

**(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 541-0045</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>SHUJI MORIMOTO</b> <b>JP</b> <b>TETSURO TABATA</b> <b>JP</b> <b>TOSHIHIRO SHIMIZU</b> <b>JP</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.12.27</b>	(74) Mandatário: <b>ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA</b> <b>PT</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2015.11.11</b> <b>028/2016</b>	

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

(57) Resumo:

GRÂNULOS FINOS POSSUINDO UM DIÂMETRO MÉDIO DE PARTÍCULA DE 400 &#924;M OU MENOS, 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 FISIOLÓGICAMENTE ATIVA INSTÁVEL EM MEIO ÁCIDO E (II) UM SAL INORGÂNICO BÁSICO.

## RESUMO

### "COMPRIMIDOS DE DESINTEGRAÇÃO ORAL"

Grânulos finos possuindo um diâmetro médio de partícula de 400  $\mu\text{m}$  ou menos, 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.

## 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 (USP 5464632) divulga um comprimido multipartículas que se desintegra rapidamente, 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 por a substância ativa estar presente na forma de microcristais revestidos ou microgrânulos revestidos ou não revestidos. No entanto, não é descrita nenhuma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido com um sal inorgânico básico como substância ativa, a

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 partícula fina 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 é divulgada nenhuma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido com um sal inorgânico básico como a substância fisiologicamente ativa, a percentagem em peso da substância ativa no grânulo revestido ou o tamanho do grânulo revestido.

Os documentos JP-A-63-301816 e USP 5026560 divulgam grânulos esféricos possuindo um núcleo revestido com um pó pulverizado contendo um fármaco e hidroxipropilcelulose pouco substituída. No entanto não é descrito nenhum comprimido de desintegração oral.

O documento EP-A-0452862 divulga um grânulo esférico obtido, revestindo um núcleo 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 são de 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 é descrita nenhuma 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 que mantém a forma após moldagem e secagem. Como uma essa 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 0761212 divulga uma composição efervescente e o documento WO 96/01623 divulga uma forma de dosagem em comprimidos de unidade múltipla e estas são ambas dispersas em água e compreendem grânulos de núcleo-camada externa de benzimidazole com um revestimento compreendendo um polímero entérico. Contudo, estes revestimentos não compreendem um agente de libertação sustida.

Para acompanhar uma população em envelhecimento e as suas alterações no estilo de vida, é necessário desenvolver uma preparação sólida de desintegração oral que possa ser administrada sem água, mantendo a conveniência de utilização que é 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 partículas grandes, o que resulta numa menor processabilidade quando são fornecidos e também resulta em dificuldades em adicionar, consistentemente, uma quantidade regular dos grânulos quando eles são combinados em comprimidos ou cápsulas. Os grânulos com 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, especialmente quando utilizado num comprimido de desintegração oral, o diâmetro médio de partícula dos grânulos incluídos devem ser cerca de 400  $\mu\text{m}$  ou menos, 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 esteja entericamente revestido 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 porque se reduz a resistência ao ácido. Por conseguinte, antes do revestimento entérico, é necessário que a

partícula seja tão esférica com uma superfície lisa quanto possível em forma tão uniforme quanto possível em tamanho 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 menos, 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 resistância 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 necessário 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 possuindo a substância fisiologicamente ativa, *i. e.*, os ingredientes ativos de fármacos, e assim por diante, em teor elevado, para desenvolver um grânulo mantendo a dissolução entérica, uma desintegrabilidade e dissolução e resistências 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 para 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 deste 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: grânulos finos e formulações compreendendo os referidos grânulos, como definidos pelas reivindicações.

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 em volume (diâmetro médio: diâmetro de 50% das partículas a partir da distribuição cumulativa), a menos que especificado 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 com um diâmetro médio de partícula de 400  $\mu\text{m}$  ou menos, 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.

