



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

(21) **PI0615612-6 A2**

(22) Data de Depósito: 29/08/2006
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 47/02 2006.01
A61K 47/36 2006.01

(54) Título: **EXCIPIENTE FARMACÊUTICO DE QUITOSANA PARA USO EM FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDA**

(30) Prioridade Unionista: 02/09/2005 EP 05 019082.6

(73) Titular(es): THE JORDANIAN PHARMACEUTICAL MANUFACTURING CO.

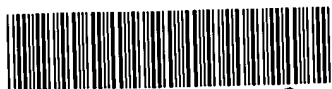
(72) Inventor(es): ADNAN BADWAN, MAYYAS AL-REMAWI

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006008444 de 29/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/025715 de 08/03/2007

(57) Resumo: EXCIPIENTE FARMACÊUTICO DE QUITOSANA PARA USO EM FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDA. A presente invenção refere-se a uma composição de co-precipitado de dióxido de silicone quitosana, método para produção da mesma, composição farmacêutica compreendendo a composição de co-precipitado de dióxido de silicone quitosana e uso da composição de co-precipitado de dióxido de silicone quitosana para fabricação de uma fórmulação de liberação prolongada ou imediata.



PI0615612-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**EXCIPIENTE FARMACÊUTICO DE QUITOSANA PARA USO EM FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDA**".

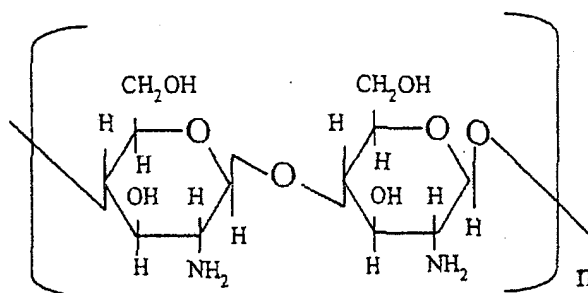
Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se à quitosana como um excipiente com propriedades físicas preferidas.

Antecedentes da Invenção

A presente invenção refere-se a um novo excipiente de quitosana silicada e cristalina para a preparação de partículas de quitosana prontamente escoáveis e de compressão direta.

A quitosana é um polímero muito abundante obtido por desacetilação alcalina de quitina (um polímero fabricado de unidades de acetilglicosamina). A quitina está presente nos exoesqueletos de crustáceos, nas cutículas de insetos e nas paredes celulares da maioria dos fungos. A quitosana é um heteropolímero contendo ambas as unidades de glicosamina e acetilglicosamina. A presença de grupos amina explica seu comportamento catiônico nas soluções ácidas e sua afinidade com as substâncias aniônicas e metais.



onde se lê: estrutura química do polímero de quitosana

20 [E. Guibal, Heterogenous catalysis on chitosan-based materials: a review. Prog. Polym. Sci., 30 (2005) 71-109].

A quitosana é uma substância natural e altamente disponível na natureza sendo econômica, não tóxica, biodegradável e biocompatível quando comparada aos outros polímeros. A quitosana é considerada como sendo não digerível pelos seres humanos quando ingerida via oral; isso se deve a falta das quitosanases, que estão presentes em algumas bactérias.

[K. Oungbho; and B. Muller. Chitosan Sponges as Sustained Release Drug Carriers. *Int. J. Pharm.* 156, pp 229-237, 1997].

Os usos farmacêuticos da quitosana são muitos. A literatura científica e médica lista centenas de aplicações industriais, médicas e em dietas para a quitosana. Essas incluem, proteção dos fármacos sensíveis às enzimas de desativação, preparação de células artificiais, uso de quitosana para aprisionar hemoglobina, promoção de reparo ósseo, material para uso em atadura para ferida e lentes de contato. Como um veículo para liberação de um fármaco, a quitosana é considerada como o veículo de fármaco para o século 21. A quitosana possui potencial como melhorador de permeação para os compostos macromoleculares hidrófilos e fármacos peptídicos. A quitosana foi examinada extensivamente pela indústria farmacêutica quanto ao seu potencial nos sistemas de liberação controlada de fármaco. O caráter catiônico polimérico em conjunto com seus grupos reativos em potencial fornece à quitosana propriedades únicas para utilização na tecnologia de liberação controlada. [J. Karlsen, and O. Skaugrud. *Excipient Properties of Chitosan. Manufacturing Chemist.*, 62, pp 18, 1991; I Orienti, K. Aieda, C. Ponti, E. Gianasi, V. Zecchi. *Progesterone Loaded Chitosan Microspheres. Effect of triethylene glycol glutarate linked to the chitosan molecule on drug release. S.T.P. Pharm. Sci*, 6, pp 424-429, 1996; H. Takeuchi, H. Yamamoto, T. Niwa; T. Hino and Y. Kawashima. *Internal absorption of insulin in rats from mucoadhesive chitosan-coated liposomes. Pharm. Res.* 13, pp 896-901, 1996].

Sistemas de liberação oral de fármacos da quitosana foram preparados dependendo de suas propriedades físico-químicas e farmacêuticas:

Os comprimidos de compressão direta da quitosana ofereceram uma liberação prolongada do fármaco insolúvel em água, a prednisolona [W. Paul, C. Sharma. *Chitosan, a drug carrier for the 21st century: a review. STP Pharma Sci*, 10, pp 5-22, 2000].

A quitosana é um polímero que possui uma boa propriedade de mucoadesão. Recentemente, os sistemas poliméricos mucoadesivos vêm gerando um interesse significativo com os anos como um método para aperfeiçoar o desempenho dos sistemas de liberação prolongada de fármaco.

Isso se deve ao fato de que tais sistemas podem localizar a fórmulação no sítio de interesse para liberação local ou sistêmica, otimizar o contato com a superfície do tecido gastrointestinal para melhorar a permeabilidade do fármaco e eles podem facilmente ser combinados com agentes auxiliares, tais como, inibidores de enzima, melhoradores de adesão e penetração. [K. Oungbho; and B. Muller. Chitosan Sponges as Sustained Release Drug Carriers. *Int. J. Pharm.* 156, pp 229-237, 1997].

As microesferas de quitosana podem ser formadas quando a solução ácida da quitosana é gotejada sobre uma solução de tripolifosfato de sódio. Essas microesferas foram preparadas como veículo de fármaco de liberação controlada. A quitosana se conjuga com fármacos ou outras frações químicas para modificar suas propriedades. Quitosana-EDTA foi desenvolvido como um novo polímero bioadesivo que protege os fármacos peptídicos da degradação na luz por aminopeptidase N. A conjugação da indometacina com quitosana parcialmente substituída com resíduos hidrófilos; glutarato de trietileno glicol e glutarato do éter trietileno glicol colina foi descrita. [L. Wan, L. Lim, B. Soh. Drug Release from Chitosan Beads. *S.T.P. Pharma Sci*, 4, pp 195-200, 1994; C. Aral, J. Akbuga. Alternative Approach to the preparation of Chitosan Beads. *Int. J. Pharm.*, 168, pp 9-15, 1998; Y. Murata Y., T. Maeda, Miyamoto, S. Kawashima. Preparation of Chitosan-reinforced alginate gel beads-effect of chitosan on gel matrix erosion. *Int J Pharma*. 96, pp 139-145, 1993; A. Bernkop-Schnurch, C. Paikl, C. Valenta. Novel Bioadhesion Chitosan-EDTA Conjugate Protects Leucine Enkephalin from Degradation by Aminopeptidase N. *Pharm. Res.*, 14, pp 917-922, 1997; I. Orienti I, K. Aieda., E. Gianasi, C. Ponti, V. Zecchi. Chitosan Indomethacin Conjugates. Effect of Different Substituents on the Polysaccharide Molecule on Drug Release. *Arch. Pharm. Pharm. Med, Chem*. 329, pp 245-250, 1996].

A S.T.P. Pharma publicou em janeiro-fevereiro de 2000 um questão temática completa sobre "quitosana nos sistemas de liberação de fármacos". Existem também, vários artigos revistos sobre a quitosana como um veículo de fármaco. [W. Paul, C. Sharma. Chitosan, a drug carrier for the 21st century: a review. *STP Pharma Sci.*, 10, pp 5-22, 2000; F. Olivia, P. Bu-

ri., R. Gury. Chitosan: A unique Polysaccharide for Drug Delivery: a review. Drug Dev. Ind.Pharm. 24, pp 979-993, 1998].

O foco principal aqui é a quitosana silicada, como excipiente para formas de dosagem sólida.

5 Muitos aditivos são usados de modo a preparar uma forma de dosagem sólida, sendo necessário que o material a ser prensado na forma de dosagem em comprimido possua determinadas características físicas. Entre essas, o material a ser prensado deve ser de escoamento livre, deve ser lubrificado e o mais importante, deve possuir coesividade suficiente para
10 garantir que a forma de dosagem sólida permaneça intacta após compressão.

