



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0618175-9 A2**

(22) Data de Depósito: 23/10/2006  
(43) Data da Publicação: 16/08/2011  
(RPI 2119)



**(51) Int.Cl.:**  
A61K 9/50 2006.01  
A61K 31/485 2006.01  
A61K 9/70 2006.01

(54) Título: **TECNOLOGIA PARA REVESTIMENTO DE MÚLTIPLAS CAMADAS PARA O MASCARAMENTO DE SABOR**

(30) Prioridade Unionista: 02/11/2005 US 11/265,644

(73) Titular(es): MCNEIL-PPC, INC

(72) Inventor(es): Neema Kulkarni, William Michael Nichols, Willy Lee

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006003049 de 23/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/052121 de 10/05/2007

(57) Resumo: TECNOLOGIA PARA REVESTIMENTO DE MÚLTIPLAS CAMADAS PARA O MASCARAMENTO DE SABOR. Várias modalidades da presente invenção referem-se às composições e métodos que possuem tecnologia de revestimento de múltiplas camadas que fornecem mascaramento de sabor melhorado. Esta tecnologia permite as substâncias medicamentosas submetidas ao mascaramento de sabor suportar a hidratação devido à saliva na boca e soluções aquosas.

PI 0618175-9

Pet n° 020080091870 IRJ  
(01107108)

**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TECNOLOGIA PARA REVESTIMENTO DE MÚLTIPLAS CAMADAS PARA O MASCARAMENTO DE SABOR".**

**CAMPO DA INVENÇÃO**

- 5                   A presente invenção refere-se às composições e métodos que possuem capacidade melhorada de mascaramento do sabor.

**DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA**

- Muitos ingredientes ativos ou substâncias medicamentosas possuem características de sabor sujeitas a objeções. Esforços para ocultar o
- 10   gosto desagradável mediante o revestimento da substância medicamentosa têm sido mal-sucedidos por várias razões. Primeiro, os revestimentos em si freqüentemente contêm defeitos que resultam no vazamento ou transferência dos ingredientes ativos de gosto desagradável à pessoa que toma o medicamento. Adicionalmente, os polímeros usados para revestir ou encapsular
- 15   um ingrediente ativo podem intumescer na boca ou durante a fabricação, o que afeta a permeabilidade da partícula encapsulada. Em certos casos, o revestimento pode romper criando poros que permitem o medicamento lixiviar para fora. O intumescimento pode também permitir a saliva de uma pessoa ou uma solução aquosa de um processo de fabricação entrar dentro da
- 20   partícula encapsulada fazendo com que os ingredientes ativos se solubilizem ou vazem resultando em um gosto indesejável. Além disso, nos casos onde as substâncias medicamentosas forem amargas e hidrófilas, uma grande quantidade de revestimento pode ser requerida para fornecer mascaramento de sabor satisfatório quando revestido usando um veículo aquoso. Os revestimentos mais espessos são freqüentemente associados com grãos e partículas maiores e, como tais, são tipicamente inadequados nas formas de dosagem de desintegração oral. Esforços para mascarar o sabor mediante a escolha dos veículos solventes em que o medicamento é ou frugal ou não solúvel com o objetivo de minimizar a permeação do medicamento no revestimento são indevidamente caros e requerem sistemas de recuperação de
- 25   solvente. Estes métodos podem substancialmente alterar o perfil de liberação ou biodisponibilidade da substância medicamentosa. Assim, seria dese-
- 30

jável fornecer composições e métodos que mascarem o sabor amargo das substâncias medicamentosas.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 Em uma modalidade da presente invenção, é fornecida uma suspensão aquosa que inclui água, uma substância medicamentosa, um primeiro revestimento sobre a substância medicamentosa; e um segundo revestimento sobre o primeiro revestimento sobre a substância medicamentosa; em que pelo menos um dos revestimentos seja insolúvel em soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6.

10 Uma outra modalidade da presente invenção fornece uma composição que inclui uma substância medicamentosa; um primeiro revestimento sobre a substância medicamentosa, e um segundo revestimento sobre o primeiro revestimento da substância medicamentosa revestida; em que pelo menos um dos revestimentos seja insolúvel em soluções aquosas tendo um  
15 pH maior do que cerca de 6 e a composição seja uma composição de liberação imediata.

Outra modalidade fornece uma película que inclui uma película independente de camada única que é capaz de desintegrar em uma cavidade bucal, em que a película inclui uma substância medicamentosa revestida  
20 com um primeiro revestimento e um segundo revestimento. A composição pode ser uma composição de liberação imediata e pelo menos um dos revestimentos podem ser insolúveis em soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6.

As composições úteis são composições de liberação imediata  
25 em que os revestimentos significativamente não alteram a liberação da substância medicamentosa ou sua biodisponibilidade quando comparados com o produto medicamentoso não revestido.