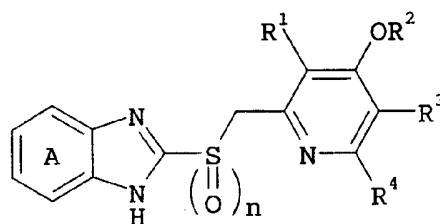
Na presente invenção, "grânulos finos com um diâmetro médio de partícula de 400  $\mu\text{m}$  ou menos, cujos grânulos finos compreendem uma composição revestida por uma camada de revestimento entérico, a referida composição possuindo 10% em peso ou mais de uma substância fisiologicamente ativa instável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

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 menos e, de um modo preferido, praticamente 400  $\mu\text{m}$  ou menos. De um modo preferido, o diâmetro de partícula é praticamente 300 a 425  $\mu\text{m}$ , de um modo mais preferido, 300 a 400  $\mu\text{m}$ .

"Praticamente" como utilizado em "o diâmetro de partícula é praticamente 425 µm ou menos" e "o diâmetro de partícula é praticamente 400 µm ou menos" significa que as partículas podem incluir uma pequena quantidade (cerca de 5% em peso ou menos) 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 um composto que é instável numa região acídica e/ou um composto inativado por um ácido, especialmente um ingrediente farmacêutico. São mencionadas concretamente vitaminas, tais como vitamina B12, fursultiamina, ácido fólico, vitamina A, vitamina D, bem como um composto de benzimidazole conhecido possuindo uma atividade antiulcerosa da fórmula (I) abaixo ou um seu sal.

Fórmula (I):



em que o anel A pode estar substituído; R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são iguais ou diferentes e cada é um hidrogénio, um alquilo ou um alcóxilo; R<sup>2</sup> é alquilo C<sub>1-4</sub>, o qual pode estar substituído com um substituinte(s) selecionado do grupo consistindo de halogéneo, hidróxilo e alcóxilo C<sub>1-4</sub>; e n é 0 ou 1.

Na fórmula (I) acima, "substituente(s)" do "anel A substituído" incluem, por exemplo, halogéneo, alquilo C<sub>1-10</sub>, o qual pode estar substituído, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o qual pode estar substituído, alcenilo C<sub>2-16</sub>, o qual pode estar substituído, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, o qual pode estar substituído, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo C<sub>1-7</sub>, alcóxicarbonil C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, carbamoílo, carbamoil-alquilo C<sub>1-14</sub>, hidroxilo, hidroxi-alquilo C<sub>1-7</sub>, acilo C<sub>1-6</sub>, carbamoiloxilo, nitro, aciloxilo C<sub>2-6</sub>, arilo C<sub>6-12</sub>, ariloxilo C<sub>6-12</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, etc.

O "substituente" do "alquilo C<sub>1-10</sub>, o qual pode estar substituído", "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o qual pode estar substituído", ou "alcenilo C<sub>2-16</sub>, o qual pode estar substituído" acima inclui, por exemplo, (1) halogéneo, (2) nitro, (3) amino, o qual pode estar substituído com 1 ou 2 de alquilo C<sub>1-4</sub> e acilo C<sub>1-4</sub>, etc., (4) amidino, (5) guanidino, (6) carbamoílo, etc. O número destes substituintes é 1 a 3.

O "substituente" do "alcoxilo C<sub>1-10</sub>, o qual pode estar substituído" acima inclui, por exemplo, (1) halogéneo, (2) nitro, (3) amino, o qual pode estar substituído com 1 ou 2 de alquilo C<sub>1-4</sub> e acilo C<sub>1-4</sub>, etc., (4) amidino, (5) guanidino, etc. O número destes substituintes é 1 a 3.

O "acilo C<sub>1-6</sub>" acima inclui, por exemplo, alcanoílo C<sub>2-6</sub>, tais como formilo, acetilo, propionilo, etc.

O "acilo C<sub>1-4</sub>" acima inclui, por exemplo, formilo e alcanoílo C<sub>2-4</sub>, tais como acetilo, propionilo, etc.

O "aciloxilo C<sub>2-6</sub>" acima inclui, por exemplo, alcanoiloxilo C<sub>2-6</sub>, tal como acetiloxilo, etc.

