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

(11) PI 0315740-7 B1

(22) Data do Depósito: 04/09/2003

(45) Data de Concessão: 19/06/2018

(54) Título: FORMAS DE DOSAGEM COM MULTICAMADAS QUE CONTÊM SUBSTÂNCIAS ATIVAS E QUE COMPREENDEM UM NÚCLEO NEUTRO E UM REVESTIMENTO INTERNO E EXTERNO COMPOSTO POR COPOLÍMEROS DE METACRILATO E MONÔMEROS DE METACRILATO

(51) Int.Cl.: A61K 9/50; A61K 31/573

(30) Prioridade Unionista: 29/10/2002 DE 102 50 543.8

(73) Titular(es): EVONIK RÖHM GMBH

(72) Inventor(es): HANS-ULRICH PETEREIT; MARKUS RUDOLPH; JENNIFER DRESSMAN; THOMAS BECKERT

PI0315741

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMAS DE DOSAGEM COM MULTICAMADAS QUE CONTÊM SUBSTÂNCIAS ATIVAS E QUE COMPREENDEM UM NÚCLEO NEUTRO E UM REVESTIMENTO INTERNO E EXTERNO COMPOSTO POR COPOLÍMEROS DE METACRILATO E MONÔMEROS DE METACRILATO".**

Forma de Dosagem Multicamadas

A invenção refere-se a uma forma de dosagem multicamadas com copolímero de metacrilato neutro como ligante para a substância ativa.

Técnica Anterior

O uso de assim chamados copolímeros de metacrilato neutros, que são copolímeros de metacrilato que consistem predominantemente em (pelo menos 95%) monômeros de (met)acrilato com radicais neutros, como metacrilato de metila ou acrilato de etila, como agentes de revestimento e ligantes para formas de dosagem com liberação retardada de substâncias ativas é conhecido há longo tempo.

Usos em misturas com dispersões aniônicas são descritos, por exemplo, em EP-A 152 038, EP-A 208 213 ou EP-A 617 972.

WO 01/68767 descreve uma dispersão apropriada para uso como agente de revestimento e ligante para formas de dosagem, tendo um teor de sólidos de 10-70% em peso consistindo em

a) 90 a 99% em peso de um copolímero de metacrilato que consiste em pelo menos 90% em peso de monômeros (met)acrilato com radicais neutros, e uma temperatura de transição vítrea Tg de -20°C a +20°C determinada pelo processo DSC, e

b) 1-10% em peso de um emulsificante não-iônico com um HLB de 15,2 a 17,3.

O uso dos específicos emulsificantes mostrados em WO 01/68767 permite, enquanto retendo a estabilidade da dispersão e de sua distribuição de tamanho de partícula, formulações farmacêuticas serem produzidas da mesma, com as quais separação de fase com a formação de estruturas de cristais devido ao emulsificante não ocorre.

WO 01/68767 ainda menciona que camadas de sistema de re-

vestimento multicamadas podem ser produzidas. Por exemplo, um núcleo que compreende, por exemplo, substâncias ativas sensíveis à água ou básicas que podem ser providas com uma camada de selagem de um outro material de revestimento como éter de celulose, celulose éster, polimetacrilatos catiônicos (como Eudragit® E100, -RL 100, -RS 100, Röhm GmbH), antes do agente de revestimento da invenção ser aplicado. Da mesma maneira, ainda revestimentos, por exemplo, tendo um efeito de mascaramento de odor ou sabor ou tendo um agradável efeito corante ou de brilho, pode ser subseqüentemente aplicado.

Um típico copolímero de metacrilato de acordo com WO 01/68767 pode ser composto, por exemplo, por 25-35° em peso de metacrilato de metila e 75 a 65% em peso de acrilato de etila. É também possível onde apropriado pequenos teores de comonômeros de outros monômeros vinila estarem presentes.

Formas de dosagem multicamadas são conhecidas há tempos. WO 01/68058 descreve, por exemplo, o uso de uma forma de dosagem multicamadas que é essencialmente composta por

a) um núcleo com uma substância farmacêutica ativa

b) um revestimento interno de um copolímero ou de uma mistura de copolímeros composta por 85 a 98% em peso de alquil ésteres C_{1-4} polimerizados radical livre de ácido acrílico ou de ácido metacrílico e 15 a 2% em peso de monômeros (met)acrilato tendo um grupo amônio quaternário no radical alquila, e

c) um revestimento externo de um copolímero que é composto por 75 a 95% em peso de alquil ésteres C_{1-4} polimerizados radical-livre de ácido acrílico ou de ácido metacrílico e 5 a 25% em peso de monômeros (met)acrilato tendo um grupo aniônico no radical alquila para produção de uma forma de dosagem para a qual, no teste de liberação USP de duas horas em pH 1,2 e uma subseqüente mudança no tampão para pH 7,0, a liberação da substância ativa presente é menos que 5% no período de até 2,0 horas após o início do teste e 30 a 80% no tempo de oito horas após o início do teste.

Problema e solução

A presente invenção inicia-se de WO 01/68767. A forma de dosagem multicamadas ali descrita permite o ajuste de perfis de liberação variáveis e uma liberação de substância ativa que é precisa e reproduzível sob condições definidas.

Sua produção é comparativamente complicada devido à estrutura multicamadas que é para ser produzida em uma pluralidade de operações.

Em adição, após a camada de revestimento exterior ter dissolvido, não é completamente impedido que, dependendo das espessuras de camadas ajustadas, as composições, a particular substância ativa e sua concentração, ali possam existir interações entre a camada de revestimento interna e as moléculas de substância ativa lentamente liberadas a partir do núcleo. Este parece ser particularmente o caso com substâncias ativas tendo grupos polares ou iônicos, que podem entrar em interações com os grupos amônio quaternários carregados positivamente dos copolímeros de (met)acrilato ou os seus contra-íons cloreto na molécula.

Ainda um problema é que as características de liberação de substância ativa são evidentemente influenciadas pela resistência iônica do meio circundante. Uma vez que em particular formas de dosagem oral são freqüentemente tomadas com água, e a resistência iônica no estômago e intestinos são também sempre sujeitas, por exemplo, através de tomada de alimento, a certas variações, as formas de dosagem são expostas a resistências iônicas variáveis in vivo. Isto pode, in vivo, conduzir a características de liberação de substância ativa que não são sempre reproduzíveis. Formas de dosagem desejáveis por isso têm características de liberação de substância ativa que são muito substancialmente não-influenciadas pela resistência iônica do meio circundante.

Um fator adicional é que a camada de revestimento interno deve usualmente ser formulada com o auxílio de plastificantes de modo a assegurar adequada flexibilidade dos filmes. O uso de agentes de liberação como, por exemplo, talco ou monoestearato de glicerol é também usualmente ine-

vitável de modo a evitar-se adesão das unidades revestidas durante ou após aplicação da camada de revestimento interno.

O problema por isso foi visto como sendo o desenvolvimento de uma forma de dosagem de multicamadas que, similar àquela de WO 01/68767, permite o ajuste de perfis de liberação variáveis e uma liberação de substância ativa que é precisa e reproduzível mesmo com diferentes resistências iônicas do meio circundante. Entretanto, deve ser possível produzir-se a forma de dosagem multicamadas comparativamente de modo mais simples. Em adição, podem ser possíveis interações entre a substância ativa presente e agentes de revestimento polimérico ou plastificantes entrando em contato com a substância ativa a ser mantida pequena ou evitada.

O problema é resolvido por uma forma de dosagem multicamadas composta por

a) um núcleo neutro,

b) um revestimento interno de um copolímero de metacrilato,

c) um revestimento externo de um copolímero que é composto por 40 a 95% em peso de C_{1-4} alquil ésteres polimerizados com radicallivre de ácido acrílico ou metacrílico e 5 a 60% em peso de monômeros (met)acrilato tendo um grupo aniônico no radical alquila, caracterizado em que o revestimento interno consiste substancialmente em um copolímero de metacrilato que é composto por pelo menos 90% em peso de monômeros (met)acrilato tendo radicais neutros, tem uma temperatura de formação de filme mínima como especificada em DIN 53 787 não excedendo 30°C, e compreende a substância farmacêutica ativa em forma ligada.

