



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

(11) PI 0709847-2 B1



(22) Data do Depósito: 03/04/2007

(45) Data de Concessão: 15/09/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA DE LIBERAÇÃO RÁPIDA CONTENDO PARACETAMOL E CARBONATO DE CÁLCIO

(51) Int.Cl.: A61K 9/26.

(30) Prioridade Unionista: 07/04/2006 GB 0607085.8.

(73) Titular(es): GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE INVESTMENTS (IRELAND) (NO. 2).

(72) Inventor(es): HEMANT H. ALUR.

(86) Pedido PCT: PCT US2007065829 de 03/04/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/118063 de 18/10/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 02/10/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, TABLETE DEGLUTÍVEL, USO DE UMA COMPOSIÇÃO, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA Uma composição farmacêutica tal como uma formulação em tablete ou cápsula para deglutição é descrita, compreendendo paracetamol, carbonato de cálcio, pelo menos um agente de aglutinação e pelo menos um agente desintegrante na forma de um granulado, opcionalmente combinados com um ou mais componentes extragranulares farmacêuticamente aceitáveis.

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA DE LIBERAÇÃO RÁPIDA CONTENDO PARACETAMOL E CARBONATO DE CÁLCIO

[001] A presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas contendo N-acetil-p-aminofenol, conhecido pelos nomes genéricos de paracetamol, acetaminofeno e APAP (doravante referido como paracetamol). Em particular, a invenção diz respeito a uma formulação de paracetamol de liberação imediata e atuação rápida, contendo carbonato de cálcio.

[002] O paracetamol é um medicamento analgésico e antipirético comumente usado, que se acha disponível em muitos países por mais de 40 anos. Uma profusão de experiências claramente o estabelece como o antipirético e analgésico padrão para os estados de dores brandas a moderadas. O paracetamol se acha disponível em muitos países para venda direta sem receita médica nas formas de dosagem convencionais líquidas, em supositório, cápsula, tablete e cápsula pequena. Em seguida à ingestão do paracetamol na forma sólida, por exemplo como um tablete ou cápsula, a velocidade de absorção do medicamento e o começo da atividade farmacológica podem variar de paciente para paciente. Por exemplo, tem sido mostrado que a absorção do paracetamol na forma de tablete é grandemente afetada pelo alimento e que as concentrações terapêuticas mínimas do paracetamol nem sempre são alcançadas, o que pode ter implicações quanto ao alívio da dor em alguns pacientes (Stillings, M. *et al.*, *Current Medical Research and Opinion* 16(2): 115-124, 2000).

[003] Muitas tentativas têm sido feitas para melhorar a velocidade do começo da atividade, por exemplo provendo-se tabletes solúveis, tais como aqueles disponíveis comercialmente sob a marca registrada de Panadol®. Tais tabletes foram observados terem uma velocidade mais rápida de absorção (Rygnestad, T. *et al.*, *Eur J Clin Pharmacol* 56: 141-143, 2000) e um começo mais rápido da ação analgésica em comparação com os tabletes convencionais de paracetamol (Moeller, P. L. *et al.*, *J Clin Pharmacol.* 40: 370-378, 2000). Entretanto, os tabletes solúveis nem sempre são convenientes, já que eles têm

de ser dissolvidos em água antes da administração e de mais a mais as soluções contendo paracetamol são de sabor desagradável para alguns pacientes. Além disso, muitos tabletes solúveis também contêm altos níveis de bicarbonato de sódio, e assim não são apropriados para uso em todos os pacientes, por exemplo em pacientes que estejam em uma dieta de sódio restrita.

[004] Uma forma de dosagem alternativa que compreende uma forma rapidamente absorvida de paracetamol, acha-se comercialmente disponível na forma de tablete deglutível sob a marca registrada de Panadol, a saber Panadol Actifast®. Entretanto, este tablete deglutível também compreende uma grande quantidade de bicarbonato de sódio. Além do mais, este tablete é de um grande tamanho e alguns pacientes têm dificuldade em engoli-lo.

[005] Consequentemente, permanece a necessidade de formulações melhoradas, idealmente tais formulações devendo oferecer uma ou mais das seguintes vantagens:

- i.) um perfil de dissolução rápida, resultando em cinética de absorção melhorada, independente do estado dietético do paciente;
- ii.) demonstrar absorção menos variável (tanto entre os pacientes quanto dentro dos pacientes);
- iii.) ser adequadas para uso em longo prazo, por exemplo como possa ser requerido pelos usuários que sofram de doença crônica e que possam necessitar de alívio da dor em uma base diária;
- iv.) ser adequadas para uso pelos usuários que estejam em uma dieta restrita de sódio ou de potássio;
- v.) permitir a conveniência de um tablete deglutível, incluindo que seja de um tamanho pequeno e fácil de se engolir.
- vi.) prover um produto de estabilidade de armazenagem de longo

prazo aceitável; e

- vii.) ser de fabricação econômica e suficientemente resistentes de modo a que sejam capazes de resistir à embalagem, ao embarque e às operações de manipulação.

[006] É um objeto da presente invenção fornecer uma tal formulação melhorada.

[007] Um aspecto da invenção fornece uma composição de paracetamol estável de liberação rápida, compreendendo paracetamol, carbonato de cálcio, pelo menos um agente de aglutinação e pelo menos um agente de desintegração na forma de um granulado.

[008] Uma composição de paracetamol de liberação rápida de acordo com a invenção se desintegra e dissolve rapidamente no estômago, de modo a facilitar a absorção rápida do paracetamol dentro do sistema circulatório. Para os fins do presente relatório descritivo, “liberação rápida” significa a liberação em que pelo menos 60 %, por exemplo pelo menos 70 %, por exemplo pelo menos 80 %, por exemplo pelo menos 90 %, do paracetamol se tenham dissolvido da composição em 180 segundos, como determinado pelo método de teste de dissolução aqui descrito. Este método de teste de dissolução utiliza as mesmas condições usadas no método apresentado na WO 02/100391, a saber, um aparelho de pás USP girando em 30 rpm, empregando 900 ml de HCl 0,05 M a 37 °C, como o meio de dissolução, só que o percentual de paracetamol dissolvido é determinado em 180 segundos, ao invés dos quinze minutos determinados no método descrito na WO 02/100391, a qual fica aqui incorporada como referência. Uma medição realizada em 180 segundos, ao invés de quinze minutos, foi observada ser mais interessante e mais prenunciadora da velocidade de dissolução *in vivo* das composições de acordo com a invenção. A velocidade de liberação do paracetamol foi determinada para vários produtos de paracetamol comercialmente disponíveis e observou-se variar de cerca de 12

% a cerca de 32 %, determinado em 180 segundos pelo método de teste de dissolução descrito neste relatório. Vantajosamente uma composição de acordo com a invenção, compreendendo uma velocidade de liberação de 60 % ou mais, representa um aumento significativo na velocidade de liberação e, conseqüentemente, na velocidade de absorção do paracetamol, em comparação com os produtos testados de paracetamol comercialmente disponíveis.

[009] Para os fins da presente invenção, “estável” significa em que a composição, quando adequadamente embalada, é estável na embalagem sob condições ambientais de temperatura e umidade, por um período de tempo, adequadamente por pelo menos vários meses. Em um aspecto, uma composição farmacêutica da invenção é suficientemente estável de modo a que se forneça um produto comercialmente viável tendo uma vida de prateleira de pelo menos dezoito meses, tipicamente de dois a três anos, incluindo uma velocidade de dissolução que não se deteriore negativamente em armazenagem. A determinação da estabilidade e da vida em prateleira dos produtos farmacêuticos pode ser determinada realizando-se os testes de estabilidade em armazenagem em “tempo real” sob condições ambientais, ou alternativamente pode ser prevista de provas de estabilidade aceleradas de curto prazo. As provas de estabilidade aceleradas são uma prática comum na indústria farmacêutica, e são um indicador importante e reconhecido da viabilidade comercial de qualquer dada formulação farmacêutica. Um teste de estabilidade acelerada aqui usado envolve armazenar a composição farmacêutica, em uma placa de Petri aberta, sob condições de temperatura acentuadas, por exemplo $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, e umidade relativa (RH) de, por exemplo, 75 % de RH $\pm$ 5 % de RH, por um período de tempo relativamente curto, por exemplo cinco dias ou mais, adequadamente dez dias, e depois aplicando-se o método de teste de dissolução para determinar a velocidade de liberação do paracetamol, isto é, o percentual de paracetamol dissolvido em

180 segundos. Uma composição de acordo com a invenção é considerada suficientemente estável de modo a assegurar uma vida de prateleira de pelo menos dezoito meses quando a velocidade de liberação do paracetamol da composição, determinada pelo teste de estabilidade acelerado aqui usado, permaneça em pelo menos 60 %, por exemplo pelo menos 70 %, por exemplo pelo menos 80 % liberados em 180 segundos.

