HPMC). A dissolução da substância fisiologicamente ativa não é muito influenciada pela liquidez, a qual pode ser adequadamente controlada.

O "comprimido de desintegração oral" da presente invenção pode conter um componente de formação de espuma para conferir uma sensação refrescante na administração. De igual modo, com um produto efervescente compreendendo o componente de formação de espuma, a dissolução pode ser controlada de modo preciso em comparação com o caso de um grânulo fino isoladamente. Como o componente de formação de espuma, podem ser empregues vários compostos desde que não interfiram com a segurança. Os exemplos do componente de formação de espuma incluem carbonato de metal alcalino (e. g., carbonato de sódio, carbonato de potássio, etc.), hidrogenocarbonato de metal alcalino (e. g., hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, etc.) e carbonato de amónio e semelhantes. O(s) componente(s) de formação de espuma pode(m) ser utilizado(s) isoladamente ou numa mistura de dois ou mais destes. O componente de formação de espuma preferido inclui carbonato de sódio, hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de amónio e outros. A razão do componente de formação de espuma pode ser selecionada dentro da gama na qual é possível conferir capacidade de formação de espuma, por exemplo, cerca de 10 a 2500% em peso, de um modo preferido, cerca de 50 a 2000% em peso (e. g., cerca de 75 a 1500% em peso), de um modo



mais preferido, cerca de 100 a 1000% em peso, relativamente a 100% em peso do grânulo fino.

Ao empregar o produto efervescente e o granulado fino possuindo diâmetro de partícula pequeno, é vantajoso preparar rapidamente uma solução ou suspensão aquosa homogênea e manter o estado de dispersão. Mas, no caso do diâmetro de partícula ser demasiado pequeno, tende a ocorrer o problema em que o grânulo fino adere à parede da máquina por eletricidade estática durante os processos de produção.

O volume específico do grânulo fino acima é cerca de 3 mL/g ou inferior, de um modo preferido, cerca de 2 mL/g ou inferior. Para manter o estado homogêneo do grânulo fino na suspensão obtida através da adição da composição de agente de formação de espuma, o volume específico pode ser adequadamente selecionado na gama acima em conformidade com a densidade (volume específico) do meio de dispersão.

A "composição" na presente invenção pode ser produzida por um método de granulação conhecido.

O "método de granulação" inclui, por exemplo, método de granulação por prensagem (e. g., granulação por prensagem centrífuga, etc.), granulação em leito fluidizado (e. g., granulação em leito fluidizado por prensagem, granulação fluidizada, etc.), granulação por agitação e semelhantes. Entre outros, é preferido o método de granulação em leito fluidizado e é mais preferido o método de granulação por prensagem em leito fluidizado.

Um exemplo concreto do "método de granulação por prensagem" inclui um método que utiliza o "equipamento CF" fabricado por Freund Industrial Co., Ltd. (Japão), e semelhantes. Exemplos concretos do "método de granulação por prensagem em leito fluidizado" incluem métodos que utilizam "SPIR-A-FLOW", "multi plex" fabricado por Powrex Corp. (E.U.A.), "New-Marumerizer" fabricado por Fuji Paudal Co., Ltd. (Japão), e semelhantes. O método para pulverizar a mistura pode ser adequadamente selecionado de acordo com o tipo de granulador e pode ser, por exemplo, qualquer um de um método de pulverização superior, um método de pulverização inferior, um método de pulverização tangencial, e semelhantes. Entre outros, é preferido um método de pulverização tangencial.

A "composição" na presente invenção pode ser produzida de acordo com, por exemplo, um método que compreende revestir um núcleo compreendendo celulose cristalina e lactose com uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido.

É empregue, por exemplo, um método descrito no documento JP-A-5-92918 (método de revestimento), o qual compreende revestir um núcleo compreendendo celulose cristalina e lactose com uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido, se necessário em conjunto com um sal inorgânico básico, aglutinantes, lubrificantes, excipientes, um polímero solúvel em água, etc., (daqui em diante, pode ser abreviada por "camada de revestimento"). É empregue, por exemplo, um método que compreende revestir um núcleo com uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido e um sal inorgânico básico e, depois, ainda com aglutinantes, lubrificantes, excipientes, um polímero solúvel em água, etc.

O diâmetro médio de partícula dos "núcleos" é cerca de 250 µm ou inferior, de um modo preferido, cerca de 50 a 250 µm, de um modo mais preferido, cerca de 100 a 250 µm, de um modo especialmente preferido, cerca de 100 a 200 µm. Os "núcleos" possuindo o diâmetro médio de partícula acima incluem partículas que passam todas através de um crivo N° 50 (300 µm), partículas em que cerca de 5% p/p ou inferior do total são retidas num crivo N° 60 (250 µm) e partículas em que cerca de 10% p/p ou inferior do total passam através de um crivo N° 282 (53 µm). O volume específico do "núcleo" é cerca de 5 mL/g ou inferior, de um modo preferido, cerca de 3 mL/g ou inferior.

Os exemplos do "núcleo" incluem

(1) um produto granulado esférico compreendendo celulose cristalina e lactose, (2) um produto granulado esférico com cerca de 150 a 250 µm e compreendendo celulose cristalina (avicel SP, fabricado por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japão)), (3) um produto granulado por agitação com cerca de 50 a 250 µm e compreendendo lactose (9 partes) e amido  $\alpha$  (1 parte), (4) uma micropartícula com cerca de 250 µm ou inferior classificada como um grânulo esférico compreendendo celulose microcristalina descrita no documento JP-A-61-213201, (5) um produto processado tal como cera transformada numa esfera por granulação por pulverização ou fusão, (6) um produto processado, tal como esferas de gelatina compreendendo um componente oleoso, (7) silicato de cálcio, (8) amido, (9) uma partícula porosa, tais como quitina, celulose, quitosano, etc., e (10) um produto em bruto, tais como açúcar granulado, lactose cristalina ou cloreto de sódio e as suas preparações processadas. Além disso, estes núcleos podem ser produzidos de acordo com um método de trituração ou método de granulação conhecido *per se* e peneirados

para preparar as partículas possuindo o diâmetro de partícula desejado.

O "produto granulado esférico compreendendo celulose cristalina e lactose" acima inclui, por exemplo, (i) um produto granulado esférico com 100 a 200  $\mu\text{m}$  e compreendendo celulose cristalina (3 partes) e lactose (7 partes) [e. g., Nonpareil 105 (70-140) (diâmetro de partícula de 100 a 200  $\mu\text{m}$ ), fabricado por Freund Industrial Co., Ltd. (Japão)], (ii) um produto granulado esférico com cerca de 150 a 250  $\mu\text{m}$  e compreendendo celulose cristalina (3 partes) e lactose (7 partes) [e. g., Nonpareil NP-7:3, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd. (Japão)], (iii) um produto granulado esférico com 100 a 200  $\mu\text{m}$  e compreendendo celulose cristalina (4,5 partes) e lactose (5,5 partes) [e. g., Nonpareil 105T (70-140) (diâmetro de partícula de 100 a 200  $\mu\text{m}$ ), fabricado por Freund Industrial Co., Ltd. (Japão)], (iv) um produto granulado esférico com cerca de 150 a 250  $\mu\text{m}$  e compreendendo celulose cristalina (5 partes) e lactose (5 partes) [e. g., Nonpareil NP-5:5, fabricado por Freund Industrial Co., Ltd. (Japão)] e semelhantes.

De modo a produzir uma preparação farmacêutica que seja superior em dissolução enquanto mantém uma resistência adequada, o "núcleo" inclui, por exemplo, de um modo preferido, o produto granulado esférico compreendendo celulose cristalina e lactose, de um modo mais preferido, o material granulado esférico compreendendo celulose cristalina e lactose e contendo 50% em peso ou mais de lactose. Entre outros, é preferido um núcleo compreendendo 40 a 50% em peso de celulose cristalina e 50 a 60% em peso de lactose.

