



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0213175-7 B1**

**(22) Data do Depósito:** 09/10/2002

**(45) Data de Concessão:** 20/06/2017



**(54) Título:** FORMA GALÊNICA ORAL MACROPARTICULADA PARA A LIBERAÇÃO RETARDADA E CONTROLADA DE UM PRINCÍPIO ATIVO FARMACÊUTICO E USO DE MICROCAPSULAS "RESERVATÓRIO"

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/50; A61K 9/52; A61K 9/14; A61K 9/22; A61K 47/14; A61K 47/26; A61K 47/32; A61K 47/38; A61K 47/44

**(30) Prioridade Unionista:** 09/10/2001 FR 01 12999

**(73) Titular(es):** FLAMEL IRELAND LIMITED

**(72) Inventor(es):** VALERIE LEGRAND; CATHERINE CASTAN; REMI MEYRUEIX; GERARD SOULA

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMA GALÊNICA ORAL MICROPARTICULADA PARA A LIBERAÇÃO RETARDADA E CONTROLADA DE UM PRINCÍPIO ATIVO FARMACÊUTICO E USO DE MICROCAPSULAS "RESERVATÓRIO"**.

5                   A presente invenção refere-se aos sistemas microparticulares de liberação retardada e controlada de princípio(s) ativo(s) PA, destinados a uma administração por via oral.

Os PA considerados na presente invenção são aqueles que têm uma absorção essencialmente limitada nas partes altas do trato gastrointes-

10                   tinal, localizadas a montante do cólon (da junção íleo-cecal) e que representam a maioria dos princípios ativos farmacêuticos.

Mais principalmente, a invenção refere-se a uma forma galênica microparticular de liberação retardada e controlada para a qual a fase de liberação controlada é acionada de forma certa, graças a um duplo mecanismo: libe-

15                   ração: "tempo dependente" acionada ao cabo de uma certa duração de permanência no estômago e liberação "pH dependente" acionada por uma mudança de pH, quando da entrada das partículas no pequeno intestino e que começa sem tempo de latência. As micropartículas da presente invenção são microcapsulas contendo pelo menos um princípio ativo (PA) - à exclusão de Perindopril -

20                   compreendida entre 100 e 1200 microns individualmente recobertas por uma película de revestimento, permitindo a liberação retardada e controlada do PA.

Os sistemas de liberação retardada e controlada de PA são particularmente úteis, quando é desejável, por razões de cronobiologia, que o PA seja "bioabsorvido" a uma hora precisa do dia, a fim de estar em fase

25                   com o ciclo circadiano. Essa abordagem é apropriada aos tratamentos de câncer, da hipertensão, da administração de drogas antiinflamatórias ou da regulação da glicemia no tratamento do diabetes. Pode ser, por exemplo, vantajoso que o PA seja bioabsorvido muito cedo de manhã, a fim de assegurar uma cobertura terapêutica ao despertar do paciente, sem para tanto

30                   constrangê-lo a um despertar prematuro. Para isso, o sistema galênico ingerido pelo paciente, por exemplo, a noite, após a refeição, deve permitir uma liberação retardada do PA.

Todavia, a primeira regra imposta ao galenista é de garantir que o medicamento prescrito será absorvido pelo paciente. No caso de uma forma de liberação retardada, é, portanto, crucial ter uma total garantia de liberação do princípio ativo em um instante determinado, de forma a conseguir o efeito terapêutico. Ora, é imperativo constatar que as formas de liberação retardada não podem garantir de forma certa a liberação do PA em um prazo prescrito. Esse problema se torna particularmente agudo no caso de ser vital para o paciente que essa liberação ocorra efetivamente como, por exemplo, aquele do tratamento das doenças cardiovasculares ou do diabetes.

Com efeito, de maneira convencional, as formas de liberação retardada são obtidas por revestimento do PA por uma camada de polímero entérico, por exemplo, de copolímero de ácido metacrílico e de éster metílico de ácido metacrílico: EUDRAGIT®L. Esse tipo de revestimento entérico é conhecido por apresentar uma permeabilidade reduzida nas condições de pH ácido do estômago e se dissolver quando o pH sobe a um valor próximo daquele reinante no pequeno intestino, liberando assim o PA. Todavia, a variabilidade intra e interindividual das condições de pH gástrico e da duração do esvaziamento gástrico não permitem assegurar de forma certa a liberação do PA, após uma duração determinada.

Os sistemas de liberação retardada puramente "tempo dependente", isto é, para os quais a liberação do PA é acionada ao cabo de uma duração determinada de permanência no trato gastrointestinal, não são também satisfatórios. Com efeito, devido à variabilidade intra e interindividual do tempo de resistência gástrica, a liberação do PA pode ocorrer depois que este seja passado diante de sua janela de absorção, que é localizada para a maioria das PA na parte alta do trato gastrointestinal. A bioabsorção pode assim ser muito fraca, até mesmo nula.

Nesse contexto, seria particularmente vantajoso dispor de uma forma galênica de liberação retardada e controlada do PA, permitindo assegurar, de forma certa, a liberação do PA, graças a um duplo mecanismo de acionamento da liberação do PA: liberação "tempo dependente" acionada ao cabo de uma duração controlada no estômago, sem mudança de pH, e libe-

ração "pH dependente" acionada por uma elevação do pH, quando a forma galênica penetra no intestino. Esses dois fatores acionadores da liberação de PA colocados em série confeririam ao sistema galênico maior segurança de uso. A liberação do PA seria assim garantida, após um tempo de latência

5 pré-regulado, mesmo se a variação de pH não tem intervenção como acionador, isto é, mesmo se a forma galênica não tiver passado do estômago no intestino.

A fim de minimizar a variabilidade interindividual da absorção do PA, é necessário ajustar o tempo de latência que precede a liberação do PA

10 no estômago, considerando-se as condições fisiológicas do trato gastrointestinal no homem. A partir dos resultados bem conhecidos de Davis et al., J. of Controlled Release, 2, 27-38 (1985), o tempo de permanência no estômago de uma preparação é muito variável, da ordem de 0,5 a 10 horas. Seria, portanto, particularmente vantajoso dispor de uma forma galênica que libera

15 o princípio ativo no estômago, após um tempo de latência determinado, constante e compreendido nesse intervalo 0,5-10 horas, de forma que, de um indivíduo ao outro, ou mesmo de um dia ao outro, para o mesmo indivíduo, o tempo de ação do medicamento seja o mesmo.

Além disso, a fim de otimizar a biodisponibilidade dos PA, cuja

20 absorção é limitada principalmente às partes altas do trato gastrointestinal, seria vantajoso que a liberação "pH dependente" no intestino fosse feita sem tempo de latência, pois, caso contrário, o PA não seria liberado em sua janela de absorção e por via de consequência, o paciente não será tratado.

Um outro interesse único por esse sistema seria permitir obter,

25 por mistura com uma forma galênica de liberação imediata de PA ou ainda por mistura com uma outra forma galênica de liberação retardada e controlada de PA, perfis de liberação que apresentam várias ondas de liberação de PA (um único ou vários PA, idêntico(s) ou diferente(s)) ou assegurando por uma regulação adequada das diferentes frações, um nível de concentração

30 plasmática do PA constante.