Em um aspecto da presente invenção, é fornecido um método de encapsulação de múltiplas camadas que fornece mascaramento de sabor  
30 melhorado e uma barreira de umidade melhorada para os ingredientes ativos, enquanto mantém ou substancialmente não altera a biodisponibilidade dos ingredientes ativos. Em um aspecto, a invenção fornece um produto e

um processo para a fabricação de um produto medicamentoso que não resulta na detecção de um sabor desagradável pela pessoa que toma o produto medicamentoso. O produto pode estar em uma forma de dosagem sólida, tal como cápsulas ou comprimidos de fusão rápida de desintegração rápida, pós, pastilhas, pastilhas espectorantes, pastilhas recheadas no centro, comprimidos mastigáveis macios, películas incluindo películas de camada única e películas de múltiplas camadas independentes.

Em um aspecto da presente invenção, é fornecido um método para o mascaramento de um produto consumível que inclui a encapsulação de uma substância medicamentosa em um primeiro revestimento, a encapsulação da substância medicamentosa revestida em um segundo revestimento, e depois disso a formação do produto consumível. Os revestimentos mascaram o sabor da substância medicamentosa e podem ter as mesmas propriedades ou dissimilares.

Em um outro aspecto, uma suspensão aquosa é fornecida a qual inclui um produto medicamentoso revestido que inclui uma substância medicamentosa, um primeiro revestimento que encapsula a substância medicamentosa, onde o primeiro revestimento mascara o sabor da substância medicamentosa, e um segundo revestimento que encapsula a substância medicamentosa revestida, onde o segundo revestimento mascara o sabor da substância medicamentosa revestida em primeiro lugar.

Em uma outra modalidade, é fornecida uma composição incluindo uma substância medicamentosa, um primeiro revestimento que encapsula a substância medicamentosa, onde o primeiro revestimento ainda mascara o sabor da substância medicamentosa, e um segundo revestimento que encapsula a substância medicamentosa revestida, onde o segundo revestimento mascara o sabor da substância medicamentosa revestida em primeiro lugar.

Os primeiro e segundo revestimentos podem ser insolúveis e/ou podem permanecer substancialmente não intumescíveis em soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6. Os revestimentos podem ter uma temperatura de transição vítrea ou temperatura de ponto de fusão que é maior do

- que cerca da temperatura ambiente ou, em outro aspecto, maior do que cerca de 20 °C em um outro aspecto, maior do que cerca de 25 °C ou em uma outra modalidade maior do que cerca de 40 °C. Adicionalmente, os vários revestimentos podem ter pesos moleculares maiores do que cerca de 5.000, ou maior do que cerca de 10.000 ou combinações destes.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

- Os termos "liberação imediata" e "liberação modificada" ou "liberação sustentada" ou "liberação controlada" são usados na presente invenção como eles são comumente compreendidos na indústria farmacêutica.
- 10 Para os produtos de liberação imediata na forma de dosagem sólida (tais formas de dosagem sólida incluindo, mas não são limitados a elas, comprimidos, cápsulas, pós e películas), a liberação é definida como a quantidade de substância medicamentosa medida usando um USP apropriado ou outro procedimento de teste de dissolução com água destilada como o meio. Se
- 15 nenhum procedimento de teste de dissolução oficial USP tiver sido estabelecido, então aplicar-se á o teste de dissolução USP mais apropriado, com a utilização de água destilada como o meio e tomando-se medições nos pontos do tempo apropriados até, e incluindo, o intervalo de dosagem final, ou um método apropriado para testes equivalentes de um produto medicamen-
- 20 toso. Para os produtos de liberação imediata na forma de dosagem não sólida (tais formas de dosagem não sólida incluindo, mas não limitadas a elas, líquidos, xaropes, elixires, produtos orais de núcleo líquido, cremes, pastas e géis), a liberação é definida como a quantidade de substância medicamentosa ativa medida após a mistura de uma solução a 1% do produto em água
- 25 destilada a 37°C durante 30 minutos.

- Para os produtos de liberação modificada, sustentada ou controlada na forma de dosagem sólida (tais formas de dosagem sólida incluindo, ma não limitados a elas, comprimidos, cápsulas, pós e películas), a liberação é definida como a quantidade de substância medicamentosa medida usando
- 30 um procedimento de teste de dissolução USP apropriado com água destilada como o meio. Se nenhum procedimento de teste de dissolução oficial USP tiver sido estabelecido, então aplicar-se-á o teste de dissolução USP

mais apropriado, com a utilização de água destilada como o meio e tomando-se medições nos pontos do tempo apropriados até, e incluindo, o intervalo de dosagem final. Para os produtos de liberação modificada, sustentada ou controlada na forma de dosagem não sólida (tais formas de dosagem não sólida incluindo, mas não limitadas a elas, líquidos, xaropes, elixires, produtos orais de núcleo líquido, cremes, pastas e géis), a liberação é definida como a quantidade de substância medicamentosa medida após a mistura de uma solução a 1% do produto em água destilada a 37°C durante 1 hora e tomando pelo menos uma medida adicional até, e incluindo, o intervalo de dosagem final.