Comparada com a forma de dosagem multicamadas mostrada em WO 01/68767, a forma de dosagem da invenção pode ser produzida mais facilmente porque a substância ativa pode ser aplicada em uma etapa de trabalho com o revestimento de polímero interno. O uso de um copolímero de metacrilato que é composto por pelo menos 90% em peso de monômeros (met)acrilato tendo radicais neutros, tem uma temperatura de formação de filme mínima como especificada em DIN 53 787 não excedendo 30°C, torna possível dispensar substancialmente ou mesmo completamente

PI0315740

excipientes tais como plastificantes ou agentes de liberação. Em uma maneira vantajosa e não-previsível, dissolução do revestimento externo no cólon é seguida por uma liberação similarmente lenta da substância ativa ligada no polímero como é possível em WO 01/68767 com uma substância ativa ligada no núcleo e com um revestimento de copolímeros de (met)acrilato com grupos amino quaternários. Uma vantagem importante da forma de dosagem da invenção é que a liberação da substância ativa é virtualmente não-influenciada pela resistência iônica em pH constante em um meio hipotônico e isotônico.

Modo de operação da invenção

A invenção refere-se a uma forma de dosagem multicamadas que, o teste de liberação de USP de duas horas em pH 1,2 e uma subseqüente mudança no tampão para um pH de pelo menos 6,8, libera uma substância farmacêutica ativa presente na substância ativa na extensão de menos que 5% no período de até 2,0 horas após o início do teste e 30 para pelo menos 80% no tempo de oito horas após o início do teste.

e é composta por

a) um núcleo neutro,

b) um revestimento interno de um copolímero de metacrilato

c) um revestimento externo de um copolímero que é composto por 75 a 95% em peso de C_{1-4} alquil ésteres polimerizados com radicallivre de ácido acrílico ou metacrílico e 5 a 60% em peso de monômeros (met)acrilato tendo um grupo aniônico no radical alquila, caracterizada em que o revestimento interno consiste substancialmente em um copolímero de metacrilato que é composto por pelo menos 90% em peso de monômeros (met)acrilato tendo radicais neutros, tem uma temperatura de formação de filme mínima como especificada em DIN 53 787 não excedendo 30°C, e compreende a substância farmacêutica ativa em forma ligada.

Núcleos a)

Veículos ou núcleos neutros para os revestimentos são comprimidos, grânulos, péletes, cristais de forma regular ou irregular. O tamanho de grânulos, péletes ou cristais está usualmente entre 0,01 e 2,5 mm, e

PI0315740

aquele de comprimidos entre 2,5 e 30,0 mm.

Os núcleos ainda podem compreender excipientes farmacêuticos: ligantes, tais como lactose, celulose e seus derivados, polivinil pirrolidona (PVP), umectantes, promotores de desintegração, lubrificantes, desintegrantes, amido e seus derivados, solubilizadores açúcares ou outros.

Revestimento interno b)

O revestimento interno b) consiste substancialmente em um copolímero de metacrilato que consiste em pelo menos 90% em peso de monômeros (met)acrilato com radicais neutros e tem uma temperatura de formação de filme mínima como especificada em DIN 53 787 não excedendo 30°C, particularmente preferivel não excedendo 25°C, com uma substância farmacêutica ativa ligada sobre o mesmo.

A espessura de camada do revestimento interno preferivelmente pode estar entre 10 e 300 μm.

Copolímero de metacrilato para o revestimento interno b)

O copolímero de metacrilato para o revestimento interno b) consiste em pelo menos 90, em particular 95, preferivelmente 97, em particular 99, particularmente preferivel 100% em peso de monômeros (met)acrilato com radicais neutros, em particular radicais C_{1-4} alquila.

Exemplos de monômeros apropriados são metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de butila, acrilato de metila, acrilato de etila, acrilato de butila. Metacrilato de metila, acrilato de etila e acrilato de metila são preferidos.

Os polímeros que são neutros per se podem compreender pequenas quantidades de ácido metacrílico ou ácido acrílico que, embora virtualmente não façam alteração na insolubilidade do polímero em água, podem influenciar o intumescimento e permitirem controle dependente de pH de permeabilidade.

Outros monômeros vinilicamente polimerizáveis, especialmente monômeros (met)acrilato com radicais polares ou iônicos, por exemplo, ácido metacrílico ou ácido acrílico, podem estar presentes em pequenas quantidades, não excedendo 10, preferivelmente não excedendo 5, particular-

mente preferivelmente não excedendo 3 ou não excedendo 1% em peso.

O copolímero de (met)acrilato tem uma temperatura de formação de filme mínima como especificada em DIN 53 787 não excedendo 30°C.

O copolímero de metacrilato preferivelmente pode ter uma temperatura de transição vítrea Tg de –25°C a +20°C, preferivelmente –10°C a 0°C, determinada pelo processo DSC (ISO 11357).

O copolímero de metacrilato do revestimento interno pode, por exemplo, ser polimerizado de 25-35% em peso de metacrilato de metila, 75 a 65% em peso de acrilato de etila e não mais que 1% em peso de ácido metacrílico, onde as quantidades proporcionais adicionam até 100% em peso.

O copolímero de (met)acrilato para o revestimento interno b) pode estar na forma de ou processado como solução orgânica ou como dispersão.

O copolímero de (met)acrilato para o revestimento interno b) é preferivelmente empregado na forma de uma dispersão com um teor de sólidos de 10-70% em peso.

A correspondente dispersão particularmente preferivel compreende de 1 a 10, preferivelmente 2 a 8, particularmente preferivel 4 a 6% em peso, baseado no teor de sólidos, de um emulsificante não-iônico com um HLB de 15,7 a 19,5. Um exemplo apropriado é polioxietileno 100 isononil fenol (HLB de cerca de 19,1).

Emulsificantes

Emulsificantes controlam o progresso do processo de polimerização de emulsão tornando a reação de desenvolvimento de cadeia dos monômeros emulsificados possível na fase aquosa. Por isso eles são um auxiliar que é necessário para produção e determinam as propriedades da dispersão. Eles não podem ser normalmente trocados sem mudança fundamental de relevantes propriedades da dispersão.

O HLB é uma medida que foi introduzida por Griffin em 1950 da hidrofilicidade ou lipofilicidade de tensoativos não-iônicos. Ele pode ser determinado experimentalmente através do processo de titulação de fenol de

Marszall, cf. "Parfümerie, Kosmetik", Volume 60, 1979, pp. 444-448; ainda referências em Römp, Chemie-Lexikon, 8th edition, 1983, página 1750. Ver também, por exemplo, US 4 795 643 (Seth)).

Um HLB (balanço hidrofílico/lipofílico) pode ser precisamente determinado somente para emulsificantes não-iônicos. Com emulsificantes aniônicos é possível determinar-se este valor através de cálculo, mas ele sempre está virtualmente acima ou bem acima de 20.

Os valores HLB dos emulsificantes têm um distinto efeito sobre a cristalização do emulsificante. No caso ideal, estes valores estão entre 15,7 e 16,2. Acima da faixa reivindicada, os emulsificantes cristalizam após secagem. Emulsificantes com um HLB abaixo da faixa reivindicada são incapazes de estabilizarem suficientemente a dispersão, como é evidente de pronunciada coagulação. Os valores HLB foram tanto tomados da literatura (Fiedler: Lexikon der Hilfsstoffe) ou calculados como descrito por W.C. Griffin (separata de Parfümerie und Kosmetik 64, 311-314, 316 (1983); Hüthig Verlag, Heidelberg/Pharmind Ind. 60 No. 1 (1998); dieletricity thermal analysis).

O emulsificante deve ser toxicologicamente aceitável e por isso preferivelmente emulsificantes não-iônicos.

Classes apropriadas de emulsificantes são ésteres ou éteres de ácido graxo etoxilados, éteres de sorbitano etoxilados, alquil fenóis etoxilados, glicerol ésteres ou ésteres de açúcar ou derivados de cera.

Exemplos de apropriados emulsificantes são monolaurato de polioxietileno glicerol, monoestearato de polioxietileno glicerol, cetil estearato de polioxietileno 20, cetil estearato de polioxietileno 25, monoestearato de polioxietileno 25 oxipropileno, monopalmitato de polioxietileno 20 sorbitano, t-octil fenol de polioxietileno 16, cetil éter de polioxietileno 20, polietileno glicol 1000 monocetil éter, óleo de mamona etoxilado, derivados de cera de lã – polioxietileno sorbital, polioxietileno 25 estearato de propileno glicol e polioxietileno sorbitol éster.

É dada preferência a cetil estearato de polioxietileno 25, monopalmitato de polioxietileno 20 sorbitano, polioxietileno 16 t-octil fenol e polioxietileno 20 cetil éter.

Produção de uma dispersão

Uma dispersão é obtida em uma maneira conhecida per se através de polimerização de emulsão aquosa em um processo de batelada ou de alimentação, semicontinuamente ou também continuamente (com referência, ver, por exemplo, DE 195 03 099 A1).

