



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

(11) PI 0210266-8 B1

(22) Data do Depósito: 29/05/2002

(45) Data de Concessão: 26/01/2016

(RPI 2351)



(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE LIPASES E UM ÉSTER DE ÁCIDO GRAXO DE SACAROSE, PROCESSO PARA PREPARAR ESSA COMPOSIÇÃO E UTILIZAÇÃO DA COMPOSIÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 31/365; A61K 47/26; A61K 9/20; A61P 3/04

(30) Prioridade Unionista: 06/06/2001 EP 01113793.2

(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): KARSTEN MAEDER, RAINER EUGEN MARTIN, SUSANNE RAAB, LUKAS CHRISTOPH SCHEIBLER, THOMAS SCHINDLER, MARCO SCHROEDER

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE LIPASES E UM ÉSTER DE ÁCIDO GRAXO DE SACAROSE, PROCESSO PARA PREPARAR ESSA COMPOSIÇÃO E UTILIZAÇÃO DA COMPOSIÇÃO

Refere-se a presente invenção a uma composição
5 farmacêutica que compreende um inibidor de lipases, preferentemente orlistat, dotado de um ponto de fusão de $\geq 37^{\circ}\text{C}$, um éster de ácido graxo de sacarose, em que o éster de ácido graxo de sacarose é um mono-, di-, tri- ou tetra-éster e, opcionalmente, um ou mais excipientes
10 farmacêuticamente aceitáveis.

Exemplos desses inibidores de lipases compreendem lipstatin e orlistat. Este último também é conhecido como tetraidrolipstatin ou THL e é derivado de um produto natural excretado por *Streptomyces toxytricini*. Esta classe
15 de compostos mostrou exibir *in vitro*, bem como *in vivo* atividade contra várias lipases, tais como lipase lingual, lipase pancreática, lipase gástrica, e lipase de carboxiléster. O seu uso para o controle ou prevenção de obesidade e de hiperlipidemia encontra-se descrito, por
20 exemplo, na patente U.S. N° 4.598.089.

O orlistat é atualmente administrado em doses de 120 mg por refeição e a dosagem é independente da massa corpórea do ser humano. O orlistat atua localmente no trato gastrintestinal (GI) e impede a lipase de digerir
25 triglicéridas e subseqüentemente inibe a formação de produtos de degradação de lípidos absorvíveis. Por esta razão, a disponibilidade sistêmica de inibidores de lipase

não é requerida e, em vez disso, prefere-se a residência local no trato gastrintestinal.

As composições inibidoras de lipase atualmente administradas inibem em torno de 30% de absorção de gordura 5 depois do consumo de uma refeição misturada; o aumento da concentração de inibidores de lipases na composição farmacêutica não aumenta a sua eficácia clínica, enquanto que aumenta a intensidade de efeitos colaterais locais.

O escapamento anal de óleo (enodoamento oleoso) 10 constitui um efeito prejudicial, o qual é ocasionalmente observado em pacientes que são tratados com os inibidores de lipases. Este fenômeno reflete a separação física de alguma gordura de dieta líquida que não foi absorvida, a partir de sólidos no intestino grosso inferior.

15 Na patente U.S. N° 5.447.953 mostrou-se que pela combinação de um inibidor de lipases com quantidades substanciais de fibras brutas insolúveis na água, o efeito de inibição na absorção de gordura pode ser aumentado. No pedido de patente WO 00/09123 foi demonstrado que pela 20 combinação de um inibidor de lipases, tal como orlistat, com baixas quantidades de quitosan ou um derivado ou um sal do mesmo, o fenômeno de vazamento de óleo anal pode ser reduzido.

O Pedido de Patente Internacional WO 01/19378 25 expõe formulações de lipídeos sólidos para inibidores de lipases de utilidade para reduzirem ou evitarem excreção fecal e formação de óleo livre indesejado. Constatou-se que uma eficácia mais alta (excreção graxa elevada) pode ser

combinada com um abaixamento de efeitos colaterais indesejáveis, por exemplo, óleo livre. Recentemente descobriu-se que a eficácia dos inibidores de lipases pode depender fortemente da espécie do alimento ingerido.

5 Constatou-se uma alta eficácia com refeições compostas de batatas fritas, lingüiças e hambúrgueres, enquanto se observou eficácia mais baixa com relação a queijos e outros laticínios. Forte dependência de alimentos da eficácia da formulação é um fenômeno indesejável, porque ou a

10 formulação é de dose excessiva em dietas suscetíveis (com a conseqüência de formação de óleo livre) ou não ativa em dietas menos suscetíveis. Conseqüentemente, a diminuição da dependência de alimento constitui um pré-requisito para alcançar seqüências com uma baixa dosagem do inibidor, uma

15 alta eficácia e efeitos colaterais mais reduzidos.

Surpreendentemente, constatou-se que um determinado subgrupo de ésteres de ácidos graxos de sacarose pode aumentar as atividades dos inibidores de lipases, diminuir a dependência de alimentos e diminuir a

20 formação de óleo livre.

FIGURAS:

A Figura 1 indica que as formulações baseadas em ésteres de sacarose exibem uma eficiência aproximadamente 1,7 vezes mais alta em 240 mg de éster de sacarose P1670:

25 67,4 ($\pm 5,3\%$, n=5), 30 mg de éster de sacarose P1670 66,6 ($\pm 13\%$, n=4) em comparação com Xenical 39,7 ($\pm 8,1\%$, n=5) em um teste de refeição duplicada em voluntários humanos.

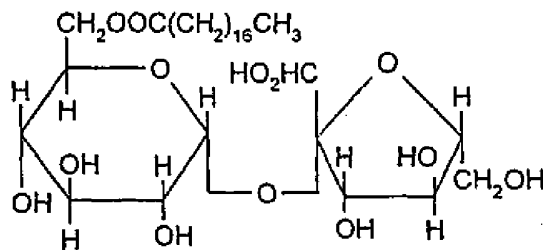
A Figura 2 indica que a eficácia do Xenical na refeição menos acessível foi de apenas 48,4% em comparação com a acessível, enquanto a formulação de éster de sacarose 30 mg de éster de sacarose P1670 alcançou 73,9% (teste de refeição duplicada em voluntários humanos).

A Figura 3 mostra emulsões de teste de Surfhope SE Pharma D-1811 depois de centrifugação a 3100 g para $t=1$ min (a) e $t=300$ min (b), respectivamente. A emulsão que contém 2,0% (p/p) de éster de sacarose permanece uniforme depois de um tempo de centrifugação de $t=300$ min estável (imagem (b), capilar direito). Da esquerda para a direita: referência (mistura óleo de soja/tampão); $c=0,01\%$, $c=0,1\%$; $c=0,5\%$; $c=1,0\%$; $c=1,5\%$; $c=2,0\%$ (p/p).

A Figura 4 mostra emulsões de teste de Surfhope SE Pharma D-1811 depois de centrifugação a 3100 g para $t=1$ min (a) e $t=300$ min (b), respectivamente. As emulsões são estabilizadas com 1,0% (p/p) de éster de sacarose sob diferentes valores de pH. Enquanto emulsões sob $\text{pH} \leq 7$ mostram claramente separação de fase depois de centrifugação durante $t=300$ min, emulsões sob $\text{pH} > 7$ revelaram visivelmente menos óleo livre.

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de lipases, preferentemente orlistat, dotado de um ponto de fusão de $\geq 37^\circ\text{C}$, um éster de ácido graxo de sacarose em que o éster de ácido graxo é um mono-, di-, tri- ou tetra-éster, e opcionalmente um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Os ésteres de ácidos graxos de sacarose são agentes tensoativos não iônicos que consistem de sacarose como metade hidrófila e uma ou mais metades de ácido graxo como grupo(s) lipófilo(s). Eles são manufaturados a partir de açúcar e óleos vegetais purificados. Uma vez que a sacarose é dotada de um total de 8 grupos hidroxílicos, compostos que variam desde mono até octa sacarose, ésteres de ácidos graxos podem ser produzidos. A fórmula exposta em seguida mostra um exemplo da estrutura química de monoestearato de sacarose.



