



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 710103 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

A61K009/48 A A61K047/14 B
A61K047/26 B A61K047/44 B

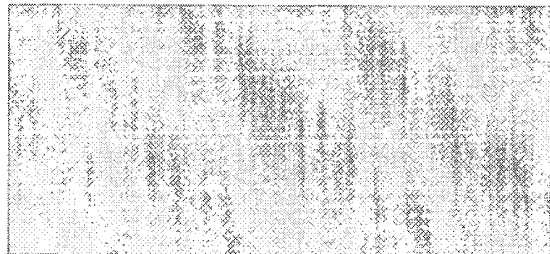
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1994.07.08</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL CH</p>
<p>(30) <i>Prioridade:</i> 1993.07.08 DE 4322826</p>	
<p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1996.05.08</p>	<p>(72) <i>Inventor(es):</i> ULRICH POSANSKI DE</p>
<p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.06.15</p>	<p>(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT</p>

(54) *Epígrafe:* COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA INGREDIENTES ACTIVOS DIFICILMENTE SOLÚVEIS

(57) *Resumo:*

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA INGREDIENTES ACTIVOS
DIFICILMENTE SOLÚVEIS



DESCRIÇÃO**"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA INGREDIENTES
ACTIVOS DIFICILMENTE SOLÚVEIS"**

O presente invento diz respeito a composições farmacêuticas para ingredientes activos dificilmente solúveis, bem como a processos para a preparação das mesmas.

A administração de um ingrediente activo farmacêutico por intermédio de formas de administração oral tais como comprimidos, cápsulas ou drageias apresenta em geral vantagens relativamente a outras formas de administração, por exemplo parentéricas. De um ponto de vista meramente subjectivo, as doenças que têm de ser tratadas mediante injeções são consideradas mais graves do que as doenças em que a administração de comprimidos, cápsulas ou drageias é quase imperceptível. Particularmente vantajosa é a adequação de tais formas de administração à administração por parte do próprio paciente, enquanto que a administração de formas de administração parentéricas requer, salvo raras excepções, a intervenção do médico ou de pessoal auxiliar médico incumbido de tal.

Após a administração e digestão de uma forma de administração oral, o líquido do tracto gastro-intestinal, por exemplo os sucos do estômago ou do intestino, actuam sobre o ingrediente activo. Muitos dos ingredientes activos administráveis por via oral exibem propriedades lipófilas, pelo que se solubilizam mal no meio aquoso do tracto gastro-intestinal. Em consequência, verifica-se uma redução da quantidade de ingrediente activo que pode ser absorvida, pelo que a

biodisponibilidade do mesmo diminui. Este fenómeno requer em geral um aumento da dosagem do ingrediente activo a aplicar. Os resultados são uma maior variabilidade biológica e indesejáveis oscilações da eficácia.

Foram descritos agentes promotores da solubilização de ingredientes activos dificilmente solúveis, por exemplo cossolventes hidrófilos, tais como etanol, propilenoglicol ou polietilenoglicóis líquidos, ou agentes promotores da solubilização lipófilos, tais como lecitina, ésteres poliglicólicos de ácidos gordos ou ésteres poliglicólicos de ácidos gordos e glicerina, cuja função é aumentar a solubilidade de ingredientes activos dificilmente solúveis. A utilização de tais agentes promotores da solubilização revela-se problemática em virtude da menor tolerabilidade e estabilidade deficiente da forma de administração que os contém, por exemplo efeitos de desintegração da mistura.

Foi por este motivo que, na publicação do pedido de patente alemão 40 05 190 foi proposta a utilização de ésteres parciais de glicerina e ácidos gordos ou de ésteres parciais de propilenoglicol. Estes agentes auxiliares (co-agentes tensioactivos) apresentam a desvantagem de somente poderem ser obtidos no estreito intervalo de HLB (*hydrophilic lipophilic balance*) entre 2 e 3, o que apenas permite uma variação limitada das proporções quantitativas dos componentes da composição de suporte para efeito da adaptação às diferentes solubilidades dos ingredientes activos a solubilizar.

Ao presente invento subjaz a tarefa de, através da selecção de agentes auxiliares particularmente adequados, melhorar ou aumentar a solubilidade, a capacidade de reabsorção e, conseqüentemente, também a biodisponibilidade de ingredientes activos administráveis por via oral.