Como o "núcleo" empregue na presente invenção, em particular, pode ser empregue o produto granulado esférico compreendendo celulose cristalina e lactose, de um modo mais preferido, o produto granulado esférico com um diâmetro de cerca de 100 a 200  $\mu\text{m}$  e compreendendo celulose cristalina (4,5 partes) e lactose (5,5 partes).

O "núcleo" pode conter a substância fisiologicamente ativa tal como o ingrediente farmacêutico descrito acima. Além disso, o "núcleo" pode não conter a substância fisiologicamente ativa uma vez que a libertação da substância fisiologicamente ativa pode ser controlada por uma camada de revestimento contendo a substância fisiologicamente ativa.

O "núcleo" é, de um modo preferido, tão uniforme e esférico quanto possível, para reduzir a irregularidade do revestimento, além de ser um núcleo em pó.

A razão da "camada de revestimento" para o "núcleo" pode ser selecionada dentro da gama na qual é possível controlar a dissolução da substância fisiologicamente ativa e o tamanho de partícula da composição, por exemplo, geralmente cerca de 50 a 400% em peso relativamente a 100% em peso do núcleo.

A camada de revestimento pode ser construída por várias camadas. Pelo menos uma camada das várias camadas deve conter a substância fisiologicamente ativa. Pode ser convenientemente selecionada a combinação de várias camadas, tais como uma camada de revestimento sem a substância ativa, uma camada de revestimento base e uma camada de revestimento entérico, as quais constituem a camada de revestimento.

No caso de o "núcleo" estar revestido, por exemplo, a substância fisiologicamente ativa anterior e o polímero solúvel em água podem ser empregues numa sua mistura. A mistura pode ser uma solução ou uma dispersão, e pode ser preparada utilizando um solvente orgânico, tais como água ou etanol ou uma sua mistura.

A concentração do polímero solúvel em água na mistura varia de acordo com a razão da substância fisiologicamente ativa e dos excipientes e é, geralmente, cerca de 0,1 a 50% em peso, de um modo preferido, cerca de 0,5 a 10% em peso, de modo a manter a força de fixação da substância fisiologicamente ativa ao núcleo e manter a viscosidade da mistura de modo a não reduzir a processabilidade.

Quando a camada de revestimento compreende várias camadas, a concentração da substância fisiologicamente ativa em cada camada pode ser alterada sucessiva ou gradualmente selecionando a razão do teor ou viscosidade do polímero solúvel em água ou revestindo sucessivamente com misturas que diferem na razão da substância fisiologicamente ativa e dos outros excipientes. No caso acima, esta pode ser revestida com uma mistura na qual a razão do polímero solúvel em água está na gama de cerca de 0,1 a 50% em peso, desde que a camada de revestimento como um todo possua cerca de 0,1 a 50% em peso do polímero solúvel em água. Além disso, ao formar o revestimento inativo de acordo com métodos conhecidos, a camada de revestimento pode incluir algumas camadas de modo que a camada inativa possa bloquear cada camada contendo a substância fisiologicamente ativa.

Também, no caso de duas ou mais substâncias fisiologicamente ativas que não são compatíveis, o núcleo pode ser revestido empregando cada mistura em conjunto ou separadamente.

O material revestido acima é seco e passado através de crivos para se obter uma "composição" possuindo um tamanho uniforme. Uma vez que a forma do pó está geralmente de acordo com o núcleo, pode obter-se um grânulo fino na forma de uma esfera grosseira. Como crivo pode empregar-se, por exemplo, um crivo circular N° 50 (300  $\mu\text{m}$ ). A composição é obtida selecionando o que passa através do crivo circular N° 50.

O "grânulo fino" na presente invenção pode ser produzido de acordo com o mesmo método de granulação acima, por exemplo, um método que compreende revestir a composição com uma camada de revestimento entérico, de modo a proteger a substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido ou para conferir dissolução entérica. Se necessário, a composição revestida com uma camada de revestimento entérico pode ser ainda revestida com um álcool de açúcar solúvel em água, de um modo preferido, manitol. Nesse caso, a resistência do comprimido de desintegração oral compreendendo grânulos finos é melhorada.

A "camada de revestimento entérico" é, de um modo preferido, uma camada possuindo cerca de 20 a 70  $\mu\text{m}$ , de um modo preferido, cerca de 30 a 50  $\mu\text{m}$  de espessura e revestindo toda a superfície da composição contendo a substância fisiologicamente ativa. Por conseguinte, quando menor o diâmetro de partícula da composição, maior é a % em peso da camada de revestimento entérico na totalidade do grânulo fino. No grânulo fino da presente invenção, a "camada de revestimento entérico" é cerca de 30 a 70% em peso, de um modo preferido, cerca de 50 a 70% em peso, do grânulo fino como um todo.

A "camada de revestimento entérico" pode ser construída por várias (e. g., 2 ou 3) camadas. É empregue, por exemplo, um

método que compreende revestir uma composição com uma camada de revestimento entérico possuindo polietilenoglicol e, depois, com uma camada de revestimento entérico possuindo citrato de trietilo, em seguida revestida com uma camada de revestimento entérico possuindo polietilenoglicol.

O "comprimido de desintegração oral" da presente invenção pode ser produzido de acordo com um método convencional no campo farmacêutico. Estes métodos incluem, por exemplo, um método que compreende misturar os "grânulos finos" e os "aditivos" e moldá-los, se necessário seguido de secagem. É concretamente mencionado um método que compreende misturar os grânulos finos e os aditivos, se necessário com água e moldá-los, se necessário seguido por secagem.

O "procedimento de mistura" pode ser realizado por qualquer das técnicas de mistura convencionais, tais como mistura, amassamento, granulação, etc. O "processo de mistura" acima é realizado, por exemplo, utilizando um aparelho, tais como um Granulador Vertical GV10 [fabricado por Powrex Corp. (Japão)], Amassador Universal [fabricado por Hata Iron Works Co., Ltd. (Japão)], granulador de leite fluidizado LAB-1 e FD-3S [fabricado por Powrex Corp. (Japão)], misturadora em forma de V, misturadora rotativa, e semelhantes.

Um exemplo preferido do método para o "comprimido de desintegração oral" da presente invenção é um método, o qual compreende:

- (i) revestir um núcleo compreendendo celulose cristalina e lactose com uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido e um sal inorgânico básico, após o que se



reveste com uma camada de revestimento compreendendo um polímero solúvel em água para se obter uma composição,

(ii) revestir a composição resultante com uma camada de revestimento entérico possuindo polietilenoglicol e, depois, com uma camada de revestimento entérico possuindo citrato de trietilo e, depois, com uma camada de revestimento entérico possuindo polietilenoglicol, após o que se reveste com manitol para se obter um grânulo fino, e

(iii) misturar o grânulo fino resultante com um aditivo, seguido de moldagem.

Quando o comprimido de desintegração oral é um que não compreende lubrificante na preparação ou no comprimido, essa preparação pode ser, de um modo preferido, produzida de acordo com métodos descritos no documento JP-A-56-14098, Patente Japonesa nº 2681601, etc. Tal preparação de comprimido de desintegração oral tem resistência suficiente. O lubrificante acima inclui, por exemplo, estearato de magnésio, éster de ácido gordo da sacarose, polietilenoglicol, talco, ácido esteárico, etc.

O "comprimido de desintegração oral" da invenção também pode ser produzido pelo método de preparação de comprimidos por via húmida. Como o método acima, são empregues, de um modo preferido, os métodos descritos no documento JP-A-5-271054, e semelhantes. Estes também podem ser produzidos por secagem após humidificação. Como método anterior, são empregues, de um modo preferido, os métodos descritos nos documentos JP-A-9-48726, JP-A-8-291051, e semelhantes. Nomeadamente, é eficaz humidificar

antes da preparação de comprimidos ou após a preparação de comprimidos e depois secar, para melhorar a dureza.

