



(11) *Número de Publicação:* PT 673645 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6 )  
A61K009/28 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.03.09	(73) <i>Titular(es):</i> F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. - CH-4002 BÂLE	CH
(30) <i>Prioridade:</i> 1994.03.23 US 217344		
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1995.09.27	(72) <i>Inventor(es):</i> NAVNIT HARGOVINDAS SHAH WANTANEE PHUAPRADIT ARUNA RAILKAR	US US US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.09.19	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA	PT

(54) *Epígrafe:* COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(57) *Resumo:*

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA  
 Teles.: 01 888 51 51 / 2 / 3  
 Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66  
 E-mail: inpi @ mail. telepac. pt

**REF.: Case 14914 PT**  
**(ex RAN 4604/013)**



INSTITUTO NACIONAL  
 DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA

**FOLHA DO RESUMO**

PAT. INV. <input checked="" type="checkbox"/> MOD. UTIL. <input type="checkbox"/> MOD. IND. <input type="checkbox"/> DES. IND. <input type="checkbox"/> TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>					CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º <b>673.645</b> (11)    DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)					
REQUERENTE (71) <b>F. Hoffmann-La Roche AG, suíça, industrial e comercial, com sede em</b> (NOME E MORADA) <b>4002 Basel, Suíça</b> CÓDIGO POSTAL _____					
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) <b>PHUAPRADIT, WANTANEE; RAILKAR, ARUNA e SHAH, NAVNIT HARGOVINDAS</b>					
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)			FIGURA ( para interpretação do resumo)		
DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO			
EPÍGRAFE (54) <b>"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"</b>					
RESUMO (max. 150 palavras) (57) <p>Um novo sistema de administração para drogas dirigidas ao colon que compreende três partes: (1) um revestimento entérico para evitar a penetração do fluido gástrico no sistema de administração, evitando assim qualquer libertação da droga no estômago; (2) uma camada de polímero erodível que se expõe gradualmente durante o trânsito através do tracto intestinal superior e (3) uma parte interior que é um comprimido ou uma pérola</p>					

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

INPI  
 INSTITUTO NACIONAL  
 DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA  
Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3  
Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66  
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



FOLHA DO RESUMO (Continuação)

PAT. INV. <input type="checkbox"/>	MOD. UTI. <input type="checkbox"/>	MOD. IND. <input type="checkbox"/>	DES. IND. <input type="checkbox"/>	TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º _____ (11)		N.º Objectos <input type="checkbox"/> N.º Desenhos <input type="checkbox"/>		DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)	

RESUMO (continuação) (57)

convencional contendo um ingrediente(s) activo que se desintegra prontamente e liberta em seguida a droga no local alvo, o colon, depois da erosão da camada de polímero erodível.

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

258

## DESCRIÇÃO

### COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

A produção de medicamentos para o colon através de administração oral de medicamentos é atractiva e importante por duas razões: 1) as doenças do intestino grosso, tal como a colite ulcerosa ou a doença de Crohn, podem ser tratadas localmente, evitando assim formas de dosagem em clister e minimizando a absorção sistémica; e 2) medicamentos que podem ser absorvidos no colon mas que se degradam no tracto superior do aparelho digestivo (por exemplo, medicamentos de proteina e péptido) que se tomam oralmente, dado que o local do colon minimiza a exposição destes compostos aos múltiplos enzimas proteolíticos degradativos do aparelho digestivo presentes no tracto superior do aparelho digestivo. Mesmo que seja expectável que a absorção da maior parte dos medicamentos no colon seja mais lenta do que no intestino delgado, isto é equilibrado pelo maior tempo de permanência (17-72 horas) no colon.

A presente invenção tem por objecto um novo sistema de libertação de drogas para administrar ao colon. O sistema de administração é um comprimido que compreende três partes:

(1) revestimento entérico: o revestimento entérico exterior evita a penetração do fluido gástrico no sistema de administração, evitando assim qualquer libertação do medicamento no estômago;

(2) camada de polímero erodível: quando a forma de dosagem passa para o intestino, o revestimento entérico dissolve-se e então um polímero erodível, independente do pH, não expansível, tal como um derivado de éter de celulose com um grau de

258

viscosidade baixo, fica exposto e vai-se erodindo gradualmente durante o trânsito através do tracto intestinal superior. A camada de polímero erodível evita a libertação do medicamento na porção superior do tracto intestinal durante 4-6 horas depois do esvaziamento gástrico, representando a quantidade de tempo necessária para atingir o colon; e

(3) parte interior: o interior é um comprimido convencional ou uma pérola contendo um ingrediente(s) activo que se desintegra rapidamente e, em consequência, liberta a droga no colon depois da erosão da camada de polímero erodível.

