

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.04.07	(73) Titular(es): FLAMEL TECHNOLOGIES 33, AVENUE DU DOCTEUR GEORGES LÉVY 69200 VÉNISSIEUX FR
(30) Prioridade(s): 2002.04.09 FR 0204409 2002.09.02 FR 0210847	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.01.05	(72) Inventor(es): RÉMI MEYRUEIX FR FLORENCE GUIMBERTEAU FR CATHERINE CASTAN FR
(45) Data e BPI da concessão: 2009.01.07 070/2009	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ORAL NA FORMA DE SUSPENSÃO AQUOSA DE MICROCAPSULAS PARA LIBERTAÇÃO MODIFICADA DE PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

(57) Resumo:

RESUMO**"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ORAL NA FORMA DE SUSPENSÃO AQUOSA
DE MICROCÁPSULAS PARA LIBERTAÇÃO MODIFICADA DE
PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S) "**

A invenção relaciona-se com formulações farmacêuticas líquidas, para administração oral, com libertação modificada de princípio(s) activo(s) excluindo amoxicilina e consistindo em suspensões de partículas de princípios activos revestidas (microcápsulas). As microcápsulas constituintes da fase dispersa da suspensão são concebidas, de acordo com a invenção, para permitir a libertação modificada do(s) princípio(s) activo(s), de acordo com um perfil que permanece inalterado durante o prazo de validade da suspensão líquida. Consequentemente, a invenção consiste na selecção de uma composição de revestimento específica para as microcápsulas que consiste em pelo menos quatro componentes que permitem a preservação das referidas microcápsulas em água sem alteração das suas propriedades de libertação modificada do princípio activo, estando além disso a referida fase líquida saturada com princípio(s) activo(s).

DESCRIÇÃO**"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ORAL NA FORMA DE SUSPENSÃO AQUOSA
DE MICROCÁPSULAS PARA LIBERTAÇÃO MODIFICADA DE
PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S) "**

O domínio da invenção é o da libertação modificada de princípios activos farmacêuticos, com exclusão da amoxicilina. Na presente descrição, a expressão "libertação modificada" designa indiferentemente uma libertação do (ou dos) princípio(s) activo(s) que se inicia logo que a forma galénica é posta em contacto com o seu meio de dissolução (*in vivo* ou *in vitro*) ou então uma libertação do (ou dos) princípio(s) activo(s) que só começa após um período de tempo predeterminado que vai por exemplo de 0,5 até várias horas. No sentido da invenção, o tempo de libertação de 50% do (ou dos) princípio(s) activo(s) é tipicamente de várias horas, e pode estender-se de 0,5 a 30 horas, por exemplo.

Mais particularmente, a invenção relaciona-se com formulações farmacêuticas líquidas, que podem ser administradas oralmente, de libertação modificada de princípio(s) activo(s) com exclusão da amoxicilina. Estas formulação são constituídas por suspensões ou dispersões de microcápsulas formadas cada uma delas por um núcleo compreendendo pelo menos um princípio activo (com exclusão

da amoxicilina) e por um revestimento que envolve o referido núcleo. As microcápsulas que constituem a fase dispersa da suspensão estão concebidas, de acordo com a invenção, para permitir a libertação modificada do (ou dos) princípio(s) activo(s) com exclusão da amoxicilina.

Mais particularmente ainda, a invenção relaciona-se especialmente com suspensões aquosas, "multimicrocapsulares", de princípio(s) activo(s) que pode(m) ser administrado(s) oralmente, com exclusão da amoxicilina, suspensões essas que são estáveis durante toda a duração do tratamento e permitem a libertação modificada do princípio activo (com exclusão da amoxicilina). Estas suspensões são particularmente interessantes no caso:

- das formas de libertação modificada de princípios activos que têm doses terapêuticas elevadas (por exemplo de 500 a 1000 miligramas e mais);

- das formas pediátricas ou geriátricas líquidas de libertação modificada de princípios activos (como por exemplo as saquetas ou as suspensões bebíveis para reconstituição no frasco);

- da dissimulação do sabor e/ou da protecção de princípios activos frágeis.

A invenção tem igualmente por objecto um processo específico de preparação de microcápsulas destinadas a ser colocadas em suspensão aquosa.

As formulações farmacêuticas orais de libertação modificada de princípio(s) activo(s) são bem conhecidas. Determinadas destas formulações são constituídas por comprimidos compreendendo um núcleo terapeuticamente activo revestido com espessuras variadas de materiais não facilmente digeríveis.

Mais recentemente surgiram as microcápsulas ou as microesferas contendo um núcleo de princípio(s) activo(s) revestido(s) em camadas de permeabilidade ou solubilidade diferentes. Estas microcápsulas/microesferas são colocadas por exemplo em cápsulas de gelatina, de modo a formar sistemas galénicos de libertação modificada de princípio(s) activo(s).

A maior parte das formas farmacêuticas de libertação modificada compreendendo um núcleo de princípio(s) activo(s) revestido, são apresentadas em forma sólida: comprimidos, cápsulas de gelatina, microesferas ou microcápsulas.

A título ilustrativo de microcápsulas em forma seca, pode citar-se em particular a patente EP-B-0 709 087 que descreve um sistema galénico (farmacêutico ou dietético), de preferência na forma de comprimido, com vantagem susceptível de desintegração, de pó ou de cápsula de gelatina, caracterizado por compreender microcápsulas, de tipo reservatório, contendo pelo menos um prin-

cípio activo medicamentosos e/ou nutricional (PA), especialmente seleccionados de antibióticos, destinados a administração por via oral, caracterizadas:

- por serem constituídas por partículas de PA revestidas cada uma delas com uma película de revestimento com a seguintes composição:

1 - pelo menos um polímero filmogénio (P1) insolúvel nos líquidos do tracto gastrointestinal, presente numa proporção de 50 a 90% em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e constituído por pelo menos um derivado não hidrossolúvel de celulose, sendo particularmente preferidos etil-celulose e/ou acetato de celulose;

2 - pelo menos um polímero azotado (P2) presente numa proporção de 2 a 25% em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e constituído por pelo menos uma poliacrilamida e/ou uma poli-N-vinilamida e/ou uma poli-N-vinil-lactama, sendo particularmente preferidas poliacrilamida e/ou poli-vinilpirrolidona;

3 - pelo menos um plastificante presente numa proporção de 2 a 20% em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e constituído por pelo menos um dos compostos seguintes: ésteres de glicerol, ftalatos, citratos, sebacatos, ésteres do

álcool cetílico, óleo de rícino, sendo particularmente preferido o óleo de rícino;

4 - pelo menos um agente tensoactivo e/ou lubrificante, presente numa proporção de 2 a 20% em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e seleccionado dos tensoactivos aniónicos, de preferência sais alcalinos ou alcalino-terrosos de ácidos gordos, sendo preferidos o ácido esteárico e/ou oleico, e/ou dos tensoactivos não iónicos, de preferência ésteres de sorbitano polioxietilenados e/ou derivados do óleo de rícino polioxietilenados, e/ou dos agentes lubrificantes como estearatos, de preferência de cálcio, de magnésio, de alumínio ou de zinco, ou como o estearilfumarato, de preferência de sódio, e/ou o beenato de glicerol; podendo o referido agente compreender um só ou uma mistura dos produtos acima referidos;

- por terem uma granulometria compreendida entre 50 e 1000 micrometros,
- por serem concebidas de modo a poder residir no intestino delgado durante um período de pelo menos cerca de 5 horas, e permitir assim a absorção do PA durante pelo menos uma parte do seu tempo de residência no intestino delgado.

Este documento só se relaciona com as formas

farmacêuticas secas à base de microcápsulas e não menciona as formas farmacêuticas líquidas orais à base de microcápsulas.