O "processo de moldagem" pode ser realizado, por exemplo, por preparação de comprimidos a uma pressão de 0,5 a 3 ton/cm<sup>2</sup>, de um modo preferido, 1 a 2 ton/cm<sup>2</sup> utilizando uma máquina de preparação de comprimidos de cunho simples [Kikusui Seisakusho (Japão)] ou uma máquina de preparação de comprimidos de tipo rotativo [Kikusui Seisakusho (Japão)] quando a preparação sólida é um comprimido, especialmente um comprimido de desintegração oral.

O "procedimento de secagem" pode ser realizado por qualquer das técnicas geralmente utilizadas no campo técnico, tais como secagem sob vácuo, secagem em leito fluidizado, etc.

Uma preparação farmacêutica sólida compreendendo o grânulo fino da invenção é utilizada para um comprimido de desintegração oral e pode ser administrada sem água ou em conjunto com água.

Como métodos de administração, existe um método de administração por dissolução ou desintegração em conjunto com um pouco de água, ou sem água e com saliva na cavidade oral, onde não é para ser deglutido como tal.

O "comprimido de desintegração oral" da presente invenção é vantajosamente utilizado em (a) casos onde é necessária a administração sem água, (b) casos de administração a doentes com dificuldades na deglutição de comprimidos ou (c) casos de administração a idosos ou a crianças onde exista o receio de se bloquear a garganta se aquele estiver na forma habitual de comprimido.

O "comprimido de desintegração oral" da presente invenção pode ser administrado de modo seguro por via oral a mamíferos, tais como murganhos, ratos, coelhos, cães, gatos, bovinos, cavalos, macacos, humanos, etc.

A dosagem do "comprimido de desintegração oral" da presente invenção varia dependendo do indivíduo, tipos de doenças, etc., podendo a dosagem ser selecionada de modo a ser administrada uma quantidade eficaz do ingrediente farmacêuticamente ativo.

O "comprimido de desintegração oral" da presente invenção e a preparação farmacêutica que compreende os "grânulos finos" da presente invenção é útil para o tratamento e prevenção da úlcera digestiva (e. g., úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera da anastomose, síndrome de Zollinger-Ellison, etc.), gastrite, esofagite de refluxo, etc.; erradicação de *H. pylori*; eliminação do sangramento gastrointestinal provocado pela úlcera digestiva, úlcera de stress agudo e gastrite hemorrágica; eliminação do sangramento gastrointestinal provocado por stress invasivo (e. g., stress provocado por doença cerebrovascular, trauma craniano, insuficiência de muitos órgão, lesões por queimadura de uma vasta gama que necessitam de uma cirurgia de grande dimensão, a qual requer tratamentos intensivos subsequentes ou cuidados intensivos); tratamento e prevenção de úlcera provocada por agentes anti-inflamatórios não esteroides; tratamento e prevenção de hiperacidez gástrica e úlcera provocada por stress pós-cirúrgico; administração antes de anestesia, etc. A dosagem da preparação para um adulto (peso corporal: 60 kg) é cerca de 0,5 a 1500 mg/dia, de um modo preferido, cerca de 5 a 150 mg/dia, como lansoprazole.

O "comprimido de desintegração oral" da presente invenção pode ser administrado uma vez por dia ou separadamente duas ou três vezes ao dia.

#### MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

Os Exemplos e Exemplos de Referência seguintes são adicionalmente ilustrativos, mas de modo algum limitativos, da presente invenção.

A menos que indicado especificamente de outro modo, a "%" seguinte significa % em peso.

Também, o teor do grupo hidroxipropoxilo é medido de acordo com os métodos descritos na Farmacopeia Japonesa (13ª edição).

As propriedades físicas dos comprimidos e grânulos preparados nos Exemplos foram determinadas pelos seguintes métodos de teste.

##### (1) Teste de dureza

A determinação foi realizada com um aparelho de avaliação da dureza de comprimidos [fabricado por Toyama Sangyo, Co. Ltd. (Japão)]. O teste foi realizado em 10 ensaios, apresentando-se os valores médios.

(2) Tempo de desintegração oral

Determinou-se o tempo necessário para a desintegração total apenas pela saliva na cavidade oral.

(3) Razão remanescente

De acordo com o 2º método do teste de dissolução definido na Farmacopeia Japonesa, o teste de dissolução foi realizado utilizando 500 mL de HCl 0,1 N (75 rpm) durante 1 hora. Em seguida, recolheu-se o granulado fino entérico por meio de um crivo. Mediu-se o teor de fármaco no granulado fino recolhido pelo método de HPLC. Calculou-se a razão remanescente de acordo com a seguinte expressão com o teor de fármaco no comprimido que é medido separadamente pelo método de HPLC.

Razão remanescente = (Teor de fármaco no grânulo fino recolhido após o teste de dissolução utilizando HCl 0,1 N durante 1 hora)/(Teor de fármaco no comprimido)

(4) Resistência ao ácido: Dissolução utilizando HCl 0,1 N

De acordo com o 2º método do teste de dissolução definido na Farmacopeia Japonesa, o teste de dissolução foi realizado utilizando 500 mL de HCl 0,1 N (75 rpm) durante 1 hora. Em seguida, recolheu-se o meio de ensaio e filtrou-se utilizando um filtro de membrana de 0,45 µm. Mediu-se a absorvância para calcular a dissolução do fármaco em HCl 0,1 N.

(5) diâmetro médio de partícula: Distribuição do diâmetro mediano com base no Volume (diâmetro médio: diâmetro de 50% das partículas a partir da distribuição cumulativa)

A determinação foi realizada com um Analisador de Difração Raser, tipo: HEROS RODOS [nome comercial, fabricado por Sympatec (Alemanha)].

## Exemplos

### Exemplo 1

#### (1) Produção de grânulos possuindo um núcleo

Carrega-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 300 g de Nonpareil 105 (70-140) (diâmetro de partícula de 100 a 200  $\mu\text{m}$ ). Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 85 °C e cerca de 28 °C, respetivamente, reveste-se o Nonpareil pulverizando um líquido a granel preparado previamente com a composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 20 g/min. Para-se a operação de pulverização quando tiver sido pulverizada a quantidade especificada do líquido a granel e efetua-se então a secagem no granulador durante 7 minutos. Peneira-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 60 (250  $\mu\text{m}$ ) e um crivo circular N° 100 (150  $\mu\text{m}$ ) para proporcionar 750 g de grânulos possuindo um núcleo.

Líquido a granel:

Lansoprazole	300 g
Carbonato de magnésio	100 g
L-HPC	50 g
HPC (Tipo SSL)	100 g
Água	1650 g

(2) Produção de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo

Carrega-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 680 g dos grânulos possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 70 °C e cerca de 36 °C, respetivamente, pulveriza-se um líquido de subrevestimento previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 10 g/min, para proporcionar 650 g de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo.

Líquido de subrevestimento:

HPMC	
(Tipo 2910, viscosidade: 3 centistokes)	32 g
Talco	8 g
Água	760 g

(3) Produção de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo

Carrega-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 450 g dos grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 65 °C e cerca de 36 °C, respetivamente, pulveriza-se um líquido de revestimento de película entérico previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 17 g/min. Seca-se os pós revestidos em vácuo a 40 °C durante 16 horas e peneira-se através de um crivo circular N° 42 (355 µm) e um crivo circular N° 80 (177 µm), para proporcionar 950 g de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo.

