

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

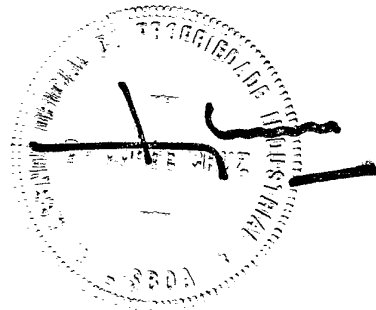
**N.º** 94.649

**REQUERENTE:** CIBA-GEIGY AG, suíça, industrial, em  
Klybeckstrasse 141, 4002 Basel, SUIÇA

**EPÍGRAFE:** "FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA PARA DROGAS  
FARMACEUTICAMENTE ACTIVAS"

**INVENTORES:** SATISH C. KHANNA

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883. Na Suíça, em 12 de Julho de 1989 sob  
o No. 2616/89-7



CIBA-GEIGY AG.

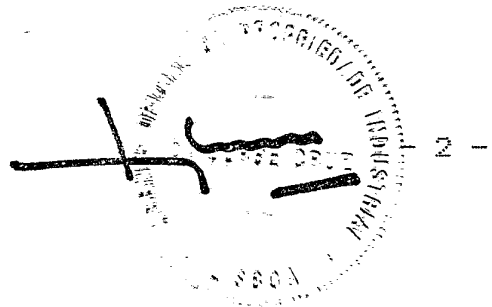
"FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA PARA DROGAS FARMACEUTICAMENTE ACTIVAS"

=====

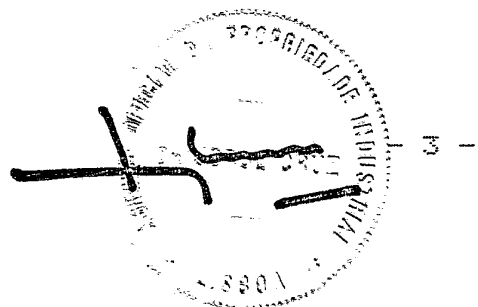
MEMÓRIA DESCRITIVA

RESUMO

O invento relaciona-se com uma forma de dosagem farmacêutica sólida a partir da qual a droga activa ou mistura de drogas é capaz de passar quantitativamente para solução em condições controladas, imediatamente ou continuamente e de um modo substancialmente independente do pH, isto é da concentração dos iões de hidrogénio e dos iões hidroxilo e/ou de outros iões e também de enzimas do fluido ambiente, após um período de tempo específico, isto é, após o termo de um intervalo específico de tempo, caracterizado por a referida forma de dosagem, que contém uma droga activa ou uma mistura de drogas, um excipiente não coloidal, dilatável com a água (desintegrador) e pelo menos um excipiente solúvel na água (composto indutor de osmose), juntamente com adjuvantes facultativos, ser revestida com uma membrana semi-permeável a qual, após passagem através dela de água do fluido orgânico ambiente, se abre como uma pálpebra (raturas) após um período de tempo pré-determinado específico como consequência da pressão exercida pelo excipiente não-coloidal



dilatável e pela pressão osmótica induzida simultaneamente e por qualquer pressão gasosa criada internamente, e liberta quantitativamente a droga activa ou mistura de drogas. O invento relaciona-se ainda com a preparação da forma de dosagem farmacêutica sólida.



O presente invento relaciona-se com uma forma de dosagem sólida que é apropriada para a libertação quantitativa controlada de uma droga ou mistura de drogas farmacêuticamente activa substancialmente independente do pH, isto é independente da concentração de iões de hidrogénio e de iões de hidroxilo e/ou de outros iões tais como iões fosfato e também enzimas do fluido orgânico ambiente, para o referido fluido orgânico ambiente após um período de tempo específico, isto é após o termo de um intervalo de tempo específico.

A forma mais antiga e melhor de administração de uma droga, ou seja a administração oral, é ainda presentemente encarada como sendo extremamente conveniente para a introdução da droga farmacêutica por libertação imediata na circulação sanguínea do organismo, por exemplo por dissolução imediata pela via do tracto gastrointestinal. Contudo, a fim de assegurar a eficácia terapêutica, essas formas de dosagem oral têm que ser ingeridas repetidamente com intervalos específicos ao longo do dia. Consequentemente, foram desenvolvidas outras formas de dosagem farmacêutica para administração peroral com libertação retardada ou repetida da droga (formas de libertação lenta e de libertação retardada) e também formas de repetição, o que torna possível uma concentração da droga tão constante, contínua e de longa duração ou também uma concentração da droga de longa duração alternada na circulação sanguínea quanto possível. Contudo, a concentração da droga, tem sido considerada como directamente dependente das características fisiológicas dos fluidos gastrointestinais.

Embora as formas de dosagem de libertação lenta e repetida permitam uma libertação contínua da droga numa concentração constante ou alternada, não foi até agora possível responder à necessidade de proporcionar uma libertação quantitativa controlada, súbita da droga após um período de tempo específico,



isto é após o termo de um intervalo de tempo específico, após uma administração única ou repetida, de tal modo que a libertação pretendida ocorra também independentemente do pH, isto é da concentração dos iões de hidrogénio e dos iões de hidroxilo e/ou de outros iões e enzimas.

Lachman et al. em "Theory and Practice of Industrial Pharmacy", pp. 430-465 (publicado por Lea and Febinger, Philadelphia, Pennsylvania, 1976), referem que a libertação de droga das formas de dosagem descritas (formas de libertação lenta e repetidas) e também de outras formas de dosagem convencionais depende da solubilidade da droga e esta, por seu lado, depende do pH do fluido orgânico ambiente.

