



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

(21) **PI0709694-1 A2**

(22) Data de Depósito: 28/03/2007  
(43) Data da Publicação: 19/07/2011  
(RPI 2115)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 9/36 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS ORGÂNICOS**

(30) Prioridade Unionista: 31/03/2006 GB 06 06562.7

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Petra Gisela Rigassi-Dietrich

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007052974 de 28/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/113187 de 11/10/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS ORGÂNICOS. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um agente farmacologicamente ativo, um núcleo, um revestimento compreendendo um filme interno compreendendo acetato de celulose e hidroxipropil metilcelulose em uma proporção de acetato de celulose: hidroxipropil metilcelulose de 80% até 99,5%: 0,5% até 20%, e um filme externo compreendendo etilcelulose e hidroxipropilcelulose em uma proporção de etilcelulose: hidroxipropilcelulose de 50% até 80%: 20% até 50%.



PI0709694-1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

5 A invenção refere-se a uma composição farmacêutica oral de desprendimento controlado, e mais particularmente a um sistema de desprendimento pulsátil para fornecimento de medicamento.

10 Formulações de desprendimento controlado podem ser formuladas para controlar o tempo até o desprendimento do agente ativo, também denominado espaço de tempo de defasagem (lag time) ou tempo de retardo (delay time), a taxa de desprendimento do agente ativo, por exemplo lenta ou rápida, e a duração do desprendimento do agente tenso ativo, por exemplo longo ou curto. Tais aspectos podem ser observados em testes de dissolução in vitro padrão, por exemplo em água ou se desejado em fluidos do corpo, por exemplo, sucos gástricos artificiais.

15 Existem publicações sobre formulações de desprendimento controlado no tempo que permitem um desprendimento com tempos defasagem definidos, mas ainda existe uma necessidade de formulações aperfeiçoadas que sejam confiáveis e comercialmente aceitáveis.

20 Surpreendentemente, no contexto da presente invenção, encontrou-se agora uma composição farmacêutica que é capaz de desprender, em um tempo específico, isto é, com um retardo no tempo ou defasagem no tempo (lag time), um agente farmacêuticamente ativo ou uma mistura de agentes tenso ativos, por exemplo substancialmente independentes da concentração e do tipo de íons presentes no ambiente gastro-intestinal, por exemplo íons de hidrogênio e íons hidroxila, por exemplo, independentemente  
25 do pH, independentemente de íons fosfato, e também independentemente das enzimas, presentes nos fluidos corporais envolventes.

30 A presente invenção fornece, em um aspecto, uma composição farmacêutica, de preferência um comprimido, compreendendo um agente farmacêuticamente ativo, um núcleo e um revestimento compreendendo um filme interno e um filme externo. O filme interno pode compreender acetato de celulose e hidroxipropil metilcelulose e uma proporção de acetato de celulose: hidroxipropilmetilcelulose de cerca de 80% até cerca de 99,5%: cerca

de 0,5% até cerca de 20%, e o filme externo pode compreender etilcelulose e hidróxipropilcelulose em uma proporção de etilcelulose: hidróxipropilcelulose de cerca de 50% até cerca de 80%: cerca de 20% até cerca de 50%. De preferência, o filme interno pode compreender por exemplo acetato de celulose e hidroxipropil metilcelulose em uma proporção de etilcelulose: hidróxipropil celulose de cerca de 98%: cerca de 2%, por exemplo, cerca de 95%: cerca de 5%. De preferência, o filme externo pode compreender etilcelulose e hidróxipropilcelulose em uma proporção de por exemplo, etilcelulose: hidróxipropilcelulose de cerca de 70% até cerca de 30%, por exemplo cerca de 60% até cerca de 40%. No contexto da presente invenção verificou-se que uma pequena variação do tempo de defasagem pode ser obtida com um tal modo de execução. O filme interno pode estar diretamente em contacto com o núcleo e pode ser uma membrana semi-permeável, somente permeável a água ou a fluido corporal, mas não a outras substâncias. O filme interno quebradiço pode ser rompido, levando a uma abertura do sistema e iniciando o desprendimento do medicamento do núcleo. O filme interno pode ser aplicado como, por exemplo uma suspensão 7% em um sistema de solvente acetona/etanol/água. O filme externo também pode ser semi-permeável bem como, por exemplo, permitindo a passagem de água, ou permeável. O filme externo pode controlar a permeação de água no núcleo, resultando em um tempo objetivado de abertura do sistema. O filme externo pode ser aplicado como uma suspensão 5% em um sistema de solvente de, por exemplo, acetona/etanol/ (60/40).

