

(11) Número de Publicação: **PT 1123699 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/20 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2001.02.09	(73) Titular(es): MCNEIL-PPC, INC. GRANDVIEW AVENUE SKILLMAN NEW JERSEY 08558 US
(30) Prioridade(s): 2000.02.11 US 502594	
(43) Data de publicação do pedido: 2001.08.16	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.05.02 021/2007	(72) Inventor(es): FRANK J. BUNICK US JOSEPH R. LUBER US
	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPRIMIDO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPRIMIDO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

É proporcionado um comprimido e processo para o preparar. O comprimido é preparado a partir de um aglomerado granular compreendendo uma mistura de, pelo menos, um ingrediente activo e um material aglutinante. O aglomerado granulado é aquecido para fundir o material aglutinante apenas na ou próximo da sua superfície, e depois arrefecido, de tal modo que o material aglutinante fundido solidifique numa fase substancialmente contínua, formando, desse modo, uma camada fundida no exterior do comprimido.

DESCRIÇÃO

"COMPRIMIDO E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

A presente invenção refere-se a um comprimido tendo a configuração de núcleo/camada exterior preparada a partir de uma mistura compreendendo, pelo menos, um ingrediente activo e um material aglutinante.

Antecedentes da Invenção

Os fármacos destinados a administração oral são fornecidos, tipicamente, na forma sólida como comprimidos, cápsulas, pílulas, pastilhas ou grânulos. Os comprimidos são engolidos inteiros, mastigados na boca ou dissolvidos na cavidade oral. Os comprimidos moles que são mastigados ou dissolvidos na boca são frequentemente utilizados na administração de fármacos onde é impraticável fornecer um comprimido para engolir inteiro. Em relação a comprimidos mastigáveis, o acto de mastigar ajuda a desintegrar as partículas do comprimido, dado que o comprimido se desintegra e pode aumentar a velocidade de absorção através do tracto digestivo. Os comprimidos moles são também vantajosos onde seja desejável tornar um ingrediente activo disponível, topicamente, na boca ou garganta tanto para efeitos locais como para absorção sistémica. Os comprimidos moles são também utilizados para melhorar a administração de fármacos em doentes pediátricos e geriátricos. Os comprimidos moles concebidos para se desintegrarem na boca antes de serem engolidos são particularmente úteis para melhorar a condescendência dos

doentes pediátricos.

Geralmente, os comprimidos moles são preparados por compactação de uma mistura de compostos para preparação de comprimidos incluindo um ingrediente activo, aromatizante, materiais aglutinantes, etc. A mistura é carregada numa cavidade de molde de uma prensa de compressão e o comprimido é formado através da aplicação de pressão. A dureza do comprimido resultante é uma função directa da pressão de compactação utilizada e da compactibilidade dos ingredientes na formulação. Um comprimido mais mole, apresentando uma mastigação mais fácil, pode ser preparado utilizando pressões de compactação reduzidas. O comprimido resultante é mais mole, mas também mais frágil, quebradiço, e facilmente lascável.

Os comprimidos moles concebidos para se desintegrarem na boca sem mastigar são divulgados por Cousin *et al.*, na Patente U.S. N°. 5464632, e Wehling *et al.*, nas Patentes U.S. N°s. 5223264 e 5178878. Enquanto estes comprimidos moles para administração oral, vantajosamente, se desintegram completamente na boca antes de serem engolidos, têm a desvantagem de serem altamente quebradiços, requerendo uma manipulação e embalagem especializada, dispendiosa, para evitar a fractura.

Vários especialistas na área, descreveram comprimidos mastigáveis compreendendo um ingrediente activo e um material aglutinante gordo ou polimérico. O pedido PCT, documento N°. WO 93/13758 descreve comprimidos preparados através da combinação e compressão de um aglutinante fundível, excipientes, e um ingrediente farmacêuticamente activo num comprimido, fundindo o aglutinante no comprimido, e depois solidificando o aglutinante. Durante o passo de fusão, o aglutinante, um

material, tal como uma gordura natural ou polietilenoglicol, flui e preenche pequenas fendas dentro do comprimido. Se for desejável um revestimento no comprimido, ele deve ser revestido com um material de revestimento num passo separado.

A Patente U.S. N°. 4684534 divulga um comprimido mastigável apresentando uma camada exterior mais dura e um interior mais mole. O comprimido é preparado a partir de aglomerados compreendendo um hidrato de carbono e uma pequena quantidade de um hidrato de carbono aglutinante, tal como maltodextrina, para além do ingrediente activo. Os aglomerados são prensados num comprimido, resultando na camada exterior mais dura rodeando o interior mais mole. A dureza da camada exterior é da ordem de 6 a 18 kp.

Foi agora verificado que um comprimido, de uma forma preferida um comprimido mole, apresentando uma configuração de núcleo/camada exterior pode ser preparado a partir de uma mistura compreendendo, pelo menos, um ingrediente activo e um material aglutinante apresentando um ponto de fusão de cerca de 20 a cerca de 180 °C. Um aglomerado granulado é formado a partir da mistura, e aquecido para fundir o aglutinante apenas na ou perto da superfície do aglomerado granulado. O aglomerado granulado é depois arrefecido de tal modo que o aglutinante fundido solidifique na fase contínua de uma camada fundida, que rodeia e protege o núcleo do comprimido.

Sumário da Invenção

A invenção proporciona um processo para preparar um comprimido compreendendo um núcleo aglomerado granulado e uma

camada fundida rodeando o referido núcleo, compreendendo: a) formação de um núcleo aglomerado granuloso a partir de uma mistura compreendendo, pelo menos, um ingrediente activo e um material aglutinante tendo um ponto de fusão de cerca de 20 a cerca de 180 °C; b) aquecimento do núcleo aglomerado granuloso a uma temperatura, e durante um período de tempo, para fundir o aglutinante apenas na ou perto da superfície do núcleo aglomerado granuloso; e c) arrefecimento do núcleo aglomerado granuloso de tal modo que o aglutinante fundido solidifique numa fase substancialmente contínua da referida camada fundida, bem como um comprimido preparado a partir de um tal processo.

A invenção também proporciona um comprimido compreendendo um núcleo aglomerado granuloso e uma camada fundida rodeando o referido núcleo, em que o referido núcleo e a referida camada fundida têm a mesma composição compreendendo, pelo menos, um ingrediente activo e um material aglutinante tendo um ponto de fusão de cerca de 20 a cerca de 180 °C, e ainda em que o referido aglutinante forma uma fase substancialmente contínua dentro da camada fundida.

Breve Descrição dos Desenhos

A Figura 1 é uma secção transversal de uma parte da superfície de um comprimido de acordo com a invenção.

Descrição Detalhada da Invenção

O comprimido é preparado a partir de uma mistura compreendendo um ou mais ingredientes activos e um ou mais

materiais aglutinantes. Ingredientes activos adequados incluem produtos farmacêuticos, minerais, vitaminas e outros produtos de nutrição. Produtos farmacêuticos adequados incluem analgésicos, descongestionantes, expectorantes, antitússicos, anti-histamínicos, agentes gastrointestinais, diuréticos, broncodilatadores, agentes indutores de sono e suas misturas. Produtos farmacêuticos preferidos para utilização como o ingrediente activo incluem acetaminofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, diclofenac, aspirina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, maleato de clorofeniramina, dextrometorfano, difenidramina, famotidina, loperamida, ranitidina, cimetidina, astemizole, terfenadina, fexofenadina, cetirizina, antiácidos, suas misturas e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. De uma forma mais preferida, o ingrediente activo é seleccionado do grupo consistindo em acetaminofeno, ibuprofeno, pseudoefedrina, dextrometorfano, difenidramina, clorofeniramina, carbonato de cálcio, hidróxido de magnésio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de alumínio, suas misturas, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

O(s) ingrediente(s) activo(s) estão presentes na mistura numa quantidade terapeuticamente eficaz, que é uma quantidade que produz a resposta terapêutica desejada por administração oral e pode ser facilmente determinada por um especialista na técnica. Na determinação de tais quantidades, devem ser considerados o composto particular a ser administrado, as características de biodisponibilidade do ingrediente activo, o regime de dosagem, a idade e peso do doente, e outros factores.