Mais particularmente, a presente invenção tem por objecto um comprimido apropriado para uma única administração oral formado pelo seguinte:

1) uma parte interior compreendendo 10-45% em peso do comprimido que compreende um composto biologicamente activo e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico;

2) uma camada de polímero erodível que envolve a referida parte interior em que a referida camada de polímero erodível representa 30-85% em peso do comprimido e tem uma espessura de 2,0 mm a 3,5 mm e compreende um derivado de éter de celulose aceitável sob o ponto de vista farmacêutico com uma viscosidade de 3-100 Mpas (cps) a uma concentração de 2% p/p em água e compreende ainda celulose microcristalina em que a relação de peso do derivado de éter de celulose para a celulose microcristalina é de 6:1 a 0,5:1; e

3) uma camada entérica que envolve a referida camada de polímero erodível e o interior em que a referida camada entérica é de 5-25% em peso do comprimido e tem uma espessura de 50  $\mu\text{m}$  a 300  $\mu\text{m}$ .

258

A composição e função dos componentes do sistema de administração da presente invenção estão descritos a seguir:

(1) Revestimento entérico: O revestimento entérico exterior evita a penetração do fluido gástrico no sistema de administração, evitando assim qualquer libertação da droga no estômago. Quaisquer materiais de revestimento entérico convencionais podem ser usados no sistema de administração da presente invenção. Exemplos de materiais de revestimento entéricos são o ftalato de hidroxipropil-metil-celulose, copolímeros de ácido metacrílico ou acetato-ftalato de polivinilo. Prefere-se um copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo com um rácio de grupos carboxilo livres por grupos éster de 1:1 e que se dissolve no meio a um pH superior a 6 (por exemplo EUDRAGIT L100 (Rohm Pharma Co.)). Especialmente preferidos são os ftalatos de hidroxipropil-metilcelulose ("FHPMC") que se dissolvem no meio a um pH superior a 5,5 (por exemplo, FHPMC-55, Eastman Chemical Co.; FH-55, Shin-Etsu Chemicals Co.). O teor em percentagem (em peso) dos grupos metoxi, grupos hidroxipropoxi e grupos carboxibenzoilo no preferido FHPMC para uso na presente invenção é de 18-22%, 4-9% e 27-35% respectivamente.

Os materiais de revestimento entérico são formulados, de preferência, com plastificantes apropriados, tais como monogliceridos acetilados destilados ou citrato de trietilo. O plastificante preferido é um derivado de monoglicerido acetilado destilado preparado a partir de óleo de soja parcialmente hidrogenado que foi completamente acetilado ( $\geq 96\%$ ) (por exemplo MYVACET 9-45 (Eastman Chemical Co.)). Os revestimentos entéricos podem ser aplicados ao comprimido matriz duplo por qualquer meio convencional. Por exemplo, a parte interior e a camada de polímero erodível (referida aqui como comprimido matriz "duplo")

738

pode ser revestida usando um sistema de vaporização por ar apropriado. Um peso de revestimento de aproximadamente 5-25% (preferencialmente 15%) em peso do comprimido final é recomendado, dependendo do grau de resistência ao ácido do material de revestimento entérico. Pode-se usar uma espessura de revestimento de 50  $\mu\text{m}$  a 300  $\mu\text{m}$ , de preferência 100  $\mu\text{m}$ , consoante o tipo de polímero e de plastificante utilizado.

(2) Camada de polímero erodível: Quando se esvazia o comprimido no intestino, o revestimento entérico dissolve-se e então fica exposta uma camada de um polímero erodível independente do pH, tal como um derivado de éter de celulose com um grau de viscosidade baixo e, gradualmente, vai-se erodindo durante o trânsito através do tracto intestinal superior. A camada de polímero erodível compreende, de preferência, 30-85% do peso do comprimido final. A espessura da camada de polímero erodível é de 2,0 mm a 3,5 mm, de preferência 3,0 mm. Por "viscosidade baixa" quer dizer-se um derivado de éter de celulose com uma viscosidade de 3-100 mPa.s (cps) numa concentração de 2% p/p em água. Este derivado de éter celulósico de baixa viscosidade produz uma expansão negligível quando exposto ao suco intestinal. A falta de expansão do polímero evitará o craqueamento do revestimento entérico se ocorre qualquer permeação mínima do fluido gástrico através do revestimento entérico durante o período em que o sistema de administração permanece no estômago. A camada de polímero erodível evita a libertação da droga na parte superior do tracto intestinal durante 4-6 horas depois do esvaziamento gástrico, representando a quantidade de tempo necessária para que o sistema de administração atinja o colon.

Exemplos de derivados de éter de celulose que podem ser usados apropriadamente para a camada de polímero erodível de acordo com a presente invenção incluem metilcelulose de

258

hidroxipropilo de baixa viscosidade, hidroxipropil-metilcelulose de baixa viscosidade ou as suas misturas. O polímero preferido é o hidroxipropil-metilcelulose de baixa viscosidade. Um exemplo é o hidroxipropil-metilcelulose com uma percentagem de metoxi de 19-24% com um grau de metoxi de substituição compreendido no intervalo de 1,1 a 1,6 e uma percentagem de hidroxipropilo de 7-12% com uma substituição molar de hidroxipropilo compreendida entre 0,1-0,3 (por exemplo, METHOCEL K (Dow Chemical Corp.)). Prefere-se hidroxipropil-metilcelulose com uma percentagem de metoxi de 28-30% com um grau de metoxi de substituição compreendido entre 1,8 e 2,0 e uma percentagem de hidroxipropilo de 7-12% com um intervalo de substituição molar de hidroxipropilo de 0,2-0,3 com uma viscosidade (2% p/p em água) de 5-7 mPa.s (por exemplo, METHOCEL E15LV (Dow Chemical Corp.)). O peso molecular preferido de qualquer das hidroxipropil-metilceluloses está compreendido entre 10.000 e 26.000 Da.

