



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

(11) PI 0110321-0 B1

(22) Data do Depósito: 27/02/2001

(45) Data de Concessão: 19/12/2017



(54) Título: REVESTIMENTO E AGENTE DE LIGAÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS,
PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO, USO DOS MESMOS E FORMA FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 9/28

(73) Titular(es): EVONIK RÖHM GMBH

(72) Inventor(es): HANS-ULRICH PETEREIT; CHRISTIAN MEIER; ERNA ROTH

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"REVESTIMENTO E AGENTE DE LIGAÇÃO PARA FORMAS FARMACÊUTICAS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO, USO DOS MESMOS E FORMA FARMACÊUTICA"**.

5 A invenção refere-se a um revestimento e agente de ligação para formulações farmacêuticas tendo estabilidade em armazenamento aperfeiçoada.

Técnica Anterior

10 O WO 00/05307 descreve um processo para a produção de um revestimento e um agente de ligação para produtos farmacêuticos orais ou dérmicos consistindo em (a) 35-98% em peso de um copolímero consistindo em C₁ a C₄ ésteres de ácido acrílico ou metacrílico polimerizados por radical livre, e, ainda, monômeros de (met)acrilato que têm grupos amino terciários funcionais e (b) 1-50% em peso de um plastificante e 1-15% em peso de um emulsificante tendo um HLB de pelo menos 14, os componentes (a), (b) e (c) sendo misturados um com o outro, com ou sem adição de água, e opcionalmente, com adição de um composto farmacêutico ativo e ainda aditivos comuns e o revestimento e agente de ligação sendo produzidos através de derretimento, fusão, espalhamento ou pulverização, o copolímero (a) sendo
15 incorporado na forma de pó tendo um tamanho de partícula médio de 1-40 µm.
20

 A formulação na forma de pó definida em combinação com plastificante e emulsificante torna possível converter os copolímeros correspondentes em soluções aquosas estáveis ou dispersões sem a adição de ácidos. Há uma vantagem de que a ocorrência de um gosto intrínseco amargo
25 do agente de revestimento pode ser evitado. O revestimento e os agentes de ligação são ainda pouco solúveis em água, mas dissolvem rapidamente em suco gástrico artificial. Eles são, desse modo, particularmente, adequados para formulações de isolamento de gosto que se decompõem rapidamente
30 no suco gástrico. Nenhum detalhe está contido na permeabilidade da água dos revestimentos.

Objetivo e Realização

Embora uma ampla série de compostos farmacêuticos ativos seja muito estável em ar seco, eles são sensíveis à umidade e mudanças de pH relacionadas à umidade na faixa de pH alcalino. As condições de armazenamento para formulações farmacêuticas revestidas ou ligadas não são
5 ótimas em todo lugar, de modo que, por exemplo, em regiões tropicais, pode muito bem acontecer de tais formulações farmacêuticas serem expostas a umidades atmosféricas relativamente altas durante um período de tempo relativamente longo antes do uso. É desse modo então, geralmente importante que a menor quantidade de umidade possível possa penetrar através
10 dos revestimentos farmacêuticos ou agentes de ligação para o composto ativo encerrado. Foi então visto como um objetivo produzir revestimento e agentes de ligação disponíveis para formas farmacêuticas orais e dérmicas que garantam um bom isolamento contra a penetração de umidade atmosférica.

15 A invenção começa essencialmente do WO 00/05307. O revestimento e agentes de ligação descritos aqui devem, em particular, ser mais desenvolvidos para o efeito de que a sua permeabilidade a vapor de água seja melhorada sem que as outras propriedades tal como desintegração rápida em suco gástrico artificial e boa processabilidade sejam afetadas de
20 modo adverso.

O objetivo é atingido através de um processo para a produção de um revestimento e agente de ligação para formas farmacêuticas orais ou dérmicas consistindo essencialmente em

- 25 (a) um copolímero consistindo em C₁ a C₄ ésteres de ácido acrílico ou metacrílico polimerizados por radical livre, e, ainda, monômeros de (met)acrilato que têm grupos amino terciários funcionais, o copolímero estando presente na forma de pó tendo um tamanho de partícula médio de 1-40 µm;
- (b) 3 a 15% em peso, com base em (a), de um emulsificante tendo
30 um HLB de pelo menos 14;
- (c) 5 a 50% em peso, com base em (a), de um C₁₂- a C₁₈- ácido monocarboxílico ou um composto C₁₂- a C₁₈- hidroxila;

os componentes (a), (b) e (c) sendo fundidos ou misturados um com o outro com ou sem a adição de água e opcionalmente com adição de um composto farmacêutico ativo e ainda aditivos comuns e o revestimento e agente de ligação sendo produzidos a partir da mistura através de derretimento, fusão, 5 espalhamento, pulverização ou granulação.

Embora os agentes de revestimento e ligação de acordo com o WO 00/05307 tenham permeabilidades a vapor de água medidas de acordo com DIN 53 122 na faixa de 400 (g/m²/d) ou acima, o revestimento e agentes de ligação de acordo com a invenção se encontram em permeabilidades 10 a vapor de água de no máximo 350 (g/m²/d), de preferência no máximo 300 (g/m²/d), particularmente, de preferência no máximo 200 (g/m²/d). Não era previsto que seria possível atingir este efeito através da combinação dos componentes (a), (b) a [sic] (c) sem que as propriedades vantajosas conhecidas do revestimento e agentes de ligação de acordo com o WO 00/05307 15 fossem afetadas de modo adverso. Em particular, o uso do componente (c) também torna possível o abandono extensivo ou completo de plastificantes comuns. Isto é uma vantagem adicional, uma vez que esforços são sempre feitos para manter o número de componentes baixo nas formulações farmacêuticas baixo.

20 Realização da Invenção

Componente (a)

Os copolímeros (a) consistem essencialmente ou completamente em C₁ a C₄ ésteres de ácido acrílico ou metacrílico polimerizados por radical livre, e, ainda, monômeros de (met)acrilato que contêm grupos amino 25 terciários funcionais.