O "arilo C<sub>6-12</sub>" acima inclui, por exemplo, fenilo, naftilo, etc.

O "ariloxilo C<sub>6-12</sub>" acima inclui, por exemplo, fenoxilo, naftiloxilo, etc.

O "alquilo" para R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> ou R<sup>4</sup> inclui, por exemplo, um alquilo C<sub>1-10</sub> de cadeia linear ou ramificada, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc. Entre outros, é preferido um alquilo C<sub>1-6</sub> de cadeia linear ou ramificada. É mais preferido um alquilo C<sub>1-3</sub> de cadeia linear ou ramificada.

O "alcoxilo" para R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> ou R<sup>4</sup> inclui, por exemplo, alcoxilo C<sub>1-10</sub>, tais como metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentoxilo, isopentoxilo, neopentoxilo, hexiloxilo, heptiloxilo, octiloxilo, noniloxilo, ciclo-butoxilo, ciclo-pentoxilo, ciclo-hexiloxilo, etc. Entre outros, é preferido o alcoxilo C<sub>1-6</sub>. É mais preferido o alcoxilo C<sub>1-3</sub>.

O "alquilo C<sub>1-4</sub>" do "alquilo C<sub>1-4</sub>, o qual pode estar substituído com um substituinte(s) selecionado do grupo consistindo de halogéneo, hidroxilo e alcoxilo C<sub>1-4</sub>" para R<sup>2</sup> inclui, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc.

O "alcoxilo C<sub>1-4</sub>" do "alquilo C<sub>1-4</sub> o qual pode estar substituído com um alcoxilo C<sub>1-4</sub>" acima inclui, por exemplo,

metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, etc.

O número de substituintes que o "alquilo C<sub>1-4</sub>" tem é, de um modo preferido, 1 a 3.

Os sais do composto de benzimidazole incluem sais farmacologicamente aceitáveis, tais como sais de metais alcalinos, e. g., sais de sódio e sais de potássio, sais de metais alcalino-terrosos, e. g., sais de cálcio e sais de magnésio, etc.

Tais compostos de benzimidazole possuindo uma atividade antiulcerosa, ou os seus sais, incluem, por exemplo, um composto ou um seu sal descrito nos documentos JP-A-52-62275, JP-A-54-141783 JP-A-57-53406, JP-A-58-135881, JP-A-58-192880, JP-A-59-181277, JP-A-61-50978, JP-A-62-116576, JP-A-62-277322, JP-A-62-258320, JP-A-62-258316, JP-A-64-6270, JP-A-64-79177, JP-A-5-59043, JP-A-62-111980, JP-A-5-117268, EP-A-166287, EP-A-519365, e outros.

A "substância fisiologicamente ativa" da presente invenção é um composto de benzimidazole ou um seu sal, tais como lansoprazole, omeprazole, rabeprazole, pantoprazole, perprazole, leminoprazole, TU-199, etc. É preferido o lansoprazole e omeprazole, etc. É mais preferido o lansoprazole.

A quantidade da "substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido" na "composição" é, por exemplo, de cerca de 10% em peso ou mais, de um modo preferido, cerca de 20% em peso ou mais, de um modo mais preferido, cerca de 23% em peso ou mais,

de um modo especialmente preferido, cerca de 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  $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ , 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 proporção. 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 utilizadas no fabrico de preparações em formas de dosagem gerais.

O "polímero solúvel em água" inclui, por exemplo, um polímero solúvel em água que seja 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 de sódio, etc.), poliacrilato de sódio, poli(álcool vinílico), alginato de sódio, e goma de guar, etc.