Seria vantajoso que a forma de liberação retardada e controlada fosse constituída de uma pluralidade de microcápsulas de diâmetro inferior a

2000 microns. Com efeito, para essa forma, a dose de PA a administrar se reparte entre um grande número de microcápsulas (tipicamente 10 000 para uma dose de 500 mg) e apresenta dessa forma as seguintes vantagens intrínsecas:

- 5                   . O tempo de permanência das microcápsulas nas partes altas do trato gastrointestinal pode ser prolongado, o que assegura um aumento da duração de passagem do PA diante das janelas de absorção e maximiza assim a biodisponibilidade do PA.

                  . A utilização de uma mistura de microcápsulas de perfis de libe-
- 10               ração retardada e controlada diferentes, permite realizar perfis de liberação que apresentam várias ondas de liberação ou assegurando, por uma regulação adequada das diferentes frações, um nível de concentração plasmática do PA constante.

                  . A sensibilidade à variabilidade do esvaziamento gástrico é me-
- 15               nor, pois o esvaziamento, que é feito no caso sobre um grande número de partículas é estatisticamente mais reprodutível.

                  . Evita-se a colocação em contato dos tecidos com uma dose elevada em PA: "*dose dumping*". Cada microcápsula contém, com efeito, apenas uma dose muito reduzida em PA. Fica-se assim livre do risco de
- 20               deterioração dos tecidos por superconcentração local de PA agressivo.

                  . É possível combinar várias formas galênicas (liberação imediata e/ou retardada e/ou prolongada) comportando um ou vários princípios ativos, nesses sistemas "multimicrocapsulares".
- . É possível apresentar essas microcápsulas sob a forma de sa-
- 25               chê, cápsula ou comprimido. Nos casos de a dose de PA ser elevada (500 mg ou mais), as formas monolíticas são de dimensões muito grandes para serem facilmente ingeridas. É então particularmente interessante dispor de uma forma microparticular que assegura a liberação retardada e controlada do PA que o técnico pode enformar de comprimidos digeríveis ou sachês.
- 30               Enfim, seria também desejável que a película de revestimento em torno das microcápsulas fosse de espessura estreita. Com efeito, um revestimento de espessura mais grossa teria várias consequências negati-

vas:

(a) a fração mássica em excipiente na forma galênica seria muito elevada, daí uma massa de medicamento muito considerável para ser ingerida facilmente e, portanto, problemas que colocam em perigo o sucesso do

5 tratamento;

(b) o tempo de fabricação das microcápsulas seria muito longo.

En definitivo, seria portanto particularmente interessante dispor de uma forma galênica oral microcapsular de liberação retardada e controlada de PA, tendo simultaneamente as seguintes propriedades:

10 . a liberação do PA pode ser acionada de duas formas:

- por liberação dependente do tempo também denominada "tempo dependente", quando a duração de permanência das partículas no estômago excede uma duração de 5 horas;

- por liberação dependente de uma variação de pH, também denominada "pH dependente", que começa sem tempo de latência, quando o sistema penetra no intestino e que o pH aumenta. Esses dois fatores acionadores da liberação de PA colocados em série garantem a liberação do PA, após um tempo de latência pré-regulado, mesmo se a variação de pH não sofrer intervenção do acionador;

20 . ela é constituída de uma pluralidade de microcápsulas de PA revestido, de tamanho pequeno;

. a fração mássica em excipientes de revestimento é limitada.

A liberação retardada ou controlada de PA constitui o objeto de numerosos trabalhos.

25 Assim, o pedido PCT WO-A-96/11675 descreve microcápsulas para a administração de princípios ativos medicamentosos e/ou nutricionais (PA), cujo tamanho é inferior ou igual a 1000  $\mu\text{m}$ . Essas microcápsulas são constituídas por partículas que são revestidas por um material de revestimento constituído por uma mistura de um derivado polimérico filmógeno  
30 (etilcelulose), de um agente plastificante hidrófobo (óleo de rícino), de um agente tensoativo e/ou lubrificante (estearato de magnésio) e de um polímero nitrogenado (polivinilpirrolidona: PVP). Essas microcápsulas são também

caracterizadas pelo fato de sua aptidão para permanecer durante muito tempo (pelo menos 5 horas) no intestino delgado e a permitir, quando dessa permanência, a absorção do PA em um período superior ao tempo de trânsito natural no intestino delgado.

- 5                   As microcápsulas, segundo esse pedido, não fornecem solução para o problema particular da liberação retardada e controlada de PA, com um acionamento tempo dependente e ph dependente do PA.

O pedido FR-A-00 14876 descreve um medicamento de tratamento do diabetes de tipo II, compreendendo vários milhares de microcápsulas de anti-hiperglicêmicos (metformina) constituídas, cada uma, por um  
10                   núcleo que comporta pelo menos um anti-hiperglicêmico e por uma película de revestimento (por exemplo, ácido esteárico e etilcelulose) aplicada sobre o núcleo e permitindo a liberação prolongada in vivo do anti-hiperglicêmico. Essas microcápsulas têm uma granulometria compreendida entre 50 e 1000  
15                   µm.

Esse pedido FR-A-00 14876 não indica como obter a liberação retardada e controlada de PA, com um acionamento tempo dependente e ph dependente do PA.

O pedido de patente européia EP-A-0609961 divulga descreve  
20                   granulados orais de morfina, permitindo a liberação controlada do PA acelerando-se pela elevação do pH. Esses granulados comportam:

- um núcleo em açúcar ( $\phi = 100$  a  $1700 \mu\text{m}$ );
- revestido de uma camada ativa com um ligante (PVP ou HidroxiPropil-MetilCelulose: HPMC); e
- 25                   - um envoltório externo à base:
  - . de um polímero insolúvel independentemente do PH (etilcelulose ou copolímeros de éster metacrílico e de metacrílico de amônio: EUDRAGIT® RS ou RL);
  - . de um polímero entérico insolúvel com pH ácido (copolímero de  
30                   ácido metacrílico e de éster metílico de ácido metacrílico: EUDRAGIT® L);
  - . de um componente parcialmente solúvel com pH ácido (polietileno glicol, PVP, HPMC, Álcool Poli Vinílico: APV);

- . eventualmente um plastificante (dietilftalato); e
- . eventualmente uma carga (talco).

As frações mássicas em PA são, por exemplo: 41%, 38%, 29%,  
as frações mássicas em envoltório externo, por exemplo: 14,1%, 21,5%, e  
5 12,3% (em peso).

A liberação do PA está presente com qualquer pH e se amplifica quando o pH passa de pH 1,2 para pH 7,5. Trata-se, portanto, de uma forma de liberação prolongada e não retardada.

O artigo de H. YOSHINO intitulado "*Design and evaluation of*  
10 *time-controlled release systems for site-specific oral drug delivery to the GI tract*" publicado em *current status on targeted drug delivery to the GI tract, Capsugel library, Symp. Ser., Short Hills 22/04, London 6/05, Tóquio 14/05, p.185-190, (1993)*, descreve sistemas galênicos multiparticulares orais com liberação retardada e controlada, induzida por um ácido orgânico e pelo  
15 tempo de permanência no TGI. Esses sistemas são constituídos de microcápsulas de 1000  $\mu$ , comportando um núcleo neutro em açúcar revestido de uma camada de ativo misturado com um ácido orgânico (ácido succínico) e uma camada externa em copolímero de éster metacrílico e de metacrilato de amônio (EUDRAGIT® RS). O ácido orgânico é descrito como permitindo  
20 uma liberação rápida do PA, após a fase de latência. Esse ácido orgânico é transportado pela água que penetrou nas microcápsulas na camada externa entérica. Ele concorre então à modificação da permeabilidade do revestimento, para permitir a difusão rápida do PA, fora das microcápsulas. A presença desse ácido, em contato íntimo com o PA pode ser prejudicial a este.