A camada de polímero erodível é formulada como uma mistura de derivado de éter de celulose com uma celulose microcristalina. A celulose microcristalina preferida tem um teor de humidade de cerca de 5% e uma dimensão de partícula média de cerca de 100 microns (por exemplo AVICEL PH 102 (FMC Corp.)). A razão em peso do derivado de éter de celulose para a celulose microcristalina é de 6:1 para 0,5:1. Os ingredientes da camada de polímero erodível podem ser granulados com um agente ligante tal como polivinil-pirrolidona.

As polivinil-pirrolidonas preferidas têm pesos moleculares médios compreendidos entre cerca de 40.000 Da (por exemplo, POVIDONE K30 (BASF, Midland, Michigan)) até cerca de 360.000 Da (por exemplo POVIDONE K90) (BASF, Midland, Michigan)). A granulação é peneirada preferencialmente para se obter um pó fino através de um peneiro de 0,42-0,25 mm (#40-#60 mesh) e depois lubrificada com um lubrificante convencional, por

258

exemplo, estearato de magnésio. Pode-se também incorporar excipientes, tais como lactose, na camada de polímero erodível para modificar o perfil da erosão.

(3) Parte interior: A parte interior é um comprimido ou uma pérola convencional contendo um ingrediente(s) activo num veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico que se desintegra prontamente e subsequentemente liberta a droga no colon depois da erosão da camada de polímero erodível. O interior é constituído, de preferência, por uma droga, um diluente, um agente de desintegração, um ligante e um lubrificante. Quaisquer materiais de formulação de comprimidos convencionais podem ser usados para produzir a parte interior. O agente desintegrante preferido é o croscarmelose-sódio (por exemplo, AC-DI-SOL, FMC Corp., Philadelphia, Pa.). As partes interiores podem preparar-se por qualquer método convencional conhecido na arte de formação de comprimidos. Por exemplo, as partes interiores podem ser preparadas quer por um método de compressão directa ou por um método de granulação húmida usando uma prensa de compactação de comprimidos apropriada. De preferência a granulação é comprimida num comprimido com um peso de aproximadamente 100 mg e uma dureza de cerca de 28-35 N (4-5 scu). A parte interior compreende 10-45% em peso de comprimido final.

O revestimento entérico do sistema de administração da droga da presente invenção evita que o sistema opere até que o sistema deixe o estômago. Por isso, as variações no tempo de permanência no estômago não influenciam os resultados da presente invenção. Devido às propriedades independentes do pH do polímero erodível, as variações no pH intestinal não afectam o início da libertação da droga. Quando a camada de polímero erodível estiver completamente erodida, a droga liberta-se da parte interior dentro de um tempo relativamente curto e está pronta para ser

258

absorvida no sítio alvo, o colon. Uma apresentação esquemática ilustrando o mecanismo de libertação do sistema de administração da presente invenção está indicada na Figura 1.

O comprimido de matriz dupla contendo a parte interior e a camada de polímero erodível pode preparar-se por qualquer meio convencional. Por exemplo, usando uma prensa de compactação de comprimidos apropriada, metade da granulação de matriz da camada de polímero erodível pode ser colocada na cavidade do molde e a parte interior, preparada previamente, está centrada na cavidade do molde. A outra metade da granulação da matriz da camada de polímero erodível é colocada na cavidade do molde e a massa pode então ser comprimida a uma pressão apropriada, por exemplo, 2268 kg. Alternativamente, os comprimidos de matriz dupla podem preparar-se usando a técnica de compressão do revestimento com uma Prensa de Comprimidos Dri-Coata.

A viscosidade de um derivado de éter de celulose para ser usado na prática da presente invenção determina-se por meio de um viscosímetro apropriado do tipo Ubbelohde como se define sob o título "Viscosity" na p. 1619 da U.S. Pharmacopeia (USP) XXII & National Formulary (NF) XVII (The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD 1990).

A determinação da capacidade de um sistema de administração da presente invenção libertar um ingrediente activo para o colon pode ser feita usando o processo de ensaio por dissolução de USP com o Método do Cesto à velocidade especificada. O Método do Cesto está descrito na p. 1578 da U.S. Pharmacopeia (USP) XXII & National Formulary (NF) XVII (The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD 1990).

O sistema de administração coloca-se no cesto e imerge-se o cesto em 900 ml de uma simulação de fluido gástrico sem enzima,

258

controlado a 37°C. Roda-se o cesto a uma velocidade de 100 rpm durante 4 horas para determinar se a integridade do revestimento entérico será mantida durante o tempo de permanência no estômago. O cesto contendo o sistema de administração é retirado do fluido gástrico simulado e imerge-se então e roda-se a 100 rpm a 7°C no fluido intestinal simulado sem enzima para determinar a quantidade de tempo necessária para que a camada de polímero erodível seja completamente erodida e liberte o ingrediente activo. Esta quantidade de tempo é, de preferência de 4-6 horas. A quantidade de droga libertada do sistema de administração para o fluido intestinal simulado é determinado quantitativamente usando espectrometria UV. Desta maneira, a adequabilidade e as composições quantitativas de materiais a serem usadas no revestimento entérico, camada de polímero erodível e parte interior podem ser determinadas numa rotina.

Os exemplos seguintes ilustram os meios e os métodos de realizar a presente invenção. Os exemplos são só ilustrativos e não devem ser considerados como um limite do âmbito da presente invenção. O ácido 2-hidroxi-4-[5-(2,3-di-hidroxifenil)-pentiloxil]-3-propil-benzoico (cf. Patente de invenção europeia EP-A-310 126) e o ácido 5-amino-salicílico, que são drogas que estão a ser investigadas para o tratamento de doenças inflamatórias dos intestinos, foram escolhidos como drogas modelo neste estudo.

#### Exemplo I

Ácido 2-hidroxi-4-[5-(2,3-di-hidroxifenil)-pentiloxil]-3-propil-benzoico: comprimidos de 40 mg

Parte interior

mg/comprimido

288

Ácido 2-hidroxi-4-[5-(2,3-di-hidroxifenil)-pentiloxil]-3-propil-benzoico	40,00
Celulose microcristalina	25,00
Croscarmelose-sódio	10,00
Manitol	20,00
Polivinil-pirrolidona	4,00
Estearato de magnésio	1,00

Camada de polímero erodível

Hidroxipropil-metilcelulose	416,25
Celulose microcristalina	75,00
Polivinil-pirrolidona	6,25
Estearato de magnésio	2,50

Revestimento entérico

Ftalato de hidrópropil-metilcelulose	54,55
Monoglicéridos acetilados destilados	5,45

Peso total do comprimido 660,00

Preparação:

A. Preparação da parte interior

1. Mistura-se ácido 2-hidroxi-4-[5-(2,3-di-hidroxifenil)-pentiloxil]-3-propil-benzoico, celulose microcristalina (AVICEL PH 102), croscarmelose-sódio (ACDISOL) e manitol num Misturador de Hobart durante 15 minutos.

2. Granula-se a mistura de pó da Etapa 1 com uma solução de

258

polivinil-pirrolidona (POVIDONE K30) até se obter uma granulação ótima-

3. Seca-se a granulação da Etapa 2 durante a noite a 50°C.
4. Passa-se a granulação da Etapa 3 através de um peneiro de 0,59 mm (#30 mesh).
5. Misturou-se o granulado da etapa 4 com estearato de magnésio.
6. Usando uma Prensa F e um furador redondo côncavo normalizado de 6,35 mm (1/4''), comprimiu-se o granulado para formar um comprimido com um peso de 100 mg e uma dureza de 28-35 N (4-5 scu).

B. Preparação da camada de polímero erodível e comprimidos de matriz dupla.

1. Misturou-se de uma forma uniforme, num almofariz, hidroxipropil-metilcelulose (METHOCEL E6), celulose microcristalina (AVICEL PH 102) e polivinil-pirrolidona (POVIDONE K90).
2. Granulou-se a mistura de pó com uma solução de álcool a 50% v/v até se obter uma granulação ótima.
3. Secou-se o granulado da Etapa 2 durante a noite a 50°C.
4. Passou-se o granulado da Etapa 3 através de um peneiro de 0,42 mm (#40 mesh).
5. Misturou-se o granulado da Etapa 4 com estearato de magnésio.

228

6. Usando uma Prensa de Trincha e um furador redondo, côncavo, normalizado de 1,11 cm (7/16''), coloca-se metade do granulado da Etapa 5 (com base no peso do comprimido) na cavidade do molde e centra-se a parte central da matriz mais interior da Etapa A.6 na cavidade do molde. A outra metade do granulado da Etapa 5 coloca-se na cavidade do molde e comprime-se então a massa a 2268 kg.

### C. Revestimento Entérico

1. Usando um misturador propulsor, dissolveu-se 42 g de ftalato de hidroxipropil-metilcelulose (FHPMC-55) e 4,2 g de monoglicéridos acetilados destilados (MYVACET 9-45) numa mistura de 514 ml de acetona e álcool absoluto (1:1).
2. Usando um sistema de vaporização, revestiu-se os comprimidos de matriz dupla da Etapa B.6 com a solução da Etapa 1 até os comprimidos estarem apropriadamente revestidos. Aplicou-se aproximadamente 60 mg de material de revestimento (base seca) por comprimido.

### Ensaio:

A determinação da capacidade de um sistema de administração da presente invenção para libertar um ingrediente activo no colon fez-se usando o processo de ensaio de dissolução USP do Método do Cesto à velocidade especificada. O Método do Cesto está descrito na p. 1578 da U.S. Pharmacopeia (USP) XXII & National Formulary (NF) XVII (The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD 1990).

O conjunto usado no Método do Cesto consiste no seguinte: um vaso de vidro coberto com uma capacidade nominal de 1000 ml; um motor; um cesto cilíndrico; e um eixo embebido metálico para

258

fazer rodar o cesto cilíndrico. Imerge-se parcialmente o vaso contendo 900 ml do meio de dissolução especificado num banho de água aquecida e termostaticamente controlado de uma forma apropriada e equilibrado a  $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Para retardar a evaporação pode-se usar uma cobertura. O eixo embebido posiciona-se de maneira a que o eixo não seja mais do que 2 mm em qualquer ponto do eixo vertical do vaso e roda devagar sem qualquer agitação significativa. A distância entre a base interior do vaso e o cesto cilíndrico mantém-se a  $25 \pm 2$  mm durante o ensaio.

Encheu-se o vaso com 900 ml do suco gástrico simulado (solução de ácido clorídrico 0.1 N) e equilibrou-se a temperatura a  $37^{\circ}\text{C}$ . Coloca-se o sistema de administração no cesto e imergiu-se o cesto contendo o sistema de administração no suco gástrico simulado e ligou-se ao eixo. Fez-se então rodar o cesto a uma velocidade de 100 rpm durante 4 horas para simular o tempo de permanência do suco gástrico.

Retirou-se então o cesto com o sistema de administração do suco gástrico simulado e imergiu-se no fluido intestinal simulado (tampão de fosfato 0,05M, pH 7,5) e rodou-se a 100 rpm durante pelo menos 10 horas.

Determinou-se quantitativamente a quantidade de droga que se libertou do sistema de administração a intervalos regulares durante pelo menos 10 horas usando espectrofotometria UV. Os perfis de libertação para as duas experiências estão indicados na Figura 2. Na experiência representada pelo círculo aberto, expôs-se o sistema de administração tanto ao suco gástrico simulado como ao fluido intestinal simulado, tal como descrito antes. Na experiência de controlo representada pelo círculo sólido, expôs-se o sistema de administração só ao fluido intestinal simulado. A Figura 2 mostra que os perfis de

258

libertação de ambos os sistemas de administração são essencialmente idênticos. Estes resultados demonstram que a libertação da droga ocorre de uma forma consistente independentemente das diferenças de tempo no esvaziamento gástrico.

Exemplo II

Comprimidos de 40 mg de ácido 5-amino-salicílico

<u>Parte interior</u>	<u>mg/comprimido</u>
Ácido 5-amino-salicílico	40,00
Celulose microcristalina	25,00
Croscarmelose-sódio	10,00
Manitol	20,00
Polivinil-pirrolidona	4,00
Estearato de magnésio	1,00
 <u>Camada de polímero erodível</u>	
Hidroxipropil-metilcelulose	166,70
Celulose microcristalina	280,80
Polivinil-pirrolidona	50,00
Estearato de magnésio	2,50
 <u>Revestimento entérico</u>	
Ftalato de hidropropil-metilcelulose	81,82
Monoglicéridos acetilados destilados	8,18
 Peso total do comprimido	 690,00

288

Preparação:

A. Preparação da parte interior

1. Misturou-se ácido 5-amino-salicílico, celulose microcristalina (AVICEL PH 102), croscarmelose-sódio (ACDISOL) e manitol num Misturador de Hobart durante 15 minutos.
2. Granulou-se a mistura de pó da Etapa 1 com uma solução de polivinil-pirrolidona (POVIDONE K30) a 20% até se obter uma granulação ótima-
3. Seca-se o granulado da Etapa 2 durante a noite a 50°C.
4. Passa-se o granulado da Etapa 3 através de um peneiro de 0,59 mm (#30 mesh).
5. Misturou-se o granulado da etapa 4 com estearato de magnésio.
6. Usando uma Prensa F a um furador redondo côncavo normalizado de 6,35 mm (1/4''), comprimiu-se o granulado para formar um comprimido com um peso de 100 mg e uma dureza de 28-35 N (4-5 scu).

B. Preparação da camada de polímero erodível e comprimidos de matriz dupla.

1. Misturou-se de uma forma uniforme num almofariz hidroxipropil-propilcelulose (METHOCEL E15LV), celulose microcristalina (AVICEL PH 102) e polivinil-pirrolidona (POVIDONE K30).
2. Granulou-se a mistura de pó com uma solução de álcool a 50% v/v até se obter uma granulação ótima.

288

3. Secou-se o granulado da Etapa 2 durante a noite a 50°C.
4. Passou-se o granulado da Etapa 3 através de um peneiro de 0,42 mm (#40 mesh).
5. Misturou-se o granulado da Etapa 4 com estearato de magnésio.
6. Usando uma Prensa de Trincha e um furador redondo, côncavo, normalizado de 6,35 cm (1/4''), coloca-se metade do granulado da Etapa 5 (com base no peso do comprimido) na cavidade do molde e centra-se a parte central da matriz mais interior da Etapa A.6 na cavidade do molde. A outra metade do granulado da Etapa 5 coloca-se na cavidade do molde e comprime-se então a massa a 22241 N (5000 lbs).

#### D. Revestimento Entérico

1. Usando um misturador propulsor, dissolveu-se 42 g de ftalato de hidroxipropil-metilcelulose (FHPMC-55) e 4,2 g de monogliceridos acetilados destilados (MYVACET 9-45) numa mistura de 514 ml de acetona e álcool absoluto (1:1).
2. Usando um sistema de vaporização, revestiu-se os comprimidos de matriz dupla da Etapa B.6 com a solução da Etapa 1 até os comprimidos estarem apropriadamente revestidos. Aplicou-se aproximadamente 90 mg de material de revestimento (base seca) por comprimido.


#### Ensaio:

Seguiu-se o processo do Exemplo I.

Determinou-se quantitativamente a quantidade de droga que se libertou do sistema de administração usando

espectrofotometria UV. Os perfis de libertação para as duas experiências estão indicados na Figura 3. Na experiência representada pelo círculo aberto, expôs-se o sistema de administração tanto ao suco gástrico simulado como ao fluido intestinal simulado, tal como descrito antes. Na experiência de controlo representada pelo círculo sólido, expôs-se o sistema de administração só ao fluido intestinal simulado. Os perfis de libertação de ambos os sistemas de administração são essencialmente idênticos. Estes resultados demonstram que a libertação da droga ocorre de uma forma consistente independentemente das diferenças de tempo no esvaziamento gástrico.

Lisboa, 7 de Dezembro de 2001

 Agente Oficial da Propriedade Industrial

  
JOSÉ DE SAMPAIO  
A.O.P.I.  
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.  
1269-063 LISBOA

258

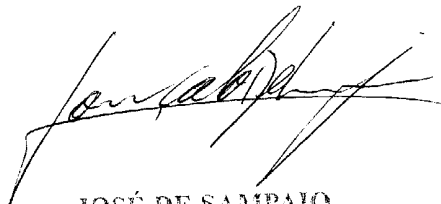
## REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido apropriado para uma administração oral única formado pelo seguinte:
  - 1) uma parte interior consistindo em 10-45% em peso do comprimido que é constituída por um composto activo sob o ponto de vista biológico e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico;
  - 2) uma camada de polímero erodível que envolve a referida parte interior em que a referida camada de polímero erodível representa 30-85% em peso do comprimido e tem uma espessura de 2,0 mm a 3,5 mm e inclui um derivado de éter de celulose aceitável sob o ponto de vista farmacêutico com uma viscosidade de 3-100 mPa.s (cps) a uma concentração de 2% p/p em água; e inclui também uma celulose microcristalina em que a relação em peso de derivado de éter celulósico para a celulose microcristalina é de 6:1 a 0,5:1; e
  - 3) uma camada entérica que envolve a referida camada de polímero erodível e a parte interior em que a referida camada entérica é 5-25% em peso do comprimido e tem uma espessura de 50  $\mu$ m a 300  $\mu$ m.
2. Comprimido de acordo com a reivindicação 1, no qual o derivado de éter de celulose se escolhe no grupo constituído por hidroxipropil-celulose e hidroxipropil-metilcelulose ou as suas misturas.
3. Comprimido de acordo com a reivindicação 2, no qual o derivado de éter de celulose é hidroxipropil-metilcelulose.

4. Comprimido de acordo com a reivindicação 3, na qual a hidroxipropil-metilcelulose tem uma percentagem de metoxi de 19-30 com um grau de metoxi de substituição de 1,1 - 2, uma percentagem de hidroxipropilo de 7-12 com uma substituição molar de 0,1-0,3 e um peso molecular de 10.000-26.000 daltons.

Lisboa, 7 de Dezembro de 2001

*el*  
Agente Oficial da Propriedade Industrial




JOSÉ DE SAMPAIO  
A.O.P.I.  
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.  
1269-063 LISBOA

## RESUMO

### COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

Um novo sistema de administração para drogas dirigidas ao colon que compreende três partes: (1) um revestimento entérico para evitar a penetração do fluido gástrico no sistema de administração, evitando assim qualquer libertação da droga no estômago; (2) uma camada de polímero erodível que se expõe gradualmente durante o trânsito através do tracto intestinal superior e (3) uma parte interior que é um comprimido ou uma pérola convencional contendo um ingrediente(s) activo que se desintegra prontamente e liberta em seguida a droga no local alvo, o colon, depois da erosão da camada de polímero erodível.

Lisboa, 7 de Dezembro de 2001

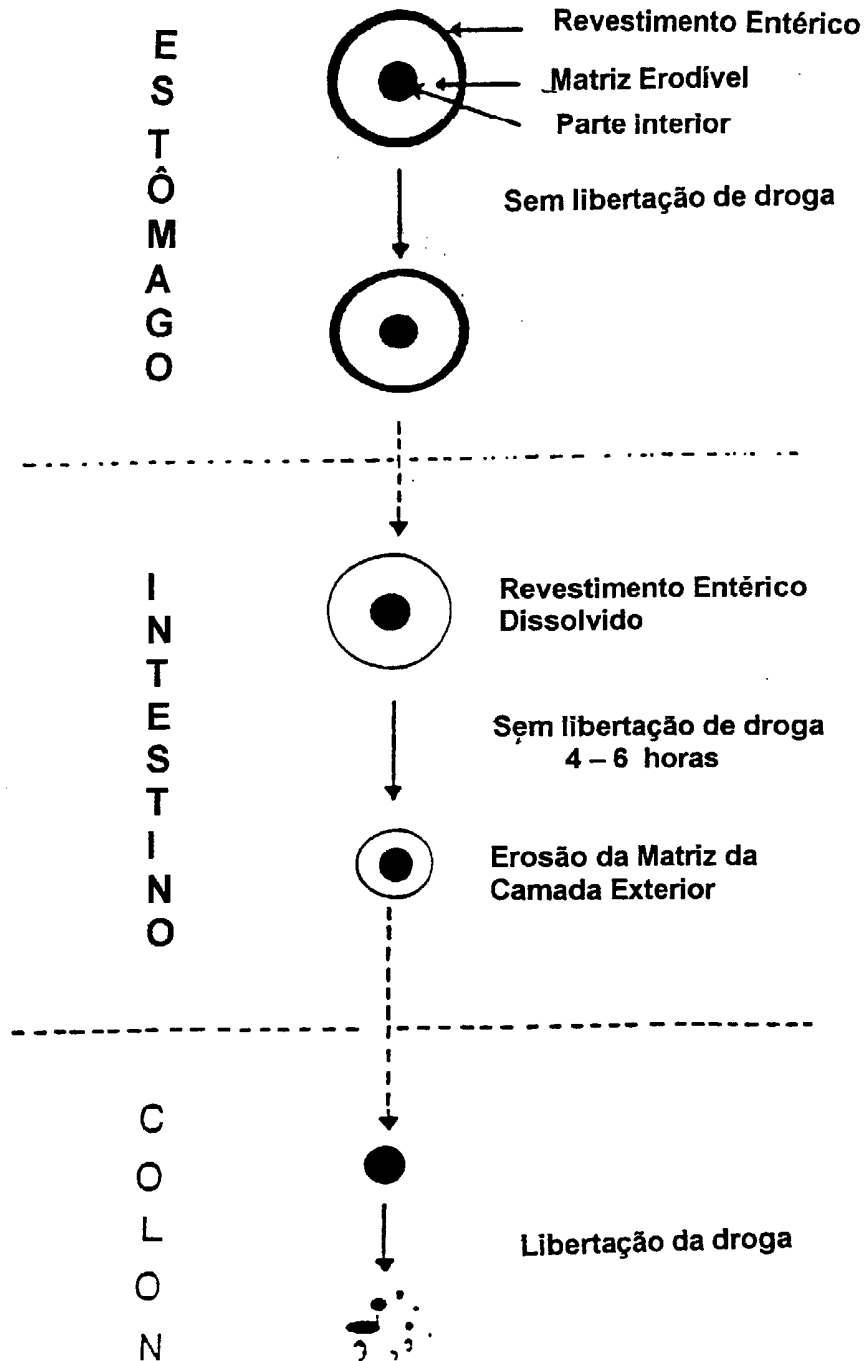
 O Agente Oficial da Propriedade Industrial

  
**JOSÉ DE SAMPAIO**  
A.O.P.I.  
Rua do Salitre, 195. c/c-Drt.  
1269-063 LISBOA

258

**Figura 1**

**Apresentação esquemática do Sistema de administração dirigido ao colon (SADC)**



758

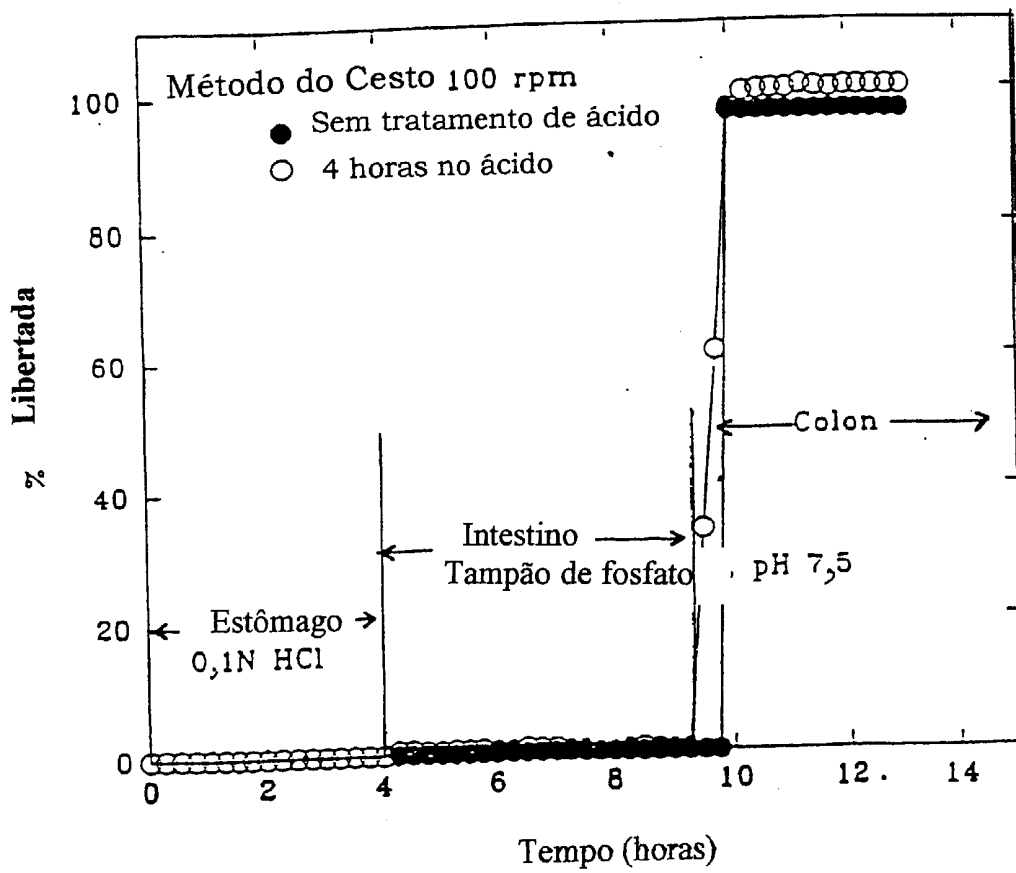


Figura 2: Perfis de libertação da droga dos sistemas de libertação do colon no Exemplo I.

288

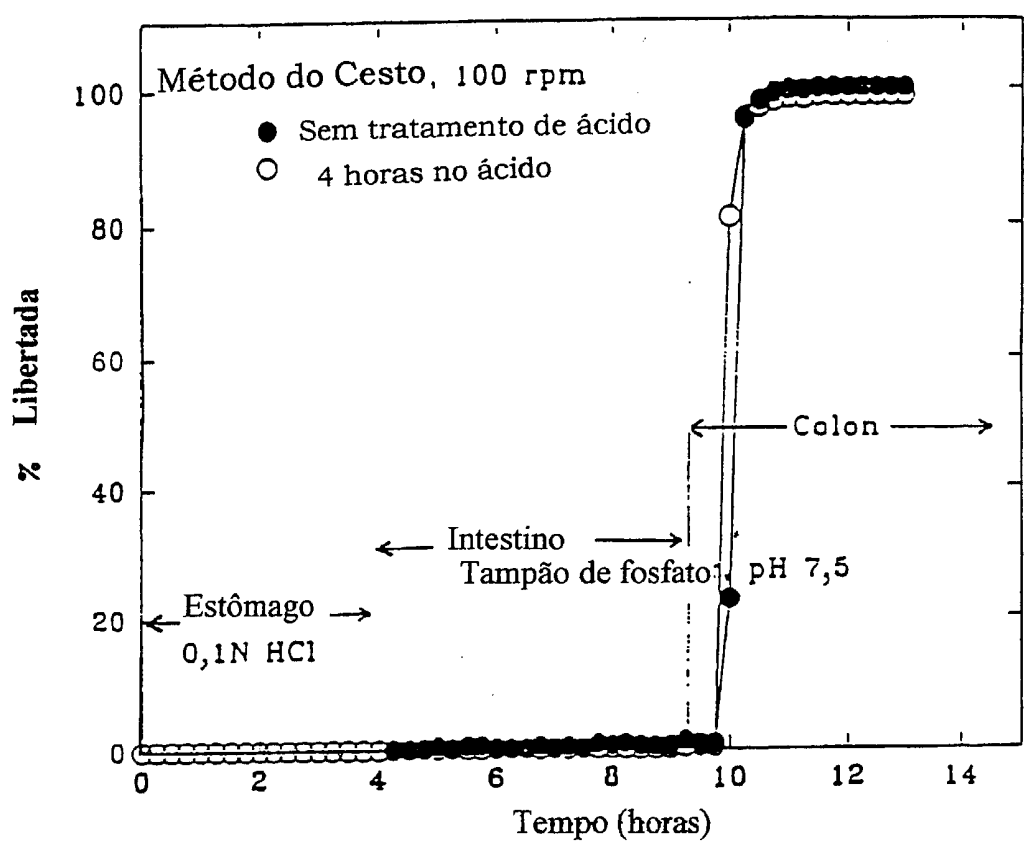


Figura 3: Perfis de liberação da droga dos sistemas de liberação do colon no Exemplo II.