O núcleo da composição farmacêutica pode compreender o agente ativo, opcionalmente um desintegrante e/ou opcionalmente um agente osmótico. De preferência, o núcleo da composição farmacêutica pode compreender o agente ativo, um desintegrante e opcionalmente um agente osmótico. Em um aspecto da invenção, o agente ativo pode agir como o agente osmótico e/ou como desintegrante. O agente osmótico pode adsorver água ou fluido do corpo através do filme externo e do filme interno. O desintegrante incha na presença de água ou fluido corporal e cria uma pressão mecânica que causa uma ruptura ou quebra do revestimento, ou uma abertura

do sistema, por exemplo como uma tampa de uma caixa.

Por "tempo de abertura in vitro" queremos dizer o período de tempo do primeiro contacto com água até a ruptura do revestimento do filme e desprendimento do agente ativo do comprimido.

5 Por "tempo de defasagem" queremos nos referir à duração do tempo entre a administração da composição e o desprendimento de uma dose eficaz de agente ativo a partir do núcleo.

Por "membrana semi-permeável" queremos nos referir à membrana apropriada para a passagem da água, por exemplo do fluido do corpo, em um núcleo contendo agente ativo que é revestido com a referida membrana e impede a saída de um agente ativo dissolvido para fora do núcleo.

As vantagens da presente invenção são que aqueles tempos de defasagem definidos podem ser obtidos pela quantidade do filme externo aplicado ao núcleo. Os revestimentos externos de etilcelulose e hidróxipropil metilcelulose controlam a permeação da água no núcleo, resultando no tempo objetivado de abertura do sistema. Ainda uma outra vantagem é que a combinação de ambos os revestimentos de filmes, o interno e o externo, levam a uma significativa redução do peso do filme total e a uma ruptura reproduzível do filme, se comparado somente a um revestimento de filme.

20 A composição de acordo com a presente invenção pode ser empregada para administrar uma ampla variedade de agentes ativos, tais como ingredientes sólidos, farmacologicamente ativos, que podem ser inorgânicos ou em particular substâncias ativas orgânicas, e devem ser usados de acordo com sua indicação como analgésicos, antipiréticos, antiasmáticos, anti-reumáticos, sedativos, agentes hipnóticos, anti-epiléticos, depressivos e estimulantes, anestésicos, neurolépticos, analgésicos, anti-histamínicos, agentes anti-hipertensivos, coagulantes, agentes anti-trombóticos, agentes psicofarmacológicos, psicolépticos, agentes quimioterápicos, por exemplo antibióticos, sulfonamidas, agentes antituberculose (agentes tuberculostáticos) ou também agentes quimioterapêuticos contra infecções tropicais, diuréticos, espasmolíticos, agentes cardiovasculares, por exemplo simpatomiméticos, agentes antihipertensivos, estimulantes cardíacos, por exemplo glicosídeos

cardíacos e digitalóides, terapêutica de açúcar parenteral, analépticos que agem no sistema nervoso central, agentes geriátricos, tonolíticos (de músculos estriados), agentes anti-Parkinson, agentes citostáticos, imunossupressivos, tônicos e vitaminas, de acordo com B. Helwig (Medicamento moderno), 1980, ou antibióticos, penicilina, tetraciclina, clorotetraciclina, bacitracina, nistatina, estreptomicina, neomicina, polimicina, gramicidina, oxitetraciclina, clo-  
5 ramfenicol, eritromicina, rifampicina, cefazolina, cefoxitina, cefsulodina, cefotiam e mefoxina podem ser empregados, e usados, como agentes de sulfametazina quimioterapicos, sulfamerazina, sulfametizola e sulfisoxazola po-  
10 dem ser empregadas, como ingredientes ativos sólidos para a apresentação de acordo com a invenção. Além disso, por exemplo como sedativos e agentes hipnóticos podem ser usados cloral hidratos, pentabarbital, fenobarnital, secobarbital, codeína e carbromal, e como glucosídeos cardíacos e digitalóides, digitoxina e digoxina, e como simpatomiméticos epinefrina pode ser u-  
15 sada como substância ativa sólida na forma solúvel em água ou na forma insolúvel em água.