25 Patente US-B-6.033.687 descreve uma formulação constituída por uma mistura de dois tipos de granulados ( $\phi = 1,4$  mm) à base de diltiazem: granulados com tempo de latência curto e granulados com tempo de latência longo. Os perfis de liberação são medidos com pH 1. Esses granulados compreendem:

- 30 . um núcleo neutro em açúcar ( $\phi = 0,5-1,5$  mm);
- . uma camada de diltiazem associado a um ligante (hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose, etilcelulose, polivinilpirrolidona, alginato,

EUDRAGIT);

- . uma camada externa única à base de lubrificante (talco), de dois copolímeros de éster metacrílico e de metacrilato de amônio (EUDRAGIT® RS e EUDRAGIT® RL; de um tensoativo (laurilsulfato de sódio) e de
- 5 um plastificante (trietilcitrato).

Nos granulados com tempos de latência curto, a fração mássica do revestimento representa 12,3% contra 30,3% nos granulados com tempo de latência longo. Essa técnica não permite todavia conseguir tempos de latência longos para taxas de retirada de película inferiores a 30%. Por outro

10 lado, considerando-se a variabilidade intra e inter individual do tempo de permanência gástrica, esse sistema de liberação retardada tempo dependente pode liberar o PA, depois de que este seja passado diante de sua janela de absorção. Resulta daí uma perda importante de biodisponibilidade.

A patente EP-B-0 263 083 descreve uma composição de revestimento de microcápsulas que permite obter um perfil de liberação de PA de

15 ordem zero e reprodutível. Essa composição de revestimento é composta de uma mistura:

- . de um polímero endurecedor assegurando a boa manutenção do revestimento e podendo ser, por exemplo: etilcelulose ou copolímero(s)
- 20 do ácido metacrílico (EUDRAGIT® E,L,S ou RS);
- . de um composto lipófilo, por exemplo: ácido esteárico ou parafina; e
  - . de talco.

Essa composição de revestimento está presente nas microcápsulas à razão de 15 a 35% em peso, por exemplo. As razões polímero endurecedor/composto lipófilo são, por exemplo, de 44 e 42% respectivamente

25 nos exemplos 4 e 5.

Os perfis obtidos são perfis sem tempo de latência de duração variável. Não foi ensinado nem mencionado como conseguir um perfil de

30 liberação retardada e controlada acionada ao término do tempo de latência e/ou por uma variação do pH.

O pedido WO-A-01/58424 A1 descreve microcápsulas "flutuan-

tes" revestidas de um revestimento entérico, por exemplo, à base de EUDRAGIT®L, de estearato de magnésio, de talco e de um plastificante, tal como o dibutilsebaçato. Esse revestimento pode ser envolvido em uma película "bioadesiva" à base de quitosan. Como qualquer revestimento entérico,

5 o revestimento entérico, segundo o documento WO-A-01/58424, visa a uma liberação pH dependente e não a conjunção de uma liberação tempo dependente e de uma liberação pH dependente. Por outro lado, as figuras 1 a 3 desse pedido mostram que o simples objetivo de liberação pH dependente é muito imperfeitamente atingida, já que até 20% do pA são liberados em duas

10 horas somente com pH ácido constante. As partículas descritas nessa demanda flutuante no estômago, seu tempo de permanência gástrica é descrito como aumentado, se bem que se pode mesmo temer a ausência de qualquer liberação "pH acionada". Finalmente, a liberação ocorreria de maneira incontrolada pelos escapamentos parasitas de PA no estômago.

15 O pedido de patente européia EP-A-1 101 490 se refere a uma preparação farmacêutica apta a liberar um princípio ativo nos intestino grosso e mais particularmente o cólon. Essa preparação pode ser constituída de comprimidos ou de granulados compreendendo um núcleo e um revestimento.

20 O problema técnico à base dessa invenção é de propor uma forma farmacêutica apta a permitir a liberação de uma substância medicinal em um local alvo da parte inferior do intestino pequeno, do cólon ascendente, do cólon transversal, da parte inferior do intestino grosso. Considerando-se o fato de o tempo médio de permanência no estômago ser de 5 horas e

25 que 2 horas suplementares são, em média, necessárias para atingir a parte inferior do intestino pequeno, ao preparação segundo o EP-A-1 101 490 é concebida para que a substância medicinal não se libere durante 5 horas nas condições ácidas que simulam o estômago e somente após um tempo de latência de 2 horas pelo menos em um fluido que simula as condições de

30 pH do intestino (cf. notadamente reivindicação 7 EP-A-1 101 490).

Aparece, portanto, que esse sistema alvo as substâncias medicinais absorvidas nas partes inferiores do intestino (cólon), não é adaptado

às substâncias medicinais absorvidas principalmente nas partes altas do trato gastrointestinal. Além disso, o sistema segundo o pedido de patente européia EP-A-1 101 490, não prevê a liberação do PA segundo um duplo mecanismo de acionamento da liberação:

5                   - liberação no estômago após um tempo de latência determinado, constante e compreendido no intervalo 0,5-10 horas (mecanismo tempo dependente); e

                  - liberação sem tempo de latência, após entrada no intestino (mecanismo ph dependente).

10                Enfim, o problema da variabilidade inter ou intraindividual do tempo de permanência gástrica não é resolvido pela preparação, segundo o EP-A-1 101 490.

                  Assim, a técnica anterior não compreende sistema galênico, que permita retardar e garantir de forma certa a liberação dos PA preferencialmente absorvidos nas partes altas do trato gastrointestinal, por um duplo mecanismo de liberação:

15                   - liberação tempo dependente, após um tempo de latência no estômago que tem por característica ser determinado, constante e compreendido no intervalo 0,5-10 horas; e

20                   - liberação ph dependente sem tempo de latência.

                  Nesse estado da técnica, um dos objetivos essenciais da presente invenção é de fornecer um novo sistema galênico multimicroparticular para a administração oral de princípios ativos essencialmente absorvidos nas partes altas do trato gastrointestinal, esse sistema sendo do tipo com liberação retardada e controlada assegurando a liberação do PA de forma certa e, portanto, garantindo a eficácia terapêutica desse sistema, graças a um duplo mecanismo de liberação tempo dependente e ph dependente. Esses dois fatores acionadores da liberação de PA colocados em série garantem a liberação do PA, após um tempo de latência pré-regulado, mesmo se a variação de pH não intervir como acionador.

30                Um objetivo essencial da presente invenção é propor uma forma galênica formada de uma pluralidade de microcápsulas que permitem se

subtrair à variabilidade inter e intraindividual da duração de esvaziamento gástrico, liberando o PA com pH 1,4, segundo um perfil de liberação retardada que apresenta um tempo de latência de duração determinada ajustável e compreendido entre 0,5 e 10 horas, seguida de uma fase de liberação que  
5 começa sem tempo de latência.