Quando se utiliza tais polímeros solúveis em água, a dissolução dos fármacos (substâncias fisiologicamente ativas) pode ser controlada empregando-os associados ao 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 poli(álcool vinílico). 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·s (centipoise). Como a HPC acima, pode ser empregue a hidroxipropilcelulose definida na Farmacopeia Japonesa. Daqui em diante, toda a viscosidade da HPC é um valor para uma 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 do



grupo hidroxipropoxilo é, por exemplo, cerca de 4 a 12% em peso. A viscosidade de uma solução aquosa de HPMC a 2% em peso a 20 °C é geralmente cerca de 1 a 40000 centistokes. Como uma tal HPMC, pode ser empregue hidroxipropilmetilcelulose 2208 definida pela Farmacopeia Japonesa, hidroxipropilmetilcelulose 2906 pela Farmacopeia Japonesa, hidroxipropilmetilcelulose 2910 pela Farmacopeia Japonesa e semelhantes. A(s) hidroxipropilcelulose(s) pode(m) ser utilizada(s) sozinha(s) 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, por exemplo, um agente de polímero entérico aquoso, tais como acetato e ftalato de celulose (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (daqui em diante referido como HP-55), acetato e 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.; um agente de libertação sustida, tal como copolímero de metacrilato [e. g., Eudragit NE30D (nome comercial), Eudragit RL30D (nome comercial),

Eudragit RS30D (nome comercial), etc.]; um polímero solúvel em água; plastificantes, tais como citrato de trietilo, polietilenoglicol, monoglicérido acetilado, triacetina, óleo de rícino, etc., e as suas misturas.

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

O "agente de libertação sustida" 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 400  $\mu\text{m}$  ou menos, 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, 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, sacárido 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 proporção.

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 no máximo de 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 utilizado numa quantidade de cerca de 5 a 97% em peso, de um modo preferido, de cerca de 10 a 90% em peso relativamente a 100% em peso do comprimido de desintegração oral à parte 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 utilizado numa quantidade de cerca de 5 a 90% em peso, de um modo preferido, de cerca de 10 a 80% em peso, de um modo mais preferido, de cerca de 20 a 80% em peso, de um modo especificamente preferido de cerca de 50 a 80% em peso relativamente a 100% em peso do comprimido de desintegração oral fora os 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 carmelose de sódio cristalina), etc. Entre estas emprega-se, de um modo preferido, a 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 proporção. 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, de cerca de 5 a 40% em peso, de um modo mais preferido, de cerca de 5 a 20% em peso relativamente a 100% em peso do comprimido de desintegração oral fora os 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 de 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 segundo 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 em cerca de 10 a 50% de concentração de uma solução aquosa de hidróxido de sódio, e prensou-se para obter celulose alcalina cuja proporção NaOH/celulose é cerca de 0,1 a 1,2 (proporção 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 a 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 contendo alcali livre em bruto 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, realizam-se 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 serem utilizadas 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

com cerca de 26 a 40  $\mu\text{m}$  de diâmetro médio de partícula), pode produzir-se uma preparação farmacêutica superior em desintegrabilidade. 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  $\mu\text{m}$  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 utilizada 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 fora os grânulos finos, de modo a obter-se desintegrabilidade oral suficiente e resistência suficiente para a 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 "tensioativos" incluem, por exemplo, hidrogenocarbonato de sódio, etc.

Os "adoçantes artificiais" incluem, por exemplo, sacarina de sódio, glicirrizinato de dipotássio, aspartame, erva-doce, 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 nº 5, Vermelho alimentar nº 2, Azul alimentar nº 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 prefere-se, por exemplo, a crospovidona.

A "crospovidona" inclui polivinilpolipirrolidona (PVPP), homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, homopolímero de 1-etenil-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 utiliza-se a crospovidona com um peso molecular de, pelo menos, 1000000.

Dois ou mais destes desintegrantes podem estar como uma mistura numa dada proporção. Por exemplo, emprega-se, de um modo preferido, (i) crospovidona isolada ou (ii) crospovidona 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, de cerca de 1 a 10% em peso, de um modo mais preferido, de cerca de 3 a 7% em peso, relativamente a 100% em peso do comprimido de desintegração oral fora os 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 desintegração ou dissolução 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 masculinos ou femininos saudáveis completarem a desintegração pela saliva da boca) é um minuto ou menos, geralmente cerca de 50 segundos ou menos, de um modo preferido, cerca de 40 segundos ou menos, de um modo mais preferido, cerca de 30 segundos ou menos.