Polimerização de radical-livre dos monômeros na presença do emulsificante ocorre usando iniciadores de polimerização solúveis em água formadores de radical livre, com a formação de radical livre possivelmente ocorrendo termicamente ou através de processos de redox. Reguladores de peso molecular são adicionados onde apropriado para ajustar as massas moleculares. Polímeros de emulsão são normalmente produzidos em concentrações entre 10 e 70% em peso. Um teor de sólidos favorável é 30-50% em peso. Produção em batelada normalmente ocorre em reatores de tanque agitado.

Para produção através de produção de batelada simples, todos os monômeros de acordo com a desejada composição de copolímero são introduzidos juntos com o emulsificante, iniciadores, reguladores e outros auxiliares junto com água em um tanque de reação e dissolvidos ou dispersos ali. A reação de cadeia de polímero é iniciada e realizada através de ativação de iniciador (elevando a temperatura, adicionando o agente de redox). Durante isto há formação das conhecidas partículas de látex consistindo em cadeias de polímero.

É possível adicionar-se emulsão antiespumante e estabilizantes à dispersão.

Produção da forma de dosagem da invenção

Aplicação de spray

Os processos de aplicação necessários para implementação da invenção correspondem à técnica anterior e são descritos, por exemplo, nos seguintes livros-textos: Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, capítulo 7, páginas 165-196

Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Coated Pharmaceutical

PI0315740

Dosagem Forms" CRS Press 1988, Capítulo 7

J.W. McGinity (Ed.), Aqueous Coatings for Pharmaceutical Dosagem Forms, Marcel Dekker Inc., 1997

K. Lehmann et al., "Practical Course in Film Coating of Pharmaceutical Dosage Forms with Eudragit", Röhm GmbH & Co. KG., 2001

M. Dombrow (Ed.) Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy, CRC Press, 1992

Ainda processamento para formas de dosagem oral

Processos da técnica anterior usuais são usados. Detalhes são encontrados nos livros-textos relevantes, por exemplo.:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim – Beerfield Beach/Florida – Basle.

- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), especialmente capítulos 15 e 16, páginas 626-642.

- Gennaro, A.R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), capítulo 88, páginas 1567-1573.

- List, P.H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Particularmente importante neste sentido são compressão em comprimidos e embalagem em cápsulas. Propriedades relevantes para administração, testes requeridos e especificações são listadas em farmacopéias.

Ligação da substância ativa

A ligação da substância ativa preferivelmente ocorre através de espargimento aquoso de uma dispersão de copolímero de (met)acrilato contendo substância ativa sobre os núcleos a), por exemplo, péletes de sacarose, com ligação da substância ativa após evaporação ou sublimação da água. A temperatura de produto durante a aplicação de espargimento neste caso pode ser, por exemplo, 20 a 40, preferivelmente 25 a 35°C.

Uma variante do processo é o assim chamado processo de for-

mação de camadas pulverizadas no qual a dispersão de copolímero de (met)acrilato é espargida e, durante isto, a substância ativa é adicionada em forma pulverizada.

É usualmente possível dispensar com agentes de liberação tais como, por exemplo, talco ou com adição de plastificante durante o processamento da dispersão de copolímero de (met)acrilato contendo substância ativa.

O processamento da substância ativa preferivelmente pode ocorrer por agitação em água com mistura inicialmente vigorosa, por exemplo, através de mistura por 5 a 15 minutos, por exemplo, com um misturador de alta velocidade (homogeneizador). A suspensão ou solução obtida desta maneira então pode ser adicionada à dispersão de copolímero de (met)acrilato. A mistura deve comumente e preferivelmente também ser agitada continuamente durante o processo de espargimento. É adicionalmente possível a substância ativa solúvel em água ser colocada em forma dissolvida na dispersão de polímero e subseqüentemente espargida.

A substância ativa está presente no copolímero do revestimento interno b) tanto em forma cristalina (dispersão sólida) como em forma dissolvida (solução sólida).

A razão de substância ativa/polímero na camada interna pode ser de 20:1 a 1:20, preferivelmente 1:1 a 1:3.

Substâncias ativas farmacêuticas

A forma de dosagem da invenção é apropriada para administração em princípio de quaisquer substâncias ativas farmacêuticas que são para serem liberadas preferivelmente no intestino delgado e/ou cólon e, em particular, aquelas que podem ser vantajosamente administradas em forma de liberação retardada, tais como antidiabéticos, analgésicos, agentes antiinflamatórios, agentes anti-reumáticos, anti-hipotensivos, anti-hipertensivos, psico-farmacêuticos, tranqüilizantes, antieméticos, relaxantes de músculos, glucocorticóides, agentes para tratamento de colite ulcerativa ou doença de Crohn, antialérgicos, antibióticos, antiepiléticos, anticoagulantes, antimicóticos, antitussivos, remédios de arteriosclerose, diuréticos, enzimas, inibidores

de enzimas, remédios de gota, hormônios e seus inibidores, glicosídeos cardíacos, imunoterapêuticos e citocinas, laxantes, agentes de diminuição de lipídeos, remédios de enxaqueca, preparações minerais, otológicas, agentes anti-parkinson, terapêuticos de tiróide, espasmolíticos, inibidores de agregação de plaqueta, vitaminas, citostáticos e inibidores de metástase, fitofarmacêuticos, quimioterapêuticos e aminoácidos.

Exemplos de substâncias ativas apropriadas são acarbose, bloqueadores de receptor beta, drogas antiinflamatórias não-esteroidais, glicosídeos cardíacos, ácido acetil salicílico, virustáticos, aclarrubicina, aciclovir, cisplatin, actinomicina, alfa- e beta-simpatomiméticos, (dmeprazol, allopurinol, alprostadil, prostaglandinas, amantadina, ambroxol, amlodipina, metotrexato, ácido S-amino salicílico, amitriptilina, amoxicilina, anastrozol, atenolol, azatioprina, balsalazida, beclometasona, betahistina, bezafibrato, bicalutamida, diazepam e derivados de diazepam, budesonida, bufexamac, buprenorfina, metadona, sais de cálcio, sais de potássio, sais de magnésio, candesartan, carbamazepina, captopril, cefalosporinas, cetirizina, ácido chenodeoxicolic, ácido ursodeoxicólico, teofilina e derivados de teofilina, tripsinas, cimetidina, claritromicina, ácido clavulânico, clindamicina, clobutinol, clonidina, cotrimoxazol, codeína, cafeína, vitamina D e derivados de vitamina D, colestiramina, ácido cromoglícico, coumarina e derivados de coumarina, cisteína, citarabina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproterona, citarabina, dapiprazol, desogestrel, desonida, dihidralazina, diltiazem, alcalóides ergot, dimenhidrinato, sulfóxido de dimetila, dimeticona, dipiridarnoi, domperidona e derivados de domperidana, dopamina, doxazosina, doxorubizin, doxilamina, dapiprazol, benzodiazepinas, diclofenac, antibióticos glicosídeos, desipramina, econazol, inibidores ACE, enalapril, efedrina, epinefrina, epoetina e derivados de epoetina, morfinans, bloqueadores de canal de cálcio, irinotecan, modafinil, orlistat, antibióticos peptídeos, fenitoin, riluzóis, risedronato, sildenafil, topiramato, antibióticos macrolídeos, estrogênio e derivados de estrogênio, progestogênios e derivados de progestogênios, testosterona e derivados de testosteronas, andrógeno e derivados de andrógeno, etenzamida, etofenamato, etofibrato, fenofibrato, etofilina, etoposídeo, famciclovir, famoti-