Os termos que seguem são considerados ser equivalentes e são usados de modo trocável dentro deste relatório descritivo: substância medicamentosa, ingrediente farmacêutico ativo, agente farmaceuticamente ativo e ativos. O produto medicamentoso é um produto que inclui uma substância medicamentosa.

Várias modalidades da presente invenção fornecem um método de revestimento ou encapsulação de múltiplas camadas para fornecer mascaramento de sabor melhorado e barreira de umidade aos ingredientes ativos. Em várias modalidades, os materiais de revestimento estão em uma quantidade suficiente para realizar o fornecimento do mascaramento de sabor melhorado e barreira de umidade sem alterar ou significativamente alterar a liberação, biodisponibilidade ou dosagem do ingrediente ativo. As formas de dosagem úteis incluem formas ingeríveis assim como aquelas que desintegram na boca com e sem ação mecânica dos dentes. As formas de dosagem adequadas incluem elixires, líquidos, suspensões, xaropes, comprimidos e cápsulas mastigáveis rígidos e macios, cápsulas e comprimidos de dissolução rápida, películas incluindo as películas independentes únicas e películas de múltiplas camadas, pastilha, pastilha recheadas no centro e cápsulas sem emenda.

Em certos aspectos, os revestimentos úteis incluem aqueles que permitem os materiais encapsulados suportar a hidratação devido à saliva na boca ou contato com materiais aquosos durante a fabricação das formas

de dosagem sólidas. Desta maneira, o método de encapsulação não apenas pode fornecer o mascaramento de sabor de medicamentos hidrófilos amargos, mas também fornecer uma barreira de umidade eficaz para suportar as condições de processamento encontradas tais como quando se produz formas de dosagem sólidas de liberação imediata, de dissolução rápida ou de desintegração. Esta tecnologia também permite substâncias medicamentosas de sabor mascarado para resistir às condições dentro da cavidade bucal onde a substância medicamentosa revestida suporta a hidratação devido à saliva na boca sem substancialmente afetar as propriedades de mascaramento de sabor das composições medicamentosas. Isto é particularmente útil para as formas de dosagem de desintegração rápida designadas para desintegrar na cavidade bucal.

As composições e métodos de formação das partículas de múltiplas camadas e suas composições tendo mais do que duas camadas são contempladas. Estas partículas revestidas podem ser integradas nas formas de dosagem líquidas ou sólidas.

Uma primeira camada de revestimento é benéfica porque pode selar o ingrediente ativo de sabor amargo da substância medicamentosa. Um solvente orgânico tal como acetona, hexano, cloreto de metileno, e similares, pode ser empregado durante a formação da primeira camada para reduzir a permeação ou vazamento do medicamento no primeiro revestimento. A segunda camada de revestimento pode selar qualquer fissura ou defeito que possa existir na primeira camada de revestimento, que garante a integridade do mascaramento de sabor. Um solvente orgânico tal como aquele mencionado acima pode ser empregado durante a formação da segunda camada para reduzir a permeação ou vazamento do medicamento. A segunda camada pode também selar e fornecer proteção contra a umidade nas partículas revestidas isoladas, resultando em partículas mais robustas que suportam a umidade durante a fabricação da partícula revestida na forma de dosagem sólida ou na boca de um paciente.

Em um aspecto, os revestimentos da invenção são selecionados de modo que eles sejam insolúveis ou fracamente solúveis em água. Em um

outro aspecto, os revestimentos são empregados, por meio dos quais eles não são intumescíveis ou são apenas levemente intumescíveis, tais que nenhum vazamento ocorre quando em contato com soluções aquosas tais como água. Em outro aspecto da invenção, os revestimentos são empregados os quais são solúveis em fluido gástrico. Os materiais de revestimento particulares podem ser selecionados para fornecer graus variáveis de solubilidade ou capacidade de intumescimento, tal que a camada interna possa ser mais ou menos afetada mediante o contato com fluidos aquosos ou gástricos quando comparada com a camada externa.

- 10 Os materiais de revestimento úteis incluem aqueles tendo temperaturas de transição vítrea (para polímeros amorfos) ou temperaturas de ponto de fusão (para polímeros semicristalinos) acima da temperatura ambiente que fornecem revestimentos eficazes. Também úteis são os materiais tendo temperaturas de transição vítrea ou temperaturas de ponto de fusão acima de 40°C.
- 15 Outros revestimentos eficazes podem ser produzidos onde os materiais são selecionados na base em que suas temperaturas de transição vítrea e temperaturas de ponto de fusão excedam os pontos de ebulição dos solventes empregados no processo de aplicação da camada de revestimento.