É sabido que a solubilidade de muitas drogas farmacêuticas em formas de dosagem das técnicas anteriores, incluindo formas de libertação lenta e repetida, é muito diferente com estas variações do pH. Dependendo da sua solubilidade, as drogas podem ser agrupadas em diferentes classes, por exemplo a classe de drogas que se distinguem pela sua baixa solubilidade ou por insolubilidade com os baixos valores do pH do estomago e por uma maior solubilidade com valores do pH mais elevados do tracto intestinal. Uma outra classe de drogas é caracterizada pela solubilidade com um pH mais baixo e insolubilidade ou baixa solubilidade com valores de PH mais elevados.

Contudo, existem também drogas cuja solubilidade é fortemente influenciada por iões exteriores, por exemplo iões hidrogénio e iões fosfato. Os iões exteriores podem dar origem à formação de sais ou podem também levar à precipitação de sais moderadamente solúveis, de tal modo que não pode ter lugar uma completa libertação da droga na forma de dosagem.

A Patente Alemã 1 617724 apresenta uma forma de dosagem revestida com uma película a qual, após um determinado período de tempo, é capaz de efectuar uma libertação controlada da droga ou de mistura de drogas por rutura da membrana. A rutura da membrana é causada pela pressão do agente de tumefacção coloidal após difusão do fluido orgânico no núcleo da droga. As drogas usadas nesta forma de dosagem podem ser relativamente rapidamente solúveis ou também relativamente modestamente solúveis nos fluidos fisiológicos. Podem também ser usados agentes de plasticidade, por exemplo glicerol, a fim de facilitar a tumefacção do agente de tumefacção coloidal, por exemplo gelatina. A forma de dosagem apresentada pela Patente Alemã 1 617 724 apresenta, contudo, a desvantagem da rutura da membrana não tornar toda a quantidade de droga imediatamente disponível porque, após a rutura da membrana, esta última ainda envolve a massa da droga não a libertando imediatamente. Contudo, surpreendentemente, esta desvantagem pode ser eliminada levando a pressão osmótica, para além da pressão exercida pela tumefacção, a actuar sobre a membrana, o que faz a membrana abrir-se como uma pálpebra ou uma concha de mexilhão, e ficando a droga imediatamente disponível quantitativamente para libertação e sendo capaz de se solubilizar imediatamente ou se, numa forma de libertação lenta, também continuamente. Se desejado, a pressão osmótica aplicada na prática deste invento pode ainda ser aumentada por pressão gasosa induzida internamente pela libertação de dióxido de carbono usando, como excipientes indutores da osmose, sais de ácido carbónico tais como carbonatos ou hidrogencarbonatos de metal alcalino ou de metal alcalino terroso na presença de ácido orgânico solúvel na água, por exemplo ácido cítrico ou ácido tartárico. Quando água do fluido orgânico aquoso se difunde no núcleo da droga, a reacção entre os excipientes atrás mencionados liberta dióxido de carbono e, para além da pressão osmótica e da

pressão exercida pela tumefacção, é produzida uma outra pressão mecânica pela pressão do gás interno que actua sobre a membrana.

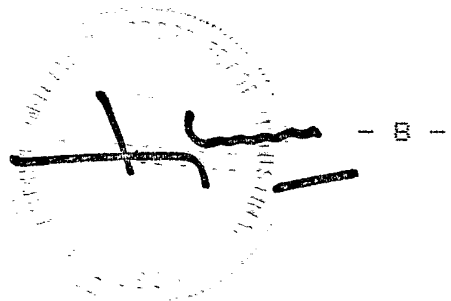
A forma de dosagem sólida deste invento, a partir da qual a droga ou mistura de drogas activa é capaz de se solubilizar quantitativamente, imediatamente ou continuamente e substancialmente independentemente do pH, isto é, da concentração dos iões hidrogénio e iões hidroxilo e/ou de outros iões e também de enzimas do fluido ambiente, em condições controladas após um período de tempo específico, isto é após o termo de um intervalo de tempo específico, é caracterizada pela referida forma de dosagem, que contém um droga ou mistura de drogas activa, um excipiente não coloidal, que pode sofrer tumefacção pela água (desintegrador) e pelo menos um excipiente solúvel na água (composto indutor da osmose), juntamente com adjuntos facultativos, é revestida com uma membrana semi-permeável a qual, após passagem através dela de água do fluido orgânico ambiente, se abre como uma pálpebra (rugas) após um período de tempo específico pré-determinado como uma consequência da pressão exercida pelo excipiente não coloidal susceptível de tumefacção por pressão osmótica induzida simultaneamente e por qualquer pressão gasosa criada internamente, e liberta a droga ou mistura de drogas quantitativamente. Dependendo da sua solubilidade, a droga ou mistura de drogas pode ser solubilizada imediatamente ou, se administrada numa forma de libertação lenta, também continuamente.

A forma de dosagem deste invento consiste essencialmente num comprimido com película (comprimido prensado) ou numa pilula provida com um núcleo osmoticamente activo o qual, para além da droga ou mistura de drogas e do excipiente não coloidal susceptível de tumefacção, pode também conter pelo menos um excipiente solúvel na água (composto indutor da osmose) e outros

adjunctos tais como agentes de deslizamento e agentes de retardamento, e com uma membrana semi-permeável como película de revestimento. Tal como já foi indicado anteriormente, os excipientes solúveis na água podem compreender sais de ácido carbónico tais como carbonatos e hidrogencarbonatos de metal alcalino ou de metal terroso alcalino e também ácidos orgânicos solúveis na água, por exemplo ácido cítrico. A forma de dosagem pode, contudo, consistir também numa cápsula de gelatina que contem a droga ou mistura de drogas activa, o excipiente susceptível de tumefacção, pelo menos um excipiente solúvel na água e outros adjunctos tais como agentes de deslizamento e agentes de retardamento, sob uma forma em pó, e que é revestida com uma membrana semi-permeável como película.