[0010] Consequentemente, um aspecto da invenção provê uma composição farmacêutica contendo paracetamol, carbonato de cálcio, pelo menos um agente de aglutinação, e pelo menos um agente desintegrante, como componentes intragranulares na forma de um granulado, e em que pelo menos 60 % do paracetamol seja liberado da composição em 180 segundos, determinado por um método de dissolução que utiliza um aparelho de pás USP girando a 30 rpm, empregando 900 ml de HCl 0,05 M, seguindo-se a armazenagem da composição por dez dias em uma placa de Petri aberta, em $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, e $75\text{ \%} \pm 5\text{ \%}$ de umidade relativa (RH).

[0011] O granulado pode opcionalmente ser combinado com um ou mais componentes extragranulares adequados, como será definido daqui por diante. Na forma de dosagem unitária, uma composição farmacêutica da invenção se acha na forma de uma formulação deglutível que deva ser engolida completa e não se pretenda que seja dispersa na boca ou dissolvida ou colocada em suspensão em água antes da administração. Em uma forma de realização, a composição acha-se na forma de um tablete, isto é, um tablete deglutível. O termo “tablete”, como aqui usado, inclui tabletes de qualquer forma, e inclui cápsula pequenas que são tabletes tendo uma configuração de cápsula. Adequadamente, um tablete de acordo com a invenção é comprimido até uma dureza de 5 a 16 kP. Tipicamente, os tabletes redondos são comprimidos até uma dureza de 5 a 10 kP. Tipicamente, as cápsula pequenas são comprimidas até uma dureza de 10 a 16 kP.

[0012] Um tablete de acordo com a invenção pode ser revestido ou

não revestido e pode ser formulado como uma unidade homogênea, ou como um tablete de múltiplas camadas, por exemplo um tablete de duas camadas. Um tablete de duas camadas pode ter composições idênticas, semelhantes ou diferentes em cada uma de suas camadas.

[0013] Apresentações de dosagens unitárias alternativas são também consideradas dentro do escopo da invenção. Por exemplo, uma composição de acordo com a invenção pode estar na forma de uma cápsula, ou de um pó adequadamente embalado em um pacote, tal como em um sachê de embalagem em bastão. Adequadamente o método de teste de dissolução aqui descrito é realizado em uma composição farmacêutica de acordo com a invenção quando a composição se acha em uma forma de dosagem unitária, tal como um tablete deglutível, uma preparação em pó ou uma cápsula. Será entendido que, quando a composição esteja na forma de uma cápsula, um auxiliar de imersão, tal como um “imensor”, pode ser usado para impedir que a cápsula flutue na superfície do meio de dissolução. Quando uma composição de acordo com a invenção esteja na forma de material “em massa” antes de ser adaptado em uma forma de dosagem unitária, a quantidade do material da dosagem unitária pode ser amostrado e testado de acordo com o método de teste da dissolução aqui descrito.

[0014] Um aspecto da invenção é um granulado, isto é, um material que tenha sido adaptado e pré-processado por meios adequados tais como a aplicação de força, a granulação aquosa ou úmida não aquosa, a granulação de base fluidizada, a secagem por pulverização ou a compactação em cilindro para formar os grânulos. Para os fins desta invenção, um componente do granulado é referido como “intragranular” ou um “componente intragranular”, enquanto um componente que seja misturado com o granulado é referido como “extragranular” ou um “componente extragranular”. O granulado compreende paracetamol, carbonato de cálcio, um agente de aglutinação e um agente desintegrante e opcionalmente um ou mais outros componentes

intragranulares farmacologicamente aceitáveis. Os componentes intragranulares podem compreender um ou mais ingredientes adicionais, incluindo, porém sem limitar, um auxiliar de processamento, diluente ou enchedor, corante, tintura, agente edulcorante, ou uma mistura destes.

[0015] O granulado assim formado fornece uma mistura íntima de uma combinação de ingredientes e pode então ser misturado com um ou mais componentes extragranulares farmacologicamente aceitáveis da composição, isto é, com qualquer ingrediente farmacologicamente aceitável, por exemplo, um diluente, um aromatizante, agente edulcorante, deslizante, lubrificante, antiaderente, agente antiestático, antioxidante, dessecante; ou um agente farmacologicamente ativo; para formar uma mistura padrão. É reconhecido que o mesmo ingrediente pode estar presente tanto como um componente intragranular quanto como extragranular. A mistura padrão pode ser comprimida em tabletes ou carregada em cápsulas.

[0016] Em uma forma de realização, o granulado é formado por um processo de granulação úmida em que o paracetamol é misturado com outros componentes intragranulares, incluindo o carbonato de cálcio, um agente de aglutinação e um agente desintegrante, em um granulador adequado para formar uma mistura em pó. Água ou um solvente adequado ou mistura de solventes são adicionados e misturados completamente com a mistura em pó. Este processo permite que a mistura em pó se torne úmida e se aglomere para formar grânulos. Em uma forma de realização alternativa, o agente de aglutinação ou um segundo agente de aglutinação podem ser dissolvidos ou dispersos na água ou solvente adequado. Os grânulos úmidos são então secados em um secador de bandeja convencional e depois geralmente moídos e filtrados para se obter grânulos com uma distribuição de tamanho de partícula desejada.

[0017] Em outra forma de realização, o granulado é formado por um processo de granulação de base fluidizada, em que o paracetamol, o carbonato

de cálcio, o agente de aglutinação e o agente desintegrante, e quaisquer outros componentes intragranulares desejados, sejam fluidizados em um secador de leito fluido, e depois pulverizados com água ou solvente adequado. Os grânulos úmidos assim formados são secados e são então, em geral, moídos e peneirados para se obter grânulos com uma distribuição de tamanho de partícula desejada.

[0018] Em outra forma de realização, a granulação por pulverização é usada como um método para granular pós para se obter grânulos esféricos de circulação livre. Em uma operação de granulação por pulverização, o paracetamol, o carbonato de cálcio, o agente de aglutinação, o agente desintegrante e outros componentes intragranulares desejados, são colocados em suspensão em água ou solvente adequado. Esta suspensão é pulverizada com o uso de um atomizador em um secador de pulverização. As gotículas assim geradas pelo atomizador são secadas para formar grânulos, os quais são então em geral moídos e peneirados para se obter grânulos com uma distribuição de tamanho de partículas desejada.

[0019] Em ainda outra forma de realização, a compactação por rolo pode ser usada como um método para fabricação do granulado, em que uma mistura seca de paracetamol, carbonato de cálcio, agente de aglutinação e agente desintegrante, e quaisquer outros componentes intragranulares desejados são forçados através de um par de rolos mantidos sob alta pressão, dessa forma compactando-se o pó para formar folhas como pastilhas, as quais são então geralmente moídas e peneiradas para se obter grânulos com uma distribuição de tamanho de partículas desejada. Pequenas quantidades de água podem ser pulverizadas sobre a mistura em pó antes de alimentá-la aos rolos para reforçar as propriedades de ligação dos ingredientes neste processo. Os grânulos assim obtidos por qualquer dos processos de granulação descritos, podem ser ainda processados para se obter os tabletes.

[0020] Outro aspecto da invenção fornece um processo para o preparo

de uma composição farmacêutica. Este processo compreende preparar um granulado conforme descrito acima, e opcionalmente misturar o granulado com qualquer outro componente extragranular desejado para formar uma mistura padrão. O granulado da mistura padrão pode ser carregado nas cápsulas. Alternativamente, a mistura padrão pode ser comprimida em tabletes.

[0021] Uma composição farmacêutica de acordo com a invenção compreende paracetamol intragranular. Vantajosamente a quantidade de paracetamol presente intragranularmente é relativamente elevada em comparação com a quantidade dos outros componentes presentes na composição, e tipicamente compreende pelo menos 60,0 % em peso da composição. Por exemplo, em uma forma de realização, a quantidade de paracetamol presente intragranularmente é de cerca de 70,0 % a cerca de 90,0 % em peso da composição, ou de cerca de 60,0 % a cerca de 80,0 % em peso da composição, em uma forma de realização alternativa. O uso de quantidades relativamente pequenas de outros componentes, por exemplo excipientes, possibilita comparativamente quantidades maiores de paracetamol a serem usadas sem resultarem na produção de formas de dosagem maiores em comparação com as outras formas de dosagem contendo a mesma quantidade de paracetamol.

