



(11) *Número de Publicação:* PT 828480 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/16 A A61K009/50 B

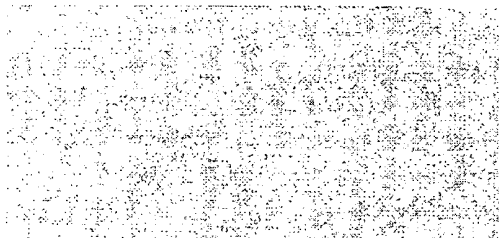
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.05.24	(73) <i>Titular(es):</i> MEPHA AG DORNACHERSTRASSE 114 CH-4147 AESCH CH
(30) <i>Prioridade:</i> 1995.05.24 CH 154295	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.03.18	(72) <i>Inventor(es):</i> MAX WERNER SCHEIWE THOMAS VILLIGER DE CH
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.08.29	(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, N° 14 - 3° 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* NOVA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA EM MICROPASTILHAS

(57) *Resumo:*

NOVA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA EM MICROPASTILHAS



Alberto C. Silva

- 1 -

DESCRIÇÃO

"NOVA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA EM MICROPASTILHAS"

A invenção relaciona-se com uma nova formulação farmacêutica estável em micropastilhas contendo omeprazole e com um processo para preparação desta formulação.

Os efeitos farmacêuticos do omeprazole sobre o organismo dos seres vivos encontram-se largamente investigados e são conhecidos. No entanto, até agora tem sido difícil manter durante um período prolongado a estabilidade de formulações farmacêuticas que contêm omeprazole. Uma vez que a estabilidade do omeprazole é condicionada por solventes orgânicos e pela humidade e a sua transformação é promovida por reagentes com reacção ácida ou impedida por reagentes com reacção alcalina, uma formulação de omeprazole para administração oral deve ser protegida da acção do suco gástrico com um revestimento resistente ao suco gástrico, para que possa actuar a nível do intestino delgado.

No entanto, em geral, os revestimentos resistentes ao suco gástrico contêm componentes com reacção ácida, pelo que em contacto com o omeprazole este decompõe-se continuamente e assim com o decorrer do tempo alterar-se-ia não só o seu aspecto como também perderia a sua actividade.

Para minorar estes inconvenientes tentou-se por exemplo aplicar dois revestimentos a formulações farmacêuticas com omeprazole, para que o

Alberto Culeis

- 2 -

revestimento interno formasse uma barreira de protecção do revestimento externo degradável, protegendo o omeprazole do suco gástrico e da humidade infiltrada.

Verificou-se contudo que a estabilidade dessas formulações farmacêuticas não é suficiente para cumprimento dos critérios desejados, e que o revestimento duplo da formulação aumentaria consideravelmente o custo do processo de preparação.

O objecto da presente invenção é portanto disponibilizar uma formulação farmacêutica estável com um núcleo contendo omeprazole como princípio activo e um único revestimento, evitando assim os inconvenientes anteriormente referidos.

No EP-A-526 862 estão descritas formas de realização para compostos farmacêuticamente activos, que apresentam um tempo de permanência no estômago consideravelmente prolongado. Isto é conseguido combinando o composto farmacêuticamente activo com um composto inorgânico com uma densidade relativa elevada e um composto bio-adesivo. A forma de realização deverá apresentar uma densidade relativa de pelo menos $1,5 \text{ g/cm}^3$ e preferencialmente $2,0$ até 3 g/cm^3 .

Verificou-se agora que o óxido de titânio actua eficazmente protegendo o omeprazole contra o suco gástrico. De acordo com a invenção é suficiente misturar óxido de titânio com omeprazole. Não é necessário neste caso um outro componente, como por exemplo um composto bio-adesivo. Verificou-se que a adição de TiO_2 ao núcleo e opcionalmente ao revestimento resistente ao suco gástrico melhora consideravelmente a estabilidade à armazenagem da formulação de omeprazole de acordo com a invenção em comparação com

Alberto C. Silva

- 3 -

formulações do estado da técnica, podendo assim ser evitada a aplicação de uma camada intermédia separada servindo como barreira.