Líquido de revestimento de película entérico:

Eudragit L30D-55	1078,3 g
Eudragit NE30D	138,5 g
Citrato de trietilo	46,0 g
Monoestearato de glicerilo	23,1 g
Talco	16,0 g
Polissorbato 80	9,0 g
Óxido de ferro amarelo	0,5 g
Água	2038,5 g



Crivo	Razão em peso
Nº 18 (850 µm) retém	0%
Nº 30 (500 µm) retém	0%
Nº 200 (75 µm) retém	100%
Nº 200 (75 µm) passa	0%

#### (4) Produção de pós granulados

Carrega-se um granulador de leite fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japão), LAB-1] com 1321,2 g de eritritol [fabricado por Nikken Chemical Co., Ltd. (Japão)], 360,0 g de hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 [teores de grupos hidroxipropoxilo de 8,8 %, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japão)], 18,0 g de ácido cítrico anidro e 1,8 g de aspartame e efetua-se a granulação enquanto se pulveriza com uma solução que é preparada dissolvendo 3,6 g de polietilenoglicol (PEG-6000) em 896,4 mL de água purificada. Seca-se os grânulos para proporcionar pós granulados. Aos pós granulados adiciona-se 90,0 g de crospovidona e 5,4 g de estearato de magnésio, que se mistura num saco para proporcionar misturas em pó.

#### (5) Produção de comprimidos de desintegração oral

Daqui em diante, os "grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo" acima são mencionados como "pós revestidos entéricos".

Transformam-se 200,0 g dos pós revestidos entéricos acima e 300,0 g das misturas em pó acima em comprimidos utilizando um Autograph (nome comercial; aparelho de medição da força de

compressão) com um cunho com bordo biselado, 11 mm de diâmetro, a uma pressão de compressão de 1,0 ton/cm<sup>2</sup> para proporcionar comprimidos com 500 mg de peso cada um.

#### Exemplo 1 de Referência

Obteve-se uma celulose alcalina compreendendo 24,1% de NaOH, 1,7% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 42,9% de celulose, 31,8% de H<sub>2</sub>O emergindo uma pasta de madeira em solução aquosa a 49% de hidróxido de sódio e, em seguida, prensando-a. Carregou-se um reator com 100 partes em peso da celulose alcalina. Depois, efetuou-se uma substituição de azoto gasoso. Após a substituição, carregaram-se 5 partes em peso de óxido de propileno no reator e fez-se reagir sob agitação a 40 °C durante 1 hora, a 50 °C durante 1 hora e a 70 °C durante 1 hora, para se obter 103 partes em peso de um reagente.

Por outro lado, carregou-se um amassador com 2,5 partes em peso de água quente a 65 °C e 0,13 partes em peso de ácido acético glacial (cerca de 40% em peso relativamente ao equivalente para neutralização, ácido neutralizado inicial) e dispersou-se ali, 1 parte em peso da celulose alcalina resultante anterior. Depois, ajustou-se a temperatura a 30 °C para dissolver uma parte do reagente e 0,20 partes em peso de ácido acético glacial (o remanescente de um equivalente para neutralização, ácido completamente neutralizado) para se obter uma fibra processada contendo uma parte dissolvida e uma parte depositada.

Lavou-se o produto resultante com água quente a cerca de 80 °C, drenou-se, secou-se, triturou-se com um triturador de impacto de prensagem elevado e crivou-se através de um peneiro de malha 100 para se obter o pó de hidroxipropilcelulose pouco

substituída LH-33 (o teor de grupos hidroxipropoxilo: 5,8% em peso, o diâmetro médio de partícula: 17,8  $\mu\text{m}$ ).

#### Exemplo 2 de Referência

Obtiveram-se pós de hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-23 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 5,7% em peso, diâmetro médio de partícula: 30,8  $\mu\text{m}$ ) do mesmo modo como no Exemplo 1 de Referência.

#### Exemplo 2

##### (1) Produção de grânulos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 300 g de Nonpareil 105 [(nome comercial) diâmetro de partícula: 100 a 200  $\mu\text{m}$ ]. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 70 °C e cerca de 30 °C, respectivamente, revestiu-se o Nonpareil pulverizando um líquido de pulverização previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min e realizou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Peneiraram-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 48 (300  $\mu\text{m}$ ) e um crivo circular N° 100 (150  $\mu\text{m}$ ) para proporcionar 2186 g de pós (150 a 300  $\mu\text{m}$ ) possuindo um núcleo.

Líquido de pulverização:

Lansoprazole	927 g
Carbonato de magnésio	309 g
Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% p/p) (diâmetro médio de partícula: 17,57 µm)	154,5 g
Hidroxipropilcelulose (Tipo SSL)	309 g
Água purificada	3955 g

(2) Produção de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 2040 g dos grânulos possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 75 °C e cerca de 40 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de subrevestimento previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 13 g/min, para proporcionar 2145 g de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo.

Líquido de subrevestimento:

Hidroxipropilmetilcelulose (Tipo 2910, viscosidade: 3 centistokes)	264 g
Água purificada	5016 g

(3) Produção de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 1710 g dos grânulos acima dotados de subcamada pelicular possuindo um núcleo. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 70 °C e cerca de 40 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 17 g/min e secou-se durante 7 minutos e, em seguida, crivou-se através de um crivo circular N° 42 (355 µm) e um crivo circular N° 80 (177 µm) para proporcionar 2393 g de pós revestidos entéricos (177 a 355 µm) possuindo um núcleo.

Líquido de revestimento de película entérico:

Eudragit L30D-55	5016,4 g
Eudragit NE30D	559,0 g
Citrato de trietilo	333,7 g
Monoestearato de glicerilo	106,5 g
Polissorbato 80	34,8 g
Óxido de ferro vermelho	1,8 g
Água purificada	2547,1 g

(4) Produção de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)]

com 600 g dos grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 65 °C e cerca de 32 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 11 g/min e secou-se então durante 7 minutos, para proporcionar 617 g de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo.

O diâmetro médio de partícula dos grânulos obtidos foi 334,1 µm.

Líquido de revestimento de película:

Manitol	33 g
Água purificada	297 g

#### (5) Produção de pós granulados com manitol

Carregou-se um granulador de leite fluidizado [fabricado por Powrex Corp. (Japão), LAB-1] com 800 g de manitol [fabricado por Merck Japan Co., Ltd.] e efetuou-se a granulação enquanto se pulverizava 315 g de água purificada. Secou-se os grânulos para proporcionar 727,3 g de pós granulados.

#### (6) Produção pós misturados

A 97,3 g dos pós granulados com manitol acima adicionou-se 105 g dos grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol

possuindo um núcleo acima, 15,0 g de hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-33 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 5,8% em peso, diâmetro médio de partícula: 17,8  $\mu\text{m}$ ), 22,5 g de celulose cristalina [CEOLUS KG-801 (nome comercial), fabricado por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japão)], 7,5 g de crospovidona, 1,5 g de ácido cítrico anidro, 0,45 g de aspartame e 0,75 g de estearato de magnésio, os quais se misturaram num saco para dar pós misturados.

#### (7) Produção de comprimidos de desintegração oral

Prepararam-se 250,0 g dos pós misturados em comprimidos utilizando um Autograph (nome comercial; aparelho de medição da força de compressão) com um cunho (15R), com 11 mm de diâmetro, a uma pressão de compressão de 1,5 ton/cm<sup>2</sup>, para proporcionar comprimidos com 500 mg de peso cada um.

A dureza e o tempo de desintegração oral de cada comprimido assim obtido foram de 5,9 kg e 30 segundos, respetivamente.

### Exemplo 3

#### (1) Produção de grânulos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 900 g de Nonpareil 105 (nome comercial) (diâmetro de partícula de 100 a 200  $\mu\text{m}$ ). Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 75 °C e cerca de 29 °C respetivamente, revestiu-se o Nonpareil pulverizando um líquido a

granel, previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 5654,7 g do líquido a granel e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 60 (250 µm) e um crivo circular N° 100 (150 µm) para proporcionar 2424 g de grânulos possuindo um núcleo.

Líquido a granel:

Lansoprazole	1080 g
Carbonato de magnésio	360 g
Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% em peso)	180 g
Hidroxipropilcelulose (Tipo SSL)	360 g
Água purificada	4608 g

(2) Produção de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 2337,5 g dos grânulos possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 80 °C e cerca de 41 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de subrevestimento previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 18 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 6050 g do líquido de subrevestimento e efetuou-se então a secagem no



granulador durante 10 minutos para proporcionar 2551 g de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo.