[0022] Quando, em uma forma de dosagem unitária, uma composição de acordo com a invenção compreende uma quantidade de paracetamol terapeuticamente eficaz, pela qual denota-se uma quantidade de paracetamol suficiente para se obter uma vantagem terapêutica. Adequadamente uma tal quantidade situa-se na faixa de 250 mg a 1000 mg por forma de dosagem unitária (por exemplo por tablete) e tipicamente é ou de 325 mg ou de 500 mg.

[0023] Embora o paracetamol esteja presente como um componente intragranular, é reconhecido que uma quantidade limitada do paracetamol, por

exemplo até um adicional de cerca de 20,0 % em peso do conteúdo de paracetamol intragranular da composição, pode também estar presente extragranularmente. Em uma forma de realização, uma composição de acordo com a invenção compreende, como um componente extragranular, paracetamol em uma quantidade variando de cerca de 0,1 % a cerca de 10,0 % em peso da quantidade de paracetamol intragranular nela existente.

[0024] Uma composição farmacêutica de acordo com a invenção compreende paracetamol e carbonato de cálcio além de outros componentes. As composições de paracetamol contendo carbonato de cálcio foram anteriormente descritas na técnica.

[0025] Em conformidade com a publicação da patente do Reino Unido GB 2 103 087 (Bristol-Myers), a velocidade de absorção do paracetamol na corrente sangüínea, medida pela $t_{máx}$, pode ser aumentada se o paracetamol for coadministrado com uma dose de um antiácido que se situe na faixa de cerca de 60 mg a cerca de 1200 mg, com uma faixa preferida sendo de cerca de 400 mg a cerca de 1000 mg, e a faixa ótima sendo de cerca de 450 mg a cerca de 880 mg. A GB 2 103 087 relata que um aumento na velocidade de absorção, na faixa de 7 a 31 %, medido pelo valor da $t_{máx}$, acompanhou a administração das composições da invenção (da patente). O Exemplo um da GB 2 103 087 descreve um tablete de duas camadas compreendendo 325 mg de paracetamol em uma camada e 200 mg de carbonato de cálcio e 100 mg de carbonato de magnésio na outra camada. O tablete é preparado formando-se uma primeira camada envolvendo a mistura seca do paracetamol com excipientes selecionados, e formando-se uma segunda camada pela mistura do carbonato de cálcio e carbonato de magnésio com amido de milho, e granulando-se com pasta de amido; carregando-se a primeira camada dentro de uma perfuração do tablete, alimentando-se na segunda camada e depois comprimindo-se as camadas combinadas para formar um tablete de duas camadas.

[0026] De acordo com Shijue *et al.* [Shijue, L. *et al*, *Yiyao Gongye* (2); P21-25 (1984)], a adição de carbonato de cálcio à formulação de tabletes de paracetamol pode aumentar a dissolução dos tabletes, o efeito efervescente do carbonato de cálcio sendo relatado como o mecanismo principal para melhorar a dissolução. Entretanto, os detalhes da composição dos tabletes não são apresentados, e o carbonato de cálcio é descrito como sendo acrescentado “externamente” às formulações.

[0027] De acordo com Xiuzhi *et al.* (Xiuzhi *et al.*, *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 1992, 23 (9) 400-402) a adição do carbonato de cálcio, hidroxipropil celulose de baixa substituição ou amido carboximetílico, aos tabletes de paracetamol, pode acelerar sua desintegração ou dissolução e aumentar a biodisponibilidade. Entretanto, nem os detalhes da composição dos tabletes, nem a localização do carbonato de cálcio nos tabletes, são descritos.

[0028] A WO 98/38983 (SmithKline Beecham) relata que uma formulação de tablete ou cápsula contendo uma combinação de bicarbonato de sódio com paracetamol, em que o paracetamol esteja presente em uma quantidade de pelo menos 300 mg, e a relação em peso do bicarbonato para o paracetamol seja de pelo menos 0,74 a 1, dá uma melhora estatisticamente significativa na velocidade de absorção sobre aquela obtida de um tablete de paracetamol comercialmente disponível não contendo nenhum bicarbonato de sódio. Nenhuma melhora foi observada quando o carbonato de cálcio foi combinado com paracetamol em uma forma de dosagem sólida em níveis equivalentes.

[0029] A WO 98/38983 (SmithKline Beecham) descreve no Exemplo Comparativo A, uma composição farmacêutica na forma de um tablete. O tablete, compreendendo 500 mg de paracetamol e 375 mg de carbonato de cálcio (como o componente antiácido), foi formulado como um grânulo e, depois, comprimido em um tablete. Em um bioestudo nela relatado,

conduzido em voluntários em abstinência, a AUC_{0-20} foi determinada como sendo de 76,0 mg.min/litro para o tablete, em comparação com 245 mg.min/litro e 177 mg.min/litro para os tablets contendo bicarbonato de sódio como o componente antiácido. Um tal tablete não é um tablete de “liberação rápida”, com apenas 28 % do conteúdo de paracetamol do tablete tendo sido dissolvido em 180 segundos, como determinado pelo método de teste de dissolução nele descrito.

[0030] De acordo com Grattan *et al.*, (Grattan, T. *et al.*, *Eur J Pharm Biopharm.* 43(3): 225-229, 2000), as composições de paracetamol que compreendem um componente antiácido, em que o antiácido constitui 400 mg ou 630 mg de bicarbonato de sódio, apresentam uma velocidade aumentada de absorção do paracetamol em relação aos tablets convencionais de paracetamol não contendo nenhum antiácido em voluntários saudáveis em abstinência. Os autores sugerem que o efeito do bicarbonato de sódio sobre a absorção do paracetamol possa ser dependente da dose.

[0031] A WO 02/100391 (SmithKline Beecham) apresenta uma formulação em tablete ou cápsula deglutíveis contendo paracetamol e baixos níveis de um antiácido, consistindo de bicarbonato de sódio ou de potássio, ou misturas destes. Em um estudo nela relatado, em que os tablets de paracetamol contendo outros antiácidos foram pesquisados, incluindo vários carbonatos tais como o carbonato de cálcio e o carbonato de sódio, nenhum melhoramento significativo na velocidade de dissolução foi observado, em relação à velocidade observada nos tablets de paracetamol comercialmente disponíveis contendo um antiácido. O seu Exemplo 6C descreve uma composição farmacêutica compreendendo 500 mg de paracetamol e 50 mg de carbonato de cálcio, formulada como uma mistura contendo um grânulo misturado com ingredientes adicionais, e comprimidos em um tablete. O paracetamol estava presente como um componente intragranular do grânulo, enquanto o carbonato de cálcio estava presente como um componente

extragranular na formulação. Um outro exemplo nela constante, o Exemplo 9, foi relatado que o percentual de paracetamol dissolvido do tablete do Exemplo 6C, em 15 minutos, foi de 40 %, em comparação com os 98,5 % dissolvidos (em 15 minutos) de um tablete contendo uma quantidade equivalente de bicarbonato de sódio (Exemplo 8). É estabelecido na WO 02/100391 (página 4, linhas 8 e 9) que uma velocidade de dissolução intensificada é conhecida na técnica como sendo prognóstico de uma velocidade de absorção melhorada *in vivo*. Os resultados do Exemplo 9 indicam que um tablete que contenha carbonato de cálcio como um componente antiácido é provável que confira um perfil farmacocinético inferior em relação a um tablete correspondente contendo bicarbonato de sódio.

[0032] A WO 2005/115344 (Imaginot Pty) diz respeito a formulações deglutíveis contendo paracetamol, as quais facilitam a rápida liberação do paracetamol no sistema circulatório.

[0033] Uma formulação deglutível é descrita como contendo paracetamol, um ou mais agentes moduladores do pH, e um ou mais agentes que facilitam a absorção de água. O carbonato de cálcio é um dentre os muitos agentes moduladores do pH listados, mas não é exemplificado.

[0034] A WO 2006/049978 (Novartis), depositada antes mas publicada após a data de prioridade do presente pedido, diz respeito a composições contendo paracetamol, cafeína e opcionalmente aspirina, juntamente com um agente alcalino para absorção intensificada, por exemplo um carbonato, um bicarbonato, ou misturas destes.

[0035] Foi agora surpreendentemente observado que, quando os tabletes são formados de um granulado em que o paracetamol e o carbonato de cálcio sejam combinados intragranularmente na presença de um agente de aglutinação e um agente de desintegração de acordo com a invenção, a velocidade de dissolução é significativamente intensificada por meio dos

tabletes convencionais de paracetamol não contendo nenhum carbonato de cálcio, cuja intensificação não é adversamente afetada em armazenagem. Na comparação em que o carbonato de cálcio esteja presente extragranularmente (e não intragranularmente), a velocidade de dissolução do paracetamol decresce significativamente em armazenagem, resultando em farmacocinética *in vivo* variável e inaceitável em um ser humano. Uma forma de dosagem dando origem a tal farmacocinética variável deve ser improvável de atender às sanções reguladora e, assim, não deve ser viável para a comercialização.

[0036] Embora não se estando ligados a qualquer teoria particular, o carbonato de cálcio, quando usado intragranularmente em mistura íntima o paracetamol, parece contribuir para o processo de desintegração, resultando na formação de partículas finas contendo paracetamol que servem para aumentar a área superficial para dissolução. Esta contribuição pode ser devida à alteração da hidrodinâmica do fluido gástrico na interface fluido/composição, auxiliada em parte pela efervescência produzida pela reação dos íons do carbonato com o ácido clorídrico. Além disso, o carbonato de cálcio intragranular parece facilitar a formação de uma suspensão homogênea de paracetamol *in vivo*, o que também se acredita intensifique a dissolução do paracetamol. Considera-se que uma composição de acordo com a invenção compreenda carbonato de cálcio como o único componente de carbonato, embora outros carbonatos tais como o carbonato de magnésio, o bicarbonato de sódio e o bicarbonato de potássio não sejam excluídos, contanto que eles não afetem adversamente a velocidade de liberação do paracetamol. Em consequência, em uma forma de realização, uma composição pode compreender outro(s) carbonato(s) em uma quantidade até cerca de 5,0 % em peso da composição.

[0037] Uma ampla faixa de tamanhos de partículas e graduações do carbonato de cálcio, acha-se comercialmente disponível, incluindo o carbonato de cálcio diretamente comprimível, o carbonato de cálcio não

comprimível e o carbonato de cálcio precipitado, todos os quais sendo adequados para uso na presente invenção.

[0038] Em um aspecto, uma composição farmacêutica de acordo com a invenção compreende uma baixa quantidade de carbonato de cálcio em relação ao conteúdo de paracetamol. De modo a obter-se os benefícios do pequeno tamanho de tabletes, do elevado conteúdo de paracetamol e da velocidade rápida de dissolução, a relação de paracetamol para carbonato de cálcio no granulado é adequadamente de pelo menos cerca de 3,0:1,0, por exemplo em uma modalidade na faixa de cerca de 3,0:1,0 a cerca de 30,0:1,0, tal como de 3,0:1,0 a cerca de 25,0:1,0; em uma modalidade alternativa de cerca de 5,0:1,0, por exemplo de cerca de 5,0:1,0 a cerca de 30,0:1,0, ou de cerca de 5,0:1,0 a cerca de 25,0:1,0, ou de cerca de 5,0:1,0 a cerca de 15,0:1,0; em outra modalidade de cerca de 8,0:1,0 a cerca de 10,0:1,0, em uma outra modalidade de cerca de 6,0:1,0 a cerca de 10,0:1,0.

[0039] Em um aspecto alternativo, uma quantidade mais elevada de carbonato de cálcio pode ser usada, por exemplo em que a relação em peso do paracetamol para o carbonato de cálcio seja de pelo menos cerca de 1,3:1,0; ou em uma modalidade alternativa, pelo menos de 1,5:1,0, sem adversamente afetar a velocidade de dissolução.

[0040] Uma composição farmacêutica de acordo com a invenção contém carbonato de cálcio intragranular. Adequadamente o conteúdo de carbonato de cálcio no granulado não excede dos 20,0 % em peso da composição e, por exemplo, em uma forma de realização se acha presente em uma quantidade de cerca de 5,0 % a cerca de 20,0 % em peso, adequadamente de cerca de 5,0 % a cerca de 15,0 % em peso da composição. Em uma forma de realização alternativa, o conteúdo de carbonato de cálcio é de cerca de 8,0 % a cerca de 15 % em peso da composição.

[0041] Em uma forma de realização de acordo com a invenção, o conteúdo de paracetamol no granulado situa-se na faixa de 70,0 % a 80,0 %

em peso da composição, e o carbonato de cálcio no granulado situa-se na faixa de 8,0 % a 15,0 % em peso da composição. Por exemplo, uma composição de paracetamol de 500 mg pode compreender 30 mg a 110 mg de carbonato de cálcio intragranular, e uma composição de paracetamol de 325 mg pode compreender de 20 mg a 72 mg de carbonato de cálcio intragranular.

[0042] Embora o carbonato de cálcio esteja presente como um componente intragranular, sabe-se que uma quantidade limitada de carbonato de cálcio, por exemplo até um adicional de cerca de 25,0 % em peso do conteúdo de carbonato de cálcio intragranular da composição, pode também estar presente extragranularmente. Em uma forma de realização, uma composição de acordo com a invenção compreende, como um componente extragranular, carbonato de cálcio em uma quantidade variando de cerca de 0,1 % a cerca de 10,0 % em peso da quantidade nela existente de carbonato de cálcio intragranular.

[0043] Uma composição de acordo com a invenção compreende intragranularmente um componente que funciona como um aglutinante, tal como um ou mais agentes de ligação. Adequadamente, o agente de aglutinação pode compreender um primeiro agente de aglutinação e um segundo agente de aglutinação. Agentes de ligação adequados para uso neste relatório incluem os agentes de ligação convencionais usados na técnica, tais como amidos, polímeros e derivados de celulose, ou combinações destes.

[0044] Se o agente de aglutinação incluir um amido, adequadamente ele será de origem vegetal, tal como o amido de milho, o amido de milho modificado, o amido de trigo, o amido de trigo modificado, o amido de batata, ou o amido pré-gelatinizado como, por exemplo, o comercialmente disponível como Starch 1500 G ou Prejel; ou uma combinação de dois ou mais destes. As combinações do amido com outros agentes de ligação, tais como aqueles aqui descritos, são também consideradas dentro do escopo da invenção. Em uma forma de realização, o amido, adequadamente, é amido pré-gelatinizado,

em que ele é o único ou um primeiro agente de aglutinação. O amido pré-gelatinizado é um amido que tenha sido química e/ou mecanicamente processado. O amido tipicamente pré-gelatinizado contém 5 % de amilase livre, 15 % de amilopectina livre, e 80 % de amido não modificado. O amido pré-gelatinizado pode ser obtido do amido do milho, da batata ou do arroz. A velocidade de dissolução do paracetamol é negativamente afetada em uma composição compreendendo, como componentes intragranulares, paracetamol, carbonato de cálcio, amido de milho, amido pré-gelatinizado, Povidona K25 e sorbato de potássio, e em que a relação em peso do amido pré-gelatinizado para o amido de milho é de cerca de 2,3:1. Consequentemente, se o agente de aglutinação compreender uma mistura de amido de milho com amido pré-gelatinizado, então a relação em peso do amido pré-gelatinizado para o amido de milho é de pelo menos 3,0:1,0. Em uma forma de realização, a relação em peso do amido pré-gelatinizado para o amido de milho é de pelo menos 5,0:1,0.

[0045] Adequadamente, quando presente em uma composição da invenção, o amido se acha presente no granulado em uma quantidade de cerca de 1,0 % a cerca de 30,0 % em peso da composição, tipicamente de cerca de 5,0 % a cerca de 20,0 %, por exemplo de cerca de 8,0 % a cerca de 15,0 % em peso da composição.

[0046] Se o agente de aglutinação incluir um polímero, adequadamente ele será a polivinil pirrolidona ou povidona (PVP), álcool polivinílico (PVA), óxido de polietileno, poloxâmero, polimetacrilato, por exemplo um carbômero, polietileno glicol (PEG) tal como o PEG 3350 e policarbófilo de cálcio; ou uma combinação de dois ou mais destes. As combinações de um polímero com outros agentes de ligação, tais como aqueles descritas neste relatório, são também consideradas dentro do escopo da invenção. Quando o polímero compreender PVP, ele adequadamente compreenderá um peso molecular de cerca de 30.000, por exemplo o

comercialmente disponível como PVP K25. Adequadamente, quando presente em uma composição da invenção, o polímero estará presente no granulado em uma quantidade de cerca de 1,0 % a cerca de 10,0 % em peso da composição, tipicamente de cerca de 1,5 % a cerca de 5,0 % em peso da composição.