Em particular, antipiréticos, analgésicos e anti-reumáticos podem ser empregados como o único ingrediente ativo sólido na apresentação de acordo com a invenção em uma forma apropriada solúvel em água ou na  
20 forma insolúvel na água, por exemplo, propifenazona, aminofenazona, aspirina (ASA), antipirina, metil nifenazina, melaminsulfona, sulfenazona, fenacetina, pentazocina, lactofenina, paracetamol, quinina, ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido tolfenâmico, ácido meclofenâmico, ácido niflúmico, clonixina ou clonixidina, flunixinina, ibuprofen, suprofen, cetoprofen, fenoprofen,  
25 pirprofen, diclofenac, ibufenac, ácido proctílico, naproxeno, cicloprofeno, tolmetina, clopirac, ácido tiaprofênico, oxaprozina, ácido fenclóxico, fentiazac, clidanac, fenclonac, fenoprofen, flurbiprofen, carprofen, sulindac, cinmetacina, fenbuten, etodolac, butifufen.

Mais vantajosamente, agentes psicofarmacológicos podem ser  
30 empregados como o ingrediente ativo sólido de acordo com a invenção, por exemplo neurolépticos, antidepressivos, timolépticos, medicamentos timeréticos e tranquilizantes na forma solúvel em água ou insolúvel em água, tal

como tioridazina, imipramina, desimipramina, clomipramina e, cetimipramina, opipramol, amitriptilina, nortriptilina, reserpina, aromazina, cloropromazina, fluopromazina, metopromazina, trimeprazina, dietazina, prometazina, aminopromazina, mepazina, pipamazina, maprotilina e rivastigmina.

5 Além disso, agentes antihipertensivos, tais como oxprenolol e metoprolol podem ser usados como o ingrediente ativo sólido nas composições da invenção.

O agente ativo da presente invenção pode ter uma solubilidade em água de cerca de 0,1 mg/ml, por exemplo, 0,5 mg/ml, por exemplo, 1  
10 mg/ml até cerca de 750 mg/ml, de preferência de cerca de 9 mg/ml até cerca de 500 mg/ml.

A quantidade do agente ativo de acordo com a presente invenção pode ser de cerca de 1 mg até cerca de 150 mg, de preferência de cerca de 1 mg até cerca de 100 mg, mais preferentemente cerca de 1,5 mg até  
15 cerca de 81 mg do composto por unidade de dosagem.

O núcleo da composição da presente invenção pode conter um aglutinante. Aglutinantes apropriados são polisacarídeos, por exemplo amido de batata, amido de trigo, amido de milho, celulose e seus derivados, por exemplo, celulose microcristalina, por exemplo, um produto conhecido sob  
20 as marcas registradas Avicel PH (Fiedler, loc.cit., pág.275), hidróxipropil celulose, hidróxietyl celulose, hidróxipropil metilcelulose, sucrose, dextrose e gelatina. O aglutinante pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0% até cerca de 50%, por exemplo cerca de 0,5% até cerca de 20%, ou cerca de 0,7% até cerca de 15%, por exemplo cerca de 0,7% até cerca de  
25 14,6% em peso da composição.

O núcleo da presente invenção ainda pode compreender um desintegrante. Como desintegrante a composição pode compreender amido, argila, celulose, goma, um polímero reticulado ou não-reticulado, por exemplo, polivinil polipirrolidona, polivinil polipirrolidona reticulada ou crospovidona, por exemplo, Poliplasdone XL da International Speciality Products (Wayne, NJ), carboximetilcelulose de sódio reticulada ou croscarmelose de sódio, por exemplo, AC-DI-SOL da FMC, e carbóximetilcelulose de cálcio reticula-

da, polissacarídeos de soja, e goma guar. O desintegrante pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1% até cerca de 75%, de preferência de cerca de 50% até cerca de 60% em peso de uma composição.