- Várias modalidades que fornecem estes materiais de revestimento úteis incluem, mas não são limitados a eles, um material que é substancialmente insolúvel, insolúvel, substancialmente não intumescível, não intumescível ou combinação destes, em soluções aquosas tendo um pH de cerca de 5 a cerca de 7 ou em uma outra modalidade um pH de cerca de 5,5 a cerca de 6,5 ou outra modalidade um pH maior do que cerca de 6. Várias modalidades estabelecem que pelo menos um dos revestimentos seja insolúvel em soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6. Várias modalidades estabelecem que pelo menos um dos revestimentos permaneça substancialmente intumescível em soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6.

- 30 Os agentes de revestimento úteis incluem, mas não são limitados a eles, acetato de celulose, acetato ftalato de celulose, etil celulose, acrílicos, acetato de polivinila, acetato ftalato de polivinila, copolímeros de aceta-

to de etileno-vinila, butirato de polivinila, goma-laca, proteína de trigo, proteína de trigo com zinco ou zeína, glúten ou combinações destes.

Em vários aspectos da presente invenção, os revestimentos podem ser selecionados do grupo consistindo em copolímeros de metacrilato de aminoalquila, copolímero de metacrilato de aminoalquila e estearato de magnésio, acetato de celulose e, alternativamente, acetato de celulose combinado com citrato de trietila e combinações destes.

Os materiais de revestimento úteis Eudragits (E100, EPO, RL, RD) vendidos por Rohm Pharma, Amberlite®, vendido por Rohm & Haas, etil celulose, acetato de celulose, hidroxipropil metil celulose e hidroxipropil celulose. Os revestimentos com base em celulose, tais como acetato de celulose, podem fornecer mascaramento de sabor melhorado. Outros polímeros de revestimento adequados incluem acetato de polivinila, acetato ftalato de polivinila, ceras (naturais e sintéticas), óleos vegetais ou animais hidrogenados, mono/diésteres de glicerol.

Em uma modalidade, o primeiro revestimento inclui copolímero de metacrilato de aminoalquila e em uma outra modalidade o primeiro revestimento inclui copolímero de metacrilato de aminoalquila e estearato de magnésio. Em uma outra modalidade, o segundo revestimento inclui acetato de celulose.

Em outra modalidade, pelo menos um dos revestimentos inclui copolímero de metacrilato de aminoalquila e uma outra modalidade estabelece que pelo menos um dos revestimentos inclui copolímero de metacrilato de aminoalquila e estearato de magnésio e uma outra modalidade estabelece que pelo menos um dos revestimentos inclui acetato de celulose.

Os lubrificantes e plastificantes podem ser adicionados nas soluções de revestimento. Talco pode ser usado como um agente de divisão. Qualquer material hidrofóbico adequado finamente dividido pode ser empregado para substituir o ácido esteárico. O ácido esteárico pode atuar como um lubrificante e agente de ligação e pode retardar o intumescimento dos revestimentos.

Um outro aspecto da invenção é direcionado às composições de

película não auto-aderentes e aos métodos para a produção de uma película não auto-aderente flexível especialmente adequada para a liberação oral tal como aquela descrita na Patente U.S. 6.596.298. Em uma modalidade, a película é uma película de camada única independente que é capaz de se aderir à cavidade bucal e desintegrar rapidamente. As formas de dosagem de desintegração rápida incluem aquelas que se desintegram na cavidade bucal em menos do que cerca de 60 segundos ou menos do que cerca de 30 segundos ou menos do que cerca de 10 segundos. Em várias modalidades, o método para produzir uma película inclui a mistura de um agente formador de película e pelo menos um agente estabilizante para fornecer uma mistura de formação de película; dissolução dos ingredientes solúveis em água, tais como as partículas revestidas contendo substâncias medicamentosas, em água para fornecer uma solução aquosa; combinação da mistura de formação de película e a solução aquosa para fornecer um gel polimérico hidratado; mistura de óleos para formar uma mistura oleosa; adição da mistura oleosa ao gel polimérico hidratado e mistura para fornecer um gel emulsificado uniforme; fusão do gel uniforme em um substrato; e secagem da fusão de gel para fornecer uma película. O gel uniforme pode ser uma camada única extrusada como uma película em um substrato de papel que é subsequentelemente arrancada do substrato após a secagem e depois cortada com base nas considerações de dosagem. A película pode também ser referida como um produto tipo liso, lâmina, papel ou pastilha. A película de múltiplas camadas pode ser produzida pela co-extrusão ou pela fundição do gel uniforme em uma película anteriormente fundida. Como debatido abaixo, o produto fornece um sistema para a aplicação e liberação de um medicamento e outras substâncias ativas.