Estas formulações farmacêuticas sólidas de libertação modificada não são sempre vantajosas, especialmente quando são administradas a crianças muito jovens ou a doentes muito idosos que têm dificuldade em as engolir. É o que sucede no caso em que os princípios activos envolvidos devem ser administrados oralmente em doses elevadas, por exemplo de 500 a 1000 miligramas e mais, como é o caso por exemplo para a metformina. É nítido que esses sistemas galénicos sólidos são desadequados porque são excessivamente volumosos e por isso muito difíceis de engolir, especialmente pelas crianças jovens ou pelas pessoas idosas. Isso pode provocar uma má observância pelos doentes e por consequência pôr em perigo o êxito do tratamento terapêutico.

Tal como no caso das formas pediátricas em que a dose terapêutica deve estar adaptada em função da massa da criança, as suspensões da invenção estão adaptadas aos frascos com seringas graduadas em kg já existentes e não necessitam por isso do desenvolvimento de um novo dispositivo. As formas de libertação modificada até aqui pouco utilizadas para as crianças ficam assim acessíveis graças à invenção. As vantagens dessas formas são a redução do número de tomas diárias e a optimização da eficácia do tratamento entre cada toma (como por exemplo

para os antibióticos, anti-inflamatórios, tratamentos cardiovasculares,...). Assim, uma formulação farmacêutica líquida de libertação controlada, que seja fácil de preparar, constituiria um progresso significativo.

Neste caso, seria ainda mais vantajosa a realização de sistemas galénicos de libertação modificada, constituídos por uma pluralidade de microcápsulas de diâmetro inferior a 1000 micrometros. De facto, nestes sistemas, a dose de princípio(s) activo(s) a administrar reparte-se entre um grande número de microcápsulas (tipicamente 10 000 para uma dose de 500 mg) e apresenta, por isso, as seguintes vantagens intrínsecas:

- A realização de uma mistura de microcápsulas de perfis de libertação modificada diferentes permite realizar perfis de libertação que apresentam várias vagas de libertação ou assegurar por um regulação adequada das diferentes fracções, um nível constante de concentração plasmática do PA.

- Evita-se o contacto dos tecidos com uma dose elevada em PA "dose dumping". Cada microcápsula não contém de facto a não ser uma dose muito reduzida de princípio(s) activo(s). Evita-se assim o risco de deterioração dos tecidos por sobreconcentração local de princípio(s) activo(s) agressivo(s).

- É possível combinar nestes sistemas "microcapsu-

lares" várias formas galénicas (libertação imediata ou modificada) contendo um ou mais princípios activos.

Conhece-se formas galénicas em multipartículas líquidas, mais precisamente suspensões coloidais, que são preferidas em relação às formas sólidas para os princípios activos em doses elevadas ou para as aplicações pediátricas, administráveis por via oral.

A realização de suspensões líquidas de libertação modificada de princípio(s) activo(s) é delicada. A principal dificuldade a resolver é evitar a libertação do (ou dos) princípio(s) activo(s) na fase líquida durante a armazenagem da suspensão, ao mesmo tempo que permite a libertação modificada desde a sua entrada no tracto gastro-intestinal. Este objectivo é particularmente delicado de atingir uma vez que o (ou os) princípio(s) activo(s) é (são) conservado(s) num líquido durante um período muito longo em relação ao tempo de libertação desejado nos fluidos do tracto gastro-intestinal. Por outro lado, a sua residência prolongada na fase líquida de armazenagem não deve perturbar o sistema de libertação modificada a ponto de provocar uma alteração do perfil e do tempo de libertação do (ou dos) princípio(s) activo(s).

Por outro lado, para que estas formulações líquidas possam ser plenamente eficazes, sabe-se que é importante:

- que as microcápsulas tenham um tamanho muito pequeno (< 1000 micrometros),

- e que a fracção em massa de excipientes de revestimento seja limitada, sendo esta modalidade mais delicada de obter devido a que, pelo seu tamanho pequeno, as microcápsulas têm uma grande superfície específica, o que acelera a libertação.

No que se refere ao estado da técnica sobre as formas farmacêuticas líquidas, orais, de libertação modificada de princípios activos, convém referir desde logo o pedido de patente francesa FR-A-2 634 377 que descreve uma nova forma farmacêutica de libertação modificada à base de um complexo resina/princípio activo, revestido por um polímero iónico de polaridade oposta à da resina e a ela fixado por ligação iónica. O princípio activo é igualmente iónico e tem uma polaridade oposta à da resina. Esta última pode ser poliestireno sulfonato de sódio e o polímero iónico de revestimento é seleccionado dos polímeros de éster de ácido acrílico e metacrílico (EUDRAGIT®). A resina é impregnada com uma solução aquosa do princípio activo. As partículas de resina impregnadas com princípio activo são em seguida revestidas com uma solução orgânica de polímero iónico. As microcápsulas assim obtidas podem ser postas em forma de suspensão bebível (especialmente o exemplo 2). A utilização de resina e de polímero de revestimento iónicos limita as

possibilidades de aplicação aos princípios activos iónicos.

As patentes americanas US-B-4999189 e US-B-5186930 relacionam-se com composições farmacêuticas líquidas compreendendo complexos de resina iónica permutadora de iões/princípio activo em suspensão numa fase líquida. Estas partículas de complexo resina/princípio activo estão revestidas com uma primeira camada de cera farmacêuticamente aceitável e com ponto de fusão elevado e com uma segunda camada exterior de um polímero insolúvel em água e farmacêuticamente aceitável (etilcelulose ou metilcelulose hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietil-celulose, Eudragit®;...). Pode ser introduzido um plastificante tal como sebacato de dibutilo nesta segunda camada exterior. O princípio activo está fixo por ligação iónica à resina permutadora de iões. A fase líquida é constituída por um xarope de glucose com alto teor de frutose e por vários outros ingredientes tais como glicerina ou propileno glicol.

A patente US-B-5186930 distingue-se da primeira por prever uma quantidade de primeira camada (cera) suficiente para impedir a dilatação e o aparecimento de ranhuras nas partículas de complexos resinas/princípios activos.

Estas patentes US não facultam qualquer elemento que permita apreciar a qualidade da libertação modificada

de princípios activos. Por outro lado, o facto de utilizar resinas permutadoras de iões como suporte do princípio activo é pouco cómodo e limitativo em termos da variedade de princípios activos em causa. Além disso, o sistema galénico não demonstra nada de convincente em relação à estabilidade e da preservação das propriedades de libertação modificada do princípio activo.

O pedido de patente PCT WO-A-87/07833 e a patente US-B-4902513 descrevem suspensões aquosas de microcápsulas de princípio activo (e.g. teofilina) de libertação modificada do princípio activo (12 h e.g.). Estas suspensões são preparadas saturando a fase aquosa com o princípio activo, antes de incorporar microcápsulas de princípio activo nesta fase aquosa. A composição do revestimento das microcápsulas, permitindo a libertação modificada do princípio activo, não está descrita nestes documentos. Ora esta composição de revestimento é determinante para garantir a manutenção do perfil de libertação modificada das microcápsulas, após conservação na fase aquosa. Parece que a proposta técnica descrita não divulga os meios que permitem resolver o problema duplo da realização de uma suspensão líquida de uma forma microcapsular de libertação modificada, sem prejudicar a estabilidade do perfil de libertação modificada do princípio activo depois da armazenagem das microcápsulas em fase líquida.

O pedido de patente europeia EP-A-0 601 508 relaciona-se com uma suspensão aquosa para administração

oral de naxopreno, segundo um perfil de libertação modificada. Esta suspensão compreende microgrânulos de naxopreno revestidos, em suspensão numa fase líquida aquosa xaroposa. O problema técnico subjacente a esta invenção é proporcionar uma forma de libertação modificada de naxopreno, doseada a 1000 mg e susceptível de administração numa só toma diária.