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

Nos grânulos finos acima mencionados, os "grânulos finos possuindo um diâmetro médio de partícula de 400  $\mu\text{m}$  ou menos, 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 400  $\mu\text{m}$  ou menos, de um modo preferido, de 350  $\mu\text{m}$  ou menos. De um modo preferido, o diâmetro médio de partícula dos grânulos finos é 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 µm ou menos e, de um modo preferido, praticamente 400 µm ou menos. De um modo preferido, o diâmetro de partícula é praticamente 300 a 400 µm ou menos.

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 outros) ou formulando o revestimento para ter uma proporção 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.

Como uma preparação farmacêutica que compreende os "grânulos finos" da presente invenção, pode utilizar-se, por exemplo, uma preparação sólida, tais como comprimido, granulado, granulado fino, cápsula, efervescente, etc.; uma preparação líquida, tal como uma preparação em suspensão, etc. Entre outros é preferido um comprimido, é mais preferido um comprimido de desintegração oral.

Quando o "grânulo fino" da presente invenção é utilizado para um comprimido, exceto para um comprimido de desintegração oral, o diâmetro do comprimido é cerca de 5 a 10 mm, de um modo preferido, cerca de 5 a 8 mm. Quando o grânulo fino da presente invenção é utilizado para uma cápsula, o tamanho da cápsula é, de um modo preferido, uma cápsula N<sup>o</sup> 2 ou menos.

O "comprimido de desintegração oral" da presente invenção e a "preparação farmacêutica que compreende os grânulos finos da presente invenção" podem 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 isolado. Como o componente de formação de espuma, pode empregar-se 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 outros. O(s) componente(s) de formação de espuma pode(m) ser utilizado(s) isolado(s) 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 proporção 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 homogénea 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 menos, de um modo preferido, cerca de 2 mL/g ou menos. 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", "multiplex" 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 no fundo, 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 o qual compreende revestir um núcleo compreendendo celulose cristalina e lactose com uma substância fisiologicamente ativa instável em meio ácido.

Emprega-se, 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"). Emprega-se, 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  $\mu\text{m}$  ou menos, de um modo preferido, cerca de 50 a 250  $\mu\text{m}$ , de um modo mais preferido, cerca de 100 a 250  $\mu\text{m}$ , de um modo especialmente preferido, cerca de 100 a 200  $\mu\text{m}$ . Os "núcleos" com o diâmetro médio de partícula acima incluem partículas que passam todas através de um peneiro N<sup>o</sup> 50 (300  $\mu\text{m}$ ), partículas em que cerca de 5% p/p ou menos do total são retidas num peneiro N<sup>o</sup> 60 (250  $\mu\text{m}$ ) e partículas em que cerca de 10% p/p ou menos do total passam através de um peneiro N<sup>o</sup> 282 (53  $\mu\text{m}$ ). O volume

específico do "núcleo" é cerca de 5 mL/g ou menos, de um modo preferido, cerca de 3 mL/g ou menos.

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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  e compreendendo lactose (9 partes) e amido  $\alpha$  (1 parte), (4) uma micropartícula com cerca de 250  $\mu\text{m}$  ou menos 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 µm 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 µm), fabricado por Freund Industrial Co., Ltd. (Japão)], (iv) um produto granulado esférico com cerca de 150 a 250 µm 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 µm 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 porque 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 proporção 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 proporção 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 proporção do teor ou viscosidade do polímero solúvel em água ou revestindo sucessivamente com misturas que diferem na proporção da substância fisiologicamente ativa e dos outros excipientes. No caso acima, esta pode ser revestida com uma mistura na qual a proporção 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 uma das camadas 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 peneiros 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 peneiro pode empregar-se, por exemplo, um peneiro circular Nº 50 (300  $\mu\text{m}$ ). A composição é obtida selecionando aqueles que passam através do peneiro circular Nº 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. Emprega-se, 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, após o que se reveste 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 uma das técnicas de mistura convencionais, tais como mistura, amassagem, 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 que 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 a preparação farmacêutica da presente invenção, em especial um comprimido de desintegração oral, é uma que não compreende nenhum lubrificante dentro da preparação ou do 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. Uma tal preparação, em especial um 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.