O termo "éster de ácido graxo de sacarose" compreende um único éster de ácido graxo de sacarose, bem como uma mistura de dois ou mais ácidos graxos de éster de sacarose conforme definidos adiante. Em uma concretização preferida da presente invenção o grau de substituição de éster de sacarose varia entre 1 e 4; por exemplo, mono-, di-, tri-, tetra-éster de ácidos graxos com sacarose. O termo inclui ésteres de sacarose puros, bem como misturas de ésteres de sacarose, em que o éster de sacarose poderá ser esterificado por meio de diferentes ácidos graxos e poderá ter vários graus de substituição, por exemplo, mono-, di-, tri- ou tetra-substituído.

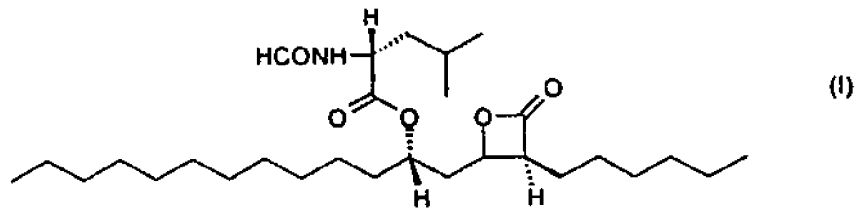
O éster de ácido graxo de sacarose e as suas misturas e a sua preparação são conhecidos na técnica e encontram-se disponíveis comercialmente (Mitsubishi-Kagaku Foods Corp., Montello Inc., Multi-Kem Corp., e outras; vide 5 igualmente Garti, N.; Clement, V.; Leser, M.; Aserin, A; Fanun, M. Sucrose Ester microemulsions. *J. Mol. Liq*; (1999), 80(2,3), 253-296; Carbohydrate-alkyl Ester derivatives as biosurfactants. Allen, D.K.; Tao, B.Y., *J. Surfactants Deterg.* (1999), 2(3), 383-390).

10 O termo "inibidor de lipases" refere-se aos compostos que são capazes de inibirem a ação de lipases, por exemplo, lipases gástricas e pancreáticas. Por exemplo, orlistat e lipstatin conforme descritos na patente U.S. N° 4.598.089, são potentes inibidores de lipases. O lipstatin 15 é um produto de origem microbiana natural, e o orlistat é o resultado de uma hidrogenação de lipstatin. Outros inibidores de lipases incluem uma classe de compostos comumente referidos como panciclinas, análogos de orlistat. As panciclinas são análogos de orlistat (Mutoh *et al*, *J. Antibiot.* (1994), 47(12), 1369-1375). O termo "inibidor de lipase" refere-se também a inibidores de lipases 20 sintéticos, por exemplo, descritos no Pedido de Patente Internacional WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estes polímeros são caracterizados pelo fato de que eles 25 foram substituídos com um ou mais grupos que inibem lipases. O termo "inibidor de lipases" também compreende os sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos. Além disso, o termo "inibidor de lipases" também se refere a 2-

oxi-4H-3,1-benzoxazin-4-onas que foram descritas no Pedido de Patente Internacional WO 00/40569 (Alizyme Therapeutics Ltd.), por exemplo, 2-deciloxi-6-metil-4H-3,1-benzooxazin-4-ona, 6-metil-2-tetradeciloxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona, e
 5 2-hexadecilóxi-6-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona e outras oxetanonas descritas, por exemplo, nos Pedidos de Patentes Internacionais XO 01/32616, WO 01/32669 e WO 01/32670. Com maior preferência, o termo "inibidor de lipases" refere-se a orlistat.

10 Na patente alemã DE1965133 (Merck) encontram-se descritos alguns polímeros derivados de poli(estireno) que exibem inibição de lipases direta em seguida ao ácido de biliar e propriedades de aglutinação de triglicéridas.

O orlistat é um composto conhecido (fórmula I) de
 15 utilidade para o controle ou prevenção de obesidade e hiperlipidemia.



Vide a patente U.S. N° 4.598.089, concedida em 1 de julho de 1986, que também expõe processos para produzir orlistat e a patente U.S. N° 6.004.996, a qual expõe
 20 composições farmacêuticas apropriadas. Outras composições farmacêuticas adequadas encontram-se descritas, por exemplo, por exemplo, nos Pedidos de Patente Internacionais WO 00/09122 e WO 00/09123. Processos adicionais adequados para a preparação de orlistat encontram-se expostos nas

publicações dos Pedidos de Patente Internacionais Nos. 185.359, 189.577, 443.449 e 524.495.

Em uma concretização preferida da presente invenção, as moléculas de éster de sacarose são mono-, di-
5 ou tri-éster. Com maior preferência, as moléculas de éster de sacarose são mono- ou di-éster e com maior preferência o éster de sacarose é um mono-éster.

Em um di-, tri- ou tetra-éster as metades de ácido graxo podem ser idênticas ou diferentes (por exemplo,
10 palmitato de sacarose, estearato de sacarose), preferentemente idênticas.

A relação preferida (p/p) entre o inibidor de lipases e o éster de ácido graxo de sacarose é a seguinte: A composição poderá compreender 0,05 mg a 20 mg de éster de
15 ácido graxo de sacarose por 1 mg de inibidor de lipases, preferentemente de 0,1 mg a 10 mg de éster de ácido graxo de sacarose por 1 mg de inibidor de lipases, com maior preferência 0,1 a 2 mg de éster de ácido graxo de sacarose por 1 mg de inibidor de lipases, e com maior preferência
20 0,15 a 1 mg de éster de ácido graxo de sacarose por 1 mg de inibidor de lipases.

Preferencialmente, o inibidor de lipases é um composto lipófilo. Com maior preferência o inibidor de lipases é orlistat.

25 Em uma outra concretização preferida da presente invenção, a metade de ácido graxo do éster de ácido graxo de sacarose é ácido graxo C₈ a C₂₄, saturado ou parcialmente não saturado. Preferentemente, a metade de ácido graxo do

éster de ácido graxo de sacarose é um ácido graxo C₁₂ a C₁₈ saturado, laurato de sacarose, miristato de sacarose, palmitato de sacarose, estearato de sacarose, araquidonato de sacarose e behenato de sacarose, preferentemente laurato de sacarose, miristato de sacarose, palmitato de sacarose, estearato de sacarose, com maior preferência palmitato de sacarose ou estearato de sacarose.

De acordo com uma outra concretização preferida da presente invenção, o ácido graxo do éster de sacarose poderá ser selecionado a partir de ácidos graxos C₈ a C₂₄, preferencialmente C₁₂ a C₁₈, mono- ou poli-saturados, por exemplo, selecionados a partir do grupo que consiste de ácido palmitoléico, ácido oléico, ácido elaídico, ácido erúcico, ácido linoléico, ácido gama-linolênico, ácido alfa-linolênico e ácido araquidônico, com maior preferência o ácido oléico, isto é, os ésteres de ácidos graxos de sacarose poderão ser oleato de sacarose.

As metades de ácidos graxos em um éster de ácido graxo di-, tri-, ou tetra- sacarose podem ser uma mistura de dois ou mais ácidos graxos, por exemplo, palmitato de sacarose e estearato de sacarose.

Para inibidores de lipases tais como descritos anteriormente, por exemplo, orlistat, as composições preferidas compreendem de 10 a 240 mg, com maior preferência de 30 a 120 mg, por exemplo, 30, 40, 60, 80, 100 ou 120 mg. Composições especialmente preferidas compreendem 60 a 120 mg de orlistat e 20 mg a 100 mg de éster de ácido graxo de sacarose.

Por exemplo, uma composição tal como definida anteriormente poderá compreender 120 mg de orlistat e 60 mg de éster de sacarose ou 120 mg de orlistat e 30 mg de éster de ácido graxo de sacarose. Uma outra composição poderá
5 compreender de 80 a 120 mg de orlistat e de 10 a 40 mg de éster de ácido graxo de sacarose ou de 20 a 60 mg de orlistat e de 5 a 15 mg de éster de ácido graxo de sacarose.