Assim o objecto anteriormente referido é resolvido proporcionando uma formulação farmacêutica de micropastilhas com um núcleo contendo omeprazole na forma da sua base livre como princípio activo e com um revestimento resistente ao suco gástrico, em que o núcleo e opcionalmente o revestimento contêm TiO_2 e outros adjuvantes.

Os adjuvantes para a formulação das micropastilhas de acordo com a invenção são por exemplo aglutinantes, retardadores de sedimentação e rectificadores de pH.

O princípio activo omeprazole é utilizado na forma de base livre. É apresentado como núcleos iniciadores na forma de cristais grosseiros de omeprazole, preferencialmente numa gama de tamanho de grânulo de 0,2-0,5 mm ou 0,4-1 mm, ou de omeprazole cristalino fino (por exemplo <50 micrometros ou <10 micrometros) ou cristalino grosseiro (por exemplo <250 micrometros). O omeprazole é aplicado, em suspensão com adjuvantes, sobre os núcleos iniciadores, por exemplo de açúcar (sacarose) que opcionalmente contêm componentes tais como carboximetilamido de sódio, polivinilpirrolidona, gelatina ou outros compostos conhecidos pelos especialistas na matéria.

A suspensão ou solução que é aplicada sobre os núcleos iniciadores contém omeprazole em água ou numa mistura de água e um ou mais solventes orgânicos correntes ou num solvente orgânico e adjuvantes, particularmente pelo menos um aglutinante, pelo menos um retardador de sedimentação, rectificadores

Adiant C. L.

- 4 -

de pH e opcionalmente pelo menos um corante e/ou pigmentos corados e/ou um verniz, um lubrificante/anti-adesivo e estabilizador de suspensão/espessante e TiO_2 como estabilizadores para melhoramento da capacidade de armazenagem.

Os aglutinantes são por exemplo carboximetilamido de sódio, polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, xantana, produtos de carragenano, acetato de polivinilo, carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose, cola branca de amido ou ceras liquefeitas sós ou em combinação.

Os retardadores de sedimentação são por exemplo dióxido de silício altamente disperso, colas brancas de amido, mucilagens, como por exemplo tragacanta, gomas, como por exemplo goma arábica, xantana, alginatos ou produtos de carragenanos sós ou em combinação.

Os rectificadores de pH são por exemplo hidróxido de sódio, ácido clorídrico, metilglucamina ou substâncias tampão, como por exemplo dihidrogenofosfato de sódio ou hidrogenofosfato dissódico.

Como corantes ou pigmentos corados ou vernizes pode utilizar-se por exemplo óxidos de ferro, eritrosina, amarelo alaranjado S, tartrazina ou indigotina.

Como lubrificantes/anti-adesivos utiliza-se particularmente o talco e como estabilizador de suspensão/espessante o óxido de silício altamente disperso.

O núcleo de uma formulação farmacêutica de acordo com a

invenção contém omeprazole num teor de 20-70% em peso, preferencialmente 30-50% em peso, e adjuvantes e TiO_2 num teor de 80-30% em peso, preferencialmente 70-50% em peso, referido ao núcleo da micropastilha e excluído o peso dos núcleos iniciadores.

O TiO_2 está presente num teor de cerca de 5-40% em peso, preferencialmente 10-30% em peso, referido ao omeprazole.

A suspensão I contendo omeprazole e TiO_2 pode ser aplicada conjuntamente com a suspensão II contendo opcionalmente TiO_2 por um processo de pulverização de gradiente sobre os núcleos iniciadores. Se se iniciar este processo por aplicação da suspensão I sobre os núcleos iniciadores, reduzindo-se o teor elevado da suspensão I continuamente ou descontinuamente por exemplo por diluição da suspensão I com a suspensão II, a suspensão ou solução no final deste passo do processo praticamente já não contém omeprazole.

Após a aplicação da suspensão I e II as micropastilhas são secas na instalação para revestimento ou fora desta. A secagem pode ser realizada por acção de gás, contacto directo com calor, microondas ou radiação infravermelha com ou sem vácuo.