Os microgrânulos são constituídos por naxopreno, polivinilpirrolidona e lactose (90-300 μm). O seu revestimento é constituído por 4 camadas. A primeira compreende: dietilcelulose/ftalato de dietilo/polietilenglicol. A segunda é à base de copolímeros (met)acrilatos/(met)acrílicos EUDRAGIT. A terceira contém estearato de glicerol/cera/álcoois gordos. E a quarta é constituída por um revestimento entérico à base de acetato/ftalato de celulose. A libertação de naxopreno dá-se de modo modificado ao longo de 24 horas.

O exemplo 22 deste pedido de patente europeia EP-A-0601508 tem uma demonstração da estabilidade do perfil de libertação após 30 dias de armazenagem da suspensão líquida.

Um dos inconvenientes desta suspensão resulta da camada entérica que impede a utilização de uma suspensão com pH neutro porque esta camada está concebida para se desagregar e tornar líquida a este pH neutro. Um outro inconveniente desta camada entérica é que bloqueia a

libertação do princípio activo no estômago, a pH ácido. Ou, para os PA cuja janela de absorção está situada nas partes altas do tracto gastrointestinal, é frequentemente vantajoso libertar o princípio activo no estômago, para aumentar a biodisponibilidade. Por outro lado, trata-se de uma solução multicamadas muito complexa e além disso específica para o naproxeno.

O pedido de patente PCT WO-A-96/01628 descreve uma formulação farmacêutica líquida para administração oral, segundo um perfil de libertação modificada (12 horas), de um princípio activo constituído por moguisteína. O objectivo visado é propor uma formulação líquida de moguisteína de libertação modificada, que seja fácil de medir e de ingerir, que tenha uma duração de libertação que permita evitar as tomas múltiplas, que seja estável em suspensão aquosa com o tempo, que seja saborosa para favorecer o respeito pela observância e cuja fabricação não implique o recurso a matérias tóxicas tais como solventes. Para atingir este objectivo, a invenção segundo o pedido de patente PCT WO-A-96/01628 propõe uma suspensão numa fase líquida fracamente hidratada (essencialmente à base de sorbitol e de glicerina), de microgrânulos (90-300 µm) de moguisteína revestido com uma primeira camada hidrófila constituída por acetato/ftalato de celulose e de ftalato de dietilo; por uma segunda camada hidrófoba contendo estearato de glicerol/cera/álcoois gordos; e por uma terceira camada hidrófila idêntica à primeira. Esta forma multicamadas é muito complexa de preparar e, além disso, é específica para a moguisteína.

Neste estado da técnica, a presente invenção tem como objectivo essencial propor uma suspensão aquosa de microcápsulas de princípio(s) activo(s) com exclusão da amoxicilina, para administração oral deste (ou destes) último(s) segundo um perfil de libertação modificada, em que o revestimento das microcápsulas é concebido de tal modo que o perfil de libertação não é perturbado e não dependendo do tempo de maceração das microcápsulas na fase líquida (de preferência aquosa). Assim, será evitada a libertação do (ou dos) princípio(s) activo(s) contido(s) nas microcápsulas, na fase líquida durante toda a armazenagem da suspensão, ao mesmo tempo que permite uma libertação modificada do (ou dos) princípio(s) activo(s) desde a sua entrada num ambiente que permite o desencadear da libertação, a saber *in vivo* no tracto gastrointestinal e *in vitro* nas condições de um ensaio de dissolução realizado imediatamente após a colocação em suspensão das microcápsulas na fase solvente (de preferência aquosa), com a ajuda de um aparelho de tipo II, segundo a Farmacopeia Europeia 3ª edição, num meio de tampão fosfato pH 6,8, para um volume de 900 mL, a uma temperatura de 37°C.

Um outro objectivo da presente invenção é proporcionar uma suspensão líquida aquosa, de microcápsulas de princípio(s) activo(s) (com exclusão da amoxicilina) compreendendo uma película de revestimento formada por uma só camada.

Um outro objectivo da presente invenção é proporcionar uma suspensão líquida aquosa, de microcápsulas de princípio(s) activo(s) (com exclusão da amoxicilina), em que a fracção dissolvida proveniente das microcápsulas é inferior ou igual a 15%, de preferência a 5% em peso da massa total de princípios activos presentes nas microcápsulas.

Um outro objectivo da presente invenção é proporcionar uma suspensão líquida aquosa de microcápsulas de princípio(s) activo(s) (com exclusão da amoxicilina) em que uma parte do (ou dos) princípio(s) activo(s) está na forma de libertação imediata e a outra parte do (ou dos) princípio(s) activo(s) está na forma de libertação modificada (microcápsulas).

Um outro objectivo essencial da presente invenção é proporcionar uma suspensão aquosa de microcápsulas de libertação modificada de princípios activos (com exclusão da amoxicilina) que permite libertar o princípio activo segundo um perfil de libertação que não é alterado pelo tempo de envelhecimento da suspensão.

Um outro objectivo essencial da presente invenção é proporcionar uma suspensão aquosa de microcápsulas feita de partículas de princípio(s) activo(s) (com exclusão da amoxicilina) revestidos individualmente, e que permite a libertação desde (ou destes) último(s) segundo

um perfil prolongado e/ou opcionalmente retardado, tal que o tempo de semilibertação $t_{1/2}$ fique compreendido entre 0,5 e 30 horas.

Um outro objectivo da presente invenção é propor uma forma galénica oral que seja líquida e constituída por um grande número (por exemplo da ordem de vários milhares) de microcápsulas, assegurando esta multiplicidade estatisticamente uma boa reprodutibilidade da cinética de trânsito do PA em todo o tracto gastro-intestinal, de modo que resulta num melhor controlo da biodisponibilidade e consequentemente numa melhor eficácia.

Um objectivo essencial da presente invenção é propor uma forma galénica líquida, oral e formada por uma pluralidade de microcápsulas revestidas evitando a utilização de grandes quantidades de revestimento, sendo a fracção em massa de revestimento comparável com a das formas monolíticas.

Um outro objectivo essencial da presente invenção é proporcionar uma suspensão aquosa de libertação modificada em que o (ou os) princípio(s) activo(s) (com exclusão da amoxicilina) está (estão) na forma de uma pluralidade de partículas revestidas individualmente para formar microcápsulas e que permite a mistura de vários princípios activos, libertados segundo os respectivos tempos de libertação diferentes.

Um outro objectivo essencial da presente invenção é propor a utilização, a título de meio de tratamento de doenças humanas ou veterinárias, de uma suspensão (de preferência aquosa) de microcápsulas constituídas por partículas de princípio(s) activo(s) (com exclusão da amoxicilina) revestidas individualmente de modo a determinar a libertação modificada do (ou dos) princípio(s) activo(s), sem que a armazenagem nesta forma líquida das microcápsulas na suspensão tenha incidência sobre o perfil de libertação modificada.

Um outro objectivo essencial da presente invenção é propor um medicamento à base de uma suspensão de preferência aquosa de microcápsulas constituída por partículas de princípio(s) activo(s) (com exclusão da amoxicilina) revestidas individualmente de forma a determinar a libertação modificada do (ou dos) princípio(s) activo(s), sem que a armazenagem nesta forma líquida das microcápsulas na suspensão tenha incidência sobre o perfil de libertação modificada.

Tendo sido fixados todos os objectivos acima referidos entre outros, os inventores tiveram o mérito de desenvolver um sistema galénico multimicrocapsular na forma de suspensão, de preferência aquosa, de libertação modificada de princípio(s) activo(s) com exclusão da amoxicilina:

- que não altera o perfil de libertação modificada, opcionalmente retardada,

- e que é estável, fácil de preparar, económico e excelente.

Para isso, os inventores propuseram:

- seleccionar uma composição de revestimento completamente específica para as microcápsulas,

- e colocar as microcápsulas em suspensão numa fase líquida (de preferência aquosa) saturada de princípio(s) activo(s) ou saturável com princípio(s) activo(s) por contacto com as microcápsulas, utilizando uma quantidade limitada de solvente (de preferência água), mas contudo suficiente para que a suspensão possa ser engolida facilmente.