dina, felodipina, fenofibrato, fentanila, fenticonazol, inibidores girase, fluconazol, fludarabina, flunarizina, flúor uracila, fluoxetina, flurbiprofeno, ibuprofeno, flutamida, fluvastatin, folitropin, formoterol, fosfomicin, furosemida, ácido fusídico, galopamil, ganciclovir, gemfibrozil, gentamicina, ginkgo, rosto de St John, glibenclamida, derivados de uréia como antidiabéticos orais, glucagon, glucosamina e derivados de glucosamina, glutationa, glicerol e derivados de glicerol, hormônios de hipotálamo, goserelin, inibidores girase, guanetidina, halofantrina, haloperidol, heparina e derivados de heparina, ácido hialurônico, hidralazina, hidroclorotiazida e derivados de hidroclorotiazida, salicilatos, hidroxizina, idarrubicina, ifosfamida, imipramina, indometacin, indoramin, insulina, interferons, iodo e derivados de iodo, isoconazol, isoprenalina, glucitol e derivados de glucitol, itraconazol, cetoconzol, cetoprofen, cetotifen, lacidipina, lansoprazol, levodopa, levometadona, hormônios de tiróide, ácido lipóico, e derivados de ácido lipóico, lisinopril, lisurida, lofepramina, lomustina, loperamida, loratadina, maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclozina, ácido mefenâmico, mefloquina, meloxicam, mepindolol, meprobamato, meropenem, mesalazina, mesuximida, metamizol, metformin, metotrexato, metilfenidato, metil-prednisolona, metixen, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserin, miconazol, minociclina, minoxidil, misoprostol, mitomicina, mizolastina, moexipril, morfina e derivados de morfina, evening primrose, nalbufina, naloxona, tilidina, naproxen, narcotina, natamicin, neostigmina, nicergolina, nicetamida, nifedipina, ácido niflumic, nimodipina, nimorazol, nimustina, nisoldipina, adrenalina e derivados de adrenalina, norfloxacin, novaminsulfona, noscapina, nistatin, ofloxacin, olanzapina, olsalazina, omeprazol, omoconazol, ondansetron, oxaceprol, oxacilin, oxiconazol, oximetazolina, pantoprazol, paracetamol, paroxetina, penciclovir, penicilinas orais, pentazocin, pentifilina, pentoxifilina, perfenazina, petidina, extratos de plantas, fenazona, feniramina, derivados de ácido barbitúrico, fenilbutazona, fenitoin, pimozide, pindolol, piperazina, piracetam, pirenzepina, piribedil, piroxicam, pramipexol, pravastatin, prazosin, procaína, promazina, propiverina, propanolol, propifenazona, prostaglandinas, protionamida, proxifillina, quetiapina, quinapril, quinapriolato, ramipril, ranitidina, reproterol, re-

serpina, ribavirin, rifampicin, risperidona, ritonavir, ropinirol, roxatidina, roxitromicin, ruscogenin, rutoside e derivados de rutoside, sabadila, salbutamol, salmeterol, escopolamina, selegilina, sertaconazol, sertindol, sertralion, silicatos, simvastatina, sitosterol, sotalol, ácido espaglumico, esparfloxacin, espectinomicin, espiramicin, espirapril, espironolactona, estavudina, estreptomicina, sucralfato, sufentanil, sulbactam, sulfonamidas, sulfasalazina, sulpiride, sultamicilin, sultiam, sumatriptan, suxametonium cloreto, tacrina, tacrolimus, taliolol, tamoxifeno, taurolidina, tazaroten, temazepam, teniposide, tenoxicam, terazosin, terbinafina, terbutalina, terfenadina, terlipressin, tertatolol, tetraciclinas, tetrizolina, teobromina, teofilina, butizina, tiamazol, fenotiazinas, tiotepa, tiagabina, tiaprida, derivados de ácido propiônico, ticlopidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tioxolona, tiropramida, tizanidina, tolazolina, tolbutamida, tolcapona, tolnaftato, tolperisona, topotecan, torasemida, antiestrogênos, tramadol, tramazolina, trandolapril, tranilcipromina, trapidil, trazodona, triamcinolona e derivados de triamcinolona, triamterena, trifluperidol, trifluridina, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, trifosfamida, tromantadina, trometamol, tropalpin, troxerutin, tulobuterol, tiramina, tirotricina, urapidil, ácido ursodeoxicólico, ácido cenodeoxicólico, valaciclovir, ácido valpróico, vancomicina, cloreto de vecuronium, Viagra, venlafaxina, verapamil, vidarabina, vigabatrin, viloxazina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidil, warfarin, nicotinato de xantinol, xipamida, zafirlukast, zalcitabina, zidovudina, zolmitriptan, zolpidem, zoplicona, zotepina e semelhantes.

Exemplos de substâncias ativas particularmente preferidas são agentes para tratamento de colite ulcerativa ou doença de Crohn tais como salicilatos, por exemplo, ácido 5-amino salicílico, ácido 4-amino salicílico, olsalazina, balsalazina, sulfasalazina, corticosteróides tais como budesonide, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, dexametasona, hidrocortisona, triamcinolona, antiasmáticos tais como teofilina e salbutamol, analgésicos como tramadol, morfina, codeína, inibidores de bomba de prótons tais como omeprazol, vírus estáticos tais como amantadina, memantadina, ribavirin, e aciclovir, agentes de diminuição de lipídeos como simvastatina ou pravasta-

tina, bloqueadores H2 como ranitidina ou famotidina, antibióticos como macrolídeos: eritromicina, azitromicina, claritromicin, roxitromicin, tetraciclinas tais como doxiciclina, minociclina, tetraciclina, tais como inibidores girase: ciprofloxacin, ofloxacin, β-lactamos: tais como penicilinas, por exemplo, fenóxi fenil penicilina, cefalosporinas, por exemplo, cefaclor, cefalexina, cefadroxil, cefixima e inibidores, por exemplo, sulbactam, sultamicilin, ácido clavulânico, aminoglicosídeos tais como gentamicina, derivados de nitroimidazol como metamizol, inibidores de ACE como enalapril ou amlodipina, imuno moduladores como azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolismus, diclizimab e infliximab, bloqueadores de canal de cálcio como nifedipina, nimodipina e nircardipina, boqueadores beta como atenolol, betaxolol, metoprolol, oxprenolol, nebvolol e propranolol, peptídeos ou hormônios tais como pancreatina, uma insulina, um hormônio de crescimento humano (hGH), corbaplatina, íntron A, calcitonina, cromalina, um interferon, uma calcitonina, fator de estimulação de colônia de granulócito (G-CSF), uma interleucina, hormônios de paratiróide, glucagon, pró-somatostatina, uma somatostatina, detirelix, cetrorelix, vasopressina, 1-desamino cisteína-8-D-arginina – vasopressina, acetato de leuprolida ou um antígeno que foi isolado de ervas ou outras plantas tais como, por exemplo, centeio, trigo, cevada, aveias, erva bermuda, rabo de cavalo, plátamo ("sycamore"), olmo, carvalho, árvore plana, choupo, cedro, cardo. As substâncias ativas se desejado também podem ser usadas na forma de seus sais ou derivados farmaceuticamente aceitáveis, e no caso de substâncias ativas quirais é possível empregar-se ambos isômeros oticamente ativos e racematos ou misturas de diastereoisômeros. Se desejado, as composições da invenção também podem compreender duas ou mais substâncias ativas farmacêuticas.

Revestimento externo c)

O revestimento externo c) consiste substancialmente em copolímeros de (met)acrilato que consistem em 40 a 95% em peso de unidades polimerizadas com radical livre de C_{1-4} alquil ésteres de ácido acrílico ou metacrílico e 5 a 60% em peso de monômeros (met)acrilato com um grupo aniônico no radical alquila. As quantidades mencionadas normalmente adici-

onam até 100% em peso. Entretanto, é possível em adição, sem isto conduzir a um prejuízo ou alteração nas propriedades essenciais, quantidades pequenas na faixa de 0 a 10, por exemplo, 1 a 5% em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis tais como, por exemplo, metacrilato de metila, metacrilato de butila, acrilato de butila ou metacrilato de hidróxi etila estarem presentes.

C_{1-4} alquil ésteres de ácido acrílico ou metacrílico são em particular metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de butila, acrilato de metila, acrilato de etila, e acrilato de butila.

Um monômero (met)acrilato com um grupo aniônico no radical alquila pode ser, por exemplo, ácido acrílico, mas preferivelmente ácido metacrílico. Os grupos carboxila podem ser parcialmente neutralizados na extensão de 30% molar, preferivelmente na extensão de 5 a 15% molar.

Copolímeros (met)acrilato aniônicos apropriados são aqueles compostos por 40 a 60% em peso de ácido metacrílico e 60 a 40% em peso de metacrilato de metila ou 60 a 40% em peso de acrilato de etila (tipos Eudragit® L ou Eudragit® L 100-55).

Da mesma maneira são apropriados copolímeros (met)acrilato aniônicos compostos por 20 a 40% em peso de ácido metacrílico e 80 a 60% em peso de metacrilato de metila (tipo Eudragit S).

Igualmente apropriados são copolímeros (met)acrilato aniônicos compostos por 20 a 34% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico, 20 a 69% em peso de acrilato de metila, 0 a 40% em peso de acrilato de etila e, onde apropriado, 0 a 10% em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis, com a condição de que a temperatura de transição vítrea do copolímero como especificada em ISO11357-2, subseção 3.3.3, não exceda 60°C (tipo Eudragit com teor médio de ácido metacrílico).