Um objetivo essencial da presente invenção é propor uma forma galênica formada de uma pluralidade de microcápsulas que permitem, por um lado, liberar o PA, segundo um perfil de liberação retardada com pH 1,4 com um tempo de latência determinado, constante e compreendido entre 0,5  
10 e 10 horas, e segundo um tempo de semiliberação  $t_{1/2}$  compreendido entre 0,25 e 35 horas e, por outro lado, liberar o PA, quando o pH passa de 1,4 para 6,8 e este sem tempo de latência e com um  $t_{1/2}$  compreendido entre 0,25 e 20 horas.

Um objetivo essencial da presente invenção é controlado quando o pH passa de 1,4 para 6,8.  
15

Um objetivo da presente invenção é propor uma forma galênica constituída de um grande número, por exemplo, da ordem de vários milhares, de microcápsulas, esta multiplicidade assegurando estatisticamente uma boa reprodutibilidade da cinética do trânsito do PA em todo o trato gastrointestinal, de modo que daí resulte melhor controle da biodisponibilidade e, portanto, melhor eficácia.  
20

Um objetivo essencial da presente invenção é propor uma forma galênica formada de uma pluralidade de microcápsulas revestidas, evitando o emprego de grandes quantidades de revestimento, a fração mássica de revestimento sendo comparável à das formas monolíticas.  
25

Um objetivo essencial da presente invenção é propor uma forma farmacêutica formada de uma pluralidade de microcápsulas revestidas, permitindo apresentar o PA sob uma forma fácil de avaliar: sachê ou comprimido ingerível.

30 Um objetivo essencial da presente invenção é propor uma forma farmacêutica formada de uma pluralidade de microcápsulas revestidas, permitindo misturar vários princípios ativos diferentes.

Um objetivo essencial da presente invenção é propor uma forma farmacêutica formada de uma pluralidade de microcápsulas revestidas contendo, cada uma, um núcleo neutro.

Fixando-se os objetivos acima, dentre outros, os inventores tiveram o mérito de desenvolver, para assegurar uma liberação certa dos PA principalmente absorvidos nas partes altas do trato gastrointestinal e uma boa bioabsorção dos princípios ativos farmacêuticos, um sistema galênico multimicrocapsular:

- . garantindo a absorção do PA em sua janela de absorção, a qual é limitada principalmente nas partes altas do trato gastrointestinal;
- . assegurando assim uma eficácia terapêutica certa dessa forma galênica;
- . e tendo por característica essencial um duplo acionamento da liberação de PA.

Isto representa um progresso maior em relação aos sistemas com liberação controlada de PA conhecidos até então, nos quais a liberação do PA é acionada por um único fator: o tempo de permanência no trato gastrointestinal para certos sistemas, uma variação de pH para outros sistemas.

Assim, a invenção que satisfaz aos objetivos expostos acima, dentre outros, se refere a uma forma galênica oral microparticulada com liberação retardada e controlada de pelo menos um PA - com exclusão do perindopril - este PA tendo uma janela de absorção *in vivo* essencialmente limitada nas partes altas do trato gastrointestinal, essa forma sendo concebida a fim de garantir sua eficácia terapêutica, garantindo sua absorção *in vivo* e sendo caracterizada pelo fato de:

- a liberação do PA ser regida por dois mecanismos distintos de acionamento, um sendo baseado sobre uma variação de pH e a outra permitindo a liberação do PA, ao cabo de um tempo predeterminado de permanência no estômago; e
- seu comportamento de dissolução *in vitro* (realizado segundo as indicações da farmacopéia européia 3ª edição intitulada: "Teste da dissolução das formas orais sólidas": dissoluteste de tipo II feito em condições SINK

mantido a 37°C e agitado a 100 rpm) é tal que:

- com pH constante 1,4, o perfil de dissolução comporta uma fase de latência de duração inferior ou igual a 5 horas, de preferência compreendida entre 1 a 5 horas;

- 5                    - a passagem, durante a fase de latência, de pH 1,4 para o pH 6,8, leva a uma fase de liberação que começa sem tempo de latência.

De acordo com um modo preferido de realização da invenção, a forma galênica oral microparticular é constituída por uma pluralidade de microcápsulas, contendo pelo menos um princípio ativo (PA), principalmente absorvidos nas partes altas do trato gastrointestinal - à exclusão do perindopril - essas microcápsulas sendo do tipo daquelas:

- . constituídas por partículas de PA recobertas cada uma de pelo menos uma película de revestimento, essa película de revestimento sendo constituída de um material compósito:

- 15                    - compreendendo :
  - . pelo menos um polímero hidrófilo A portador de grupamentos ionizados com pH neutro;

- . pelo menos um composto hidrófobo B;

- 20                    - e representando uma fração mássica (% em peso em relação à massa total das microcápsulas)  $\leq 40$ ;

- . de diâmetro inferior a 2000 microns e, de preferência, compreendido entre 200 e 800 microns e, mais preferencialmente ainda, entre 200 e 600 microns;

caracterizadas pelo fato de sua película de revestimento ser constituída por um compósito à base de A e de B, no qual:

- . a razão ponderal B/A está compreendida entre 0,2 e 1,5, de preferência entre 0,5 e 1;

- 30                    . o composto B hidrófobo é selecionado dentre os produtos cristalizados no estado sólido e tendo uma temperatura de fusão  $T_{FB} \geq 40^{\circ}\text{C}$ , de preferência  $T_{FB} \geq 50^{\circ}\text{C}$ , e mais preferencialmente ainda  $40^{\circ}\text{C} \leq T_{FB} \leq 90^{\circ}\text{C}$ .

Segundo uma característica preferida da invenção, o polímero hidrófilo A é escolhido dentre:

- os copolímeros de ácido (met)acrílico e de éster alquila (por exemplo, metila) de ácido (met)acrílico (EUDRAGIT® S ou L) e suas misturas;

5 - os derivados da celulose, de preferência: acetato e/ou ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato e/ou succinato de hidroxipropilmetilcelulose;

- e suas misturas.

Os polímeros A preferidos são copolímeros de ácido (met)acrílico e de ésteres alquila (por exemplo, metila), de ácido  
10 (met)acrílico. Esses copolímeros, que são, por exemplo, do tipo dos comercializados pela Sociedade RÖHM PHARMA POLYMERS sob as marcas depositadas EUDRAGIT® das séries L e S (como, por exemplo, as EUDRAGIT® L100, S100, L30D-55 e L100-55) são (co)polímeros, entéricos, aniônicos e solúveis em meio aquoso com pH superiores ao encontrado no estô-  
15 mago.

De acordo com uma outra característica da invenção, o composto é escolhido dentre o grupo dos seguintes produtos:

- ceras vegetais consideradas sozinhas ou misturadas entre si, tais como as comercializadas sob as marcas DYNASAN® P60; DUNASAN®  
20 116, entre outros;

- óleos vegetais hidrogenados considerados sozinhos ou misturados entre eles; de preferência escolhidos no grupo que compreende: o óleo de algodão hidrogenado, o óleo de soja hidrogenado, o óleo de palma hidrogenado e suas misturas;

25 - mono e/ou di e ou triésteres do glicerol e de pelo menos um ácido graxo, de preferência, o ácido beênico, considerados sozinhos ou misturados entre eles; e

- suas misturas.

O mecanismo de acionamento da liberação do PA, sem variação  
30 de pH, ao cabo de um tempo predeterminado de permanência no estômago, resulta notadamente do controle da velocidade de hidratação das microcápsulas e/ou da dissolução de um ou vários componentes das microcápsulas.

Por exemplo, e sem querer ser limitativo, a hidratação da microcápsula pode ser controlada:

- . pela presença, nas microcápsulas, de produtos hidrófilos que permitem ajustar a pressão osmótica ou de provocar uma intumescência das microcápsulas;
- . ou pela regulação da permeabilidade à água da película de revestimento;
- . ou pela criação de uma microporosidade na película de revestimento;
- . ou mesmo pela hidratação ou pela dissolução de um composto da película de revestimento.

Uma das vantagens determinantes do sistema galênico multimicrocapsular, com liberação retardada e controlada de PA, de acordo com a invenção, é de fazer intervir *in vivo* dois fatores acionadores da liberação do PA no trato gastrointestinal, a saber:

- a duração de permanência no estômago: liberação "*tempo acionado*";
- a variação de pH: liberação "*pH acionado*".

Esses dois fatores acionadores da liberação de PA são em série, de modo que conferem ao sistema galênico uma grande segurança de uso. A liberação do PA é assim garantida, após um tempo de latência pré-regulado, mesmo se a variação de pH não tenha intervindo como acionador. Os problemas de variabilidade inter-individual são superados. A eficácia terapêutica do medicamento compreendendo esse sistema galênico é assegurada, respeitando uma cronobiologia predeterminada e adaptada ao desempenho terapêutico visado.

Além disso, para os PA considerados na presente invenção, cuja janela de absorção é limitada nas partes altas do trato gastrointestinal, é particularmente vantajoso que a forma de liberação retardada, depois controlada, seja uma pluralidade de microcápsulas. Com efeito, para essa forma, a dose de PA a ser administrada se reparte entre um grande número de microcápsulas (tipicamente 10000 para uma dose de 500 mg) e apresenta,

assim, as seguintes vantagens intrínsecas:

. tempo de permanência das microcápsulas nas partes altas do trato gastrointestinal pode ser prolongado, o que assegura um aumento da duração de passagem do PA diante das janelas de absorção e maximiza assim a biodisponibilidade do PA;

. a utilização de uma mistura de microcápsulas de perfis de liberação retardada e controlada diferentes permite realizar perfis de liberação que apresentem ondas de liberação ou que assegurem, por uma regulação adequada das diferentes frações, um nível de concentração plasmática do PA constante;

. a variabilidade do esvaziamento gástrico é menor, pois o esvaziamento que é feito no caso sobre um maior número de partículas é estatisticamente mais reprodutível;

. evita-se a colocação em contato dos tecidos com uma dose elevada em PA: "*dose dumping*". Cada microcápsula contém com efeito apenas uma dose muito reduzida em PA. Fica-se assim livre do risco de deterioração dos tecidos por superconcentração local de PA agressivo;

. é possível apresentar essas microcápsulas sob a forma de sachê, gélula ou comprimido. Nos casos em que a dose de PA é elevada (500 mg ou mais) as formas monolíticas são de dimensões muito grandes para serem facilmente engolidas. Então, é particularmente interessante dispor de uma forma microparticular que assegura a liberação retardada e controlada do PA que o técnico pode enformar de comprimidos digeríveis ou de sachês.

O sistema galênico multimicrocapsular, de acordo com a invenção, permite assegurar de maneira segura uma liberação retardada e controlada do PA no TGI, graças a dois acionadores e se subtrair assim a variabilidade inter e intra-individual das condições do esvaziamento gástrico, sendo viável economicamente e fácil de ingerir (observância otimizada).

Segundo uma característica particularmente vantajosa do modo de realização preferido, com pH constante 1,4, a fase de liberação controlada segundo a fase de latência é tal que o tempo de liberação de 50% em peso de PA ( $t_{1/2}$ ) se define como a seguir (em horas):

$$0,25 \leq t_{1/2} \leq 35$$

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

Na prática, a fase de liberação do perfil de liberação *in vitro* do PA com pH 1,4 constante, possui um tempo de semiliberação que é ajustável.

De acordo com uma outra característica interessante do modo de realização preferido, a fase de liberação segundo a passagem de pH 1,4 para pH 6,8, que se efetua sem tempo de latência, é tal que o tempo de liberação de 50% do PA ( $t_{1/2}$ ) se define como a seguir (em horas):

$$0,25 \leq t_{1/2} \leq 20$$

de preferência  $0,5 \leq t_{1/2} \leq 15$ .

De preferência, as microcápsulas, de acordo com a invenção, compreendem uma só película de revestimento compósito AB. Isto simplifica sua preparação e limita a taxa de revestimento.

De preferência, o PA é colocado sobre um núcleo neutro de diâmetro compreendido entre 200 e 800 microns e, de preferência, compreendido entre 200 e 600 microns.

Sem que isto seja limitativo, o núcleo neutro hidrófilo pode conter sacarose e/ou dextrose e/ou lactose ou ainda ser constituído por microesfera de celulose.

Vantajosamente, o revestimento das microcápsulas pode compreender, além dos constituintes essenciais A e B, outros ingredientes clássicos e conhecidos do técnico, tais como notadamente:

- . corantes;
- . plastificantes como, por exemplo, o dibutilsebacato;
- . compostos hidrófilos como, por exemplo, a celulose e seus derivados ou a polivinilpirrolidona e seu derivados; e
- . suas misturas.

Vantajosamente, o PA é colocado pelas técnicas conhecidas do técnico, por exemplo, a técnica de revestimento com spray em camada de ar fluidificado, sobre núcleos neutros de diâmetro compreendido entre 200 e 800 microns e, de preferência, 200 e 600 microns.

No plano quantitativo, a monocamada de revestimento representa no máximo 40%, de preferência, no máximo 30% em peso de microcápsulas. Essa taxa limitada de revestimento permite realizar unidades galênicas contendo, cada uma, uma elevada dose de princípio ativo, sem ultrapassar um tamanho redibitório em relação à deglutição. A observância e, portanto, o sucesso do tratamento só podem se encontrar melhorados.

Qualitativamente falando, o PA das microcápsulas, de acordo com a invenção, é absorvível essencialmente nas partes altas do trato gastrointestinal e é vantajosamente escolhido dentre uma das seguintes famílias de substâncias ativas: antiulcerosas, antidiabéticas, anticoagulantes, anti-trombicas, hipolipemiantes, antiarrítmicas, vasodilatadoras, antianginosas, anti-hipertensivas, vasoprotetoras, promotoras de fecundidade, indutoras e inibidoras do trabalho uterino, contraceptivas, antibióticas, antifúngicas, antiviróticas, anticancerígenas, antiinflamatórias, analgésicas, antiepilépticas, antiparkinsonianas, neurolépticas, hipnóticas, ansiolíticas, psicoestimulantes, antienxaquecas, antidepressivas, antitussígenas, anti-histamínicas ou anti-alérgicas.

É possível também se referir à lista de princípios ativos dados na patente EP-A-0 609 961, nas páginas 4 a 8.

De maneira preferida, o PA é selecionado dentre os seguintes compostos: metformina, ácido acetilsalicílico, amoxicilina, pentoxifilina, prazosina, aciclovir, nifedipina, diltiazem, naproxen, ibuprofen, flurbiprofen, cetoprofen, fenoprofen, indometacina, diclofenac, fentiazac, estradiol valerato, metropolol, sulpirida, captopril, cimetidina, zidovudina, nicardipina, terfenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, famciclovir, espironolactona, 5-asa, quinidina, morfina, pentazocina, paracetamol, omeprazol, metoclopramida e suas misturas.

A forma galênica oral microparticulada, de acordo com a invenção, pode ser um comprimido, vantajosamente orodispersível, um pó ou uma gélula.

As microcápsulas descritas acima podem ser utilizadas para a

fabricação de novas preparações farmacêuticas ou dietéticas de diversos PA, tendo desempenhos terapêuticos ou dietéticos otimizados e se apresentando, de preferência, sob a forma de comprimidos vantajosamente digeríveis e mais preferencialmente ainda orodispersíveis, de pós ou de gélulas.

5               Essas microcápsulas são tanto mais interessantes quanto forem, além disso, perfeitamente toleradas pelo organismo, notadamente ao nível gástrico e, por outro lado, podem ser obtidas de forma facilitada e econômica.

10               A presente invenção se refere, além disso, a essas novas preparações farmacêuticas ou dietéticas enquanto tais, originais em sua estrutura, sua apresentação e sua composição. Essas preparações farmacêuticas ou dietéticas são administradas *per os*, de preferência por doses diárias únicas.

15               Deve ser observado que pode ser interessante misturar em uma mesma gélula um mesmo comprimido ou um mesmo pó pelo menos dois tipos de microcápsulas com cinéticas de liberação diferentes, mas compreendidas no âmbito característico da invenção.

Pode-se misturar as microcápsulas de acordo com a invenção com uma certa quantidade de PA imediatamente disponível no organismo.

20               É também considerável associar microcápsulas que contêm PA diferentes.

25               Além disso, um outro objeto da invenção é um sistema galênico (farmacêutico ou dietético), de preferência, sob a forma de comprimidos vantajosamente ingeríveis e mais preferencialmente ainda orodispersíveis, de pó ou de gélula, caracterizado pelo fato de compreender microcápsulas, tais como descritas acima.

Por outro lado, a invenção visa a utilização de micropartículas, tais como definidas acima para a preparação de formas galênicas orais microparticulares, farmacêuticas ou dietéticas, de preferência, sob a forma de comprimidos vantajosamente orodispersíveis, de pós, ou de gélulas.

30               Enfim, a invenção visa também um processo de tratamento terapêutico, caracterizado pelo fato de consistir em uma ingestão segundo uma posologia determinada, de um medicamento que compreende as microcápsulas.

sulas, tais como definidas acima.

A invenção será melhor explicada pelos exemplos a seguir, dados unicamente a título de ilustração e permitindo compreender bem a invenção e fazer sobressair suas variantes de realização e/ou de utilização, assim como suas diferentes vantagens.

#### EXEMPLOS

Descrição das figuras:

- a figura 1 representa os perfis de liberação in vitro das microcápsulas do exemplo 1, com pH 1,4: —●— e com pH 1,4 durante 3 horas, depois com pH 6,8 a partir de T = 3 horas: —□—, em % em peso (% D) de metformina dissolvida em função do tempo T em horas:

- a figura 2 representa os perfis de liberação in vitro das microcápsulas do exemplo 2, com pH 1,4: —●—, e com pH 1,4, durante 2 horas, depois com pH 6,8 a partir de 2 horas: —□—, em % em peso (% D) de aciclovir em função do tempo T em horas;

- a figura 3 representa os perfis de liberação in vitro das microcápsulas do exemplo 3, com pH 1,4: —■— e com pH 6,8: —□—, em % em peso (% D) de metformina em função do tempo T em horas.

#### EXEMPLOS

Exemplo 1: preparação de microcápsulas conduzindo a uma liberação de metformina, HCl retardada e prolongada com duplo mecanismo

75 g de Metformina, HCl (Chemsources) e 75 g de PVP são dissolvidos em 1350 g de isopropanol. A solução é pulverizada sobre 850 g de microesferas neutras (NP pHarm) em um revestimento com spray Glatt® GPCG3.

93,3 g de óleo de palma hidrogenada (Hüls) -B- e 140 g de Eudragit® L100 (Röhm) -A- são dissolvidos a quente no isopropanol. B/A = 0,66. A solução é pulverizada sobre 700 g de micropartículas preparadas anteriormente. As condições de revestimento são: temperatura de entrada: 45°C, vazão de pulverização: 8-12 g/min, pressão de atomização: 1,5 bar.

As microcápsulas foram testadas em dissoluteste II de acordo com a Farmacopéia a 37°C e sob uma agitação de 100 rpm nos seguintes

meios:

a) HCl com pH 1,4;

b) HCl com pH 1,4 durante 3 horas , depois meio tampão  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$  com pH 6,8.

5 Os perfis de liberação são apresentados na figura 1.

Esses perfis são característicos de uma liberação retardada, depois prolongada com duplo mecanismo: ausência de liberação durante 2 horas seguida por uma liberação prolongada sem troca de pH e seguida, enfim, por uma liberação acelerada pela troca de pH.

10 EXEMPLO 2: Preparação de microcápsulas que levam a uma liberação de Aciclovir retardada e prolongada com duplo mecanismo

75 g de aciclovir e 75 g de PolivinilPirrolidona PLASDONE® K29/32 são dissolvidos em 833 g de isopropanol. A solução é pulverizada em 850g de microesferas neutras (NP Pharm) dentro de um revestidor com spray Glatt® GPCG3.

15 93,3 g de óleo de palma hidrogenada (Hüls)-B- e 140g de EU-DRAGIT® L100 (Röhm) -A- são dissolvidos a quente em isopropanol. B/A = 0,66. A solução é pulverizada sobre 700 g de micropartículas preparadas anteriormente. As condições de revestimento são: temperatura de entrada: 20 45°C, vazão de pulverização: 8-12 g/min, pressão de atomização: 1,5 bar.

As microcápsulas foram testadas em um dissoluteste de tipo II romano, de acordo com a Farmacopéia a 37°C e sob uma agitação de 100 rpm nos seguintes meios:

c) HCl com pH 1,4;

25 d) HCl com pH 1,4, durante 3 horas, depois meio tampão  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$  com pH 6,8.

Os perfis de liberação são apresentados na figura 2.

O perfil de liberação do Aciclovir obtido com pH 1,4 é característico de uma liberação retardada e prolongada com duplo mecanismo de ação da liberação.

30 EXEMPLO 3: Preparação de microcápsulas que levam a uma liberação de metformina, HCl retardada e prolongada com duplo mecanismo

105 g de óleo de palma hidrogenada (Hüls) -B-, 30 g de dibutil sebacato e 165 g de EUDRAGIT® L100 (RÖHM) -A- são dissolvidos a quente no isopropanol. B/A é igual a 0,64. A solução é pulverizada sobre 700 g de granulados de metformina (95,5% Metformina/4,5% PVP). As condições de revestimento são: temperatura de entrada 45 °C, vazão de pulverização 8 - 12 g/min, pressão de atomização: 1,5 bar.

As microcápsulas foram testadas em um dissoluteste de tipo II, de acordo com a Farmacopéia a 37°C e sob uma agitação de 100 rpm nos seguintes meios:

- 10 e) HCl com pH 1,4;
- f) meio tampão  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$  com pH 6,8.

Os perfis de liberação são apresentados na figura 3.

Esses perfis são característicos de uma liberação retardada, depois prolongada com duplo mecanismo: ausência de liberação durante 2 horas com pH ácido e liberação rápida com pH neutro.

15

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma oral microparticulada para a liberação retardada e controlada de pelo menos um princípio ativo - com exclusão do perindopril - este princípio ativo tendo uma janela de absorção *in vivo* essencialmente limitada
- 5 nas partes altas do trato gastrointestinal, caracterizada pelo fato de que consiste em microcápsulas reservatório consistindo em partículas contendo pelo menos um princípio ativo (AP) - com exclusão do perindopril – cada uma das referidas partículas de AP sendo revestida com pelo menos uma película,
- em que as referidas microcápsulas reservatório possuem um
- 10 diâmetro compreendido entre 200 e 800 microns,
- em que a referida película de revestimento consiste em um material compósito compreendendo:
- pelo menos um polímero hidrófilo A portador de grupamentos ionizados com pH neutro, o referido polímero A sendo selecionado de copolímeros de ácido (met)acrílico/alquil (met)acrilato, derivados da celulose, preferivelmente acetato de celulose ftalato, hidroxipropilmetilcelulose ftalato e hidroxipropilmetilcelulose acetato e suas misturas;
  - pelo menos um composto hidrófobo B que é cristalino no estado sólido e possui uma temperatura de fusão  $T_{fB} \geq 40^{\circ}\text{C}$ ,
- 20 o referido composto hidrófobo B sendo selecionado do grupo dos seguintes produtos: ceras vegetais, óleos vegetais hidrogenados; monoésteres do glicerol, diésteres do glicerol ou triésteres do glicerol de pelo menos um ácido graxo, e suas misturas;
- em que a razão ponderal B/A está entre 0,5 e 1,5,
- 25 em que a referida película de revestimento representa uma fração em peso menor que ou igual a 40% em peso, com base no peso total das microcápsulas reservatório;
- em que a liberação do princípio ativo é regida por dois mecanismos distintos de acionamento, um sendo baseado sobre uma variação de
- 30 pH e o outro permitindo a liberação do princípio ativo, ao cabo de um tempo predeterminado de permanência no estômago;
- em que o comportamento de dissolução *in vitro* da referida forma

(realizado segundo as indicações da Farmacopéia Européia, 3ª edição, intitulada: "Teste da dissolução das formas orais sólidas": dissolutive de tipo II feito sob condições SINK mantido a 37°C e agitado a 100 rpm) é tal que:

- com pH constante de 1,4, o perfil de dissolução comporta uma  
5 fase de latência de duração inferior ou igual a 5 horas, de preferência compreendida entre 1 a 5 horas;

- e a passagem, de pH 1,4 para pH 6,8, leva a uma fase de liberação que começa sem um período de latência.

2. Forma de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo  
10 fato que a razão de peso B/A está entre 0,5 e 1,0.

3. Forma de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o composto hidrófobo B que é cristalino no estado sólido e possui uma temperatura de fusão  $T_{FB}$  de tal modo que  $T_{FB} \geq 40^\circ\text{C}$ , é selecionado do grupo dos seguintes produtos:

15 - ceras vegetais consideradas sozinhas ou misturadas entre si;  
- óleo de semente de algodão hidrogenado, óleo de soja hidrogenado, óleo de palma hidrogenado e qualquer de suas misturas;

- monoésteres do glicerol, diésteres do glicerol ou triésteres do glicerol de ácido beênico, considerados sozinhos ou misturados entre si; e  
20 - suas misturas.

4. Forma de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de, com pH constante de 1,4, a fase de liberação controlada seguindo a fase de latência é tal que o tempo de liberação de 50% do princípio ativo ( $t_{1/2}$ ) se define como a seguir (em horas):

25  $0,25 \leq t_{1/2} \leq 35$   
de preferência  $0,5 \leq t_{1/2} \leq 20$ .

5. Forma de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a fase de liberação seguindo a passagem de pH 1,4 para pH 6,8, que ocorre sem período de latência, é tal que o tempo de liberação de 50% do princípio ativo ( $t_{1/2}$ ) se define como a seguir (em horas):  
30

$0,25 \leq t_{1/2} \leq 20$   
de preferência,  $0,5 \leq t_{1/2} \leq 15$ .

6. Forma de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que as microcápsulas reservatório compreendem uma única película de revestimento de compósito AB.

5 7. Forma de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é depositado sobre um núcleo neutro de diâmetro compreendido entre 200 e 800 microns, de preferência compreendido entre 200 e 600 microns.

8. Forma de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o núcleo neutro contém sacarose e/ou dextrose e/ou lactose.

10 9. Forma de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o núcleo neutro é uma microesfera de celulose.

10. Forma de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo utilizado pertence a pelo menos uma das seguintes famílias de substâncias ativas:

15 antiulcerosas, antidiabéticas, anticoagulantes, antitrombicas, hipolipemiantes, antiarrítmicas, vasodilatadoras, antianginosas, anti-hipertensivas, vasoprotetoras, promotoras de fecundidade, indutoras e inibidoras do trabalho uterino, contraceptivas, antibióticas, antifúngicas, antiviróticas, anticancerígenas, antiinflamatórias, analgésicas, antiepilépticas, antiparkinsonianas, neurolépticas, hipnóticas, ansiolíticas, psicoestimulantes, antienxaquecas, antidepressivas, antitussígenas, anti-histamínicas e antialérgicas.

11. Forma de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo é escolhido dentre os seguintes compostos:

25 amoxicilina, metformina, ácido acetilsalicílico, pentoxifilina, prazosina, aciclovir, nifedipina, diltiazem, naproxen, ibuprofen, flurbiprofen, cetoprofen, fenoprofen, indometacina, diclofenac, fentiazac, estradiol valerato, metoprolol, sulpirida, captopril, cimetidina, zidovudina, nicardipina, terfenadina, atenolol, salbutamol, carbamazepina, ranitidina, enalapril, simvastatina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, famciclovir, espironolactona, 30 5-asa, quinidina, morfina, pentazocina, paracetamol, omeprazol, metoclopramida e suas misturas.

12. Uso das microcápsulas reservatório, como definidas em

qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de formas galênicas orais (farmacêuticas ou dietéticas), de preferência sob a forma de comprimidos, vantajosamente de comprimidos orodispersíveis, de pós ou de cápsulas gelatinosas.

- 5                    13. Uso de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que as microcápsulas reservatório são misturadas com uma quantidade determinada de princípio ativo que é imediatamente disponibilizado no organismo para a preparação de formas galênicas orais (farmacêuticas ou dietéticas).
- 10                   14. Forma galênica, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos uma forma microparticulada como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.
15. Forma galênica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura de microcápsulas reservatório com perfis de liberação retardada e controlada diferentes, para criar perfis de liberação que apresentam várias ondas de liberação.
- 15                   16. Forma galênica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura de microcápsulas reservatório com perfis de liberação retardada e controlada diferentes, com ajuste apropriado das diferentes frações, para assegurar uma concentração plasmática constante de princípio ativo.
- 20                   17. Forma galênica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade determinada de princípio ativo que é imediatamente disponibilizado no organismo.
- 25                   18. Forma galênica de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 17, caracterizada pelo fato de que é na forma de um comprimido, vantajosamente um comprimido que se dispersa na boca, um pó, uma cápsula de gelatina.

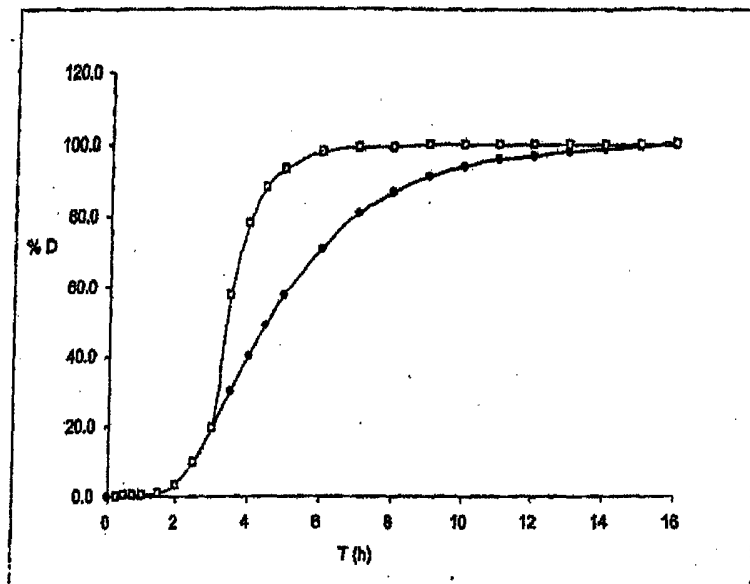


FIG 1

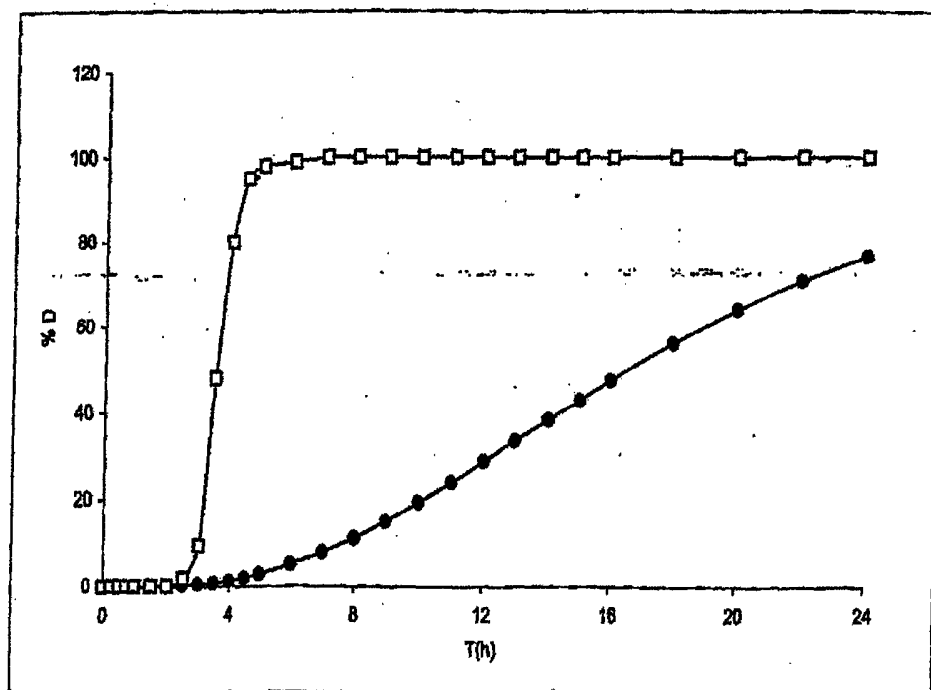


FIG 2

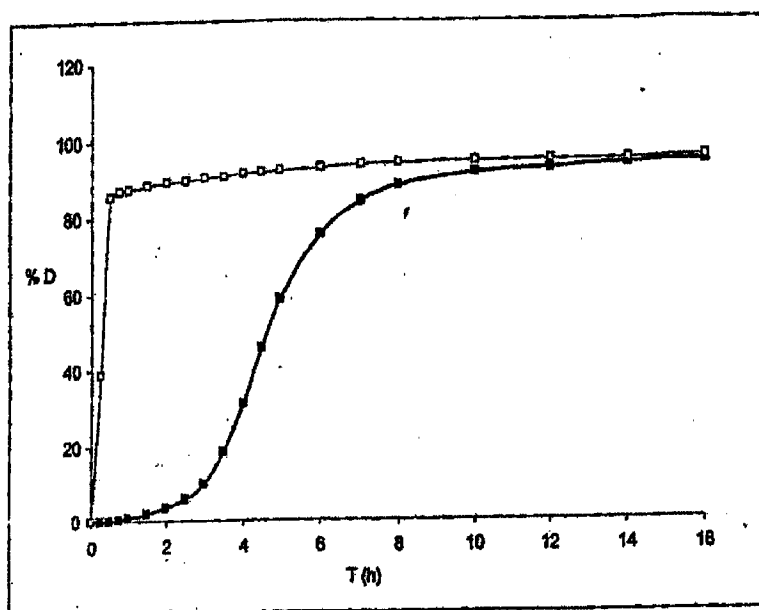


FIG 3

## RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMA GALÊNICA ORAL MICROPARTICULADA PARA A LIBERAÇÃO RETARDADA E CONTROLADA DE UM PRINCÍPIO ATIVO FARMACÊUTICO E USO DE MICROCAPSULAS "RESERVATÓRIO"**.

A invenção se refere a um sistema microparticular de liberação retardada controlada de princípios ativos (PA), cuja janela de absorção *in vivo* é essencialmente limitada nas partes altas do trato gastrointestinal, esse sistema sendo destinado a uma administração por via oral. A finalidade da invenção é de fornecer um sistema que assegura a liberação do PA de forma contínua de forma certa, graças a um duplo mecanismo de "liberação tempo dependente" e "pH dependente". Para atingir essa finalidade, a invenção propõe uma forma galênica oral multimicrocapsular concebida de tal modo que sua eficácia terapêutica seja garantida, e na qual a liberação do PA é regida por um duplo mecanismo de acionamento da liberação: "tempo acionador" e "pH acionador". Esse sistema é constituído de microcapsulas (200 a 600  $\mu$ m) que compreendem um núcleo em PA recoberto de uma película de revestimento (máximo 40% em peso), compreendendo um polímero hidrófilo A (EUDRAGIT® L) e um composto B hidrófobo (cera vegetal temperatura de fusão = 40-90°C), com B/A compreendido entre 0,2 e 1,5. Essas microcapsulas têm um comportamento de dissolução *in vitro* tal que tem pH 1,4 constante, se observa uma fase de latência compreendida entre 1 e 5 horas seguida de uma liberação do PA e tal que a passagem de pH 1,4 para 6,8 acarreta uma liberação do PA sem tempo de latência *in vitro*.