[0047] Em uma forma de realização, um polímero tal como o PVP se acha presente como um segundo agentes de ligação. Em uma forma de realização, um amido, tal como o amido pré-gelatinizado, se acha presente como um primeiro agente de aglutinação, em uma quantidade que varia de cerca de 10,0 % a cerca de 15,0 % em peso da composição, e um polímero, tal como o PVP, se acha presente como um segundo agente de aglutinação, em uma quantidade que varia de cerca de 1,5 % a cerca de 5,0 % em peso da composição. Adequadamente, uma tal forma de realização é substancialmente livre de amido de milho, por exemplo compreendendo não mais do que uma quantidade variando de cerca de 0,0 % a cerca de 1,0 % de amido de milho.

[0048] Se o agente de aglutinação incluir um derivado celulósico, adequadamente ele será hidroxipropil celulose (HPC) (suas versões de baixa a média viscosidade), por exemplo como se pode encontrar comercialmente sob o nome registrado de Klucel[®] da divisão Aqualon da Hercules Inc., Dow Chemical Company, por exemplo Klucel GF, Klucel JF, Klucel LF e Klucel EF; hidroxipropilmetil celulose (HPMC) (suas versões de baixa a média viscosidade), por exemplo como se pode encontra comercialmente sob o nome registrado de Methocel[®] da Dow Chemical Company, por exemplo Methocel E15Premium, Methocel E3Premium LV, Methocel K100LV; celulose microcristalina (MCC), carboximetilcelulose (MC), carboximetilcelulose sódica; ou uma combinação de duas ou mais destas. As combinações de um derivado de celulose com outros agentes de ligação mencionadas acima são também consideradas dentro do escopo da invenção. A expressão “baixa a média” viscosidade, como aqui usada, significa uma viscosidade na faixa de cerca de 15 a cerca de 1000 mPa.s. É reconhecido na

técnica que a determinação da viscosidade dos derivados celulósicos baseia-se em técnicas e graduações padrão na prática, por exemplo quanto à HPMC, a viscosidade pode ser determinada em 20 °C com uma solução a 2 %, com o uso de um viscosímetro Ubbelohde, ou quanto à HPC, a viscosidade pode ser determinada em 25 °C com uma solução a 2-10 %, com o uso de um viscosímetro Brookfield LVF. Em geral, o derivado celulósico se acha presente no granulado em uma quantidade variando de cerca de 0,5 % a cerca de 5,0 % em peso da composição. É reconhecido na técnica que certos derivados celulósicos, tais como a HPMC, terão papéis variáveis em uma formulação, dependendo da quantidade usada. Por exemplo, a HPMC (baixa ou média viscosidade) pode funcionar como um agente de aglutinação, um agente de revestimento, ou como um agente formador de matriz. Foi observado que, quando a HPMC (baixa ou média viscosidade) é usada em cerca de 10,0 % em peso da composição, a velocidade de dissolução do paracetamol é reduzida, provavelmente por causa das propriedades de liberação prolongada da HPMC. De acordo com a presente invenção, quando usada como um agente de aglutinação, a HPMC se acha presente em uma quantidade tipicamente de não mais do que 2,5 % em peso da composição, por exemplo em uma quantidade de cerca de 1,0 % a cerca de 2,5 % em peso da composição.

[0049] A quantidade total do agente de aglutinação intragranularmente presente em uma composição de acordo com a invenção, situa-se adequadamente em uma quantidade que varia de cerca de 1,0 % a cerca de 30,0 % em peso da composição, por exemplo de cerca de 2,0 % a cerca de 25,0 % em peso da composição, ou alternativamente de cerca de 5,0 % a cerca de 20,0 % em peso da composição.

[0050] Embora um agente de aglutinação esteja presente como um componente intragranular, reconhece-se que uma quantidade moderada do agente de aglutinação, por exemplo até cerca de um adicional de 5,0 % a 10,0

% em peso do conteúdo de agente de aglutinação intragranular da composição, pode também estar presente extragranularmente. Em uma forma de realização, uma composição de acordo com a invenção compreende, como um componente extragranular, um agente de aglutinação em uma quantidade variando de cerca de 0,1 % a cerca de 10,0 % em peso da quantidade de agente de aglutinação intragranular nela existente.

[0051] Uma composição de acordo com a invenção compreende, como um componente intragranular, um componente que funcione como um desintegrante, tal como um ou mais agentes desintegrantes. Agentes desintegrantes adequados incluem um desintegrante não superior, um desintegrante superior, ou uma combinação de ambos. Desintegrantes não superiores adequados incluem os desintegrantes convencionais tais como o amido (de milho), o amido pré-gelatinizado, por exemplo o Starch 1500 G, argilas (Veegum ou Bentonite), celulose microcristalina, celulose ou celulose em pó. É reconhecido na técnica que alguns excipientes podem desempenhar mais do que um papel em uma dada formulação farmacêutica. Por exemplo certos excipientes, por exemplo os amidos, incluindo o amido pré-gelatinizado e a celulose microcristalina (daqui em diante identificados como agentes de ligação) funcionam tanto como aglutinantes quanto como desintegrantes. Desta maneira, será entendido que o mesmo excipiente pode atuar tanto como agente de aglutinação quanto como agente desintegrante. Em tais casos, a inclusão de um agente desintegrante além de um agente de aglutinação é inteiramente opcional. Igualmente, em tais casos, a inclusão de um agente de aglutinação além de um agente de desintegração é inteiramente opcional.

[0052] Um aspecto da invenção fornece uma composição farmacêutica, tal como um tablete deglutível, compreendendo como componentes intragranulares o paracetamol, carbonato de cálcio, pelo menos um agente de aglutinação que seja celulose microcristalina ou amido, em que

o amido seja amido de milho, amido de milho modificado, amido de trigo, amido de trigo modificado, amido de batata, amido pré-gelatinizado ou uma combinação de dois ou mais destes amidos, com a condição de que, se o agente de aglutinação compreender uma mistura de amido de milho com amido pré-gelatinizado, então a relação em peso do amido pré-gelatinizado para o amido de milho seja de cerca de 3,0 a 1,0; e opcionalmente um agente de desintegração; e um ou mais ingredientes farmacêuticamente aceitáveis como componentes extragranulares.

[0053] Um desintegrante não superior pode estar presente intragranularmente, extragranularmente ou tanto intragranularmente quanto extragranularmente. Quando um desintegrante não superior esteja ou ausente da composição ou esteja presente apenas extragranularmente, o agente desintegrante compreenderá um desintegrante superior, intragranularmente presente. Adequadamente um desintegrante não superior estará presente intragranularmente em uma quantidade variando de cerca de 5,0 % a cerca de 30,0 % em peso da composição, adequadamente de cerca de 5,0 % a cerca de 20,0 % em peso da composição. Quando presente extragranularmente, o agente desintegrante não superior pode também estar presente em uma quantidade, por exemplo, até cerca de um adicional de 5,0 % a 10,0 % em peso do conteúdo de agente desintegrante não superior intragranular da composição.

[0054] Os “desintegrantes superiores” representam uma classe de agente desintegrante que pode geralmente ser usada em quantidades menores nas preparações farmacêuticas, em comparação com desintegrantes convencionais. Exemplos de desintegrantes superiores incluem o glicolato de amido sódico, o sal sódico de amido carboximetílico, a celulose modificada e a polivinil pirrolidona reticulado. O glicolato de amido sódico acha-se disponível comercialmente sob os nomes registrados de Explotab® (Edward Mendell Co.), Primojel® (Generichem Corp.) e Tablo® (Blanver, Brasil). Um

exemplo de celulose modificada inclui a croscarmelose, o sal sódico de carboximetil celulose. A croscarmelose acha-se disponível comercialmente sob os nomes registrados de AcDiSol[®] (FMC Corp.), Nymcel ZSX[®] (Nyma, Países Baixos), Primellose[®] (Avebe, Países Baixos), Solutab[®] (Blanver, Brasil). Um exemplo de uma polivinil pirrolidona reticulado inclui a crospovidona, e acha-se comercialmente disponível sob os nomes registrados de Kollidon CL[®] ou Kollidon CL-M (BASF Corp.), e Polyplasdone XL[®] (ISP Corp.). Adequadamente o agente desintegrante compreende a polivinil pirrolidona reticulado. Quando presente, um desintegrante superior pode estar presente intragranularmente, extragranularmente ou tanto intragranularmente quanto extragranularmente. É sabido que, quando um desintegrante superior esteja ou ausente da composição ou apenas extragranularmente presente, o agente desintegrante compreenderá um desintegrante não superior, presente intragranularmente. Um desintegrante superior pode ser usado intragranular ou extragranularmente, em uma quantidade variando de cerca de 0,5 % a cerca de 5,0 % em peso da composição. A quantidade total do desintegrante superior pode variar de cerca de 0,5 % a cerca de 10,0 % em peso da composição.