Esta tarefa é desempenhada pelo presente invento, o qual diz

respeito a uma composição farmacêutica particularmente vantajosa para a melhor solubilização de um ingrediente activo dificilmente solúvel em água na composição de suporte. A composição de suporte de acordo com o presente invento é constituída pelos seguintes componentes:

- a) cerca de 10 a 50%, referidos à composição de suporte, de um co-agente tensioactivo, essencialmente puro ou sob a forma de mistura, cujo equilíbrio hidrófilo-lipófilo seja inferior a 10 (valor HLB segundo Griffin), seleccionado do grupo constituído por éster de ácido gordo e poliglicerina e éster de ácido gordo e sorbitano;
- b) cerca de 5 a 40%, referidos à composição de suporte, de um óleo farmacêuticamente aceitável, essencialmente puro ou sob a forma de mistura, contendo um triglicérido enquanto componente essencialmente lipófila; e
- c) cerca de 10 a 50%, referidos à composição de suporte, de um agente tensioactivo não iónico, essencialmente puro ou sob a forma de mistura, cujo valor HLB seja superior a 10; e, facultativamente, outros agentes auxiliares farmacêuticamente aceitáveis.

Constitui também objecto do presente invento o processo para a preparação de uma composição farmacêutica contendo um ingrediente activo dificilmente solúvel em água numa composição de suporte constituída pelos componentes acima mencionados. Esta composição farmacêutica é adequada como excipiente em formas unitárias de dosagem, por exemplo em cápsulas de amido, gelatina dura ou gelatina mole.

Os conceitos utilizados em seguida e adiante têm as seguintes definições no âmbito da descrição do presente invento:

O conceito de “composição farmacêutica” designa a mistura de uma solução de ingrediente activo farmacêutico dificilmente solúvel em água numa composição de suporte constituída pelos componentes atrás referidos, a qual se deixa processar de modo a dar origem a formas de administração orais, de preferência cápsulas de amido, gelatina dura ou gelatina mole.

O conceito de “solubilizado” ou de “solubilização de um ingrediente activo ou de uma mistura de ingredientes activos dificilmente solúvel em água” designa um processo de dispersão mediado por um agente promotor da solubilização adequado que aumenta a capacidade de dispersão do ingrediente activo num grau tal que uma dose terapêuticamente activa seja totalmente solubilizada ou, pelo menos, tornada biodisponível através de um processo de solubilização parcial. O conceito de “capacidade de dispersão” designa uma medida da formação de microemulsões, soluções moleculares verdadeiras dos ingredientes activos e dos agentes auxiliares em água, bem como de soluções coloidais, por exemplo soluções de colóides de associação ou de colóides moleculares, as quais são transparentes ou opalescentes e, facultativamente após filtração, em particular através de filtros estéreis com poros de cerca de 5 a 10 μm de diâmetro, não exibem nenhuma partícula sólida, ou, por exemplo, soluções ou colóides esferoidais que apenas são dissociáveis numa ultracentrifugadora. A capacidade de dispersão pode ser dada, por exemplo, em mg ou mmol por litro de água.

Um ingrediente activo ou uma mistura de ingredientes activos farmacêuticos dificilmente solúveis em água possuem uma solubilidade em água inferior a 500 mg / 1000 ml, de preferência inferior a 200 mg/ml.

Ingredientes activos dificilmente solúveis particularmente adequados são os agentes imunossuppressores com estrutura de macróido, por

exemplo ciclosporina A, ciclosporina G, rapamicina, tacrolimus, desoxispergualina, micofenolato-mofetilo, gusperimus; antiflogísticos não esteróides, por exemplo ácido acetilsalicílico, ibuprofeno ou (S)-ibuprofeno, indometacina, diclofenac, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, naproxeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, felbinac, sulindac, etodolac, oxifenbutazona, fenilbutazona, nabumetona; derivados de di-hidropiridina com acção cardiovascular, por exemplo nifedipina, nitrendipina, nimodipina, nisoldipina, isradipina, felodipina, amlodipina, nilvadipina, lacidipina, benidipina, masnidipina, furnidipina, niguldipina; agentes neuroterapêuticos, por exemplo ácido α -lipónico, peptídeo de muramilo, nomeadamente dipeptídeo ou tripeptídeo de muramilo, romurtid; vitaminas lipossolúveis, por exemplo as vitaminas A, D, E ou F; alcalóides, tais como, por exemplo, vincopectina, vincristina, vinblastina, reserpina, codeína, alcalóides de cravagem-do-centeio, tais como bromocriptina, di-hidroergotamina, di-hidroergocristina; agentes anti-tumorais, por exemplo clorambucil, etoposida, teniposida, idoxifeno, talimustina, teloxantrona, tirapazamina, carzelesina, dextriguldipina, intoplicina, idarubicina, miltefosina, trofosfamida, teloxantrona, melfalano, lomustina, 4,5-bis(4'-fluoranilino)-ftalimida, 4,5-dianilinoftalimida; imunomoduladores, por exemplo timoctonano, acetato de prezatídeo-cobre; agentes anti-infecciosos, por exemplo eritromicina, daunorubicina, gramicidina, doxorubicina, anfotericina B, gentamicina, leucomicina, estreptomicina, ganefromicina, rifamexilo, ramoplanina, espiramicina; agentes antimicóticos, por exemplo fluconazole, cetoconazole, itraconazole; antagonistas dos receptores de H₂, por exemplo famotidina, cimetidina, ranitidina, roxatidina, nizatidina, omeprazol; inibidores de proteinoquinase, por exemplo N-[4-metil-3-(4-piridin-3-ilpirimidin-2-ilamino)-fenil]benzamida, N-benzoil-estaurosporia; inibidores da protease HIV-1, por exemplo BOC-Fe^cFe-Val-Fe-morfolina ou o seu derivado O-[2-(2-metoxietoxi)-acetoxi]; antagonistas de leucotrieno, por exemplo N-[4-(5-ciclopentiloxicarbonilamino-1-metilindol-3-ilmetil)-3-metoxibenzoil]-2-viniloxi-