As preparações farmacêuticas, tais como preparação sólida (e. g., comprimidos, grânulos, grânulos finos, cápsulas, produtos efervescentes, etc.) e preparação líquida, tal como a preparação de suspensão, as quais compreendem os "grânulos finos" da presente invenção podem ser produzidas de acordo com um método convencional.

A preparação farmacêutica sólida contendo os "grânulos finos" da presente invenção e o "comprimido de desintegração oral" da invenção também podem ser produzidos pelo método de preparação de comprimidos por via húmida. Como o método acima, empregam-se, de um modo preferido, os métodos descritos no documento JP-A-5-271054 e outros. Estes também podem ser produzidos por secagem após humidificação. Como método anterior, utilizam-se, de um modo preferido, os métodos descritos nos documentos JP-A-9-48726, JP-A-8-291051 e outros. Nomeadamente, é eficaz humidificar antes ou após a conversão em comprimidos e depois secar, para melhorar a dureza.

O "processo de moldagem" pode ser realizado, por exemplo, por compressão 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 produção de comprimidos de cunho simples [Kikusui Seisakusho (Japão)] ou uma máquina de produção de comprimidos de tipo rotativo [Kikusui Seisakusho (Japão)] quando a preparação sólida é um comprimido, especialmente um comprimido de desintegração oral.

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

Os "grânulos finos" da invenção podem ser utilizados para uma preparação farmacêutica. A preparação farmacêutica inclui, por exemplo, uma preparação sólida, tais como comprimido, grânulo, grânulo fino, cápsula, produto efervescente, etc.; uma preparação líquida, tal como uma preparação de suspensão, etc. Entre outros, é preferido um comprimido. Um tal comprimido tem, de um modo preferido, resistência suficiente de modo a ser estável ao longo dos processos de produção e distribuição.

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

Como métodos de administração, lista-se (1) 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 ou (2) um método de administração com água, onde é deglutido como tal. Também, o

comprimido pode ser administrado dissolvido ou desintegrado em água.

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.

No caso de (a) acima, o comprimido de desintegração oral é, de um modo preferido, utilizado para agentes antipiréticos, agentes analgésicos, agentes anti-inflamatórios, fármacos ansiolíticos, antitússicos-expetorantes, agentes antienjoo, fármacos para a prevenção e tratamento do enjoo de carro e semelhantes.

No caso de (b) acima, o comprimido de desintegração oral é, de um modo preferido, utilizado para prevenir e/ou tratar hipertensão, hiperlipemia, diabetes, asma brônquica, doenças cerebrovasculares e semelhantes.

O "comprimido de desintegração oral" da presente invenção e a preparação farmacêutica que compreende os "grânulos finos" da presente invenção podem ser administrado de modo seguro por via oral a mamíferos, tais como murganhos, ratos, coelhos, cães, gatos, bovinos, cavalos, macacos, humanos, etc.

No que se refere à dosagem do "comprimido de desintegração oral" da presente invenção e da preparação farmacêutica que compreende os "grânulos finos" da presente invenção, esta varia

em função do ingrediente farmacêuticamente ativo, do indivíduo, tipos de doenças, etc., podendo a dosagem ser selecionada de modo a ser administrada uma quantidade eficaz do ingrediente farmacêuticamente ativo.

Por exemplo, quando se emprega um composto de benzimidazole (I) ou um seu sal, tal como lansoprazole, como um ingrediente fisiologicamente ativo instável em meio ácido, especialmente uma substância farmacêuticamente ativa, 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 muitos tipos 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 esteróides; 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, para um composto de benzimidazole (I) ou um seu sal, tal como lansoprazole.