Os monômeros adequados tendo grupos amino terciários funcionais são listados na US 4 705 695, coluna 3, linha 64 até coluna 4, linha 13. Menção particular deve ser feita ao acrilato de dimetilaminoetila, acrilato de 2-dimetilaminopropila, metacrilato de dimetilaminopropila, acrilato de dimetilaminobenzila, metacrilato de dimetilaminobenzila, acrilato de (3-dimetilamino-2,2-dimetil)propila, metacrilato de (dimetilamino-2,2-dimetil)propila, acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil)propila e metacrilato de (dietila 30

mino-2,2-dimetil)propila. Metacrilato de dimetilaminoetila é particularmente preferido.

O conteúdo dos monômeros tendo grupos amino terciários no copolímero pode vantajosamente estar entre 30 e 70% em peso, de preferência entre 40 e 60% em peso. As proporções dos C₁ a C₄ ésteres de ácido acrílico ou metacrílico é 70-30% em peso. Deve ser feita menção ao metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de butila, acrilato de metila, acrilato de etila e acrilato de butila.

Um copolímero de (met)acrilato tendo grupos amino terciários correspondendo ao componente (a) pode ser sintetizado, por exemplo, de 20-30% em peso de metacrilato de metila, 20-30% em peso de metacrilato de butila e 60-40% em peso de metacrilato de dimetilaminoetila. A proporção do componente (a) na formulação é de preferência 50-90% em peso.

Os copolímeros (a) são obtidos de uma maneira conhecida per se através de polimerização de substância, solução, conta ou emulsão de radical livre. Eles devem ser levados para a faixa de tamanho de partícula de acordo com a invenção antes do processamento por meio de processos de moagem, secagem ou pulverização adequados. Equipamento adequado para a produção de pós é familiar à pessoa versada na técnica, por exemplo, moinhos a jato de ar, moinhos de disco fixo, moinhos de vento. Se desejado, etapas de peneiramento apropriadas podem ser incluídas. Um moinho adequado para grandes quantidades industriais é, por exemplo, um moinho a contra-jato (Multi N° 4200) que é operado em sobrepressão por volta de 6 bar.

O tamanho de partícula médio dos pós pode ser determinado como segue:

- Por meio de peneiramento com jato de ar para a divisão simples do produto moído em poucas frações. Este método é um pouco mais impreciso nesta faixa de medição do que os alternativos. Pelo menos 70, de preferência 90, % das partículas com base na massa (distribuição de massa), no entanto, devem estar na faixa de tamanho de acordo com a invenção de 1-40 µm, de pré-

preferência 10-30 μm .

Um método de medição altamente adequado é separação por laser para determinação da distribuição do tamanho de partícula. Aparelhos comerciais permitem a medição no ar (medidor de tamanho de partícula Malvern S3.01) ou de preferência no meio líquido (LOT, Galai CIS 1). O pré-requisito para medição em líquidos é que o polímero não dissolva neles ou as partículas mudem para uma outra maneira durante a medição. Um meio adequado é, por exemplo, uma solução aquosa de polissorbato 80 altamente diluída (cerca de 0,02% de eficácia). O diâmetro de partícula médio deve estar na faixa entre 1 a 40, de preferência entre 5 e 35, em particular entre 10 e 20 μm .

Componente (b)

Emulsificantes ou tensoativos são substâncias de superfícies ativas tendo caráter liobipolar, isto é, não-polar, lipofílico e polar, centros hidrofílicos devem estar presentes na sua molécula (P.H. List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1982, Chap. 6.2). Dependendo da estrutura molecular, uma diferenciação é feita entre emulsificantes iônicos e não-iônicos.

O HLB é uma medida da hidrofiliicidade ou lipofiliicidade de tensoativos não-iônicos introduzidos em 1950 por Griffin. Ele pode ser determinado experimentalmente por meio do método de titulação de fenol de acordo com Marszall; cf. "Parfümerie, Kosmetik" (Perfumery, Cosmetics), Volume 60, 1979, pp. 444-448; referências adicionais em Römpp, Chemie-Lexikon, 8ª Edição, 1983, p. 1750. Vide ainda, por exemplo, US 4 795 643 (Seth).

Um HLB (equilíbrio Hidrofílico/Lipofílico) pode ser apenas determinado exatamente no caso de emulsificantes não-iônicos. No caso de emulsificantes aniônicos, este valor pode ser determinado aritmeticamente, mas é virtualmente sempre acima de ou muito acima de 14.

Os emulsificantes (b) tendo um HLB abaixo de 14 são entendidos de acordo com a invenção como significando emulsificantes hidrofílicos, não-iônicos, tendo uma faixa de HLB de pelo menos 14, e da mesma maneira

ra, emulsificantes hidrofílicos, aniônicos e seus sais que têm um HLB aritmético maior do que 14. Os emulsificantes tendo HLBs de menos do que 14, tal como, por exemplo, monoestearato de glicerol, podem na verdade, adicionalmente, também ser contidos, mas não substituem os emulsificantes (b) tendo HLBs de pelo menos 14. Os emulsificantes adequados (b) são, por exemplo, laurilsulfato de sódio e cetilestearilsulfato de sódio, estearato de sacarose e polissorbato 80. Os emulsificantes (b) estão presentes em quantidades de 1-15, de preferência 5-10, % em peso, com base no componente (a). Também possível, por certo, é o uso de misturas de emulsificantes.

A adição dos emulsificantes (b) à formulação pode ser realizada de uma maneira conhecida, diretamente, em solução aquosa ou após pré-tratamento térmico da mistura.

Dependendo do tipo (lipofílico ou hidrofílico) e quantidade adicionada, os emulsificantes podem influenciar a funcionalidade da camada de polímero.

Componente (c)

O componente (c): 5 a 50, de preferência, 10 a 20, % em peso (com base no componente (a)) de um ácido C_{12} - a C_{18} - monocarboxílico ou de um composto C_{12} - a C_{18} -hidroxila. O componente (c) é crucial para a permeabilidade a vapor de água surpreendentemente baixa das formulações.