benzenossulfonamida.

São particularmente preferidos: ciclosporinas, rapamicina, tacrolimus, desoxiespergualina, micofenolato-mofetilo, nifedipina, nimodipina, etoposida, ibuprofeno e ácido α -lipónico.

Em vez de sob a forma de ácido livre ou sob a forma básica o ingrediente activo pode ser utilizado na composição sob a forma de um seu sal farmacologicamente aceitável, por exemplo sob a forma de hidrobrometo, hidrocloreto, mesilato, acetato, succinato, lactato, tartrato, fumarato, sulfato, maleato, etc.

A concentração do ingrediente activo ou da combinação de ingredientes activos é determinada por meio da dose a ser aplicada. O seu valor pode estar compreendido entre 1 e 30%, em peso, de preferência entre 5 e 20%, em peso, em particular entre 5 e 12%, em peso, sendo as percentagens referidas ao peso da composição de suporte.

A composição de suporte para um dos ingredientes activos mencionados ou uma das combinações de ingredientes activos mencionadas é definida do seguinte modo:

O requisito "essencialmente puro" designa, referido a um componente contido na composição de suporte, um grau de pureza deste componente, antes da sua mistura com os outros componentes da composição de suporte, superior a 90%, de preferência superior a 95%. De preferência, um componente definido como "essencialmente puro" exhibe uma estrutura e uma composição unitariamente definidas.

Os componentes presentes sob a forma de misturas na composição de suporte podem encontrar-se sob a forma de misturas de ingredientes naturais cuja composição é determinada pelo próprio ingrediente em bruto, pelo seu isolamento e pelo seu processamento. Os componentes destas misturas encontram-se indicados nas especificações do fabricante.

O éster de ácido gordo e poliglicerina do componente a) consiste num éster de ácido gordo e poliglicerina essencialmente puro ou distinto da mistura em que o corpo de base poliglicerina contém de preferência até 10, inclusive, unidades glicerina, as quais se encontram esterificadas com 1 a 10 radicais ácido de ácidos carboxílicos saturados ou insaturados com um número de átomos de C inteiro e situado entre 8 e 20.

O radical éster de um ácido carboxílico saturado com um número de átomos de C inteiro e situado entre 8 e 20 que esterifica o corpo de base poliglicerina exhibe de preferência uma cadeia linear com 12, 14, 16 e 18 átomos de C, sendo exemplos n-dodecanoilo, n-tetradecanoilo, n-hexadecanoilo ou n-octadecanoilo.

O radical éster de um ácido carboxílico saturado com um número de átomos de C inteiro e situado entre 8 e 20 que esterifica o corpo de base poliglicerina exhibe de preferência uma cadeia linear com 12, 14, 16 e 18 átomos de C e uma ligação dupla, sendo exemplos 9-cis-dodecenoílo, 9-cis-tetradecenoílo, 9-cis-hexadecenoílo ou 9-cis-octadecenoílo.

Para designar os radicais ácido mencionados também são usadas as seguintes designações, além das designações indicadas entre parênteses:

9-cis-Dodecenoílo (lauroloílo), 9-cis-tetradecenoílo (miristoloílo),

9-cis-hexadecenoílo (palmitoloílo) ou 6-cis-octadecenoílo (petroseloílo), 6-trans-octadecenoílo (petroselaidoílo), 9-cis-octadecenoílo (oioílo), 9-trans-octadecenoílo (elaidoílo), 11-cis-octadecenoílo (vacenoílo), 9-cis-icosenoílo (gadoílo), n-dodecanoílo (lauroílo), n-tetradecanoílo (miristoílo), n-hexadecanoílo (palmitoílo), n-octadecanoílo (estearoílo), n-icosanoílo (araquidoílo).

São exemplos de ésteres de ácido gordo e poliglicerina de estrutura unitariamente definida: monocaprato de diglicerina, monolaurato de diglicerina, diisostearato de diglicerina, monoisostearato de diglicerina, tetrastearato de diglicerina, monooleato de triglicerina, monolaurato de triglicerina, monostearato de triglicerina, monoisostearato de triglicerina, dioleato de hexaglicerina, distearato de hexaglicerina, dioleato de decaglicerina, tetraoleato de decaglicerina, decaoleato de decaglicerina, decastearato de decaglicerina.