Líquido de subrevestimento:

Hidroxipropilmetilcelulose (Tipo 2910, viscosidade: 3 centistokes)	332,5 g
Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% em peso) (diâmetro médio de partícula: 17,57 µm)	17,5 g
Água purificada	6650 g

(3) Produção de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 570 g dos grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 75 °C e cerca de 40 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 18 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 2646 g do líquido de revestimento de película entérico e efetuou-se então a secagem no granulador durante 8 minutos. Crivou-se os pós revestidos através de um crivo circular N° 42 (355 µm) e um crivo circular N° 70 (212 µm) para proporcionar 1116 g de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo.

O diâmetro médio de partícula dos grânulos obtidos foi 326,9 µm.

Líquido de revestimento de película entérico:

Eudragit L30D-55	1911 g
Eudragit NE30D	212,9 g
Citrato de trietilo	127,1 g
Monoestearato de glicerilo	40,6 g
Polissorbato 80	13,3 g
Óxido de ferro vermelho	0,8 g
Água purificada	970,3 g

#### (4) Produção de pós misturados

A 200 g dos grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo acima adicionou-se 189,7 g de manitol, 30,0 g de hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-23 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 5,8% em peso, diâmetro médio de partícula: 17,8 µm), 60,0 g de celulose cristalina [CEOLUS KG-801 (nome comercial), fabricado por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japão)], 15,0 g de crospovidona, 2,8 g de ácido cítrico anidro e 25 g de estearato de magnésio, os quais se misturaram num saco para dar pós misturados.

#### (5) Produção de comprimidos de desintegração oral

Preparou-se 250,0 g dos pós misturados acima em comprimidos utilizando um Autograph (nome comercial; aparelho de medição da força de compressão) com um cunho (15R), 11 mm de diâmetro, a

uma pressão de compressão de 1,5 ton/cm<sup>2</sup>, para proporcionar comprimidos com 500 mg de peso cada um.

A dureza e o tempo de desintegração oral de cada comprimido assim obtido foram de 4,2 kg e 24 segundos, respectivamente.

#### Exemplo 4

##### (1) Produção de grânulos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 900 g de Nonpareil 105 (nome comercial) (diâmetro de partícula de 100 até 200 µm). Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 75 °C e cerca de 32 °C respectivamente, revestiu-se o Nonpareil pulverizando um líquido a granel previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 20 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 5654,7 g do líquido a granel e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 48 (300 µm) e um crivo circular N° 100 (150 µm) para proporcionar 2280 g de grânulos possuindo um núcleo.

##### Líquido a granel:

Lansoprazole	1080 g
Carbonato de magnésio	360 g

Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32	
(teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% em peso)	180 g
Hidroxipropilcelulose (Tipo SSL)	360 g
Água purificada	4608 g

(2) Produção de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 1020 g dos grânulos possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 85 °C e cerca de 40 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de subrevestimento, previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 15 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 1980 g do líquido de subrevestimento e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos para proporcionar 1330,5 g de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo.

Líquido de subrevestimento:

Hidroxipropilmetilcelulose	
(Tipo 2910, viscosidade: 3 centistokes)	120 g
Óxido de titânio (TiO <sub>2</sub> )	240 g
Talco esterilizado (nome comercial)	
[produzido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japão)]	240 g
Carbonato de magnésio	120 g
Água purificada	2880 g

(3) Produção de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão)], MP-10 (Tipo 2) com 460 g dos grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 80 °C e cerca de 41 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico previamente preparado da composição seguinte, pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 13 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 2205 g do líquido de revestimento de película entérico.

Líquido de revestimento de película entérico:

Eudragit L30D-55	2290 g
Eudragit NE30D	253 g
Citrato de trietilo	153 g
Monoestearato de glicerilo	20 g
Polissorbato 80	8 g
Óxido de titânio (TiO <sub>2</sub> )	53 g
Talco esterilizado H (nome comercial)	
[produzido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japão)]	53 g
Água purificada	2420 g

(4) Produção de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo

Após (3), com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 80 °C e cerca de 35 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 16 g/min., utilizando um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)]. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 824 g do líquido de revestimento de película e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 42 (355 µm) e um crivo circular N° 60 (250 µm) para proporcionar 806 g de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo.

O diâmetro médio de partícula dos grânulos obtidos foi 326,6 µm.

Líquido de revestimento de película:

Manitol	320 g
Água purificada	2880 g

(5) Produção de pós misturados

A 120 g dos grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo acima adicionou-se 87,75 g de manitol, 8,5 g de hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-23

(teores de grupos hidroxipropoxilo: 5,8% em peso), 4,5 g de hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-33 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 5,8% em peso), 19,5 g de celulose cristalina [CEOLUS KG-801 (nome comercial), fabricado por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japão)], 6,5 g de crospovidona, 1,3 g de ácido cítrico anidro, 1,3 g de aspartame e 0,65 g de estearato de magnésio, os quais se misturaram num saco para dar pós misturados.

#### (6) Produção de comprimidos de desintegração oral

Preparou-se 250,0 g dos pós misturados acima em comprimidos utilizando um Autograph (nome comercial; aparelho de medição da força de compressão) com um cunho (15R), 11 mm de diâmetro, a uma pressão de compressão de 1,5 ton/cm<sup>2</sup>, para proporcionar comprimidos com 500 mg de peso cada um.

A dureza e o tempo de desintegração oral de cada comprimido assim obtido foram de 3,9 kg e 20,5 segundos, respetivamente.

A razão remanescente do comprimido obtido após o ensaio de resistência ao ácido foi 97%.

#### Exemplo 5

##### (1) Produção de grânulos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 900 g de Nonpareil 1,05 (nome comercial) (diâmetro de partícula de 100 a 200 µm). Com a temperatura do ar à entrada e

a temperatura da carga controladas a 65 °C e cerca de 30 °C respectivamente, revestiu-se o Nonpareil pulverizando um líquido a granel previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 5661 g do líquido a granel e efetuou-se então a secagem no granulador durante 8 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 42 (350 µm) e um crivo circular N° 100 (150 µm) para proporcionar 2074 g de grânulos possuindo um núcleo.

Líquido a granel:

Lansoprazole	1080 g
Carbonato de magnésio	360 g
Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% em peso)	180 g
Hidroxipropilcelulose (Tipo SSL)	360 g
Água purificada	4680 g

(2) Produção de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 2074 g dos grânulos possuindo um núcleo anterior. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 78 °C e cerca de 40 °C, respectivamente, pulverizou-se um líquido de subrevestimento, previamente preparado, da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min. Parou-se a operação de pulverização



quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 1980 g do líquido de subrevestimento e efetuou-se então a secagem no granulador durante 9 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 42 (350 µm) e um crivo circular N° 100 (150 µm) para proporcionar 2555 g de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo.

Líquido de subrevestimento:

Hidroxipropilmetilcelulose (Tipo 2910, viscosidade: 3 centistokes)	252 g
Óxido de titânio (TiO <sub>2</sub> )	108 g
Talco esterilizado (nome comercial) [produzido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japão)]	108 g
Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% em peso)	180 g
Manitol	252 g
Água purificada	3600 g

(3) Produção de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 1320 g dos grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 80 °C e cerca de 42 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico (A) previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de

22 g/min. Foi pulverizada a quantidade especificada de 1638 g do líquido de revestimento de película entérico.

Líquido de revestimento de película entérico (A):

Eudragit L30D-55	1219,2 g
Eudragit NE30D	134,4 g
Polietilenoglicol 6000	40,8 g
Monoestearato de glicerilo	24,0 g
Polissorbato 80	7,2 g
Óxido férrico	0,24 g
Óxido férrico (amarelo)	0,24 g
Ácido cítrico anidro	0,48 g
Água purificada	1693 g

A seguir a este, com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 76 °C e cerca de 42 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico (B) previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min. Pulverizou-se a quantidade especificada de 6552 g do líquido de revestimento de película entérico.