Cada unidade de dosagem das composições
10 farmacêuticas supra poderá conter as doses diárias do composto farmacêuticamente ativo, ou poderá conter uma fração da dose diária, tal como um terço das doses. Alternativamente, cada unidade de dosagem poderá conter a totalidade da dose de um dos compostos, e uma fração da
15 dose do outro composto. Nesse caso, o paciente tomará diariamente uma das unidades de dosagem da combinação e uma ou mais unidades que contenha apenas o outro composto. O orlistat é preferentemente administrado oralmente a partir de 30 a 800 mg por dia, em doses individuais duas ou três
20 vezes por dia (vide supra). Outras doses diárias poderão variar entre 120 a 360 mg, de maior preferência são as doses diárias entre 180 a 270 mg, e com maior preferência são 180 mg. As doses diárias são preferentemente divididas e administradas em duas ou, com particularidade, três vezes
25 por dia. De uma maneira geral, prefere-se que o inibidor de lipases tenha de ser administrado dentro de cerca de uma ou duas horas de ingestão de uma refeição que contém gordura. De uma maneira geral, para se administrar um inibidor de

lipases tal como foi definido anteriormente, prefere-se que o tratamento seja administrado a um ser humano que tem um forte histórico familiar de obesidade ou que obteve um índice de massa corpórea de 25 ou maior.

5 As composições da presente invenção podem ser administradas aos seres humanos em composições orais convencionais, tais como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura e macia, emulsões, suspensões, sachês, barras ou bolachas. Exemplos de
10 veículos que poderão ser utilizados para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e sachês compreendem excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como lactose, outros açúcares e álcoois de açúcares, tais como sorbitol, manitol, maltodextrina, ou
15 outros enchimentos; agentes tensoativos tais como sulfato lauril de sódio, Brij 96, Tween 80; desintegrantes tais como glicolato de amido de sódio, amido de milho ou os seus derivados; polímeros tais como povidone, crospovidone; lubrificantes tais como talco; ácido esteárico ou os seus
20 sais e assemelhados. Além disso, os preparados farmacêuticos poderão conter agentes de preservação, solubilizantes, agentes de estabilização, agentes de umedecimento, agentes emulsionadores, agentes adoçantes, agentes corantes, agentes aromatizantes, sais para a
25 variação da pressão osmótica, tampões, agentes de revestimento e antioxidantes. Eles também poderão conter ainda outras substâncias que sejam terapêuticamente valiosas. Convenientemente, as formulações poderão estar

presentes na forma de dosagem unitária e poderão ser preparadas por meio de quaisquer processos conhecidos na técnica farmacêutica.

Especialmente, as composições mencionadas anteriormente poderão compreender um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis selecionados a partir do grupo que consiste de manitol, lactose, HPMC, lecitina, talco, sorbitol, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol, polissorbato, polioxetilenostearato, e dimeticona, preferentemente lactose.

As formas de dosagem oral são as composições preferidas para o uso na presente invenção e estas são as formas farmacêuticas conhecidas para essa administração, por exemplo, comprimidos, cápsulas ou sachês. Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis (diluentes e veículos) são conhecidos na técnica farmacêutica. Os comprimidos podem ser formados a partir de uma mistura dos compostos ativos com enchimentos, por exemplo, fosfato de cálcio; agentes de desintegração, por exemplo, amido de milho, agentes de lubrificação, por exemplo, estearato de magnésio; aglutinantes, por exemplo, celulose microcristalina ou polivinilpirrolidona e outros ingredientes opcionais conhecidos na técnica para permitirem a formação de comprimidos a partir da mistura por meio de processos conhecidos. De forma assemelhada, cápsulas, por exemplo, cápsulas de gelatina dura ou macia, contendo o composto ativo com ou sem excipientes adicionados, podem ser preparadas por meio de processos

conhecidos. O conteúdo da cápsula pode ser formulado utilizando-se processos conhecidos, de maneira a proporcionar-se liberação sustentada do composto ativo. Por exemplo, os comprimidos e cápsulas poderão conter
5 convenientemente as quantidades de um composto farmacologicamente ativo e um éster de sacarose, tal como se descreveu anteriormente.

Da maneira que é utilizado neste contexto, o termo "farmacologicamente aceitável" significa que os
10 compostos correspondentes são aceitáveis sob um ponto de vista de toxicidade.

A forma de dosagem oral poderá ser um comprimido suscetível de ser mastigado que compreende 10-240 mg de orlistat, 0,5-1000 mg de éster de ácido graxo de sacarose e
15 outros excipientes, tais como maltodextrina, lactose ou celulose, por exemplo, 120 mg de orlistat, 30 mg de palmitato de sacarose, por exemplo, palmitato de sacarose P1670, 960 mg de maltodextrina, 360 mg de Cellactose e 15 mg de talco

20 Nas composições de acordo com a presente invenção os compostos ativos poderão, se desejado, ser associados com outros ingredientes ativos farmacologicamente compatíveis. Opcionalmente suplementos de vitaminas poderão ser administrados com os compostos da presente invenção.

25 A invenção também se refere a um processo para preparar uma composição tal como descrita anteriormente, que compreende uma mistura do composto farmacologicamente ativo deste contexto com éster de ácido graxo de sacarose e

um ou mais diluentes e/ou veículos farmacologicamente aceitáveis.

A invenção também proporciona o uso da composição exposta anteriormente na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade. Adicionalmente, ela proporciona as composições mencionadas anteriormente para o uso no tratamento e prevenção de obesidade.

Adicionalmente, a presente invenção relaciona-se com um processo de tratamento de obesidade em um ser humano com necessidade desse tratamento, o qual compreende administrar ao ser humano um composto farmacologicamente ativo tal como definido anteriormente e um ácido graxo ou um sal de ácido graxo ou uma mistura de um ácido graxo e um sal de ácido graxo e, opcionalmente, excipientes farmacologicamente aceitáveis adicionais.

A invenção também se refere ao uso de uma composição tal como definida anteriormente, no tratamento e prevenção de obesidade.

Uma outra concretização da presente invenção refere-se a um processo para preparar uma composição tal como definida anteriormente, a qual compreende misturar um composto farmacologicamente ativo tal como definido na reivindicação 1, com éster de sacarose e, opcionalmente, um diluente e/ou veículo farmacologicamente mais aceitável.

Além disso, a invenção refere-se a um conjunto para o tratamento de obesidade, sendo que o dito conjunto compreende um primeiro componente o qual é um inibidor de lipases e um segundo componente o qual é éster de ácido

graxo de sacarose, na forma de dosagem unitária.

Uma outra concretização relaciona-se com o uso de uma composição conforme definida anteriormente, na manufatura de medicamentos que são de utilidade para o tratamento e prevenção de obesidade e a um processo de tratamento de obesidade em um ser humano com necessidade desse tratamento, o qual compreende a administração ao ser humano de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um inibidor de lipases e um éster de sacarose, tal como definido anteriormente. A invenção também se refere a um inibidor de lipases e a um éster de sacarose tal como definida anteriormente, para o tratamento e prevenção de obesidade.

A invenção será mais bem compreendida pela referência aos exemplos seguintes que ilustram, mas não limitam, a invenção descrita neste contexto.

EXEMPLOS

Observações gerais: Todos os compostos utilizados nos exemplos encontram-se disponíveis comercialmente.

Exemplo 1: Transferência de orlistat em óleo *in vitro*

Formulação	Transferência em Creme (%)		Transferência em Óleo de Oliva (%)	
	depois de 10'	depois de 60'	depois de 10'	depois de 60'
Xenical	5	10	35	70
L-1695	55	65	55	80
P-1670	25	45	50	80
S-1670	10	25	60	90
O-1570	55	65	45	80

Suspensões de orlistat (4 mg) estabilizadas por ésteres de sacarose (2 mg) foram transferidas para 5 ml de uma emulsão de óleo em água a 10% (valor de pH 4,5; 5 componentes do óleo: óleo de oliva e creme, respectivamente). A dispersão foi submetida a mistura final durante um período de tempo desejado. A fase de óleo foi separada por centrifugação a frio e o teor de orlistat na fase oleosa foi determinado por HPLC. Para comparação, 10 realizou-se também uma experiência adequada com uma suspensão de XENICAL®. L-1695, P-1670, S-1670, O-1570, são ésteres de sacarose comerciais (laurato de sacarose, palmitato de sacarose, estearato de sacarose, oleato de sacarose, respectivamente) obtidos a partir da Mitsubishi- 15 Kagaku Foods, Japão.