A membrana semi-permeável absorve água numa taxa específica que pode ser controlada pela composição e espessura da membrana. A água do fluido orgânico ambiente que penetrou no núcleo dissolve o excipiente indutor da osmose e, nalguns casos, a droga. É assim criada uma pressão osmótica, a qual é tanto maior quanto mais moléculas ou iões se solubilizarem. Normalmente forma-se uma solução quase saturada.

No caso mais simples, quando a água se difunde no núcleo a pressão osmótica, que também leva o excipiente capaz de tumefacção à tumefacção como reacção secundária, é produzida em parte pela própria droga ou mistura de drogas activa. Contudo, esta pressão osmótica por si só não é suficientemente grande para efectuar a ruptura da membrana do modo pretendido, de modo que é essencial a adição de pelo menos um excipiente solúvel indutor da osmose. Se, contudo, a droga for pouco solúvel ou mesmo insolúvel na água, então dever-se-á adicionar uma grande quantidade de excipiente solúvel na água a fim de produzir a necessária pressão osmótica. A pressão osmótica necessária para induzir o mecanismo

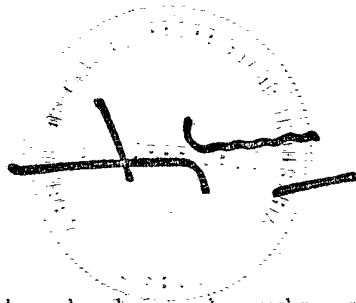


de acção da forma de dosagem pode assim ser criado, de modo a que a água que se difunde no núcleo da droga e efectua a equalização do gradiente osmótico leva à desejada tumefacção do excipiente não coloidal capaz de tumefacção (desintegrador) e, após um período de tempo específico, isto é após o termo de um intervalo de tempo específico, a rutura da membrana causada pela pressão induzida pela tumefacção e a pressão osmótica e qualquer pressão gasosa produzida internamente para a libertação da droga, tem lugar.

A semi-permeabilidade apropriada da membrana e a adição de um excipiente solúvel na água no núcleo do comprimido torna possível a preparação da forma de dosagem deste invento substancialmente independente do pH, isto é, da concentração dos iões de hidrogénio e dos iões hidroxilo e/ou de outros iões tais como iões fosfato e também enzimas, por exemplo no tracto digestivo. No caso extremo, a forma de dosagem deste invento para, por exemplo, administração peroral, pode também ser usada para drogas ou misturas de drogas que sejam moderadamente solúveis ou mesmo insolúveis numa variação específica do pH do tracto gastrointestinal.

O tempo de libertação da droga pode ser determinado por

- a) a permeabilidade à água da película membranar,
- b) a espessura da película,
- c) a resistência mecânica, isto é, força elástica e tensil da membrana, e
- d) as propriedades de tumefacção do excipiente capaz de tumefacção presente no núcleo e a capacidade do excipiente para induzir uma pressão osmótica por dissolução, e
- e) a área da superficie total da forma de dosagem.



O tempo de libertação (bomba de tempo) pode precisamente ser manipulada fazendo variar os diferentes parâmetros a), b), c), d) e e).

Em princípio, todas as membranas semi-permeáveis que são conhecidas na bibliografia e que possuem propriedades de permeabilidade à água são apropriadas para a preparação da película da forma de dosagem deste invento.

Membranas semi-permeáveis para a camada da película são as membranas semi-permeáveis descritas, por exemplo, nas apresentações de patentes dos E.U.A. Nos. 3 916 889 e 3 997 404, e que são apropriadas para a passagem de água do fluido orgânico ambiente mas não para a passagem da droga dissolvida e sendo assim apropriadas para a indução da osmose. É possível usar, por exemplo, membranas preparadas artificialmente a partir de acetato de celulose, triacetato de celulose, acetato de agar, acetato de amilose, acetato etil carbamato de celulose, acetato ftalato de celulose, acetato metilcarbamato de celulose, acetato succinato de celulose, acetato dimetilaminoacetato de celulose, acetato etil carbonato de celulose, acetato cloroacetato de celulose, acetato etil oxalato de celulose, acetato metilsulfonato de celulose, acetato butilsulfonato de celulose, éter celulósico, acetato propionato de celulose, acetato dimetilaminoacetato de celulose, acetato octoato de celulose, acetato laurato de celulose, celulose metílica, acetato p-toluenessulfonato de celulose, vinil acetato de etileno hidroxilado, acetato butirato de celulose, e a partir de outros derivados de acetato de celulose. Outras membranas semi-permeáveis apropriadas são celulose hidroxipropilmetílica e epóxidos poliméricos, copolímeros de óxido de alquileno e éteres alquil glicidílicos, poliglicóis ou derivados de ácido polilactico e outros derivados. É também possível usar

misturas, por exemplo de acrilatos basicamente insolúveis na água (por exemplo copolimero de acrilato e metacrilato de etilo).

O material de revestimento formador de película (membrana) pode ser aplicado por qualquer método, contanto que resulte numa película contínua com uma espessura substancialmente uniforme.

O revestimento, por exemplo, do comprimido e também da pílula com uma película com a espessura requerida de uma membrana semi-permeável pode ser realizada em camadas fluidificadas, em tambores de revestimento ou também por meio de um processo de amontoamento.

Os excipientes não-coloidias apropriados que podem ser submetidos a tumefacção (agentes de tumefacção ou também desintegradores) são substâncias inertes que sofrem rapidamente tumefacção por contacto com fluidos aquosos e são, por exemplo, ácido algínico e seus derivados, ultraamidopectinas, celulose tal como celulose microcristalina ou microfina, celulose carboximética de ligação cruzada, amido carboximético, amido modificado, polivinilpirrolidona de ligação cruzada, bentonite, veegum (alumino-silicato de magnésio natural modificado), montmorilonite, polpa seca de citrinos, xilanos e também permutadores catiónicos e aniónicos tais como colestiramina.