Compostos de ácido C_{12} - a C_{18} - monocarboxílico não-ramificado ou de uma C_{12} - a C_{18} -hidroxila [sic] são preferidos. Opcionalmente, derivados ramificados das substâncias mencionadas acima são também adequados.

Ácidos C_{12} - a C_{18} -monocarboxílicos são, por exemplo, em particular, ácido láurico, e ácido mirístico. Ácido palmítico e ácido esteárico são preferidos.

O composto C_{12} - a C_{18} -hidroxila, em particular, alcanóis tendo um grupo hidroxila terminal tal como, por exemplo, álcool laurílico ou álcool estearílico.

Aditivos Adicionais

Como uma regra, durante o processamento para dar revestimento e agentes de ligação, aditivos comuns são adicionados à formulação de acordo com a invenção.

- 5 As quantidades empregadas e usadas para os aditivos comuns em películas ou revestimentos farmacêuticos são familiares à pessoa versada na técnica. Aditivos comuns podem ser, por exemplo, agentes de liberação, pigmentos, estabilizantes, antioxidantes, formadores de poros, promotores de penetração, agentes de lustro, substâncias aromáticas ou essências.
- 10 Eles servem como auxiliares de processamento e pretendem garantir um processo de preparação seguro e reproduzível e boa estabilidade em armazenamento a longo prazo ou eles conseguem propriedades vantajosas adicionais na forma farmacêutica. Eles são adicionados às preparações de polímero antes do processamento e podem influenciar a permeabilidade dos
- 15 revestimentos, que pode ser opcionalmente utilizada como um parâmetro de controle adicional.

• Agentes de Liberação:

- Agentes de liberação como uma regra têm propriedades lipofílicas e são adicionados como uma regra às suspensões de pulverização. Eles
- 20 previnem a aglomeração dos núcleos durante a formação de película. De preferência, talco, estearato de Mg ou Ca, ácido salicílico moído, caulim ou emulsificantes não-iônicos tendo um HLB entre 3 e 8 são empregados. Quantidades de uso comuns para agentes de liberação no revestimento e agentes de ligação de acordo com a invenção estão entre 0,5 e 100% em
- 25 peso com base no copolímero (a).

- Em uma modalidade particularmente vantajosa, a adição do agente de liberação acontece como uma camada final de revestimento de não-película. A aplicação acontece como um pó (na forma concentrada, 90-100% de eficácia) ou a partir de uma suspensão aquosa contendo 5-30% de
- 30 teor de sólidos através de pulverização. A quantidade necessária é menor do que no caso de incorporação à camada de polímero e é 0,1-2% com base no peso da forma farmacêutica.

- Pigmentos:

A adição acontece apenas raramente na forma do corante solúvel. Como uma regra, pigmentos de óxido de alumínio ou óxido de ferro são dispersos. Dióxidos de titânio servem como um pigmento branco. As quantidades de uso comuns para pigmentos no revestimento e agente de ligação de acordo com a invenção [lacuna] entre 20 e 60% em peso, com base na mistura de polímero. Por causa da alta força de ligação do pigmento, quantidades de até 100% em peso podem também ser processadas.

Em uma modalidade particularmente vantajosa, o uso do pigmento acontece como uma camada final de revestimento de não-película. A aplicação acontece como um pó (na forma concentrada, 90-100% de eficácia) ou a partir de uma suspensão aquosa contendo 5-30% de teor de sólidos através de pulverização. A quantidade necessária é menor do que no caso de incorporação à camada de polímero e é 0,1-2% baseada no peso da forma farmacêutica.

A princípio, por certo, todas as substâncias empregadas devem ser toxicologicamente aceitáveis e ser usadas em produtos farmacêuticos sem risco para pacientes.

Aditivos adicionais podem ser plastificantes. Quantidades comuns estão entre 0 e 50, de preferência 0 a 20, em particular, 0 a 10, % em peso. Particularmente preferido, no entanto, no máximo 5% em peso de ou nenhum plastificante estão presentes, uma vez que as formulações são muitas vezes já elásticas o suficiente devido à presença dos componentes (c) [sic] e plastificantes adicionais podem levar à pegajosidade indesejada.

Dependendo do tipo (lipofílico ou hidrofílico) e quantidade adicionada, os plastificantes podem influenciar a funcionalidade da camada de polímero. Os plastificantes atingem uma diminuição da temperatura de transição vítrea por meio de interação física com o polímero e, dependendo da quantidade adicionada, promovem o revestimento da película. As substâncias adequadas como uma regra 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.

Exemplos de plastificantes adequados são citratos de alquila, ésteres de glicerol, alquil ftalatos, alquil sebacatos, ésteres de sacarose, ésteres de sorbitano, dietil sebacato, dibutil sebacato e polietileno glicóis 200 a 12.000. Os plastificantes preferidos são citrato de trietila (TEC), citrato de acetiltrieta (ATEC) e dibutil sebacato (DBS). Pode ser feita menção ainda aos ésteres que como regra são líquidos em temperatura ambiente, tal como citratos, ftalatos, sebacatos ou óleo de rícino. Ésteres de ácido cítrico e ácido sebácico são de preferência usados.

A adição do plastificante à formulação pode ser realizada de uma maneira conhecida, diretamente, em solução aquosa ou após pré-tratamento térmico da mistura. Misturas de plastificantes podem ser também empregadas.

O processo de produção

Os componentes (a), (b) e (c) são misturados um com o outro em temperatura ambiente ou elevada com ou sem a adição de água e se desejado de um composto farmacêutico ativo e os aditivos comuns adicionais e o revestimento e agente de ligação é preparado através de derretimento, fusão, espalhamento, pulverização ou granulação. O revestimento de película do revestimento e agente de ligação aqui é um pré-requisito para o efeito funcional nas formas farmacêuticas.

O revestimento de película é realizado, independentemente do processo de aplicação, através do fornecimento de energia. Isto pode acontecer através de convecção (calor), radiação (infravermelho ou microondas) ou condução. Água empregada para aplicação como um agente de suspensão evapora aqui, e se desejado, um vácuo pode ser também usado a fim de acelerar a evaporação. A temperatura necessária para o revestimento de película depende da combinação dos componentes empregados.