5 O núcleo da composição ainda pode compreender uma substância ou agente osmótico, por exemplo qualquer sal, de preferência cloreto de sódio. O próprio agente ativo pode conter propriedades osmóticas e pode servir como a substância osmótica. O agente osmótico pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1% até cerca de 50%, de preferência de cerca de 20% até cerca de 30% em peso da composição.

10 O núcleo da composição da presente invenção ainda pode compreender um lubrificante. Exemplos de lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de alumínio, estearato de cálcio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, benzoato de sódio, glicerina, glicerina de ácido mono graxo, por exemplo contendo um peso molecular de 200 até 800 Daltons,  
15 por exemplo monoestearato de glicerina (por exemplo Danisco UK), dibehanoato de glicerina (por exemplo CompritolATO888TM, Gattefossé France), glicerina de éster palmito-esteárico (por exemplo PrecirolTM, Gattefossé France), polietileno glicol, óleo de semente de algodão hidrogenado (Lubitrab, Edward Mendell Co Inc), óleo de semente de mamona (Cutina HR,  
20 Henkel). O lubrificante pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1% até cerca de 5%, por exemplo de cerca de 0,1% até cerca de 3%, ou por exemplo de cerca de 0,2% até cerca de 1% em peso da composição.

O núcleo da composição da presente invenção ainda pode compreender um agente de deslizamento. Exemplos de agentes de deslizamento  
25 incluem dióxido de silicone coloidal, por exemplo, como conhecidos sob a marca registrada Aerosil (Fiedler loc.cit. p. 161) e talco. O agente de deslizamento pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1% até cerca de 10%, por exemplo de cerca de 2 até cerca de 6% em peso da composição.

30 Outros excipientes divulgados na literatura, como por exemplo no dicionário de Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe", 5ª edição, ECV Aulendorf 2002 e "Handbook of Pharmaceutical Excipients" Wade e Weller, 4ª edição

2003, cujos conteúdos estão anexados aqui como referência, podem ser empregados nas composições farmacêuticas de acordo com a invenção.

De acordo com a presente invenção o núcleo pode ser revestido por revestimento de filme, por exemplo por um filme interno que é semi-permeável a água e fluido corporal, e um filme externo que é permeável. A  
5 combinação dos dois revestimentos pode fornecer o desprendimento pulsátil do agente ativo.

O filme interno pode compreender acetato de celulose e hidróxi-propil metilcelulose. O acetato de celulose pode ser, por exemplo acetato de  
10 celulose E320 ou 398-10 (Manual de Excipientes Farmacêuticos loc.cit. pág. 117). A hidroxipropil metilcelulose tem de preferência uma viscosidade de cerca de 3 cps (2% (p/p) de solução aquosa).

O revestimento de filme externo pode compreender etilcelulose e hidróxi-propilmetilcelulose. A etilcelulose pode ser, por exemplo etilcelulose  
15 conhecida e registrada como Aqualon N10 (disponível na Dow Chemicals Company). A hidroxipropil metilcelulose tem de preferência uma viscosidade de cerca de 3 cps (2% (p/p) de solução aquosa).

O peso do revestimento do filme interno de acetato de celulose pode estar em uma faixa de cerca de 1 até cerca de 20 mg/cm<sup>2</sup>, e o revesti-  
20 mento do filme externo pode estar em uma faixa de cerca de 1 até 15 mg/cm<sup>2</sup>.

Em um modo de execução a presente invenção fornece um comprimido de forma oval ou um mini-comprimido de forma oval com um  
tamanho de comprimido de 5 x 1,9 milímetros até 22 x 8,7 milímetros, de  
25 preferência 10 x 5,2 milímetros, 14 x 5,5 milímetros, e 17,5 x 7 milímetros. Minitabletes podem ser preenchidos em um sachet ou uma cápsula.