Estes produtos encontram-se comercializados sob as marcas registadas Caprol[®] (marca de produto do fabricante Karlhams USA Inc., Columbus, Ohio, E.U.A). As designações exactas dos produtos são as seguintes: CAPROL 2G4S, 3GO, 3GS, 6G20, 6G2S, 10G20, 10G40, 10G100, 10G10S. Outros produtos encontram-se comercializados sob as designações DGLC-MC, DGLC-ML, DGLC-DISOS, DGLC-MISOS, TGLC-ML E TGLC-MISOS, podendo ser adquiridos ao fabricante Solvay Alkali GmbH, D-3002, Hanôver, Alemanha.

Às misturas de diferentes ésteres de ácido gordo e poliglicerina foram dadas designações tais como de mono- e dioleato de decaglycerol, éster de polyglycerolde de ácidos gordos mistos, caprato, cocoato, laurato lanolinato isoestearato ou rizinolato de poliglycerol, encontrando-se comercializadas sob as marcas nominativas Triodan[®] e Homodan[®] (marcas de produto do fabricante

Grindsted Products, Grindsted, Dinamarca), sendo designações exactas dos produtos: TRIODAN 20, 55, R90 e HOMODAN MØ, Radiamuls[®] (marca de produto do fabricante Petrofina (FINA), Bruxelas, Bélgica), sendo designações exactas dos produtos RADIAMULS Poly 2253, a designação CAPROL PGE 860 ou ET, ou a marca nominativa Plurol[®] (marca de produto de Gattefossé Etablissements, Saint-Priest, França), sendo designações exactas dos produtos: PLUROL Stearique WL 1009 ou PLUROL Oleique WL 1173. Outros produtos são os comercializados sob as designações PGLC-C 1010S, PGLC-C 0810, PGLC-C 1010/S, PGLC-L T 2010, PGLC-LAN 0510/S, PGLC-CT 2010/90, PGLC-ISOS-T UE, PGLC-R UE, PGLC-ISOS-0410 pelo fabricante Solvay Alkali GmbH, D-3002, Hanôver, Alemanha.

Os ésteres de ácido gordo e poliglicerina mencionados cumprem as indicações publicadas no *Foodchemical Codex* FCC III sob a entrada "Monographs", p. 232, no que se refere a "Description", "Requirements" e "Tests". Em particular, são válidas as descrições dos produtos publicadas pelos fabricantes mencionados com as indicações nos folhetos informativos do produto em causa, e especialmente especificações tais como o teor de monoéster, o ponto de gotejamento, glicerol livre, ácido gordo livre, índice de absorção de iodo, forma, antioxidantes, valor *HLB*, propriedades e validade.

Os ésteres de ácido gordo e poliglicerina satisfazem em particular os requisitos publicados sob o número E 475 da *EG-Lebensmittelzusatzstoffverordnung*, ou seja, do regulamento relativo a aditivos alimentares da U.E., directiva comunitária 74/329, bem como do regulamento da FDA (*Federal Drug Administration Code* 21 CFR §172.854) dos E.U.A.

O éster de ácido gordo e sorbitano do componente a) consiste de preferência num éster de ácido gordo e sorbitano essencialmente puro ou distinto

da mistura em que o corpo de base sorbitano se encontra esterificado com 1 a 3 radicais ácido de um ácido carboxílico saturado ou insaturado, de cadeia linear e um número de átomos de C inteiro e compreendido entre 8 e 20.

O radical éster de um ácido carboxílico saturado com um número de átomos de C inteiro e compreendido entre 8 e 20 que esterifica o corpo de base sorbitano tem de preferência uma cadeia linear com 12, 14, 16 e 18 átomos de C, sendo exemplos n-dodecanoílo, n-tetradecanoílo, n-hexadecanoílo ou n-octadecanoílo.

O radical ácido de um ácido carboxílico insaturado com um número de átomos de C inteiro e compreendido entre 8 e 20 tem de preferência uma cadeia linear com 12, 14, 16 e 18 átomos de C, sendo exemplo o oleoílo.