Assim, a invenção que satisfaz os objectivos aqui expostos acima, entre outros, relaciona-se com uma suspensão de microcápsulas numa fase líquida aquosa, que permite a libertação modificada de pelo menos um princípio activo (com exclusão da amoxicilina) e destinada a ser administrada por via oral, caracterizada:

■ por compreender uma pluralidade de microcápsulas constituídas cada uma por um núcleo contendo pelo menos um princípio activo (com exclusão da amoxicilina) e por uma película de revestimento:

- aplicada sobre o núcleo,
- que rege a libertação modificada do (ou dos) princípio(s) activo(s),
- e que tem uma composição correspondente a uma das três famílias A, B, C seguintes:

→ Família A

♦ 1A - pelo menos um polímero filmogénio (P1) insolúvel nos líquidos do tracto gastrointestinal, presente numa proporção de 50 a 90, de preferência 50 a 80 em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e constituído por pelo menos um derivado não hidrossolúvel da celulose;

♦ 2A - pelo menos um polímero azotado (P2) presente numa proporção de 2 a 25, de preferência 5 a 15% em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e constituído por pelo menos uma poliacrilamida e/ou uma poli-N-vinilamida e/ou uma poli-N-vinil-lactama;

♦ 3A - pelo menos um plastificante presente numa proporção de 2 a 20, de preferência de 4 a 15% em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e constituído por pelo menos um dos compostos seguintes: ésteres de glicerol, ftalatos,

citratos, sebacatos, ésteres do álcool cetílico, óleo de rícino;

♦ 4A - pelo menos um agente tensoactivo e/ou lubrificante, presente numa proporção de 2 a 20, de preferência de 4 a 15% em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e seleccionado de tensoactivos aniónicos, e/ou tensoactivos não iónicos, e/ou agentes lubrificantes; podendo o referido agente compreender um só ou uma mistura dos referidos produtos;

→ Família B:

♦ 1B - pelo menos um polímero hidrófilo com grupos ionizados a pH neutro, de preferência seleccionado de derivados da celulose;

♦ 2B - pelo menos um composto hidrófobo, diferente de A,

→ Família C:

♦ 1C - pelo menos um polímero filmogénio insolúvel nos líquidos do tracto gastrointestinal,

♦ 2C - pelo menos um polímero hidrossolúvel,

♦ 3C - pelo menos um plastificante,

◆ 4C - e opcionalmente pelo menos um agente tensoactivo/lubrificante de preferência seleccionado do grupo de produtos seguintes:

- tensoactivos aniónicos,
- e/ou tensoactivos não iónicos;

■ e por a fase líquida estar saturada ou se saturar com princípio(s) activo(s) por contacto com as microcápsulas.

No sentido da presente descrição, o termo "microcápsulas de princípio(s) activo(s)" designa microcápsulas cujo núcleo compreende princípio(s) activo(s) e eventualmente pelo menos um excipiente.

Esta suspensão segundo a invenção permite superar os dois principais obstáculos à realização de uma suspensão aquosa de microcápsulas constituídas por micropartículas de princípios activos revestidas individualmente e permitindo a libertação modificada deste(s) último(s), sendo estes dois obstáculos ultrapassados pelo facto de:

a) limitar a fracção de princípios activos libertáveis imediatamente a partir das microcápsulas, com um valor inferior a 15%, e de preferência a 5% em peso da massa total de princípios activos utilizados nas microcápsulas,

b) obter um sistema de libertação modificada suficientemente robusto para evitar qualquer evolução ou alteração do perfil de libertação do (ou dos) princípio(s) activo(s) durante o período de armazenagem da suspensão aquosa.

Por outro lado, esta suspensão permite facilitar a administração oral de medicamentos cujas doses terapêuticas são elevadas e isto especialmente em relação a pessoas idosas e crianças, sendo o ganho em termos de observância e de sucesso do tratamento significativamente elevado.

Além disso, para PA cuja janela de absorção é limitada, é especialmente vantajoso que a forma de libertação modificada seja uma pluralidade de microcápsulas, como indicado no preâmbulo da presente descrição.

Segundo uma forma de realização preferida da invenção, as famílias A, B, C das quais são seleccionados os constituintes da composição de revestimento, são as seguintes:

→ Família A

- ♦ 1A - etilcelulose e/ou acetato de celulose;
- ♦ 2A - poliacrilamida e/ou polivinil-pirrolidona;
- ♦ 3A - óleo de rícino;

◆ 4A - sal alcalino ou alcalino-terroso dos ácidos gordos, sendo preferidos o ácido esteárico e/ou oleico, éster de sorbitano polioxietilenado derivado do óleo de rícino polioxietilenado, estearato, de preferência de cálcio, magnésio, alumínio ou zinco, estearilfumarato, de preferência de sódio, beenato de glicerol; por si sós ou em mistura;

→ Família B:

◆ 1B

- acetato-ftalato de celulose,
- ftalato de hidroxipropil-metilcelulose,
- acetato-succinato de hidroxipropil-metilcelulose;
- copolímero do ácido (met)acrílico e de éster alquílico (metílico) do ácido (met)acrílico (EUDRAGIT® S ou L),
- e as suas misturas,

◆ 2B

- ceras vegetais hidrogenadas (Dynasan® P60, Dynasan® 116)
- triglicéridos (triestearina, tripalmitina, Lubritab®, Cutina HR, ...),
- matérias gordas animais e vegetais (cera de abelhas, cera de carnaúba,...),
- e as suas misturas.

→ Família C:

◆ 1C

- derivados não hidrossolúveis da celulose, sendo particularmente preferidos etilcelulose e/ou acetato de celulose,
- derivados acrílicos,
- poli(acetatos de vinilo),
- e as suas misturas.

◆ 2C

- derivados hidrossolúveis da celulose,
- poliacrilamidas,
- poli-N-vinilamidas,
- poli-N-vinil-lactamas,
- álcoois polivinílicos (APV),
- polioxietilenos (POE),
- polivinilpirrolidonas (PVP) (sendo preferidas estas últimas),
- e as suas misturas;

◆ 3C

- glicerol e os seus ésteres, de preferência do seguinte subgrupo: glicéridos acetilados, monoestearato de glicerol, triacetato de glicerol, tributirato de glicerol,

- ftalatos, de preferência do seguinte subgrupo:
ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo,
- citratos, de preferência do seguinte subgrupo:
citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltri-
etilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo,
- sebacatos, de preferência do seguinte subgrupo:
sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo,
- adipatos,
- azelatos,
- benzoatos,
- óleos vegetais,
- fumaratos, de preferência fumarato de dietilo,
- malatos, de preferência malato de dietilo,
- oxalatos, de preferência oxalato de dietilo,
- succinatos, de preferência succinato de dibutilo,
- butiratos,
- ésteres do álcool cetílico,
- malonatos, de preferência malonato de dietilo,
- óleo de rícino (sendo este particularmente
preferido),
- e as suas misturas;

◆ 4C

- sais alcalinos ou alcalino-terrosos de ácidos
gordos, sendo preferido(s) ácido esteárico e/ou
oleico,
- óleos polioxietilenados de preferência óleo de

- ricino hidrogenado polioxietilenado,
- copolímeros polioxietileno-polioxipropileno,
 - ésteres de sorbitano polioxietilenados,
 - derivados de óleo de ricino polioxietilenados,
 - estearatos, de preferência de cálcio, de magnésio, de alumínio ou de zinco,
 - estearilfumaratos, de preferência de sódio,
 - beenato de glicerol,
 - e as suas misturas.

De preferência, a película de revestimento é constituída por uma só camada, cuja massa representa de 1 a 50% em peso, de preferência de 5 a 40% em peso, da massa total das microcápsulas.

Segundo uma característica preferida da invenção, a fase líquida é aquosa, e mais preferencialmente ainda, é constituída por pelo menos 20% de água, e melhor ainda por pelo menos 50% em peso de água.