Uso da formulação de acordo com a invenção para a produção de agentes de ligação:

O uso como agentes de ligação é realizado, por exemplo, pulverizando a suspensão de polímero aquosa sobre os núcleos livres de composto ativo (non paires) com adição simultânea de compostos ativos em

pó ou suas misturas. Uma modalidade adicional é a pulverização da suspensão de polímero aquosa junto com os compostos ativos dissolvidos ou suspensos nela.

Uso da formulação de acordo com a invenção para a produção de agentes de revestimento:

5

Veículos pré-formados para os revestimentos são cápsulas, comprimidos, grânulos, péletes, cristais de formato regular e irregular. O tamanho dos grânulos, péletes ou cristais está entre 0,01 e 2,5 mm, o dos comprimidos entre 2,5 e 30,0 mm. As cápsulas consistem em gelatina, amido ou derivados de celulose.

10

Como regra, pós e cristais contêm 100% da substância biologicamente ativa. Veículos pré-formados contêm de a partir de cerca de 0,1 a 99% da substância biologicamente ativa ou do composto farmacêutico ativo e [sic] 1 a 99,9% em peso de excipientes farmacêuticos adicionais.

15

Processos de preparação comuns são compressão direta, compressão de grânulos secos, úmidos ou sinterizados, extrusão e subsequente arredondamento, granulação a úmido ou a seco ou peletização direta (por exemplo, em placas) ou através de ligação de pós (formação de camada de pó) a esferas sem composto ativo (non parelles) ou partículas contendo composto ativo.

20

Em adição ao composto ativo, eles podem conter excipientes farmacêuticos adicionais: agentes de ligação, tal como celulose e seus derivados, polivinilpirrolidona (PVP), agentes umectantes, promotores de desintegração, lubrificantes, desintegrantes, (met)acrilatos, amido e seus derivados, solubilizadores de açúcar ou outros.

25

De importância particular é o tempo de desintegração dos núcleos, o que influencia a liberação do composto ativo. Hoje, tempos de desintegração curtos abaixo de 5, ou abaixo de 10 minutos, são necessários no teste de desintegração de acordo com Ph. Eur. Longer tempos de desintegração mais longos são desse modo problemáticos, porque revestimentos adicionais retardam mais a liberação do composto ativo e pode levantar a questão do efeito terapêutico. O valor limiar hoje é considerado como um

30

tempo de desintegração de 30 minutos. O teste é realizado em água e suco gástrico artificial (0,1N HCl). Os núcleos empregados são homogêneos ou têm uma estrutura em camada. Se estampas forem embebidas nas superfícies, esses devem ser cobertos possivelmente por revestimentos, mas apenas ligeiramente enchidos. A espessura da camada empregada de acordo com a invenção do pó de polímero varia muito e depende do procedimento de processamento ou da quantidade de aditivos. Ela é de preferência entre 1 e 100 μm , de preferência entre 10 e 50 μm . Nos comprimidos comuns, isto corresponde a uma aplicação de polímero de 0,5 a 5% em peso.

10 Micropartículas revestidas podem ser comprimidas de acordo com K. Lehmann e outros, "Drugs made in Germany", 37, 2, 53-60 (1994) e T.E. Beckert e outros, "International Journal of Pharmaceuticals" 143, (1996), 13-23 para dar comprimidos de desintegração sem influência significativa sobre a função do polímero.

15 A função da camada de polímero revestida com película na forma farmacêutica final pode ser variada:

- Proteção contra influências ambientais prejudiciais devido à umidade, gases, luz, etc
- Isolamento de odor ou gosto
- 20 • Marcação por meio de cor
- Estabilização mecânica
- Isolamento de ingredientes incompatíveis
- Evita a adesão às membranas da mucosa
- Liberação temporariamente retardada do composto ativo
- 25 • Liberação controlada do pH do composto ativo
- Isolamento dos núcleos de revestimentos adicionais

30 A baixa viscosidade da mistura de polímero na dispersão aquosa é vantajosa mesmo em conteúdos de sólido muito altos de até 30%, uma vez que estampas na superfície dos comprimidos são reproduzidas em detalhe.

Particularmente vantajosa é a boa ação de proteção e isolamento da mistura de polímero de acordo com a invenção com influência si-

multaneamente baixa sobre a desintegração do comprimido. Mesmo com aplicações de polímero baixas de 1% em peso, um isolamento de gosto de mais de 30 segundos já é conseguido. Revestimentos mais espessos com um copolímero de metacrilato de metila, metacrilato de butila e metacrilato de dimetilaminoetila na razão de 25:25:50 (EUDRAGIT®EPO) melhoram o cancelamento do gosto, mas sem prolongar o tempo de desintegração em HCl 0,1N. Da mesma maneira é vantajosa a cobertura permissível de núcleos coloridos por revestimentos com um alto teor de pigmento. Uma modalidade particular é o embebimento de um segundo composto ativo no revestimento de um núcleo contendo composto ativo.

Aplicação à formulação de acordo com a invenção para a produção em veículos

A formulação de acordo com a invenção pode ser aplicada através de granulação, derramamento, espalhamento ou por meio de aplicação de spray na forma de pó, como um fundido ou em suspensão aquosa. Água é aqui usada principalmente como um veículo a fim de aplicar estes revestimentos uniformemente sobre núcleos esféricos, por exemplo, através de pulverização. Para revestimentos, processos de espalhamento são além disso empregados. Os processos empregados dependem principalmente do veículo escolhido. Pós secos são aplicados através de espalhamento ou polvilhamento, se apropriado também usando forças eletrostáticas. O revestimento com película pode acontecer através da ação de calor. Para implementação, é crucial aqui que camadas uniformes, coesas, sejam formadas.

Quanto a processos de aplicação de acordo com a técnica anterior vide, por exemplo, Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" ("Coated Pharmaceutical Forms" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Cap. 7, pp. 165-196.