Os excipientes indutores da osmose solúveis na água podem ser as substâncias que são não irritativas para a mucosa do estomago e do intestino e que são, tipicamente, sais inorgânicos e orgânicos tais como cloreto de sódio, fosfato de sódio e hidrogénio, nitrato de sódio e acetato de sódio, ou também sais de metal alcalino ou sais de metal terroso alcalino de ácido carbónico tais como carbonato de sódio ou cálcio ou também

hidrogencarbonatos de sódio ou cálcio, ou também ácidos orgânicos solúveis na água tais como ácido tartárico, ácido cítrico ou também ácido succínico, isoladamente ou em conjunto com os carbonatos anteriormente referidos e também açúcares, especialmente, por exemplo, manitol, glucose, fructose, lactose e compostos de dextrano com pesos moleculares diferentes para a indução da pressão osmótica ou da osmose necessária para a indução da tumefacção. A quantidade de excipiente pode variar entre uma fracção e um múltiplo da droga ou mistura de drogas sólida.

Como adjuvantes facultativos é possível usar agentes de deslizamento tais como estearato de magnésio, aerogel de silício e, de preferência, também talco.

O revestimento da película pode conter, como adjuvantes facultativos, por exemplo pigmentos tais como óxidos de ferro ou dióxido de titânio corados e/ou agentes de aromatização tais como edulcorantes (por exemplo sacarina, ciclamato de sódio ou açúcar).

Núcleos apropriados compreendendo a droga ou mistura de drogas e excipientes são os comprimidos prensados, cápsulas e pílulas convencionalmente conhecidos em medicina galénica e que podem ser preparados por métodos conhecidos. Por exemplo, o material dos comprimidos pode ser preparado misturando as partículas sólidas, isto é da droga ou mistura de drogas, agente de tumefacção, excipientes e adjuntos facultativos tais como agentes de deslizamento e, se requerido, retardadores. Os comprimidos e pílulas podem ser preparados em máquinas de prensagem conhecidas por fazerem, por exemplo, moldagens redondas ou com a forma de varetas e pílulas, e as cápsulas são cheias em máquinas para encher cápsulas, conhecidas.

Os retardadores podem ser substancialmente adjuntos insolúveis na água ou suas misturas tais como lípidos, e alcoois gordos tais como álcool cetílico, álcool estearílico e álcool cetosteárilico; gliceridos tais como monosteárate de glicerol ou misturas de mono-, di- e trigliceridos de óleos vegetais; óleos hidrogenados tais como óleo de castor hidrogenado ou óleo de sementes de algodão hidrogenado; ceras tais como cera de abelha ou cera carnauba; hidrocarbonetos sólidos tais como parafina ou cera mineral; ácidos gordos tais como ácido esteárico; certos derivados da celulose tais como celulose etilica ou celulose acetilica; polímeros ou copolímeros tais como polialquilenos, por exemplo polietileno, compostos polivinílicos tais como cloreto de polivinilo ou acetato de polivinilo, assim como copolímeros de cloreto de vinilo/acetato de vinilo e copolímeros com ácido crotónico, ou polímeros e copolímeros de acrilatos e metacrilatos, por exemplo copolímeros de acrilato de etilo e de metacrilato de metilo.

Em particular, o invento relaciona-se com uma forma de dosagem sólida para administração oral que é apropriada para a libertação quantitativa controlada da droga ou da mistura de drogas após um período de tempo específico independentemente do pH, isto é, dos iões hidrogénio e iões hidroxilo e também de outros iões, por exemplo iões fosfato e enzimas no tracto gastrointestinal.

A forma de dosagem deste invento pode ser usada em particular sempre que a libertação da droga ou da mistura de drogas se seguir repetidamente após vários desejados intervalos sucessivos de tempo, por exemplo após o termo de várias horas. Em primeiro lugar, a forma de dosagem farmacêutica sólida pode ser usada sempre que a libertação da droga se seguir após o termo de vários intervalos de tempo idênticos, isto é, periódicamente. Por

exemplo, pílulas que tenham sido preparadas pelo método de obtenção da forma de dosagem deste invento, mas tendo um tempo diferente e desse modo libertação retardada, podem ser administradas sob a forma de uma dose única, por exemplo uma cápsula de gelatina. A libertação com intervalos diferentes pode, como foi declarado inicialmente, ser controlada com precisão de acordo com o desenho (A) incluído pela espessura da membrana, pela resistência mecânica e elasticidade da membrana, e também pela quantidade e propriedades de tumefacção do agente de tumefacção (desintegrador) e pela propriedade indutora de osmose do excipiente ou dos excipientes apropriados que produzem dióxido de carbono. O desenho revela que a libertação da droga (diclofenac de sódio) é efectuada após diferentes intervalos de tempo em conformidade com os dados no Quadro I do Exemplo 1.

A expressão "droga farmacêuticamente activa" aqui utilizada será compreendida como incluindo todos os agentes terapêuticos, por exemplo agentes terapêuticos usados em medicina humana e veterinária.

A forma de dosagem deste invento é apropriada, por exemplo, para drogas farmacêuticamente activas solúveis na água e também insolúveis na água que podem ser inorgânicas ou, de preferência, compostos activos orgânicos e que podem ser usados de acordo com a sua indicação como analgésicos, antipiréticos, agentes antireumáticos, sedativos, hipnóticos, agente antiepilépticos, depressores e estimulantes, agentes neurolépticos, anti-histamínicos, antihipertensores, anticoagulantes, agentes anti-trombóticos, agentes psicotrópicos, psicolépticos, agentes quimioterapêuticos tais como antibióticos, sulfonamidas, agentes antituberculose (agentes tuberculostáticos) ou também agentes quimioterapêuticos para infecções tropicais, diuréticos, espasmolíticos, agentes cardiovasculares tais como agentes

simpaticomiméticos, estimulantes cardíacos tais como glicosídeos cardíacos e digitaloides, agentes glicoterapêuticos parentéricos, analépticos actuando centralmente, agentes geriátricos, tonolíticos (dos músculos estriados), drogas antiparkinson, citostáticos, imunossuppressores, tónicos, hormonas e vitaminas de acordo com B. Helwig (Moderne Arzneimittel), 1980.