Esta suspensão segundo a invenção comporta, com vantagem:

- 30 a 95% em peso, de preferência 60 a 85% em peso de fase líquida (com vantagem água),

- 5 a 70% em peso de preferência 15 a 40% em peso de microcápsulas.

Com vantagem, a quantidade de fase líquida solvente (de preferência água) do ou (dos) princípio(s) activo(s) (com exclusão da amoxicilina) é tal que a proporção do ou (dos) princípio(s) activo(s) dissolvidos e provenientes das microcápsulas seja menor ou igual a 15%, de preferência a 5% em peso em relação à massa total de ou (dos) princípio(s) activo(s) contido(s) nas microcápsulas.

De acordo com uma primeira forma de realização da invenção, a fase líquida está pelo menos em parte, de preferência totalmente, saturada com princípio(s) activo(s) (com exclusão da amoxicilina) a seguir à incorporação das microcápsulas nesta fase líquida. De acordo com esta forma de realização, a saturação em princípio(s) activo(s) é feita por meio do(s) princípio(s) activo(s) contido(s) nas microcápsulas.

De acordo com uma segunda forma de realização da invenção, a fase líquida está pelo menos em parte, de preferência totalmente, saturada de princípio(s) activo(s) (com exclusão da amoxicilina) com a ajuda de princípio(s) activo(s) não encapsulado(s), antes da incorporação das microcápsulas nesta fase líquida. Esta forma de realização é particularmente interessante para a administração de princípio activo (com exclusão de amoxicilina), na medida em que permite associar uma fracção de libertação imediata e uma fracção de libertação modificada. Na prática, isto equivale a saturar a fase líquida com princípio(s) activo(s) antes da introdução das microcápsulas na

suspensão, de forma que o princípio activo contido nas microcápsulas não participa, ou quase não participa, na saturação da fase líquida. A difusão do princípio activo contido nas microcápsulas é por isso suprimida ou quase suprimida.

De acordo com uma característica preferida da invenção permitindo a esta formulação oral líquida ser plenamente eficaz, as microcápsulas têm uma granulometria menor ou igual a 1.000 micrometros, de preferência compreendida entre 200 e 800 micrometros e, mais preferencialmente ainda, entre 200 e 600 micrometros. Por "granulometria", entende-se no sentido da invenção, uma proporção de pelo menos 75% em peso de microcápsulas de diâmetro compreendido entre os limites considerados de tamanho da grelha de peneiração.

Sempre com a preocupação de melhorar a eficácia, a quantidade de revestimento das microcápsulas representa com vantagem de 1 a 50%, de preferência 5 a 40%, do peso das microcápsulas revestidas. Esta característica vantajosa é tanto mais delicada de conseguir quanto as microcápsulas, devido ao seu tamanho pequeno, têm uma grande superfície específica, o que acelera a libertação.

Para controlar a libertação *in vivo in vitro* do (ou dos) princípio(s) activo(s), é preferível, de acordo com a invenção, utilizar uma película de revestimento para as microcápsulas, que depende da família A ou C.

Para mais dados detalhados no plano qualitativo e quantitativo, no que se refere a esta composição de revestimento da família A, faz-se referência à patente europeia EP-B-0709087 cujo teor é dado como integrado por citação na presente descrição.

Uma outra forma de definição da suspensão líquida de acordo com a invenção pode consistir em considerar que um perfil de libertação *in vitro* realizado com a ajuda de um aparelho de tipo II, segundo a Farmacopeia Europeia 3ª edição, em meio tampão fosfato pH 6,8, e a uma temperatura de 37°C, é tal que:

- a proporção PI de princípio(s) activo(s) libertado(s) das microcápsulas durante os primeiros 15 minutos do ensaio de dissolução é tal que:

$$PI \leq 15$$

de preferência $PI \leq 5$,

- a libertação do(s) princípio(s) activo(s) restante(s) nas microcápsulas é efectuada com uma duração tal que o tempo de libertação de 50% em peso de PA ($t_{1/2}$) é definida como se segue (em horas):

$$0,5 \leq t_{1/2} \leq 30$$

de preferência $0,5 \leq t_{1/2} \leq 20$.

Sempre no que se refere as suas propriedades de dissolução *in vitro*, a suspensão segundo a invenção é caracterizada pelo:

- perfil de libertação *in vitro* inicial Pfi, realizado imediatamente depois da colocação em suspensão das microcápsulas na fase solvente (de preferência aquosa), com a ajuda de um aparelho de tipo II, segundo a Farmacopeia Europeia 3ª edição, num meio de tampão fosfato pH 6,8, para um volume de 900 mL, a uma temperatura de 37°C,
- perfil de libertação *in vitro* Pf₁₀, realizado 10 dias após a colocação em suspensão das microcápsulas na fase solvente (de preferência aquosa), com a ajuda de um aparelho de tipo II, segundo a Farmacopeia Europeia 3ª edição, num meio de tampão fosfato pH 6,8, para um volume de 900 mL, a uma temperatura de 37°C.

Os perfis de libertação comparados segundo as recomendações da Agência europeia para Avaliação dos Produtos Medicinais - Unidade de avaliação dos medicamentos humanos - "The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) - Human Medicines Evaluation Unit-/Committee for proprietary medicinal products (CPMP)- London, 29 july 1999 CPMP1GâVQWP1604/96: note for guidance on quality of modified release products: A: oral dosage

forms 8: transdermal dosage forms - section I (quality)- Annex 3: Similarity factor f_2 " conduzem a um valor dos factores de similaridade $f_2 > 50$ e podem por isso ser declarados similares.

Estas características vantajosas da suspensão de acordo com a invenção permitem administrar oralmente, de forma fácil, doses elevadas de princípio(s) activo(s) sem prejudicar o modo de libertação modificada e opcionalmente retardada do princípio activo.

De acordo com uma outra das suas características físico-químicas vantajosas, o pH da suspensão líquida de acordo com a invenção pode ser indiferentemente ácido ou neutro.

Pode ser interessante adicionar à suspensão pelo menos um agente modificador da reologia. Pode ser em especial um ou mais agentes "viscosificantes" seleccionados dos vulgarmente utilizados na indústria farmacêutica e especialmente os descritos em "Handbook of pharmaceutical excipients", 3rd Edition, Am. Pharmaceutical Association, Arthur H KIBBE, 2000, ISBN 0917330-96-X. Europe. 0-85369-381-1". A título de exemplos, pode citar-se:

- derivados hidrossolúveis da celulose (hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, carboximetil celulose, hidroxipropilmetil celulose...);
- polietileno glicol;

- alginatos e os seus derivados;
- carrageninas;
- agar-agar;
- gelatina;
- maltodextrinas;
- polidextrose;
- gomas de guar, alfarroba, acácia, xantana, gelana,...
- álcool polivinílico;
- povidona;
- pectinas;
- gel de sílica;
- amidos nativos, modificados e os seus derivados;
- dextranos.
- etc...

Pode ser igualmente avisado introduzir na suspensão pelo menos um agente modificador da solubilidade do princípio activo na fase líquida solvente (de preferência aquosa), como por exemplo sais, açúcares, glicerol,.... De facto, no caso dos princípios activos muito solúveis, estes solutos podem limitar a saída do princípio activo das microcápsulas por abaixamento da concentração à saturação do princípio activo em fase aquosa.

Para conferir à suspensão todas as qualidades de uma forma galénica oral, fácil de engolir, estável e apetecível, é vantajoso que compreenda pelo menos um outro aditivo seleccionado do grupo que compreende: tensoacti-

vos, corantes, agentes dispersantes, conservantes, agentes aromatizantes, aromas, edulcorantes, anti-oxidantes e as suas misturas.