Após a secagem das micropastilhas aplica-se um verniz resistente ao suco gástrico para evitar a decomposição das micropastilhas no suco gástrico. O verniz é aplicado por exemplo na forma de uma suspensão em água ou uma mistura de água e um solvente orgânico. Contém agentes filmogéneos e opcionalmente aglutinantes, retardadores de sedimentação, rectificadores de pH e opcionalmente amaciadores e/ou corantes, pigmentos corados ou acabamentos brilhantes.

Alberto C. C.

- 6 -

Alternativamente o processo pode também ser realizado de forma que a suspensão I contendo o omeprazole e o TiO_2 seja aplicada sobre os núcleos iniciadores e seca, e só posteriormente é que a suspensão II é aplicada sobre as micropastilhas preferencialmente por um processo de pulverização de gradiente em combinação com o verniz resistente ao suco gástrico.

Se o verniz resistente ao suco gástrico for aplicado em combinação com TiO_2 , o teor de TiO_2 situa-se numa gama de cerca de 5-30% em peso, preferencialmente cerca de 10-20% em peso, referido ao omeprazole.

No caso de o TiO_2 também ser utilizado no revestimento, o teor total de TiO_2 no núcleo e no revestimento é de cerca de 10-40% em peso, preferencialmente cerca de 25-35% em peso, referido ao omeprazole.

Os agentes filmogéneos são por exemplo etilcelulose, acetato ftalato de celulose, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo).

Os aglutinantes adequados são por exemplo carboximetilamido de sódio, polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, xantana, produtos de carragenano, acetato de polivinilo, carboximetilcelulose sódica, etilcelulose, cola brancas de amido ou ceras liquefeitas sós ou suas combinações.

Os retardadores de sedimentação adequados são por exemplo dióxido de silício altamente disperso, colas brancas de amido, mucilagens, como por exemplo tragacanta, gomas, por exemplo goma arábica, xantana, alginatos ou produtos de carragenanos sós ou suas combinações.

Os rectificadores de pH são por exemplo hidróxido de sódio,

metilglucamina, ácido clorídrico ou substâncias tampão, como por exemplo dihidrogenofosfato de sódio ou hidrogenofosfato dissódico.

Os amaciadores adequados são por exemplo ésteres do ácido cítrico, como por exemplo citrato de trietilo, derivados de glicerina, como por exemplo triacetato de glicerina, sais de ácidos gordos de cadeia longa, como por exemplo estearato de magnésio, ceras poliméricas, como por exemplo polietilenoglicol, e/ou ftalatos, como por exemplo ftalato de dibutilo.

Como corantes ou pigmentos corados ou vernizes podem ser utilizados por exemplo óxidos de ferro, eritrosina, amarelo alaranjado S, tartrazina ou indigotina.

O teor de verniz utilizado é de cerca de 15-80% em peso do núcleo (incluindo os núcleos iniciadores).

A preparação das micropastilhas revestidas com uma película resistente ao suco gástrico realiza-se por exemplo por um processo em caldeira, processo de revestimento em tambor ou preferencialmente por um processo de fluidização (por exemplo com uma máquina de revestimento Hüttlin, Aeromatic, Glatt etc.).

No processo em caldeira os núcleos iniciadores são aquecidos numa caldeira, por exemplo numa máquina de comprimidos com secção em meia lua, por aquecimento das paredes ou por meio de gás quente insuflado directamente, por exemplo por um injector ou outro tubo, e seguidamente são pulverizados com as suspensões ou soluções num tambor rotativo com aquecimento em corrente.

Albert C. Miller

- 8 -

No processo de revestimento em tambor procede-se analogamente ao processo em caldeira excepto que os núcleos iniciadores são introduzidos num tambor perfurado e aí aquecidos e pulverizados.