O carregamento de medicamento de um núcleo de comprimido da presente invenção pode variar de cerca de 0,01% até cerca de 10% para  
núcleos de comprimido com dose baixa, e de cerca de 10% até cerca de  
30 50% para núcleos de comprimido com doses moderadas. O carregamento de medicamento pode ser de até cerca de 96%, se a substância do medica-  
mento trabalha como um desintegrante.

O tempo de abertura do comprimido pode ser determinado por testes de dissolução padrão usando uma medição conductométrica. Os comprimidos podem estar em um aparelho de dissolução padrão preenchido com 1 litro de água desmineralizada a 37 graus Celsius, incluindo uma pá de agitação rotativa a uma taxa de 50 rpm. Um eletrodo pode continuamente medir a condutividade do meio de dissolução. Os comprimidos da presente invenção podem conter cloreto de sódio ou qualquer outra substância condutora no núcleo, à medida que o agente osmótico pode ser desprendido no meio de dissolução após a abertura do comprimido. O cloreto de sódio dissolvido pode aumentar a condutividade do meio de dissolução. Este aumento é medido e o tempo do aumento é registrado.

O tempo de abertura do comprimido pode variar entre um tempo de abertura mínimo de 1 hora e um tempo de abertura máximo de 14 horas. O tempo de abertura depende do medicamento carregado do núcleo e do peso do revestimento do filme interno e do filme externo.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um processo para a preparação de uma composição da invenção.

#### Processo

A composição da invenção pode ser obtida por

- (i) dissolução do agente ativo em água purificada
- (ii) misturação do desintegrante, aglutinante, agente osmótico e o agente de deslizamento, se presentes,
- (iii) misturação da mistura (i) com a mistura (ii)
- (iv) secagem dos grânulos, por exemplo em leite fluidizado
- (v) peneiramento dos grânulos secos, por exemplo através de uma peneira de 800 micrômetros
- (vi) misturação dos grânulos secos da etapa (v) com o lubrificante e o agente de deslizamento
- (vii) formação da composição.

De preferência, a composição da invenção pode ser obtida por

- (i) dissolução do agente ativo em água purificada
- (ii) misturação do desintegrante, aglutinante, agente osmótico e o agente

de deslizamento, se presentes,

- (iii) misturação da mistura (i) com a mistura (ii)
- (iv) secagem dos grânulos, por exemplo em leito fluidizado
- (v) peneiramento dos grânulos secos, por exemplo através de uma peneira de 800 micrômetros
- (vi) misturação dos grânulos secos da etapa (v) com o lubrificante e o agente de deslizamento
- (vii) formação de comprimidos, por exemplo por compressão direta.

Alternativamente uma composição da invenção pode ser obtida pelo seguinte processo

- (i) misturação seca da substância ativa, do desintegrante, aglutinante, agente osmótico e o agente de deslizamento, se presentes,
- (ii) adição de um líquido de granulação
- (iii) secagem dos grânulos, por exemplo em leito fluidizado
- (iv) peneiramento dos grânulos secos, por exemplo através de uma peneira de 800 micrômetros
- (v) misturação dos grânulos secos da etapa (iv) com o lubrificante e o agente de deslizamento
- (vi) formação da composição.

De preferência, alternativamente a composição da invenção pode ser obtida pelo seguinte processo

- (i) misturação seca da substância ativa com o desintegrante, aglutinante, agente osmótico, e o agente de deslizamento, se presentes,
- (ii) adição de um líquido de granulação
- (iii) secagem dos grânulos, por exemplo em leito fluidizado
- (iv) peneiramento dos grânulos secos, por exemplo através de uma peneira de 800 micrômetros
- (v) misturação dos grânulos secos da etapa (iv) com o lubrificante e o agente de deslizamento
- (vi) formação de comprimidos, por exemplo por compressão direta.

A composição final, em particular comprimidos, de preferência comprimidos comprimidos que foram preparados por esses processos, pode

ser revestida por um revestimento interno e um revestimento externo.