O método mais simples para formação do comprimido é o método de compressão direta. Contudo, o uso da compressão direta é limitado naquelas situações onde o fármaco e/ou os excipientes possuem uma estrutura cristalina e características físicas necessárias para formação de um
15 comprimido farmacêuticamente aceitável. Contudo, é bem-conhecido na técnica incluir um ou mais excipientes, que tornam o método de compressão direta aplicável para os materiais de propriedades físicas fracas. Para formas de dosagem sólida onde o material de propriedades físicas fracas deve ser
20 incluído em uma dose relativamente alta (por exemplo, isso compreende uma porção substancial do peso total do comprimido), sendo necessário que esse material possua características físicas suficientes (por exemplo, coesividade) para os ingredientes a serem diretamente prensados.

No caso dos produtos de quitosana, onde a quitosana forma a
25 maior parte do comprimido, o pó de quitosana deve possuir bom escoamento e boas propriedades de coesividade. Porém, essa não é a situação na maioria dos casos. Metodologias de formulação diferentes são adotadas para melhorar seu fluxo por aumento do tamanho da partícula de quitosana.

Os procedimentos de granulação a seco são úteis para melhorar
30 a capacidade de escoamento. Esses procedimentos podem ser utilizados, quando um dos constituintes que possui boas propriedades de escoamento é adicionado à fórmula. O método inclui mistura dos ingredientes, peneira-

mento rotativo, peneiramento a seco, lubrificação e finalmente a compressão dos ingredientes.

Outro método é um procedimento de granulação a úmido que pode ser útil para melhorar a capacidade de escoamento e inclui mistura dos
 5 pós a serem incorporados em uma forma de dosagem e, após isso, adição de soluções de um agente de ligação aos pós misturados, de modo a obter a granulação. Após isso, a massa umedecida é peneirada e seca para obter grânulos com uma distribuição de tamanho de partícula específica.

Também, qualquer outro método de aumento do tamanho de
 10 partícula conhecido na técnica seria útil. Contudo, esses métodos geralmente são mais onerosa, consomem mais tempo e trabalho. Um defeito importante observado nos métodos de aumento do tamanho de partícula é a baixa compressibilidade do comprimido formado. Os produtos que contêm uma grande porcentagem de quitosana geralmente sofrem de ligação de partícula
 15 a partícula fraca, isto é, baixa coesividade. Essa condição aumenta a chance de friabilidade do comprimido. Isso foi observado nos estudos de recuperação elástica para elucidar os mecanismos de ligação desenvolvidos pelo comprimido após compressão de pó fino e grânulo de tamanho de partícula maior das formulações de quitosana.

20 Formulation of a Universal Controlled Release Hydrophilic Polymer Mixtures Ready for Direct Compression, Jordan University of Science and Technology, maio de 2003, thesis submitted in partial fulfillment of the requirement of the degree of Ph.D. in pharmaceutical technology by M. Al-Remawi, supervised by Dr. A. Badwan and Dr. M. Salem]

25 O método de co-precipitação da quitosana com sílica aumenta o tamanho de partícula, isto é, melhora as propriedades de fluxo e, surpreendentemente, aumenta as propriedades de compressibilidade da quitosana.

Sumário da Invenção

30 É descrito um excipiente à base de quitosana possuindo capacidade de escoamento, compressibilidade, se utilizado na compressão direta, formulações de granulação a seco ou de granulação a úmido. O excipiente é uma composição de precipitado de dióxido de silício quitosana, preferível-

mente um co-precipitado de solução ácida polimérica de quitosana e dispersão alcalina coloidal de dióxido de silício, onde a composição ótima contém dióxido de silício na faixa de 1-75% peso/peso e a concentração mais preferida sendo de 50% peso/peso. A quitosana e o dióxido de silício estão em
5 associação íntima um com o outro. O dióxido de silício possui um tamanho de partícula na faixa de nanômetro a cerca de 100 micra. A classificação mais preferível é o dióxido de silício coloidal.

Descrição Detalhada da Invenção

A quitosana é usada nas formulações de comprimido de liberação prolongada como um agente de retardo da liberação. Também, a mesma é usada nas formulações de liberação imediata como um agente ativo para ligação de gordura.
10

Tipicamente, a quitosana possui uma densidade de volume de cerca de 0,15 g/cm³ a 0,4 g/cm³.

Classificações de quitosana de alta densidade alcançam até 0,6 g/cm³ (2-3 vezes mais que a quitosana comum). [<http://www.uchitotech.com/Specifications/specifications.html#CHITOSANTOP>].
15

A densidade da quitosana refere-se ao tamanho da partícula. A quitosana de partícula menor possui, de modo geral, uma baixa densidade de volume (volume maior em relação ao peso), porém possui propriedades de compressibilidade alta e escoamento fraco. Por outro lado, a quitosana de tamanho de partícula maior possui densidade mais alta, porém propriedades de compressibilidade mais baixa e escoamento bom.
20

Um problema industrial é criado quando a quitosana é incorporada em porcentagem maior nos comprimidos tanto como terapia de ligação de gordura quanto como excipiente na liberação prolongada para comprimidos de alta resistência. O uso de quitosana de baixa densidade resulta em um problema de carregamento da matriz antes da compressão, isto é, apenas uma pequena quantidade de quitosana será carregada na matriz de
25 forma completa e assim o comprimido produzido será muito fino. Também, as classificações de baixa densidade sofrem de propriedades de escoamento fracas. Isso se torna um grande problema na produção, quando do uso de
30

máquinas de compressão de alta velocidade que requerem excelente capacidade de escoamento. Contudo, o uso de quitosana de alta densidade resolve o problema de carregamento da matriz e escoamento. Porém os comprimidos formados sofrerão de ligação fraca, isto é, são formados comprimidos frágeis.

Foi verificado que, quando o novo excipiente da invenção utiliza um dióxido de silício coloidal, o produto de excipiente resultante provê surpreendentemente, uma compressibilidade, que é substancialmente melhorada nas concretizações preferidas, mesmo em comparação às classificações de quitosana de densidade alta disponíveis comercialmente.

A composição ótima contém dióxido de silício na faixa de 1-75% peso/peso e a concentração mais preferida é de 50% peso/peso.

Ambos quitosana na forma de uma massa úmida e dióxido de silício são substancialmente insolúveis em água. Portanto, não existe dissolução apreciável de cada ingrediente na pasta aquosa. Após uma mistura uniforme de ingredientes ser obtida em uma massa úmida, a massa úmida é seca para prover partículas de excipiente à base de quitosana.

De acordo com a presente invenção, os artigos compreendem a quitosana como componente essencial.

Os materiais de quitosana para uso aqui possuem um grau médio de desacetilação de mais de 50%, preferivelmente de 75% a cerca de 100% e mais preferivelmente de 85% a cerca de 100%.

Os materiais de quitosana que podem ter geralmente uma faixa ampla de pesos moleculares são apropriados para uso na presente invenção, tipicamente materiais de quitosana para uso aqui possuem um peso molecular variando de 1,000 a 10,000,000 gramas por mol e mais preferivelmente 2,000 a 1,000,000 gramas por mol.

O pH dos materiais de quitosana depende da preparação da quitosana. O pH preferido é ácido, tipicamente na faixa de 4 a 6. Contudo, faixas de pH básico tipicamente acima de 8 podem ser preferíveis para preparação da base de amina primária da quitosana.

Aminoglicosídeos especificamente apropriados para uso aqui

incluem sais de aminopolissacarídeos, especialmente sais de quitosana incluindo sais orgânicos e inorgânicos conhecidos na técnica.

A quitosana especial e apropriadamente modificada para uso aqui inclui derivados de quitosana ligados covalentemente solúveis em água
5 ou insolúveis em água ou derivados de quitosana ligados ionicamente conhecidos na técnica.

De acordo com a presente invenção, os artigos compreendem sílica como o outro componente essencial.

A sílica, isto é, dióxido de silício, existe em uma variedade de
10 formas cristalinas e modificações amorfas, qualquer uma sendo apropriada para uso aqui. A sílica é especialmente preferida, uma vez que possui uma área de superfície grande, tal como, a sílica coloidal.

De acordo com a presente invenção, os artigos compreendem tipicamente de 5 a 300 gm^{-2} , mais preferivelmente de 10-250 gm^{-2} , mais pre-
15 ferivelmente de 15 a 200 gm^{-2} de sílica.

Também, quaisquer sais de sílica modificada, tais como, silicatos são também apropriados na presente invenção.

Agentes opcionais, tais como, agentes de enchimento, lubrificantes, materiais de absorção de gordura, agentes de tamponamento de pH
20 podem ser incluídos para facilitar e/ou melhorar as propriedades do co-precipitado.

Os métodos de co-precipitação podem incluir qualquer técnica industrial conhecida na técnica, tal como, secagem por aspersão, ou secagem por congelamento ou mistura simples da solução.