A título de exemplos destes aditivos, pode citar-se os que são correntemente utilizados na indústria farmacêutica e especialmente os descritos em *"Handbook of pharmaceutical excipients - 3rd Edition, Am. Pharmaceutical Association, Arthur H KIBBE, 2000, ISBN 0917330-96-X Europe. 0-85369-381-1"* ou tratando-se de emulsionantes, os descritos na página 5, linha 14 a 29 do EP-A-0273890, ou então ainda tratando-se de espessantes, os indicados na página 5 linhas 19 e 20 do EP-A-0601508.

Os princípios activos utilizados para a preparação das suspensões de libertação controlada de acordo com a invenção podem ser seleccionados de pelo menos um dos grandes grupos de substâncias activas seguintes:

antiulcerosos, antidiabéticos, anticoagulantes, anti-trombóticos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, vasodilatadores, anti-anginosos, anti-hipertensores, vasoprotectores, promotores de fecundidade, indutores e inibidores do trabalho uterino, contraceptivos, antibióticos, antifúngicos, antivirais, anticancerígenos, anti-inflamatórios, analgésicos, anti-epilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psicoestimulantes, anti-enzimas, antidepressivos, antitússicos, anti-histamínicos ou anti-alérgicos.

Sem que isso seja limitativo, a invenção aplica-se mais especificamente aos princípios activos farmacêuticos que devem ser administrados oralmente, em doses elevadas, por exemplo de 500 a 1000 miligramas ou mais e às suspensões pediátricas.

De preferência, o ou o princípio(s) activo(s) é (são) seleccionado(s) dos compostos seguintes: pentoxifilina, prazosina, aciclovir, nifedipina, diltiazem, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, indometacina, diclofenaco, fentiazaco, valerato de estradiol, metoprolol, sulpiride, captopril, cimetidina, zidovudina, nicardipina, terfenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, famciclovir, espironolactona, 5-asa, quinidina, perindopril, morfina, pentazocina, metformina, paracetamol, omeprazole, metoclopramida, atenolol, salbutamol morfina, verapamil, eritromicina, cafeína, furosemda, cefalosporinas, montelucaste, valaciclovir, sais do ácido ascórbico, diazepam, teofilina, ciprofloxacina, vancomicina, aminoglicosidos, penicilinas (com excepção da amoxicilina) e as suas misturas.

Segundo um outro dos seus aspectos, a presente invenção relaciona-se com um medicamento caracterizado por compreender a suspensão de microcápsulas de princípio(s) activo(s) de libertação modificada, tal como aqui definida acima.

Mais concretamente, a invenção visa igualmente um medicamento, ou mais exactamente uma embalagem galénica, caracterizada por compreender um estojo ("kit") de preparação da suspensão tal como aqui definida acima, estojo ("kit") esse contendo:

- microcápsulas em forma substancialmente seca contendo o (ou os) princípio(s) activo(s) para permitir a saturação da fase líquida com princípio(s) activo(s), uma vez efectuada a colocação em presença das duas fases sólida e líquida;
- e/ou uma mistura de microcápsulas em forma substancialmente seca compreendendo a dose em princípio(s) activo(s) exactamente necessária para a libertação modificada bem como uma quantidade necessária e suficiente de princípio(s) activo(s) não revestido de libertação imediata, para permitir a saturação da fase líquida em princípio(s) activo(s), uma vez realizada a colocação em presença da dose de saturação de princípio(s) activo(s) e da fase líquida;
- e a fase líquida e/ou pelo menos uma parte dos ingredientes úteis para a sua preparação e/ou o protocolo de preparação da suspensão.

Este tipo de apresentação do medicamento de acordo com a invenção, permite aos doentes preparar

facilmente a suspensão de libertação modificada, numa forma estável, em particular em termos de libertação modificada, e isto durante pelo menos vários dias. O doente tem assim a garantia de dispor de um medicamento facilmente administrável por via oral, e perfeitamente eficaz no plano terapêutico.

No que se refere à preparação as microcápsulas que constituem a fase sólida da suspensão de acordo com a invenção, isso remete para técnicas de microencapsulação acessíveis ao especialista na matéria, de que as principais estão resumidas no artigo de C. DUVERNEY e J. P. BENOIT em "L'actualité chimique", de Dezembro de 1986. Mais precisamente, a técnica considerada é a microencapsulação por revestimento com película, que conduz a sistemas de "reservatório" individualizados em oposição aos sistemas matriciais.

Para mais pormenores, remete-se para a patente EP-B-0953359 aqui mencionada anteriormente.

Para a realização do núcleo à base de princípio(s) activo(s) (com exclusão da amoxicilina) das microcápsulas de acordo com a invenção, é vantajoso utilizar como matérias primas partículas de princípio(s) activo(s) de granulometria desejada. Estas últimas podem ser cristais de princípio(s) activo(s) puros e/ou que sofreram um pré-tratamento por uma das técnicas convencio-

nais na matéria, como por exemplo a granulação, em presença de uma pequena quantidade de pelo menos um agente aglutinante clássico e/ou de um agente modificador das características de solubilidade intrínseca do PA.

A invenção será melhor compreendida no que se refere à sua composição, às suas propriedades e à sua obtenção, por leitura dos exemplos a seguir, apresentados unicamente a título ilustrativo e permitindo fazer realçar as variantes de realização e as vantagens da invenção.

Descrição das figuras:

A figura 1 mostra os perfis de dissolução inicial e após 10 dias de conservação da suspensão de acordo com o exemplo 1, em % de dissolução (D) em função do tempo (t) em horas.

A figura 2 mostra os perfis de dissolução inicial e após 19 dias de conservação da suspensão de acordo com o exemplo 2, em % de dissolução (D) em função do tempo (t) em horas.

A figura 3 mostra os perfis de dissolução inicial e após 12 dias de conservação da suspensão de acordo com o exemplo 3, em % de dissolução (D) em função do tempo (t) em horas. Esta suspensão associa 29% de metformina livre e 71% de metformina encapsulada.

Exemplo 1*Preparação de microcápsulas de aciclovir:*

1000 g de aciclovir e 30 g de povidona[®] são misturados a seco durante 5 minutos. A mistura é granulada com água. Os grânulos são secos a 40°C em estufa ventilada e depois calibrados num peneiro de 500 µm. Selecciona-se a fracção de 200-500 µm.

700 g de grânulos obtidos anteriormente são revestidos com 27,3 g de etilcelulose, 3,7 g de óleo de rícino, 3,7 g de estearato de magnésio e 2,9 g de povidona[®] dissolvidos numa mistura de acetona/isopropanol 60/40 m/m, num aparelho de leito de ar fluidizado Glatt GPC-G1. Temperatura do produto: 40°C.

Preparação da suspensão:

0,58 g de microcápsulas obtidas acima são colocadas em 37 mL de tampão fosfato pH 6,8.

Ensaio:

A suspensão obtida acima é conservada durante 10 dias à temperatura ambiente. No final de 10 dias, a suspensão é analisada quanto à dissolução. Aparelho de tipo II de acordo com a Farmacopeia Europeia 3^a edição, meio tampão fosfato pH 6,8, volume 900 mL, temperatura 37°C, agitação com pás a 100 rotações/min, detecção no UV a 252 nm.

O resultado está representado na figura 1 em anexo.

Verifica-se que os perfis são idênticos: factor de similaridade f_2 superior a 50. As microcápsulas permanecem com bom desempenho em suspensão aquosa.

Exemplo 2

Preparação de microcápsulas de espironolactona:

Etapa 1: Granulado

45 g de espironolactona, 25 g de PEG 40-óleo de rícino hidrogenado e 30 g de Povidona são previamente solubilizados numa mistura de água/acetona/isopropanol (5/57/38 m/m). Esta solução é em seguida pulverizada sobre 800 g de esferas de celulose (de diâmetro compreendido entre 300 e 500 μm) num aparelho de leito de ar fluidizado Glatt GPC-G1.

Etapa 2: Revestimento

50 g de grânulos obtidos anteriormente são revestidos com 1,44 g de etilcelulose, 0,16 g de óleo de rícino, 0,64 g de poloxâmero 188 e 0,96 g de povidona dissolvidos numa mistura de acetona/isopropanol (60/40 m/m), num aparelho de leito de ar fluidizado miniGlatt.

Preparação da suspensão:

0,07 g de microcápsulas obtidas acima são colocadas em 0,165 mL de tampão fosfato pH 6,8.

Ensaio:

A suspensão acima referida é conservada durante 19 dias à temperatura ambiente. No final de 19 dias, a suspensão é analisada quanto à dissolução. Aparelho de tipo II de acordo com a Farmacopeia Europeia 3ª edição, meio tampão fosfato pH 6,8, volume 900 mL, temperatura 37°C, agitação com pás a 100 rotações/min, detecção no UV a 240 nm.

O resultado está representado na figura 2 em anexo.

Verifica-se que os perfis são idênticos: factor de similaridade f_2 superior a 50. As microcápsulas permanecem com bom desempenho em suspensão aquosa.

Exemplo 3*Preparação de microcápsulas de metformina:*

740 g de cristais de metformina (fracção de 200-500 μ m) são revestidos com 192,4 g de etilcelulose, 26 g

de óleo de rícino, 26 g de estearato de magnésio e 20,8 g de povidona[®] dissolvidos numa mistura de acetona/isopropanol 60/40 m/m, num aparelho de leito de ar fluidizado Glatt GPC-G1. Temperatura do produto: 40°C.

Preparação da suspensão (29% de forma livre e 71% de forma encapsulada):

50 g de microcápsulas obtidas acima são misturadas a seco com 15 g de cristais de metformina e 0,7 g de goma xantana num frasco de vidro de 100 mL. Adiciona-se em seguida 34,3 g de água purificada à mistura em pó. Após agitação manual, obtém-se uma suspensão que sedimenta muito lentamente. O título de metformina total na suspensão é de 0,52 g/mL.

Ensaio de estabilidade:

A suspensão obtida acima é conservada durante 12 dias à temperatura ambiente. No final de 12 dias, a suspensão é analisada quanto à dissolução. Aparelho de tipo II de acordo com a Farmacopeia Europeia 3^a edição, meio tampão fosfato pH 6,8, volume 900 mL, temperatura 37°C, agitação com pás a 100 rotações/min, detecção no UV a 232 nm.

O resultado está representado na figura 3 em anexo.

Verifica-se que os perfis são idênticos: factor de similaridade f_2 superior a 50. As microcápsulas permanecem com bom desempenho em suspensão aquosa.

Ensaio de homogeneidade:

A suspensão acima referida é agitada manualmente e depois com a ajuda de uma seringa graduada, retira-se 6 amostras de 5 mL. O teor de metformina de cada amostra retirada é determinado por HPLC e está descrito a seguir:

Nº da amostra colhida	Teor em metformina para 5 mL de suspensão (em g)
1	2,58
2	2,60
3	2,62
4	2,59
5	2,60
6	2,63

Constata-se que as amostras colhidas são muito homogêneas e que a dosagem corresponde ao valor esperado de 2,60 g por 5 mL.

Esta formulação pode por isso ser administrada sem risco de sobre- ou sub-dosagem.

Lisboa, 1 de Abril de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Suspensão de microcápsulas numa fase líquida aquosa, que permite a libertação modificada de pelo menos um princípio activo com exclusão da amoxicilina e destinada a ser administrada por via oral, caracterizada:

■ por compreender uma pluralidade de microcápsulas constituídas cada uma por um núcleo contendo pelo menos um princípio activo (com exclusão da amoxicilina) e por uma película de revestimento:

- aplicada sobre o núcleo,
- que rege a libertação modificada do (ou dos) princípio(s) activo(s),
- e que tem uma composição correspondente a uma das três famílias A, B, C seguintes:

→ Família A

♦ 1A - pelo menos um polímero filmogénio (P1) insolúvel nos líquidos do tracto gastrointestinal, presente numa proporção de 50 a 90, de preferência 50 a 80 em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e constituído por pelo menos um derivado não hidrossolúvel da celulose;

♦ 2A - pelo menos um polímero azotado (P2) presente numa proporção de 2 a 25, de preferência 5 a 15% em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e constituído por pelo menos uma poliacrilamida e/ou uma poli-N-vinilamida e/ou uma poli-N-vinil-lactama;

♦ 3A - pelo menos um plastificante presente numa proporção de 2 a 20, de preferência de 4 a 15% em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e constituído por pelo menos um dos compostos seguintes: ésteres de glicerol, ftalatos, citratos, sebacatos, ésteres do álcool cetílico, óleo de rícino;

♦ 4A - pelo menos um agente tensoactivo e/ou lubrificante, presente numa proporção de 2 a 20, de preferência de 4 a 15% em peso seco em relação à massa total da composição de revestimento e seleccionado de tensoactivos aniónicos, e/ou tensoactivos não iónicos, e/ou agentes lubrificantes; podendo o referido agente compreender um só ou uma mistura dos referidos produtos;

→ Família B:

♦ 1B - pelo menos um polímero hidrófilo com grupos ionizados a pH neutro, de preferência seleccionado de derivados da celulose;

♦ 2B - pelo menos um composto hidrófobo, diferente de A,

→ Família C:

♦ 1C - pelo menos um polímero filmogénio insolúvel nos líquidos do tracto gastrointestinal,

♦ 2C - pelo menos um polímero hidrossolúvel,

♦ 3C - pelo menos um plastificante,

♦ 4C - e opcionalmente pelo menos um agente tensoactivo/lubrificante de preferência seleccionado do grupo de produtos seguintes:

- tensoactivos aniónicos,

- e/ou tensoactivos não iónicos;

■ por compreender:

- 30 a 95% em peso, de preferência 60 a 85% em peso de fase líquida (com vantagem água)

- 5 a 70% em peso, de preferência 15 a 405 em peso de microcápsulas;

■ por a quantidade de fase líquida solvente (de preferência água do (ou dos) princípio(s) activo(s) dissolvidos e provenientes das microcápsulas ser inferior ou igual a

15%, de preferência a 5% em peso em relação à massa total de princípio(s) activo(s) contido(s) nas microcápsulas;

■ e por a fase líquida estar saturada ou se saturar com princípio(s) activo(s) por contacto com as microcápsulas.

2. Suspensão de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por as famílias A, B, C das quais são seleccionados os constituintes da composição de revestimento, são as seguintes:

→ Família A

- ◆ 1A - etilcelulose e/ou acetato de celulose;
- ◆ 2A - poliacrilamida e/ou polivinil-pirrolidona;
- ◆ 3A - óleo de rícino;
- ◆ 4A - sal alcalino ou alcalino-terroso dos ácidos gordos, sendo preferidos o ácido esteárico e/ou oleico, éster de sorbitano polioxietilenado derivado do óleo de rícino polioxietilenado, estearato, de preferência de cálcio, magnésio, alumínio ou zinco, estearilfumarato, de preferência de sódio, beenato de glicerol; por si sós ou em mistura;

→ Família B:

- ◆ 1B

- acetato-ftalato de celulose,
- ftalato de hidroxipropil-metilcelulose,

- acetato-succinato de hidroxipropil-metilcelulose;
- copolímero do ácido (met)acrílico e de éster alquílico (metílico) do ácido (met)acrílico (EUDRA-GIT® S ou L),
- e as suas misturas,

◆ 2B

- ceras vegetais hidrogenadas (Dynasan® P60, Dynasan® 116)
- triglicéridos (triestearina, tripalmitina, Lubritab®, Cutina HR, ...),
- matérias gordas animais e vegetais (cera de abelhas, cera de carnaúba,...),
- e as suas misturas.