No processo por fluidização os núcleos iniciadores são colocados num dispositivo de fluidização por exemplo do tipo Aeromatic, Glatt, máquina de revestimento Hüttlin etc., aquecidos com ar ou com o gás do leito de fluidização e em seguida com fluidização adicional são pulverizados com as suspensões ou soluções. No processo de pulverização o injector ou injectores encontram-se acima do material a fluidizar, no processo em leito descendente o injector encontra-se sob o leito de fluidização. No processo em corrente contínua o injector efectua a pulverização na direcção do percurso do gás, ou inversamente no processo em contra-corrente.

Após a secagem na instalação de revestimento ou numa instalação de secagem separada, o verniz resistente ao suco gástrico é pulverizado só ou em combinação com a suspensão contendo TiO_2 numa instalação tal como descrito anteriormente, as micropastilhas com revestimento são então secas e as partículas demasiado pequenas ou demasiado grandes são separadas das micropastilhas de dimensão adequada por meio de peneiros ou separadores de ar.

A invenção será melhor ilustrada a seguir através dos exemplos.

Exemplo 1

Numa instalação de fluidização (Aeromatic) pulveriza-se 700 g de núcleos iniciadores com uma suspensão I contendo 37,5 g de hidroxipropil-metilcelulose, 15 g de dióxido de titânio, 18,75 g de hidrogenofosfato dissódico, 3,75 g de dióxido de silício altamente disperso e 100 g de omeprazole em 375 g

de água sob ar morno. Durante a pulverização dos núcleos iniciadores com a suspensão I introduz-se lentamente uma suspensão II de 75 g de hidroxipropilmetilcelulose, 11,25 g de dióxido de silício altamente disperso, 18,75 g de hidrogenofosfato dissódico e 15 g de dióxido de titânio em 1125 g de água na suspensão I e continua-se a pulverização durante o tempo necessário até que as suspensões I e II estejam completamente aplicadas. As micropastilhas são depois secas com ar morno e aplica-se um verniz resistente ao suco gástrico de 150 g de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo), 20 g de citrato de trietilo, 15 g de talco e 10 g de dióxido de titânio em 1000 g de água. As micropastilhas assim obtidas são secas até um equilíbrio de humidade a 48°C em leito fluidizado e em seguida são introduzidas em cápsulas por um processo corrente.

Exemplo 2

Numa instalação de fluidização pulveriza-se 420 g de micropastilhas de açúcar (núcleos iniciadores) com uma suspensão I contendo 66 g de omeprazole, 37,5 g de hidroxipropilmetilcelulose, 22,5 g de hidrogenofosfato dissódico, 4,5 g de dióxido de silício altamente disperso e 13,5 g de dióxido de titânio em água sob ar morno. Depois de terminada a aplicação é efectuada a secagem.

As micropastilhas secas são então revestidas com uma suspensão II de 25 g de hidroxipropilmetilcelulose, 8,8 g de dióxido de titânio, 7,5 g de dióxido de silício altamente disperso e ácido clorídrico para ajustamento do pH a 4,0 em 450 g de água purificada, adicionando-se à suspensão II lentamente e com agitação uma suspensão III de 250 g de Eudragit L30D e 10 g de citrato de trietilo em 250 g de água purificada. Depois de efectuada a aplicação, seca-se e enche-se as cápsulas por um processo corrente.

Exemplo 3

Numa instalação de fluidização pulveriza-se 315 g de micropastilhas de açúcar (núcleos iniciadores) com uma suspensão I contendo 45 g de omeprazole, 33,8 g de metilhidroxipropilcelulose, 9 g de metilglucamina, 4,5 g de dióxido de titânio e 2 g de dióxido de silício altamente disperso em 360 g de água purificada sob ar morno. Depois de terminada a aplicação é efectuada a secagem. As micropastilhas são em seguida tratadas como no Exemplo 2.

Exemplo 4

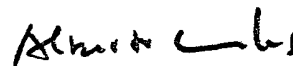
A estabilidade das micropastilhas de omeprazole preparadas de acordo com o Exemplo 1 foi comparada com a de micropastilhas de omeprazole comerciais análogas das marcas ANTRA e SOFEXOL.