As propriedades relevantes para aplicação, testes necessários e especificações são listados em farmacopéias.

Detalhes podem ser tirados de livros texto comuns, por exemplo:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie (Textbook of Pharmaceutical Technology); Verlag Chemie Weinheim – Beerfield Be-

ach/Florida – Basle.

- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie (Pharmaceutical Technology), Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), em particular Capítulos 15 e 16, pp. 626-642.

5 • Gennaro, A.R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Capítulo 88, pp. 1567-1573.

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

Substâncias biologicamente ativas:

- 10 As substâncias farmacêuticas empregadas para o propósito da invenção pretendem ser usadas sobre o corpo humano ou animal a fim de
1. curar, aliviar, prevenir ou detectar doenças, sofrimento, dano ao corpo ou sintomas patológicos.
 2. ser capaz de reconhecer a condição, o estado ou o funcionamento do corpo ou estados mentais.
 - 15 substituir os compostos ativos ou fluidos do corpo produzidos pelo corpo humano ou animal.
 4. defender contra, eliminar ou converter patógenos inofensivos, parasitas ou substâncias exógenas ou
 - 20 5. influenciar a condição, o estado ou o funcionamento do corpo ou estados mentais.

Os produtos farmacêuticos comuns podem ser tomados de trabalhos de referência, tal como a Rote Liste ou o Merck Index. A formulação de acordo com a invenção é adequada para a administração de fundamen-

25 talmente quaisquer compostos farmacêuticos ativos desejados que possam ser de preferência administrados na forma isolada ou protegida, tal como antidepressivos, bloqueadores de receptor beta, antidiabéticos, analgésicos, antiinflamatórios, anti-reumáticos, anti-hipotensivos, anti-hipertensivos, psicofarmacêuticos, tranqüilizantes, antieméticos, relaxantes musculares, glucocorticóides, agentes para o tratamento de colite ulcerativa ou doença de

30 Crohn, antialérgicos, antibióticos, antiepiléticos, anticoagulantes, antimicóticos, antitussígenos, agentes arterioescleróticos, diuréticos, enzimas, inibido-

res de enzima, agentes antigota, hormônios e seus inibidores, glicosídeos cardíacos, imunoterapêuticos e citocinas, laxantes, hipolipidêmicos, terapêuticos gastrointestinais, agentes antimigraína, preparações minerais, otológicos, agentes antiparkinson, terapêuticos para a glândula tireóide, espasmolíticos, inibidores de agregação de plaqueta, vitaminas, citostáticos e inibidores de metástase, fitofarmacêuticos, quimioterapêuticos e aminoácidos.

Exemplos de compostos ativos adequados são acarbose, anti-reumáticos não-esteroidais, glicosídeos cardíacos, ácido acetilsalicílico, virustáticos, aclarubicina [sic], aciclovir, cisplatina, actinomicina, alfa- e beta-simpatomiméticos, (alopurinol [sic], alosetrona, alprostadil, prostaglandinas, amantadina, ambroxol, amlodipina, metotrexato, ácido S-aminosalicílico, amitriptilina, amlodipina [sic], amoxicilina, anastrozol, atenolol, atorvastatina, azatioprina, balsalazida, beclo-metasona, betaistina, bezafibrato, bicalutamida, diazepam e derivados de diazepam, budesonida, bufexamac, buprenorfina, metadona, sais de cálcio, sais de potássio, sais de magnésio, candesartan, carbamazepina, captopril, cefalosporinas [sic], celecoxib, cetirizina, ácido xeno-deoxicólico, ácido ursodeoxicólico, teofilina e derivados de teofilina, tripsinas, cimetidina, claritromicina, ácido clavulânico, clindamicina, clobutinol, clonidina, cotrimazol, codeína, cafeína, vitamina D e derivados de vitamina D, colestiramina, ácido cromoglicólico, cumarina e derivados de cumarina, cisteína, citarabina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproterona, citarabina [sic], dapiprazol, desogestrel, desonida, diidralazina, diltiazem, alcalóides ergóticos, dimenohidrinato, sulfóxido de dimetila, dimeticona [sic], dipiridarnoi [sic], domperidona e derivados de domperidan [sic], donepzil, dopamina, doxazosina, doxorubicina, doxilamina, dapiprazol [sic], benzodiazepinas, diclofenaco, antibióticos de glicosídeo, desipramina, econazol, inibidores de ACE, enalapril, efedrina, epinefrina, epoetina e derivados de epoetina, morfínicos, antagonistas de cálcio, irinotecan, modafinil, orlistato, antibióticos peptídicos, fenitoína, riluzol, risedronato, sildenafil, topiramato, antibióticos de macrolida, esomeprazol, oestrogênio e derivados de oestrogênio, gestágeno e derivados de gestágeno, testosterona e derivados de testosterona, andrógeno e derivados de andrógeno, etenzamida, etofenamato, etofibrato, fenofibrato,

etofilina, etoposídeo, famciclovir, famotidina, felodipina, fenofibrato, fentanila, fenticonazol, inibidores de girase, fluconazol, fludarabina, flunarizina, fluoruracila, fluoxetina, flubiprofeno, ibuprofeno, flutamida, fluvastatina, folitropina, formoterol, fosfomicina, furosemida, ácido fusídico, galantamina, galopamil, ganciclovir, gemfibrozil, gentamicina, ginkgo, erva de são-joão, glibenclamida, derivados de uréia como antidiabéticos orais, glucagon, glucosamina e derivados de glucosamina, glutationa, glicerol e derivados de glicerol, hormônio hipotalâmicos, goserelina, inibidores de girase [sic], guanetidina, halofantrina, haloperidol, heparina e derivados de heparina, ácido hialurônico, hidralazina, hidroclorotiazida e derivados de hidroclorotiazida, salicilatos, hidroxizina, idarubicina, ifosfamida, imipramina, indometacina, indoramina, insulina, interferons, iodo e derivados de iodo, isoconazol, isopropenalina, glucitol e derivados de glucitol, itraconazol, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, lacidipina, lansoprazol, levodopa, levometadona, hormônios da tireóide, ácido lipóico e derivados do ácido lipóico, lisinopril, lisurida, lofepramina, lomustina, loperamida, loratadina, maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclozina, ácido mefenâmico, mefloquina, meloxicam, mepindolol, meprobamato, meropenem, mesalazina, mesuximida, metamizol, metformina, metotrexato, metilfenidato, metilprednisolona, metixeno, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, miconazol, minociclina, minoxidil, misoprostol, mitomicina, mizolastina, moexipril, morfina e derivados de morfina, primula da noite, nalbufina, naloxona, tilidina, naproxeno, narcotina, natamicina, neostigmina, nicergolina, nicetamida, nifedipina, ácido niflúmico, nimodipina, nimorazol, nimustina, nisoldipina, adrenalina e derivados de adrenalina, norfloxacin, novamina sulfona, noscapina, nistatina, ofloxacin, olanzapina, olsalazina, omeprazol, omoconazol, odansetrina, orlistato, oseltamivir, oxaceprol, oxacilina, oxiconazol, oximetazolina, pantoprazol, paracetamol, paroxetina, penciclovir, penicilinas orais, pentazocina, pentifilina, pentoxifilina, perfenazina, petidina, extratos de planta, fenazona, feniramina, derivados do ácido barbitúrico, fenilbutazona, fentoína, pimozida, pindolol, piperazina, piracetam, pirenzepina, piribedil, piroxicam, pramipexol, pravastatina, prazosina, procaína, promazina, propiverina, propranolol, propifenazona, prost-

glandinas, protionamida, proxifilina, quetiapina, quinapril, quinaprilato, rami-
 pril, ranitidina, reproterol, reserpina, ribavirina, rifampicina, risperidona, rito-
 navir, ropinirol, rosiglitazona, roxatidina, roxitromicina, ruscogenina, rutosí-
 deo e derivados de rutosídeo, sabadila, salbutamol, salmeterol, escopolami-
 5 na, selegenina, sertaconazol, sertindol, sertralina [sic], silicatos, simvastati-
 na, sitosterina, sotalol, ácido espaglúmico, esparfloxacina, espectinomicina,
 espiramicina, espirapril, espironolactona, estavudina, estreptomicina, su-
 cralfato, sufentalina, sulbactam, sulfonamidas, sulfasalazina, sulpirida, sul-
 tamicilina, sultiama, sumatriptano, cloreto de suxametônio, tacrina, tacroli-
 10 mus, taliolol, tamoxifeno, taurolidina, tazoroteno, tegaserod, temazepam,
 teniposídeo, tenoxicam, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, terli-
 pressina, tertatolol, tetraciclina, tetrizolina, teobromina, teofilina, butizina,
 tiamizol, fenotiazinas, tiotepa, tiagabina, tiaprida, derivados do ácido pro-
 piônico, ticlopidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tioxelona, tiro-
 15 pramida [sic], tizanidina, tolazolina, tolbutamida, tolcapona, tolnaftato, tolpe-
 risona, topotecano, torasemida, antiestrogênicos [sic], tramadol, tramazolina,
 trandolapril, tranilcipromina, trapidil, trazodona, triamcinolona e derivados de
 triamcinolona, triamtereno, trifluoperidol, trifluridina, trimetoprima, trimiprami-
 na, tripelenamina, triprolidina, trifosfamida, tromantadina, trometamol, tropal-
 20 pina, troxerutina, tulobuterol, tiramina, tirotricina, urapidil, ácido ursodeoxicó-
 lico [sic], ácido xenoodeoxicólico [sic], valaciclovir, valdecoxib, ácido valpróico,
 vancomicina, cloreto de vecurônio, venlafaxina, verapamil, vidarabina, viga-
 batrina, viloxazina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina,
 vinpocetina, viquidila, warfarin, nicotinato de xantiol, xipamida, zafirlukast,
 25 zalcitabina, zanamivir, zidovudina, zolmitriptano, zolpidem, zoplicona, zotepi-
 na e similar.

Se desejado, os compostos ativos podem ser também usados
 na forma dos seus sais farmacologicamente aceitáveis ou derivados, e no
 caso de compostos ativos quirais, ambos isômeros opticamente ativos e ra-
 30 cematos ou misturas de diastereômeros podem ser usadas. Se desejado, as
 composições de acordo com a invenção podem também conter dois ou mais
 compostos farmacêuticos ativos.

Exemplos de compostos ativos particularmente preferidos são ácido acetilsalicílico, cabenoxolona, cefalotina, epinefrina [sic], imipramina, iodeto de potássio, cetoprofeno, levodopa, nitrazepam, nitroprussida, oxite-traciclina HCl, prometazina, omeprazol ou outros derivados de benzimidazol e estreptomicina.

Formas de administração:

A princípio, as formas farmacêuticas descritas podem ser usadas diretamente através de administração oral. Os grânulos, péletes ou partículas preparados de acordo com a invenção podem ser distribuídos em cápsulas de gelatina, sachês ou em recipientes de multidose adequados tendo um dispositivo de dosagem. A administração é realizada na forma sólida ou suspensa em líquidos. Por meio de compressão, se aplicável após mistura de excipientes adicionais, comprimidos são obtidos, os quais desintegram após administração e liberam subunidades geralmente revestidas. Da mesma maneira concebível é o embebimento de aglomerados em polietileno glicol ou lipídeos para a produção de supositórios ou produtos farmacêuticos vaginais. Os comprimidos revestidos são embalados em embalagens blister ou recipientes de multidose e removidos pelo paciente diretamente antes da administração.