Líquido de revestimento de película entérico (B):

Eudragit L30D-55	4032 g
Eudragit NE30D	447,8 g
Citrato de trietilo	269,3 g
Monoestearato de glicerilo	86,4 g
Polissorbato 80	25,9 g
Óxido férrico	0,86 g

Óxido férrico (amarelo)	0,86 g
Ácido cítrico anidro	0,72 g
Água purificada	2624 g

A seguir a este, com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 80 °C e cerca de 42 °C, respectivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico (A) previamente preparado da composição mencionada acima pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min. Pulverizou-se a quantidade especificada de 819 g do líquido de revestimento de película entérico.

(4) Produção de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo

Após (3), com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 85 °C e cerca de 35 °C, respectivamente pulverizou-se um líquido de revestimento de película previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min., utilizando um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)]. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 882 g do líquido de revestimento de película e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 35 (420 µm) e um crivo circular N° 60 (250 µm) para proporcionar 1964 g de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo.

O diâmetro médio de partícula dos grânulos obtidos foi 333,7 µm.

Líquido de revestimento de película:

Manitol	180 g
Água purificada	1080 g

(5) Produção de pós misturados

A 270 g dos grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo acima adicionou-se 204,0 g de manitol, 30 g de hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-33 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 5,8% em peso), 30 g de celulose cristalina [CEOLUS KG-801 (nome comercial), fabricado por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japão)], 15 g de crospovidona, 3 g de ácido cítrico anidro, 9 g de aspartame, 6 g de estearato de magnésio e 3 g de aroma [STRAWBERRY DURAROME (nome comercial), fabricado por Nihon Filmnich Co., Ltd. (Japão)], os quais se misturaram num saco para dar pós misturados.

(6) Produção de comprimidos de desintegração oral

Preparou-se 570 g dos pós misturados acima em comprimidos utilizando um Autograph (nome comercial; aparelho de medição da força de compressão) com um cunho com bordo biselado, com 13 mm de diâmetro, a uma pressão de compressão de 1,5 ton/cm<sup>2</sup>, para proporcionar comprimidos com 570 mg de peso cada um.

A dureza e o tempo de desintegração oral de cada comprimido assim obtido foram de 2,6 kg e 20 segundos, respectivamente.

A resistência ao ácido do comprimido obtido foi 3,5%.

#### Exemplo 6

##### (1) Produção de grânulos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 750 g de Nonpareil 105 (nome comercial) (diâmetro de partícula de 100 até 200  $\mu\text{m}$ ). Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 65 °C e cerca de 30 °C, respectivamente, revestiu-se o Nonpareil, pulverizando um líquido a granel previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 4717,5 g do líquido a granel e efetuou-se então a secagem no granulador durante 8 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 42 (350  $\mu\text{m}$ ) e um crivo circular N° 100 (150  $\mu\text{m}$ ) para proporcionar 1811 g de grânulos possuindo um núcleo.

##### Líquido a granel:

Lansoprazole	900 g
Carbonato de magnésio	300 g
Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% em peso)	150 g

Hidroxipropilcelulose (Tipo SSL)	300 g
Água purificada	3900 g

(2) Produção de grânulos subvestidos com película possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 1811 g dos grânulos possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 78 °C e cerca de 38 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de subvestimento previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 5274 g do líquido de subvestimento e efetuou-se então a secagem no granulador durante 9 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 42 (350 µm) e um crivo circular N° 100 (150 µm) para proporcionar 2628 g de grânulos subvestidos com película possuindo um núcleo.

Líquido de subvestimento:

Hidroxipropilmetilcelulose (Tipo 2910, viscosidade: 3 centistokes)	378 g
Óxido de titânio (TiO <sub>2</sub> )	162 g
Talco esterilizado (nome comercial) [produzido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japão)]	162 g
Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% em peso)	270 g

Manitol	378 g
Água purificada	5400 g

(3) Produção de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 1560 g dos grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 70 °C e cerca de 40 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico (A) previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 19 g/min. Pulverizou-se a quantidade especificada de 6048 g do líquido de revestimento de película entérico.

Líquido de revestimento de película entérico (A):

Eudragit L30D-55	4032 g
Eudragit NE30D	447,8 g
Citrato de trietilo	269,3 g
Monoestearato de glicerilo	86,4 g
Polissorbato 80	25,9 g
Óxido férrico	0,86 g
Óxido férrico (amarelo)	0,86 g
Ácido cítrico anidro	0,72 g
Água purificada	2624 g

A seguir a este, com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 72 °C e cerca de 42 °C,

respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico (B) previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 19 g/min. Pulverizou-se a quantidade especificada 819 g do líquido de revestimento de película entérico.

Líquido de revestimento de película entérico (B):

Eudragit L30D-55	609,6 g
Eudragit NE30D	68,0 g
Polietilenoglicol 6000	20,4 g
Monoestearato de glicerilo	12,0 g
Polissorbato 80	3,6 g
Óxido férrico	0,12 g
Óxido férrico (amarelo)	0,12 g
Ácido cítrico anidro	0,24 g
Água purificada	846,7 g

(4) Produção de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo

Após (3), enquanto a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga estavam controladas a 65 °C e cerca de 38 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 19 g/min., utilizando um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)]. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 882 g



do líquido de revestimento de película e efetuou-se, então, a secagem no granulador durante 17 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 35 (420 µm) e um crivo circular N° 60 (250 µm) para proporcionar 2825 g de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo.

O diâmetro médio de partícula dos grânulos obtidos foi 330,5 µm.

Líquido de revestimento de película:

Manitol	180 g
Água purificada	1080 g

#### (5) Produção de pós misturados

A 270 g dos grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo acima adicionou-se 204,0 g de manitol, 30 g de hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-33 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 5,8% em peso), 30 g de celulose cristalina [CEOLUS KC-801 (nome comercial), fabricado por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japão)], 15 g de crospovidona, 3 g de ácido cítrico anidro, 9 g de aspartame, 6 g de estearato de magnésio e 2 g de aroma [STRAWBERRY DURAROME (nome comercial), fabricado por Nihon Filmnich Co., Ltd. (Japão)], os quais se misturaram num saco para dar pós misturados.

(6) Produção de comprimidos de desintegração oral

Preparou-se 570 g dos pós misturados acima em comprimidos utilizando um Autograph (nome comercial; aparelho de medição da força de compressão) com um cunho com bordo biselado, com 13 mm de diâmetro, a uma pressão de compressão de 1,5 ton/cm<sup>2</sup>, para proporcionar comprimidos com 570 mg de peso cada um.

A dureza e o tempo de desintegração oral de cada comprimido assim obtido foram de 3,1 kg e 22 segundos, respectivamente.

A resistência ao ácido do comprimido obtido foi 2,5%.

Exemplo 7

(1) Produção de grânulos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 750 g de Nonpareil 105 (nome comercial) (diâmetro de partícula de 100 a 200 µm). Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 75 °C e cerca de 30 °C respectivamente, revestiu-se o Nonpareil pulverizando um líquido a granel previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 20 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 4717,5 g do líquido a granel e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos para proporcionar 1842 g de grânulos possuindo um núcleo.

Líquido a granel:

Lansoprazole	900 g
Carbonato de magnésio	300 g
Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% em peso)	150 g
Hidroxipropilcelulose (Tipo SSL)	300 g
Água purificada	3900 g

(2) Produção de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 1842 g dos grânulos possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 74 °C e cerca de 38 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de subrevestimento previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 19 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 5365 g do líquido de subrevestimento e efetuou-se então a secagem no granulador durante 9 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 42 (350 µm) e um crivo circular N° 100 (150 µm) para proporcionar 2770 g de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo.