Se o ingrediente activo tiver um sabor desagradável, pode ser revestido com um revestimento que disfarce o sabor, como conhecido na técnica. Exemplos de revestimentos adequados que

disfarçam o sabor são descritos na Patente U.S. N°. 4851226, Patente U.S. N°. 5075114, e Patente U.S. N°. 5489436. Também podem ser utilizados ingredientes activos, de disfarce do sabor, disponíveis comercialmente. Por exemplo, partículas de acetaminofeno que são encapsuladas com celulose de etilo ou outros polímeros, através de um processo de coacervação, podem ser utilizadas na presente invenção. Acetaminofeno encapsulado por coacervação pode ser adquirido comercialmente da Eurand America, Inc. Vandalia, Ohio, ou da Circa Inc., Dayton, Ohio.

O material aglutinante é um material termoplástico tendo um ponto de fusão na gama de cerca de 20 a cerca de 180 °C, de uma forma preferida, cerca de 40 a cerca de 140 °C, de uma forma mais preferida, cerca de 55 a cerca de 100 °C. Exemplos de materiais aglutinantes adequados incluem gorduras, tal como manteiga de cacau, óleos vegetais hidrogenados, tais como óleo de palma, óleo de semente de algodão, óleo de girassol e óleo de soja, mono, di e triglicéridos, fosfolípidos, ceras, tais como cera de carnaúba, cera de espermacete, cera de abelha, cera de candelila, cera de goma-laca, cera microcristalina, e cera de parafina, polímeros solúveis em água, tais como polietilenoglicol, óxidos de polietileno e derivados, e ésteres de sucrose. De uma forma preferida, o material aglutinante é seleccionado de óleo vegetal hidrogenado, polietilenoglicol, ceras, e suas misturas.

A quantidade de material aglutinante presente na mistura é até cerca de 20 por cento em peso da mistura, de uma forma preferida, até cerca de 10 por cento em peso da mistura, de uma forma mais preferida, até cerca de 5 por cento em peso da mistura.

A mistura pode conter outros ingredientes convencionais, tais como enchimentos, os quais incluem hidratos de carbono concentrados solúveis em água, tais como dextrose, sucrose, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, lactose, e suas misturas; materiais aglutinantes secos convencionais como celulose, derivados celulósicos, polivinilpirrolidona, amido, amido modificado, e misturas destes, e em particular celulose microcristalina; edulcorantes como aspartame, acesulfame de potássio, sucralose e sacarina; e lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, e ceras. A mistura pode também incorporar adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis, incluindo, por exemplo, conservantes, aromas, antioxidantes, tensioactivos e agentes corantes.

A mistura de ingrediente activo, material aglutinante e quaisquer ingredientes opcionais é formada num aglomerado granular. Esta pode ser realizada através de qualquer método, incluindo, por exemplo, a utilização de tecnologia de rolo compressor, tal como um depressor ou rolo gotejante, ou através de moldagem, fundição, ou tecnologias de extrusão. De uma forma preferida, o aglomerado granular é formado por compactação utilizando uma prensa rotativa de compressão como conhecido na técnica. Numa prensa rotativa de compressão, um volume medido de pó é carregado numa cavidade de molde, a qual roda como parte de uma "mesa de molde" desde a posição de enchimento para uma posição de compactação onde o pó é compactado entre um punção superior e inferior para uma posição de expulsão onde o comprimido resultante é empurrado da cavidade de molde pelo punção inferior e guiado para uma rampa de expulsão através de uma barra fixa de "expulsão".