Exemplos típicos de antibióticos que podem ser usados como drogas activas sólidas para a forma de dosagem deste invento são penicilina, tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, nistatin, estreptomina, neomicina, polimicina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, rifampicina, cefazoline, cefotoxin, cefsulodine, cefotiam e mefoxin; e exemplos de agentes quimioterapêuticos são sulfametazina, sulfamerizina, sulfametizole, e sulisoxazole. Existem ainda exemplos de sedativos e hipnóticos apropriados que podem ser usados tais como hidrato de cloral, midazolam, pentabarbital, fenobarbital, secobarbital, codeína e carbomal; e exemplos de glicosídeos cardíacos e de digitaloides são digitoxina e digoxina; e um simpaticomimético apropriado é a epinefrina como uma droga sólida sob uma forma solúvel na água ou insolúvel na água.

Em particular, agentes antipiréticos, analgésicos e antireumáticos podem ser usados numa forma solúvel na água ou insolúvel na água apropriada como droga activa sólida na forma de dosagem deste invento. Exemplos representativos são: propifenazona, aminofenazona, aspirina (ASA), antipirina, metilnifenazina, melaminesulfona, sulfenazona, fenacetin, pentazozina, lactofenine, paracetamol, quinino, ácido flufenâmico, ácido tolfenâmico, ácido meclofenâmico, ácido niflumico, clonoxine ou clonixidine, flunixin, ibuprofen, suprofen, cetoprofen, fenoprefen, pirprofen, diclofenac, ibufenac, ácido proctizínico, naproxen, cicloprofen, tolmetin, clopirac, ácido tiaprofenico, oxaprozine,



Ácido fenclozínico, fentiazic, clidnac, fenclonac, flurbiprofen, carprofen, sulindac, cinmetacin, fenbuten, etodolac, butifufen.

Drogas psicotrópicas, por exemplo neurolepticos, antidepressivos, timolepticos, timéticos e tranquilizantes, podem ser convenientemente usados em forma solúvel ou em forma insolúvel como droga activa sólida na forma de dosagem deste invento, por exemplo tioridazina, imipramina, desimiprimina, clomipramina, quetimipramina, opipramol, amitriptilina, nortriptilina, reserpina, aromazina, clorpromazina, fluopromazina, metopromazina, trimeprazina, dietazina, prometazina, aminopromazina, mepazina, pipamazina e maprotilina.

Em particular, agentes analgésicos e antireumáticos, por exemplo ibuprofen, pirprofen, ibufenac, naptoxen e diclofenac, podem ser usados na forma de dosagem deste invento. Mais vantajosamente, o diclofenac pode ser usado como agente analgésico e antireumático na forma de dosagem deste invento.

é também possível usar antihipertensores tais como oxprenolol ou também drogas hipnóticas tais como midazolam como droga activa sólida na forma de dosagem deste invento.

Os Exemplos não-limitativos que se seguem ilustram o invento mais detalhadamente. As partes são em peso, a não ser que indicado de um modo diferente.

Exemplo 1: Uma forma de dosagem (comprimido revestido) para administração oral que contém 50 mg de diclofenac de sódio como droga activa no núcleo prensado e que é revestida com uma membrana semipermeável como película, e que liberta a droga activa após um período de tempo pré-determinado, é preparada como se segue:

a) Preparação do núcleo:

Os núcleos da composição que se segue são prensados numa prensa para formar comprimidos com apenas uma punção usando uma punção concava de 8 mm (R 12 mm):

Cada núcleo comprimido contém: diclofenac de sódio

50 mg

polivinilpirrolidona (ligação cruzada): 100 mg

cloreto de sódio 50 mg

aerogel de sílica (Aerosil<sup>R</sup> 200) 7 mg

estearato de magnésio 3 mg

O pó para 2 000 núcleos de comprimidos é misturado homogeneamente durante 20 minutos num misturador rolante excêntrico (Turbulamixer) e comprimido tal como foi atrás descrito até se obter núcleos de 210 mg.

b) Preparação de revestimento de película:

1500 núcleos comprimidos são revestidos por película pelo método de camada fluidificada com uma película semi-permeável com a composição que se segue:

acetato de celulose contendo 32% de acetilo	46,5 g
acetato de celulose contendo 32,9% de acetilo	48,5 g
celulose hidroxipropilmetilica	5,0 g

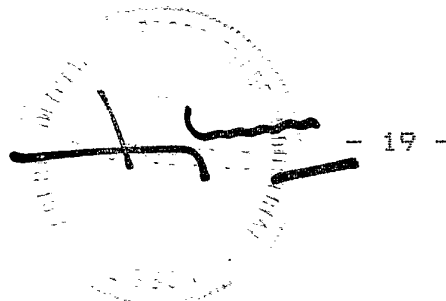
O revestimento é efectuado com uma solução contendo uma laca orgânica que contem 5% de componente laca sólida numa mistura solvente consistindo essencialmente em 1800 ml de cloreto de metileno e 200 g de metanol. Os núcleos são revestidos com camadas de diferentes resistências (isto é diferente peso), por exemplo com cerca de 12 mg, 22 mg, 33 mg, 47 mg e 62 mg de laca, e são secos num fluxo de ar numa camada fluidificada para secagem durante 48 horas a 40°C.

c) Determinação da libertação da droga activa:

Comprimidos revestidos com películas com resistências diferentes (revestidos com uma película de peso diferente) são colocados em provetas de vidro (10 comprimidos por proveta) contendo 200 ml de água desionizada a 37°C, e determina-se o tempo até à rutura dos 5 sistemas. Os valores são referidos no Quadro I.