O "comprimido de desintegração oral" da presente invenção e a preparação farmacêutica que compreende os "grânulos finos" da presente invenção podem ser administrados 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 (13<sup>a</sup> edição).

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

##### (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) Proporção remanescente

De acordo com o 2º método do ensaio de dissolução definido na Farmacopeia Japonesa, o ensaio 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 peneiro. Mediu-se o teor de fármaco no granulado fino recolhido pelo método de HPLC. Calculou-se a proporção remanescente de acordo com a seguinte expressão com o teor de fármaco no comprimido que é medido separadamente pelo método de HPLC.

Proporção remanescente = (Teor de fármaco no grânulo fino recolhido após o ensaio 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 ensaio de dissolução definido na Farmacopeia Japonesa, o ensaio 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 mediano: 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, respectivamente, 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 peneiro circular N° 60 (250  $\mu\text{m}$ ) e um peneiro 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 peneiro circular N° 42 (355 µm) e um peneiro 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

Peneiro	proporção 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 leito 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 prensando-a em seguida. 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 peneirou-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 peneiro circular N° 48 (300  $\mu\text{m}$ ) e um peneiro 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 peneirou-se em seguida através de um peneiro circular N° 42 (355 µm) e um peneiro 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, 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 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 leito 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 que se misturou num saco para dar pós misturados.

(7) Produção de comprimidos de desintegração oral

Transformou-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 µm). Com a temperatura do ar à entrada e a temperatura da carga controladas a 75 °C e cerca de 29 °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 5654,7 g do líquido a granel e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular Nº 60 (250 µm) e um peneiro circular Nº 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 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 hidroxiproxilo: 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 2646 g do líquido de revestimento de película entérico e efetuou-se então a secagem no granulador durante 8 minutos. Peneirou-se os pós revestidos através de um peneiro circular N° 42 (355 µm) e um peneiro 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 que se misturou num saco para dar pós misturados.

(5) Produção de comprimidos de desintegração oral

Transformou-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, respetivamente.

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 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 20 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada 5654,7 g do líquido a granel e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através



de um peneiro circular N° 48 (300 µm) e um peneiro 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 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 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, 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 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 824 g do líquido de revestimento de película e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 42 (355 µm) e um peneiro 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, que se misturou num saco para dar pós misturados.

(6) Produção de comprimidos de desintegração oral

Transformou-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 proporção 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  $\mu\text{m}$ ). 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 5661 g do líquido a granel e efetuou-se então a secagem no granulador durante 8 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 42 (350  $\mu\text{m}$ ) e um peneiro circular N° 100 (150  $\mu\text{m}$ ) 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, respetivamente, 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 1980 g do líquido de subrevestimento e efetuou-se então a secagem no granulador durante 9 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 42 (350 µm) e um peneiro 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 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 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, 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 22 g/min. Pulverizou-se a quantidade especificada 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, 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 882 g do líquido de revestimento de película e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 35 (420 µm) e um peneiro 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)], que se misturou num saco para dar pós misturados.

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

Transformou-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, respetivamente.

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 µm). Com a temperatura do ar à

entrada e a temperatura da carga controladas a 65 °C e cerca de 30 °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 4717,5 g do líquido a granel e efetuou-se então a secagem no granulador durante 8 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 42 (350 µm) e um peneiro circular N° 100 (150 µm) 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 subrevestidos 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 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 5274 g do líquido de subrevestimento e efetuou-se então a secagem no granulador durante 9 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 42 (350 µm) e um peneiro circular N° 100 (150 µm) para proporcionar 2628 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 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 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, 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 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. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 35 (420 µm) e um peneiro 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 Filmenich Co., Ltd. (Japão)], que se misturou num saco para dar pós misturados.