Líquido de subrevestimento:

Hidroxipropilmetilcelulose	
(Tipo 2910, viscosidade: 3 centistokes)	378 g
Óxido de titânio (TiO <sub>2</sub> )	162 g
Talco esterilizado (nome comercial)	
[produzido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japão)]	162 g
Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32	
(teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% em peso)	270 g
Manitol	378 g
Água purificada	5400 g

(3) Produção de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 1300 g dos grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 78 °C e cerca de 39 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico (A) previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 21 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 5040 g do líquido de revestimento de película entérico e efetuou-se então a secagem no granulador durante 16 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 35 (420 µm) e um crivo circular N° 60 (250 µm) para proporcionar 2453 g de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo.

Líquido de revestimento de película entérico (A):

Eudragit L30D-55	4032 g
Eudragit NE30D	447,8 g
Citrato de trietilo	269,3 g
Monoestearato de glicerilo	86,4 g
Polissorbato 80	25,9 g
Óxido férrico	0,86 g
Óxido férrico (amarelo)	0,86 g
Ácido cítrico anidro	0,72 g
Água purificada	2624 g

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 1000 g dos grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 80 °C e cerca de 38 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico (B) previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 19 g/min. Pulverizou-se a quantidade especificada de 273 g do líquido de revestimento de película entérico.

Líquido de revestimento de película entérico (B):

Eudragit L30D-55	610,4 g
Eudragit NE30D	68,0 g
Polietilenoglicol 6000	20,4 g
Monoestearato de glicerilo	12,0 g
Polissorbato 80	3,6 g
Óxido férrico	0,12 g
Óxido férrico (amarelo)	0,12 g

Ácido cítrico anidro	0,24 g
Água purificada	845,12 g

(4) Produção de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo

Após (3), enquanto a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga estavam controladas a 75 °C e cerca de 35 °C, respectivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 20 g/min., utilizando um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)]. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 294 g do líquido de revestimento de película e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 35 (420 µm) e um crivo circular N° 60 (250 µm) para proporcionar 1061 g de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo.

O diâmetro médio de partícula dos grânulos obtidos foi 307,1 µm.

Líquido de revestimento de película:

Manitol	120 g
Água purificada	720 g

(5) Produção de pós misturados

A 270 g dos grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo acima adicionou-se 207 g de manitol, 30 g de hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-33 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 5,8% em peso), 30 g de celulose cristalina [CEOLUS KG-801 (nome comercial), fabricado por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japão)], 15 g de crospovidona, 3 g de ácido cítrico anidro, 9 g de aspartame, 6 g de estearato de magnésio e 3 g de aroma [STRAWBERRY DURAROME (nome comercial), fabricado por Nihon Filmenech Co., Ltd. (Japão)], os quais se misturaram num saco para dar pós misturados.

(6) Produção de comprimidos de desintegração oral

Preparou-se 570 g dos pós misturados acima em comprimidos utilizando um Autograph (nome comercial; aparelho de medição da força de compressão) com um cunho com bordo biselado, com 13 mm de diâmetro, a uma pressão de compressão de 1,5 ton/cm<sup>2</sup>, para proporcionar comprimidos com 570 mg de peso cada um.

A dureza e o tempo de desintegração oral de cada comprimido assim obtido foram de 3,2 kg e 24 segundos, respetivamente.

Exemplo 8

(1) Produção de grânulos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)]

com 900 g de Nonpareil 105T (nome comercial) (diâmetro de partícula de 100 a 200 µm). Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 71 até 78 °C e cerca de 31 °C respectivamente, revestiu-se o Nonpareil pulverizando um líquido a granel previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 21 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 5550 g do líquido a granel e efetuou-se então a secagem no granulador durante 21 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 42 (350 µm) e um crivo circular N° 100 (150 µm) para proporcionar 1723 g de grânulos possuindo um núcleo.

Líquido a granel:

Lansoprazole	1080 g
Carbonato de magnésio	360 g
Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% em peso)	180 g
Hidroxipropilcelulose (Tipo SSL)	360 g
Água purificada	4680 g

(2) Produção de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 2074 g dos grânulos possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 77 °C e cerca de 41 °C, respectivamente, pulverizou-se um



líquido de subrevestimento previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 21 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 2787 g do líquido de subrevestimento e efetuou-se então a secagem no granulador durante 13 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 42 (350 µm) e um crivo circular N° 100 (150 µm) para proporcionar 1958 g de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo.

Líquido de subrevestimento:

Hidroxipropilmetilcelulose (Tipo 2910, viscosidade: 3 centistokes)	252 g
Óxido de titânio (TiO <sub>2</sub> )	108 g
Talco esterilizado (nome comercial) [produzido por Matsumura Sangyo Co. Ltd. (Japão)]	108 g
Hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 8,8% em peso)	180 g
Manitol	252 g
Água purificada	3600 g

(3) Produção de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 1100 g dos grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 80 °C e cerca de 41 °C, respetivamente,

pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico (A) previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min. Pulverizou-se a quantidade especificada de 1365 g do líquido de revestimento de película entérico.

Líquido de revestimento de película entérico (A):

Eudragit L30D-55	1017,3 g
Eudragit NE30D	113,3 g
Polietilenoglicol 6000	34,0 g
Monoestearato de glicerilo	20,0 g
Polissorbato 80	6,0 g
Óxido férrico	0,2 g
Óxido férrico (amarelo)	0,2 g
Ácido cítrico anidro	0,4 g
Água purificada	1410,8 g

A seguir a este, com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 76 °C e cerca de 41 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico (B) previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min. Pulverizou-se a quantidade especificada de 5040 g do líquido de revestimento de película entérico.

Líquido de revestimento de película entérico (B):

Eudragit L30D-55	3360 g
Eudragit NE30D	373,2 g
Citrato de trietilo	224,4 g
Monoestearato de glicerilo	72,0 g
Polissorbato 80	21,6 g
Óxido férrico	0,72 g
Óxido férrico (amarelo)	0,72 g
Ácido cítrico anidro	0,6 g
Água purificada	1706,8 g

A seguir a este, com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 80 °C e cerca de 42 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico (A) previamente preparado da composição mencionada acima pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 21 g/min. Pulverizou-se a quantidade especificada de 682,5 g do líquido de revestimento de película entérico.

(4) Produção de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo

Após (3), com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 80 °C e cerca de 36 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 22 g/min., utilizando um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)]. Parou-se a

operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada de 735 g do líquido de revestimento de película e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 35 (420 µm) e um crivo circular N° 60 (250 µm) para proporcionar 2319,5 g de grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo.

O diâmetro médio de partícula dos grânulos obtidos foi 392,7 µm.

Líquido de revestimento de película:

Manitol	100 g
Água purificada	600 g

#### (5) Produção de pós misturados

A 270 g dos grânulos revestidos entéricos e revestidos com manitol possuindo um núcleo acima adicionou-se 204,0 g de manitol, 30 g de hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-33 (teores de grupos hidroxipropoxilo: 5,8% em peso de), 30 g de celulose cristalina [CEOLUS KG-801 (nome comercial), fabricado por Asahi Chemical Co., Ltd. (Japão)], 15 g de crospovidona, 3 g de ácido cítrico anidro, 9 g de aspartame, 6 g de estearato de magnésio e 3 g de aroma [STRAWBERRY DURAROME (nome comercial), fabricado por Nihon Filmnich Co., Ltd. (Japão)], os quais se misturaram num saco para dar pós misturados.

(6) Produção de comprimidos de desintegração oral

Preparou-se 570 g dos pós misturados acima em comprimidos utilizando um Autograph (nome comercial; aparelho de medição da força de compressão) com um cunho com bordo biselado, com 12 mm de diâmetro, a uma pressão de compressão de 1,5 ton/cm<sup>2</sup>, para proporcionar comprimidos com 570 mg de peso cada um.

A dureza e o tempo de desintegração oral de cada comprimido assim obtido foram de 3,7 kg e 35 segundos, respectivamente.