25 Os produtos de quitosana são apresentados principalmente nas formas de dosagem sólida como formulações de liberação prolongada. Contudo, a quitosana silicada é apropriada para ambas as formulações de liberação imediata e formulações de liberação prolongada, dependendo da fórmula usada conforme mostrado nos exemplos que se seguem.

30 Exemplos

Exemplo 1

Cristalinidade do co-precipitado de sílica quitosana

Para prover a cristalinidade foram utilizadas duas técnicas: difração de raio x por pó e medições de espectro infravermelho.

Difratômetro de raio x (Philips PW 1729 X-Ray Generator). O padrão de XRD foram medidos com difratômetro de raio x. As radiações geradas da fonte Co K α e filtradas através de filtros Ni com um comprimento de onda de 1,79025 Å a 40 mA e 35 KV foram usadas. O instrumento foi operado acima da faixa 2 θ de 5-65°.

Os infravermelhos foram obtidos usando FTIR 480, Jasco, Japão, espectrômetro de infravermelho de transformação Fourier em ar ambiente à temperatura ambiente e disco KBr. As amostras foram colocadas no forno a 105°C por 3 horas antes da realização de quaisquer medições para retirar a umidade. Aproximadamente 150 mg de KBr e 5 mg do pó da amostra foram misturados utilizando um pilão e um almofariz por 5 minutos. O disco de amostra foi preparado a uma pressão de 9 ton por 2 minutos.

A quitosana e a sílica coloidal não possuem máximas de raio x pronunciadas, indicando sua natureza amorfa, conforme mostrado na figura 1. As novas duas máximas pronunciadas apareceram em 2 θ , um valor em torno de 45 e 50 de quitosana silicada co-precipitada é uma indicação da cristalinidade dessa forma modificada de quitosana.

Os espectros IV dessa mistura física de quitosana e sílica se mostraram espectros IV brandos, sem projeções ou máximas pronunciadas, conforme mostrado na figura 2. A quitosana silicada co-precipitada apresentou máximas pronunciadas e a presença de ressaltos com as máximas mais altas. Isso indica que as moléculas foram apresentadas em um estado cristalino ordenado.

Esses resultados indicaram que o método de co-precipitação resultou na produção de formas cristalinas de quitosana dentro da matriz amorfa. Isso aperfeiçoa suas propriedades físicas, conforme mostrado no próximo exemplo.

30 Exemplo 2

Aperfeiçoamento das propriedades físicas da quitosana pela co-precipitação com sílica

Pó de quitosana com densidade em volume ($0,19 \text{ g/cm}^3$) e dióxido de silicone coloidal com densidade de volume ($0,03 \text{ g/cm}^3$). Isso significa que os dois materiais são altamente felpudos e porosos.

5 A sílica coloidal foi dispersa em meio alcalino e a quitosana no meio ácido. Então, a solução de quitosana ácida foi adicionada com agitação à sílica coloidal alcalina. Lá ocorre a co-precipitação. O pH é monitorado para precipitar completamente o polímero de quitosana. O co-precipitado é lavado dos sais, seco em forno a 120°C . As partículas foram peneiradas usando peneira de $0,425 \text{ mm}$.

10 As tabelas 1-4 resumem as características físicas das partículas de quitosana silicadas. As partículas de quitosana sem sílica possuem propriedades de escoamento boas e propriedades de compressibilidade fracas, conforme mostrado na Tabela 1. As propriedades de escoamento e compressibilidade foram aperfeiçoadas significativamente, quando da co-precipitação de quitosana com sílica em uma razão apropriada, conforme

15 mostrado nas Tabelas 2-4.

Tabela 1: Sumário das propriedades físicas da quitosana precipitada sem sílica (CH:sílica 100:0)

Parâmetro Físico	Valor	Unidade	Comentário	
Tamanho da Partícula	< 0,425	mm		
Densidade em Volume	0,5	g/ml	Densidade Alta	
Densidade na Torneira	0,5	g/ml		
CI	8,7		Escoamento Excelente	
Dureza do Comprimido				
Punção	peso (gm)	Força de Compressão (kg)	Dureza (N)	Comentário
15 mm Circular	1,0	4000,0	71,0	Frágil
10 mm Circular	0,5	3000,0	74,0	Frágil

Parâmetro Físico	Valor	Unidade	Comentário	
7 mm Circular	0,2	2000,0	61,0	Frágil

Tabela 2: Sumário das propriedades físicas da quitosana 25% peso/peso precipitada com sílica a 75% peso/peso (CH: sílica 75:25)

Parâmetro Físico	Valor	Unidade	Comentário	
Tamanho da Partícula	< 0,425	mm		
Densidade em Volume	0,4	g/ml	Densidade Alta	
Densidade na Torneira	0,4	g/ml		
CI	14,0		Escoamento Excelente	
Dureza do Comprimido				
Punção	peso (gm)	Força de Compressão (kg)	Dureza (N)	Comentário
15 mm Circular	1,0	4000,0	71,0	Muito Rígida
10 mm Circular	0,5	3000,0	74,0	Muito Rígida
7 mm Circular	0,2	2000,0	61,0	Muito Rígida

Tabela 3: Sumário das propriedades físicas da quitosana 50% peso/peso precipitada com sílica a 50% peso/peso (CH: sílica 50:50)

Parâmetro Físico	Valor	Unidade	Comentário	
Tamanho da Partícula	< 0,425	mm		
Densidade em Volume	0,5	g/ml	Densidade Alta	
Densidade na Torneira	0,6	g/ml		
CI	10,0		Escoamento Excelente	
Dureza do Comprimido				
Punção	peso (gm)	Força de Compressão (kg)	Dureza (N)	Comentário

Parâmetro Físico	Valor	Unidade	Comentário	
15 mm Circular	1,0	4000,0	71,0	Muito Rígida
10 mm Circular	0,5	3000,0	74,0	Muito Rígida
7 mm Circular	0,2	2000,0	61,0	Muito Rígida

Tabela 4: Sumário das propriedades físicas da quitosana 25% peso/peso precipitada com sílica a 75% peso/peso (CH: sílica 25:75)

Parâmetro Físico	Valor	Unidade	Comentário	
Tamanho da Partícula	< 0,425	mm		
Densidade em Volume	0,3	g/ml	Densidade Alta	
Densidade na Torneira	0,3	g/ml		
CI	16,7		Escoamento Excelente	
Dureza do Comprimido				
Punção	peso (gm)	Força de Compressão (kg)	Dureza (N)	Comentário
15 mm Circular	1,0	4000,0	71,0	Frágil e capeamento
10 mm Circular	0,5	3000,0	74,0	Frágil e capeamento
7 mm Circular	0,2	2000,0	61,0	Frágil e capeamento

Exemplo 3

5 Uso da quitosana silicada nas formulações de comprimido de liberação prolongada

Um comprimido de liberação prolongada foi preparado utilizando quitosana silicada.

O sistema contém 120 mg de pseudoefedrina HCl e excipiente de modificação de liberação (quitosana ou quitosana modificada em concor-
 10 rência à goma xantana), conforme mostrado nas Tabelas 5 e 6. Os componentes de cada comprimido foram misturados geometricamente em pilão de porcelana por cerca de 10 minutos antes da compressão. Os comprimidos planos circulares foram fabricados com um diâmetro de 10 mm. As misturas em pó foram comprimidas por uso de uma prensa hidráulica aplicando

uma pressão de cerca de 200 MPa por 15 segundos.

Tabela 5: Sumário as fórmulas usadas para o desenvolvimento do produto de liberação prolongada de pseudoefedrina HCl, em comparação ao Contac 12 hr caplet non drowsy®.

Fórmula Número	1	2	3	4	5
Constituintes (mg/comprimido)					
Pseudoefedrina HCl	120	120	120	120	120
Quitosana Modificada*	120	120	120	120	120
Goma de Xantana	120	120	120	120	120
Total	360	360	360	360	360
*razão de CH:sílica	100:0	100:0	75:25	50:50	25:75

- 5 Produto de liberação controlada disponível comercialmente é o Contac 12 hr caplet non drowsy® BN 3JE 0897 (Fabricado pela GlaxoSmith-Kline, Patente US número 5.895.663).

A fórmula 1 representa quitosana conforme recebida de sua fonte (pó fino).

- 10 A fórmula 2 representa quitosana precipitada no mesmo procedimento, porém sem uso da sílica (tamanho de partícula contendo tratamento com quitosana <0,425 mm).

As fórmulas 3-5 representam quitosana co-precipitada e sílica em razões diferentes, com tamanho de partícula de <0,425.

- 15 **Tabela 6:** Sumário das fórmulas usadas para o desenvolvimento da pseudoefedrina HCl de liberação prolongada usando quitosana modificada 50:50.