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

Transformou-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  $\mu\text{m}$ ). 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 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 5365 g do líquido de subrevestimento e efetuou-se então a secagem no granulador durante 9 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 42 (350 µm) e um peneiro 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 5040 g do líquido de revestimento de película entérico e efetuou-se então a secagem no granulador durante 16 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular Nº 35 (420 µm) e um peneiro circular Nº 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, respectivamente, 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 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 294 g do líquido de revestimento de película e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular Nº 35 (420 µm) e um peneiro circular Nº 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)], que se misturou num saco para dar pós misturados.

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

Transformou-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 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 21 g/min. Parou-se a operação de pulverização quando tinha sido pulverizada a quantidade especificada 5550 g do líquido a granel

e efetuou-se então a secagem no granulador durante 21 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 42 (350 µm) e um peneiro 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, respetivamente, 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 2787 g do líquido de subrevestimento e efetuou-se então a secagem no granulador durante 13 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 42 (350 µm) e um

peneiro 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 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 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 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 735 g do líquido de revestimento de película e efetuou-se então a secagem no granulador durante 10 minutos. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 35 (420 µm) e um peneiro 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  $\mu\text{m}$ .

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)], que se misturou num saco para dar pós misturados.

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

Transformou-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  $\text{ton/cm}^2$ , 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 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. Peneirou-se os grânulos resultantes através de um peneiro circular N° 48 (300 µm) e um peneiro 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, respetivamente, 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 peneirou-se através de um peneiro circular N° 42 (355 µm) e um peneiro 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

Peneiro	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, que se misturou num saco para dar pós misturados.

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

Transformou-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 um.

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%, respetivamente.

## APLICABILIDADE INDUSTRIAL

O comprimido de desintegração oral da presente invenção tem uma 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 ao idoso ou criança 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 tem uma maior 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 outras. Tais preparações são fáceis de utilizar na administração. Além disso, o grânulo fino da presente invenção tem maior resistência ao ácido após compressão.

Lisboa, 12 de janeiro de 2016

## REIVINDICAÇÕES

1. Grânulos finos possuindo um diâmetro médio de partícula de 400  $\mu\text{m}$  ou menos, os quais compreendem uma composição revestida por uma camada de revestimento entérico, cuja camada de revestimento entérico compreende um agente de polímero entérico aquoso e um agente de libertação sustida, em que o agente de libertação sustida está numa quantidade de 5 a 15% em peso relativamente a 100% em peso do agente de polímero entérico aquoso, a referida composição possuindo (i) 25% em peso ou mais de lansoprazole e (ii) um sal inorgânico básico.
2. Grânulos finos da reivindicação 1, em que o diâmetro médio de partícula dos grânulos finos é 300 a 400  $\mu\text{m}$ .
3. Grânulos finos da reivindicação 1, em que o diâmetro de partícula dos grânulos finos é praticamente 425  $\mu\text{m}$  ou menos.
4. Grânulos finos da reivindicação 1, em que o diâmetro de partícula dos grânulos finos é praticamente 400  $\mu\text{m}$  ou menos.
5. Grânulos finos da reivindicação 1, em que o sal inorgânico básico é um sal de magnésio e/ou um sal de cálcio.
6. Grânulos finos 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.



7. Grânulos finos da reivindicação 6, em que o núcleo compreende 50% em peso ou mais de lactose.
8. Grânulos finos da reivindicação 1, em que a composição compreende 25 a 40% em peso de lansoprazole.
9. Grânulos finos da reivindicação 1, os quais são produzidos por método de granulação em leito fluidizado.
10. Grânulos finos da reivindicação 1, em que o agente de polímero entérico aquoso é um copolímero de ácido metacrílico.
11. Grânulos finos da reivindicação 1, em que o agente de libertação sustida é um copolímero de metacrilato.
12. Grânulos finos da reivindicação 1, em que a camada de revestimento entérico está numa quantidade de 50 a 70% em peso relativamente a 100% em peso dos grânulos finos.
13. Preparação de comprimido, grânulo, grânulo fino, cápsula, efervescente ou suspensão, a qual compreende os grânulos finos da reivindicação 1.

Lisboa, 12 de janeiro de 2016