Tabela I

Sistema	Peso da lara	Tempo até à rutura				
1	12 mg	57,	62,	64,	65,	75 ( $\bar{x}=65; S_{rel}=9.1$ )
2	22 mg	103,	110,	127,	128,	130 ( $\bar{x}=120; S_{rel}=9.2$ )
3	33 mg	159,	175,	178,	180,	188 ( $\bar{x}=176; S_{rel}=5.4$ )
4	47 mg	201,	201,	203,	217,	222 ( $\bar{x}=209; S_{rel}=4.3$ )
5	62 mg	387,	390,	293,	395,	430 ( $\bar{x}=399; S_{rel}=3.9$ )



Exemplo 2: Cerca de 5 000 núcleos contendo cada 10 mg de succinato de oxprenolol como droga activa e tendo a composição que se segue são comprimidos:

succinato de oxprenolol	10 mg
cloreto de sódio	25 mg
colestiramina USP	50 mg
aerogel de sílica	4,5 mg
estearato de magnésio	0,5 mg

Os núcleos da composição anterior tendo um peso de cerca de 90 mg são comprimidos usando uma punção concava de 6 mm numa prensa para fazer comprimidos com apenas uma punção.

Cerca de 1 000 núcleos comprimidos são revestidos pelo método da camada fluidificada num fluxo de ar com uma película consistindo em 20 mg, 25 mg e 30 mg de laca. As membranas da película consistem em 40% em peso de um acetato de celulose tendo um conteúdo de acetilo de 39,8% em peso e 5% em peso de celulose hidroxipropilmetilica.

O revestimento é efectuado com uma solução contendo uma laca orgânica que contém 5% do componente laca sólida numa mistura solvente consistindo em cloreto de metileno e metanol numa taxa de 9:1. Os núcleos são revestidos com camadas com diferentes resistências (isto é com peso diferente), por exemplo com cerca de 20 mg, 25 mg e 30 mg de laca, e secos num fluxo de ar num secador de camada fluidificada durante 24 horas a 40°C.

Determinação da libertação da droga activa:

Comprimidos revestidos com películas com 3 resistências diferentes (revestidos com um película de peso diferente) são colocados em provetas de vidro (10 comprimidos por proveta) contendo 200 ml de água desionizada a 37°C, e determinou-se o tempo até à rutura nos 3 sistemas. Os valores são referidos no Quadro II.

Tabela II

Sis-tema	Peso da laca	Tempo até à rutura
1	20 mg	118, 120, 125, 125, 130, 132, 136, 140, 142 ( $\bar{x}=130; S_{rel}=6.1$ )
2	25 mg	147, 158, 159, 160, 166, 179, 180, 184 ( $\bar{x}=167; S_{rel}=7.2$ )
3	30 mg	205, 209, 212, 212, 214, 215, 219, 219, 220, 222 ( $\bar{x}=215; S_{rel}=2.4$ )

Exemplo 3: Cerca de 1 000 núcleos contendo cada um 7 mg de midazolam (Dormicum<sup>R</sup>) como droga activa e tendo a composição que se segue são comprimidos:

midazolam	7 mg
cloreto de sódio	50 mg
polivinilpirrolidona (ligação cruzada)	100 mg
aerogel de sílica	7 mg
estearato de magnésio	2,0 mg

Os núcleos da composição anterior tendo um peso de cerca de 165 mg são comprimidos usando uma punção concava de 8 mm numa prensa para fazer comprimidos com apenas uma punção.

Os núcleos comprimidos são revestidos pelo método da camada fluidificada num fluxo de ar com uma película consistindo em 38 mg de laca. As membranas da película consistem em 46,5% em peso de um acetato de celulose tendo um conteúdo de acetilo de 32% e de 48,5% em peso de um acetato de celulose tendo um conteúdo de acetilo de 39,8% e 5% em peso de celulose hidroxipropilmetilica.

O revestimento é efectuado com uma solução contendo uma laca orgânica que contém 5% de componente laca sólida numa mistura solvente consistindo em cloreto de metileno e metanol numa relação de 8:2. Os núcleos são revestidos com camada de 38 mg de laca e secos num fluxo de ar num secador de camada fluidificada durante 24 horas a 40°C.

Determinação da libertação da droga activa:

10 comprimidos revestidos são colocados numa proveta de vidro contendo 200 ml de água desionizada a 37°C, e é determinado o tempo até à rutura do sistema. Os valores são referidos no Quadro III.

Tabela III

Sis- tema	Peso da laca	Tempo até à rutura
1	38 mg	250, 250, 252, 260, 260, 264, 270, 272, 275, 280 $(\bar{x}=263; S_{rel}=6.8)$

## REIVINDICAÇÕES

1ª. - Forma de dosagem farmacêutica sólida a partir da qual a droga activa ou mistura de drogas é capaz de passar quantitativamente para solução em condições controladas, imediatamente ou continuamente e de um modo substancialmente independente do pH, isto é da concentração dos iões de hidrogénio e dos iões hidroxilo e/ou de outros iões e também de enzimas do fluido ambiente, após um período de tempo específico, isto é, após o termo de um intervalo específico de tempo, caracterizada por a referida forma de dosagem, que contém uma droga activa ou uma mistura de drogas, um excipiente não coloidal, dilatável com a água (desintegrador) e pelo menos um excipiente solúvel na água (composto indutor de osmose), juntamente com adjuvantes facultativos, ser revestida com uma membrana semi-permeável a qual, após passagem através dela de água do fluido orgânico ambiente, se abre como uma pálpebra (rugas) após um período de tempo pré-determinado específico como consequência da pressão exercida pelo excipiente não-coloidal dilatável e pela pressão osmótica induzida simultaneamente e por qualquer pressão gasosa criada internamente, e liberta quantitativamente a droga activa ou a mistura de drogas.