[0055] Uma composição de acordo com a invenção pode opcionalmente conter outros componentes extragranulares adicionais farmacologicamente aceitáveis. Por exemplo, uma composição de acordo com a invenção pode compreender um colóide hidrofílico tal como o ácido alginico, carragenina, gelatina, pectina e/ou agar, como um componente extragranular. Adequadamente o colóide hidrofílico é o ácido alginico. Quando presente, um colóide hidrofílico se acha presente em uma quantidade que varia de cerca de 1,0 % a cerca de 5,0 % em peso da composição.

[0056] Em um aspecto, uma composição de acordo com a invenção compreende o ácido alginico como um componente extragranular. Embora não se estando ligados a qualquer teoria particular, acredita-se que o alginato

de cálcio, formado pela reação dos íons de cálcio com o ácido algínico nas ambientes ácidos do estômago, em combinação com dióxido de carbono, gerado do carbonato de cálcio, facilite a formação de uma suspensão uniforme de partículas finas com área superficial aumentada, conduzindo à dissolução intensificada.

[0057] Outros componentes extragranulares farmacêuticamente aceitáveis incluem, sem limitar, um agente antimicrobiano, por exemplo o sorbato de potássio ou um parabeno, isto é, um ou mais ésteres de ácido hidróxi benzóico, por exemplo metila, etila, propila ou butila, adequadamente de forma isolada ou como misturas. Vantajosamente o uso de um parabeno, tal como aquele comercialmente disponível sob a denominação registrada de Nipa[®], por exemplo o Nipasept[®] sódico, possibilita um processo de produção eficiente com a necessidade menos freqüente de limpeza do equipamento entre as operações de produção.

[0058] Componentes extragranulares adicionais farmacêuticamente aceitáveis incluem uma tintura, colorante, aromatizante, auxiliar de compressão, preservativo, agente umectante, agente de volume, adesivo, agente edulcorante, lubrificante tal como o estearato de magnésio, o estearato de cálcio, estearato de sódio, ácido esteárico ou talco, e um auxiliar de fluxo ou deslizante, tal como o dióxido de silício coloidal (Cab-O-Sil, Syloid[®]). Adequadamente, quando presentes, um lubrificante ou auxiliar de fluxo são usados, cada um, em uma quantidade variando de 0,1 % a 5,0 % em peso da composição. Reconhece-se que os componentes adicionais farmacêuticamente aceitáveis podem estar presentes como componentes intragranulares, bem como componentes extragranulares.

[0059] Quando a composição esteja em uma forma de tablete, ela pode ainda compreender uma cobertura de película, por exemplo de HPMC. Adequadamente, a cobertura de película é uma cobertura de película

transparente, por exemplo uma tintura, embora uma cobertura de película opaca, por exemplo como a obtida quando do uso de uma cobertura de película em combinação com um opacificador ou um pigmento tal como o dióxido de titânio ou um verniz pode também ser usado. Por exemplo, uma cobertura comercialmente disponível é um sistema de revestimento Opadry da Colorcon.

[0060] Além do paracetamol, as composições da invenção podem também conter outros agentes farmacologicamente ativos, por exemplo outros analgésicos como a codeína, a hidrocodona, a oxicodona, o tramadol e o propoxifeno; analgésicos anti-inflamatórios tais como as NSAIDs, por exemplo a aspirina e o ibuprofeno; descongestionantes tais como a pseudoefedrina e a fenilefrina; antitússicos tais como a folcodina e o dextrometorfano; expectorantes tais como a guaifenesina e a bromexina; diuréticos tais como o pamabrom; anti-histaminas não sedativas e sedativas, como a difenildramina, a doxilamina e a mepiramina; agentes gastrintestinais tais como a metoclopramida; triptanos tais como o sumatriptano; e relaxantes musculares tais como o metocarbamol. As composições podem também conter um adjuvante farmacologicamente aceitável, por exemplo a cafeína. Agentes e adjuvantes farmacologicamente ativos, por exemplo, podem estar presentes intragranularmente, extragranularmente, ou tanto intragranularmente quanto extragranularmente.

[0061] Em um aspecto de acordo com a invenção, é fornecida uma composição contendo pseudoefedrina intragranularmente, extragranularmente, ou tanto intragranularmente quanto extragranularmente. Adequadamente a pseudoefedrina está presente intragranularmente. Em um outro aspecto, é fornecida uma composição contendo cafeína intragranularmente, extragranularmente ou tanto intragranularmente quanto extragranularmente. Adequadamente a cafeína se acha presente

extragranularmente.

[0062] A expressão “agente farmacologicamente ativo” inclui, porém sem limitar, medicamentos, agentes nutritivos, como aqui descritos. Esta expressão inclui agentes bioativos, agentes ativos, agentes terapêuticos, ou medicamento(s) como aqui definidos, e segue as diretrizes do European Union Guide to Good Manufacturing Practice. Pretende-se que tais substâncias forneçam atividade farmacológica ou outro efeito direto na cura, no alívio, no tratamento ou na prevenção da doença, ou afetem a estrutura e função do corpo. A atividade farmacológica pode ser profilática, ou para o tratamento de um estado de doença.

[0063] As substâncias medicamentosas incluem aquelas destinadas à administração oral. Uma descrição destas classes de medicamentos e uma listagem das espécies dentro de cada classe, podem ser encontradas em Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Vigésima nona edição, The Pharmaceutical Press, Londres, 1989. As substâncias medicamentosas acham-se comercialmente disponíveis e/ou podem ser preparadas pelas técnicas conhecidas na prática.

[0064] Os seguintes Exemplos (1 a 6) são ilustrações da invenção. Os Exemplos 7 e 8 incluem exemplos que se situam tanto dentro quanto fora do escopo da invenção. Os Exemplos 9 e 10 são exemplos comparativos, que se situam fora do escopo da invenção, porém são aqui incluídos para ainda demonstrar as vantagens da invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

[0065] Os grânulos para compressão em tabletes foram preparados dos seguintes ingredientes (1 a 6):

Ingredientes	Percentuais
1. Paracetamol (fino)	76,78
2. Amido, pré-gelatinizado	11,52
3. Carbonato de cálcio	10,14
4. Povidona (K-25)	0,38
5. Crospovidona	0,91

6. Sorbato de potássio	0,09
7. granulação do acima	99,82
8. Dióxido de silício coloidal	0,06
9. Estearato de magnésio	0,12
Total	100,00

[0066] Os ingredientes 1 a 6 foram peneirados através de uma peneira de malha 20 em um misturador adequado, e granulados com uma quantidade adequada de água desionizada para formar grânulos médios a pesados. Os grânulos foram secados em um forno adequado em 40 a 50 °C, até que a umidade (conteúdo de água) ficasse abaixo dos 2 %. São grânulos secos resultantes foram então passados através de uma peneira de malha 12 para dar grânulos brancos. Os grânulos assim produzidos (7) foram misturados em um misturador adequado com os ingredientes 8 e 9. A mistura resultante foi então comprimida em tabletes com o uso de ferramental adequado conformado em cápsula para dar tabletes conformados em cápsulas.

EXEMPLO 2

[0067] Os grânulos para compressão em tabletes foram preparados dos seguintes ingredientes (1 a 6), conforme no Exemplo 1:

Ingredientes	Percentuais
1. Paracetamol (fino)	75,05
2. Amido, pré-gelatinizado	11,26
3. Carbonato de cálcio	9,91
4. Povidona (K-25)	0,38
5. Crospovidona	0,88
6. Sorbato de potássio	0,09
7. granulação do acima	97,57
8. Ácido algínico	2,25
9. Dióxido de silício coloidal	0,06
10. Estearato de magnésio	0,12
Total	100,00

[0068] Os grânulos assim produzidos (7) foram misturados em um misturador adequado com os ingredientes 8 a 10. A mistura resultante foi então comprimida em tabletes com o uso de ferramental conformado em cápsula adequado para dar tabletes conformados em cápsulas.

EXEMPLO 3

[0069] Os grânulos para compressão em tabletes foram preparados dos seguintes ingredientes (1 a 6), conforme no Exemplo 1:

Ingredientes	Percentuais
1. Paracetamol (fino)	75,05
2. Amido, pré-gelatinizado	11,26
3. Carbonato de cálcio	9,91
4. Povidona (K-25)	0,38
5. Crospovidona	0,88
6. Sorbato de potássio	0,09
7. granulação do acima	97,57
8. Agar	2,25
9. Dióxido de silício coloidal	0,06
10. Estearato de magnésio	0,12
Total	100,00

[0070] Os grânulos assim produzidos (7) foram misturados em um misturador adequado com os ingredientes 8 a 10. A mistura resultante foi então comprimida em tabletes com o uso de ferramental conformado em cápsula adequado para dar tabletes conformados em cápsulas.