Em particular, são ésteres de ácido gordo e sorbitano adequados: monolaurato, monopalmitato, monoestearato, triestearato, monooleato, sesquioleato e trioleato de sorbitano. Estes produtos encontram-se comercializados sob a marca nominativa Span[®] (marca de produto do fabricante Atlas, Wilmington, E.U.A), sendo as designações exactas dos produtos: SPAN 20, 40, 60, 65, 80 E 85; Arlacel[®] (marca de produto do fabricante Atlas), sendo as designações exactas dos produtos: ARLACEL 20, 40, 60, 80, 83, 85 e C; Crill[®] (marca de produto do fabricante Croda Chemicals Ltd., Cowick Hall, Snaith, Goole, Grã-Bretanha), sendo designações exactas dos produtos: CRILL 1, 3 e 4; Dehymuls[®] (marca de produto do fabricante Henkel, Düsseldorf, Alemanha), sendo designações exactas do produto: DEHYMULS SML, SMO, SMS e SSO; Famodan[®] (marca de produto do fabricante Grindsted Products, Grindsted, Dinamarca), sendo designações exactas dos produtos: FAMODAN MS e TS; Capmul[®] (marca de produto do fabricante Karlhamns USA Inc., Columbus, Ohio, E.U.A.), sendo designações exactas dos produtos: CAPMUL S e O; Radiesurf[®]

(marca de produto do fabricante Petrofina (FINA), Bruxelas, Bélgica), sendo designações exactas dos produtos: RADIASURF 7125, 7135, 7145 e 7155.

Os ésteres de ácido gordo e sorbitano e ésteres de ácido gordo e poliglicerina mencionados satisfazem as indicações publicadas nas farmacopeias britânica (monografia especial) ou suíça, *Ph. Helv.* VI. Em particular, são válidas as descrições dos produtos publicadas pelos fabricantes mencionados com as indicações nos folhetos informativos do produto em causa, e especialmente especificações tais como forma, cor, valor *HLB*, viscosidade, ponto de fusão e solubilidade.

O componente a) possui um valor *HLB* inferior a 10. Encontra-se presente na composição de suporte numa proporção quantitativa compreendida entre 10 e 50%, em peso, de preferência entre 15 e 40%, em peso, e com maior preferência entre 15 e 20%, em peso, sendo as percentagens referidas ao peso total da composição de suporte. O componente a) também pode consistir em misturas de produtos dos ésteres de ácido gordo e poliglicerina mencionados entre si ou em misturas de produtos dos ésteres de ácido gordo e sorbitano mencionados entre si ou em misturas de produtos dos ésteres de ácido gordo e poliglicerina mencionados com os ésteres de ácido gordo e sorbitano mencionados.

Um óleo farmacêuticamente aceitável b) é um triglicérido de origem natural ou um triglicérido sintético ou semi-sintético essencialmente puro. São preferidos os triglicéridos de origem natural em que a glicerina se encontra esterificada com radicais ácido de ácidos carboxílicos saturados ou insaturados com um número de átomos de C inteiro e compreendido entre 8 e 20. São exemplos destes radicais ácidos, definidos adiante: n-dodecanoílo, n-tetradecanoílo, n-hexadecanoílo, n-octadecanoílo e oleoílo.

São exemplos de triglicéridos de origem natural o azeite e os óleos de amendoim, sésamo, girassol, germe de milho, soja, rícino, semente de algodão, colza, cardo, grainha de uva, peixe e o óleo neutro.

O componente b) encontra-se presente na composição de suporte numa proporção quantitativa compreendida entre cerca de 5 e cerca de 40%, em peso, de preferência entre 10 e 35%, em peso, sendo as percentagens referidas ao peso total da composição de suporte. O componente b) também pode consistir em misturas de produtos dos óleos farmacêuticamente aceitáveis mencionados.

O agente tensioactivo não iónico do componente c) cujo valor *HLB* é superior a 10 consiste de preferência numa substância anfífila, cuja fracção hidrófila consiste em polietilenóxido, estando o peso molecular da fracção polietilenóxido compreendido entre cerca de 600 e cerca de 2500, correspondentes a 15 a 60 unidades etilenóxido.

São exemplos de agentes tensioactivos não iónicos adequados os produtos da reacção de óleo de rícino natural ou hidratado com etilenóxido. Estes produtos encontram-se comercializados por exemplo sob as marcas de produto Cremophor[®], Niccol[®] e Emulgin[®]. São também adequados como agentes tensioactivos não iónicos: ésteres de ácido gordo e polioxietileno-sorbitano (polissorbatos), por exemplo monolaurato de POE-(20)-sorbitano, monopalmitato de POE-(20)-sorbitano, triestearato de POE-(20)-sorbitano, monooleato de POE-(20)-sorbitano ou trioleato de POE-(20)-sorbitano, além de ésteres de ácido gordo e polioxietileno, por exemplo estearato de POE-(20, 30, 40, 50). Estes produtos encontram-se comercializados sob as marcas de produto Tween[®] e Myrj[®].

O componente c) encontra-se presente na composição de suporte numa proporção quantitativa compreendida entre cerca de 10 e cerca de 50%, em peso, de preferência entre 20 e 45%, em peso, sendo as percentagens referidas ao peso total da composição de suporte. O componente c) também pode consistir em misturas de produtos dos agentes tensioactivos não iónicos farmacêuticamente aceitáveis mencionados.

São adicionados à composição de suporte agentes auxiliares adicionais farmacêuticamente aceitáveis em quantidades suficientes para, juntamente com as quantidades dos componentes a), b) e c), além das do ingrediente activo ou combinação de ingredientes activos, perfazerem 100%, em peso. Os agentes auxiliares adicionais podem estar presentes na composição de suporte em quantidades compreendidas entre 0% e cerca de 75%, em peso. Os agentes auxiliares adicionais são determinados pela escolha da forma de administração farmacêutica. No caso de formas de administração líquidas tais como gotas, suspensões ou enchimentos de cápsulas, adiciona-se os diluentes farmacêuticamente aceitáveis usuais, tais como etanol, propanol, isopropanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerina, água ou misturas destes diluentes entre si.

Podem ainda ser adicionados agentes auxiliares usuais, por exemplo conservantes, tais como álcool benzílico, etanol, éster do ácido p-hidroxibenzóico, ácido sórbico; antioxidantes, tais como tocoferol, butil-hidroxianisol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo; estabilizantes, tais como ácido cítrico, ácido acético EDTA; aromatizantes ou perfumes.

São adequados para o enchimento de cápsulas de gelatina os agentes de consistência ou emolientes usuais que permitem obter um

revestimento de gelatina estável. São exemplos destes agentes auxiliares: sorbitol, sorbitano, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose, metilcelulose ou dióxido de silício coloidal.

Constitui também objecto do presente invento o processo para a preparação das composições farmacêuticas definidas adiante, o qual é caracterizado por se misturar pela ordem desejada os componentes a), b), c) e, facultativamente, outros agentes auxiliares farmacêuticamente aceitáveis, por se dispersar nesta mistura o ingrediente activo dificilmente solúvel em água e, se desejado, se processar a dispersão de modo a obter-se uma forma administrável por via oral adequada.

O dispersar do ingrediente activo ou da combinação de ingredientes activos pode ser realizado após a mistura dos componentes a), b), c) e restantes agentes auxiliares. Alternativamente, o ingrediente activo ou a combinação de ingredientes activos podem ser dispersados num único componente ou numa mistura de dois dos componentes mencionados, sendo-lhes depois adicionados os restantes componentes. Os processos de solubilização ou dispersão podem ser acelerados mediante o aquecimento de componentes individuais ou misturas destes entre si. São preferidas condições de reacção que sejam favoráveis à formação de uma fase coloidal dispersa.

Na presença de ingredientes activos sensíveis ao oxigénio, o processo é realizado sob uma atmosfera de gás protector, por exemplo azoto, hélio ou argón. O oxigénio presente nos componentes líquidos pode ser previamente removido mediante a imposição de baixas pressões, por exemplo 50 a 100 mbar, ou mediante o tratamento com ultrassons. O recipiente de reacção

adequado ao processo mencionado será um que tenha uma parede dupla e esteja provido de um agitador.

O processamento de modo a obter-se uma forma de apresentação administrável por via oral realiza-se de modo em si conhecido. Na preparação de formas de apresentação líquidas oralmente administráveis, tais como gotas, suspensões, emulsões, etc., recorre-se à metodologia indicada nas obras de referência usuais, tais como *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis* ou *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

As cápsulas consistem de preferência em cápsulas de encaixar em gelatina, fabricadas mediante a adição facultativa de glicerina ou sorbitol, as quais se solubilizam sem retardamento por acção do suco gástrico. Alternativamente, podem ser utilizadas cápsulas em amido, por exemplo as comercializadas sob a marca de produto Capill[®] pelo fabricante Capsugel / Warner Lambert. Ao conteúdo das cápsulas podem ter sido misturados agentes auxiliares e de enchimento, tais como lactose, amido, agentes de deslizamento, tais como amido ou estearato de magnésio. Nas cápsulas moles podem estar suplementarmente contidos líquidos, tais como lecitina, óleos, óleo de parafina ou polietilenoglicol líquido. São adequadas, independentemente da dosagem, cápsulas de encaixar dos tamanhos 0 a 4, de preferência 0 a 2. São adequadas as cápsulas comercializadas pelas empresas Shionogi, Capsugel ou Scherer.

Os exemplos que se seguem apenas pretendem ilustrar o invento, não constituindo qualquer restrição ao seu âmbito geral, definido mais adiante. Os ingredientes activos mencionados são representativos dos restantes ingredientes activos adiante mencionados. As temperaturas são indicadas em

graus Celsius.

Exemplo 1

Composição para o enchimento de cápsulas de gelatina mole; quantidades indicadas em mg por cápsula preparada; formato da cápsula de gelatina mole: oblongo de 22 minims.