De uma forma preferida, o aglomerado granular é preparado de tal modo que o comprimido é relativamente mole, *i. e.*, capaz de se dissolver na boca ou ser mastigado. A dureza do comprimido é, de uma forma preferida, até cerca de 15 kilolibras por centímetro quadrado (kp/cm^2). De uma forma mais preferida, a dureza do comprimido encontra-se na gama de cerca de 1 a cerca de 8, da forma mais preferida cerca de 2 a cerca de 5 kp/cm^2 . Dureza é um termo utilizado na técnica para descrever a resistência ao esmagamento radial quando medida através de equipamento convencional de teste à dureza farmacêutica, tal como um Durómetro Schleuniger. Com a finalidade de comparar valores através de tamanhos diferentes de comprimidos, a resistência ao esmagamento deve ser normalizada para a área de quebra. Este valor normalizado, expresso em kp/cm^2 , é algumas vezes referido na técnica como resistência do comprimido à tracção. Uma discussão geral do teste à dureza do comprimido é encontrada em Leiberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets*, Volume 2, 2ª ed., Marcel Dekker Inc., 1990, pp. 213-217, 327-329.

A seguir, o aglomerado granulado é aquecido a uma temperatura, e durante um período de tempo, para fundir o material aglutinante apenas na ou perto da superfície do aglomerado granulado, de uma forma preferida a uma profundidade no núcleo do comprimido de cerca de 0,1 a cerca de 2,0 mm da superfície. É crítico durante o aquecimento, que o material aglutinante sob a superfície do aglomerado granulado permaneça na fase sólida. Desta maneira, o material aglutinante fundido na superfície do aglomerado granulado flui para formar a fase contínua de uma camada fundida. Dentro, o núcleo do comprimido permanece sólido e mantém as suas propriedades físicas, incluindo a dureza. A temperatura da superfície do comprimido

durante o passo de aquecimento deve ser acima do ponto de fusão do material aglutinante, mas abaixo dos pontos de fusão e das temperaturas de decomposição dos outros ingredientes do comprimido, incluindo o ingrediente activo. Consequentemente, a temperatura durante o aquecimento está, tipicamente, na gama de cerca de 30 a cerca de 200 °C. O tempo de aquecimento deve ser mínimo, i. e., da ordem de menos do que cerca de 30 segundos, de uma forma mais preferida, menos do que cerca de 15 segundos, para assegurar que apenas funde o material aglutinante na ou perto da superfície do aglomerado granulado. Fontes de aquecimento adequadas incluem um aquecedor radiante ou laser.

A temperatura e tempo de arrefecimento são como, por exemplo, para solidificar o material aglutinante fundido. Tipicamente, a temperatura durante o arrefecimento é cerca de 25 a cerca de 0 °C, e o tempo de arrefecimento é cerca de 10 a cerca de 60 segundos.

De uma forma vantajosa, a camada fundida forma um revestimento protector sem a necessidade da aplicação separada de materiais de revestimento. A camada fundida e o núcleo do comprimido têm, substancialmente, a mesma composição, isto é, ambos compreendem o ingrediente activo, o material aglutinante, e quaisquer outros ingredientes opcionais nas mesmas quantidades e razões. O comprimido apresenta friabilidade melhorada comparada com a de um comprimido convencional preparado a partir de um aglomerado granulado contendo os mesmos ingredientes e formado da mesma maneira, mas não aquecido e arrefecido para formar a camada fundida de acordo com a invenção. Enquanto que a friabilidade do comprimido convencional não tratado, será, tipicamente, superior a 2%, i. e., 2 - 10%, a friabilidade dos comprimidos preparados de acordo com a invenção será,

tipicamente, menor do que 2%, i. e., 0 - 0,75%. Uma discussão sobre a friabilidade do comprimido é apresentada no documento USP 23(1995) <1216> p. 1981. Tal friabilidade melhorada leva em conta maior flexibilidade no subsequente processamento e manipulação do comprimido.

Além disso, uma vez que o comprimido da invenção pode ser prensado a uma dureza menor, sob pressões reduzidas, porque beneficia da protecção da camada fundida, é reduzida a incidência de fractura de qualquer revestimento de disfarce do sabor sobre as partículas do ingrediente activo. O comprimido da presente invenção proporciona, conseqüentemente, o disfarce de sabor superior de um comprimido mole, enquanto mantém a robustez quanto aos procedimentos de manuseamento, expedição e embalagem apenas alcançada, anteriormente, pelos comprimidos mais duros.

A Figura 1 mostra uma vista de uma secção transversal de uma parte de um comprimido de acordo com a invenção. O comprimido compreende um núcleo 2 aglomerado granulado debaixo de uma camada 1 fundida. O núcleo 2 é formado de grânulos sólidos de material 3a aglutinante, ingrediente 4 activo e um ingrediente 5 opcional. A camada 1 fundida contém grânulos sólidos do ingrediente 4 activo e ingrediente 5 opcional, bem como uma fase 3b contínua de material aglutinante.

Se desejável, podem ser aplicados ao comprimido revestimentos exteriores convencionais. Como uma vantagem adicional, a camada exterior fundida serve como uma barreira para proteger o núcleo do comprimido de danos por solventes utilizados durante processos de revestimento exterior convencionais. Tais revestimentos exteriores compreendem um ou mais materiais de revestimento de comprimido convencionais, tais

como isomalte, monossacáridos, dissacáridos, polissacáridos, derivados de celulose, gomas-laca, álcoois poliédricos, tais como xilitol, manitol, sorbitol, maltitol, eritritol, e semelhantes. Uma variedade de tais revestimentos exteriores são conhecidos na técnica, e qualquer destes pode ser empregue utilizando técnicas também conhecidas na técnica.

Formas de realização específicas da presente invenção são ilustradas através dos seguintes exemplos. Excepto se de outra forma for expresso, as percentagens e razões dadas abaixo são em peso.

Exemplo

Foram preparados, como se segue, comprimidos mastigáveis e comprimidos de comparação acordo com a invenção e depois avaliados quanto à friabilidade.

Para ambos, os comprimidos de acordo com a invenção e os comprimidos de comparação, foram misturados os seguintes ingredientes, como sólidos, nas razões listadas até que fosse visualmente uniforme:

46,3%	Acetaminofeno Revestido (90% acetaminofeno)
6,25%	Polietilenoglicol 8000
0,65%	Aspartame
5,2%	Crospovidona
2,1%	Ácido Algínico
0,65%	Bicarbonato de Sódio
0,65%	Aroma

0,65% Ácido Cítrico Anidro em pó

37,1% Dextratos

Foi adicionado à mistura o seguinte ingrediente adicional, o qual foi novamente misturado até que fosse visualmente uniforme:

0,43% Estearato de Magnésio

Os comprimidos foram então preparados compactando esta mistura numa prensa de comprimidos utilizando uma ferramenta de 19/32" para uma dureza de 1 a 3 kp, e um peso de comprimido alvo de aproximadamente 1200 mg.

Os comprimidos, de acordo com a invenção, foram expostos a um conjunto de aquecimento radioactivo a 500 °C durante 10 segundos de cada lado. Os comprimidos foram depois arrefecidos à temperatura ambiente. Os comprimidos de comparação não foram aquecidos.

Os comprimidos foram avaliados quanto à friabilidade utilizando o equipamento descrito no documento PUS 23 (1995) <1216> Tablet Friability, p. 1981. Os comprimidos foram avaliados após 100 quedas em 4 minutos. Cem por cento dos comprimidos de comparação partiram-se após 40 revoluções, enquanto nenhum dos comprimidos aquecidos, de acordo com a invenção, durante 10 segundos de cada lado se quebraram após 100 revoluções.

Lisboa, 12 de Junho de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar um comprimido compreendendo um núcleo aglomerado granulado e uma camada fundida rodeando o referido núcleo, compreendendo:
 - a) formação de um núcleo aglomerado granulado a partir de uma mistura compreendendo, pelo menos, um ingrediente activo e um material aglutinante tendo um ponto de fusão de cerca de 20 a 180 °C;
 - b) aquecimento do núcleo aglomerado granulado a uma temperatura, e durante um período de tempo, para fundir o material aglutinante apenas na ou perto da superfície do núcleo aglomerado granulado; e
 - c) arrefecimento do núcleo aglomerado granulado de tal modo que o aglutinante fundido solidifique numa fase substancialmente contínua da referida camada fundida
2. Processo da reivindicação 1, em que o referido comprimido apresenta uma dureza de até cerca de 20 kp/cm².
3. Processo da reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o referido material aglutinante é uma gordura, cera, polímero solúvel em água, álcool de cadeia longa ou seus derivados, ou uma sua mistura.
4. Processo de qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o referido ingrediente activo é acetaminofeno, ibuprofeno,

pseudoefedrina, dextrometorfano, difenidramina, clorofeniramina, carbonato de cálcio, hidróxido de magnésio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, hidróxido de alumínio, uma sua mistura ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

5. Processo de qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a referida camada fundida apresenta uma espessura de 0,01 a 2 mm.
6. Processo de qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que o referido material aglutinante compreende menos do que 20 por cento em peso do aglomerado granulado.
7. Comprimido compreendendo um núcleo aglomerado granulado e uma camada fundida rodeando o referido núcleo, em que o referido núcleo e a referida camada fundida apresentam a mesma composição compreendendo, pelo menos, um ingrediente activo e um material aglutinante tendo um ponto de fusão de 20 a 180 °C, e ainda em que o referido material aglutinante forma uma fase substancialmente contínua dentro da referida camada fundida.
8. Comprimido da reivindicação 7, em que o referido material aglutinante é uma gordura, cera, polímero solúvel em água, álcool de cadeia longa, seus derivados, ou uma sua mistura.
9. Comprimido da reivindicação 7 ou reivindicação 8, em que a referida camada fundida apresenta uma espessura de 0,01 a 2 mm.

10. Comprimido de qualquer uma das reivindicações 7 a 9 em que a friabilidade do referido comprimido é menor do que cerca de 2,0%.

Lisboa, 12 de Junho de 2007

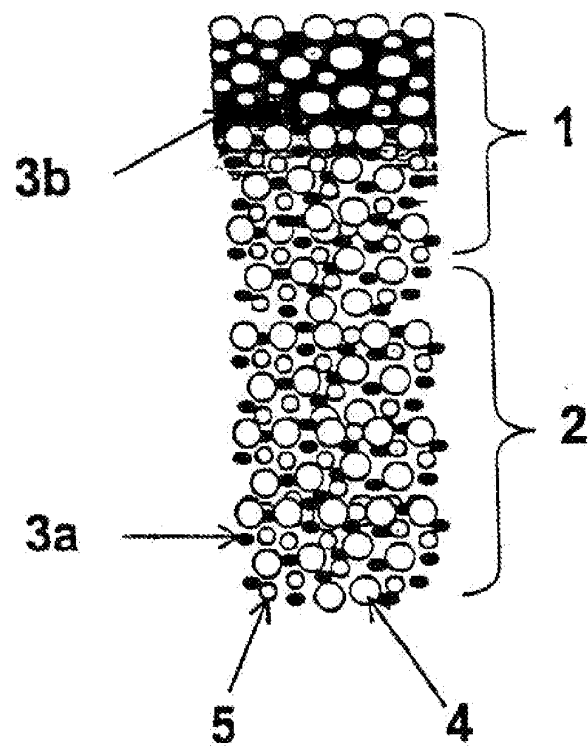


Figura 1