Fórmula Número	6	7
Constituintes (mg/comprimido)		
Pseudoefedrina HCl	120	120
Quitosana Modificada*	150	180
Goma de Xantana	120	120
Total	390	420
*Razão de CH:sílica	50:50	50:50

O aparelho USP II (Pá) foi utilizado. Os recipientes foram colocados em banho-maria regulado para manter a temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ durante o teste. Uma tampa ajustada foi usada no recipiente para prevenir qualquer evaporação durante o tempo de teste. Todos os comprimidos foram submetidos a 1.000 mL. Os comprimidos foram submetidos a 0,1 M HCl por 1 hora, então 0,1 M tampão fosfato de sódio com pH 7,5 pelo restante do período de dissolução. A velocidade do teste de dissolução foi ajustada a 50 rpm. Em intervalos de tempo especificados foram retiradas alíquotas de 5 mL. A cada intervalo de tempo uma alíquota igual em volume ao daquela amostra retirada foi substituída, de modo a manter o volume original do meio de dissolução.

As amostras das operações de dissolução foram analisadas usando um método de espectrofotômetro UV validado. Os detalhes das condições de análise são mostrados na Tabela 7.

Tabela 7: Parâmetros de espectrofotômetro UV aplicados à análise da pseudoefedrina HCl

Tipo de Escaneamento	Segundo Derivado
Razão de Escaneamento	1200 nm/min
Máxima	220 nm
Lisura	25

A liberação da pseudoefedrina HCl do produto comercial foi comparada à fórmula ótima (fórmula 1 determinada pela operação anterior. A fórmula ótima contém pó fino de quitosana, conforme mostrado na figura 3. A quitosana precipitada sem sílica, possui um tamanho de partícula maior (fórmula 2) em comparação a pó fino de quitosana (fórmula 1). Não obstante, a mesma possui um comportamento de liberação similar, isto é, o processo de precipitação que conduz ao aumento do tamanho, não afetou significativamente o comportamento de liberação do fármaco.

O perfil de liberação também foi similar ao da liberação da fórmula ótima, mesmo quando a quantidade de quitosana foi diminuída e substituída por sílica, como no caso com a fórmula 3, figura 4. A quantidade de quitosana diminuiu nessa fórmula, porém o comportamento de liberação não

foi alterado. Isso se deve à sílica que substitui quitosana nessa porcentagem. Uma vantagem econômica de usar quitosana modificada pode ser manifestada aqui. O preço da sílica é cerca de dez vezes mais econômico em relação ao preço da quitosana.

- 5 Uma vez que a quantidade de sílica aumentou em virtude da quitosana (fórmulas 4 e 5) a liberação prolongada diminuiu especial e significativamente conforme mostrado nas figuras 5 e 6.

Contudo, isso não significa que o pó de liberação prolongada se perdeu. Na realidade, o pó de liberação retardada pode ser recuperado, mediante o aumento na quantidade de quitosana incluída no comprimido, conforme observado (fórmulas 6 e 7) nas figuras 7 e 8.

Exemplo 4:

Comprimido de liberação imediata foi preparado empregando quitosana silicada

- 15 O sistema contém 60 mg de pseudoefedrina HCl e 60 mg de excipiente quitosana (quitosana ou quitosana modificada com sílica), conforme mostrado na Tabela 8. Os componentes de cada comprimido foram geometricamente misturados em pilão de porcelana por cerca de 10 minutos antes da compressão. Comprimidos planos circulares foram fabricados com
- 20 um diâmetro de 9 mm. As misturas de pó foram comprimidas em prensa hidráulica por aplicação de pressão de cerca de 200 MPa por 15 segundos.

Tabela 8: Sumário as fórmulas usadas para o desenvolvimento de comprimido de quitosana de liberação imediata

Fórmula Número		
Constituintes (mg/comprimido)	8	9
Pseudoefedrina HCl	60	60
Quitosana	60	60
Total	120	120
Razão de CH:sílica	100:0	50:50

- 25 A fórmula 8 representa quitosana conforme recebida de sua fonte (pó fino).

A fórmula 9 representa quitosana precipitada no mesmo procedimento, porém sem uso de quitosana:sílica 50:50 (tamanho de partícula < 0,425 mm).

O aparelho USP II (Pá) foi usado. Os recipientes foram colocados em banho-maria regulado para manter a temperatura de $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ durante o teste. Uma tampa ajustada foi usada no recipiente para prevenir qualquer evaporação durante o tempo de teste. Todos os comprimidos foram submetidos a 900 mL de água. A velocidade do teste de dissolução foi ajustada a 50 rpm. Em intervalos de tempo especificados foram retiradas alíquotas de 5 mL. A cada intervalo de tempo uma alíquota igual em volume a daquela amostra retirada foi substituída, de modo a manter o volume original do meio de dissolução. As amostras das operações de dissolução foram analisadas usando um método de UV validado, conforme mencionado anteriormente no exemplo.

A liberação de pseudoefedrina HCl da matriz de quitosana (fórmula 8) foi comparada à fórmula da matriz de quitosana silicada (fórmula 9), conforme mostrado na figura 9. O teor de quitosana silicada mostrou uma condição de desintegração rápida (dentro de 5 minutos), onde todo o teor de fármaco é liberado imediatamente para o meio de dissolução, enquanto a matriz de quitosana comum mostrou uma liberação lenta do fármaco. Essa liberação aconteceu devido à solubilidade alta do fármaco no meio de dissolução. As diferenças na liberação do fármaco sugerem que a quitosana silicada absorve mais umidade em razão da presença de sílica o que conduz à desintegração do comprimido. Assim, a nova quitosana silicada é apropriada para formas de dosagem de liberação imediata.

Como uma conclusão, além da sílica ter aperfeiçoado as propriedades físicas da quitosana, ela também melhora sua força de retardo de liberação de fármaco quando usada com outro polímero e torna a quitosana apropriada para formas de dosagem de liberação imediata, quando usada sozinha ou com um desintegrante.

Figuras:

Figura 1: difração de raio x no pó de A) sílica, B) pó de quitosana, C) co-

precipitado de quitosana:sílica 50:50 peso/peso.

Figura 2: espectros IV de A) mistura física de quitosana:sílica 50:50 peso/peso, B) co-precipitado de quitosana:sílica 50:50 peso/peso.

Figura 3: perfil de dissolução *in vitro* de pseudoefedrina HCl dos sistemas de
5 liberação prolongada do Contac 12 hr®, fórmula 1 da quitosana e fórmula 2 da quitosana descritas na invenção.

Figura 4: perfil de dissolução *in vitro* de pseudoefedrina HCl dos sistemas de liberação prolongada das fórmulas 2 e 3 da quitosana descritas na invenção.

Figura 5: perfil de dissolução *in vitro* de pseudoefedrina HCl dos sistemas de
10 liberação prolongada das fórmulas 2 e 4 da quitosana descritas na invenção.

Figura 6: perfil de dissolução *in vitro* de pseudoefedrina HCl dos sistemas de liberação prolongada das fórmulas 2 e 5 da quitosana descritas na invenção.

Figura 7: perfil de dissolução *in vitro* de pseudoefedrina HCl dos sistemas de liberação prolongada das fórmulas 2 e 6 da quitosana descritas na invenção.

15 Figura 8: perfil de dissolução *in vitro* de pseudoefedrina HCl dos sistemas de liberação prolongada das fórmulas 2 e 7 da quitosana descritas na invenção.

Figura 9: perfil de dissolução *in vitro* de pseudoefedrina HCl do sistema de liberação imediata da quitosana e quitosana silicada (50:50).

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de co-precipitado de dióxido de silicone quitosana.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o teor de dióxido de silicone está na faixa de 1 a 75% peso/peso.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que o teor de dióxido de silicone é de cerca de 50% peso/peso.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, onde o dióxido de silicone está presente na forma cristalina ou amorfa ou como uma forma modificada ou sal de dióxido de silicone tal como silicato.

5. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que o dióxido de silicone está presente na forma de dióxido de silicone coloidal.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o material de quitosana possui um grau médio de desacetilação superior a 50%.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que o material de quitosana possui um grau médio de desacetilação superior a 75%.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, em que o material de quitosana possui um grau médio de desacetilação superior a 85%.

9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o material de quitosana possui um peso molecular médio variando de 1.000 a 10.000.000 g/mol.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, em que o material de quitosana possui um peso molecular médio variando de 2,000 a 100,000 g/mol.

11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o material de quitosana é um sal de quitosana com um ácido orgânico ou inorgânico.

12. Método para produção de uma composição de co-precipitado de dióxido de silicone quitosana de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que o método de co-precipitação é selecionado de seca-

gem por aspersão, secagem por congelamento ou mistura da solução.

13. Composição farmacêutica compreendendo, como um excipiente, uma composição de co-precipitado de dióxido de silicone quitosana de acordo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11.

5 14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, compreendendo adicionalmente um ou mais agentes de enchimento, lubrificantes, materiais de absorção de gordura e agentes de tamponamento de pH.

10 15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13 compreendendo, como agente ativo, uma pseudoefedrina HCl.

16. Uso de uma composição de co-precipitado de dióxido de silicone quitosana como um excipiente para fabricação de uma fórmulação de liberação prolongada.

15 17. Uso de uma composição de co-precipitado de dióxido de silicone quitosana como um excipiente para fabricação de uma fórmulação de liberação imediata.

18. Uso de acordo com a reivindicação 16 ou 17, em que a fórmulação de liberação prolongada está na forma de um comprimido ou cápsula.

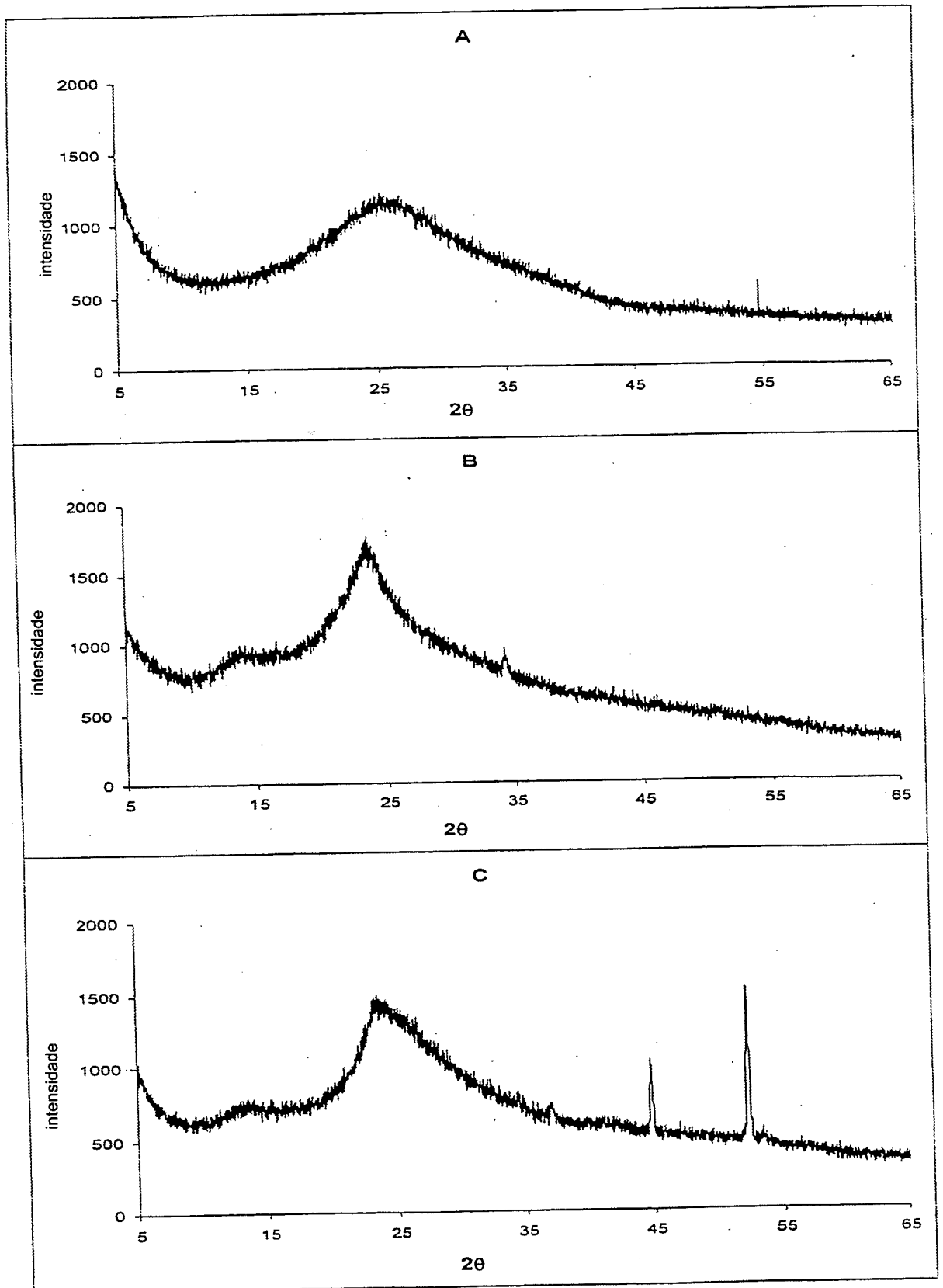


FIG.1

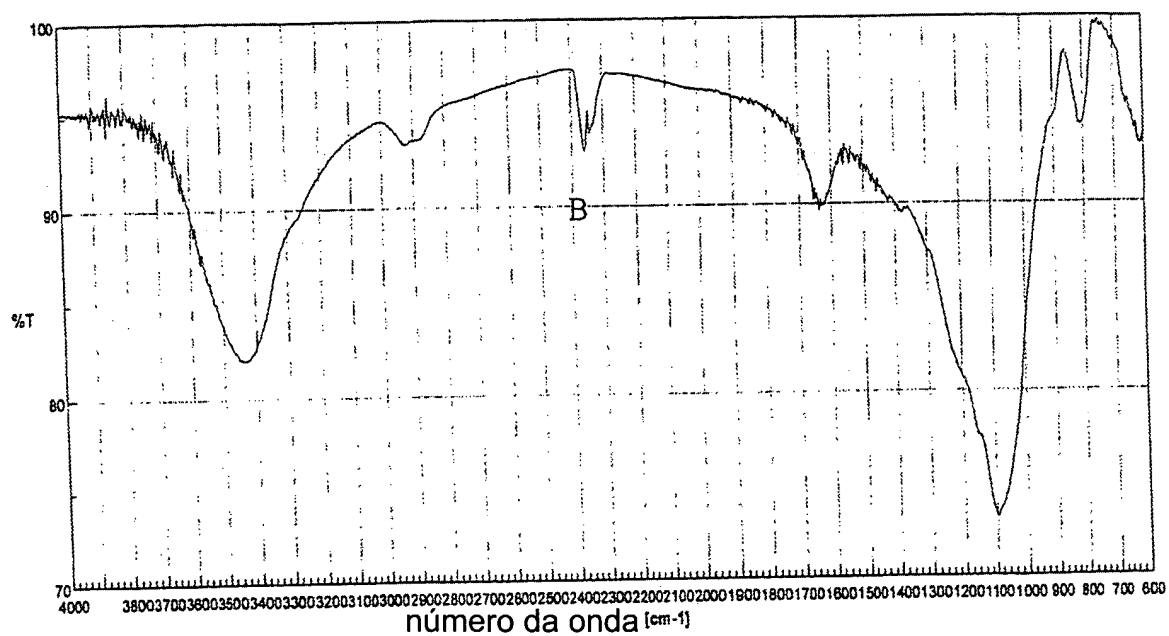
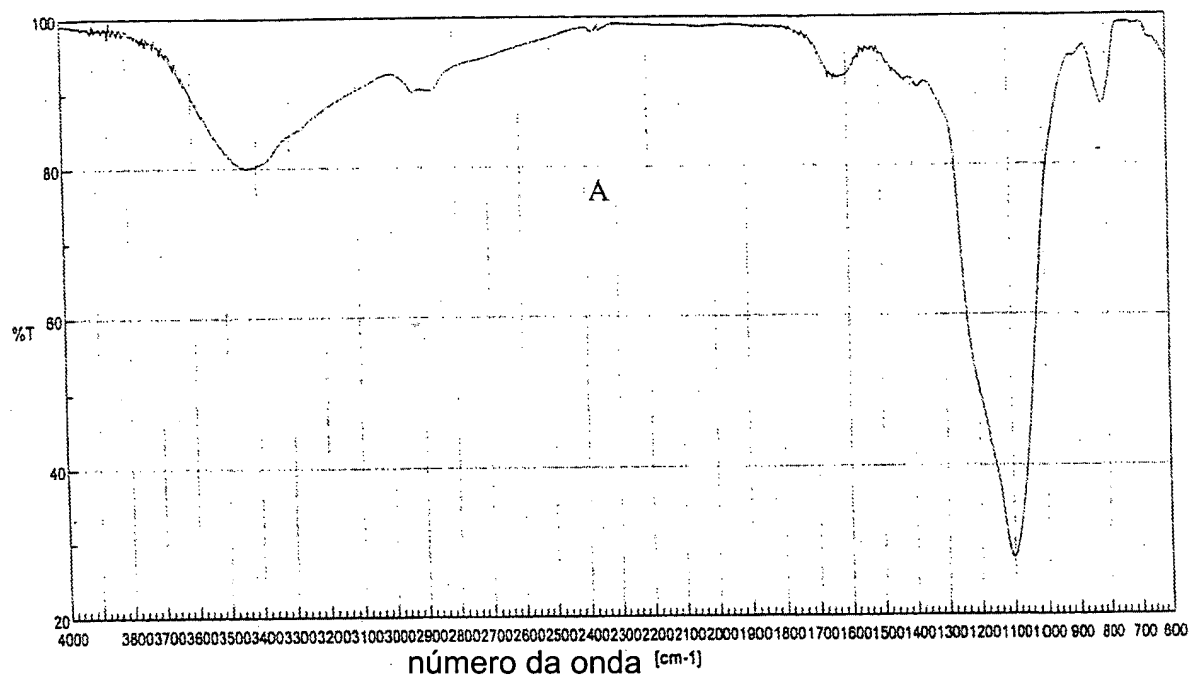


FIG.2

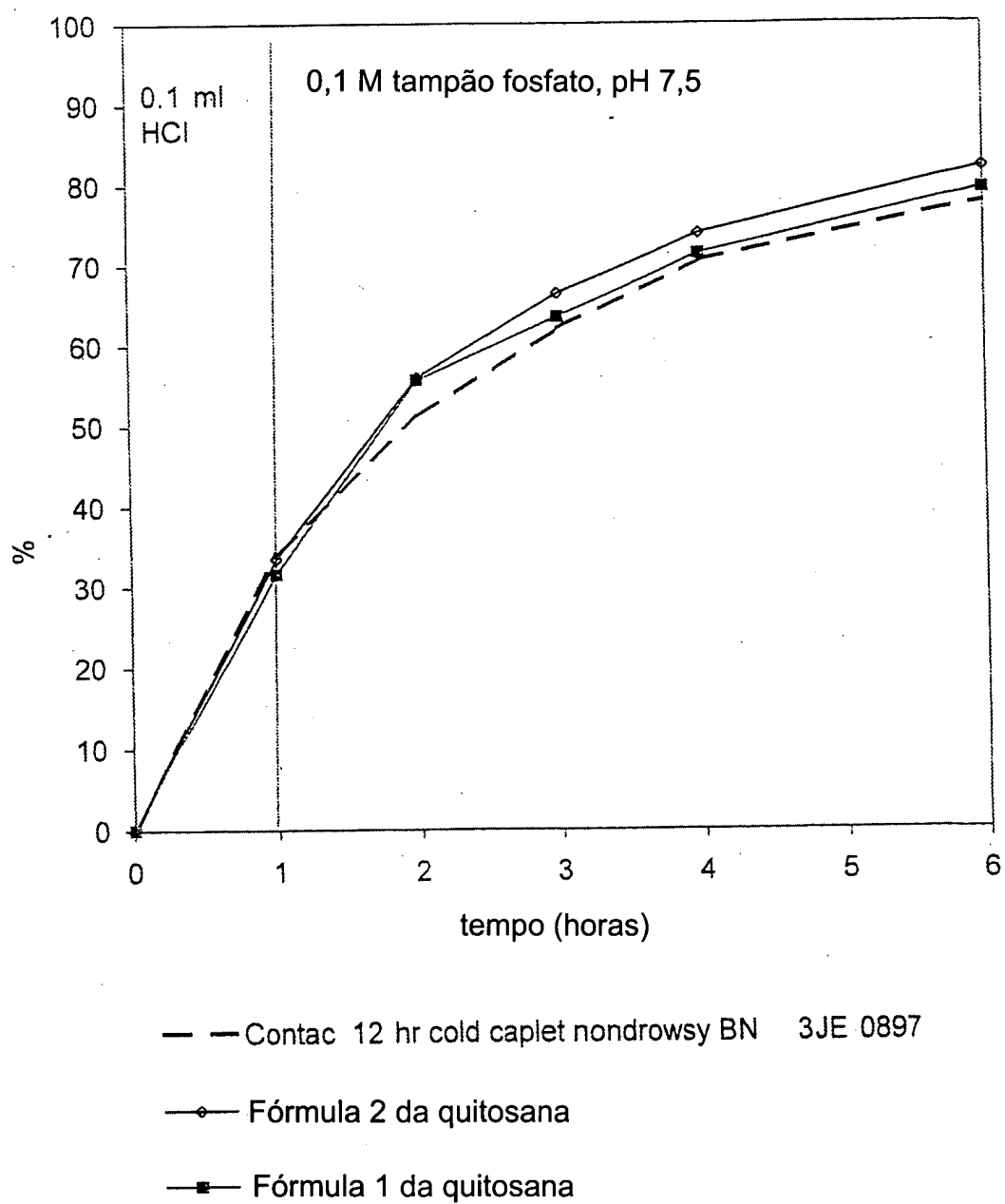
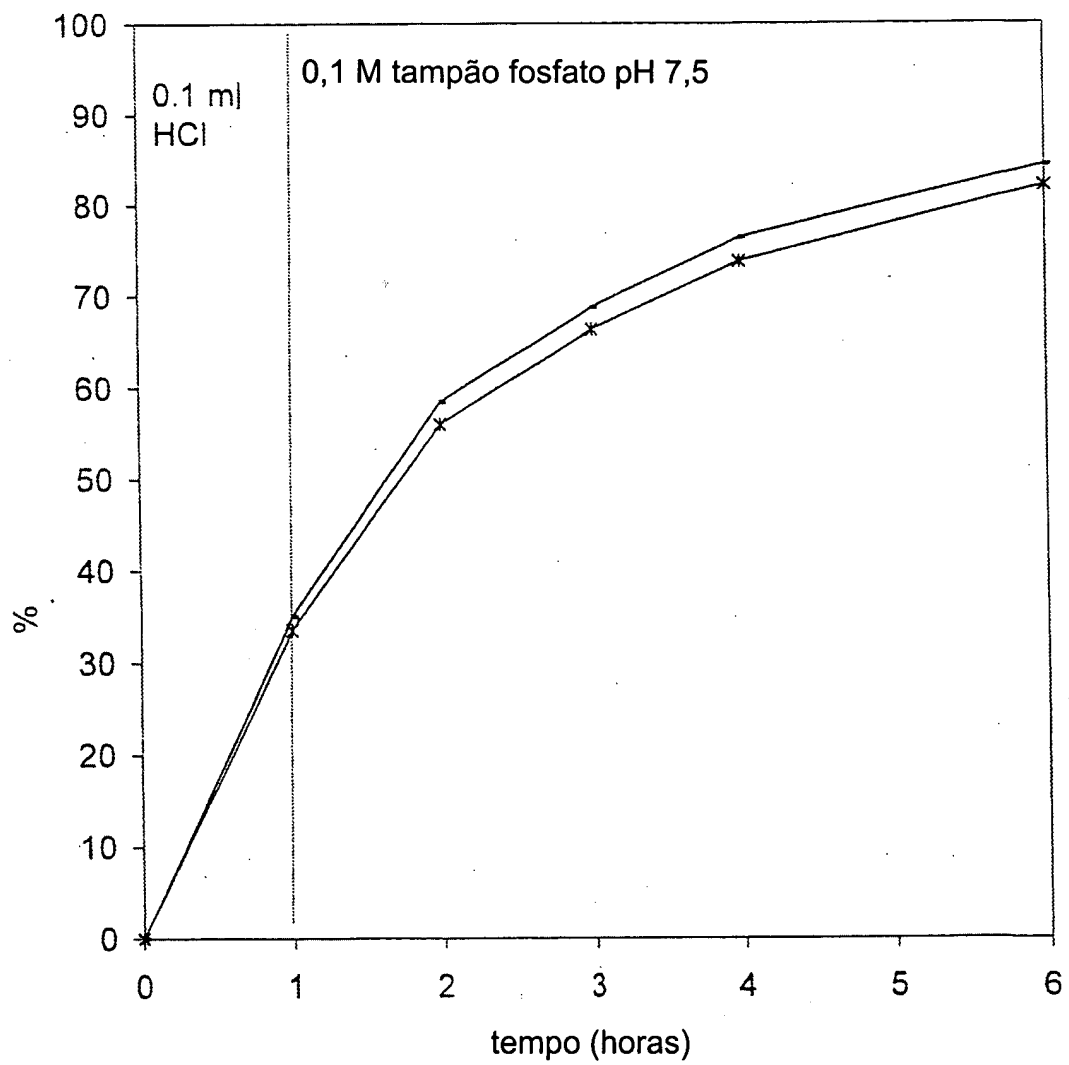