Os resultados indicam que o éster de sacarose tem uma eficácia mais alta da transferência de orlistat para o óleo, em comparação com o XENICAL®. Adicionalmente a uma

eficácia de transferência mais alta em geral e em contraste com XENICAL®, o orlistat é transferido em diferentes espécies de óleos (creme: emulsionado e gotículas oleosas cobertas de caseína; óleo de oliva; óleo desprotegido) sob 5 taxas mais comparáveis. A alta dependência de alimento do orlistat é refletida no fato de que, a transferência depois de 10 minutos em óleo de oliva é 7 vezes mais eficiente do que a transferência em creme. O éster de sacarose mostra menos dependência de alimento. Conseqüentemente, pode-se 10 esperar uma redução de dose e efeitos colaterais diminuídos.

Exemplo 2: Formulação de comprimidos

Prepararam-se comprimidos de mascar a partir dos seguintes componentes:

COMPOSIÇÃO 1	
Orlistat	120 g
Palmitato de sacarose P1670	30 g
Maltodextrina	960 g
Cellactose	360 g
Talco	15 g

15 Misturaram-se homogeneamente orlistat, palmitato de sacarose e maltodextrina e 350 g de água foram adicionados gradualmente sob mistura contínua.

Com o auxílio de uma seringa, a dispersão homogênea foi espalhada em uma peneira (dimensão de malha 20 0,5 mm) em trilhas. A peneira foi colocada em um forno de secagem a vácuo (Heraeus VT 5050 EK) que foi temperado a 25°C. A pressão da câmara foi abaixada para 30 Torr

(Leybold Heraeus TRIVAC D8B; COMAT AG DPI 700). Depois de 5 minutos, completou-se o desenvolvimento de uma estrutura espumosa. A espuma foi secada em vácuo durante várias horas. Tomou-se cuidado para que a temperatura da espuma não excedesse 35°C. A espuma resultante foi desintegrada e peneirada com a finalidade de se conseguir um pó suscetível de fluir homogêneo. Adicionaram-se Cellactose e talco e distribuíram-se de forma homogênea mediante mistura a seco. A composição resultante foi transformada em comprimidos que

5 não excedesse 35°C. A espuma resultante foi desintegrada e peneirada com a finalidade de se conseguir um pó suscetível de fluir homogêneo. Adicionaram-se Cellactose e talco e distribuíram-se de forma homogênea mediante mistura a seco. A composição resultante foi transformada em comprimidos que

10 continham orlistat 120 mg, palmitato de sacarose 30 mg, Maltodextrina 960 mg, Cellactose 360 mg, e talco 15 mg.

Exemplo 3: Formulação de comprimidos de mascar

Prepararam-se comprimidos de mascar a partir dos seguintes componentes:

COMPOSIÇÃO 2	
Orlistat	120 g
Palmitato de sacarose P1670	240 g
Maltodextrina	750 g
Cellactose	375 g
Talco	15 g

15 Os comprimidos foram preparados pelo mesmo procedimento descrito no Exemplo 2.

Exemplo 4: Formulação de comprimidos de mascar

Prepararam-se comprimidos de mascar a partir dos seguintes componentes:

COMPOSIÇÃO 3	
Orlistat	60 g
Palmitato de sacarose P1670	60 g

Maltodextrina	750 g
Cellactose	375 g
Talco	15 g

Os comprimidos foram preparados pelo mesmo procedimento descrito no Exemplo 2.

Exemplo 5: Formulação de comprimidos de mascar

Prepararam-se comprimidos de mascar a partir dos seguintes componentes:

COMPOSIÇÃO 4	
Orlistat	60 g
Estearato de sacarose S1811	60 g
Maltodextrina	750 g
Cellactose	375 g
Talco	15 g

Os comprimidos foram preparados pelo mesmo procedimento descrito no Exemplo 2.

Exemplo 6: Formulação de comprimidos de mascar

Prepararam-se comprimidos de mascar a partir dos seguintes componentes:

COMPOSIÇÃO 5	
Orlistat	60 g
Miristato de sacarose M1695	60 g
Maltodextrina	750 g
Cellactose	375 g
Talco	15 g

Os comprimidos foram preparados pelo mesmo
5 procedimento descrito no Exemplo 2.

Exemplo 7: Formulação de comprimidos de mascar

Prepararam-se comprimidos de mascar a partir dos seguintes componentes:

COMPOSIÇÃO 6	
Orlistat	60 g
Estearato de sacarose S1816	60 g
Maltodextrina	750 g
Cellactose	375 g
Talco	15 g

Os comprimidos foram preparados pelo mesmo
10 procedimento descrito no Exemplo 2.

Exemplo 8: Formulação de péletes

COMPOSIÇÃO 7	
Orlistat	240 g
Palmitato de sacarose P1670	60 g
Avicel PH-105	35 g
Glicolato de amido de sódio	60 g
Povidone K30	30 g

Os ingredientes são misturados a seco entre si, em um misturador de alta velocidade (Diosna P50). Adicionam-se 240 g de água gradualmente e prossegue-se com a mistura durante cerca de 5 minutos. Um extrusor é alimentado com este material (NICA lab E-140; peneira com dimensão de malha de 0,8 mm, espessura de 1,0 mm, peneira circundada por dispositivo de refrigeração). O material é extrudado em espaguetes de comprimento apropriado. A temperatura do extrudado não é superior a 35°C. O extrudado é transferido para um dispositivo de formação de esferas ((NICA lab S320) e transformado em esferas durante 0,5 a 3 minutos sob 700 rpm. Os péletes úmidos são secados em um secador de leito fluidificado (Aeromatic, MP-1) a uma temperatura inferior a 35°C. Os péletes secos são peneirados com insertos de peneira de dimensão de malha de 0,5 e 1,25 mm, e as frações sub-dimensionadas e super-dimensionadas são descartadas. Os péletes são preenchidos em um sache em doses de 106 mg (correspondentes a 60 mg de orlistat).

20

Exemplo 9: Formulação de cápsulas

Os péletes expostos anteriormente são colocados em cápsulas de gelatina sob uma dosagem de 106 mg (correspondente a 60 mg de orlistat).

Exemplo 10: Formulação de comprimidos

5 Estearato de magnésio é adicionado aos péletes descritos no Exemplo 8 a um nível de 1% (p/p) e distribuídos homogeneamente mediante mistura apropriada. A mistura é comprimida em comprimidos de 107 mg que correspondem a 60 mg de orlistat.

10 Exemplo 11: Eficácia *in vitro*

Tabela: Eficácia dependente de alimento reduzida de formulações de orlistat baseado em éster de sacarose, em um ensaio de inibição de lipases *in vitro* com gordura acessível e resistente. Analisaram-se péletes de Xenical e comprimidos provenientes do Exemplo 2 e do Exemplo 3. Água foi adicionada a um comprimido desmanchado para produzir uma concentração de orlistat de 6,64 mg/ml. A amostra foi submetida a agitação durante 15 minutos e preparou-se uma série de diluições geométricas. Uma alíquota proveniente de cada etapa de diluição foi misturada com substrato e avaliada quanto a inibição de lipases. A emulsão final continha 2,5% (p/v) de gordura e 10 mg/ml de pancreatina USP.