As classes de composto ativo e substâncias que podem frequentemente produzir um gosto amargo e podem ser formulados vantajosamente usando o revestimento e os agentes de ligação de acordo com a invenção são, por exemplo:

Analgésicos e anti-reumáticos:

paracetamol, diclofenaco, aceclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, levacetilmetadol, oxicodona

Psicofarmacêuticos:

prometazina, donepezila, modafinila, nefazodona, reboxetina, sertindol, sertralina

Antibióticos:

eritromicina, roxitromicina, claritromicina, grepafloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, nevirapina

Beta-bloqueadores:

propranolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol

Antidiabéticos:

metformina, miglitol, repaglinida

5 Anti-histamínicos H1:

difenohidramina, fexofenadina, mizolastina,

Anti-histamínicos H2:

cimetidina, nizatidina, ticlopidina, cetridina, ranitidina

Vitaminas: nitrato de tiamina; Outros: sulfato de quinidina, amiloprilose HCl,

10 pseudoefedrina HCl, sildenafil, topiramato, granisetrona, rebamipida, quinina HCl

EXEMPLOSExemplos 1 a 14:

15 Dispersão ou dissolução de um copolímero de metacrilato de metila, metacrilato de butila e metacrilato de dimetilaminoetila na razão de 25:25:50 com um tamanho de partícula médio de 15 µm (EUDRAGIT® E PO).

Procedimento de preparação:

20 Água completamente desmineralizada é pré-adicionada a um recipiente, então os componentes (a), (b) e (c) de acordo com a reivindicação 1, são adicionados com agitação por meio de um agitador de pá agitado em cerca de 400 rotações/min [sic]. A preparação toda é monitorada [lacuna] com 400 vezes de ampliação usando um microscópio de polarização.

25 A dispersão ou solução tem um teor de matéria seca de 15%, e é de viscosidade baixa.

Exemplo 15: um copolímero de metacrilato de metila, metacrilato de butila e metacrilato de etil dimetilamino na razão de 25:25:50 (EUDRAGIT® E 100) dissolvido em isopropanol/acetona (6:4) é usado. Teor de copolímero de 12,5% em peso.

30 Os experimentos listados abaixo na Tabela 1 são calculados em um tamanho de batelada de 100 g, as adições sendo relativas à quantidade de copolímero.

Abreviações:

Rel. a = relativo a

TA: temperatura ambiente

Tabela 1: Preparação do revestimento e agente de ligação

Exemplo Nº	Componente (b) [% rel. a copolímero]	Componente (c) [% rel. ao copolímero]	Temperatura de dispersão	Tempo de dispersão [h]	Dispersão completa	Propriedades das películas secas	WVP [g/m ² /d]
1.	7 lauril sulfato de Na	15 ácido láurico	TA	cerca de 3	sim	flexível, clara	324
2.	7 lauril sulfato de Na	15 ácido mirístico	TA	cerca de 4	sim	flexível, ligeiramente nu- blado	324
3.	7 lauril sulfato de Na	15 ácido palmítico	TA	cerca de 6	sim	flexível, ligeiramente nu- blado	168
4.	7 lauril sulfato de Na	15 ácido esteárico	TA	cerca de 6	sim	flexível, ligeiramente nu- blado	179
5.	7 lauril sulfato de Na	15 ácido esteárico	TA	cerca de 6	sim	flexível, ligeiramente nu- blado	213
6.	7 lauril sulfato de Na	30 ácido láurico	TA	cerca de 5	sim	flexível, ligeiramente nu- blado	289

Continuação

Exemplo N°	Componente (b) [% rel. a copolímero]	Componente (c) [% rel. ao copolímero]	Temperatura de dispersão	Tempo de dispersão [h]	Dispersão completa	Propriedades das películas secas	WVP [g/m ² /d]
7.	7 lauril sulfato de Na	30 ácido esteárico	TA a 73°C	cerca de 4	sim	flexível, ligeiramente nublado	186
8.	7 lauril sulfato de Na	15 ácido esteárico	TA	cerca de 6	sim	flexível, ligeiramente nublado	125
9.	10 lauril sulfato de Na	15 ácido esteárico	TA	cerca de 6	sim	Quebradiça, ligeiramente nublado	96
10.	10 lauril sulfato de Na	15 álcool laurílico	TA	cerca de 24	sim	flexível, clara	264
11.	10 lauril sulfato de Na	10 Álcool laurílico	TA	Cerca de 3	sim	Flexível, clara	112

Exemplos negativos

Exemplo Nº	Componente (b) [% rel. a copolímero]	Componente (c) [% rel. ao copolímero]	Temperatura de dispersão	Tempo de dispersão [h]	Dispersão completa	Propriedades das películas secas	WVP [g/m ² /d]
12.	7 lauril sulfato de Na	15 ácido sebácico	TA	cerca de 2	sim	cristais quebradiços	454
13.	7 lauril sulfato de Na	15 ácido beênico	TA	-	não	-	-

Técnica anterior:

14.	7 lauril sulfato de Na	15 dietil sebacato		444	
15.	-		EUDRAGIT® E 12,5 de solução orgânica (isopropanol-acetona=6:4)	336	

Permeabilidades a vapor de água, propriedades da película

As películas das dispersões preparadas são arrancadas do papel condensado por meio de um bisturi de 250 µm e deixadas secar da noite para o dia em TA. As películas secas tendo uma espessura de camada de 30-35 µm (papel condensador adicionalmente incluído) são então investigadas quanto à permeabilidade a vapor de água de acordo com DIN 53122 a 23°C, 85% de umidade relativa. Para cada dispersão, 6 testes são realizados em paralelo.

Descrição do teste:

3 g de sílica-gel, granulação 1-3 mm/Merck, tendo um indicador de umidade, são pesados em uma célula de teste lisa-plana de vidro (diâmetro interno de 2 cm) e secos a 110°C por 3 horas. A superfície lisa da célula de teste é emplastada com uma pasta de silicone de modo que após a aplicação da película um fechamento hermético é garantido. As películas selecionadas [lacuna] aplicadas e cobertas com um anel de vidro similar liso-plano emplastado com silicone. Através desta superfície da película de 3,14 cm² que é agora formada, a permeabilidade a vapor de água (WVP) a 23°C e 85% de umidade relativa é determinada gravimetricamente durante um período de tempo de 16 e 24 horas.

$$WVD \text{ (g/m}^2\text{/d)} = 24/t \times \Delta m/A \times 24$$

t = tempo experimental em horas entre as pesagens a partir das quais a diferença de peso Δm é determinada, isto é, 18 - 2 = 16 ou 24 - 2 = 22

Δm = quantidade de água difundida através da película em g após 16 horas e 22 horas; o peso da célula de teste + película obtida após 2 horas conta como um valor de referência.

$$A = \text{área de teste da película em cm}^2 = 3,14 \text{ cm}^2$$

O valor médio é calculado a partir dos resultados (16 e 22 horas) de pelo menos 5 células de teste.