O copolímero é composto em particular por unidades polimerizadas por radical livre de 20 a 34, preferivelmente 25 a 33, particularmente preferivel 28 a 32% em peso de ácido metacrílico ou ácido acrílico, com preferência por ácido metacrílico, 20 a 69, preferivelmente 35 a 65, particularmente preferivelmente 35 a 55% em peso de acrilato de metila e, onde

apropriado, 0 a 40, preferivelmente 5 a 35, particularmente preferivel 15 a 35% em peso de acrilato de etila, com a condição de que a temperatura de transição vítrea do copolímero (sem plastificante adicionado) como especificada em ISO 11357-2, subseção 3.3.3, não é maior que 60, preferivelmente 40 a 60, particularmente preferivelmente 45 a 55°C.

Também particularmente apropriados, por exemplo, são copolímeros de (met)acrilato consistindo em 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico (Eudragit® tipo FS).

A forma de dosagem da invenção com os ditos revestimentos externos, em particular com o tipo consistindo em 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico (Eudragit® tipo FS) é particularmente apropriada para formas de dosagem que liberam a substância ativa no ileum ou cólon distal.

A forma de dosagem da invenção com os ditos revestimentos externos, em particular com o tipo consistindo em 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico (Eudragit tipo FS) é particularmente apropriada para formas de dosagem que compreendem as seguintes classes de substância ativa e substâncias ativas e podem ser empregadas para a terapia de doença de Crohn ou de colite ulcerativa. As classes de substância ativa que devem ser mencionadas são aquelas de amino salicilatos, de sulfonamidas ou de glucocorticóides. Substâncias ativas particularmente preferidas são ácido 5-amino salicílico, olsalazina, sulfalazina, prednisona, prednisolona ou budesoneto.

A forma de dosagem é particularmente apropriada para substâncias ativas imunomoduladoras das classes de proteína, peptídeo, substâncias oligonucleotídeos com um sítio presumido de ação sobre a mucosa intestinal e especificamente sobre "Payer's patches" na mucosa de cólon.

A forma de dosagem da invenção com os ditos revestimentos externos, em particular com o tipo consistindo em 10 a 30% em peso de

metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico (Eudragit tipo FS) é particularmente apropriada para formas de dosagem que compreendem as seguintes classes de substância ativa e substâncias ativas. As classes de substâncias ativas que podem ser mencionadas são enzimas, hormônios peptídeos, proteínas imunomoduladoras, antígenos, anticorpos, ou oligonucleotídeos.

Substâncias ativas particularmente preferidas são pancreatina, insulina, hormônio de crescimento humano (hGH), corbaplatin, intron A, calcitonina, cromalina, interferons, calcitonina, fator de estimulação de colônia de granulócito (G-CSF), interleucina, hormônios de paratiróide, glucagon, pró-somatostatina, somatostatina, detirelix, cetrorelix, vasopressina, 1-desaminocisteína-8-D-arginina – vasopressina, acetato de leuprolida ou um antígeno que foi isolado de ervas ou outras plantas tais como, por exemplo, centeio, trigo, cevada, aveias, erva bermuda, rabo de cavalo, plátamo ("sycamore"), olmo, carvalho árvore plana, choupo, cedro, rabo de cavalo, cardo.

O copolímero de (met)acrilato do revestimento externo c) preferivelmente consiste substancialmente nos monômeros ácido metacrílico, ácido acrílico, metacrilato de metila, acrilato de metila e/ou acrilato de etila nas quantidades proporcionais indicadas acima. As quantidades mencionadas normalmente adicionam até 100% em peso. Entretanto, é possível em adição, sem isto conduzir a um prejuízo ou alteração nas propriedades essenciais, pequenas quantidades na faixa de 0 a 10, por exemplo, 1 a 5,% em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis tais como, por exemplo, metacrilato de butila, acrilato de butila, ou metacrilato de hidroxietila estarem presentes.

Os ditos copolímeros podem ser obtidos em uma maneira conhecida per se através de polimerização de volume de radical livre, solução, pérola ou emulsão. Antes de processamento, eles devem ser levados através de apropriados processos de trituração, secagem ou espargimento na faixa de tamanho de partícula da invenção.

Isto pode ocorrer através de simples trituração de péletes extru-

dadas e resfriadas ou cortadas quentes.

O copolímero (met)acrilato para o revestimento externo c) pode estar na forma de e processado como solução orgânica ou como dispersão.

O copolímero (met)acrilato para o revestimento interno b) é preferivelmente empregado na forma de uma dispersão com um teor de sólidos de 10-70% em peso.

O copolímero de (met)acrilato c) está preferivelmente na forma de uma dispersão, por exemplo, com um teor de água de 60 a 80% em peso. Os grupos carboxila podem estar parcialmente neutralizados na extensão de 30% em mol, preferivelmente na extensão de 5 a 15% em mol, por uma base, por exemplo, NaOH.

A camada interna b) é preferivelmente produzida por espargimento aquoso de uma dispersão de copolímero de (met)acrilato contendo substância ativa sobre núcleos, por exemplo, péletes de sacarose, com ligação da substância ativa após evaporação ou sublimação da água. A temperatura de produto durante a aplicação de espargimento neste sentido pode ser de, por exemplo, 20 a 40, preferivelmente 25 a 35°C. Usualmente é desnecessário adicionar um agente de liberação, por exemplo, talco, e um plastificante, por exemplo, citrato de trietila, à dispersão de copolímero de (met)acrilato contendo substância ativa. Processamento da substância ativa preferivelmente pode ocorrer através de agitação em água com mistura vigorosa inicial, por exemplo, através de mistura por 5 a 15 minutos, por exemplo, com um misturador de alta velocidade (homogeneizador). A suspensão obtida desta maneira então pode ser adicionada à dispersão de copolímero de (met)acrilato. A mistura deve comumente, e preferivelmente também durante o processo de espargimento, ser continuamente agitada. A espessura de camada do revestimento interno preferivelmente pode ser 10-300 μm.

Vários excipientes

Agentes de liberação

Agentes de liberação têm as seguintes propriedades: eles têm grandes áreas de superfície específicas, são quimicamente inertes, são de escoamento livre e compreendem partículas finas. Devido estas proprieda-

des, eles podem ser vantajosamente dispersos homogeneamente em fusões e reduzirem a pegajosice de polímeros que compreendem comonômeros altamente polares como grupos funcionais.

Exemplos de secantes são:

Alumina, óxido de magnésio, caolin, talco, sílica (Aerosils), sulfato de bário, negro-de-fumo e celulose.

Ainda exemplos de agentes de liberação são: ésteres de ácidos graxos ou amidas graxas, ácidos carboxílicos de cadeia longa, alifáticos, álcoois graxos, e seus ésteres, ceras montan ou ceras parafina e sabões de metais; particular menção deve ser feita de monoestearato de glicerol (GMS), álcool estearílico, éster de ácido glicerol behênico, álcool cetílico, ácido palmítico, cera de carnaúba, cera de abelha, etc.

A camada interna b) usualmente compreende não mais que 1% em peso, preferivelmente nenhum agente de liberação. Se é usado um agente de liberação, é preferido monoestearato de glicerol.

Plastificantes:

Substâncias apropriadas como plastificantes comumente têm um peso molecular entre 100 e 20 000 e contêm um ou mais grupos hidrofílicos na molécula, por exemplo, grupos hidroxila, éster ou amino. Citratos, ftalatos, sebacatos, óleo de mamona são apropriados. Exemplos de plastificantes apropriados são citratos de alquila, propileno glicol, glicerol ésteres, ftalatos de alquila, sebacatos de alquila, ésteres de sacarose, ésteres de sorbitano, sebacato de dietila, sebacato de dibutila, e polietileno glicóis 4000 a 20 000. Plastificantes preferidos são citrato de tributila, citrato de trietila (TEC), citrato de acetil trietila, sebacato de dibutila e sebacato de dietila. As quantidades usadas na camada exterior c) podem estar entre 0 e 35, preferivelmente 2 a 10,% em peso baseado no copolímero de (met)acrilato. A camada interna b) usualmente compreende não mais que 20% em peso, preferivelmente não mais que 12% em peso e particularmente preferivelmente nenhum plastificante.