Os agentes formadores de película úteis, incluem, mas não são limitados a eles, pululan, hidroxipropilmetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, polivinil pirrolidona, carboximetil celulose, álcool polivinílico, alginato de sódio, polietileno glicol, goma xantana, goma de tragacanto, goma guar, goma acácia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímero de metilmetacrilato, polímero de carboxivinila, amilose, amido de amilose superior, amido de

amilose superior submetido a hidroxipropila, dextrina, pectina, quitina, quitosano, levan, elsinan, colágeno, gelatina, zeína, trigo, glúten, isolado de proteína de soja, isolado de proteína de soro de leite, caseína e combinações destes. Outros materiais úteis são divulgados na Patente U.S. nº 6.596.298, cuja descrição é incorporada por referência em sua totalidade.

Em um aspecto, pelo menos uma substância medicamentosa encapsulada por múltiplos revestimentos é combinada com uma solução de formação de película para criar um produto medicinal com base em película de liberação instantânea para o propósito de liberar um medicamento a um paciente, enquanto minimiza ou elimina qualquer gosto imediato ou subsequente desagradável associado com o produto. Sob condições de dosagem normal, após o produto ser colocado na boca da pessoa que recebe o medicamento, o produto se desintegra na boca. Em um aspecto, após a liberação, a substância de mascaramento de sabor neutraliza a qualidade de gosto desagradável inerente à substância medicamentosa e fornece um gosto não amargo imediatamente após a ingestão do produto. Em um outro aspecto, o produto retém suas propriedades de mascaramento do sabor, enquanto retém as propriedades de biodisponibilidade da substância medicamentosa quando ingerida. Naturalmente, comprimidos mastigáveis, cápsulas mastigáveis, comprimidos de dissolução rápida, cápsulas de dissolução rápida, e outras formas de dosagem sólidas designadas a desintegrar e dissolver na cavidade bucal, assim como as formas de dosagem que são designadas a desintegrar na boca e dissolver na boca, estômago ou trato gastrointestinal, onde a dissolução na boca deve ser evitada, podem ser produzidos de acordo com os princípios da invenção. Um produto de dissolução rápida e métodos de preparação são descritos pela Patente U.S. nº 5.576.014, que é incorporada por referência em sua totalidade.

Vários tipos de equipamento de fabricação, incluindo, por exemplo, as máquinas convencionais para executar a moldagem por extrusão, moldagem por injeção, fundição, ou moldagem por imersão, podem ser empregadas em qualquer número de configurações para realizar os vários processos da invenção. Em uma modalidade, os dispositivos divulgados na Pa-

tente U.S. nº 6.499.984, cuja descrição é incorporada por referência em sua totalidade, fornecem estruturas que são úteis na prática da invenção. Em uma modalidade, medidores de fluxo e válvulas de controle associadas são empregados para regular a adição medida das partículas revestidas que encapsulam as substâncias medicamentosas e os conteúdos da solução de formação de película; no entanto, qualquer outro dispositivo de medição e controle adequado pode ser utilizado. Um extrusor de pá dupla pode ser utilizado como um dispositivo de mistura contínua, ou, mais especificamente como descrito na Patente U.S. 6.499.984, um cutelo granulador úmido de pá dupla pode ser empregado; entretanto, qualquer outro dispositivo de mistura adequado pode ser usado.

Uma ampla variedade de substâncias medicamentosas pode ser útil para realizar a invenção, incluindo polímeros solúveis em água tais como aqueles divulgados no Pedido de Patente Provisório U.S. nº. de série 60/467.339, cuja descrição é incorporada por referência em sua totalidade. Além disso, a seguinte tabela fornece uma lista de substâncias medicamentosas exemplares que pode ser eficazmente empregada de acordo com a invenção.

| Agente Farmaceuticamente Ativo | Dose       |
|--------------------------------|------------|
| Maleato de Clorfeniramina      | 4-12 mg    |
| Maleato de Bromfeniramina      | 4 mg       |
| Dexclorfeniramina              | 2 mg       |
| Dexbromfeniramina              | 2 mg       |
| Cloridreto de Triprolidina     | 2,5 mg     |
| Cetirizina                     | 5-10 mg    |
| Acrivastina                    | 8 mg       |
| Maleato de Azatadina           | 1 mg       |
| Loratadina                     | 5-10 mg    |
| Cloridreto de Fenolefrina      | 5-10 mg    |
| Bromidreto de Dextrometorfan   | 10-30 mg   |
| Sildenafil                     | 25-100 mg  |
| Cetoprofen                     | 12,5-25 mg |
| Succinato de Sumatriptano      | 35-70 mg   |
| Zolmitriptano                  | 2,5 mg     |
| Loperamida                     | 2 mg       |

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| Famotidina                   | 5-10 mg    |
| Nicotina                     | 1-15 mg    |
| Cloridreto de Difenidramina  | 12,5-25 mg |
| Cloridreto de Pseudoefedrina | 15-60 mg   |
| Atorvastatina                | 5-80 mg    |
| Valdecoxib                   | 5-20 mg    |
| Anlodipina                   | 2,5-10 mg  |
| Rofecoxib                    | 5-25 mg    |
| Cloridreto de Setralina      | 10-100 mg  |
| Ziprasidona                  | 20-80 mg   |
| Eletriptano                  | 10-40 mg   |
| Nitroglicerina               | 0,3-0,6 mg |

Desde que uma ampla variedade de processos possa ser utilizada e produtos produzidos de acordo com a invenção, fica entendido que os seguintes exemplos são meramente exemplares.

#### Exemplo 1

- 5 Ao dextrometorfan granulado HBr com 7% hidroxipropilmetil celulose (HPMC E5), uma primeira camada de revestimento de 80:20 (p/p) copolímero de metacrilato de aminoalquila (Eudragit E100, Degussa):Estearato de Mg (Estearato de magnésio) e acetona é adicionada para obter um nível de revestimento de 50% (os níveis de revestimentos indicam a porcentagem
- 10 de revestimento em relação a uma partícula finalmente revestida (p/p), tal que no exemplo acima, um nível de revestimento de 50% representa que o peso de revestimento é metade do revestimento combinado e peso de medicamento). Uma segunda camada de revestimento é aplicada mediante a
- 15 adição de acetato de celulose (CA-398-10NF, Eastman) e acetona para obter um nível de revestimento de 20%. Todos os revestimentos são executados em um leito fluidificado.

#### Exemplo 2

- 20 Ao dextrometorfan granulado HBr com 7% hidroxipropilmetil celulose (HPMC E5), uma primeira camada de revestimento de 80:20 (p/p) copolímero de metacrilato de aminoalquila (Eudragit E100, Degussa):Estearato de Mg (Estearato de magnésio) e acetona é adicionada para obter um nível de revestimento de 40%. Um segundo revestimento é aplicado mediante a adição de uma camada de 95:5 (p/p) etil celulose (Ethocel 10P, Dow):cittrato

de trietila (TEC, Morflex) e acetona para obter um nível de revestimento de 15%. Todos os revestimentos são executados em um leito fluidificado.

#### Exemplo 3

5 Ao dextrometorfan granulado HBr com 7% hidroxipropilmetil celulose (HPMC E5), uma primeira camada de revestimento de 80:20 (p/p) copolímero de metacrilato de aminoalquila (Eudragit E100, Degussa):Estearato de Mg (Estearato de magnésio) e acetona é adicionada para obter um nível de revestimento de 30%. Um segundo revestimento é aplicado mediante a  
10 adição de uma camada de 80:20 (p/p) acetato de celulose (CA-398-10NF, Eastman):citrato de trietila (TEC, Morflex) e acetona para obter um nível de revestimento de 10%. Todos os revestimentos são executados em um leito fluidificado.

#### Exemplo 4

15 Ao dextrometorfan granulado HBr com 7% hidroxipropilmetil celulose (HPMC E5), uma primeira camada de revestimento de 80:20 (p/p) goma-laca (Marcoat 125, Emmerson Resources):hidroxipropilmetil celulose (HPMC E5) e água é adicionada para obter um nível de revestimento de 40%. Uma segunda camada de revestimento é aplicada mediante a adição de acetato de celulose (CA-398-10NF, Eastman) e acetona para obter um  
20 nível de revestimento de 10%. Todos os revestimentos são executados em um leito fluidificado.

#### Exemplo 5

25 Ao dextrometorfan granulado HBr com 7% hidroxipropilmetil celulose (HPMC E5), uma primeira camada de revestimento de 80:20 (p/p) goma-laca (Marcoat 125, Emmerson Resources):hidroxipropilmetil celulose (HPMC E5) e água é adicionada para obter um nível de revestimento de 30%. Um segundo revestimento é aplicado mediante a adição de uma camada de 95:5 (p/p) etil celulose (Ethocel 10P, Dow):citrato de trietila (TEC, Morflex) e acetona para obter um nível de revestimento de 20%. Todos os  
30 revestimentos são executados em um leito fluidificado.

#### Exemplo 6

Ao dextrometorfan granulado HBr com 7% hidroxipropilmetil ce-

lulose (HPMC E5), uma primeira camada de revestimento de 80:20 (p/p) goma-laca (Marcoat 125, Emmerson Resources):hidroxipropilmetil celulose (HPMC E5) e água é adicionada para obter um nível de revestimento de 50%. Um segundo revestimento é aplicado mediante a adição de uma ca-  
5 mada de 80:20 (p/p) acetato de celulose (CA-398-10NF, Eastman):citrato de trietila (TEC, Morflex) e acetona para obter um nível de revestimento de 15%. Todos os revestimentos são executados em um leito fluidificado.

#### Exemplo 7

Ao dextrometorfan granulado HBr com 7% hidroxipropilmetil ce-  
10 lulose (HPMC E5), uma primeira camada de revestimento de copolímero de metacrilato de aminoalquila (Eudragit E100, Degussa) e acetona é adiciona-  
da para obter um nível de revestimento de 30%. Uma segunda camada de revestimento é aplicada mediante a adição de acetato de celulose (CA-398-  
10NF, Eastman) e acetona para obter um nível de revestimento de 15%. To-  
15 dos os revestimentos são executados em um leito fluidificado.

#### Exemplo 8

Ao dextrometorfan granulado HBr com 7% hidroxipropilmetil ce-  
lulose (HPMC E5), uma primeira camada de revestimento de copolímero de metacrilato de aminoalquila (Eudragit E100, Degussa) e acetona é adiciona-  
20 da para obter um nível de revestimento de 50%. Um segundo revestimento é aplicado mediante a adição de uma camada de 95:5 (p/p) etil celulose (Etho-  
cel 10P, Dow):citrato de trietila (TEC, Morflex) e acetona para obter um nível de revestimento de 10%. Todos os revestimentos são executados em um leito fluidificado.

#### Exemplo 9

Ao dextrometorfan granulado HBr com 7% hidroxipropilmetil ce-  
lulose (HPMC E5), uma primeira camada de revestimento de copolímero de metacrilato de aminoalquila (Eudragit E100, Degussa) e acetona é adiciona-  
da para obter um nível de revestimento de 40%. Um segundo revestimento é  
30 aplicado mediante a adição de uma camada de 80:20 (p/p) acetato de celu-  
lose (CA-398-10NF, Eastman):citrato de trietila (TEC, Morflex) e acetona para obter um nível de revestimento de 20%. Todos os revestimentos são

executados em um leito fluidificado.

#### Exemplo 10

Ao dextrometorfan granulado HBr com 7% hidroxipropilmetil celulose (HPMC E5), uma primeira camada de revestimento de 80:20 (p/p) copolímero de metacrilato de aminoalquila (Eudragit E100, Degussa):Estearato de Mg (Estearato de magnésio) e acetona é adicionada para obter um nível de revestimento de 32%. Um segundo revestimento pode ser aplicado mediante a adição de uma camada de 80:20 (p/p) acetato de celulose (CA-398-10NF, Eastman):citrato de trietila (TEC, Morflex) e acetona para obter um nível de revestimento de 10%. Todos os revestimentos são executados em um leito fluidificado.

#### Exemplo 11

O Exemplo 11 copia o Exemplo 10 anterior com a exceção de que um copolímero de metacrilato de aminoalquila de malha 100 pode ser empregado em lugar de um copolímero de metacrilato de aminoalquila de malha 60.

#### Exemplo 12

Ao dextrometorfan granulado HBr com 7% hidroxipropilmetil celulose (HPMC E5), uma primeira camada de revestimento de copolímero de metacrilato de aminoalquila (Eudragit E100, Degussa) e acetona é adicionada para obter um nível de revestimento de 36%. Uma segunda camada de revestimento é aplicada mediante a adição de acetato de celulose (CA-398-10NF, Eastman) e acetona para obter um nível de revestimento de 10%. Todos os revestimentos são executados em um leito fluidificado.

A seguinte tabela apresenta os resultados de teste dos Exemplos de 1 a 12. O teste de dissolução é conduzido mediante o embebimento das partículas revestidas em 0,1 N HCl durante 45 minutos e medição da porcentagem de bromidreto de dextrometorfan liberado. Para o teste de amargor, as partículas revestidas são formadas em tiras de película contendo 15 mg de dextrometorfan. Cada tira de película é colocada na língua de um paciente durante 1 minuto e cada paciente fornece uma avaliação numérica sobre o amargor de 0 a 10. O bromidrato de dextrometorfan é uma substância medi-

camentosa de sabor extremamente amargo e ruim. Como mostrado na tabela abaixo, as películas com dois revestimentos substancialmente mascararam o sabor da substância medicamentosa, bromidrato de dextrometorfan.