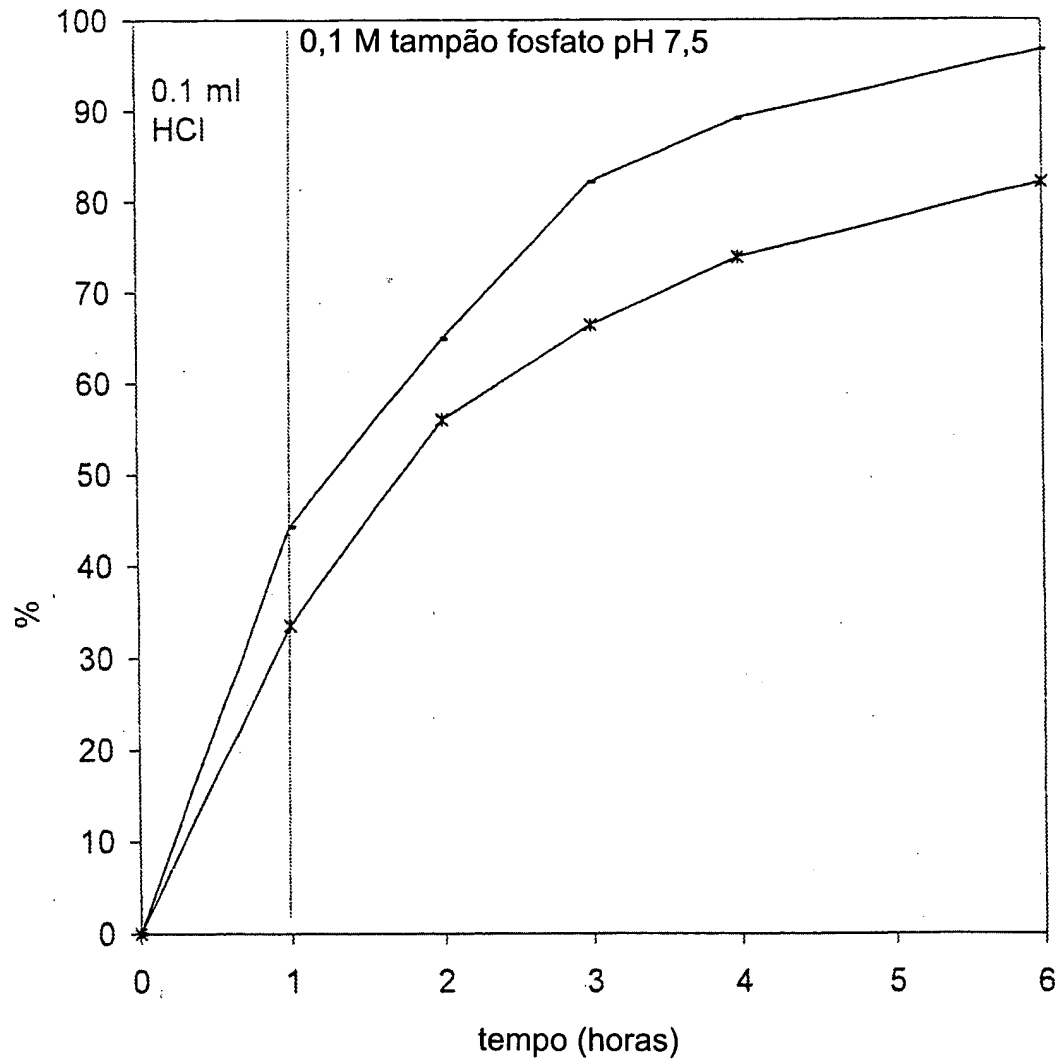
FIG.3



—*— fórmula 2 da quitosana

— fórmula 3 da quitosana

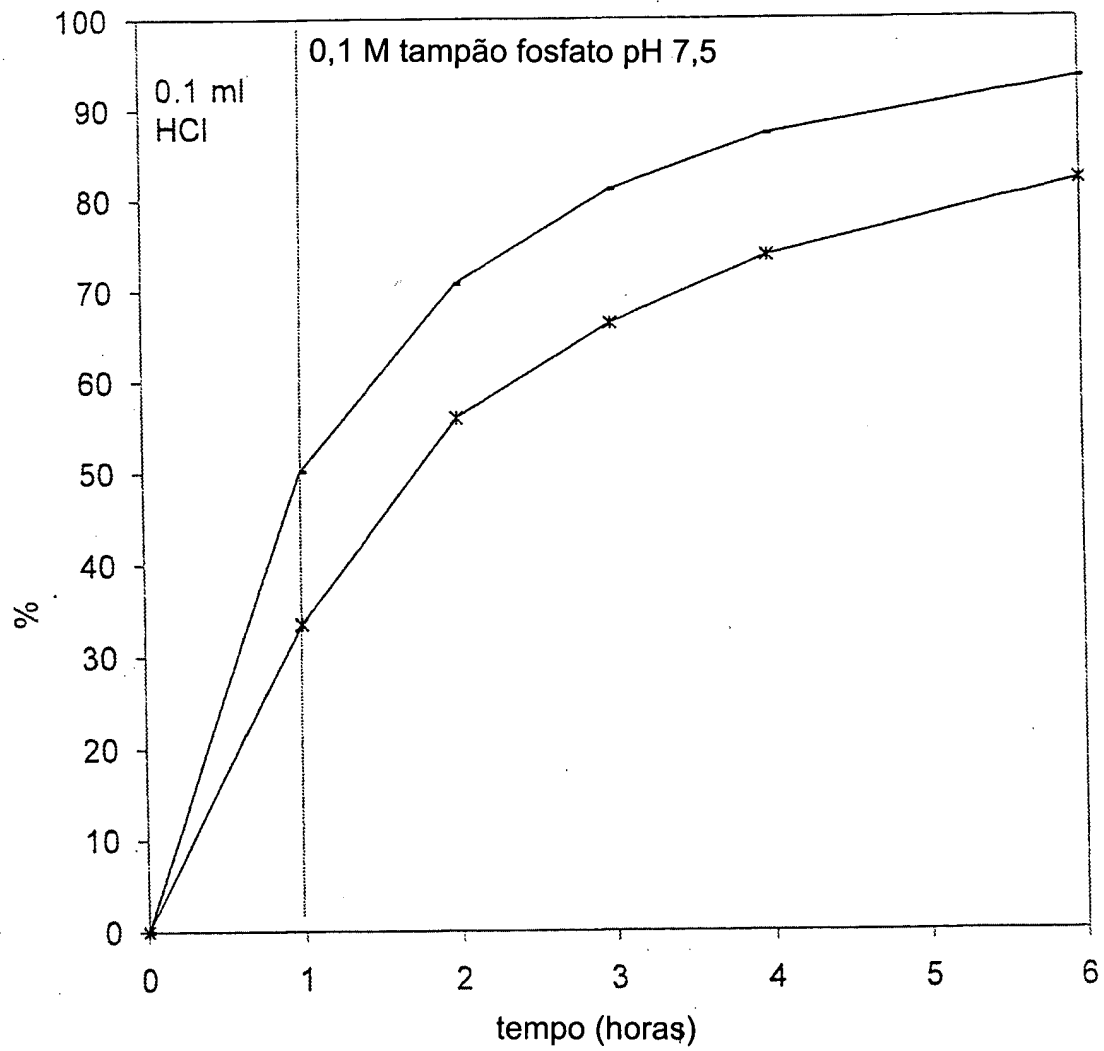
FIG.4



—x— fórmula 2 da quitosana

— fórmula 4 da quitosana

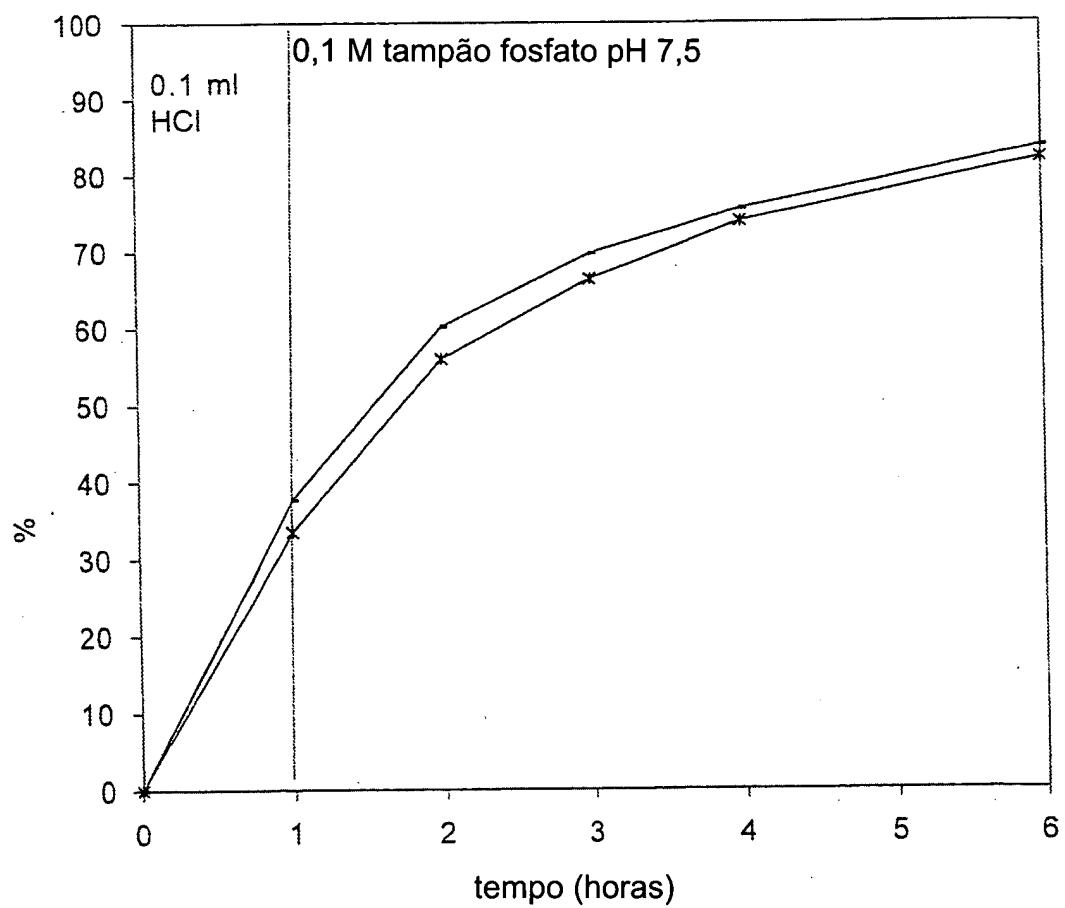
FIG.5



—*— fórmula 2 da quitosana

— fórmula 5 da quitosana

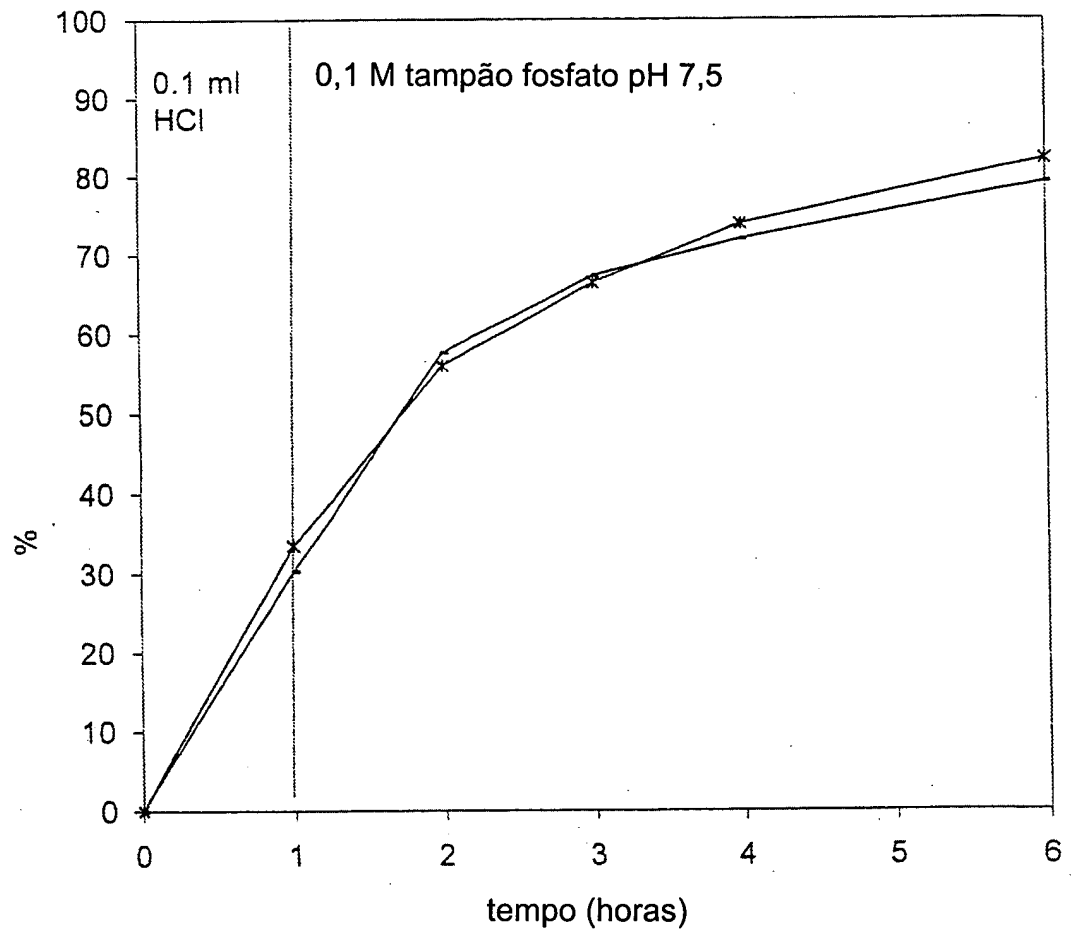
FIG.6



—*— fórmula 2 da quitosana

— fórmula 6 da quitosana

FIG.7



—*— fórmula 2 da quitosana

— fórmula 7 da quitosana

FIG.8

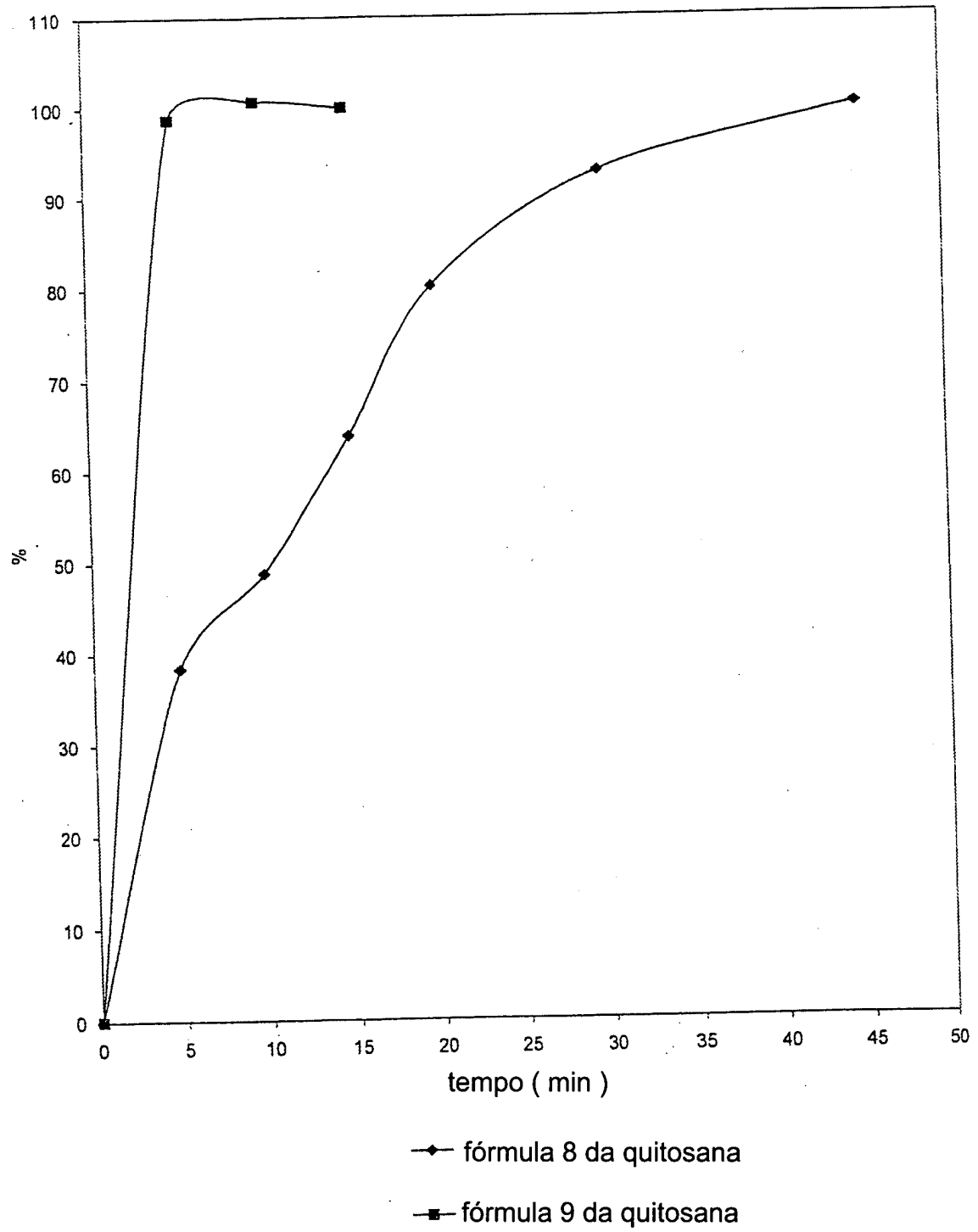


FIG.9

PI 0615612 46

RESUMO

Patente de Invenção: **"EXCIPIENTE FARMACÊUTICO DE QUITOSANA PARA USO EM FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDA".**

5 A presente invenção refere-se a uma composição de co-precipitado de dióxido de silicone quitosana, método para produção da mesma, composição farmacêutica compreendendo a composição de co-precipitado de dióxido de silicone quitosana e uso da composição de co-precipitado de dióxido de silicone quitosana para fabricação de uma fórmulação de liberação prolongada ou imediata.