A resistência ao ácido do comprimido obtido foi 3,4%.

Exemplo 9

(1) Produção de grânulos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo (fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 300 g de Nonpareil 105 (70-140) (diâmetro de partícula de 100 a 200 µm). Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 85 °C e cerca de 28 °C, respectivamente, revestiu-se o Nonpareil pulverizando um líquido a granel previamente preparado a partir da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 20 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada do líquido a granel e efetuou-se então a secagem no granulador durante 7 minutos. Crivou-se os grânulos resultantes através de um crivo circular N° 48 (300 µm) e um crivo circular N° 100 (150 µm) para proporcionar 757 g de grânulos possuindo um núcleo.

Líquido a granel:

Lansoprazole	300 g
Carbonato de magnésio	100 g
L-HPC	50 g
HPC (Tipo SSL)	100 g
Água	1650 g

(2) Produção de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 680 g dos grânulos possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 70 °C e cerca de 36 °C, respectivamente, pulverizou-se um líquido de subrevestimento previamente preparado da composição seguinte pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 10 g/min, para proporcionar 672 g de grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo.

Líquido de subrevestimento:

HPMC	
(Tipo 2910, viscosidade: 3 centistokes)	32 g
Talco	8 g
Água	760 g

(3) Produção de grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo

Carregou-se um granulador de revestimento fluidizado centrífugo [fabricado por Powrex Corp. (Japão), MP-10 (Tipo 2)] com 450 g dos grânulos subrevestidos com película possuindo um núcleo acima. Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 65 °C e cerca de 36 °C, respetivamente, pulverizou-se um líquido de revestimento de película entérico previamente preparado da composição seguinte, pelo método de pulverização tangencial a uma velocidade de pulverização de 17 g/min. Secou-se os pós revestidos em vácuo a 40 °C durante 16 horas e crivou-se através de um crivo circular N° 42 (355 µm) e um crivo circular N° 80 (177 µm) para proporcionar 950 g de grânulos revestidos entéricos.

O diâmetro médio de partícula dos grânulos obtidos foi 285,4 µm.

Líquido de revestimento de película entérico:

Eudragit L30D-55	1078,3 g
Eudragit NE30D	138,5 g
Citrato de trietilo	46,0 g
Monoestearato de glicerilo	16,5 g
Talco	16,0 g
Polissorbato 80	9,0 g
Óxido de ferro	0,5 g
Água	2038,5 g

Crivo	proporção em peso
N° 18 (850 µm) retém	0%
N° 30 (500 µm) retém	0%
N° 200 (75 µm) retém	100%
N° 200 (75 µm) passa	0%

#### (4) Produção de pós granulados

Carregou-se um granulador de leite fluidizado [fabricado por Powrex Corp., (Japão), LAB-1] com 1321,2 g de eritritol [fabricado por Nikken Chemical Co., Ltd. (Japão)], 360,0 g de hidroxipropilcelulose pouco substituída LH-32 [teores de grupos hidroxipropoxilo de 8,8%, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Japão)], 18,0 g de ácido cítrico anidro e 1,8 g de aspartame e realizou-se a granulação enquanto se pulveriza uma solução que foi preparada dissolvendo 3,6 g de polietilenoglicol (PEG-6000) em 896,4 mL de água purificada. Secou-se os grânulos para proporcionar pós granulados. Aos pós granulados adicionou-se 90,0 g de crospovidona e 5,4 g de estearato de magnésio, os quais se misturaram num saco para dar pós misturados.

#### (5) Produção de comprimidos de desintegração oral

Preparou-se 200,0 g dos grânulos revestidos entéricos possuindo um núcleo acima e 300,0 g dos pós misturados acima em comprimidos utilizando um Autograph (nome comercial; aparelho de medição da força de compressão) com um cunho com bordo biselado, com 11 mm de diâmetro, a uma pressão de compressão de 1,0 ton/cm<sup>2</sup>, para proporcionar comprimidos com 500 mg de peso cada.



A dureza, o tempo de desintegração oral e a proporção remanescente após o ensaio de resistência ao ácido de cada comprimido assim obtido foram de 4,2 kg, 27 segundos e 96,3%, respectivamente.

#### APLICABILIDADE INDUSTRIAL

O comprimido de desintegração oral da presente invenção tem desintegrabilidade ou dissolução superior, pelo que este pode ser utilizado para o tratamento ou prevenção de várias doenças, como um comprimido de desintegração oral capaz de ser administrado a idosos ou crianças e facilmente administrado sem água. De igual modo, uma vez que o comprimido de desintegração oral da presente invenção contém grânulos finos possuindo um diâmetro médio de partícula e uma camada de revestimento entérico tais que não conferirão aspereza na boca, este pode ser administrado facilmente sem desconforto na administração e possui uma maior resistência ao ácido.

Além disso, uma vez que o comprimido de desintegração oral da presente invenção tem uma resistência adequada para que não seja substancialmente danificado ao longo dos processos de produção ou circulação, este é superior em estabilidade para armazenagem a longo prazo e é fácil de utilizar na administração.

Além do mais, uma vez que o grânulo fino da presente invenção é caracterizado por reter de modo estável a substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido, conter a substância fisiologicamente ativa num teor elevado, ser pequeno e possuir uma melhor estabilidade, este pode ser utilizado para produzir várias preparações farmacêuticas compactas, tais como

comprimidos, cápsulas, suspensões, e semelhantes. Tais preparações são fáceis de utilizar na administração. Além disso, o grânulo fino da presente invenção tem resistência em meio ácido superior após compressão.

Lisboa, 11 de dezembro de 2017

## REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido de desintegração oral, o qual ser administrado sem água, em que o tempo de desintegração oral é um minuto ou inferior, o qual compreende (i) grânulos finos possuindo um diâmetro médio de partícula, o qual é um diâmetro médio de distribuição baseado no volume, de 300 a 400  $\mu\text{m}$ , cujos grânulos finos compreendem uma composição revestida por uma camada de revestimento entérico, em que a camada de revestimento entérico compreende um agente de polímero entérico aquoso, a referida composição possuindo 10% em peso ou mais de uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido que é lansoprazole e (ii) um aditivo, em que o aditivo compreende um álcool de açúcar solúvel em água.
2. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 1, em que os grânulos finos compreendem ainda um sal inorgânico básico.
3. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 1, em que o aditivo compreende (i) celulose cristalina e/ou (ii) hidroxipropilcelulose pouco substituída.
4. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 2, em que o sal inorgânico básico é um sal de magnésio e/ou um sal de cálcio.
5. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 1, em que a composição compreende um núcleo que está revestido por lansoprazole e um sal inorgânico básico, o referido núcleo compreendendo celulose cristalina e lactose.

6. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 5, em que o núcleo compreende 50% em peso ou mais de lactose.
7. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 1, em que a composição compreende 20% em peso ou mais de lansoprazole.
8. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 1, em que os grânulos finos são produzidos por método de granulação em leito fluidizado.
9. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 1, em que o agente de polímero entérico aquoso é um copolímero de ácido metacrílico.
10. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 1, em que o álcool de açúcar solúvel em água é eritritol.
11. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 1, em que o álcool de açúcar solúvel em água é manitol.
12. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 3, em que o álcool de açúcar solúvel em água está numa quantidade de 5 a 97% em peso relativamente a 100% em peso do comprimido de desintegração oral, além dos grânulos finos.
13. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 3, em que a celulose cristalina está numa quantidade de 3 a 50% em peso relativamente a 100% em peso do comprimido, além do grânulo fino.

14. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 4, em que o teor de grupos hidroxipropoxilo na hidroxipropilcelulose pouco substituída é 7,0 a 9,9% em peso.
15. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 1, o qual compreende ainda crospovidona.
16. Comprimido de desintegração oral da reivindicação 1, o qual não compreende lubrificante no interior do comprimido.

Lisboa, 11 de dezembro de 2017