	<u>Hambúrguer/ Fritas</u> IC ₅₀ (µg/ml)	<u>Creme</u> IC ₅₀ (µg/ml)	IC ₅₀ , creme IC ₅₀ , hambur
Xenical-Dispersão	2,5	46	5%
Dispersão	2,8	9,0	31%

proveniente do Exemplo 2 (30 mg Palmitato de sacarose)			
Dispersão proveniente do Exemplo 3 (240 mg de Palmitato de sacarose)	1,9	5,5	34%

O teste de lipases *in vitro* imita a digestão de gordura gastrointestinal e avalia a inibição de lipólise dependente de formulação. Neste teste, substrato de lipases de teste (creme e hambúrguer granulado/batatas fritas, representando gordura resistente e acessível, respectivamente) é pré-incubado com uma formulação de THL sob condições gástricas simuladas (isto é, sob um pH 4,5 na presença de 20% fluido gástrico humano). Durante esta pré-incubação, a formulação pode carregar gotículas de gordura com THL. A lipólise é então iniciada mediante adição de fluido intestinal artificial, contendo sais de bilis, fosfolipídios e enzimas hidrolíticas (pancreatina). Depois de uma hora solvente orgânico é adicionado para sustar a reação e os ácidos de gordura livre são quantificados. A curva de resposta de dosagem é dependente da formulação, bem como do tipo de substrato empregado.

O valor IC_{50} é a concentração que inibe a separação de triglicérides em 50%. Observou-se uma alta dependência de alimento para o Xenical, o IC_{50} aumentou segundo um fator de 20. A dependência de alimento *in vitro*

das formulações baseadas em éster de sacarose foi cerca de 6 vezes menor em comparação com o Xenical.

Exemplo 12: Eficácia *in vivo*

As formulações de 120 mg de orlistat descritas no Exemplo 2 (30 mg de Palmitato de sacarose) e Exemplo 3 (240 mg de Palmitato de sacarose) e Xenical foram testadas em voluntários humanos por meio de uma refeição duplicada, a qual é composta de gordura acessível (Almoço: Hambúrguer, batatas fritas e uma gordura menos acessível (Jantar: refeição de queijo). A gordura não absorvida foi determinada depois de Bligh & Dyer (Bligh, E.G.; Dyer, W.J. *Can. J. Biochem. Physiol.* 37 (1959) 911).

Os resultados indicam (Figura 1) que as formulações baseadas em éster de sacarose mostram uma formulação de eficácia aproximadamente 1,7 mais alta com 240 mg de éster de sacarose P1670: 67,4 ($\pm 5,3\%$, n=5), formulação com 30 mg de éster de sacarose P1670 66,6 ($\pm 13\%$, n=4) em comparação com Xenical 39,7 ($\pm 8,1\%$, n=5).

Exemplo 13: Dependência de alimento *in vivo*

A análise específica de ácido graxo das fezes permite a determinação seletiva da apreensão de gordura da refeição do almoço e do jantar, respectivamente. Os resultados indicam (Figura 2) que a eficácia do Xenical na refeição menos acessível foi de apenas 48,4% em comparação com a acessível, enquanto a formulação de éster de sacarose 30 mg de éster de sacarose P1670 alcançou 73,9%. Pode-se concluir destes a partir dados que a dependência de

alimento de orlistat pode ser substancialmente reduzida ao mínimo pelas formulações baseadas em éster de sacarose.

Exemplo 14: Efeito colateral de estudos *in vitro*

Entre várias outras estratégias para controlar vazamento anal, a geração de emulsão de gordura dietética estável no cólon é de alta importância. Conseqüentemente, as propriedades de emulsão de ésteres de sacarose que cobrem uma ampla gama de valores de equilíbrio-hidrofílico-lipofílico (EHL) foram analisados utilizando-se um processo centrífugo. Este processo *in vitro* proporcionou estabilidades de concentração e emulsão dependente de pH para examinar e, assim, selecionar os ésteres de sacarose de potencial mais alto para controlar efeitos colaterais. Os resultados dos estudos de estabilidade de emulsão dependentes de concentração encontram-se listados nas Tabelas 1-3.

Tabela 1. Estabilidade de emulsões de teste Surfhope SE Pharma D-1815 sob várias concentrações *c* e tempos de centrifugação *t*.

<i>c</i> (% p/p)	Estabilidade de Emulsão Surfhope SE Pharma D-1815					
	<i>t</i> /minuto					
	10	70	100	160	220	300
0,01	baixa*	baixa	baixa	baixa	baixa	baixa
0,1	alta	média	média	média	média	média
0,5	alta	média	média	média	média	média
1,0	alta	média	média	média	média	média
1,5	alta	média	média	média	média	média
2,0	alta	média	média	média	média	média

*baixa: óleo e água formam duas fases distintas claramente separadas; média: emulsão parcialmente interrompida; alta: nenhuma indicação de coalescência, emulsão opticamente não transparente, estável.

- 5 **Tabela 2.** Estabilidade de emulsões de teste Surfhope SE Pharma D-1811 sob várias concentrações c e tempos de centrifugação t .

c (% p/p)	Estabilidade de Emulsão Surfhope SE Pharma D-1811					
	t /minuto					
	10	70	100	160	220	300
0,01	baixa*	baixa	baixa	baixa	baixa	baixa
0,1	alta	alta	média	média	média	média
0,5	alta	alta	média	média	média	média
1,0	alta	alta	alta	média	média	média
1,5	alta	alta	alta	média	média	média
2,0	alta	alta	alta	alta	alta	alta

- *baixa: óleo e água formam duas fases distintas claramente separadas; média: emulsão parcialmente interrompida; alta: nenhuma indicação de coalescência, emulsão opticamente não transparente, estável.
- 10

Tabela 3. Estabilidade de emulsões de teste Surfhope SE Pharma D-1805 sob várias concentrações c e tempos de centrifugação t .

c (%) p/p)	Estabilidade de Emulsão Surfhope SE Pharma D-1805					
	t /minuto					
	10	70	100	160	220	300
0,01	baixa*	baixa	baixa	baixa	baixa	baixa
0,1	baixa	baixa	baixa	baixa	baixa	baixa
0,5	média	média	média	média	média	média
1,0	média	média	média	média	média	média
1,5	alta	média	média	média	média	média
2,0	alta	alta	alta	média	média	média

*baixa: óleo e água formam duas fases distintas claramente separadas; média: emulsão parcialmente interrompida; alta: nenhuma indicação de coalescência, emulsão opticamente não transparente, estável.

Os ésteres de sacarose tais como Surfhope SE Pharma D-1811 (Tabela 2) com um valor de EHL médio de 11 provaram ser levemente superiores em sua capacidade de estabilizarem uma emulsão com relação ao Surfhope SE Pharma D-1815 (Tabela 1) e Surfhope SE Pharma D-1805 (Tabela 3), respectivamente. Sob concentrações de 2.0% (p/p) o Surfhope SE Pharma D-1811 revelou emulsões estáveis sem quaisquer sinais visuais de coalescência sob tempos de centrifugação de até $t=300$ minutos (Figura 1). Tanto o Surfhope SE Pharma D-1815 quanto o Surfhope SE Pharma D-1805 mostraram apenas estabilidades de emulsão levemente menos estáveis. Além

disso, medições realizadas em emulsões preparadas
similarmente armazenadas sob temperatura ambiente durante 1
semana sem aplicar qualquer força centrífuga, revelaram que
as condições geradas na experiência de centrifugação
5 relaciona-se com um período estacionário normal de cerca de
2-3 dias, o que se compara perfeitamente bem com o tempo de
trânsito gastrintestinal médio observado em seres humanos.

A Figura 3 exhibe emulsões de teste de Surfhope SE
Pharma D-1811 depois de centrifugação a 3100 g para $t=1$ min
10 (a) e $t=300$ min (b), respectivamente. A emulsão que
continha 2,0% (p/p) de éster de sacarose permaneceu
uniforme depois de um tempo de centrifugação de $t=300$ min
estável (imagem (B), capilar direito). Da esquerda para a
direita: referência (mistura óleo de soja/tampão); $c=0,01\%$,
15 $c=0,1\%$; $c=0,5\%$; $c=1,0\%$; $c=1,5\%$; $c=2,0\%$ (p/p).