Composição preferida de acordo com a presente invenção pode compreender como um agente ativo, por exemplo rivastigmina, por exemplo, (% peso):

5	<u>Núcleo</u>	
	Hidrogênio tartarato de rivastigmina	0,5 até 25%
	Cloreto de sódio	10 até 35%
	Avicel PH 102	0,5 até 25%
	PVPP-XL	20 até 70%
10	Aerosil 200	1 até 10%
	Estearato de magnésio	0,1 até 5%
	<u>Revestimento do filme interno:</u>	
	Acetato de celulose	80 até 99,5%
	HPMC	0,5 até 20%
15	<u>Revestimento do filme externo:</u>	
	Etilcelulose	50 até 80%
	HPMC	20 até 50%

As composições da invenção com um desprendimento de medicamento pulsado podem ser úteis para se obter uma dosagem de agentes ativos uma vez ao dia. As composições da invenção ainda podem ser úteis para o tratamento de infarto coronariano, ataques de angina pectoris, asma bronquial, dores reumáticas ou demência suave até moderadamente severa do tipo Alzheimer, também conhecida como doença de Alzheimer.

Os seguintes exemplos são ilustrativos, mas não servem para limitar o âmbito da invenção descrita aqui. Os exemplos são apenas para sugerir um método de preparação da prática da presente invenção.

#### Exemplo 1

##### A. Preparação do núcleo:

A massa para 60.000 núcleos é preparada como se segue. 144 g de rivastigmina hta são dissolvidos em cerca de 9300 g de água purificada. 5947 g de Poliplasdon-XL, 1576 g de celulose microcristalina, 2652 g de cloreto de sódio (previamente triturado), e 274 g de dióxido de silicone coloi-

dal (Aerosil 200) são transferidos a um misturador de alto cisalhamento de 75 L Collette Gral High Shear Mixer. No misturador Collette Gral High Shear Mixer, os pós secos são misturados por três minutos com hélices a baixa velocidade e com triturador desligado. Depois disso, a solução de rivastigmina é adicionada lentamente (taxa de dosagem de 2 l/min) com o hélice e o triturador ambos trabalhando a uma velocidade fixa. O Collette Gral é operado por três minutos com o hélice e triturador a velocidades baixas. Depois os grânulos são secados no secador de leito fluidizado com temperatura de entrada de ar de cerca de 70°C, até que uma perda na secagem menor do que 3% é obtida. Depois disso os grânulos secos são peneirados através de uma peneira de 800µm e misturados com estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal (Aerosil 200) (ambos previamente peneirados através de um tamanho de peneira de 0,5 mm) a 120 rotações em um misturador de queda livre.

#### B. Formação de comprimidos

Esta mistura é então comprimida para formar comprimidos de 178 mg usando instrumentos oblongos de tamanho 10x5,2 mm usando uma prensa de comprimidos apropriada. A dureza do núcleo é de 130 N.

#### C. Revestimento do Filme:

Primeiramente as duas soluções para os dois filmes são preparadas. 428 g de acetato de celulose 398-10, 428 g de acetato de celulose 320S e 45 g de 3 cps HPMC são dissolvidos em uma mistura de solvente de 70% de acetona, 20% de etanol e 10% de água purificada para formar uma solução de 7,5% em peso de componentes sólidos. 216 g de etil celulose 10 cps e 144 g de HPMC 3 cps são dissolvidos em uma mistura de solvente de 60% de acetona e 40% de etanol para formar uma solução 5% em peso dos componentes sólidos. Até 20% de solução extra podem ser preparados para levar em conta a perda da secagem por borrifo durante o processo de revestimento. Os comprimidos preparados acima são revestidos em uma panela de revestimento perfurada apropriada por borrifamento primeiro de uma solução de acetato de celulose, e então de uma solução de etil celulose, para os pesos de filme objetivados. Outros sistemas de solvente tais como cloreto de metileno/metanol também podem ser empregados.