2ª. - Forma de dosagem farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por consistir num comprimido ou numa pilula revestidos tendo um núcleo osmoticamente activo o qual, para além de conter a droga ou mistura de drogas activa e o excipiente dilatável com a água não coloidal, pode também conter pelo menos um excipiente solúvel na água (composto indutor da osmose) e outros adjuvantes tais como agentes de deslizamento e

agentes de retardamento, e é fornecida com uma membrana semi-permeável como película de revestimento.

3a. - Forma de dosagem farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por consistir numa cápsula que contém, sob uma forma em pó, a droga ou mistura de drogas activa, o excipiente não coloidal dilatável, pelo menos um veículo solúvel na água e outros adjuvantes, e é revestida com uma membrana semi-permeável como película.

4a. - Forma de dosagem farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 3, caracterizada por consistir numa cápsula de gelatina que contém, sob uma forma em pó, a droga ou mistura de drogas activa, o excipiente não coloidal dilatável, pelo menos um veículo solúvel na água e outros adjuvantes, e é revestida com uma membrana semi-permeável como película.

5a. - Forma de dosagem farmacêutica sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada por o excipiente não coloidal dilatável na referida forma de dosagem sólida ser uma substância inerte que se dilata rapidamente após contacto com fluidos aquosos.

6a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por incluir na referida forma de dosagem sólida um excipiente não coloidal dilatável que é seleccionado de entre o grupo consistindo em ácido alginico e seus derivados, ultra-amidopectinas, celulose tal como celulose microcristalina ou microfina, carboximetil-celulose de ligação cruzada, carboximetil-amido, amido modificado, polivinilpirrolidona de ligação cruzada, bentonite, "veegum", montmorilonite,

polpa seca de citrinos, xilanos e também permutadores catiónicos e aniónicos.

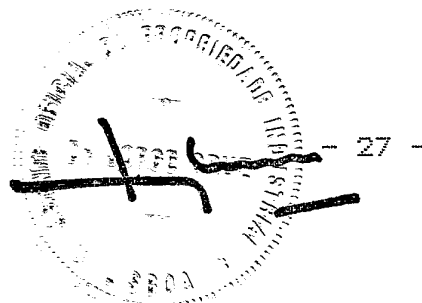
7a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o excipiente não coloidal dilatável na referida forma de dosagem sólida ser polivinilpirrolidona de ligação cruzada ou colestiramina.

8a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por incluir na referida forma de dosagem sólida um excipiente (composto indutor de osmose) que é seleccionado de entre o grupo consistindo em sais inorgânicos ou orgânicos solúveis na água tais como cloreto de sódio, hidrogénio, fosfato de sódio, nitrato de sódio e acetato de sódio, ou também sais de metal alcalino ou sais de metal alcalino-terroso alcalino de ácido carbónico tais como carbonatos ou hidrogenocarbonatos de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso, ou também ácidos orgânicos solúveis na água tais como ácido tartárico, ácido cítrico ou também ácido succínico, isoladamente ou em conjunto com os carbonatos anteriormente referidos e também açúcares, especialmente, por exemplo, manitol, glucose, fructose, lactose e compostos dextrano de diferentes pesos moleculares.

9a. - Forma de dosagem farmacêutica sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada por a membrana semi-permeável usada como uma película de revestimento da referida forma de dosagem sólida ser uma membrana que é apropriada para a passagem de água do fluido orgânico ambiente mas não para a passagem da droga activa dissolvida.

10a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e 9, caracterizado por se incorporar na referida forma de dosagem sólida uma membrana semi-permeável usada como película de revestimento que é uma membrana preparada artificialmente a partir de acetato de celulose, triacetato de celulose, acetato de agar, acetato de amilose, etil-carbamato de acetato de celulose, ftalato de acetato de celulose, metil-carbamato de acetato de celulose, succinato de acetato de celulose, dimetil-aminoacetato de acetato de celulose, etil-carbonato de acetato de celulose, cloroacetato de acetato de celulose, etil-oxalato de acetato de celulose, metilsulfonato de acetato de celulose, butilsulfonato de acetato de celulose, éter celulósico, propionato de acetato de celulose, dimetilaminoacetato de acetato de celulose, octoato de acetato de celulose, laurato de acetato de celulose, metil-celulose, p-toluenessulfonato de acetato de celulose, vinil-acetato de etileno hidroxilado, butirato de acetato de celulose, hidroxipropilmetil-celulose e epóxidos poliméricos, copolímeros de óxido de alquilenos e éteres alquil-glicidílicos, poliglicóis ou derivados de ácido poliláctico, e a partir de acrilatos (por exemplo copolímero de acrilato e metacrilato de etilo).