1	Ciclosporina A (USP XXII/Pharm. Eur.)	100,0
2	Óleo de rícino hidratado - POE-(40) (CREMOPHOR RH 40, NICCOL HCO 40, SIMULSOL 1293)	400,0
3	Éster de ácido gordo de di/tri/tetraglicerol (FCC/TRIODAN 20)	238,0
4	Óleo de sésamo (DAB 10)	160,0
5	α -Tocoferol (DAB 10)	2,0
6	Etanol (DAB 10)	100,0

Os componentes 2 a 4 são misturados sob aquecimento até 40° num recipiente de aço inoxidável provido de agitador. Em seguida, é removido o gás contido na solução mediante a imposição de baixas pressões. À solução límpida resultante é adicionado o antioxidante 5, sendo em seguida dispersado o ingrediente activo ciclosporina A na mistura obtida. Após adição do etanol, a mistura final é agitada até à obtenção de uma solução límpida. Depois de arrefecida até 20°, esta solução é introduzida em cápsulas de gelatina mole. Para compensar a evaporação, a mistura contém, relativamente à composição dada acima, uma quantidade de etanol adicional compreendida entre 30 e 60 mg.

As paredes das cápsulas de gelatina mole contém, além de gelatina,

agentes auxiliares que influenciam a consistência, por exemplo glicerina e/ou propilenoglicol ou sorbitol e/ou manitol. As paredes podem ainda conter pigmentos ou corantes, por exemplo dióxido de titânio, óxido de ferro, amarelo de quinolina ou vermelho de cochinila A

Exemplo 2

Composição para o enchimento de cápsulas de gelatina dura; quantidades indicadas em kg por mistura.

1	Nifedipina (DAB 10)	20,0
2	Monooleato de POE-(20)-sorbitano (Polysorbat 20, Pharm. Eur., TWEEN 20)	168,0
3	Mono/dioleato de triglicerol (FCC - CAPROL 3GO)	28,0
4	Óleo neutro (MIGLUOL 812, CAPTEX 300/400)	84,0

Todos os ingredientes da composição são agitados a 45° num recipiente susceptível de ser aquecido com 300 l de capacidade até à obtenção de uma solução transparente. Enche-se cada uma das cápsulas de gelatina dura do tamanho 1, tornadas opacas com o auxílio de dióxido de titânio / óxido de ferro, com 300 mg da solução transparente arrefecida.

As cápsulas cheias são providas de uma cinta. Dada a sensibilidade à luz da nifedipina, estes passos do processamento deverão ser todos realizados na ausência de luz do dia.

Exemplo 3

Composição para o enchimento frascos. A formulação é adequada à administração oral sob a forma de gotas de uma solução introduzida em frascos com 40 ml de capacidade. Quantidades indicadas em g.

1	Nimodipina	3,0
2	Óleo de rícino hidratado - POE-(60) (CREMOPHOR RH 60, NICCOL HCO 60, SIMULSOL 1294)	15,0
3	Monolaurato de sorbitano (BPC 1973, SPAN 20)	8,5
4	Óleo de girassol (DAB 10)	8,5
5	Propilenoglicol	5,0,0

A preparação da solução é realizada de modo análogo ao descrito no Exemplo 2.

Exemplo 4

Composição para o enchimento de cápsulas de gelatina mole; quantidades indicadas em mg por cápsula preparada; formato da cápsula de gelatina mole: oblongo de 4 minims.

1	Tacrolimus	10,0
2	Óleo de rícino - POE-(35) (CREMOPHOR EL)	72,0
3	Monooleato de sorbitano (SPAN 80)	72,0
4	Óleo neutro	32,0
5	α -Tocoferol	1,0
6	Propilenoglicol (DAB 10)	5,0

As cápsulas são preparadas de modo análogo ao descrito no

Exemplo 1. Como agente para aumentar a consistência da parede da cápsula é particularmente adequado o propilenoglicol.

Exemplo 5

Composição para o enchimento de cápsulas de gelatina dura; as quantidades indicadas referem-se ao enchimento de uma cápsula de tamanho 0.

1	Ácido α -lipónico	100,0
2	Estearato de POE-(40) (US/NF, MYRJ 52 S)	80,0
3	Estearato de tetraglicol (FCC, TRIODAN 55)	215,0
4	Óleo de sésamo	160,0
5	Butil-hidroxianisol	0,5

A solução é preparada de modo análogo ao descrito no Exemplo 2. Ao proceder à mesma deve ser tida em conta a sensibilidade ao oxigénio do ácido lipónico.

Exemplo 6

Composição para o enchimento de cápsulas de gelatina mole; quantidades indicadas em mg por cápsula preparada; formato da cápsula de gelatina mole: oblongo, mínimo 6.

1	Rapamicina	20,0
2	POLYSORBAT 80 (TWEEN 80)	150,0
3	Monooleato de sorbitano	25,0
4	Óleo neutro	75,0
5	Palmitato de ascorbilo	0,5
6	Álcool benzílico (DAB 10)	5,0

A preparação realiza-se de modo análogo ao descrito no Exemplo 1, sendo o álcool benzílico o último componente adicionado.