C. Composições

<u>Ingredientes</u>		<u>Quantidade/comprimido (mg)</u>	
	Rivastigmina hta	2,4	2,4
	Cloreto de Sódio	44,2	44,2
5	Avicel PH 102	26,27	26,27
	PVPP-XL 99,11	99,11	
	Aerosil 200 5,02	5,02	
	Estearato de Magnésio	1,0	1,0
10	Peso do Núcleo	178,0	178,0
	Acetato de Celulose 398-10	7,125	7,125
	Acetato de Celulose E320	7,125	7,125
	HPMC 3 cps	0,750	0,750
15	Etilcelulose 10 cps	3,6	7,2
	HPMC 5 cps	2,4	4,8
	Peso Total	199	205

Exemplo 2Composição dos núcleos do comprimido

20

Componente	Ingrediente			
	Rivastigmina	Rivastigmina	Diclofenac	Diclofenac
Fase interna (granulada)				
Rivastigmina (tartarato de)	1,3%	15,3%		
Diclofenac sódio			1,4%	15,3%
Avicel PH 101	14,8%	0,8%	14,8%	0,8%
Polivinilpoli-pirrolidona XL	55,7%	55,7%	55,7%	55,7%
Cloreto de sódio	24,8%	24,8%	24,8%	24,8%
Aerosil 200	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%
Fase externa				
Aerosil 200	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Estearato de magnésio	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo um agente farmacologicamente ativo, um núcleo, um revestimento compreendendo um filme interno compreendendo acetato de celulose e hidroxipropil metilcelulose em uma proporção de acetato de celulose: hidroxipropil metilcelulose de 80% até 99,5%: 0,5% até 20%, e um filme externo compreendendo etilcelulose e hidroxipropilcelulose em uma proporção de etilcelulose: hidroxipropilcelulose de 50% até 80%: 20% até 50%.

5
2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o núcleo compreende o agente ativo.

10
3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, em que o núcleo ainda compreende um desintegrante.
4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 ou 3, em que o núcleo ainda compreende um agente osmótico.

15
5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que a quantidade de agente ativo é de 1 até 150 mg por forma de dosagem baseado no peso total da forma de dosagem.
6. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que a solubilidade do agente ativo em água é de 0,5 até 750 mg/ml.

20
7. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações de 3 até 6, em que o desintegrante é polivinil pirrolidona.
8. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações de 4 até 7, em que o agente osmótico é um sal.

25
9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, em que o agente osmótico é cloreto de sódio.
10. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, em que o núcleo compreende um aglutinante.
11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, em que o aglutinante é celulose microcristalina, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, ou hidroxipropil metilcelulose.

30
12. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivin

dicações anteriores, em que o núcleo compreende um agente deslizando.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, em que o agente deslizando é dióxido de silício coloidal.

5 14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação anterior, em que o núcleo compreende um lubrificante.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, em que o lubrificante é estearato de magnésio.

16. Processo para a preparação de uma composição de acordo com quaisquer das reivindicações anteriores, que compreende

- 10 (i) dissolução do agente ativo em água purificada  
(ii) misturação do desintegrante, aglutinante, agente osmótico e o agente de deslizamento, se presentes  
(iii) misturação da dissolução (i) com a mistura (ii)  
(iv) secagem dos grânulos, por exemplo em leito fluidizado  
15 (v) peneiramento dos grânulos secos, por exemplo através de uma peneira de 800 micrômetros  
(vi) misturação dos grânulos secos da etapa (v) com o lubrificante e o agente de deslizamento  
(vii) formação da composição.

20 17. Processo para a preparação de uma composição de acordo com o reivindicado em quaisquer das reivindicações de 1 até 15, que compreende

- (viii) misturação a seco do agente ativo com, se presentes, o desintegrante, aglutinante, agente osmótico e o agente de deslizamento  
25 (ix) adição de um líquido de granulação  
(x) secagem dos grânulos, por exemplo em um leito fluidizado  
(xi) peneiramento dos grânulos secos, por exemplo através de uma peneira de 800 micrômetros  
(xii) misturação dos grânulos secos da etapa (iv) com o lubrificante e o a-  
30 gente de deslizamento  
(xiii) formação da composição.

**RESUMO**

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um agente farmacologicamente ativo, um núcleo, um revestimento compreendendo um filme interno compreendendo acetato de celulose e hidroxipropil metilcelulose em uma proporção de acetato de celulose: hidroxipropil metilcelulose de 80% até 99,5%: 0,5% até 20%, e um filme externo compreendendo etilcelulose e hidroxipropilcelulose em uma proporção de etilcelulose: hidroxipropilcelulose de 50% até 80%: 20% até 50%.