EXEMPLO 4

[0071] As composições para compressão em tabletes (Exemplos A a F) foram preparadas dos ingredientes abaixo, com o uso da metodologia do Exemplo 1. Alguns dos tabletes preparados foram subsequentemente revestidos com o uso de HPMC como a cobertura de película contendo um opacificador (dióxido de titânio). Os tabletes foram aquecidos em uma autoclave de revestimento de tamanho adequado. Uma vez a base dos tabletes tivesse alcançado uma temperatura de 40 a 45 °C, a solução de revestimento foi aplicada e depois os tabletes foram curados deixando-se a base esfriar até cerca de 30 a 35 °C. Em seguida a isto, os tabletes foram encerados e descarregados para recipientes adequados.

[0072] Os Exemplos D e F correspondem respectivamente às formulações dos Exemplos 2 e 1 deste relatório, respectivamente.

Ingredientes	Exemplo A % (p/p)	Exemplo B % (p/p)	Exemplo C % (p/p)	Exemplo D % (p/p)	Exemplo E % (p/p)	Exemplo F % (p/p)
1. Paracetamol (fino)	71,20	73,89	72,76	75,05	75,80	76,78
2. Amido, pré-gelatinizado	10,68	11,08	10,91	11,26	11,37	11,52
3. Carbonato de cálcio	9,40	9,75	9,60	9,91	10,00	10,14
4. Povidona (K-25)	0,36	0,37	0,36	0,38	0,38	0,38
5. Crospovidona	0,84	0,87	0,86	0,88	-	0,91

Ingredientes	Exemplo A % (p/p)	Exemplo B % (p/p)	Exemplo C % (p/p)	Exemplo D % (p/p)	Exemplo E % (p/p)	Exemplo F % (p/p)
6. Sorbato de potássio	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09
7. granulação do acima	92,57	96,05	94,58	97,57	97,64	99,82
8. Ácido algínico	2,14	2,22	2,18	2,25	2,27	-
9. Crospovidona	2,99	1,55	3,06	-	-	-
10. Ácido cítrico	2,14	-	-	-	-	-
11. Dióxido de silício coloidal	0,05	0,06	0,06	0,06	-	0,06
12. Estearato de Magnésio	0,11	0,12	0,12	0,12	0,09	0,12
Total	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

ESTUDOS DA DISSOLUÇÃO

[0073] Os estudos da dissolução foram conduzidos sobre os tabletes dos Exemplos A a F, com o uso do aparelho de pás USP girando em 30 rpm, com 900 ml de HCl 0,05 M em 37 °C como meio de dissolução. A quantidade de paracetamol dissolvido após 180 segundos (tanto para tabletes revestidos quanto para não revestidos) é mostrada na Tabela 1:

TABELA 1

Exemplo	% de APAP liberado nos tabletes não revestidos/revestidos (Inicial)	% de APAP liberado nos tabletes não revestidos/revestidos (Em 10 dias)*
A	94 / 88	85 / 80
B	97 / 78	79 / 76
C	91 / 94	91 / 85
D	94 / 86	89 / 79
E	90 / não testado	75 / não testado
F	75 / não testado	65 / não testado

- seguindo a exposição em placa de Petri a 40 °C / 75 % de umidade relativa

RESULTADOS

[0074] Os resultados mostram que os Exemplos A a F apresentam velocidades de dissolução comercialmente aceitas, incluindo em seguida à armazenagem sob condições de tensão.

EXEMPLO 5

[0075] As composições de acordo com os Exemplos G a I foram preparadas para compressão em tabletes, com o uso da metodologia do Exemplo 1.

Ingredientes	Exemplo G % (p/p)	Exemplo H % (p/p)	Exemplo I % (p/p)
1. Paracetamol (fino)	75,80	75,80	75,12

2. Amido pré-gelatinizado	11,37	11,37	-
3. Carbonato de cálcio	10,00	10,00	9,92
4. Povidona (K-25)	-	-	0,37
5. HPMC	0,38	-	-
6. Celulose microcristalina	-	0,38	11,27
7. Crospovidona	-	-	0,89
8. Sorbato de potássio	0,09	0,09	0,09
9. granulação do acima	97,64	97,64	97,66
10. Ácido algínico	2,27	2,27	2,25
11. Estearato de magnésio	0,09	0,09	0,09
Total	100,00	100,00	100,00

ESTUDOS DA DISSOLUÇÃO

Os estudos da dissolução foram conduzidos sobre os tabletes revestidos e não revestidos dos Exemplos G a I, com o uso do aparelho II de pás USP girando em 30 rpm, com 900 ml de HCl 0,05 M em 37 °C como meio de dissolução. A quantidade de paracetamol dissolvido após 180 segundos é mostrada na Tabela 2:

TABELA 2

Exemplo	% de APAP liberado nos tabletes não revestidos (Inicial)	% de APAP liberado nos tabletes não revestidos (Em 10 dias)*
G	74	72
H	69	61
I	80	77

* - seguindo a exposição em placa de Petri a 40 °C / 75 % de umidade relativa

RESULTADOS

[0076] Os resultados mostram que os Exemplos G, H e I apresentam velocidades de dissolução comercialmente aceitáveis, incluindo em seguida à armazenagem sob condições de tensão.

EXEMPLO 6

[0077] Os tabletes dentro do escopo da invenção foram preparados com a seguinte composição:

Ingredientes	%
1. Paracetamol (fino), Far. Européia	74,83
2. Amido pré-gelatinizado, Far. Eur.	11,22
3. Povidona (K-25), Farm. Européia	0,37
4. Preservativo, Farmac. Européia	0,09
5. Copovidona, Farmac. Européia	0,88
6. Carbonato de Cálcio, Far. Europ.	9,88
7. Ácido algínico, Farm. Européia	2,24
8. Deslizante, Farmacopéia Européia	0,06

9. Lubrificante, Farmac. Européia	0,12
10. Cobertura de película	0,30
11. Cera de polimento	0,01
Total	100,00

[0078] Os itens 1 a 6 foram peneirados, misturados e depois granulados com água desionizada em um granulador adequado. Os grânulos resultantes foram depois secados com o uso de secador de leito fluido e depois peneirados e misturados com os itens 7, 8 e 9 antes de serem comprimidos em tabletes conformados em cápsulas (conteúdo de paracetamol alvo de 500 mg) com o uso de uma prensa de tabletes adequada. Os tabletes brancos resultantes foram então revestidos por pulverização com uma mistura do item 10 com água desionizada, com o uso de um tambor de revestimento por pulverização adequado. O item 11 foi então aplicado para proporcionar um polimento adequado aos tabletes.

EXEMPLO 7

[0079] As amostras de tabletes de 500 mg de Paracetamol disponíveis comercialmente foram originadas de vários mercados europeus e depois testadas junto com o Exemplo 6 usando o método de dissolução delineado no Exemplo 4. 12 tabletes de cada produto foram testados em cada caso. Os perfis da velocidade de liberação média são apresentados abaixo na Tabela 3. O % médio liberado em 3 minutos, a faixa e o coeficiente de variação (CV) em 3 minutos, são mostrados na tabela abaixo. Quanto ao Exemplo 7, a dissolução foi rápida e essencialmente completa após 3 minutos, com uma variabilidade muito baixa entre os tabletes, como demonstrado pelo baixo valor (1,5 %) do CV para o valor de dissolução nos 3 minutos. Ao contrário, todos os outros tabletes de paracetamol dissolveram-se lentamente e com um alto grau de variabilidade entre os tabletes, como ilustrado por um elevado CV (> 10 %) para os valores de dissolução de 3 minutos em todos os casos.

TABELA 3

Produto	% médio liberado em 3 minutos	Mínimo (%)	Máximo (%)	CV
Exemplo 6	87,9	85,8	89,7	1,59
Produto Comercial A	16,3	6,6	21,5	27,3
Produto Comercial B	19,9	14,6	27,0	23,66

Produto Comercial C	16,3	11,0	22,2	24,94
Produto Comercial D	15,1	7,0	22,7	36,90
Produto Comercial E	16,5	11,6	22,6	22,79
Produto Comercial F	15,1	10,1	24,4	27,66
Produto Comercial G	14,9	11,0	18,4	18,24
Produto Comercial H	12,6	7,3	16,5	23,00
Produto Comercial I	13,6	10,9	16,6	12,12
Produto Comercial J	32,1	22,3	36,5	12,96
Produto Comercial K	30,1	20,4	43,0	27,95

EXEMPLO 8

[0080] Os seguintes produtos foram comparados em um estudo farmacocinético de permuta de dois caminhos, empregando 75 voluntários saudáveis, alimentados.

[0081] Tratamento A: Produto A comercial do Exemplo 7

[0082] Tratamento B: Tabletes de paracetamol do Exemplo 6

[0083] Cada voluntário engoliu 2 tabletes de uma das formulações com 150 ml de água em duas ocasiões separadas de pelo menos um dia. As amostras de sangue foram colhidas em intervalos regulares após a dose e os níveis de paracetamol plasmático foram determinados por HPLC. Perfis farmacocinéticos (concentração do plasma de paracetamol versus o tempo) foram produzidos para cada voluntário em cada tratamento, e a área individual sob as curvas do tempo de concentração do plasma entre 0 e 30 minutos (AUC_{0-30}) foram obtidas. Os valores da AUC_{0-30} para cada tratamento foram então comparados. Ver a Tabela 4 abaixo. O valor médio para a AUC_{0-30} foi significativamente mais elevado ($p < 0,0001$) para o tratamento B (0,98 $\mu\text{g.h/ml}$) em comparação com o tratamento A (0,10 $\mu\text{g.h/ml}$). Além disso, a variabilidade entre os pacientes na AUC_{0-30} foi significativamente menor ($p < 0,0001$) para o tratamento B (CV de 84,42 %) em comparação com o tratamento A (192,03 %).

TABELA 4

	AUC_{0-30} média ($\mu\text{g.h/ml}$)	CV (%)
Tratamento A: produto comercial A do Exemplo 7	0,10	192,03
Tratamento B: tabletes de Paracetamol do Exemplo 6	0,98	84,42

EXEMPLOS COMPARATIVOS ADICIONAIS QUE SE

SITUAM FORA DO ESCOPO DA INVENÇÃO

EXEMPLO 9

Exemplos Comparativos J a L

[0084] Os Exemplos Comparativos J a L abaixo, contendo carbonato de cálcio extragranular, foram preparados e são aqui incluídos para fins comparativos apenas.

[0085] As composições para compressão em tabletes foram preparadas, usando-se a metodologia do Exemplo 1. Alguns dos tabletes preparados foram subsequentemente revestidos com o uso de HPMC como a cobertura de película contendo um opacificador (dióxido de titânio). Os tabletes foram aquecidos em uma autoclave de revestimento de tamanho adequado. Logo que a base do tablete havia alcançado uma temperatura de 40 a 45 °C, a solução de revestimento foi aplicada, e depois os tabletes foram curados deixando-se a base esfriar até cerca de 30 a 35 °C. Em seguida e isto, os tabletes foram encerados e descarregados em recipientes adequados.

Ingredientes	Exemplo J % (p/p)	Exemplo K % (p/p)	Exemplo L % (p/p)
1. Paracetamol (fino)	71,20	72,76	75,80
2. Amido pré-gelatinizado	10,68	10,91	11,37
3. Povidona (K-25)	0,36	0,36	0,38
4. Crospovidona	0,84	0,86	-
5. Sorbato de potássio	0,09	0,09	0,09
6. granulação do acima	83,17	84,98	87,63
7. Carbonato de Cálcio	9,40	9,60	10,00
8. Ácido algínico	2,14	2,18	2,27
9. Crospovidona	2,99	3,06	-
10. Ácido cítrico	2,14	-	-
11. Dióxido de silício coloidal	0,05	0,06	-
12. Estearato de magnésio	0,11	0,12	0,09
Total	100,00	100,00	100,00

ESTUDOS DA DISSOLUÇÃO

[0086] Os estudos da dissolução foram conduzidos sobre tabletes revestidos e não revestidos dos Exemplos J, K e L, com o uso do aparelho II de pás USP girando a 30 rpm com 900 ml de HCl 0,05 M em 37 °C como meio de dissolução. A quantidade de paracetamol dissolvido após 180 segundos (para tabletes tanto revestidos quanto não revestidos) é mostrada na

Tabela 5:

TABELA 5

Exemplo	% de APAP liberado nos tabletes não revestidos/revestidos (Inicial)	% de APAP liberado nos tabletes não revestidos/revestidos (Em 5 dias)*
J	87 / 85	68 / 48
K	80 / 69	64 / 27
L	83 / 66	60 / 1,5

* - seguindo a exposição em placa de Petri a 40 °C / 75 % de umidade relativa

RESULTADOS

[0087] Os resultados mostram que os Exemplos J a L apresentam características de dissolução comercialmente inaceitáveis, em seguida à armazenagem sob condições de tenção após um período relativamente curto (5 dias).

EXEMPLO 10

[0088] Os estudos de dissolução foram conduzidos sobre tabletes apresentados na técnica anterior (Exemplo 10M e 10N), e sobre outro tablete contendo carbonato de cálcio extragranular. O método de dissolução empregado usado em um aparelho de pás da USP girando em 30 rpm, com 900 ml de HCl 0,05 M em 37 °C como meio de dissolução. A quantidade de paracetamol dissolvido após 180 segundos é mostrada na Tabela 6.

TABELA 6

Exemplo	% de APAP liberado em 180 segundos	% de APAP liberado (em 10 dias)*
10M. Tablete da WO 98/38983 (Exemplo Comparativo A)	28	não determinado
10N. Tablete da WO 02/100391 (Exemplo 6C)	2	não determinado
10P. Tablete compreendendo carbonato de cálcio extragranular	84	29

* - seguindo a exposição em placa de Petri a 40 °C / 75 % de umidade relativa

EXEMPLO 10P

[0089] Os grânulos para compressão em tabletes foram preparados dos seguintes ingredientes (1 a 5) conforme o Exemplo 1:

Ingredientes	10P % (p/p)
1. Paracetamol (fino)	75,05
2. Amido pré-gelatinizado	11,26
3. Povidona (K-25)	0,37
4. Crospovidona	0,89
5. Sorbato de potássio	0,09

granulação do acima	87,66
6. Carbonato de Cálcio	9,91
7. Ácido algínico	2,25
8. Dióxido de silício coloidal	0,06
9. Estearato de magnésio	0,12
Total	100,00

[0090] Os grânulos assim produzidos foram misturados em um misturador adequado com os ingredientes 6 a 9, e a mistura resultante foi depois comprimida em tabletes.

RESULTADOS

[0091] Os exemplos das formulações 10M e 10N formaram tabletes apresentando velocidades de dissolução significativamente menores em comparação com aquelas da presente invenção. A velocidade de dissolução inicial observada para um tablete de acordo com 10P foi rápida, porém esta não foi mantida em seguida a armazenagem sob condições de tensão.

[0092] A descrição acima apresenta completamente a invenção incluindo suas formas de realização preferidas. As modificações e melhoramentos das formas de realização especificamente aqui apresentadas acham-se dentro do escopo das reivindicações a seguir. Sem elaboração adicional, acredita-se que uma pessoa habilitada na técnica possa, com o uso da descrição precedente, utilizar a presente invenção até sua extensão mais completa. Portanto, os presentes Exemplos devem ser interpretados como meramente ilustrativos e não como uma limitação do escopo da presente invenção sob qualquer hipótese. As formas de realização da invenção em que uma propriedade ou privilégio exclusivos sejam reivindicados, são definidas como segue.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, tal como um tablete deglutível, caracterizada pelo fato de que compreende como componentes intragranulares:

- a. 60 a 80% em peso de paracetamol;
 - b. 5 a 20% em peso de carbonato de cálcio;
 - c. em que a relação em peso de paracetamol para carbonato de cálcio é pelo menos de cerca de 3,0:1,0;
 - d. pelo menos um agente de aglutinação intragranular presente em uma quantidade de 5,0 % a 20 % em peso, em que o agente de aglutinação compreende amido pré-gelatinizado e povidona tendo um peso molecular de cerca de 30.000;
 - e pelo menos um agente de desintegração intragranular compreendendo um super desintegrante que é polivinil pirrolidona reticulada em uma quantidade de 0,5 % a 5,0 % em peso;
- e um ou mais componentes extragranulares farmacêuticamente aceitáveis.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os componentes extragranulares aceitáveis compreendem um colóide hidrofílico que é ácido algínico, presente em uma quantidade que varia de cerca de 1,0 % a cerca de 5,0 % em peso da composição.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que os componentes extragranulares compreendem pelo menos um agente farmacêuticamente ativo, adjuvante farmacêuticamente aceitável tal como a cafeína, colorante, tintura, aromatizante, edulcorante, lubrificante, deslizante, ou uma combinação de dois ou mais destes.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de estar na forma de um tablete deglutível.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer umas das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de ser para uso como um medicamento.