Testes de estabilidade de emulsão semelhantes
foram realizados utilizando-se combinações de ésteres de
sacarose e hidrocolóides (por exemplo, goma de xantano,
goma de gelam, goma de musgo de Irlanda), sphingomyelin,
20 derivados de aerosil, carboximetilcelulose de cálcio,
quitosan, bentonitas, concentrados de proteína de soro de
leite coalhado, pectinas e álcool de polivinilo. Sob um
aspecto interessante, estes estudos mostraram que
combinações de 1:1 (p/p) de Surfhope SE Pharma D-1815 e
25 Aerosil 200, goma de musgo da Irlanda, e concentrados de
proteína de soro de leite coalhado, proporcionaram emulsões
com estabilidade evidentemente melhor do que os compostos

únicos sozinhos, devido a um mecanismo sinérgico ainda desconhecido.

A fim de se analisar a estabilidade da emulsão sob vários valores de pH, prepararam-se emulsões de teste com uma concentração de agente tensoativo de $c=1,0\%$ p/p cobrindo a faixa desde pH 4 a 9, (Tabela 4-7). Sob valores de pH > 7 , todos os ésteres de ácidos graxos de sacarose analisados exibiram boas propriedades de emulsão. Depois de tempos de centrifugação de 300 minutos, somente uma pequena fase de óleo superior livre se separou em relação à emulsão opticamente não transparente. Ésteres de sacarose com um valor EHL abaixo de 11 proporcionaram apenas emulsão deficiente sob valores de pH < 7 (Tabela 5-7). Surpreendentemente, Surfhope SE Pharma D-1815 com um EHL de 15 proporcionou emulsões altamente estáveis. Isto indica claramente que ésteres de sacarose com um valor de EHL mais alto (tipicamente em torno de 15) proporcionam estabilidades de emulsão superiores praticamente independentes de pH.

Tabela 4. Estabilidade de emulsões de teste Surfhope SE Pharma D-1815 ($c = 1,0\%$ p/p) sob vários valores de pH e tempos de centrifugação t .

pH	Estabilidade de Emulsão Surfhope SE Pharma D-1815				
	<i>t/min</i>				
	1	30	60	120	300
4	alta*	alta	alta	alta	alta
5	alta	alta	alta	alta	alta

6	alta	alta	alta	alta	alta
7	alta	alta	alta	alta	média
8	alta	alta	média	média	média
9	alta	alta	média	média	média

*baixa: óleo e água formam duas fases distintas claramente separadas; média: emulsão parcialmente interrompida; alta: nenhuma indicação de coalescência, emulsão opticamente não transparente, estável.

- 5 **Tabela 5.** Estabilidade de emulsões de teste Surfhope SE Pharma D-1811 ($c = 1,0\%$ p/p) sob vários valores de pH e tempos de centrifugação t .

pH	Estabilidade de Emulsão Surfhope SE Pharma D-1811				
	t/min				
	1	30	60	120	300
4	alta*	média	média	média	baixa
5	alta	média	média	média	baixa
6	alta	alta	média	média	média
7	alta	alta	média	média	média
8	alta	alta	alta	alta	média
9	alta	alta	alta	alta	média

- 10 *baixa: óleo e água formam duas fases distintas claramente separadas; média: emulsão parcialmente interrompida; alta: nenhuma indicação de coalescência, emulsão opticamente não transparente, estável.

Tabela 6. Estabilidade de emulsões de teste Surfhope SE Pharma D-1807 ($c = 1,0\%$ p/p) sob vários valores de pH e tempos de centrifugação t .

pH	Estabilidade de Emulsão Surfhope SE Pharma D-1807				
	<i>t/min</i>				
	1	30	60	120	300
4	alta*	média	média	média	baixa
5	alta	média	média	média	baixa
6	alta	alta	média	média	baixa
7	alta	alta	alta	média	média
8	alta	alta	alta	alta	média
9	alta	alta	alta	alta	média

*baixa: óleo e água formam duas fases distintas claramente separadas; média: emulsão parcialmente interrompida; alta: nenhuma indicação de coalescência, emulsão opticamente não transparente, estável.

Tabela 7. Estabilidade de emulsões de teste Surfhope SE Pharma D-1805 ($c = 1,0\%$ p/p) sob vários valores de pH e
10 tempos de centrifugação t .

pH	Estabilidade de Emulsão Surfhope SE Pharma D-1805				
	<i>t/min</i>				
	1	30	60	120	300
4	baixa*	baixa	baixa	baixa	baixa
5	média	média	baixa	baixa	baixa
6	média	média	média	média	média
7	alta	alta	média	média	média
8	alta	alta	alta	alta	alta

9	alta	alta	alta	alta	alta
---	------	------	------	------	------

*baixa: óleo e água formam duas fases distintas claramente separadas; média: emulsão parcialmente interrompida; alta: nenhuma indicação de coalescência, emulsão opticamente não transparente, estável.

5 A Figura 4 mostra emulsões de teste de Surfhope SE Pharma D-1811 depois de centrifugação a 3100 g para $t=1$ min (a) e $t=300$ min (b), respectivamente. As emulsões são estabilizadas com éster de sacarose 1% (p/p) sob diferentes valores de pH. Enquanto emulsões sob $\text{pH} \leq 7$ mostraram
10 claramente separação de fase depois de centrifugação para $t=300$ min, emulsões sob $\text{pH} > 7$ revelaram de forma notável menos óleo livre. Da esquerda para a direita: referência (mistura óleo de soja; tampão) sob $\text{pH} = 7$; $\text{pH} = 4$, $\text{pH} = 5$; $\text{pH} = 6$; $\text{pH} = 7$; $\text{pH} = 8$; $\text{pH} = 9$.

15 Em contraste, Éster de Ácido Graxo de sacarose S-370F revelou propriedades de emulsionamento muito más. Devido à alta hidrofobicidade do composto, a solubilidade na fase aquosa contínua foi muito baixa. Entretanto, o composto é muito facilmente solúvel em óleo de soja em um
20 aumento significativo na viscosidade do óleo.

Exemplo 15: Estudos *in vivo* de efeito colateral

Desenvolveu-se um modelo de rato *in vivo* para analisar a capacidade dos ésteres de sacarose reduzirem a formação de óleo livre depois de tratamento com orlistat. O
25 orlistat foi misturado com manteiga e adicionado ao alimento. A concentração de orlistat administrado aos ratos foi de $150\mu\text{mol}$ orlistat/kg peso corpóreo. A experiência é

baseada na observação de que ratos sob uma dieta alta em gordura tratados com orlistat ou outros inibidores de lipases distribuem o óleo livre excretado sobre suas peles enquanto tratados (Patente dos Estados Unidos, Patente 5 número 5.431.949). Uma variedade de ésteres de sacarose tais como mencionados anteriormente foram examinados quanto à sua capacidade de reduzir ou eliminarem a produção de óleo livre. Os resultados destes estudos encontram-se resumidos na Figura 5.

10 Nesta representação, a excreção de óleo livre por um grupo de controle que recebeu orlistat mas nenhum agente de controle do efeito colateral gastrointestinal, foi tomada como nível de base e ajustada arbitrariamente para zero. Quaisquer aperfeiçoamentos na produção de óleo livre são 15 dados como valor de menos por cento em relação à base. Estas experiências revelaram que ésteres de sacarose tais como Surfhope SE Pharma D-1811 ou Surfhope SE Pharma D-1805 com um valor de EHL médio mostram a redução relativa mais alta na excreção oleosa livre. Em contraste, ésteres de 20 sacarose em cada ponta da escala EHL que são ou muito hidrófilos (Surfhope D-1815) ou muito lipófilos (Surhope D-1803) mostram menos atividade.

Exemplo 16: Formulação de péletes comprimidos para comprimido de mascar

Composição 8	
Orlistat	240 g
Palmitato de sacarose P1670	60 g

Avicel PH-105	210 g
Glicolato de amido de sódio	60 g
Povidone K30	30 g
Ácido esteárico	6 g

Os ingredientes são misturados a seco entre si, em um misturador de alta velocidade Aeromatic Fielder GP 1). Adicionam-se 240 g de água gradualmente e prossegue-se com a mistura durante cerca de 5 minutos. Um extrusor é alimentado com este material (extrusor NICA; peneira com dimensão de malha de 0,8 mm, espessura de 1,0 mm). O material é extrudado em espaguete de comprimento apropriado. A temperatura do extrudado não é superior a 35°C. O extrudado é transferido para um dispositivo de formação de esferas (formador de esferas NICA) e transformado em esferas durante 0,5 a 5 minutos. Os péletes úmidos são secados em um secador de leito fluidificado (Aeromatic, MP-1) a uma temperatura inferior a 35°C. Os péletes secos são peneirados com insertos de peneira de dimensão de malha de 0,5 e 1,25 mm, e as frações subdimensionadas e super-dimensionadas são descartadas. Ácido esteárico é adicionado e distribuído homogeneamente mediante mistura a seco. A mistura resultante é então comprimida em comprimidos de mascar os quais contêm 120 mg de orlistat, Palmitato de sacarose 30 mg, Avicel 105 mg, Glicolato de amido de sódio 30 mg, Povidone 15 mg e Ácido esteárico 3 mg.