11a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se incluir na referida forma de dosagem sólida uma droga ou mistura de drogas activa que é seleccionada de entre um grupo consistindo em analgésicos, antipiréticos, agentes anti-reumáticos, sedativos, hipnóticos, agentes antiepilépticos, depressores e estimulantes, agentes neurolépticos, anti-histamínicos, antihipertensores, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes psicotrópicos, psicolepticos, agentes quimioterapêuticos tais como antibióticos, sulfonamidas, agentes

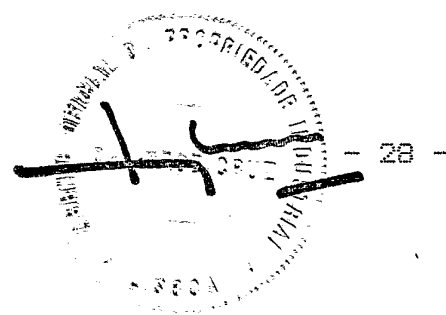


antituberculose (agentes tuberculostáticos) ou também agentes quimioterapêuticos para infecções tropicais, diuréticos, espasmolíticos, agentes cardiovasculares tais como agentes simpaticomiméticos, estimulantes cardíacos tais como glicósidos cardíacos e digitaloides, agentes glicoterapêuticos parentéricos, analépticos actuando centralmente, agentes geriátricos, tonolíticos (dos músculos estriados), drogas antiparkinson, citostáticos, imunossuppressores, tónicos, hormonas e vitaminas de acordo com B. Helwig (Moderne Arzneimittel), 1980.

12a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se incluir na referida forma de dosagem sólida uma droga activa que é seleccionada de entre o grupo consistindo em penicilina, tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, nistatina, estreptomicina, neomicina, polimicina, gramidicina, oxitetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, rifampicina, cefazolina, cefotoxina, cefsulodina, cefotiam e mefoxina.

13a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se incluir na referida forma de dosagem sólida uma droga activa que é um agente quimioterapêutico tal como sulfametazina, sulfamerizina, sulfametizole, e sulfisoxazole.

14a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se incluir na referida forma de dosagem sólida uma droga activa que é um agente sedativo ou hipnótico seleccionado de entre o grupo consistindo em hidrato de



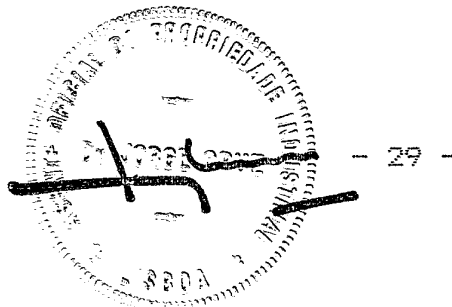
cloral, midazolam, pentabarbital, fenobarbital, secobarbital, codeína e carbomal.

15ª. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se incluir na referida forma de dosagem sólida uma droga activa que é um glicósido cardíaco ou digitaloide tal como digotoxina ou digoxina.

16ª. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se incluir na referida forma de dosagem sólida uma droga activa que é um agente simpaticomimético tal como a epinefrina.

17ª. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se incluir na referida forma de dosagem sólida uma droga activa que é seleccionada de entre o grupo consistindo em agentes antipiréticos, analgésicos e antireumáticos tais como propifenazona, aminofenazona, aspirina (ASA), antipirina, metilnifenazina, melaminosulfona, sulfenazona, fenacetina, pentazozina, lactofenina, paracetamol, quinino, ácido flufenâmico, ácido tolfenâmico, ácido meclofenâmico, ácido niflúmico, clonoxina ou clonixidina, flunixino, ibuprofeno, suprofeno, cetoprofeno, fenoprefeno, pirprofeno, diclofenac, ibufenac, ácido proctizínico, naproxeno, cicloprofeno, tolmetino, clopirac, ácido tiaprofencico, oxaprozina, ácido fenclozínico, fentiazic, clidanac, fenclonac, flurbiprofeno, carprofeno, sulindac, cinmetacina, fenbuteno, etodolac, butifufeno.

18ª. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das



reivindicações 1 a 9, caracterizado por se incluir na referida forma de dosagem sólida uma droga activa que é seleccionada de entre o grupo consistindo em agentes analgésicos e anti-reumáticos tais como ibuprofeno, pirofeno, ibufenac, naproxeno e diclofenac.

19a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se incluir na referida forma de dosagem sólida uma droga activa que é diclofenac.

20a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se incluir na referida forma de dosagem sólida uma droga activa que é seleccionada de entre o grupo consistindo em neurolépticos, antidepressivos, timolépticos, tmeréticos e tranquilizantes, tais como tioridazina, imipramina, desimipramina, clomipramina, quetimipramina, opipramol, amitriptilina, nortriptilina, reserpina, aromazina, clorpromazina, fluopromazina, metopromazina, trimeprazina, dietazina, prometazina, aminopromazina, mepazina, pipamazina e maprotilina.

21a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida referida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por se incluir na referida forma de dosagem sólida uma droga activa que é midfazolam.

22a. - Processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica sólida a partir da qual a droga activa ou mistura de drogas é capaz de passar quantitativamente para solução em condições controladas, imediatamente ou continuamente e de um modo substancialmente independente do pH, isto é da concentração dos iões de hidrogénio e dos iões hidroxilo e/ou de



outros iões e também de enzimas do fluido ambiente, após um período de tempo específico, isto é, após o termo de um intervalo específico de tempo, caracterizado por compreender a compressão da droga activa ou mistura de drogas, na presença de um excipiente não coloidal, dilatável com a água (desintegrador) e pelo menos um excipiente solúvel na água (composto indutor de osmose), juntamente com adjuvantes facultativos tais como agentes de deslizamento e retardantes, até se obter uma forma de dosagem farmacêutica, por exemplo um comprimido ou pílula, ou o encapsulamento da mesma sob a forma de um pé numa cápsula, e o revestimento da a referida forma de dosagem com uma membrana semi-permeável a qual, após passagem através dela de água do fluido orgânico ambiente, se abre como uma pálpebra (rugas) após um período de tempo pré-determinado específico como consequência da pressão exercida pelo excipiente não-coloidal dilatável e pela pressão osmótica induzida simultaneamente e por qualquer pressão gasosa criada internamente, e liberta quantitativamente a droga activa ou a mistura de drogas.

Lisboa, 10 de Julho de 1990

**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.<sup>o</sup>  
1200 LISBOA