| Exemplo | Carga de Medicamento<br>(% real) | Teste de Dissolução<br>(%) | Teste de Amargor |
|---------|----------------------------------|----------------------------|------------------|
| 1       | 32,5                             | 51,14                      | 3,8              |
| 2       | 40,3                             | 11,4                       | 3,9              |
| 3       | 49,5                             | 92,8                       | 3,8              |
| 4       | 44,9                             | 22,3                       | 4,2              |
| 5       | 52,7                             | 7,0                        | 4,8              |
| 6       | 31,2                             | 0                          | 3,5              |
| 7       | 56,0                             | 94,3                       | 5,6              |
| 8       | 41,4                             | 32,9                       | 3,9              |
| 9       | 43,3                             | 64,9                       | 3,5              |
| 10      | 43,6                             | 95,7                       | 3,3              |
| 11      | 43,9                             | 95,6                       | 3,4              |
| 12      | 36,1                             | 92,6                       | 4,6              |

- 5 Embora a invenção tenha sido descrita com detalhes e com referência aos seus exemplos específicos, ficará evidente a uma pessoa versada na técnica que várias mudanças e modificações podem ser feitas sem divergir do seu espírito e escopo.

## REIVINDICAÇÕES

1. Suspensão aquosa compreendendo:

5        água, uma substância medicamentosa, um primeiro revestimen-  
to sobre a substância medicamentosa; e um segundo revestimento sobre o  
primeiro revestimento na substância medicamentosa; em que pelo menos  
um dos revestimentos é insolúvel em soluções aquosas tendo um pH maior  
do que cerca de 6.

10       2. Suspensão aquosa de acordo com a reivindicação 1, em que  
o primeiro revestimento é insolúvel em soluções aquosas tendo um pH maior  
do que cerca de 6.

3. Suspensão aquosa de acordo com a reivindicação 1, em que  
o segundo revestimento é insolúvel em soluções aquosas tendo um pH mai-  
or do que cerca de 6.

15       4. Suspensão aquosa de acordo com a reivindicação 1, em que  
o primeiro revestimento permanece substancialmente não intumescível em  
soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6.

5. Suspensão aquosa de acordo com a reivindicação 1, em que  
o segundo revestimento permanece substancialmente não intumescível em  
soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6.

20       6. Composição que compreende uma substância medicamento-  
sa; um primeiro revestimento sobre a substância medicamentosa, e um se-  
gundo revestimento sobre o primeiro revestimento da substância medica-  
mentosa revestida; em que pelo menos um dos revestimentos é insolúvel em  
soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6 e a composição é  
25       uma composição de liberação imediata.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que o pri-  
meiro revestimento é insolúvel em soluções aquosas tendo um pH maior do  
que cerca de 6.

30       8. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que o se-  
gundo revestimento é insolúvel em soluções aquosas tendo um pH maior do  
que cerca de 6.

9. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que o pri-

meiro revestimento permanece substancialmente não intumescível em soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6.

10. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que o segundo revestimento permanece substancialmente não intumescível em soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6.

11. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que o primeiro revestimento possui uma temperatura de transição vítrea ou temperatura de ponto de fusão que é maior do que cerca de 40°C.

12. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que o segundo revestimento possui uma temperatura de transição vítrea ou temperatura de ponto de fusão é maior do que cerca de 40°C.

13. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que pelo menos um dos revestimentos inclui copolímero de metacrilato de aminoalquila.

14. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que pelo menos um dos revestimentos inclui copolímero de metacrilato de aminoalquila e estearato de magnésio.

15. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que pelo menos um dos revestimentos inclui acetato de celulose.

16. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que dita composição é uma forma de dosagem selecionada do grupo consistindo em elixires, suspensões, xaropes, líquidos, comprimidos e cápsulas mastigáveis rígidos e macios, cápsulas e comprimidos de dissolução rápida, películas incluindo as películas independentes únicas e películas de múltiplas camadas, pastilha, pastilha recheadas no centro e cápsulas sem emenda.

17. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que os revestimentos significativamente não alteram a liberação da substância medicamentosa.

18. Película que compreende uma película independente de camada única que é capaz de se desintegrar em uma cavidade bucal, em que dita película compreende uma substância medicamentosa revestida com um primeiro revestimento e um segundo revestimento, e a composição é uma

composição de liberação imediata.

19. Película de acordo com a reivindicação 18, em que pelo menos um dos revestimentos é insolúvel em soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6.

- 5           20. Película de acordo com a reivindicação 18, em que pelo menos um dos revestimentos permanece substancialmente não intumescível em soluções aquosas tendo um pH maior do que cerca de 6.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"TECNOLOGIA PARA REVESTIMENTO DE MÚLTIPLAS CAMADAS PARA O MASCARAMENTO DE SABOR"**.

- Várias modalidades da presente invenção referem-se às composições e métodos que possuem tecnologia de revestimento de múltiplas camadas que fornecem mascaramento de sabor melhorado. Esta tecnologia permite as substâncias medicamentosas submetidas ao mascaramento de sabor suportar a hidratação devido à saliva na boca e soluções aquosas.
- 5