Exemplo 17: Comprimido de mascar de duas camadas

Composição 9	
a) Orlistat	240 g
b) Palmitato de sacarose P1670	60 g
c) Avicel PH-105	210 g
d) Glicolato de amido de sódio	60 g
e) Povidone K30	30 g
f) Ácido esteárico	6 g
g) Monidrato de lactose (pó)	1460 g
h) Avicel PH 102	200 g
i) Amido de milho 1500	100 g
k) Glicolato de amido de sódio	100 g
l) Povidone 90FTalco	60 g
m) Behenato de glicerilo	60 g
n) Estearato de Magnésio	20 g

Camada 1: Os ingredientes a) - e) são misturados entre si em um Aeromatic Fielder GP 1 de alta velocidade). Adicionam-se 240 ml de água gradualmente e prossegue-se com o processo de mistura durante cerca de 5 minutos. Um extrusor é alimentado com este material (extrusor NICA; peneira com dimensão de malha de 0,8 mm, espessura de 1,0 mm). O material é extrudado em espaguete de comprimento apropriado. A temperatura do extrudado não é superior a 35°C. O extrudado é transferido para um dispositivo de formação de esferas (formador de esferas NICA) e transformado em esferas durante 0,5 a 5 minutos. Os péletes úmidos são secados em um secador de leito fluidificado

(Aeromatic, MP-1) a uma temperatura inferior a 35°C. Os péletes secos são peneirados com insertos de peneira de dimensão de malha de 0,5 e 1,25 mm, e as frações sub-dimensionadas e super-dimensionadas são descartadas. Ácido esteárico é adicionado e distribuído homogeneamente mediante mistura a seco.

Camada 2: Os excipientes g) -m) são misturados entre si em um misturador de alta velocidade (Aeromatic Fielder GP 1) durante 5 minutos, adicionam-se 400 g de água para granulação. O granulado úmido é peneirado e secado em um secador de leito fluidificado (Aeromatic, MP-1). O granulado seco é peneirado e misturado homogeneamente com estearato de magnésio.

As misturas resultantes das camadas 1 e 2 são então comprimidas em um comprimido de duas camadas (equipamento de compressão Kilian) contendo Orlistat 120 mg, Palmitato de sacarose 30 mg, Avicel 105 mg, Glicolato de amido de sódio 30 mg, Povidone 15 mg e Ácido esteárico 3 mg na camada 1 e contendo Lactose 730 mg, Avicel 100 mg, Amido de milho 50 mg, Glicolato de amido de sódio 50 mg, Povidone 30 mg, Behenato de gliceril 30 mg e Estearato de magnésio 10 mg na segunda camada.

Exemplo 18: Comprimido de mascar de desintegração rápida

Composição 10	
Orlistat	48 g
Palmitato de sacarose P1670	12 g
Glicolato de amido de sódio	48 g

PEG 6000	72 g
Xylit	122,4 g
Mannit pulvis	122,4 g
Myrj 52	12 g
Plasdone S630	24 g
Estearato de magnésio	4,8 g
Talco	24 g

Os ingredientes (com exceção do Estearato de magnésio e Talco) foram misturados em um misturador de alta velocidade (Aeromatic Fielder GP 1) durante 5 minutos. Adicionaram-se 32 g de água para granulação. O granulado úmido foi peneirado (Siebschleuder Bergmeier 5,0 mm) e secado em um secador de leito fluidificado Aeromatic Strea abaixo de 37°C. O granulado seco foi peneirado (Fitzpatrick 1,62 mm), misturado com Estearato de magnésio e Talco e comprimido para um comprimido de mascar (máquina de formação de comprimidos Korsch PH 250).

Exemplo 19: Comprimido de mascar de desintegração rápida

Composição 11	
Orlistat	48 g
Palmitato de sacarose P1670	12 g
Glicolato de amido de sódio	48 g
PEG 6000	72 g
Xylit	98,4 g
Mannit pulvis	98,4 g
Myrj 52	12 g
Ácido alginico	32,64 g

Plasdone S630	24 g
Estearato de magnésio	4,8 g
Talco	14,4 g
Carbonato de cálcio	15,36 g

Os ingredientes (com exceção do Estearato de magnésio, Talco e Carbonato de cálcio) foram misturados em um misturador de alta velocidade (Aeromatic Fielder GP 1) durante 5 minutos. Adicionaram-se 30 g de água para 5 granulação. O granulado úmido foi peneirado (Siebschleuder Bergmeier 5,0 mm) e secado em um secador de leito fluidificado (Aeromatic Stream) abaixo de 37°C. O granulado seco foi peneirado (Fitzpatrick 1,62 mm), misturado homogeneamente com Estearato de magnésio, Talco e Carbonato 10 de cálcio e comprimido para um comprimido de mascar (máquina de formação de comprimidos Korsch PH 250).

REIVINDICAÇÕES

1 - Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende um inibidor de lipases dotado de um ponto de fusão $\geq 37^{\circ}\text{C}$, um éster de ácido graxo de sacarose, 5 e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis;

em que o éster de ácido graxo de sacarose é um mono-éster;

em que o inibidor de lipases é orlistat, na quantidade de 10 mg a 240 mg;

10 em que o éster de ácido graxo de sacarose é selecionado a partir do grupo que consiste de palmitato de sacarose e estearato de sacarose, na quantidade de 20 mg a 1000 mg;

em que o referido éster de ácido graxo de 15 sacarose tem um equilíbrio hidrofílico-lipofílico (EHL) de 11 a 15.

2 - Composição, de acordo a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que se utiliza de 0,08 mg a 20 mg do éster de ácido graxo de sacarose por 1 mg do inibidor 20 de lipases.

3 - Composição, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que compreende 0,1 mg a 10 mg do éster de ácido graxo de sacarose por 1 mg do inibidor de lipases.

25 4 - Composição, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato de que compreende 0,1 mg a 2 mg do éster de ácido graxo de sacarose por 1 mg do inibidor de lipases.

5 - Composição, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato de que compreende 0,15 mg a 1 mg do éster de ácido graxo de sacarose por 1 mg do inibidor de lipases.

5 6 - Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o éster de ácido graxo é palmitato de sacarose.

 7 - Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o éster de ácido graxo é
10 estearato de sacarose.

 8 - Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que compreende de 30 mg a 120 mg de orlistat.

 9 - Composição, de acordo com a reivindicação 8,
15 **caracterizada** pelo fato de que compreende 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg ou 120 mg de orlistat.

 10 - Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizada** pelo fato de que compreende de 60 mg a 120 mg de orlistat e 20 mg a 100 mg
20 do éster de ácido graxo de sacarose.

 11 - Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizada** pelo fato de que compreende 120 mg de orlistat e 30 mg do éster de sacarose.

 12 - Composição, de acordo com qualquer uma das
25 reivindicações 1 a 10, **caracterizada** pelo fato de que compreende de 80 mg a 120 mg de orlistat e de 10 mg a 40 mg do éster de ácido graxo de sacarose.

 13 - Composição, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 9, **caracterizada** pelo fato de que compreende de 20 mg a 60 mg de orlistat e de 5 mg a 15 mg do éster de ácido graxo de sacarose.

14 - Composição, de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações 1 a 13, **caracterizada** pelo fato de que compreende um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis selecionados a partir do grupo que consiste de manitol, lactose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), talco, sorbitol, polivinilpirrolidona, lecitina,
10 polietilenoglicol, polissorbatato, polioxietilenoestearato, e dimeticona.

