



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016016623-0 B1



(22) Data do Depósito: 14/01/2015

(45) Data de Concessão: 01/02/2022

(54) Título: REVESTIMENTOS DE PELÍCULA DE LIBERAÇÃO IMEDIATA QUE CONTÊM GLICERÍDEOS DE CADEIA MÉDIA E SUBSTRATOS REVESTIDOS OS MESMOS

(51) Int.Cl.: B05D 1/02.

(30) Prioridade Unionista: 21/01/2014 US 61/929,735.

(73) Titular(es): BPSI HOLDINGS, LLC.

(72) Inventor(es): JASON TECKOE; BRADLEY J. PRUSAK; JEFFREY R. GIMBEL; DANIEL TO.

(86) Pedido PCT: PCT US2015011422 de 14/01/2015

(87) Publicação PCT: WO 2015/112400 de 30/07/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/07/2016

(57) Resumo: REVESTIMENTOS DE PELÍCULA DE LIBERAÇÃO IMEDIATA QUE CONTÊM GLICERÍDEOS DE CADEIA MÉDIA E SUBSTRATOS REVESTIDOS OS MESMOS. A presente invenção refere-se a composições de revestimento de película de liberação imediata para uso em formas de dosagem oral, tais como comprimidos compactados e outros substratos ingeríveis por via oral que contêm glicerídeos de cadeia média como antiadesivos. As composições de revestimento de película podem ser aplicadas diretamente a um substrato ou após o substrato ter sido revestido com um sub-revestimento. Em aspectos preferenciais, o polímero é álcool polivinílico e os glicerídeos de cadeia média são misturas de mono e diésteres de glicerina caprílico (cadeia de 8 carbonos) e cápricos (cadeia de 10 carbonos). As suspensões aquosas que compreendem as composições de revestimento de película inventivas, métodos de aplicação dos revestimentos aos substratos e os próprios substratos revestidos também são revelados.

**REVESTIMENTOS DE PELÍCULA DE LIBERAÇÃO IMEDIATA
QUE CONTÊM GLICERÍDEOS DE CADEIA MÉDIA E SUBSTRATOS
REVESTIDOS OS MESMOS**

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório de Número de Série US 61/929.735, depositado em 21 de janeiro de 2014, cujos conteúdos são aqui incorporados a título de referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] A presente invenção refere-se a formulações de revestimento de película de liberação imediata que contêm glicerídeos de cadeia média como antiadesivos. A invenção também se refere a substratos farmacêuticos que têm tais revestimentos de película e métodos de preparação dos mesmos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] O uso de antiadesivos em composições de revestimento de película é descrito na técnica anterior tanto para aplicações de revestimento de película de liberação imediata quanto entéricas. A patente cedida à mesma requerente US 8.388.983 descreve formulações de revestimento de película, que compreendem antiadesivos de tamanho de partícula fino que são praticamente insolúveis em água. Esses antiadesivos estão sob a forma sólida à temperatura ambiente, sozinhos, como parte de uma formulação de revestimento de película, e quando dispersos em água. Embora os revestimentos de película que contêm esses antiadesivos de tamanho de partícula fino tenham muitas desvantagens, tais como boa barreira à umidade e alta produtividade, questões estéticas ocasionais foram observadas ao usar esses revestimentos. Os antiadesivos de tamanho de partícula fino praticamente insolúveis em água podem estar presentes em logotipos em formas de dosagem ou

podem ser observados como manchas em superfícies de comprimido, especialmente quando a cor do revestimento for escura.

[0004] Conseqüentemente, há ainda uma necessidade de composições de revestimento de película aprimoradas que tenham as vantagens de boas propriedades de barreira à umidade e alta produtividade. A presente invenção aborda essa necessidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0005] Constatou-se surpreendentemente que formulações de revestimento de película de liberação imediata que compreendem glicerídeos de cadeia média como antiadesivos são bem dispersas em água à temperatura ambiente e, quando revestidas sobre composições farmacêuticas, se desintegram completamente em menos de duas horas tanto em fluidos intestinais quanto gástricos simulados. O uso dos revestimentos de película inventivos em substratos orais, tais como comprimidos, resulta em aparência do produto aprimorada, por exemplo, em termos de quantidades reduzidas de manchas visíveis, assim como desempenho de barreira à umidade comparável, ou melhor, de sistemas de revestimento de formulados quando comparados àqueles da técnica anterior.

[0006] A presente invenção se refere ao desenvolvimento de sistemas de revestimento de película completamente formulados que contêm glicerídeos de cadeia média como antiadesivos. A invenção se refere adicionalmente a dispersões aquosas que compreendem os glicerídeos de cadeia média, métodos de preparação das mesmas dispersando-se os materiais (sistema) de revestimento de película em água à temperatura ambiente e substratos ingeríveis por via oral que têm o revestimento de película inventivo que compreende os glicerídeos de cadeia média secos na mesma.