Ainda excipientes usuais em farmácia:

Menção deve ser feita aqui, por exemplo, estabilizantes, coran-

tes, antioxidantes, agentes umectantes, pigmentos, agentes de brilho, etc. Eles são usados em particular como auxiliares de processamento e são pretendidos para assegurarem um processo de produção confiável e reproduzível e boa estabilidade de estocagem de longo termo. Ainda excipientes usuais em farmácia podem estar presentes em quantidades de 0,001% em peso a 30% em peso, preferivelmente 0,1 a 10% em peso, baseado no copolímero.

Perfis de liberação em meio hipotônico e isotônico

A forma de dosagem multicamadas da invenção tem a propriedade em particular de que os valores para a porcentagem de liberação de substância ativa em um meio de liberação hipotônico e um isotônico baseado em tampão fosfato de pH 6,8 não diferem um do outro em qualquer momento no período de 1 a 5 horas por mais que 10%, preferivelmente por mais que 5%. É possível usar como meio hipotônico tampão fosfato de pH 6,8 com uma concentração osmótica de 80 Osmol. O meio isotônico que pode ser usado é tampão fosfato pH 6,8 para o qual uma concentração osmótica de 300 Osmol é ajustada pela adição de NaCl.

A forma de dosagem multicamadas ainda pode ser caracterizada em que no teste de liberação USP de duas horas em pH 1,2 e uma subseqüente mudança no tampão para pH 7,0 a liberação da substância ativa presente é menos que 5% no período de até 2,0 horas após o início do teste e 30 a 100% no tempo de oito horas após o início do teste.

Exemplos

Exemplo 1-3:Descrição de experimentos sobre embutir com espargimento de budesonida em Eudragit® NE 30 D (copolímero de 65% em peso de acrilato de etila e 35% em peso de metacrilato de metila)

Foi investigado se um retardo de liberação que satisfaz requisitos terapêuticos pode ser obtido através de embutir por espargimento. As formulações foram para este propósito variadas na razão de substância ativa – polímero e as quantidades de polímero aplicadas. Especificamente, as seguintes razões de polímero para budesonida foram produzidas: 2,5:1 e 1,6:1.

Todas estas formulações foram providas com uma aplicação de

polímero de 3% (m/m). No Exemplo 1 (Eudragit® NE 30 D: budesonide 2,5:1) e Exemplo 2 (Eudragit® NE 30 D: budesonide 1,6:1), uma amostra foi em cada caso tomada com uma plicação de polímero de 1% e 2%. Todas as bateladas foram misturadas com 0,5% Aerosil 200 após produção de modo a evitar adesão dos péletes durante estocagem. É presumido que a substância ativa budesonide atua como agente de liberação. O efeito de liberação de budesonide foi examinado através de dispensamento completo com o uso de talco como agente de liberação no Exemplo 3 (Eudragit® NE 30 D: budesonide 1,6:1).

Condições de processo/fórmulas:

Fixação de budesonide através de embutimento de espargimento com Eudragit® NE 30D:

(Investigação dos efeitos da razão de polímero : budesonide no embutimento de polímero – substância ativa. Pesos em gramas.

Exemplo	1	2	3
Eudragit NE 30D	40	40	13,3
Budesonide	4,8	7,5	2,4
Talco	6	6	-
Água	166,2	159	55,4
Total	217	212,5	71,1
Razão polímero : budesonide	2,5:1	1,6:1	1,6:1
Amostra tomada em% de aplicação de polímero	1,2	1,2	-
Matéria seca de revestimento (CDM)[g]	12	12	4
Plastificante baseado em CDM	-	-	-
Agente de liberação baseado em CDM	50%	50%	-
Teor de sólidos de dispersão (m/m)	10,5%	12,0%	9,0%
CDM baseado em massa de núcleo	3%	3%	1%
Aparelhagem de revestimento	Strea 1	Strea 1	Strea 1
Diâmetro de bocal [mm]	0,8	0,8	0,8
Pressão de espargimento [bar]	0,5	0,5	0,5
Tamanho de batelada [g]	400	400	400
Quantidade aplicada [g]	217	212,5	71,1
Tempo de preaquecimento [minutos]	5	5	5
Tempo de espargimento [minutos]	99	122	50
Temperatura de ar de entrada [°C]	27	27	27
Temperatura de ar de saída [°C]	23	23	23
Taxa de espargimento [g/minuto]	2,19	1,74	1,42
Tempo após secagem [minutos]	5	5	5

Exemplo 4 (Revestimento para controle de liberação no cólon)

Condições de processo/fórmulas:

Experimentos de revestimento com Eudragit® FS 30D (copolímero de 65% em peso de acrilato de metila, 25% em pso de metacrilato de metila e 10% em peso de ácido metacrílico) sobre péletes de budesonide de liberação lenta com embutimento de substância ativa NE. (Pesos em gramas).

Exemplo	4
Batelada inicial	Experimento 1
Eudragit FS 30D	233,3
GMS	3,5
TEC	3,5
Tween 80	1,4
Água	191,0
Total	435,56
Amostra em% CDM	10; 15
Matéria seca de revestimento (CDM)[g]	70
Plastificante baseado em CDM [%]	5,0
Agente de liberação baseado em CDM	5,0%
Teor de sólidos de dispersão (m/m)[%]	18,0
CDM baseado em massa de núcleo	20%
Aparelhagem de revestimento	Strea 1
Diâmetro de bocal [mm]	0,8
Pressão de espargimento [bar]	0,5
Tamanho de batelada [g]	350
Quantidade aplicada [g]	435,6
Tempo de preaquecimento [minutos]	5
Tempo de espargimento [minutos]	150
Temperatura de ar de entrada [°C]	41
Temperatura de ar de saída [°C]	30
Taxa de espargimento [g/minuto]	3,0
Tempo após secagem [minutos]	5

Exemplo 5: (Revestimento para controle de liberação no intestino)

Condições de processo/fórmula:

Revestimento gastrorresistente com Eudrragit L 30 D-55 (copolímero de 50% em peso de acrilato de etila e 50% em peso de ácido metacrílico) sobre péletes de budesonide de liberação lenta. Pesos em gramas.

Exemplo	5
Batelada inicial	Experimento 3
Eudragit® L 30D-55	233
Talco	35
TEC	7
Água	285
Total	560
Amostra em% CDM	10%, 15%
Matéria seca de revestimento (CDM)[g]	70
Plastificante baseado em CDM	10%
Agente de liberação baseado em CDM	50%
Teor de sólidos de dispersão (m/m)	20,0%
CDM baseada em massa de núcleo	20%
Aparelhagem de revestimento	Strea 1
Diâmetro de bocal [mm]	0,8
Pressão de espargimento [bar]	0,5
Tamanho de batelada [g]	350
Quantidade aplicada [g]	560
Tempo de preaquecimento [minutos]	5
Tempo de espargimento [minutos]	248
Temperatura de ar de entrada [°C]	44
Temperatura de ar de saída [°C]	31
Taxa de espargimento [g/minutos]	2,56
Tempo após secagem [minutos]	5

Resultado da investigação

A Figura 1 mostra os perfis de liberação comparativos de Exemplo 1 (Eudragit® NE 30 D: budesonide 2,5:1) e Exemplo 2 (Eudragit® NE 30 D: budesonide 1,6:1) em tampão fosfato pH 6,8. A taxa de liberação diminui com quantidade crescente de polímero aplicada, significando o mesmo como

crescente espessura de filme. A liberação para aplicações de polímero 1% procede quantitativamente dentro de 3-4 horas. Uma maior aplicação CDM é possível observar-se uma redução na taxa de liberação. Após uma taxa de liberação acelerada no início de liberação, os perfis mudam em cinéticas de liberação linear com uma menor taxa de liberação. Os Exemplos 1 e 2 com respectivamente 2% e 3% (m/m) de aplicação de polímero liberaram entre 87,2% e 92,5% da dose após 16 horas.

Com uma quantidade muito pequena aplicada (1% m/m de matéria seca de revestimento (CDM) nenhum filme homogeneamente fechado é para ser esperado. A substância ativa está ao contrário presente fixada ao polímero, em uma rede muito "frouxa" sobre a superfície das não-parelhas. A substância ativa apresentada sobre a superfície da matriz está em direto contato com o meio de dissolução. Budesonide em suspenso na matriz tem por outro lado que primeiro difundir após dissolução através de estrutura de polímero de modo a atingir, seguindo o gradiente de concentração, o meio de liberação circundante. Uma vez que a razão da superfície para a matriz polímero é maior com uma menor aplicação de polímero, é possível explicar pelo que a aumentada liberação inicial. Uma maior proporção da dose de substância ativa está presente sobre a superfície da matriz e é relativamente rapidamente liberada. A diminuição de liberação com 3% comparado com 2% pode ser explicada através de um significante aumento na massa da matriz de polímero, e como uma conseqüência também a espessura da matriz, quando a aplicação de polímero é aumentada, enquanto a superfície é escassamente afetada. O caminho de difusão médio torna-se mais longo e a liberação conseqüentemente torna-se mais lenta.

Figura 1

Perfis de liberação de duas bateladas diferindo em razão de polímero: substância ativa (2,5:1, Experimento 1) e (1,6:1, Experimento 2) com diferentes quantidades de polímero aplicadas em tampão fosfato pH 6,8. O quociente da respectiva razão de polímero : substância ativa é colocado em colchetes redondos na chave.

Robustez do comportamento de liberação

Revestimentos de polímero 3% de Exemplo 1 (Eudragit NE 30 D : budesonide 2,5:1) foram investigados para sua robustez em relação à concentração osmótica do meio de liberação. Tampão fosfato pH 6,8 com uma concentração osmótica de 80 mOsmol foi usado como meio de dissolução. Uma concentração aproximadamente isotônica de 300 mOsmol foi ajustada através de adição de NaCl ao tampão. Esta faixa de osmolalidade cobre as condições pré-prandiais no trato GI próximo com e sem tomada simultânea dos péletes com até 250 ml de água. Foi observado que a osmolaridade não teve efeito sobre liberação a partir dos péletes. Liberação procede em uma maneira muito robusta (Figura 2).

Figura 2:

Perfis de liberação de Exemplo 1 com 3% (m/m) de polímero aplicados em tampão fosfato e uma osmolaridade isotônica e hipotônica.

Exemplo 4: Modificação do início de liberação por um revestimento de filme com Eudragit® FS 30 D

A batelada de revestimento corresponde a Exemplo 1 (embutimento com espargimento de budesonide em Eudragit NE 30 D, razão de polímero : substância ativa 2,5:1, 3% m/m CDM) foi revestido com Eudragit FS 30 D para modificar o início de liberação. A resultante batelada (2-24) foi investigada em mais detalhes para seu comportamento de liberação in vitro. O objetivo foi diminuir liberação de budesonide, a intenção sendo que liberação começa somente no intestino delgado terminal.

As investigações de liberação realizadas em tampões farmacopéia com pH 1,2, 6,8, 7,2 e 7,5 mostram uma supressão de liberação em pH 1,2 e 6,8 para Experimento 4 com 20% (m/m) CDM de Eudragit® FS 30 D. Ou seja em valores de pH pretendidos estimularem o estômago e o intestino delgado proximal. Liberação começa, uma curta fase t_{lag} de entre 15 a 30 minutos, em tampão de pH 7,2. Liberação então segue um curso quase linear, lento. O polímero exterior ainda não dissolve neste pH, mas o intumescimento é muito pronunciado. Liberação neste caso é controlada por difusão através de polímero intumescido. Em pH 7,5, liberação começa imediata-

mente sem um tempo de retardo sendo observável. O polímero exterior Eudragit® FS 30 D dissolve rapidamente, e liberação é controlada unicamente pelo embutimento de substância ativa em Eudragit® NE 30 D (Figura 3).

Figura 3

Perfis de liberação de Esperimento 4 (revestimento 20% (m/m) Eudragit® FS 30 D sobre embutimento de espargimento de budenosida em Eudragit® NE 30 D (proporção de polímero : substância ativa 2,5:1)) em tampões farmacopéia com diferentes valores de pH.

Exemplo 5: Revestimento gastro-resistente com Eudragit® L 30 D-55

Experimento 5 foi selecionado como protótipo para a terapia de doença de Crohn e caracterizado em detalhes por investigações de liberação in vitro. A batelada é composta por embutimento de espargimento de budesonide em Eudragit® NE 30 D com 1% (m/m) CDM aplicado e um polímero de revestimento gastrorresistente, por exemplo, Eudragit® L 30 D-55 com 10% ou 20% CDM aplicados. Uma vez que o revestimento de polímero gastrorresistente está em contato direto com a matriz de embutimento, foi de interesse examinar uma possível influência do revestimento sobre a liberação a partir do embutimento. O teste para resistência a suco gástrico foi realizado de acordo com a monografia USP 24 "Delayed-release (Enteric-coated) Articles – General Drug Release Standard", Method A. Não houve liberação mensurável em fluido gástrico simulado por 2 horas tanto com 10% ou 20% (m/m) de polímero aplicados. Após tamponamento para pH 6,8, liberação iniciou-se sem retardo. Foi observado que o perfil de liberação é escassamente influenciado pela maior aplicação de polímero 20% comparada com a aplicação 10% CDM.

Figura 4.

Perfil de liberação de Exemplo 5 com polímero 10% e 20% (m/m) Eudragit® L 30 D-55 aplicado. Liberação para 2 horas em HCL 0,1N e então mudança para tampão de pH 6,8.

Figura 5:

Perfis de liberação de Experimento 5 em meio de dissolução (tampão fosfato, pH 6,8) diferindo em osmolaridade. Embutimento em Eu-

dragit® NE 30 D (Experimento 3) e revestimento com Eudragit® L 30 D (copolímero de 50% em peso de metacrilato de metila e 50% em peso de ácido metacrílico).

A investigação de liberação, os resultados da qual são graficamente mostrados na Figura 5, mostra que a liberação a partir do pélete comporta-se muito robustamente com relação a mudanças no meio de liberação. Um efeito osmótico sobre o perfil de liberação na faixa de 80 a 300 mOsmol é praticamente indetectável nos experimentos.

Exemplo 6 (em desacordo com a invenção, comparação com Exemplo 1)

Formulação comparação com Exemplo 1.) com Eudragit RL 30D como revestimento de liberação lenta e Eudragit® L 30 D-55 como revestimento de filme gastrorresistente (GR). Pesos em gramas.

Exemplo 6	Lenta	GR
Eudragit RL 30D	200	-
Eudragit L 30D-55	--	167
Talco	30	25
TEC	12	5
Água	268	203
Total	510	400
Matéria seca de revestimento (CDM)[g]	60	50
Plastificante baseado em CDM	20%	10%
Agente de liberação baseado em CDM	50%	50%
Teor de sólidos de dispersão (m/m)	20,4%	20%
CDM baseada em massa de núcleo	12%	20%
Aparelhagem de revestimento	Strea 1	Strea 1
Diâmetro de bocal [mm]	0,8	0,8
Pressão de espargimento [bar]	0,5	0,5
Tamanho de batelada [g]	500	250
Quantidade aplicada [g]	510	400
Tempo de preaquecimento [minutos]	5	5
Tempo de espargimento [minutos]	213	167
Temperatura de ar de entrada [°C]	34	40
Temperatura de ar de saída [°C]	25	30
Taxa de espargimento [g/minuto]	2,4	2,4
Tempo após secagem [minutos]	5	10

PI0315740

Figura 6:

Perfis de liberação péletes de ácido aminossalicílico de Exemplo 6 com um revestimento de liberação lenta de Eudragit RL 30 D e um revestimento gastrorresistente de Eudragit L 30 D-55 em tampão fosfato diferindo em osmolaridade.

Todos os testes de liberação foram realizados por processo USP 2 (espátula) com uma velocidade de 100 rpm.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem multicamadas composta por:

(a) um núcleo neutro,

(b) um revestimento interno de um copolímero de metacrilato

(c) um revestimento externo de um copolímero que é composto por 40 a 95% em peso de C_{1-4} alquil ésteres polimerizados por radical livre de ácido acrílico ou metacrílico e 5 a 60% em peso de monômeros (met)acrilato tendo um grupo aniônico no radical alquila,

a referida forma de dosagem sendo caracterizada pelo fato de que o revestimento interno consiste em um copolímero de metacrilato, que é composto por pelo menos 90% em peso de monômeros (met)acrilato apresentando radicais neutros, apresenta uma temperatura de formação de filme mínima não excedendo 30^{o}C, e compreende a substância ativa farmacêutica na forma ligada.

2. Forma de dosagem multicamadas, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o copolímero de metacrilato do revestimento interno é polimerizado de 25-35% em peso de metacrilato de metila, 75 a 65% em peso de acrilato de etila e, onde apropriado, até 10% em peso de outros monômeros vinilicamente polimerizáveis, em particular monômeros (met)acrilato com radicais polares ou iônicos, sendo que as quantidades proporcionais adicionam até 100% em peso.

3. Forma de dosagem multicamadas, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a razão de substância ativa/polímero da camada interna é de 20:1 a 1:20.

4. Forma de dosagem multicamadas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o revestimento exterior consiste em um copolímero de (met)acrilato de 40 a 60% em peso de ácido metacrílico e 60 a 40% em peso de metacrilato de metila ou 60 a 40% em peso de acrilato de etila.

5. Forma de dosagem multicamadas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o revestimento exterior consiste em um copolímero de (met)acrilato de 20 a 40% em peso

de ácido metacrílico e 80 a 60% em peso de metacrilato de metila.

6. Forma de dosagem multicamadas, de acordo com qualquer uma reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o revestimento externo consiste em um copolímero de (met)acrilato de 20 a 34% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico, 20 a 69% em peso de acrilato de metila, 0 a 40% em peso de acrilato de etila e, onde apropriado, 0 a 10% em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis, com a condição de que a temperatura de transição vítrea do copolímero, não excede 60°C.

7. Forma de dosagem multicamadas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o revestimento exterior consiste em um copolímero de (met)acrilato consistindo em 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico.

8. Forma de dosagem multicamadas, de acordo com qualquer uma de reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que compreende uma substância ativa a partir das classes de substâncias ativas de aminossalicilatos, de sulfonamidas ou de glucocorticóides.

9. Forma de dosagem multicamadas, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que compreende a substância ativa ácido 5-aminossalicílico, olsalazina, sulfalazina, prednisona, prednisolona ou budesonide.

10. Forma de dosagem multicamadas, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que compreende uma substância ativa das classes de substâncias ativas de enzimas, hormônios peptídeos, proteínas imunomoduladoras, antígenos, anticorpos ou de oligonucleotídeos.

11. Forma de dosagem multicamadas, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que compreende a substância ativa pancreatina, insulina, hormônio de crescimento humano (hGH), corbaplatin, intron A, calcitonina, cromalina, interferons, calcitonina, fator de estimulação de colônia de granulócito (G-CSF), interleucina, hormônios de paratiróide, glucagon, pró-somatostatina, somatostatina, detirelix, cetrorelix, vasopressi-

na, 1-deaminocisteína-8-D-arginina vasopressina, acetato de leuprolida ou um antígeno que foi isolado de ervas ou outras plantas tais como, por exemplo, centeio, trigo, cevada, aveia, erva bermuda, rabo de cavalo, sicômoro, olmo, carvalho, árvore plana, choupo, cedro, cardos.

PI0315744

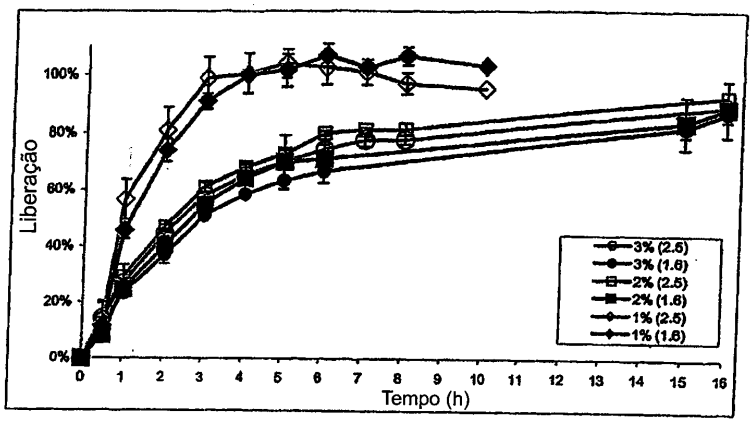


Fig. 1

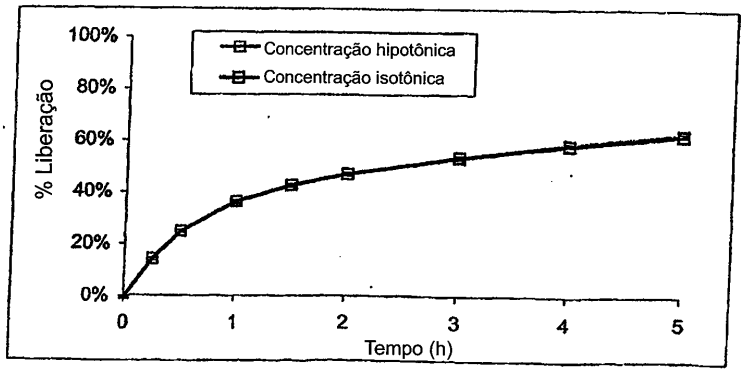


Fig. 2

PI0315740

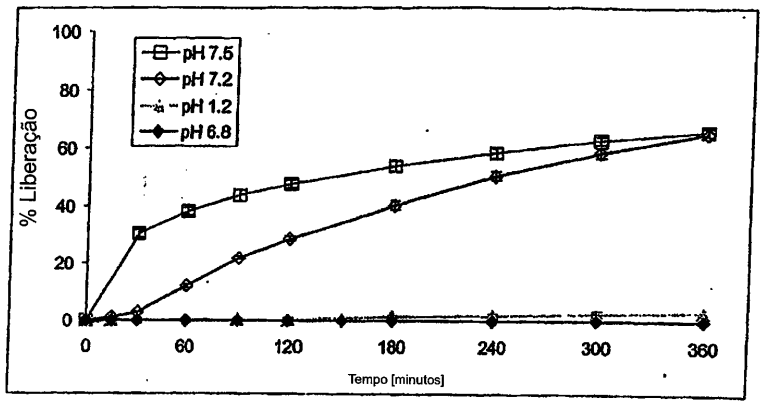


Fig. 3

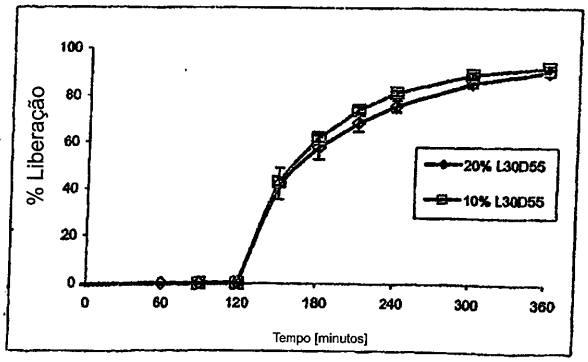


Fig. 4

PI0315740

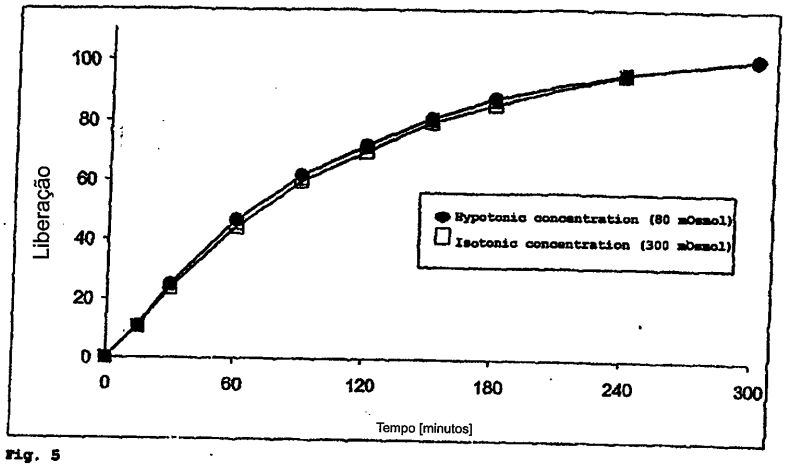


Fig. 5

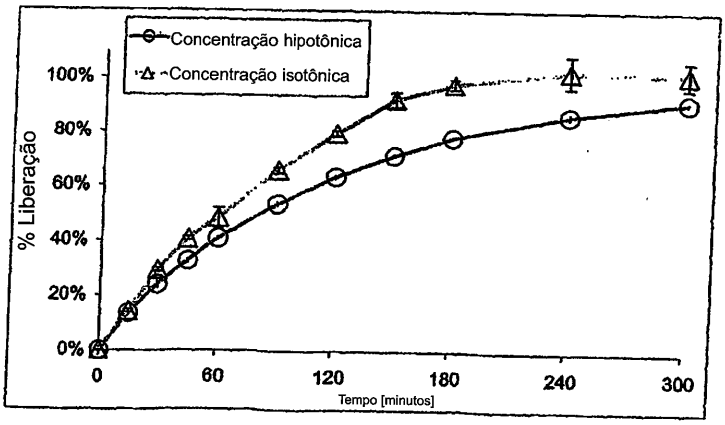


Fig. 6