→ Família C:

◆ 1C

- derivados não hidrossolúveis da celulose, sendo particularmente preferidos etilcelulose e/ou acetato de celulose,
- derivados acrílicos,
- poli(acetatos de vinilo),
- e as suas misturas;

◆ 2C

- derivados hidrossolúveis da celulose,

- poliacrilamidas,
- poli-N-vinilamidas,
- poli-N-vinil-lactamas,
- álcoois polivinílicos (APV),
- polioxietilenos (POE),
- polivinilpirrolidonas (PVP) (sendo preferidas estas últimas),
- e as suas misturas;

◆ 3C

- glicerol e os seus ésteres, de preferência do seguinte subgrupo: glicéridos acetilados, monoestearato de glicerol, triacetato de glicerol, tributirato de glicerol,
- ftalatos, de preferência do seguinte subgrupo: ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo,
- citratos, de preferência do seguinte subgrupo: citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltri-
etilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo,
- sebacatos, de preferência do seguinte subgrupo: sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo,
- adipatos,
- azelatos,
- benzoatos,
- óleos vegetais,
- fumaratos, de preferência fumarato de dietilo,
- malatos, de preferência malato de dietilo,

- oxalatos, de preferência oxalato de dietilo,
- succinatos, de preferência succinato de dibutilo,
- butiratos,
- ésteres do álcool cetílico,
- malonatos, de preferência malonato de dietilo,
- óleo de rícino (sendo este particularmente preferido),
- e as suas misturas;

◆ 4C

- sais alcalinos ou alcalino-terrosos de ácidos gordos, sendo preferido(s) ácido esteárico e/ou oleico,
- óleos polioxietilenados de preferência óleo de rícino hidrogenado polioxietilenado,
- copolímeros polioxietileno-polioxipropileno,
- ésteres de sorbitano polioxietilenados,
- derivados de óleo de rícino polioxietilenados,
- estearatos, de preferência de cálcio, de magnésio, de alumínio ou de zinco,
- estearilfumaratos, de preferência de sódio,
- beenato de glicerol,
- e as suas misturas.

3. Suspensão de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por a película de revestimento ser constituída por uma só camada.

4. Suspensão de acordo com a reivindicação 1,

caracterizada por a fase líquida estar pelo menos em parte, de preferência totalmente, saturada com princípio(s) activo(s) após a incorporação das microcápsulas nesta fase líquida.

5. Suspensão de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por a saturação em princípio(s) activo(s) ser obtida por meio do (ou dos) princípio(s) activo(s) contido(s) nas microcápsulas.

6. Suspensão de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a fase líquida estar pelo menos em parte, de preferência totalmente, saturada com princípio(s) activo(s) por meio de princípio(s) activo(s) não encapsulado(s), antes da incorporação das microcápsulas nesta fase líquida.

7. Suspensão de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizada por as microcápsulas terem uma granulometria inferior ou igual a 1000 micrometros, de preferência compreendida entre 200 e 800 micrometros, e, mais preferencialmente ainda, entre 200 e 600 micrometros.

8. Suspensão de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizada por a película de revestimento representar de 1 a 50% em peso, de preferência de 5 a 40% em peso, da massa total das microcápsulas revestidas.

9. Suspensão de acordo a reivindicação 8, caracterizada por um perfil de libertação *in vitro* obtido num aparelho de tipo II, segundo a Farmacopeia Europeia 3^a edição, em meio tampão fosfato pH 6,8 e a uma temperatura de 37°C, tal que:

- a proporção PI de princípio(s) activo(s) libertado(s) das microcápsulas durante os primeiros 15 minutos do ensaio de dissolução é tal que:

$$PI \leq 15$$

de preferência $PI \leq 5$,

- a libertação do(s) princípio(s) activo(s) restante(s) é efectuada com uma duração tal que o tempo de libertação de 50% em peso de PA ($t_{1/2}$) é definida como se segue (em horas):

$$0,5 \leq t_{1/2} \leq 30$$

de preferência $0,5 \leq t_{1/2} \leq 20$.

10. Suspensão de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizada por:

- o perfil de libertação *in vitro* inicial Pfi, obtido imediatamente depois da colocação em suspensão das

microcápsulas na fase solvente (de preferência aquosa), com a ajuda de um aparelho de tipo II, segundo a Farmacopeia Europeia 3ª edição, num meio de tampão fosfato pH 6,8, para um volume de 900 mL, a uma temperatura de 37°C,

- o perfil de libertação *in vitro* Pf_{10} , obtido 10 dias após a colocação em suspensão das microcápsulas na fase solvente (de preferência aquosa), com a ajuda de um aparelho de tipo II, segundo a Farmacopeia Europeia 3ª edição, num meio de tampão fosfato pH 6,8, para um volume de 900 mL, a uma temperatura de 37°C,

são semelhantes.

11. Suspensão de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizada por o seu pH ser indiferentemente ácido ou neutro.

12. Suspensão de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, caracterizada por compreender pelo menos um agente modificador da reologia.

13. Suspensão de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 12, caracterizada por compreender pelo menos um agente modificador da solubilidade do (ou dos) princípio(s) activo(s) na fase líquida solvente (de preferência aquosa).

14. Suspensão de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 13, caracterizada por compreender pelo menos um aditivo seleccionado do grupo que consiste em:

tensoactivos, corantes, agentes dispersantes, conservantes, aromatizantes, aromas, edulcorantes, anti-oxidantes e as suas misturas.

15. Suspensão de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 14, caracterizada por o (ou os) princípio(s) activo(s) pertencer(em) a pelo menos uma das famílias de substâncias activas seguintes:

anti-ulcerosos, antidiabéticos, anticoagulantes, antitrombóticos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, vasodilatadores, anti-anginosos, anti-hipertensores, vasoprotectores, promotores de fecundidade, indutores e inibidores do trabalho uterino, contraceptivos, antibióticos, antifúngicos, antivirais, anticancerígenos, anti-inflamatórios, analgésicos, anti-epilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psicoestimulantes, anti-enxaquecas, antidepressivos, antitússicos, anti-histamínicos ou anti-alérgicos.

16. Suspensão de acordo com a reivindicação a 15, caracterizada por o princípio activo ser seleccionado dos seguintes compostos:

pentoxifilina, prazosina, aciclovir, nifedipina, diltiazem, naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, indometacina, diclofenaco, fentiazaco, valerato de estradiol, metoprolol, sulpiride, captopril, cimetidina, zidovudina, nicardipina, terfenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, famciclovir, espironolactona, 5-asa, quinidina, perindopril, morfina, pentazocina, metformina, paracetamol, omeprazole, metoclopramida, atenolol, salbutamol morfina, verapamil, eritromicina, cafeína, furosemida, cefalosporinas, montelucaste, valaciclovir, sais do ácido ascórbico, diazepam, teofilina, ciprofloxacina, vancomicina, aminoglicosidos, penicilinas (com excepção da amoxicilina) e as suas misturas.

17. Medicamento caracterizado por compreender suspensão selon de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 16.

18. Medicamento caracterizado por compreender um estojo ("estojo ("kit")") para a preparação da suspensão de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 16, contendo o referido estojo ("estojo ("kit")"):

- microcápsulas em forma substancialmente seca contendo o (ou os) princípio(s) activo(s) para permitir

a saturação da fase líquida com princípio(s) activo(s), uma vez efectuada a colocação em presença das duas fases sólida e líquida;

- e/ou uma mistura de microcápsulas em forma substancialmente seca compreendendo a dose em princípio(s) activo(s) exactamente necessária para a libertação modificada bem como uma quantidade necessária e suficiente de princípio(s) activo(s) não revestido de libertação imediata, para permitir a saturação da fase líquida em princípio(s) activo(s), uma vez realizada a colocação em presença da dose de saturação de princípio(s) activo(s) e da fase líquida;
- e a fase líquida e/ou pelo menos uma parte dos ingredientes úteis para a sua preparação e/ou o protocolo de preparação da suspensão.

Lisboa, 1 de Abril de 2009