[0007] Em um aspecto da invenção, são fornecidas composições de revestimento de película em pó para o produto farmacêutico e técnicas relacionadas. As composições de revestimento de película em pó preferencialmente seco incluem um ou mais polímeros, tais como álcool polivinílico (doravante às vezes abreviado como "PVA"), glicerídeos de cadeia média como antiadesivos e opcionalmente plastificantes, deslizantes, pigmentos e outros aditivos comumente usados em formulações de revestimento de película. Em aspectos preferenciais desta invenção, os glicerídeos de cadeia média compreendem uma mistura de mono e diésteres de glicerina caprílicos (cadeia de 8 carbonos) e cápricos (cadeia de 10 carbonos).

[0008] Em outro aspecto da invenção, são fornecidas dispersões aquosas das composições de revestimento de película descritas acima que são preparadas na água à temperatura ambiente. As dispersões contêm, preferencialmente, de cerca de 5 a cerca de 40% de teor de ingredientes sem água. Aspectos ainda adicionais incluem métodos de substratos ingeríveis por via oral de revestimento com a suspensão de revestimento bem como os substratos revestidos preparados através desses métodos.

[0009] Nos aspectos preferenciais desta invenção, revestimentos de película de liberação imediata são preparados que se desintegram completamente dentro de 2 horas tanto em fluidos intestinais quanto gástricos simulados quando revestidos sobre substratos ingeríveis por via oral nas quantidades (ganhos de peso) descritas no presente documento. Além disso, os substratos ingeríveis revestidos têm baixos níveis de manchas visíveis nas superfícies dos substratos ingeríveis por via oral revestidos, particularmente, em regiões gravadas ou entalhadas que podem conter logotipos ou similares. Essa

combinação de propriedades para um sistema de revestimento de película de liberação imediata é claramente vantajosa sobre a técnica anterior e produtos comercializados existentes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[00010] Para os propósitos da presente invenção, os termos a seguir recebem mais esclarecimentos quanto aos seus significados:

“substrato ingerível por via oral” deve ser entendido como qualquer forma de dosagem farmacologicamente aceitável, por exemplo, comprimido, cápsula, comprimido revestido, etc. ou qualquer outro produto veterinário ou de confeitaria destinado a ser engolido;

“pó seco” deve ser entendido como pós que são relativamente secos para o toque em vez de pós que são essencialmente sem teor de líquidos;

“temperatura ambiente” deve ser entendido como temperaturas geralmente na faixa de cerca de 20°C (68°F) a cerca de 30°C (86°F) +/-3°C;

“glicerina” é sinônimo de “glicerol”, e “ésteres de glicerol” é sinônimo de glicerídeos;

“fluidos gástricos simulados” são meios que têm um pH de cerca de 1 a cerca de 5,5, que podem ser tamponados ou não tamponados, com ou sem enzimas; e

“fluidos intestinais simulados” são meios que têm um pH de cerca de 5,5 a cerca de 8, que podem ser tamponados ou não tamponados, com ou sem enzimas.

[00011] As composições de revestimento de película inventivas compreendem um ou mais polímeros, glicerídeos de cadeia média e opcionalmente deslizantes, pigmentos, tensoativos ou outros auxiliares de revestimento de película.

[00012] O polímero pode ser qualquer um dos formadores de película de liberação imediata comumente usados na técnica de revestimento de película. Os mesmos podem incluir hipromelose (hidroxipropil metilcelulose), hidroxipropil celulose, carboximetil celulose de sódio, álcool polivinílico (PVA) e copolímeros à base de PVA. Um grau preferencial de PVA é um preparado hidrolisando-se 86,5 a 89% em mol dos grupos acetato em acetato de polivinila. Os copolímeros de PVA podem incluir copolímeros de enxerto de PVA-polietileno glicol, tais como aqueles vendidos sob o nome comercial KOLLICOAT IR ou copolímeros de PVA-metil metacrilato-ácido acrílico, tais como aqueles vendidos sob o nome comercial POVACOAT. Em alguns aspectos, os polímeros são de tamanho de partícula suficientemente pequeno, preferencialmente, de menos do que 250 microns, para facilitar a dissolução em água ambiente ao formar as soluções de revestimento aquosas. Dois ou mais desses polímeros podem ser usados juntamente. O PVA é um polímero preferencial para muitos aspectos da invenção.

[00013] Na maioria das modalidades, a quantidade de polímero incluída nas misturas em pó da presente invenção é de cerca de 20 a cerca de 70% em peso. Em algumas modalidades preferenciais, a mesma varia de cerca de 25 a cerca de 60% e, mais preferencialmente, varia de cerca de 30 a cerca de 50%. Quando dois ou mais polímeros são usados juntamente, o total combinado dos polímeros é de cerca de 20 a cerca de 70% em peso. Além disso, quando dois ou mais polímeros são usados, a quantidade total preferencial de polímeros é de cerca de 25 a 60% e, mais preferencialmente, de cerca de 30 a cerca de 50%.

[00014] Os glicerídeos de cadeia média podem ser monoésteres, diésteres e triésteres de glicerina com ácidos carboxílicos que têm de 6 a 10 átomos de carbono. Exemplos

de tais ácidos incluem ácidos de cadeia linear, tais como ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico (também conhecido como ácido caprílico), ácido nonanoico e ácido decanoico (também conhecido como ácido cáprico) bem como ácidos carboxílicos alifáticos com um teor de carbono total de 6 a 10 átomos. Os monoésteres, diésteres e triésteres mais preferenciais de glicerina permanecem no estado líquido a temperaturas ambiente. Quando um diéster ou um triéster é empregado, as frações de ácido carboxílico em cada molécula podem ser iguais ou diferentes. Misturas de ésteres, que podem ser monoésteres, diésteres e/ou triésteres com diferentes ácidos carboxílicos, também podem ser empregadas.

[00015] Em geral, ésteres de ácido carboxílico de glicerina são misturas do monoéster, diéster e triéster. Monoésteres e diésteres são preferenciais devido à presença de grupos hidroxila, conforme será explicado posteriormente. Frequentemente, ao preparar ésteres de glicerina, os mono, di e triésteres são formados juntamente. A razão relativa dos ésteres dependerá das condições de fabricação e da proporção de reagentes. Os triésteres podem ser removidos da mistura, mas isso é muitas vezes economicamente não viável a partir de um ponto de vista de fabricação para remover completamente todos os vestígios do triéster. Portanto, muitos produtos de monoéster e diéster comerciais contêm um baixo nível de triésteres - por exemplo, até 10% em peso, isto é, 90% em peso de mono e diésteres de glicerina.

[00016] De modo semelhante, em muitos casos, pode haver quantidades pequenas de glicerina não reagida (até cerca de 10%) em produtos de monoéster e diéster comerciais. A presença de glicerina nesses baixos níveis não afeta de modo significativo as propriedades de mono e diésteres. Os

glicerídeos de cadeia média também podem conter quantidades pequenas (de até 10% em peso) de ésteres de glicerina de peso molecular mais alto sem afetar adversamente suas propriedades. Os mesmos podem incluir ácidos carboxílicos que têm 11 a 18 átomos de carbono. É preferível que os glicerídeos de cadeia média permaneçam no estado líquido a temperaturas ambiente.

[00017] Em aspectos mais preferenciais da invenção, os glicerídeos de cadeia média compreendem uma mistura de mono e diésteres de glicerina caprílicos (cadeia de 8 carbonos) e cápricos (cadeia de 10 carbonos). Os monocaprilocapratos de glicerol são preferenciais. O monocaprilocaprato de glicerol Tipo I, conforme listado na Farmacopeia Europeia (EP) é um exemplo e está disponível sob o nome comercial, Imwitor 742, junto à Cremer Oleo, GmbH and Co. KG, Hamburg, Alemanha. Fornecedores alternativos incluem Abitec, of Columbus OH com produtos disponíveis sob os nomes comerciais Capmul MCM, EP e Capmul MCM, NF. O monocaprilocaprato de glicerol Tipo I compreende 45 a 75% monoésteres, 20 a 50% diésteres, menos do que 10% de triésteres e menos do que 3% de glicerina livre. A distribuição de cadeia de carbono é de 50 a 90% de C8 (ou 8 carbonos), 10 a 50% de C10, menos do que 3% de C12 e menos do que 1% de C14. Outro monocaprilocaprato de glicerol compreende 49 a 61% de monoésteres e 7% ou menos de glicerina livre.

[00018] Os glicerídeos de cadeia média são principalmente usados como antiadesivos para reduzir a incidência de adesividade de comprimido a comprimido que pode ocorrer durante o revestimento de película de comprimidos farmacêuticos e similares com o uso de suspensões / dispersões aquosas com base nas composições inventivas. Sem ater-se a qualquer teoria específica, acredita-se que os

mono e diésteres funcionam também como antiadesivos para os polímeros, uma vez que os mesmos possuem grupos hidroxila livres e ésteres de ácido carboxílico. Os grupos hidroxila nos glicerídeos de cadeia média podem formar ligações de hidrogênio com os grupos hidroxila nas cadeias de polímero, embora os grupos éster hidrofóbicos ajam como barreiras para limitar a associação extensiva entre cadeias de polímero. Ambos os mecanismos funcionam juntamente para impedir associações intermoleculares entre cadeias de polímero que de outra forma levariam à aderência. A quantidade total do antiadesivo de glicerídeo de cadeia média presente na mistura em pó seco dependerá da necessidade, mas pode variar amplamente de cerca de 1 a cerca de 30% em peso. Preferencialmente, a faixa é de cerca de 2 a cerca de 15% e mais preferencialmente de cerca de 3 a cerca de 7% em peso.

[00019] Um deslizante é opcionalmente usado para ajudar os comprimidos a fluírem uns sobre os outros e, então, gerar um acabamento de superfície liso. Talco e caulim são deslizantes preferenciais. Os graus preferenciais de talco têm 90% de partículas constituintes de menos do que 50 microns para eliminar a presença de manchas visíveis na superfície de substratos ingeríveis por via oral e revestidos. Graus mais preferenciais de talco têm 90% de partículas constituintes de menos do que 20 microns para reduzir ainda mais a presença de manchas visíveis e também para intensificar as propriedades de dispersão. A quantidade de deslizante, quando presente, dependerá da necessidade, mas pode variar amplamente de cerca de 1 a cerca de 50% em peso. Preferencialmente, a faixa é de cerca de 4 a cerca de 40% e, mais preferencialmente, de cerca de 10% a cerca de 35%.

[00020] Os pigmentos também são opcionalmente adicionados e podem ser qualquer alimento ou cores farmacologicamente aprovadas, opacificantes ou corantes. Por exemplo, os pigmentos podem ser lacas de alumínio, óxidos de ferro, dióxido de titânio, cores naturais ou pigmentos perolizantes (por exemplo, pigmentos à base de mica vendidos sob o nome comercial Candurin). Exemplos de tais pigmentos são apresentados no documento n.º U.S. 4543570, que é aqui incorporado, a título de referência. Quando incluídos, os pigmentos podem ser usados nas misturas em pó em uma faixa (em peso) de cerca de mais do que 0 a cerca de 40% de pigmento, preferencialmente, de cerca de 4 a cerca de 32% e, mais preferencialmente, de cerca de 7 a cerca de 30%. Será entendido, no entanto, que a quantidade de pigmento empregada nas misturas em pó da invenção é uma quantidade que é suficiente ou eficaz para transmitir a aparência exigida do revestimento externo para a superfície do substrato a ser revestido.

[00021] Além disso, as misturas em pó também podem incluir ingredientes suplementares ou auxiliares encontrados tipicamente em revestimentos de película. Uma lista não limitante de tais adjuvantes inclui tensoativos, auxiliares de suspensão, adoçantes, flavorizantes, plastificantes, etc. e misturas dos mesmos. Os tensoativos preferenciais são lauril sulfato de sódio e polissorbato 80. O lauril sulfato de sódio é um tensoativo mais preferencial. O tensoativo pode estar incluído na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 5% na composição de revestimento de película seca e, mais preferencialmente entre cerca de 1 a cerca de 4%. O uso e a função do tensoativo é intensificar o processo de formação de película, conforme comumente ensinado e usado na técnica anterior.

[00022] As misturas em pó são preparadas com o uso de técnicas de mistura ou mescla seca padrão conhecidas por aqueles versados na técnica. Por exemplo, os ingredientes são pesados individualmente, adicionados a um aparelho adequado e mesclados por um tempo suficiente até que uma mistura substancialmente uniforme dos ingredientes seja obtida. O tempo exigido para alcançar tal uniformidade substancial, certamente, dependerá do tamanho do lote e do aparelho usados. A adição de líquidos, tais como glicerídeos de cadeia média, ocorrerá de modo que nenhuma aglomeração ou separação significativa ocorra. Isso pode ser realizado adicionando-se gradualmente os glicerídeos de cadeia média líquidos aos ingredientes secos durante a mescla. Uma pré-mescla também pode ser utilizada, em que os glicerídeos de cadeia média líquidos são primeiramente adicionados a uma porção dos ingredientes secos e, então, o material seco restante é adicionado. A pré-mescla pode ser preparada em volume e usada, conforme necessário para reduzir o tempo de mistura exigido para lotes menores. Em todos os casos, quando os glicerídeos de cadeia média líquidos forem adicionados aos ingredientes secos, os componentes devem ser misturados por um tempo suficiente para garantir a homogeneidade.

[00023] Conforme acima mencionado, os tamanhos do lote variarão mediante a necessidade. Uma lista não limitante de dispositivos de mistura adequados inclui misturadores de difusão, tais como um fluxo cruzado, misturador em V, ou misturadores de cubo, disponíveis junto à Patterson-Kelly, ou misturadores de convecção, tais como misturadores Ruberg/Azo, Readco/CVM ou Servolift podem ser usados. A mescla das formulações acima mencionadas também pode ser alcançada processando-se ingredientes em uma forma granular para produzir uma composição de revestimento granular sem

pulverização pelos métodos incluindo, porém, sem limitação, aglomeração por umidade, granulação de leito de fluido, granulação por aspersão e compactação a seco, compactação de rolo e fluidização afregativa. Outras formas de mescla serão evidentes àqueles de habilidade comum.

[00024] Algumas composições de revestimento de película secas preferenciais em conformidade com a invenção incluem:

Ingrediente	% em peso	Preferencial	Mais Preferencial
Polímero (ou polímeros), por exemplo, PVA	20 a 70	25 a 60	30 a 50
Glicerídios de cadeia média, por exemplo, monocaprilocaprato de glicerol Tipo I	1 a 30	2 a 15	3 a 7
Deslizante, por exemplo, talco, etc.	0 a 50	4 a 40	10 a 35
Tensoativo, por exemplo, laurel sulfato de Na, etc.	0 a 5	1 a 4	---
Pigmentos	0 a 40	4 a 32	7 a 30
Ingredientes opcionais ou auxiliares	0 a 20	---	---

[00025] Será entendido a partir da tabela acima mencionada que as composições de revestimento de película secas preferenciais incluirão pelo menos um polímero e um glicerídeo de cadeia média, conforme descrito no presente documento. Os ingredientes adicionais, se incluídos, farão com que a quantidade de polímero e glicerídeo de cadeia

média seja reduzida proporcionalmente, mas ambos os componentes estarão ainda dentro das faixas descritas no presente documento, de modo que a quantidade total de todos os ingredientes na mescla seca seja de 100% em peso.

[00026] Para propósitos de ilustração e não limitação, uma dispersão aquosa que tem cerca de 20% de ingredientes sem água pode ser formada dispersando-se 100 gramas de uma mistura em pó mesclada anteriormente descrita no presente documento em 400 gramas de água à temperatura ambiente. A água é pesada em um recipiente adequado, isto é, um recipientes com um diâmetro igual à profundidade da suspensão final. Um misturador de baixo cisalhamento, preferencialmente, um misturador que tem uma lâmina de mistura com um diâmetro de cerca de um terço do diâmetro do recipiente de mistura, é abaixado na água e ativado para criar um vórtice a partir da borda do recipiente até aproximadamente logo acima da lâmina de mistura para impedir o aprisionamento de ar. Os 100 gramas de composição de revestimento de película seca são adicionados ao vórtice em uma taxa em que não há acúmulo excessivo de pó seco. A velocidade e a profundidade da lâmina de mistura são ajustadas para evitar que o ar seja retirado na suspensão de modo a evitar a formação de espuma. A suspensão é agitada em baixa velocidade, preferencialmente, 350 RPM ou menos, por um tempo suficiente para garantir que uma mistura homogênea seja formada. Usando o tamanho do lote acima como um guia, um tempo de misturação de cerca de 45 minutos é exigido. A suspensão está, então, pronta para a aspersão sobre substratos farmacêuticos e similares. Aqueles de habilidade comum também perceberão que há muitas formas de mistura substancialmente homogênea dos sólidos em água e que o escopo da invenção não é de forma alguma dependente do aparelho usado. Contempla-se que dispersões

aquosas adequadas contenham de cerca de 5 a cerca de 40% e, preferencialmente, de cerca de 15 a cerca de 35% de ingredientes sem água nas mesmas.

[00027] Em ainda modalidades adicionais da invenção, são fornecidos substratos ingeríveis por via oral com as formulações de revestimento de película inventivas. Os substratos revestidos têm aparência e uniformidade excelentes bem como estabilidade intensificada na presença de umidade ambiental e oxigênio.

[00028] Conforme será descrito nos exemplos abaixo, os métodos incluem aplicar as composições de revestimento de película como suspensões aquosas às superfícies de substratos ingeríveis por via oral. O revestimento de película pode ser aplicado como parte de um revestimento múltiplo ou processo de revestimento por aspersão comumente usado para revestir tais artigos. A quantidade de revestimento aplicada dependerá de vários fatores, incluindo a natureza e a funcionalidade do revestimento de película, o substrato a ser revestido e o aparelho empregado para aplicar o revestimento, etc. Em algumas aplicações de liberação imediata da invenção, os substratos serão comprimidos e serão revestidos para um ganho de peso teórico de cerca de 0,25 a cerca de 5,0%. Preferencialmente, o ganho de peso teórico é de cerca de 1,0 a cerca de 4,5% e, mais preferencialmente, o ganho de peso teórico é de cerca de 2,0 a cerca de 4,0% em peso do dito substrato. Conforme acima mencionado, as soluções de revestimento da presente invenção também podem incluir ingredientes auxiliares além da mistura em pó e a água.

[00029] Os substratos ingeríveis por via oral e revestidos acima descritos também podem incluir um revestimento de película de sub-revestimento entre o substrato ingerível por via oral e o revestimento de

película inventivo que compreende glicerídeos de cadeia média. O sub-revestimento selecionado é, preferencialmente, à base de uma composição de revestimento de película comestível que é compatível com e adere tanto ao substrato ingerível por via oral quanto ao revestimento inventivo. Dessa forma, a pessoa versada na técnica pode escolher a partir de uma ampla variedade de revestimentos farmacêuticos ou aceitáveis para uso em alimentos para uso como sub-revestimentos na presente invenção. O sub-revestimento também é aplicado ao substrato para fornecer de cerca de um ganho de peso de 0,25 a cerca de um ganho de peso de 5,0% para o substrato ingerível por via oral.

[00030] Independentemente do método empregado ou dos materiais específicos incluídos nas composições de revestimento de película, os substratos ingeríveis por via oral da presente invenção incluirão um polímero e glicerídeos de cadeia média.

EXEMPLOS

[00031] Os exemplos a seguir servem para fornecer apreciação adicional da invenção, mas não devem de forma alguma restringir o escopo efetivo da invenção. Todos os ingredientes são expressos como estando em % em peso.

EXEMPLO 1

[00032] Uma formulação preferencial para uma composição de revestimento seca inventiva é a seguinte:

Componente	Partes em peso
PVA	37,0
Talco	31,0
Monocaprilocaprato de glicerol	4,0
Laurel sulfato de sódio	3,0
Dióxido de titânio	20,0

Pigmento de laca de alumínio	5,0
Bleu#2	<hr/>
	100,0

PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE REVESTIMENTO DE PELÍCULA SECA:

[00033] A composição de revestimento de película seca foi preparada adicionando-se todos os ingredientes secos (PVA, talco, lauril sulfato de sódio e dióxido de titânio) em um misturador de laboratório e mesclando-se por 5 minutos até que uma mistura homogênea fosse produzida. Monocaprilcaprato de glicerol, o componente apenas líquido, foi, então, adicionado gradualmente à mistura seca e a mistura total foi misturada por um adicional de 2 minutos após todo o líquido ter sido introduzido.

PREPARAÇÃO DA DISPERSÃO AQUOSA:

[00034] A composição de revestimento de película seca (100 gramas) foi dispersa em 400 gramas de água à temperatura ambiente para produzir uma suspensão de revestimento aquosa que tem 20% de p/p de ingredientes sem água. A água foi pesada em um recipiente com um diâmetro aproximadamente igual à profundidade da dispersão final. Um misturador de baixo cisalhamento foi abaixado na água e ativado para criar um vórtice a partir da borda do recipiente até aproximadamente logo acima da lâmina de mistura para impedir o aprisionamento de ar. Os 100 gramas de composição de revestimento de película seca foram adicionados ao vórtice em uma taxa onde não há acúmulo excessivo de pó seco ou espuma. A velocidade e a profundidade da lâmina de mistura foram ajustadas para evitar que o ar seja retirado na suspensão de modo a evitar a formação de espuma. A suspensão foi agitada em baixa velocidade (350 RPM ou menos) por 45 minutos para formar

uma dispersão aquosa homogênea adequada para o revestimento.

REVESTIMENTO DE COMPRIMIDOS:

[00035] Um lote de 2,5 quilogramas de comprimidos de placebo convexos (10 mm de diâmetro) foi revestido por aspersão com a dispersão aquosa acima descrita em uma drageadeira de revestimento ventilada na lateral totalmente perfurada O'Hara LabCoat equipada com um inserto de drageadeira que tem um diâmetro de 38,10 cm (15") e uma pistola de aspersão equipada com um bocal que tem uma abertura de 1 mm. Os parâmetros de revestimento médios foram: temperatura de entrada (IT) 76°C, temperatura de escape (ET) 48°C, temperatura de leito de revestimento (BT) 45°C, fluxo de ar de 297 metros cúbicos/h, pressão diferencial de -0,254 cm (-0,1 polegada) de água, pressão de ar de atomização (AP) de 14 kPa (1,4 bar), velocidade da drageadeira (PS) de 18 RPM. Nenhuma aderência de comprimido para comprimido ou de comprimido para revestimento foi observada em uma taxa de aspersão de 30 gramas/minuto. Um ganho de peso por revestimento teórico de 4,0% foi aplicado aos comprimidos. Os comprimidos revestidos resultantes eram lisos, não pegajosos e lustrosos.

DETERMINAÇÃO DE TAXA DE TRANSMISSÃO DE VAPOR DE UMIDADE:

[00036] A taxa de transmissão de vapor de umidade (MVTR) foi determinada primeiramente preparando-se uma amostra de película fundida a partir da dispersão aquosa acima descrita dispersando-se sequencialmente a dispersão sobre uma superfície de tereftalato de polietileno (PET) plana presa em uma placa de metal aquecida a 60 °C. Uma película espessa de 100 microns foi, assim, obtida para teste. A MVTR da película foi medida em uma unidade Mocon PermaTran-W 1/50 em que a amostra foi testada em um gradiente de 80%

de RH a 25°C. A MVTR para a película fundida preparada a partir da formulação de Exemplo 1 era de 95 gramas de H₂O/dia/m².

AVALIAÇÃO VISUAL DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS:

[00037] 100 comprimidos selecionados aleatoriamente foram observados cuidadosamente para a presença de manchas brancas pequenas. Apenas 9 dos 100 comprimidos tinham pelo menos uma mancha muito pequena sobre a superfície do comprimido. Nenhum preenchimento de logotipo foi observado.

TESTE DE DESINTEGRAÇÃO:

[00038] O teste de desintegração foi executado em conformidade com o Método de Desintegração USP. Seis comprimidos foram preparados, conforme descrito anteriormente, e colocados em uma montagem de cesta e imersos em fluido gástrico simulado (HCl a 0,1N, pH 1,2) ou fluido intestinal simulado (tampão de fosfato com pH 6,8). A cesta foi movida para cima e para baixo em uma taxa de cerca de 28 a 32 ciclos/minuto. A integridade dos comprimidos foi avaliada ao longo do período de teste, e o tempo para o primeiro e o último comprimidos se desintegrarem foi observado. Esses valores foram, então, usados para determinar o tempo de desintegração médio para as amostras em cada meio. O tempo de desintegração médio dos comprimidos em HCl a 0,1 N e tampão de fosfato com pH 6,8 foi de 86 e 93 segundos, respectivamente.

EXEMPLO COMPARATIVO A

[00039] Uma formulação similar àquela no Exemplo 1 foi preparada exceto que o monocaprilocaprato de glicerol foi eliminado da formulação, e o nível de talco foi aumentado para compensar.

Componente

PVA

Partes em peso

37,0

Talco	35,0
Monocaprilocaprato de glicerol	0,0
Laurel sulfato de sódio	3,0
Dióxido de titânio	20,0
Pigmento de laca de alumínio	5,0
Bleu#2	100,0

[00040] A preparação de dispersão aquosa e o processo de revestimento foram conduzidos em um modo análogo como aquele descrito no Exemplo 1. A formulação não dispersou bem no meio aquoso, e uma formação de espuma significativa foi observada. 20 a 25 comprimidos foram observados como estando presos ao interior da drageadeira de revestimento por rotação, à medida que o revestimento estava sendo aplicado em uma taxa de aspersão de 30 gramas/minuto. 100 dos 100 comprimidos mostraram a presença de manchas visíveis na superfície de comprimido e o preenchimento de logotipo foi observado.

EXEMPLOS 2 A 12:

[00041] Composições de revestimento de película (100 gramas cada) e dispersões aquosas que compreendem as mesmas foram preparadas por métodos similares àqueles descritos no Exemplo 1. O desempenho de revestimento e as propriedades do comprimido foram avaliados de modo similar.

Exemplo	2	3	4	5	6
Componente	%	%	%	%	%
PVA	37,0	37,0	30,0	33,0	41,0
Talco	33,0	29,0	38,0	35,0	27,0
Monocaprilocaprato de glicerol	2,0	6,0	4,0	4,0	4,0
Lauril sulfato de sódio	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0

Dióxido de titânio	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Pigmento de laca de alumínio Blue#2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Totais	100	100	100	100	100
Desempenho					
Número de comprimidos presos na drageadeira de revestimento por rotação em uma taxa de aspersão de 30 gramas/minuto	3 a 4	0	0	0	1
Taxa de transmissão de vapor de umidade de películas (gramas de H ₂ O/dia/m ²)	94	141	78	83	108
Número de comprimidos que mostram manchas brancas (fora de 100)	67	11	26	21	14
Tempo de desintegração (segundos) de comprimidos revestidos					
Fluido gástrico simulado	92	96	70	73	83
Fluido intestinal simulado	87	83	92	94	78

[00042] Os Exemplos 2 a 6 todos mostraram que tanto o número de comprimidos que mostram manchas brancas quando o número de comprimidos presos ao interior da drageadeira de revestimento diminuiu significativamente versus o Exemplo Comparativo A. Os maiores aprimoramentos foram observados quando a quantidade de monocaprilocaprato de glicerol era de pelo menos 4% da composição.

Exemplo	7	8	9	10
Componente	%	%	%	%

PVA	37,0	37,0		26,0
Hipromelose (6 cP de viscosidade)			37,0	
Hipromelose (15 cP de viscosidade)				11,00
Talco	34,0	28,0	31,0	31,0
Monocaprilocaprato de glicerol	4,0	4,0	4,0	4,0
Lauril sulfato de sódio	0,0	6,0	3,0	3,0
Dióxido de titânio	20,0	20,0	20,0	20,0
Pigmento de laca de alumínio Blue#2	5,0	5,0	5,0	5,0
Totais	100	100	100	100
Desempenho				
Número de comprimidos presos na drageadeira de revestimento por rotação em uma taxa de aspensão de 30 gramas/minuto	1 a 2	1	0	1 a 2
Taxa de transmissão de vapor de umidade de películas (gramas de H ₂ O/dia/m ²)	82	75	171	71
Número de comprimidos que mostram manchas brancas (fora de 100)	35	10	21	10
Tempo de desintegração (segundos) de comprimidos revestidos				
Fluido gástrico simulado	88	89	88	76
Fluido intestinal simulado	94	91	79	97

[00043] *Devido a limitações de viscosidade, a dispersão aquosa produzida a partir do Exemplo 9 continha 15 em vez de 20% de componentes sem água.

[00044] Todos os Exemplos 7 a 10 mostraram que tanto o número de comprimidos que mostram manchas brancas quanto o

número de comprimidos presos ao interior da drageadeira de revestimento diminuiu significativamente versus o Exemplo Comparativo A. Isso é tomado como verdadeiro quando o nível de tensoativo (lauril sulfato de sódio) foi variado e o tipo de polímero foi alterado.

Exemplo	A representado	11	12
Componente	%	%	%
PVA	37,0	37,0	37,0
Talco	35,0	32,5	30,0
Monocaprilocaprato de glicerol		4,0	4,0
Lauril sulfato de sódio	3,0		
Polissorbato 80		1,5	4,0
Dióxido de titânio	20,0	20,0	20,0
Pigmento de laca de alumínio Blue#2	5,0	5,0	5,0
Totais	100	100	100
Desempenho			
Número de comprimidos presos na drageadeira de revestimento por rotação em uma taxa de aspersão de 30 gramas/minuto	20 a 25	1 a 2	4 a 5
Taxa de transmissão de vapor de umidade de películas (gramas de H ₂ O/dia/m ²)	92	86	153
Número de comprimidos que mostram manchas brancas (fora de 100)	100	16	8
Tempo de desintegração (segundos) de comprimidos			

revestidos			
Fluido gástrico simulado	95	88	87
Fluido intestinal simulado	105	102	94

[00045] Os Exemplos 11 e 12 mostraram que tanto o número de comprimidos que mostram manchas brancas quanto o número de comprimidos presos ao interior da drageadeira de revestimento diminuiu significativamente versus o Exemplo Comparativo A quando o tipo de tensoativo foi alterado.

Exemplo	13	14	15
Componente	%	%	%
Kollcoat (copolímero de enxerto de PVA-PEG)	37,0	68,0	64,0
Talco	31,0	0,0	4,0
Monocaprilocaprato de glicerol	4,0	4,0	4,0
Lauril sulfato de sódio	3,0	3,0	3,0
Dióxido de titânio	20,0	20,0	20,0
Pigmento de laca de alumínio Blue#2	5,0	5,0	5,0
Totais	100	100	100
Desempenho			
Número de comprimidos presos na drageadeira de revestimento por rotação em uma taxa de aspensão de 30 gramas/minuto	0	1	1
Taxa de transmissão de vapor de umidade de películas (gramas de H ₂ O/dia/m ²)	126	397	326
Número de comprimidos que mostram manchas brancas (fora de 100)	35	0	0
Tempo de desintegração			

(segundos) de comprimidos revestidos			
Fluido gástrico simulado	261	324	333
Fluido intestinal simulado	314	332	341

[00046] Os Exemplos 13 a 15 mostram que tanto o número de comprimidos que mostram manchas brancas quanto o número de comprimidos presos ao interior da drageadeira de revestimento diminuiu significativamente versus Exemplo Comparativo A quando o polímero foi alterado de PVA para Kollicoat IR e o monocaprilocaprato de glicerol foi usado como o antiadesivo.

[00047] Embora tenha sido descrito o que acredita-se ser presentemente as modalidades preferenciais da invenção, aqueles versados na técnica perceberão que alterações e modificações podem ser feitas na mesma sem se afastar do espírito da invenção. Pretende-se, portanto, reivindicar todas essas alterações e modificações, as quais estão dentro do verdadeiro escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de revestimento de película de liberação imediata em forma de pó, **caracterizada** pelo fato de que compreende:

a) um polímero selecionado a partir do grupo que consiste em hipromelose (hidroxipropil metilcelulose), hidroxipropil celulose, carboximetil celulose de sódio, álcool polivinílico (PVA), copolímeros baseados em PVA e misturas dos mesmos;

b) um sub-revestimento selecionado do grupo que consiste em glicerídeos de cadeia média contendo menos ou igual a 10% em peso de triésteres de glicerina; e

c) um membro que consiste em deslizantes, pigmentos, tensoativos e suas misturas, em que a referida composição de revestimento de película de liberação imediata na forma de pó é dispersável em água à temperatura ambiente.

2. Suspensão aquosa preparada à temperatura ambiente e compreendendo a composição de revestimento de película de liberação imediata definida na reivindicação 1.

3. Substrato ingerível por via oral revestido com a suspensão aquosa definida na reivindicação 2.

4. Composição de revestimento de película, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o polímero é PVA.

5. Composição de revestimento de película, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o polímero é álcool polivinílico, copolímeros à base de álcool polivinílico ou uma mistura de álcool polivinílico e polímeros à base de álcool polivinílico.

6. Composição de revestimento de película, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de

que os glicerídeos de cadeia média compreendem monocaprilocaprato de glicerol ou monocaprilocaprato de glicerol Tipo I.

7. Composição de revestimento de película, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o polímero compreende 20 a 70% em peso da composição de revestimento de película em pó.

8. Composição de revestimento de película, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a) o polímero é PVA, b) os glicerídeos de cadeia média compreendem monocaprilocaprato de glicerol, c) o deslizante é talco e d) o tensoativo é lauril sulfato de sódio.

9. Composição de revestimento de película, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que os glicerídeos de cadeia média compreendem de 1 a 30% em peso da composição de revestimento de película em pó.

10. Composição de revestimento de película, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada** pelo fato de que os glicerídeos de cadeia média compreendem de 2 a 15% em peso da composição de revestimento de película em pó.

11. Composição de revestimento de película, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os glicerídeos de cadeia média consistem em monocaprilocaprato de glicerol Tipo I.

12. Composição de revestimento de película de liberação imediata em forma de pó, **caracterizada** pelo fato de que compreende:

a) de 20 a 70% em peso de um polímero selecionado do grupo que consiste em álcool polivinílico, copolímeros à base de álcool polivinílico e suas misturas; b) de 1 a 30% em peso de um antiadesivo selecionado do grupo que consiste em glicerídeos de cadeia média contendo menos ou igual a 10% em peso de triésteres de glicerina; e

c) um membro que consiste em deslizantes, pigmentos, tensoativos e suas misturas, em que os glicerídeos de cadeia média compreendem monocaprilocaprato de glicerol Tipo I; e em que a referida composição de revestimento de película de liberação imediata na forma de pó é dispersável em água à temperatura ambiente.

13. Composição de revestimento de película, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada** pelo fato de que a) o polímero é álcool polivinílico, b) os glicerídeos de cadeia média compreendem monocaprilocaprato de glicerol, c) o deslizante é talco e d) o tensoativo é lauril sulfato de sódio.

14. Composição de revestimento de película, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizada** pelo fato de que os glicerdéos de cadeia média compreendem de 2 a 15% em peso da composição de revestimento de película.

15. Composição de revestimento de película, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizada** pelo fato de que os glicerídeos de cadeia média consistem em monocaprilocaprato de glicerol Tipo I.