15 - Composição, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizada** pelo fato de que compreende lactose como excipiente farmacologicamente aceitável.

16 - Composição, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizada** pelo fato de que compreende um ou mais excipientes selecionados a partir do grupo que consiste de maltodextrina, lactose e celulose.

17 - Composição, de acordo com qualquer uma das
20 reivindicações 1 a 16, **caracterizada** pelo fato de se destinar ao uso no tratamento e prevenção de obesidade.

18 - Processo para a preparação de uma composição conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado** pelo fato de que compreende misturar o
25 orlistat com o éster de ácido graxo de sacarose e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

19 - Uso de uma composição conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado** pelo fato de ser

na manufatura de medicamentos úteís para o tratamento e prevenção de obesidade.

FIG. 1

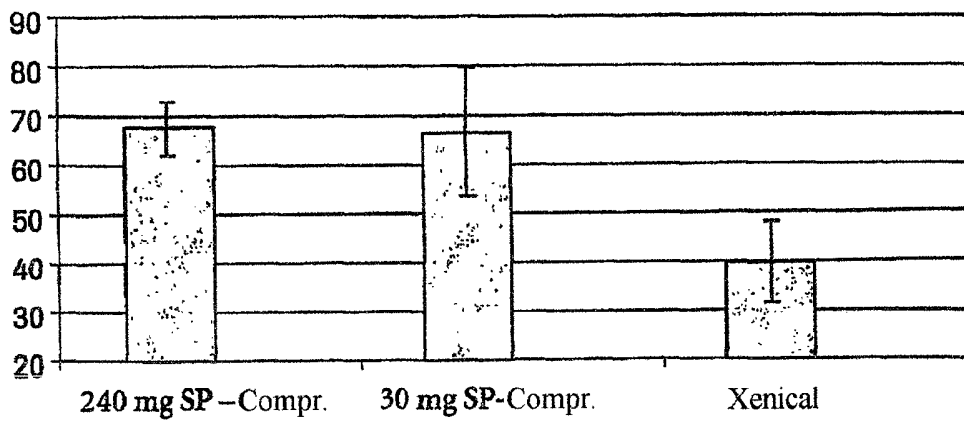


FIG. 2

Eficácia: % Jantar/Almoço (100= independente de alimento)

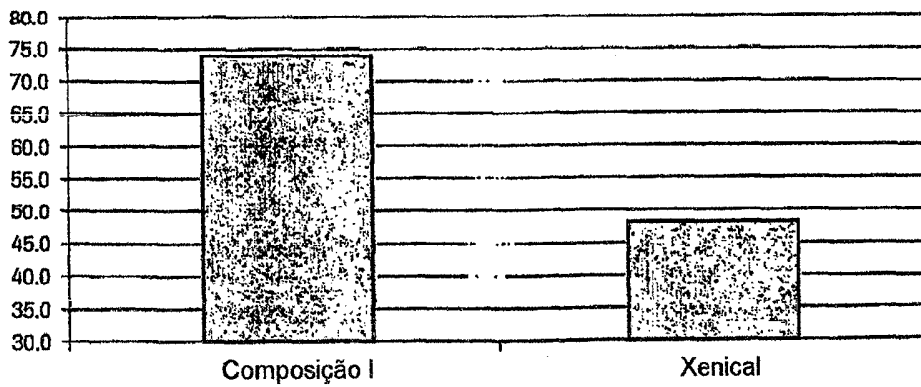


FIG. 3

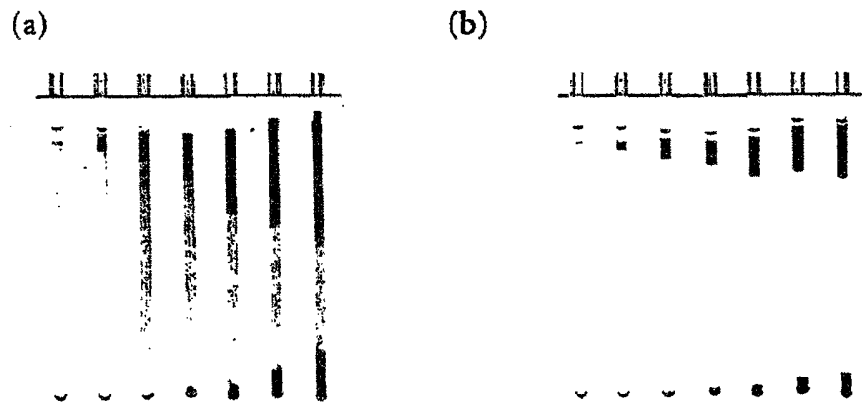


Fig. 4

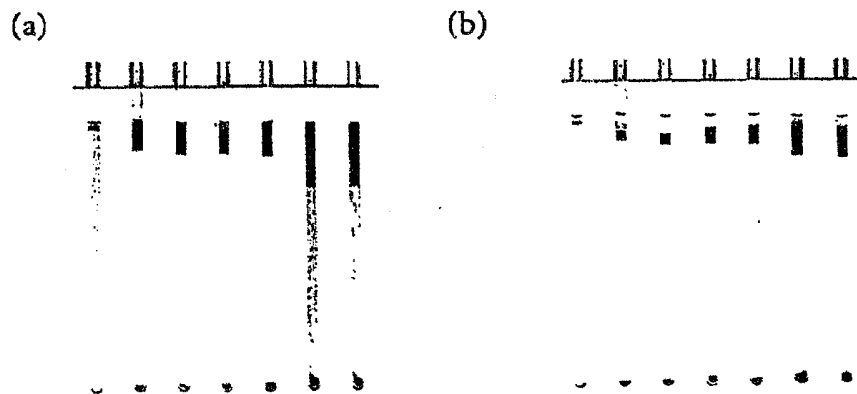
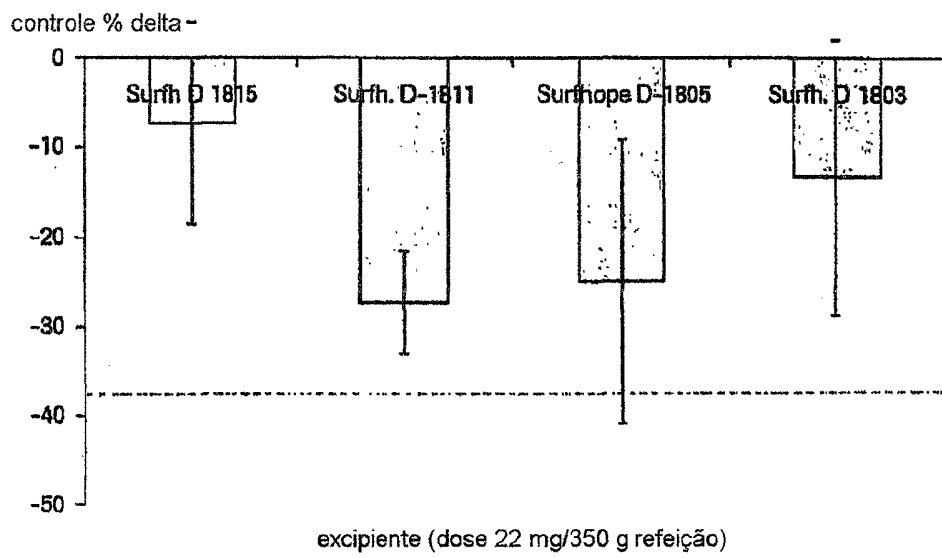


FIG. 5



RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE UM INIBIDOR DE LIPASES E UM ÉSTER DE ÁCIDO GRAXO DE SACAROSE, PROCESSO PARA PREPARAR ESSA COMPOSIÇÃO E UTILIZAÇÃO DA COMPOSIÇÃO

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de lipases, preferentemente orlistat, dotado de um ponto de fusão de $\geq 37^{\circ}\text{C}$, um éster de ácido graxo de sacarose em que o éster de ácido graxo de sacarose é um mono-, di-, tri- ou tetra-
10 éster e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.