Exemplo 7

Composição para o enchimento de cápsulas de gelatina mole; quantidades indicadas em mg por cápsula preparada.

1	Etoposida	100,0
2	Óleo de rícino hidratado - POE-(40)	400,0
3	Laurato de di/tri/tetraglicerol (TGLC-Laurat T2010, Solvay Alkali GmbH)	160,0
4	Óleo de milho	230,0
5	Etanol	100,0

A preparação é realizada de modo análogo ao descrito no Exemplo 1.

Exemplo 8

Composição para o enchimento de cápsulas de gelatina mole; quantidades indicadas em mg por cápsula preparada; formato da cápsula de gelatina mole: oblongo de 22 minims.

1	S(+)-ibuprofeno	100,0
2	POLYSORBAT 60 (TWEEN 60)	210,0
3	Dioleato de hexaglicerol (CAPROL 6G20)	130,0
4	Óleo de rícino (DAB 10)	60,0

A preparação é realizada de modo análogo ao descrito no Exemplo 1.

Lisboa, 23 de Agosto de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica destinada à solubilização de ciclosporinas numa composição de suporte, caracterizada por a composição de suporte conter os seguintes componentes:

a) cerca de 10 a 50%, referidos à composição de suporte, de um co-agente tensioactivo, essencialmente puro ou sob a forma de mistura, cujo equilíbrio hidrófilo-lipófilo seja inferior a 10 (valor *HLB* segundo Griffin), seleccionado do grupo constituído por éster de ácido gordo e poliglicerina e éster de ácido gordo e sorbitano;

b) cerca de 5 a 40%, referidos à composição de suporte, de um óleo farmacêuticamente aceitável, essencialmente puro ou sob a forma de mistura, contendo um triglicérido enquanto componente essencialmente lipófila; e

c) cerca de 10 a 50%, referidos à composição de suporte, de um agente tensioactivo não iónico, essencialmente puro ou sob a forma de mistura, cujo valor *HLB* seja superior a 10;

e, facultativamente, outros agentes auxiliares farmacêuticamente aceitáveis.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 destinada à solubilização de cerca de 1 a 30%, referidos ao peso total da composição de suporte, de ciclosporinas cuja solubilidade em água pura seja inferior a 500 mg / 1000 ml.

3. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2 destinada à solubilização da ciclosporina A.

4. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada por o componente a) consistir num éster de ácido gordo e poliglicerina essencialmente puro ou numa mistura de ésteres de ácido gordo e poliglicerina, em que o corpo de base poliglicerina contém até 10, inclusive, unidades glicerina esterificadas com 1 a 10 radicais ácido de ácidos carboxílicos saturados ou insaturados com um número de átomos de C inteiro e compreendido entre 8 e 20.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por o componente a) conter, como éster de ácido gordo e poliglicerina, poligliceril-2-tetraestearato, -3-monooleato, -3-estearato, -6-dioleato, -6-diestearato, -10-dioleato, -10-tetraoleato, -10-decaoleato ou -10-decaestearato essencialmente puros ou misturas destes compostos entre si.

6. Composição farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada por o componente a) consistir num éster de ácido gordo e sorbitano essencialmente puro ou numa mistura de ésteres de ácido gordo e sorbitano, em que o corpo de base sorbitano se encontra esterificado com 1 a 3 radicais ácido de ácidos carboxílicos saturados ou insaturados com um número de átomos de C inteiro e compreendido entre 8 e 20.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada por o componente a) conter como éster de ácido gordo e sorbitano monolaurato, monopalmitato, monoestearato, triestearato, monooleato, sequiolato ou trioleato de sorbitano essencialmente puros ou misturas destes compostos entre si.

8. Composição farmacêutica de acordo com uma das

reivindicações 1 a 7, caracterizada por o componente b) conter, como óleo farmacêuticamente aceitável, azeite ou óleo de amendoim, sésamo, girassol, germe de milho, soja, rícino, semente de algodão, colza, cardo, grainha de uva, peixe ou óleo neutro e por o componente c) consistir num agente tensioactivo não iónico com uma fracção hidrófila constituída por 15 a 60 unidades etilenóxido.

9. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se misturar pela ordem desejada os componentes a), b), c) e, facultativamente, outros agentes auxiliares solúveis em água e farmacêuticamente aceitáveis, se dispersar nesta mistura o ingrediente activo farmacêutico dificilmente solúvel em água e, se desejado, se processar a dispersão de modo a obter-se uma forma oralmente administrável adequada.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a dispersão ser introduzida até ao enchimento em cápsulas de amido, gelatina dura ou gelatina mole.

Lisboa, 23 de Agosto de 2001



ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA