

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99245

REQUERENTE: KABI PHARMACIA AB, sueca, industrial e comercial, com sede em S-751 82 Uppsala, Suécia

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA SUBSTÂNCIA SOB A FORMA GRANULADA COMPREENDENDO NOMEADAMENTE UM SAL DE ÁCIDO AZOBISSALICÍLICO E DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE A CONTÉM"

INVENTORES: ARNE KRISTENSEN E PER HOLM

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Suécia, 16 de Outubro de 1990, sob o n.º 9003296-2.



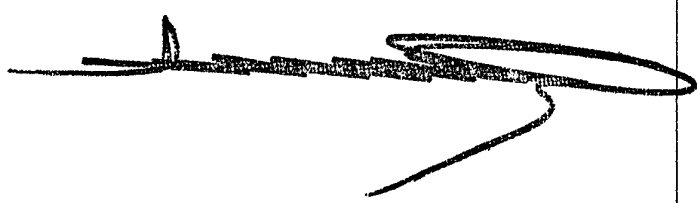
Descrição referente à patente de invenção de KABI PHARMACIA AB, sueca, industrial e comercial, com sede em S-751 82 Uppsala, Suécia, (inventores: Arne Kristensen, residente na Suécia e Per Holm, residente na Dinamarca)

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA SUBSTÂNCIA SOB A FORMA GRANULADA CONTENDO NOMEADAMENTE UM SAL ÁCIDO AZOBISSALICILICO E DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE A CONTEM"

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo (granulação de fundido) para a produção de agregados que contêm uma substância terapeuticamente activa. Os agregados produzidos têm uma configuração esférica. A invenção é aplicável a substâncias biodegradáveis, isto é a compostos que devem ser ingeridos per os em dosagens de cerca de 300 a 500 mg quando administradas ao homem.

Os agregados (por exemplo esferas) dirigidos à administração de medicamentos per os são normalmente mais pequenos do que 2,5 mm (diâmetro) e maiores do que 0,3 mm,



e estão de preferência na gama de 0,3 a 2,0 mm.

A granulação de fundido é um processo conhecido que envolve o processamento mecânico de uma substância em partículas misturadas com um ligante que tem um ponto de fusão de 40 a 70°C, de modo a formar grânulos (agregados). Durante o processo de fabrico, o agente ligante funde e adere à superfície da substância em partículas, aderindo assim as referidas partículas umas às outras de forma a constituírem uma forma de grânulos (agregados). A granulação de fundido resultará de preferência em agregados esféricos de tipo matriz com baixa porosidade. Ver, por exemplo, Drug. Dev. Ind. Pharm. 16 (1990), páginas 1249-77. A granulação de fundido tem sido aplicada à produção de agregados de libertação sustida, ver patentes Norte-americanas 4 013 784; 4 132 753; e 4 935 246.

Os processos de produção de agregados mais importantes são:

(1) revestindo partículas inertes ("não-semelhantes" = agregados placebo) com uma solução que contém uma substância activa, ligante e água. A quantidade da substância activa utilizada é normalmente inferior ou igual a 30% (em peso) dos agregados finais. O processo é principalmente dirigido para substâncias activas que são administradas em dosagens de 20 a 30 mg. Os agregados obtidos são esféricos quando as partículas utilizadas são esféricas.

(2) Extrusão de uma massa humedecida que contém

uma substância activa e um ligante plastificante adequado (por exemplo 10 a 50% de celulose microcristalina ou de metil celulose), seguido pelo arredondamento de extrudido num disco rotativo. A quantidade de substância activa presente nas pastilhas produzidas de acordo com este processo é no máximo de 50% (em peso). Este processo produz principalmente pastilhas com uma configuração alongada.

(3) Revestindo critais da substância activa e das substâncias auxiliares com polímeros adequados. A forma geométrica das pastilhas obtidas é determinada pela forma geométrica dos cristais. Ver por exemplo a Patente Norte-americana 4 957 746 ou a publicação correspondente EP 168 360.

Quando se pretende libertar substâncias activas em regiões definidas do sistema gastro-intestinal, são revestidos os agregados preparados com uma camada protectora, por exemplo, uma película resistente ao suco gástrico (revestimento entérico), ou são colocados em cápsulas que possuem propriedades de libertação adequadas.

Nenhum dos processos de agregação anteriores conhecidos se têm revelado satisfatório para ser utilizado com substâncias coesivas terapeuticamente activas que são dirigidas à administração de dosagens elevadas e quando se deseja que elas libertem rapidamente a substância activa do agregado administrado posteriormente aos agregados que atingiram o seu local pretendido no sistema gastro-intestinal. Os agregados obtidos são normalmente



excessivamente pequenos e/ou revelam tendências de aglomeração elevadas. Os agregados produzidos de acordo com os processos anteriores conhecidos são também demasiadamente porosos para permitir que os agregados sejam convertidos numa forma de comprimidos - seriam desejáveis agregados mais compactos. Verificou-se uma necessidade de novos processos para produzir agregados, em particular agregados que contêm substâncias solúveis em água, terapeuticamente activas de tipo de alta dosagem.

A presente invenção proporciona um desses processos que pode também ser aplicado a outras substâncias terapeuticamente activas. O processo de granulação de fundido da invenção (agregação), permite a produção de novas composições de medicamento para substâncias activas de tipo de alta dosagem. Esta nova composição constitui um dos aspectos da invenção.

O processo da invenção para agregar uma substância terapeuticamente activa é caracterizado por:

(i) processar-se mecanicamente uma mistura que contém

(a) a substância activa numa forma coesiva e

(b) um ligante que possui um ponto de fusão compreendido entre 40°C e 100°C, de preferência desde 40°C a 70°C, enquanto se aplica energia numa quantidade tal que o ligante fundirá e a mistura sofrerá a granulação formando agregados esféricos, e em que a proporção das quantidades



entre a substância activa e o ligante é escolhida de forma a que os esferóides obtidos sejam sobre-humedecidos;

(ii) adicionarem-se outras substâncias coesivas, quer em um quer em mais lotes, opcionalmente com a inclusão das adições do ligante intermédio enquanto se fornece energia durante o processamento mecânico de forma a que a temperatura de fusão do ligante seja excedida;

(iii) interroper-se o processamento mecânico, fornecimento de energia e o fornecimento da substância coesiva e do ligante quando se atingir o tamanho médio de partícula pretendido dos agregados secos (esferas), normalmente inferior a 2,5 mm e de preferência inferior a 1 mm, por exemplo inferior a 0,8 mm, embora sempre superior a 0,3 mm, como por exemplo acima de 0,4 mm; e

(iv) removerem-se as partículas que são maiores ou mais pequenas do que os tamanhos máximo e mínimo pré-determinados respectivamente, revestindo opcionalmente os restantes agregados (esferas) para lhes conferir propriedades de libertação ou propriedades de estabilidade adequadas, e agrupar as referidas esferas restantes em lotes de dosagem contendo cada um uma dosagem da substância terapeuticamente activa.

Por substância coesiva pretende-se significar uma substância em partículas com uma fluidez baixa, as forças inter-partículas conferem às partículas uma tendência para se juntarem ou se aglomerarem. A coesão de uma substância é frequentemente medida pelo seu ângulo de



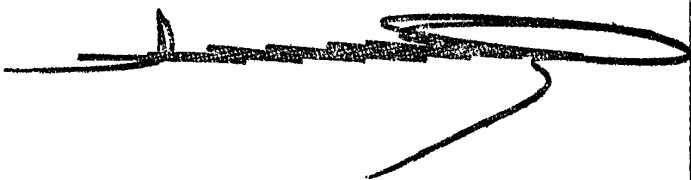
interface, as substâncias que têm um elevado ângulo de repouso são coesivas. Em princípio, todas as substâncias que possuem um tamanho médio de partícula $< 30 \mu\text{m}$, como por exemplo $< 20 \mu\text{m}$ são coesivas.

Após a fusão do ligante de acordo com a fase (i) anterior e de se ter continuado a agitação, as substâncias coesivas formam agregados geralmente em tempos muito curtos formando esferas sobre-humedecidas. São obtidos aglomerados contínuos de esferas. O sobre-humedecimento é necessário no caso de substâncias coesivas. Os agregados formados são duros e não podem ser deformados devido à sua baixa porosidade e fortes ligações inter-partículas provocadas pelas pequenas partículas da substância coesiva.

Na fase (ii), liga-se mais substância coesiva à superfície das esferas formadas na fase (i). Isto permite que os aglomerados se rompam.

Os aglomerados (esferas) formados são do tipo de matriz, isto é as partículas das substâncias coesivas são densamente empacotadas em conjunto numa matriz que consiste num ligante. A porosidade das esferas é baixa, isto é inferior a 5% (volume de poros em relação ao volume das esferas).

As substâncias terapeuticamente activas que podem ser aglomeradas de acordo com a invenção consistem geralmente num composto terapeuticamente activo que pode ser solúvel em água ou insolúvel em água. Por solúvel em água pretende-se dizer que o composto se dissolve no



"fluido" pretendido no sistema gastro-intestinal, isto é nos sucos da saliva e/ou gástricos e/ou intestinais.

É normalmente verdadeiro que qualquer composto que possa ser obtido numa forma sólida, em partículas a temperaturas de até cerca de 393°K podem também ser obtidos como uma substância coesiva. As partículas grandes ou agregados podem ser tornados coesivos por moagem e submetendo opcionalmente o material a esferonização e peneiração. Alternativamente, pode ser conseguido um resultado semelhante por meio de processos de liofilização ou secagem por atomização. Os compostos em questão são frequentemente sais (compostos iônicos), por exemplo sais obtidos com o ácido azobis salicílico, em particular o 3,3'-isômero do ácido acetilsalicílico, ácido 5-aminossalicílico, ácido 4-aminossalicílico, salicil azossulfapiridina, ou um sal de penicilina, por exemplo um sal de cálcio da penicilina V. Se adequado, podem também ser utilizadas as formas ácidas dos referidos sais. O processo da invenção pode também ser aplicado a compostos não-iônicos. Os compostos terapeuticamente activos interessantes terão pontos de fusão superiores a 120°C ($\pm$ 15°C). Tal como acima mencionado, os compostos em questão são principalmente do tipo de alta dosagem.

O ligante pode ter propriedades hidrofílicas ou lipofílicas pronunciadas, num grau maior ou menor. As misturas de ligantes que possuem propriedades mutuamente diferentes podem também ser convenientemente utilizadas. O



ponto de fusão de ligante será normalmente superior a 40°C, de preferência superior a 45°C e inferior a 100°C, por exemplo inferior a 70°C. A viscosidade do ligante e também o ângulo de contacto ("Danish grensfladevinkel") tem significado e ambos serão de preferência baixos de modo a permitir obter-se a substância coesiva numa mistura uniforme. A viscosidade do ligante à temperatura do processo utilizada deve ser inferior a 1000 cps (por exemplo a 70°C). Os ligantes hidrofílicos que são muito solúveis ou que são solúveis num grau ilimitado em água têm interesse particular para a produção de agregados a partir dos quais a substância activa será rapidamente libertada. Exemplos destes compostos são o polietilenoglicol possuindo um peso molecular médio (PM) < 7000 daltons, por exemplo 1000 a 6000 daltons, por exemplo um peso molecular aproximado de 2000, 333, 4000, 5000 ou 6000 daltons. Os ligantes lipofílicos que são também hidrofílicos num grupo maior ou menor são a cera de abelhas (pronunciadamente lipofílica), gliceromonoestearato, poliglicolglicérido (por exemplo Celucire 50/13 (Gattofosse) possuindo um ponto de fusão de 50°C e HLB = 13), estearato de polioxietileno (por exemplo estearato de PEG-40 (Crodet 40) e estearato de PEG-100 (Crodet 100), possuindo ambos um ponto de fusão de 50°C e um valor de HLB respectivo de 16,9 e 18,8 (o fabricante é Croda Chemicals), ésteres de sorbitano (por exemplo Span 60 possuindo um ponto de fusão de 50°C e um valor de HLB = 4,7).



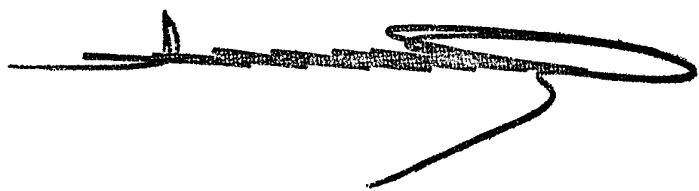
A escolha do ligante é determinada pelo composto que se pretende compactar e pelas propriedades de libertação pretendidas dos agregados resultantes. Se o composto activo for facilmente dissolvido em meio aquoso, por exemplo em sucos gástricos ($\text{pH} < 6$) ou na saliva ou nos sucos intestinais ($\text{pH} = 6-8$) e se for pretendido que o composto activo seja libertado rapidamente nesse meio, é escolhido um ligante hidrofílico solúvel em água, como por exemplo o polietilenoglicol de acordo como anteriormente mencionado. Por outro lado, se se pretender que o composto activo seja libertado mais lentamente, é preferido um ligante que tenha uma solubilidade inferior em meio aquoso, isto é agentes ligantes em que as propriedades lipofílicas sejam predominantes.

As proporções em que a substância ligante/coesiva são utilizadas devem ser tais que se obtenham agregados sobre-humedecidos na fase (i), isto é, o grau de saturação é superior a 100%. Os termos "sobre-humedecido" e "grau de sobre humedecimento" são conhecidos pelos especialistas e implicam a adição de substâncias ligantes que fazem com que as superfícies dos grânulos (esferas) obtidos na fase (i) se tornem pegajosos. A concentração de ligante não deve ser demasiadamente elevada, dado que isto faria com que a formação de agregados que não se separam em agregados individuais (grânulos, esferas) na fase (ii). A proporção óptima de ligante: substância coesiva varia dependendo do composto



activo (composto tal e qual, tamanho de partícula e área superficial específica das partículas, etc.), poder de coesão, tamanho de partícula do ligante e da esfera pretendida. Como guia geral, a substância activa será normalmente de 60-95% (em peso), de preferência de 75-90% ou de 80-95% (em peso) antes do tratamento posterior opcional (por exemplo revestimento). De forma análoga, a substância varia de 5 a 40% (em peso), de preferência de 10-25% (em peso). A fase (ii) permite que a quantidade de substância activa seja aumentada de 5 a 30% em comparação com a quantidade adicionada (i).

O fornecimento de energia e o processamento mecânico do sistema é conseguido principalmente por agitação, em que se assegura que a quantidade de energia fornecida será suficiente para conferir ao ligante uma viscosidade adequada para os objectivos de granulação. Durante o processamento mecânico a temperatura deve sempre ser deixada subir acima da temperatura de fusão do ligante, embora, como regra, a temperatura deva ser suficientemente inferior ao ponto de fusão de substância coesiva, adequadamente de pelo menos 10°C abaixo do ponto de fusão. Isto significa que a temperatura da mistura que está a ser processada será normalmente < 140°C, por exemplo < 130°C. Um fornecimento de energia demasiadamente elevado facilitará o cozimento da mistura formando-se grandes agregados, o que constitui uma desvantagem óbvia. O fornecimento de energia por processos de aquecimento



externo pode ter problemas, dado que ocorrerão facilmente gradientes de temperatura na mistura, resultando numa granulação heterogênea.

No caso de compostos terapeuticamente activos que são solúveis em água, o processamento mecânico é, em princípio, efectuado na ausência de água. O processamento mecânico pode ser efectuado no chamado misturador intensivo (misturador de alta velocidade), isto é um misturador do tipo descrito no Pedido de Patente Dinarmquesa No.3290/89. O misturador com a designação de PRELLMIX por NIRO ATOMIZER A/S (Soeborg, Dinamarca) tem interesse particular para este fim.

O tamanho dos agregados obtidos é determinado por variáveis de processo como por exemplo o tamanho de partícula das substâncias coesivas utilizadas, ligante utilizado, o processo mecânico utilizado, velocidade de agitação, recipiente de mistura e/ou a configuração geométrica do agitador, e revestimento superficial, temperatura, etc. Os parâmetros de processo que darão origem a um dado tamanho de agregado com uma dada área da substância são determinados empiricamente, como se ilustra na parte experimental desta especificação. Para se obter um rendimento aceitável, os parâmetros de processo são de preferência adaptados de forma a ser obtida uma distribuição de partículas < 75% dos agregados (esferas) numa gama de $\pm 0,5$ mm, de preferência $\pm 0,35$ mm, em torno de um dado valor do diâmetro na gama de agregados



mencionados na introdução.

A peneiração, ou a separação, é efectuada de forma conhecida para recuperar um fracção adequada com um tamanho que está dentro da gama de agregados acima mencionados, de preferência um tamanho de 0,3 a 1,5 mm.

De acordo com um dos aspectos, a invenção proporciona uma composição farmacêutica que contém agregados que proporcionam uma dosagem do composto terapeuticamente activo. De acordo com a invenção, os agregados utilizados são caracterizados por serem esféricos e pelo tipo de matriz e conterem substância coesiva e ligante do tipo acima mencionado e nas quantidades acima mencionadas.

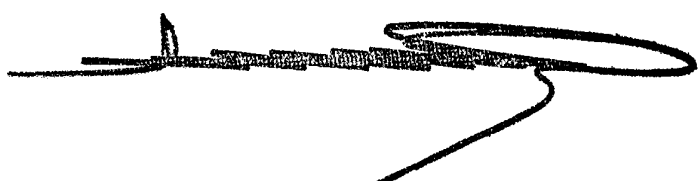
Os agregados da invenção (esferas) podem ser revestidos entericamente de forma conhecida, de forma a que se liberte a substância activa no intestino. As esferas podem também ser colocadas em cápsulas, que podem também ser resistentes aos sucos gástricos.

São definidas nas reivindicações anexas várias realizações da invenção que constituem parte da descrição desta especificação.

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE 1. A invenção aplicada em PcV-K (Fenoxi metil penicilina de cálcio, Fermenta, Suécia).

Dispositivo: Pellmix de 50 litros (Niro Atomizer A/S, Soeborg, Dinamarca).

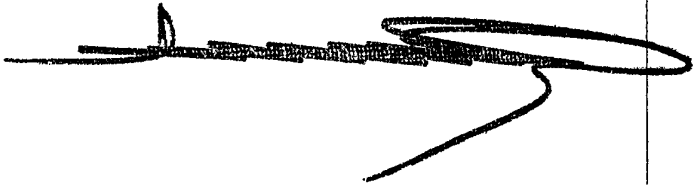


Ponto de partida: As experiências seguintes foram baseadas em estudos preparatórios efectuados num misturador intensivo de 6 litros, onde foi encontrada uma composição óptima que foi agregada em fundido com 22% de polietileno glicol 3000 (PEG) com 78% de sal de cálcio da penicilina V (=PcV-K) e posterior adição a seco de PcV-K.

Experiência 1.1: 8500 g de PcV-K e 1870 g de PEG 3000. Adição de substância seca de (PcV-K) 1 x 2000 g + 500 g. Velocidade do agitador 600 rpm. Avaliação: o PEG fundia passados cerca de 15 minutos (59°C), em seguida a temperatura foi subida para 100°C após mais 5 minutos. O produto tornou-se sobre-humedecido a cerca de 125°C e foram adicionados 2000 g da substância seca, seguido de mais 500 g num espaço de poucos minutos. O produto consistia em grandes agregados, com 2 a 5 cm, e agregados (esferas) com a dimensão correcta. Análise de peneiros: 1,1.

Experiência 1.2: A composição de partida e a adição da substância seca (PcV-K) foram feitos de acordo com a Experiência 1.1. A velocidade do agitador foi inicialmente de 600 rpm. Avaliação: de modo a conseguir um menor aumento da temperatura, a velocidade do agitador foi reduzida para 500 rpm após se ter atingido o ponto de fusão do PEG (59°C). A temperatura final foi de 110°C. Avaliação: O produto tinha uma distribuição larga de partículas, incluindo "finos" (material particular fino) e grandes agregados com um diâmetro de 5 a 10 mm.

Experiência 1.3: 8500 g de PcV-K e 1870 g de PEG



3000. A velocidade do agitador era de 600 rpm (partida). Avaliação: devido a problemas de sobre-humedecimento que ocorreram relativamente cedo no processo, a velocidade do agitador foi reduzida para 200 rpm (116°C), o que resultou num crescimento controlado.

Experiência 1.4: A composição de partida era a mesma da utilizada na Experiência 1.1. A adição de substância seca (PcV-K) foi de 3 x 700 g. A velocidade do agitador foi inicialmente de 600 rpm. Avaliação: A velocidade do agitador foi diminuída para 300 rpm, à temperatura de 70°C. O aumento da temperatura de 70°C para 90°C levou 16 minutos. A substância seca foi adicionada quando a temperatura atingiu 90°C. Análise de peneiros: 1,4.

Experiência 1.5: A composição de partida era a mesma da utilizada na Experiência 1.1. A adição de substância seca (PcV-K) foi de 2 x 1000 g + 1 x 300 g. A velocidade do agitador foi inicialmente de 600 rpm. Avaliação: A velocidade do agitador foi diminuída para 400 rpm à temperatura de 70°C. O aumento da temperatura de 70°C para 90°C levou cerca de 6 minutos. A substância seca foi adicionada quando a temperatura era de 100°C. Análise de peneiros: 1,5.

Experiência 1.6: 8500 g de PcV-K e 1700 g de PEG 3000 (20%). A adição de substância seca (PcV-K) foi de 2 x 1000 g + 1 x 300 g. A velocidade do agitador era inicialmente de 600 rpm. Avaliação: As condições de



processo foram as mesmas das utilizadas na Experiência 1.10. A quantidade de PEG utilizada era insuficiente para a substância (PcV-K) se agregar. A concentração total de PEG (17,3% de PEG) era inferior à concentração correspondente na Experiência 1.5.

Experiência 1.7: 8500 g de PcV-K e 1785 g de PEG 3000 (21%). As condições do processo eram análogas às condições do processo da Experiência 1.5. Análise de peneiros: 1.7.

Experiência 1.8: 8500 g de PcV-K e 1828 g de PEG 3000 (21,5%). As condições de processo eram análogas às utilizadas na Experiência 1.5.

Experiência 1.9: Esta experiência era análoga à experiência 1.8, com a exceção de ser ter diminuído o valor da velocidade do agitador. Avaliação: A velocidade do agitador foi diminuída para 500 rpm à temperatura de 70°C. O aumento da temperatura de 70°C para 90°C levou cerca de 3 minutos. As cargas de substância seca foram adicionadas a uma temperatura de cerca de 125°C, a intervalos de alguns minutos. Análise de peneiros: 1,9.

Experiência 1.10: Esta experiência era análoga à Experiência 1.8, com a exceção de ser ter diminuído o valor da velocidade do agitador. Avaliação: A velocidade do agitador foi diminuída para 450 rpm a uma temperatura de 60°C e foi adicionada a substância seca. Análise de peneiros: 1,10.

PARTE 1. CONCLUSÃO

PEG: As experiências revelam que é possível obter agregados com um tamanho adequado quando o PEG está presente na mistura inicial em concentrações de 21 a 22%. As experiências também revelam que uma menor percentagem de adição não resulta numa agregação e que uma adição percentual superior resultará na formação de grandes agregados. TEMPERATURA: Dado que se verificou que existia uma relação entre a velocidade do agitador e a temperatura, é difícil manter a temperatura a um valor razoável de cerca de 110°C (temperatura máxima para o sistema ensaiado). A Experiência 4 mostra que a agregação pode ser conseguida para valores inferiores a 100°C.

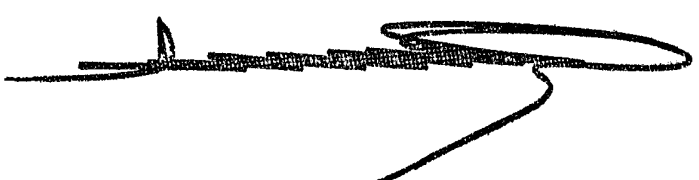
PARTE 2. Invenção aplicada ao ácido 3,3'-diazobissalicílico (DIPENTUM Pharmacia AB, Suécia).

Dispositivo: misturador intensivo PELLE (Niro Atomizer A/S, Soeborg Dinamarca).

Agregação em fundido do ácido 3,3'-diazobissalicílico (tamanho médio de partícula de 4 μ m) utilizando como ligante PEG 3000 ou monoestearato de glicerol.

Experiência 2.1: 800 g de DIPENTUM e 160 g de PEG 3000 (20%). O agitador foi ajustado a uma velocidade de 1200 rpm até a adição de PEG ter fundido, e em seguida a 900 rpm. A adição da substância seca 3 x 80 g de DIPENTUM. Temperatura da camisa 55°C (aquecimento externo). Grande fracção < 0,700 mm. Análise de peneiros: 2.1.

Experiência 2.2: As condições do processo foram



as mesmas da Experiência 2.1, com a exceção de se ter utilizado uma quantidade mais pequena de PEG 3000 (147 g, 18,3%). Formaram-se agregados após um longo período de processo e após se ter atingido o ponto de fusão de PEG.

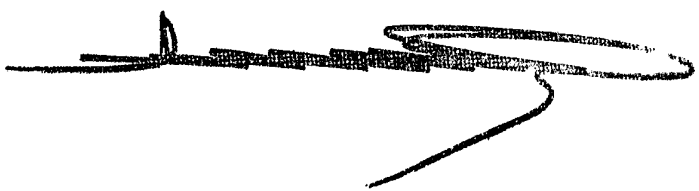
Experiência 2.3: As condições do processo foram as mesmas da experiência 2.1, mas com a diferença de ser ter utilizado uma quantidade mais pequena de PEG 3000 (153 g, 19,2%). A distribuição de tamanho era análoga à da Experiência 2.1. Análise de peneiros: 2.3.

Experiência 2.4: As condições de processo foram as mesmas da experiência 2.1, com a exceção de uma adição de Avicel a 10% pH 10 (80 g) e 720 g de DIPENTUM. O tamanho de partícula era superior ao obtido na Experiência 2.1 e 2.3. Análise de peneiros: 2.4.

Experiência 2.5: 800 g de DIPENTUM e 152 g de monoestearato de glicerol (19%). A velocidade do agitador foi mantida a 1100 rpm até o PEG adicionado ao sistema ter fundido. A velocidade foi em seguida diminuída para 900 rpm. Adição de substância seca de 2 x 80 g de DIPENTUM. Temperatura da camisa 55°C (aquecimento externo). Produto sobre-humedecido.

Experiência 2.6: As condições de processo foram as mesmas da Experiência 2.5, com a exceção de uma menor quantidade de monoestearato de glicerol 128 g (16%). Análise de peneiros: 2.6.

Experiência 2.7: As condições de processo foram as mesmas da Experiência 2.6, com a exceção de uma adição



de 9 g de lauril sulfato de sódio. Os ensaios de dissolução efectuados em agregados de 100 mg, com velocidade da pá USP (Farmacopeia Norte-Americana) 100 rpm (37°C) em água destilada resultava numa dissolução de 90% passados 80 minutos. Na ausência de lauril sulfato de sódio, foi obtida uma dissolução de 90% passados 120 minutos.

Experiência 2.8: As condições de processo foram as mesmas da Experiência 2.5, mas com um ligante fundido que era constituído por uma mistura de PEG 3000 e monoestearato de glicerol (1:1), num total de 140 g. Um ensaio de dissolução efectuado da forma do Ensaio 2.7 resultou numa dissolução de cerca de 90% passados 40 minutos. Foi obtida uma dissolução de 90% após 120 minutos na ausência de lauril sulfato de sódio.

ANALISE DE PENEIROS

Análise de peneiros 1.1

Análise de peneiros 1.4

Análise em peso em gramas: 100,0

135,20

Diâm. µm	P. %	Cum. %	P. %	Cum. %
10			0,1	0,1
125	0,1	0,1	0,2	0,4
180	0,0	0,1	0,7	1,0
250	0,2	0,3	2,7	3,7
355	1,1	1,4	6,0	9,7
500	4,2	5,6	9,7	19,4
710	24,9	30,5	28,5	47,9



1000	62,5	93,0	38,5	86,3
1400	7,0	100,0	13,7	100,0
Diâm. médio DGW: 1065,0 μm			935,4 μm	
Variância SGW: 1,29			2,56	

Análise de peneiros 1.5

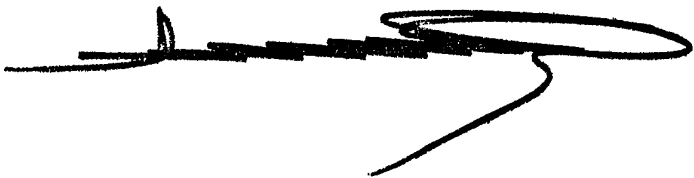
Análise de peneiros 1.7

Análise em peso em gramas: 133,50			121,20	
Diâm. μm	P. %	Cum. %	P. %	Cum. %
250	0,7	0,7	0,3	0,3
355	4,8	5,5	4,4	4,7
500	21,7	27,3	27,8	32,5
710	42,9	70,2	42,5	75,0
1000	24,4	94,6		
1400	5,4	100,0	4,9	100,0
Diâm. médio DGW: 845,7 μm			819,0 μm	
Variância SGW: 1,39			1,38	

Análise de peneiros 1.9

Análise de peneiros 1.10

Análise em peso em gramas: 127,30			116,00	
Diâm. μm	P. %	Cum. %	P. %	Cum. %
180	0,1	0,1	0,1	0,1
250	0,9	1,0	0,8	0,9
355	9,4	10,4	10,1	10,9
500	40,6	51,1	41,0	52,0
710	37,9	88,9	37,4	89,4
1000	9,4	98,4	9,4	98,8
1400	1,6	100,0	1,2	100,0



Diâm. médio DGW: 708,3 μm

703,0 μm

Variância SGW: 1,36

1,35

Análise de peneiros 2.1

Análise de peneiros 2.3

Análise em peso em gramas: 94,40

54,40

Diâm. μm	P. %	Cum. %	P. %	Cum. %
75	0,1	0,1		
125	0,0	0,1		
180	0,6	0,7	3,1	3,1
250	2,6	3,4	2,9	6,1
355	10,4	13,8	5,0	11,0
500	29,1	42,9	24,8	35,8
710	35,7	78,6	41,4	77,2
1000	17,2	98,4	17,5	94,7
1400	3,2	98,9	1,3	96,0
2000	0,4	99,4	0,4	96,3
2830	0,2	99,6	3,5	99,8
4000	0,4	100,0	0,2	100,0

Diâm. médio DGW: 743,9 μm

782,6 μm

Variância SGW: 1,49

1,63

Análise de peneiros 2.4

Análise de peneiros 2.6

Análise em peso em gramas: 86,90

107,6

Diâm. μm	P. %	Cum. %	P. %	Cum. %
75	0,1	0,1	0,1	0,1
125	0,1	0,2	0,0	0,1
180	0,1	0,3	0,0	0,1



250	0,0	0,3	0,1	0,2
355	2,5	2,9	2,9	3,1
500	22,6	25,4	9,0	12,1
710	32,7	58,0	39,1	51,2
1000	23,4	81,4	38,2	89,4
1400	16,8	98,2	9,3	98,7
2000	0,6	98,7	0,7	99,4
2830	0,2	99,0	0,2	99,6
4000	1,0	100,0	0,4	100,0
Diâm. médio DGW:	934,0 μm		979,1 μm	
Variância SGW:	1,49		1,39	

REIVINDIVCAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de agregados (esferas) a partir de um granulado fundido que contem uma substância terapeuticamente activa do tipo de alta dosagem, caracterizado por:

(i) processar-se mecanicamente num misturador intensivo uma mistura que contém

(a) a substância activa numa forma coesiva
e

(b) um ligante possuindo um ponto de fusão compreendido entre 40°C e 100°C, de preferência entre 40°C e 70°C, enquanto se fornece energia numa quantidade tal que o ligante funde e a mistura é granulada para formar



agregados esféricos, em que a proporção das quantidades de substância activa e do ligante é escolhida de forma a que as esferas obtidos estão sobre-humedecidos,

(ii) adicionar-se uma outra substância coesiva, num ou mais lotes, opcionalmente com a inclusão de adições intermédias de ligante enquanto se fornece energia durante o processamento mecânico de forma a exceder a temperatura de fusão do ligante,

(iii) interromper-se o processamento mecânico, fornecimento de energia e o fornecimento da substância coesiva e do ligante quando se tiver atingido o tamanho médio de partícula dos agregados (esferas) secos, normalmente inferior a 2,5 mm e de preferência inferior a 1 mm, por exemplo inferior a 0,8 mm, embora sempre superior a 0,4 mm, e

(iv) removerem-se as partículas que são maiores ou mais pequenas do que os tamanhos máximo e mínimo respectivamente, revestindo opcionalmente os agregados (esferas) restantes para lhes conferir propriedades adequadas de libertação ou de estabilidade, e agrupando os referidos agregados restantes em lotes de dosagem contendo cada um uma dosagem da substância terapeuticamente activa.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por a substância terapeuticamente activa ser solúvel em água.

- 3ª -



Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1-2 caracterizado por o ligante ser hidrofílico.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1-3 caracterizado por os agregados (esferas) obtidos serem divididos em dosagens de 300-500 mg de substância activa.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1-4 caracterizado por o processamento mecânico ser efectuado por agitação.

- 6ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1-4 caracterizado por a temperatura ser mantida inferior a 120°C durante o processamento mecânico.

- 7ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1-6 caracterizado por o ligante ser um polietileno glicol.

- 8ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1-6 caracterizado por a substância terapêuticamente activa ser um sal, por exemplo sal de um ácido azobissalicílico, ácido acetilsalicílico, ácido 5-aminossalicílico, salicilazossulfapiridina, ou um sal de penicilina, por exemplo o sal de cálcio da penicilina V.

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica contendo uma dosagem de 300-500 mg de uma substância terapeuticamente activa agregada, caracterizado por os agregados serem esféricos e consistirem numa substância terapeuticamente activa sob a forma de partículas com um tamanho médio de partícula inferior a 30 μm , tal como inferior a 20 μm , e um ligante possuindo uma temperatura de fusão de 40-100°C, em que o composto activo constitui 60-90% (em peso) e o ligante 5-40% (em peso) do peso dos agregados utilizados.

A requerente reivindica a prioridade do pedido sueco apresentado em 16 de Outubro de 1990, sob o nº 9003296-2.

Lisboa, 16 de Outubro de 1991

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA SUBSTÂNCIA SOB A FORMA GRANULADA CONTENDO NOMEADAMENTE UM SAL DE ÁCIDO AZOBISSALICÍLICO E DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊTICA QUE A CONTÉM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de agregados (esferas) a partir de um granulado fundido que contem uma substância terapeuticamente activa do tipo de alta dosagem, que compreende:

(i) processar-se mecanicamente num misturador intensivo uma mistura que contém

(a) a substância activa numa forma coesiva
e

(b) um ligante possuindo um ponto de fusão compreendido entre 40°C e 100°C, de preferência entre 40°C e 70°C, enquanto se fornece energia numa quantidade tal que o ligante funde e a mistura é granulada para formar agregados esféricos, em que a proporção das quantidades de substância activa e do ligante é escolhida de forma a que as esferas obtidos estam sobre-humedecidos,

(ii) adicionar-se uma outra substância coesiva, num ou mais lotes, opcionalmente com a inclusão de adições intermédias de ligante enquanto se fornece energia durante o processamento mecânico de forma a exceder a temperatura

•
•
•

de fusão do ligante,

(iii) interromper-se o processamento mecânico, fornecimento de energia e o fornecimento da substância coesiva e do ligante quando se tiver atingido o tamanho médio de partícula dos agregados (esferas) secos, normalmente inferior a 2,5 mm e de preferência inferior a 1 mm, por exemplo inferior a 0,8 mm, embora sempre superior a 0,4 mm, e

(iv) removerem-se as partículas que são maiores ou mais pequenas do que os tamanhos máximo e mínimo respectivamente, revestindo opcionalmente os agregados (esferas) restantes para lhes conferir propriedades adequadas de libertação ou de estabilidade, e agrupando os referidos agregados restantes em lotes de dosagem contendo cada um uma dosagem da substância terapeuticamente activa.