Revestimentos a partir das dispersões dos exemplos acima

Os experimentos de pulverização foram realizados em uma panela de revestimento Erweka com comprimidos de placebo de tamanho de

batelada de 2,5 a 3 kg, parcialmente substituídos por comprimidos de sulfato de quinidina ou comprimidos em sílica-gel. A aplicação do polímero é de 2 a 4 mg/cm².

- 5 O agente de liberação é principalmente homogeneizado na dispersão por meio de um Ultra Turrax por cerca de 15 minutos e então pulverizado sobre os comprimidos girando, usando uma pistola de pulverização de canal Walter NBA de bocal de 1,2 mm, pressão de pulverização de 0,8 a 1 bar. A temperatura do material pode estar entre 27 a [sic] 34°C, enquanto que a velocidade de pulverização pode ser de 2,2 a 3 g/min/kg. A secagem é
- 10 então realizada em um forno de secagem de recirculação a 40°C por 4 horas.

Tabela 2:

Realização No.	Experimento de acordo com a receita No.	Agente de liberação (% rel. ao Copo.)	Mg de Copo./cm ²	Tempo de desintegração (min)		Isolamento do gosto
				EM	H ₂ O	
16.	4.	42 pigmento	2	2,1	5,3	> 8 min
17.	4.	50 talco	2	1,3	3,6	n.d.
			4	1,7	7,3	n.d.
18.	14.	35 estearato de Mg	2	1,7	17,2	n.d.
19.	8.	15 estearato de Mg 15 pigmentos	4	2	21,5	n.d.
			2	1,2	2,2	>6 min
20.	15.	50 talco	2	1,1	>60	n.d.
			4	1,7	>60	n.d.
21.	4.	35 estearato de Mg	2	1,7	3,9	n.d.
			4	1,97	6,4	n.d.

Copo = copolímero

O tempo de desintegração foi determinado seguindo de acordo com [sic] o método da pharmacopoeia Européia.

Tabela 3: Absorção de água de comprimidos de sílica-gel em cabine de ar condicionado a 40°C e umidade relativa de 75% com 4 mg de copolímero/cm².

Receita	Absorção de água [%]					
	após 1 hora	após 2 horas	após 4 horas	após 6 horas	após 10 horas	após 24 horas
De acordo com o Exemplo 20	0,48	1,07	2,16	3,04	4,80	9,06
De acordo com o Exemplo 18	0,67	1,62	2,71	3,79	5,93	11,19
De acordo com o Exemplo 21	0,34	0,69	1,36	1,92	3,11	6,55
Valor de comparação: HPMC	2,68	5,31	9,46	12,30	14,80	15,10
Valor de comparação: comprimidos de sílica-gel (sem revestimento)	7,71	11,94	14,61	15,10	15,16	15,64

A absorção de água foi determinada gravimetricamente.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de um revestimento e agente de ligação para formas farmacêuticas orais ou dérmicas, consistindo essencialmente em:

- 5 (a) 50 a 90% em peso de um copolímero consistindo em C₁ a C₄ ésteres de ácido acrílico ou metacrílico polimerizados por radical livre, e, ainda, monômeros de (met)acrilato que têm grupos amino terciários funcionais, o copolímero estando presente na forma de pó tendo um tamanho de partícula médio de 1-40 µm;
- 10 (b) 3 a 15% em peso, com base em (a), de um emulsificante tendo um HLB de pelo menos 14;
- (c) 5 a 50% em peso, com base em (a), de um C₁₂- a C₁₈- ácido monocarboxílico ou um composto C₁₂- a C₁₈- hidroxila;
- 15 caracterizado pelo fato de que os componentes (a), (b) e (c) são fundidos ou misturados um com o outro com ou sem a adição de água e se apropriado com adição de um composto farmacêutico ativo e ainda aditivos comuns e o revestimento e agente de ligação sendo produzidos a partir da mistura através de derretimento, fusão, espalhamento, pulverização ou granulação.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um agente de liberação é aplicado ao revestimento e agente de ligação como uma camada final de revestimento de não-película.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um pigmento é aplicado ao revestimento e agente de ligação como uma camada final de revestimento de não-película.

25 4. Revestimento e agentes de ligação para formas farmacêuticas, caracterizados pelo fato de que podem ser preparados pelo processo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

5. Forma farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o revestimento e o agente de ligação, como definidos na reivindicação 30 4, e um composto farmacêutico ativo.

6. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que um composto farmacêutico ativo sensível à umidade

das classes de composto ativo consistindo em analgésico, anti-reumáticos, compostos ativos para o tratamento de úlceras gástricas, antibióticos, anti-hipotensivos, antidepressivos, terapêuticos da glândula tireóide, compostos ativos antiparkinson, ansiolíticos ou neurolépticos é contido.

5 7. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o composto ativo farmacêutico sensível à umidade presente é ácido acetilsalicílico, carbenoxolona, cefalotina, epinefrina [sic], imipramina, iodeto de potássio, cetoprofeno, levodopa, nitrazepam, nitroprussida, oxitetraciclina HCl, prometazina, omeprazol ou outros derivados de
10 benzimidazol ou estreptomicina.

 8. Uso do revestimento ou agente de ligação, como definido na reivindicação 4, caracterizado pelo fato de ser como um revestimento de isolamento de umidade para composições farmacêuticas contendo composto ativo.

15 9. Uso do revestimento e agente de ligação, como definido na reivindicação 4, caracterizado pelo fato de ser como um revestimento de isolamento de gosto para composições farmacêuticas contendo composto ativo.