As micropastilhas brancas foram introduzidas em cápsulas de gelatina duras e estas em frascos castanhos de PE. As preparações foram armazenadas durante 6 meses a temperaturas de 21-25°C (temperatura ambiente), 31°C (estufa), 41°C (estufa) e 40°C (estufa; 75% de humidade relativa) e ensaiadas quanto à sua estabilidade.

Foi possível assim verificar que os 3 produtos mantinham um teor constante de omeprazole a temperaturas de armazenagem de 21-25°C, 31°C e 41°C, enquanto para o produto ANTRA se observou uma coloração levemente amarelada logo à temperatura ambiente e a 31°C após armazenagem durante 6 meses e para o SOFEXOL a uma temperatura de 31°C observou-se uma coloração amarelo-acastanhada após armazenagem durante 6 meses, enquanto que o desenvolvimento de coloração no produto de acordo com a invenção após armazenagem durante 6 meses só foi observado a 41°C.

Foram contudo observadas diferenças significativas no teor de omeprazole por um lado entre as micropastilhas de acordo com a invenção e por outro com ANTRA ou SOFEXOL a temperaturas de armazenagem de 40°C e 75% de humidade relativa. Os valores estão apresentados na Fig.1 para melhor compreensão. De cada vez determinou-se o teor de omeprazole de uma cápsula. Pode-se daí concluir-se que o produto de acordo com a invenção é substancialmente mais estável do que os dois produtos de referência.

Lisboa, 16 de Outubro de 2001



ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

Arthur C. Silva

- 1 -

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica em micropastilhas com um núcleo contendo omeprazole na forma de base livre como princípio activo e um revestimento resistente ao suco gástrico, em que o núcleo e opcionalmente o revestimento contêm TiO_2 e outros adjuvantes.

2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por se utilizar como adjuvantes aglutinantes, retardadores de sedimentação e rectificadores de pH.

3. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por o TiO_2 estar presente no núcleo num teor de 5-40% em peso, preferencialmente cerca de 10-30% em peso, referido ao omeprazole.

4. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada por o TiO_2 estar presente no núcleo e no revestimento num teor de 10-40% em peso, preferencialmente cerca de 25-35% em peso, referido ao omeprazole.

5. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada por o omeprazole estar presente no núcleo num teor de 20-70% em peso, e os adjuvantes e o TiO_2 num teor de 80-30% em peso, referido ao peso do núcleo excluindo os núcleos iniciadores.

6. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada por o omeprazole se encontrar no núcleo num teor de

30-50% em peso, e os adjuvantes e o TiO_2 num teor de 70-50% em peso, referido ao peso do núcleo excluindo os núcleos iniciadores.

7. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada por o revestimento constituir 15-80% em peso, referido ao peso do núcleo incluindo os núcleos iniciadores.

8. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada por se utilizar como aglutinante hidroxipropilmetilcelulose.

9. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada por se utilizar como retardador de sedimentação dióxido de silício altamente disperso.

10. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada por se utilizar como rectificador de pH hidrogenofosfato dissódico ou metilglucamina.

11. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada por o revestimento resistente ao suco gástrico conter poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo), citrato de trietilo, talco e opcionalmente dióxido de titânio.

12. Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado por inicialmente se aplicar uma suspensão I contendo um teor elevado de omeprazole com adjuvantes e TiO_2 sobre núcleos iniciadores, o teor elevado de omeprazole na suspensão ser então continuamente ou descontinuamente reduzido por diluição

da suspensão a pulverizar com uma solução ou suspensão II de adjuvantes opcionalmente com TiO_2 , de forma a que a mistura das suspensões I e II no final deste passo do processo praticamente já não contenha omeprazole, as micropastilhas assim obtidas serem secas e revestidas de modo corrente com um revestimento resistente ao suco gástrico.

13. Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado por se aplicar uma suspensão I contendo omeprazole com adjuvantes e TiO_2 sobre núcleos iniciadores, as micropastilhas assim obtidas serem secas, e ser então aplicada a suspensão II contendo TiO_2 conjuntamente com um revestimento resistente ao suco gástrico.

Lisboa, 16 de Outubro de 2001



ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA