REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0318049-2

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0318049-2

(22) Data do Depósito: 21/11/2003

(43) Data da Publicação do Pedido: 12/08/2004

(51) Classificação Internacional: A61K 9/14

(30) Prioridade Unionista: DE 103 04 403.5 de 28/01/2003

(54) Título: PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA ORAL COM IMEDIATA DESINTEGRAÇÃO E LIBERAÇÃO DE INGREDIENTE ATIVO, PÓ CONTENDO INGREDIENTE ATIVO E SEU USO

(73) Titular: EVONIK RÖHM GMBH, Sociedade Alemã. Endereço: Kirschenallee, 64293 Darmstadt, ALEMANHA(DE)

(72) Inventor: HANS-ULRICH PETEREIT; CHRISTIAN MEIER; ANDREAS GRYCZKE

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 03/04/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 03/04/2018

Assinado digitalmente por:
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patente

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA ORAL COM IMEDIATA DESINTEGRAÇÃO E LIBERAÇÃO DE INGREDIENTE ATIVO, PÓ CONTENDO INGREDIENTE ATIVO E SEU USO".**

Campo da Invenção

[001] A presente invenção se refere a um processo para produção de uma forma farmacêutica oral com imediata desintegração e liberação de ingrediente ativo já na boca. A invenção ainda se refere a um pó contendo ingrediente ativo e a seu uso.

Técnica Anterior

[002] EP-A 0 417 588 descreve um processo para produção de um medicamento complexado composto por um ingrediente ativo iônico através de reação de ingrediente ativo com um polímero em partículas, complementarmente iônico na presença de uma quantidade de água suficiente para umedecer a mistura. No caso de sais de ingrediente ativo é necessário adicionar um ácido ou base a uma mistura para neutralizar o contra-íon do ingrediente ativo. Por exemplo, carbonato de sódio é adicionado à mistura na reação de sais de ingrediente ativo como propanolol HCl, verapamil HCl ou metoclopamida HCl com copolímeros (met)acrilato, aniônicos tais como Eudragit® L ou Eudragit® L100-55. Mascaramento de sabor dos ingredientes ativos de sabor amargo pode ser obtido neste caso. É adicionalmente mencionado que onde o ingrediente ativo iônico é um ácido é possível empregar um polímero em partículas que tem grupos amino laterais como grupos complementarmente iônicos. Os grupos amino laterais podem ser, por exemplo, um grupo amino terciário derivado de monômeros polimerizados, como, por exemplo, metacrilato de 2-dimetilaminoetila.

[003] WO 01/39751 descreve um processo para produção de artigos moldados através de moldagem de injeção com as etapas de

processo

a) fusão de um copolímero (met)acrilato que é composto por 30 a 80% em peso de alquil ésteres C1 a C4 polimerizados com radical livre de ácido acrílico ou metacrílico e 70 a 20% em peso de monômeros (met)acrilato com um grupo amônio ou amino terciário no radical alquila,

onde o copolímero (met)acrilato é misturado com 1 a 70% em peso de um plastificante e de secador na razão de 1:1 a 1:20,

onde pelo menos 1% em peso de plastificante está presente,

e 0,05 a 5% em peso de um agente de liberação estão presentes,

adicionalmente ainda usuais aditivos ou excipientes e, onde apropriado, um ingrediente farmacêutico ativo podem estar presentes na mistura, e a mistura tem antes de fusão um teor de ingredientes de baixo ponto de ebulição com uma pressão de vapor de pelo menos 1,9 bar a 120°C de mais que 0,5% em peso.

b) desgaseificação de mistura no estado plástico em temperaturas de pelo menos 120°C, assim reduzindo o teor de ingredientes de baixo ponto de ebulição com uma pressão de vapor de pelo menos 1,9 bar a 120°C para um máximo de 0,5% em peso,

c) injeção de mistura fundida e desgaseificada na cavidade de molde de um molde de injeção, a cavidade de molde tendo uma temperatura que está pelo menos 10°C abaixo da temperatura de transição vítrea do copolímero de (met)acrilato, resfriando a mistura de fusão e removendo o resultante artigo moldado do molde.

[004] WO 02/67906 descreve um processo para produção de um agente de revestimento e ligante para formas farmacêuticas orais ou dérmicas consistindo essencialmente em (a) um copolímero consistindo em ésteres C1 a C4 polimerizados com radical livre de ácido acríli-

co ou metacrílico e ainda monômeros (met)acrilato que têm grupos amônio terciários funcionais, onde o copolímero está em forma pulverizada com um tamanho de partícula médio de 1-40 μm, (b) 3 a 15% em peso, com base em (a), de um emulsificante tendo um HLB de pelo menos 14 e (c) 5 a 50% em peso, com base em (a), de um ácido monocarboxílico C_{12} a C_{18} ou de um composto hidroxila C_{12} a C_{18}, onde componentes (a), (b),e (c) são combinados ou misturados juntos com ou sem adição de água e, onde apropriado, com adição de um ingrediente farmacêutico ativo e ainda convencionais aditivos, e o agente de revestimento e ligação é produzido a partir da mistura através de fusão, moldagem, espalhamento, espargimento ou granulação.

[005] É possível de acordo com WO 02/67906 obter formas farmacêuticas que são particularmente estáveis em estocagem e podem compreender em particular ingredientes ativos sensíveis à umidade tais como ácido acetilsalicílico, carbenoxolona, cefalotina, epinefrina, imipramina, iodeto de potássio, cetoprofeno, levodopa, nitrazepam, nitroprussida, oxitetraciclina HCl, prometazina, omeprazol ou outros derivados de benzimidazol ou estreptomicina.

[006] Classes de ingredientes ativos e substâncias que freqüentemente podem causar um sabor amargo e podem ser vantajosamente formuladas com mascaramento do sabor usando o agente de revestimento e ligação descrito em WO 02/67906 são, por exemplo:

[007] Analgésicos e anti-reumáticos: paracetamol, diclofenaco, aceclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, flubiprofeno, levacetilmetadol, oxicodona

[008] Drogas psico-ativas: prometazinas, donepezil, modafinil, nefazodona, reboxetina, sertindol, sertralina

[009] Antibióticos: eritromicina, roxitromicina, claritromicina, grepafloxacina, ciproflaxacina, levofloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, nevirapina

[0010] Beta-bloqueadores: propanolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol

[0011] Antidiabéticos: metformina, miglitol, repaglinida,

[0012] Anti-histamina H1: difenhidramina, fexofenadina, mizolastina

[0013] Anti-histaminas H2: cimetidina, nizatidina, ticlopidina, cetridina, ranitidina,

[0014] Vitaminas: nitratos de tiamina;

[0015] E ainda ingredientes ativos: sulfato de quinidina, amiloprilose HCl, pseudoefedrina HCl, sildenafil, topiramato, granisetron, rebamipido, quinina HCl

Problema e Solução

[0016] Um problema com muitas formas farmacêuticas orais é que líquido, por exemplo, uma boca cheia de água, é freqüentemente necessário para auxiliar deglutição. Isto é desfavorável se, em caso de necessidade, nenhuma bebida é disponível ou, por exemplo, a atividade ocupacional atual tem de ser interrompida de modo a poder-se tomar o medicamento. Além disso, para muitos pacientes é desagradável tomar sua medicação na presença de outras pessoas como se estivessem sob observação e atraindo atenção, isto sendo mais notado se é necessário usar a seguir uma bebida ou mesmo interrogar alguém com este propósito.

[0017] Muitos pacientes, particular menção sendo feita de pessoas mais idosas e crianças, por isso desejam formas farmacêuticas orais que possam ser tomadas simplesmente e não-impertinente virtualmente em qualquer lugar. Este é particularmente o caso com doenças que devem ou têm de ser tomadas em um tempo particular ou sem retardo quando requerido, tal como, por exemplo, com analgésicos.

[0018] Existe adicionalmente uma necessidade de formas farmacêuticas que com tomada oral liberam o ingrediente ativo presente, por

exemplo, analgésico, já na boca e, deste modo, podem ter um rápido efeito. Formas de administração conhecidas são, por exemplo, comprimidos prensados ou comprimidos que podem ser chupados, comprimidos liofilizados, comprimidos ou pastilhas moldadas, sachês, comprimidos mastigáveis, pós para reconstituição e/ou losangos enchidos com líquido.

[0019] Muitas das formas farmacêuticas de rápida desintegração têm a desvantagem, entretanto, de que elas causam um sabor de areia na boca que pode persistir por alguns minutos até os ingredientes do comprimido tenham dissolvido completamente. O sabor de areia na boca é sentido ser desagradável e pode causar um desejo de tosse. Ainda um problema neste sentido é mascaramento de sabor de ingredientes ativos com um sabor amargo. Os revestimentos de mascaramento de sabor conhecidos não podem ser usados devido ao requisito de liberação de ingrediente ativo na boca.

[0020] A intenção foi resolver estes problemas através de provimento de uma forma farmacêutica que pode ser tomada sem líquido e libera imediatamente o ingrediente ativo. É, além disso, pretendido que não exista gosto de areia na boca. A forma farmacêutica é para ser apropriada para um grande número de ingredientes ativos, mas especialmente para analgésicos da classe anti-reumática ou para antibióticos.

[0021] O problema é resolvido por um processo para produção de uma forma farmacêutica oral com imediata desintegração e liberação de ingrediente ativo já na boca, através mistura vigorosa de

a) um ingrediente farmacêutico ativo aniônico com

b) um copolímero consistindo em ésteres C_1 a C_4 polimerizados com radical livre de ácido acrílico ou metacrílico e ainda monômeros (met)acrilato que têm grupos amino terciários funcionais, e

c) 5 a 50% em peso, com base em (b), de um ácido carbo-

xílico C_{12} a C_{22}

[0022] na fusão, solidificando a mistura e triturando para um pó contendo ingrediente ativo com um tamanho de partícula médio de 200 μm ou menos, incorporando o pó em uma matriz solúvel em água de excipientes farmaceuticamente usuais, com a condição de que não mais que 3% em peso, com base no copolímero, de emulsificantes tendo um HLB de pelo menos 14 podem estar presentes.

[0023] Em uma maneira que não é ainda entendida, as vantagens da invenção são, diferente do caso de WO 02/67906, evidentes somente com ingredientes ativos aniônicos. É possível que exista uma interação induzida termicamente dos ingredientes reivindicados (a), (b) e (c) que não é inferível deste modo de WO 02/67906. As formas farmacêuticas obteníveis de acordo com a invenção podem ser facilmente tomadas sem líquido adicional e não causam um sabor de areia após liberação de ingrediente ativo na boca.

Implementação da Invenção

[0024] A invenção se refere a um processo para produção de uma forma farmacêutica oral com imediata desintegração e liberação de ingrediente ativo já na boca, através de vigorosa mistura

a) um ingrediente farmacêutico ativo aniônico com

b) um copolímero consistindo em ésteres C_1 a C_4 polimerizados com radical livre de ácido acrílico ou metacrílico e ainda monômeros (met)acrilato que têm grupos amino terciários funcionais, e

c) 5 a 50% em peso, com base em (b), de um ácido carboxílico C_{12} a C_{22}

[0025] na fusão, solidificando a mistura e triturando para um pó contendo ingrediente ativo com um tamanho de partícula médio de 200 μm ou menos, incorporando o pó em uma matriz solúvel em água de excipientes farmaceuticamente usuais, com a condição de que não mais que 3% em peso, com base no copolímero, de emulsificantes

tendo um HLB de pelo menos 14 podem estar presentes.

Ingrediente Farmacêutico Ativo (a)

[0026] O ingrediente farmacêutico ativo aniônico está, devido à produção na fusão, presente incorporado no copolímero na forma de uma solução sólida. O estado de solução sólida pode ser detectado, por exemplo, sob um microscópio polarizante, através de análise térmica (calorimetria de exploração diferencial (DSC)) ou no espectro de difração de raio-x.

[0027] A razão de quantidades com bases em % em peso de ingrediente ativo para copolímero é favoravelmente de 2:1 a 1:2. O copolímero está preferivelmente presente em quantidades iguais ou em excesso.

[0028] O ingrediente ativo aniônico (a) é preferivelmente um analgésico aniônico, um anti-reumático aniônico ou um antibiótico aniônico.

[0029] O pó contendo ingrediente ativo pode compreender, por exemplo, o seguinte ingrediente ativo aniônico:

[0030] acamprosato, aceclofenaco, acemetacina, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, acetiltirosina, acipimox, acitretina, alanina, ácido alendrônico, ametopterina, aminoácidos, amoxicilina, ampicilina, ácido ascórbico, atorvastatina, azidocilina, aztreonam, bacampicilina, baclofeno, benazepril, bendamustina, benzilpenicilina, bezafibrato, biotina, bornaprina, bumetanida, cabastina, ácido canrenóico, ácido carbamoilfenoxiacético, carbidopa, carbimazol, carbocisteína, carisoprodol, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, cefazolina, cefepime, cefetamet, cefixima, cefotaxima, cefotiam, cefoxitina, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftriaxona, cefuroxima, cetirizina, ácido quenodeoxicólico clorambucil, cidofovir, cilastatina, cilazapril, cinoxacina, ciprofloxacina, besilato de cisatracurio ácido clavulânico, ácido clodrônico, clorazepato, ácido cromoglícico, desmeninol, diclofenaco, dicloxacilina, enoxacina, eprosartan, ácido etacrínico, ácido etidrônico, etofilina, etomidato, felbinac,

felodipina, fenofibrato, fexofenadina, flavoxato, fleroxacina, flucloxacilina, ácido flufenâmico, flumazenil, flupirtina, flurbiprofeno, fluvastatina, fosfomicina, fosinopril, furosemida, ácido fusídico, gabapentina, gemfibrozil, ácido ibandrônico, ibuprofeno, iloprost, imidapril, imipenem, indometacina, irinotecano, isradipina, cetoprofeno, lercanidipina, levodopa, levofloxacina, liotironina, ácido lipóico, lisinopril, lodoxamida, lomefloxacina, lonazolac, loracarbef, loratadina, lovastatina, ácido mefenâmico, meropenem, mesalazina, metamizol, metotrexato, metildopa, mezlocilina, moexipril, montelucast, moxifloxacina, mupirocina, naproxeno, natamicina, nateglinida, nedocromil, ácido nicotínico, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, norfloxacina, ofloxacina, olsalazina, ácido orótico, oxacilina, ácido pamidrônico, ácido pangâmico, penicilamina, fenoximetilpenicilamina, polissulfato de pentosan, perindropil, petidina, ácido pipemídico, piperacilina, pirenoxina, piretanida, probenecid, proglumida, propicilina, prostaglandinas, quinapril, quinaprilato, ramipril, repaglinida, reserpina, ácido risedrônico, ácido salicílico, sulfasalazina, espirapril, sulbactam, sulfasalazina, sultamicilina, tazarotena, tazobactam, telmisartano, tiagabina, ácido tiaprofênico, tilidina, ácido tiludrônico, trandolapril, ácido tranexâmico, ácido valpróico, vigabatrina, vincamina, vinpocetina, zanamivir, ácido zoledrônico, zopiclona e/ou seus sais, isômeros e/ou combinações estão presentes.

Copolímero (b)

[0031] Os copolímeros (a) consistem essencialmente ou inteiramente em ésteres C1 a C4 polimerizados com radical livre de ácido acrílico ou metacrílico e ainda monômeros (met)acrilato que têm grupos amino terciários funcionais.

[0032] Monômeros apropriados tendo grupos amino terciários funcionais são listados em US 4 705 695, coluna 3, linha 64 até coluna 4, linha 13. Particular menção pode ser feita de acrilato de dimetilamino-

etila, acrilato de 2-dimetilaminopropila, metacrilato de dimetilaminopropila, acrilato de dimetilaminobenzila, metacrilato de dimetilaminobenzila, acrilato de (3-dimetilamino-2,2-dimetil) propila, metacrilato de (dimetilamino-2,2-dimetil) propila, acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil) propila e metacrilato de (dietilamino-2,2-dimetil) propila. Metacrilato de dimetilaminoetila é particularmente preferido.

[0033] O teor de monômeros com grupo amino terciário no copolímero vantajosamente pode estar entre 30 e 70% em peso, preferivelmente entre 40 e 60% em peso. As proporções de ésteres C1 a C4 de ácido acrílico ou metacrílico é 70-30% em peso. Deve ser feita menção de metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de butila, acrilato de metila, acrilato de etila, acrilato de butila.

[0034] Um copolímero de (met)acrilato com grupos amino terciários correspondendo ao componente (b) pode ser composto, por exemplo, por 20-30% em peso de metacrilato de metila, 20-30% em peso de metacrilato de butila e 60-40% em peso de metacrilato de dimetilaminoetila. A proporção de componente (a) na formulação é preferivelmente 50-90% em peso.

[0035] Copolímeros (b) são obtidos em uma maneira conhecida per se através de polimerização de volume de radical livre, solução, conta ou emulsão Estes têm de ser colocados antes de processamento na faixa de tamanho de partícula apropriada através de apropriados processos de trituração, secagem ou espargimento. Grânulos e pós são apropriados. Produtos comerciais apropriados são, por exemplo, Eudragit® E100 (grânulos) ou Eudragit® E PO (pó).

Componente (c)

[0036] Componente (c): 5 a 50, preferivelmente 10 a 20, % em peso (com base no componente de copolímero (b) de um ácido carboxílico C_{12} a C_{22}. Componente (c) é importante para a capacidade de processamento. Ácidos monocarboxílicos C_{12} a C_{22} não-ramificados são

preferidos. Derivados ramificados das ditas substâncias também podem ser apropriadas onde apropriado.

[0037] Ácidos monocarboxílicos C_{12} a C_{22} são, por exemplo, em particular, ácido láurico e ácido mirístico. Ácido palmítico e ácido esteárico são preferidos.

Emulsificantes tendo um HLB de pelo menos 14

[0038] Emulsificantes tendo um HLB de pelo menos 14 devem estar presentes na extensão de menos que 3% em peso, preferivelmente menos que 2 ou 1% em peso; em particular, nenhum tal emulsificante deve estar presente. A razão para isto é a estrutura em pó do material de partida no qual o intrínseco sabor de tais emulsificantes é particularmente evidente. Surpreendentemente, em contraste aos ensinamentos de WO 02/67906, é possível dispensar com o uso de emulsificantes sobre aplicação do específico processo da invenção.

[0039] Emulsificantes ou tensoativos são substâncias de superfície ativa com caráter liobipolar, isto é, centros não-polares, lipofílicos e polares, hidrofílicos têm de estar presentes em suas moléculas (P.H. List, Azneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1982, chapter 6.2.). Dependendo da estrutura molecular, é feita uma distinção entre emulsificantes iônicos e não-iônicos.

[0040] O HLB é uma medida, introduzida por Griffin em 1950, da hidrofilicidade ou lipofilicidade de tensoativos não-iônicos. Esta pode ser determinada experimentalmente através do processo de titulação com fenol de Marszall; conforme "Parfümerie, Kosmetik", volume 60, 1979, pp. 444-448; ainda referências em Römpp, Chemie-Lexikon, 8th edition, 1983, p. 1750. Ver também, por exemplo, US 4 795 643 (Seth)).

[0041] Um HLB (balanço hidrofílico / lipofílico) pode ser determinado exatamente somente para emulsificantes não-iônicos. Com emulsificantes aniônicos é possível determinar este valor através de cálculo,

mas ele é virtualmente sempre acima ou muito acima de 14.

[0042] Emulsificantes tendo um HLB acima de 14 são entendidos serem emulsificantes não-iônicos, hidrofílicos com faixa de HLB de pelo menos 14, e da mesma maneira emulsificantes aniônicos, hidrofílicos e seus sais que têm um HLB calculado acima de 14. Exemplos de emulsificantes tendo um HLB acima de 14 são, por exemplo, lauril sulfato de sódio, e cetilestearil sulfato de sódio, estearato de sucrose e polisorbato 80.

[0043] Emulsificantes tendo valores HLB de menos que 14, tais como, por exemplo, monoestearato de glicerol, por outro lado podem estar presentes em quantidades de mais que 3% em peso.

Excipientes usuais em farmácia

[0044] O pó é incorporado em uma matriz solúvel em água de excipientes usuais em farmácia.

Materiais de enchimento e agentes ligantes

[0045] A matriz solúvel em água é predominantemente formada por materiais de enchimento e agentes ligantes. Estes são preferivelmente, por exemplo, mono-, di, oligo- ou polissacarídeos solúveis em água ou seus derivados, também peptídeos, proteínas, etc. Exemplos são, por exemplo, lactose, frutose, glicose, dextrose, galactose, manitol, ramnose, tragacanto, dextrina, goma guar, sorbitol, xilitol, isomaltose, sucrose, maltose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidrolizatos de amido, gelatina.

[0046] As quantidades empregadas e o uso dos usuais aditivos em coberturas ou revestimentos farmacêuticos são familiares para aqueles versados. Aditivos usuais podem ser, por exemplo, agentes de liberação, pigmentos, estabilizadores, antioxidantes, formadores de poros, promotores de penetração, substâncias aromatizantes ou flavorizantes. Eles servem como auxiliares de processamento e são pretendidos assegurarem um processo de produção confiável e reproduzível e boa

estabilidade de estocagem a longo prazo, ou eles obtêm adicionais propriedades vantajosas na forma farmacêutica.

Agentes de liberação:

[0047] Agentes de liberação usualmente têm propriedades lipofílicas e são usualmente adicionados a suspensões de espargimento. Eles evitam aglomeração dos núcleos durante revestimento de filme. Aqueles preferivelmente empregado são talco, estearato de Mg, ou estearato de Ca, sílica triturada, caolin, ou emulsificantes não-iônicos tendo um HLB dentre 3 e 8. As quantidades usuais empregadas de agentes de liberação nos agentes de revestimento e ligação estão entre 0,1 a 10% em peso com base na forma farmacêutica.

Pigmentos:

[0048] Adição ocorre somente raramente na forma do corante solúvel. Usualmente pigmentos de óxido de alumínio ou ferro são dispersos. As quantidades de pigmentos normalmente empregadas nos agentes de revestimento e ligação da invenção estão entre 1 e 10% em peso, com base, na forma farmacêutica.

[0049] É claro, todas as substâncias empregadas têm de ser toxicologicamente aceitáveis e utilizáveis em medicamentos sem risco para pacientes.

[0050] Ainda aditivos também podem ser plastificantes. Quantidades usuais estão entre 0 e 50, preferivelmente 0 a 20, em particular 0 a 10, % em peso. Entretanto, é particularmente preferido que não mais que 5% em peso ou nenhum plastificante estar presente, porque as formulações são freqüentemente suficientemente elásticas meramente através da presença de componentes (c), e adicional plastificante pode conduzir à indesejada pegajosidade.

Plastificantes:

[0051] Plastificantes podem influenciar a funcionalidade da camada de polímero, dependendo do tipo (lipofílico ou hidrofílico) e quanti-

dade adicionada. Plastificantes obtêm através de interação física com o polímero uma redução na temperatura de transição vítrea e promovem formação de filme, dependendo da quantidade adicionada. Substâncias apropriadas usualmente têm um peso molecular dentre 100 e 20 000 e compreendem um ou mais grupos hidrofílicos na molécula, por exemplo, grupos hidroxila, éster ou amino.

[0052] Exemplos de plastificantes apropriados são citratos de alquila, glicerol ésteres, ftalatos de alquila, sebacatos de alquila, ésteres de sucrose, sorbitano ésteres, sebacato de dietila, sebacato de dibutila e polietileno glicóis 200 a 12000. Plastificantes preferidos são citrato de trietila (TEC), citrato de acetil trietila (ATEC) e sebacato de dibutila (DBS). Além disso pode ser feita menção de ésteres que são usualmente líquidos em temperatura ambiente, como citratos, ftalatos, sebacatos ou óleo de mamona. Ésteres de ácido cítrico e ácido sebácico são preferivelmente usados. É também possível empregar-se misturas de plastificantes.

Os Processos de Produção

[0053] O processo da invenção provê produção de uma forma farmacêutica oral com imediata desintegração e liberação de ingrediente ativo já na boca, através de mistura vigorosa de componentes (a), (b) e (c) na fusão. Temperaturas de processamento apropriadas estão na faixa de 80 a 200°C, preferivelmente de 100 a 180°C. Uma extrusora de parafuso duplo é preferivelmente empregada para o propósito de mistura vigorosa na fusão. Após a solidificação, a mistura é triturada para um pó contendo ingrediente ativo. O tamanho de partícula médio do pó deve ser 200 μm ou menos, preferivelmente de 50 a 150 μm.

[0054] O tamanho de partícula médio dos pós pode ser determinado como se segue: através de peneiramento com jato de ar para dividir o produto triturado facilmente em uma poucas frações. Este processo é um pouco menos preciso que as alternativas nesta faixa de medição.

Pelo menos 70, preferivelmente 90, % das partículas, com base em massa (distribuição de massa), devem estar na faixa de tamanho de acordo com a invenção de 200 μm ou menos, preferivelmente de 50 a 150 μm. Um processo de medição muito apropriado é difração de laser para determinar a distribuição de tamanho de partícula. Aparelhos comercialmente disponíveis permitem medição em ar (Malvern S3.01 particle sizer) ou preferivelmente em meios líquidos (LOT, Galai CIS 1). Uma pré-condição para medição em líquidos é que o polímero não dissolva ali ou as partículas mudem de alguma outra maneira durante a medição. Um meio apropriado é, por exemplo, uma solução de polisorbato 80 aquosa altamente diluída (aproximadamente 0,02% de resistência).

[0055] O pó contendo ingrediente ativo pode ser processado a um comprimido, comprimido de chupar, comprimidos liofilizados, comprimidos moldados, ou pastilhas, sachês, comprimidos mascáveis, pós para reconstituição, losangos, e/ou losangos enchidos com líquido.

[0056] Este processamento usualmente ocorre em uma pluralidade de etapas. Primeiramente, o pó de copolímero contendo ingrediente ativo é misturado com excipientes farmacêuticos e pode, por exemplo, ser comprimido diretamente em comprimidos, comprimidos de chupar ou comprimidos de mascar. A mistura também pode ser feita em uma pasta com água, colocada por um molde e liofilizada para resultar em comprimidos liofilizados. Comprimidos ou pastilhas moldadas podem ser obtidas através de mistura de pó de copolímero contendo ingrediente ativo, por exemplo, com uma solução de sacarídeo em temperatura elevada, vertendo em um molde, por exemplo, para comprimidos ou losangos, e permitindo solidificação por resfriamento. Losangos enchidos com líquido podem ser produzidos através de injeção de uma mistura líquida compreendendo o pó de copolímero contendo ingrediente ativo, por exemplo, em uma solução de açúcar, em um invólucro

sólido composto, por exemplo, por um açúcar, e subseqüentemente fechando o último.

Pó contendo ingrediente ativo

[0057] O pó contendo ingrediente ativo tem um tamanho de partícula médio de 200 μm ou menos, preferivelmente de 50 a 150 μm e compreende

a) um ingrediente farmacêutico ativo aniônico que está na forma de uma solução sólida e é incorporado em

b) um copolímero que consiste em ésteres C_1 a C_4 polimerizados com radical livre de ácido acrílico ou metacrílico e ainda monômeros (met)acrilato que têm grupos amino terciários funcionais, e

c) 5 a 50% em peso, com base em (b), de ácido carboxílico C_{12} a C_{22},

d) com a condição de que menos que 3% em peso, com base no copolímero, ou nenhum emulsificante tendo um HLB de pelo menos 14 está presente.

Usos

O pó contendo ingrediente ativo pode ser usado para produzir uma forma farmacêutica oral com imediata desintegração e liberação de ingrediente ativo já na boca, que não causa sabor amargo por pelo menos 30 segundos após liberação. A forma farmacêutica pode estar na forma de comprimidos comprimidos ou comprimidos de chupar, comprimidos liofilizados, comprimidos ou pastilhas moldadas, sachês, comprimidos mascáveis, pós para reconstituição, losangos e/ou losangos enchidos com líquido.

Valores de amargor

[0058] O mascaramento de sabor pode ser testado organolepticamente em uma maneira simples através de gosto. Neste teste, nenhum gosto ou um gosto levemente amargo deve ser perceptível por pelo menos 30 segundos após liberação de ingrediente ativo. Determi-

nação de valores de amargor é mais acurada. Nenhum gosto ou gosto levemente amargo corresponde a valores de amargor abaixo de 1000.

[0059] Valores de amargor podem ser determinados pelo processo DAB 1999 2.8.N8 (determinação do valor de amargor).

[0060] Enquanto, por exemplo, ibuprofeno tem um valor de amargor ao redor de 100 000, o valor de acordo com a invenção para um ingrediente ativo aniônico incorporado está usualmente abaixo de 1000, preferivelmente abaixo de 100. Um valor de amargor de 1000 é usualmente suficiente para prática farmacêutica.

Exemplos

[0061] Copolímeros usados nos exemplos:

[0062] Eudragit® E PO: pó de copolímero composto por metacrilato de metila, metacrilato de butila, e dimetilamino - metacrilato de etila na razão de 25:25:50 com um tamanho de partícula médio de 15 μm.

[0063] Eudragit® E 100: copolímero de metacrilato de metila, metacrilato de butila, e metacrilato de dimetilaminoetila na razão de 25:25:50 em forma granular.

[0064] A eficácia do mascaramento de gosto foi testada organolepticamente saboreando. Isto implica verificação de tempo entre colocação na boca e ocorrência de sabor amargo.

Exemplo 1:

[0065] Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 1 mol de ácido esteárico: 0,66 mol de ibuprofeno: 0,18 mol de talco.

[0066] 39,42 g de Eudragit® E PO, 35,2 g de ácido esteárico, 16,9 g de ibuprofeno e 8,4 g de talco foram pesados e colocados juntos em um amassador de medição IKA preaquecido a 100°C, onde a mistura foi amassada em uma temperatura de produto de 100°C por 20 minutos a 60 rpm (2 lâminas de amassar). A mistura foi removida do amas-

sador medidor e resfriada com gelo seco. Se 1g deste composto é colocado na boca, ele não tem sabor amargo após 2 minutos.

Exemplo 2:

[0067] Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 0,5 mol de ácido esteárico: 0,66 mol de ibuprofeno : 0,18 mol de talco.

[0068] 47,85 g de Eudragit® E PO, 21,38 g de ácido esteárico, 20,5 g de ibuprofeno e 10,25 g de talco foram pesados e colocados juntos em um amassador medidor IKA preaquecido a 100°C, onde a mistura foi amassada em uma temperatura de produto de 100°C por 20 minutos em 60 rpm (2 lâminas amassando). A mistura foi removida do amassador de medição e resfriada com gelo seco. Se 1 g deste composto é colocado na boca, não tem gosto amargo ou tem gosto levemente amargo após 2 minutos.

Exemplo 3:

[0069] Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 0,65 mol de ácido esteárico : 0,65 mol de ibuprofeno : 0,18 mol de talco.

[0070] 44,8 g de Eudragit® E PO, 26,4 g de ácido esteárico, 19,2 g de ibuprofeno e 9,6 g de talco foram pesados e colocados juntos em um amassador de medição IKA preaquecido a 100°C, onde a mistura foi amassada em uma temperatura de produto de 100°C por 20 minutos em 60 rpm (2 lâminas amassando). A mistura foi removida do amassador de medição e resfriada com gelo seco. Se 1 g deste composto é colocado na boca, tem gosto levemente amargo após 1 minuto.

Exemplo 4:

[0071] Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 0,33 mol de ácido esteárico : 0,66 mol de ibuprofeno : 0,18 mol de talco.

[0072] 51,6 g de Eudragit® E PO, 15,23 g de ácido esteárico, 22,1 g de ibuprofeno e 11 g de talco foram pesados e colocados juntos em um amassador de medição IKA preaquecido a 100°C, onde a mistura foi amassada em uma temperatura de produto de 100°C por 20 minutos em 60 rpm (2 lâminas de amassamento). A mistura foi removida do amassador de medição e resfriada com gelo seco. Se 1 g deste composto é colocado na boca, ele tem gosto levemente amargo após 1 minuto.

Exemplo 5:

[0073] Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 0,34 mol de ácido esteárico: 1 mol de ibuprofeno: 0,27 mol de talco.

[0074] 34,73 g de Eudragit E PO, 15,52 g de ácido esteárico, 33,1 g de ibuprofeno e 16,58 g de talco foram pesados e colocados em um amassador de medição IKA preaquecido a 100°C, onde a mistura foi amassada em uma temperatura de produto de 100°C por 20 minutos a 60 rpm (2 lâminas de amassamento). A mistura foi removida do amassador de medição e resfriada com gelo seco. Se 1 g deste composto é colocado na boca, tem gosto amargo após 1 minuto.

Exemplo Comparativo 6: (ingrediente ativo cafeína em desacordo com a invenção)

Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 0,5 mol de ácido esteárico : 1,58 mol de cafeína (p.f.: 234-239°C).

[0075] 41,47 g de Eudragit® E PO, 18,53 g de ácido esteárico, 40 g de cafeína foram pesados e colocados em um massador de medição IKA preaquecido a 100°C, onde a mistura foi amassada em uma temperatura de produto de 100°C por 20 minutos a 60 rpm (2 lâminas de amassamento). A mistura foi removida do amassador de medição e resfriada com gelo seco. Se 1 g deste composto é colocado na boca,

tem gosto amargo após 10 segundos.

Exemplo Comparativo 7: (sem ácido esteárico)

[0076] Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 0,67 mol de ibuprofeno: 0,18 mol de talco.

[0077] 60 g de Eudragit® E PO, 26,4 g de ibuprofeno e 13,2 g de talco foram pesados e colocados em um amassador de medição IKA preaquecido a 100°C, onde a mistura foi amassada em uma temperatura de produto de 100°C por 20 minutos em 60 rpm (2 lâminas de amassamento). A mistura foi removida do amassador de medição e resfriada com gelo seco. Se 1 g deste composto é colocado na boca, tem gosto amargo após 10 s.

Exemplo Comparativo 8: (ingrediente ativo paracetamol em desacordo com a invenção)

[0078] Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 0,5 mol de ácido esteárico: 2,03 moles de paracetamol (p.f.: 168-172°C).

[0079] 41,47 g de Eudragit® E PO, 18,53 g de ácido esteárico e 40 g de paracetamol foram pesados e colocados em um amassador de medição IKA preaquecido a 100°C, onde a mistura foi amassada em uma temperatura de produto de 100°C por 20 minutos em 60 rpm (2 lâminas de amassamento). A mistura foi removida do amassador de medição e resfriada com gelo seco. Se 1 g deste composto é colocado na boca, tem gosto amargo imediatamente.

Exemplo Comparativo 9: (ingrediente ativo paracetamol em desacordo com a invenção)

[0080] Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 0,5 mol de ácido esteárico: 1 mol de paracetamol.

[0081] 41,5% Eudragit® E 100, 18,53% ácido esteárico e 40% pa-

racetamol foram extrudados juntos em uma extrusora de parafuso duplo de 18 mm em uma faixa de temperatura de 100°C a 172°C. Na zona da extrusora mantida a 172°C, o parafuso foi designado para misturar particularmente vigorosamente de modo a obter-se uma fusão homogênea. O composto produzido desta maneira tem gosto amargo imediatamente.

Exemplo 10:

[0082] Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 0,06 mol de ácido esteárico: 0,77 mol de ibuprofeno.

[0083] 100 g de Eudragit® E PO, 5 g de ácido esteárico e 50 g de ibuprofeno foram pesados e colocados em um amassador de medição IKA preaquecido a 100°C, onde a mistura foi amassada em uma temperatura de produto de 100°C por 20 minutos em 60 rpm (2 lâminas de amassamento). A mistura foi removida do amassador de medição e resfriada com gelo seco. Se 1 g deste composto é colocado na boca, tem gosto amargo após 30-60 s min.

Exemplo 11:

[0084] Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 0,12 mol de ácido esteárico: 0,77 mol de ibuprofeno.

[0085] 100 g de Eudragit® E PO, 10 g de ácido esteárico e 50 g de ibuprofeno foram pesados e colocados em um amassador de medição IKA preaquecido a 100°C, onde a mistura foi amassada em uma temperatura de produto de 100°C por 20 minutos em 60 rpm (2 lâminas de amassamento). A mistura foi removida do amassador de medição e resfriada com gelo seco. Se 1 g deste composto é colocado na boca, tem gosto amargo após 1 minuto.

Exemplo Comparativo 12: (composto álcool C_{12} ao invés de ácido esteárico)

[0086] Composto com 1 mol de unidades de metacrilato de dimetilaminoetila contidas no copolímero Eudragit® E PO: 0,34 mol de dodecanol: 0,77 mol de ibuprofeno.

[0087] 100 g de Eudragit E PO, 20 g de dodecanol e 50 g de ibuprofeno foram pesados e colocados em um amassador de medição IKA preaquecido a 100°C, onde a mistura foi amassada em uma temperatura de produto de 100°C por 20 minutos em 60 rpm (2 lâminas de amassamento). A mistura foi removida do amassador de medição e resfriada com gelo seco. Se 1 g deste composto é colocado na boca, tem gosto amargo após 20 s e tem o desagradável gosto de dodecanol.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produção de uma forma farmacêutica oral com imediata desintegração e liberação de ingrediente ativo já na boca, caracterizado pelo fato de que compreende uma etapa de mistura vigorosa na fusão de:

(a) um ingrediente farmacêutico ativo aniônico com

(b) um copolímero consistindo em 30 a 70% em peso de ésteres C_1 a C_4 polimerizados com radical livre de ácido acrílico ou metacrílico e ainda 30 a 70% em peso de monômeros (met)acrilato que têm grupos amino terciários funcionais, e

(c) 5 a 50% em peso, com base em (b), de ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico ou ácido esteárico na fusão, solidificação de mistura e trituração para um pó contendo ingrediente ativo, sendo que o pó apresenta um tamanho de partícula médio de 50 a 200 μm, e incorporação do dito pó em uma matriz solúvel em água de excipientes farmaceuticamente usuais, com a condição de que não mais que 3% em peso, com base no copolímero, de emulsificantes tendo um HLB de pelo menos 14, podem estar presentes.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado em que uma extrusora de parafuso duplo é empregada para o propósito de mistura vigorosa na fusão.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que extrusão ocorre em temperaturas na faixa de 80 a 200°C.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a incorporação do pó na matriz solúvel em água ocorre por compressão, moldagem, granulação, ou liofilização.

5. Pó contendo ingrediente ativo, obtenível pelo processo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4,

caracterizado pelo fato de que apresenta um tamanho de partícula médio de 50 a 200 μm, e que compreende:

(a) um ingrediente farmacêutico ativo aniônico, que está incorporado na forma de uma solução sólida em uma matriz de

(b) um copolímero que consiste em 30 a 70% em peso de ésteres C_1 a C_4 polimerizados com radical livre de ácido acrílico ou metacrílico e ainda 30 a 70% em peso de monômeros (met)acrilato que têm grupos amino terciários funcionais, e

(c) 5 a 50% em peso, com base em (b), de ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico ou ácido esteárico,

(d) com a condição de que não mais do que 3% em peso, com base no copolímero, de emulsificante apresentando um HLB de pelo menos 14 está presente.

6. Pó contendo ingrediente ativo, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que um analgésico aniônico ou um anti-reumático aniônico ou um antibiótico aniônico está presente como ingrediente ativo aniônico (a).

7. Pó contendo ingrediente ativo, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que acamprosato, aceclofenaco, acemetacina, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, acetiltirosina, acipimox, acitretina, alanina, ácido alendrônico, ametopterina, aminoácidos, amoxicilina, ampicilina, ácido ascórbico, atorvastatina, azidocilina, aztreonam, bacampicilina, baclofeno, benazepril, bendamustina, benzilpenicilina, bezafibrato, biotina, bumetanida, ácido canrenóico, ácido carbamoilfenoxiacético, carbidopa, carbocisteína, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, cefazolina, cefepime, cefetamet, cefixima, cefotaxima, cefotiam, cefoxitina, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftriaxona, cefuroxima, cetirizina, ácido quenodeoxicólico clorambucil, cidofovir, cilastatina, cilazapril, cinoxacina, ciprofloxacina, ácido clavulânico, ácido

clodrônico, clorazepato, ácido cromoglícico, desmeninol, diclofenaco, dicloxacilina, enoxacina, eprosartan, ácido etacrínico, ácido etidrônico, felbinac, fenofibrato, fexofenadine, fleroxacina, flucloxacilina, ácido flufenâmico, flurbiprofeno, fluvastatina, fosfomicina, fosinopril, furosemida, ácido fusídico, gabapentina, gemfibrozil, ácido ibandrônico, ibuprofeno, iloprost, imidapril, imipenem, indometacina, cetoprofeno, levodopa, levofloxacina, liotironina, ácido lipóico, lisinopril, lodoxamida, lomefloxacina, lonazolac, loracarbef, ácido mefenâmico, meropenem, mesalazina, metamizol, metotrexato, metildopa, mezlocilina, moexipril, montelucast, moxifloxacina, mupirocina, naproxeno, natamicina, nateglinida, nedocromil, ácido nicotínico, norfloxacina, ofloxacina, olsalazina, ácido orótico, oxacilina, ácido pamidrônico, ácido pangâmico, penicilamina, fenoximetilpenicilamina, polissulfato de pentosan, perindropil, ácido pipemídico, piperacilina, pirenoxina, piretanida, probenecid, proglumida, propicilina, prostaglandinas, quinapril, quinaprilato, ramipril, repaglinida, ácido risedrônico, ácido salicílico, sulfasalazina, espirapril, sulbactam, sulfasalazina, sultamicilina, tazobactam, telmisartano, tiagabina, ácido tiaprofênico, ácido tiludrônico, trandolapril, ácido tranexâmico, ácido valpróico, vigabatrina, zanamivir, ácido zoledrônico e/ou seus sais, isômeros e/ou combinações estão presentes como ingrediente ativo aniônico (a).

8. Uso do pó contendo ingrediente ativo, como definido em qualquer uma das reivindicações 5 a 7, caracterizado pelo fato de que é para produção de uma forma farmacêutica oral com imediata desintegração e liberação de ingrediente ativo já na boca.

9. Uso do pó contendo ingrediente ativo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que é para produção de formas farmacêuticas como comprimidos prensados ou comprimidos de chupar, comprimidos liofilizados, comprimidos ou pastilhas

moldados, sachês, comprimidos mascáveis, pós para reconstituição, losangos e/ou losangos enchidos com líquido.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE UMA FORMA FARMACÊUTICA ORAL COM IMEDIATA DESINTEGRAÇÃO E LIBERAÇÃO DE INGREDIENTE ATIVO, PÓ CONTENDO INGREDIENTE ATIVO E SEU USO".**

A presente invenção se refere a um processo para produção de uma forma oral de administração que decompõe imediatamente e libera ingredientes ativos na boca. De acordo com o dito processo, (a) um ingrediente ativo farmacêutico aniônico é intensamente misturado com (b) um copolímero consistindo em ésteres C_{1-4} polimerizados com radical, de ácido acrílico ou metacrílico e outros monômeros (met)acrilato contendo grupos amino terciários funcionais, e (c) entre 5 e 50% em peso, em relação a (b), de um ácido carboxílico C_{12-22} na massa fundida; a mistura é solidificada e triturada para formar um pó contendo os ingredientes ativos tendo um tamanho de partícula médio de 200 μm ou menos; e o pó é encapsulado em uma matriz solúvel em água consistindo em adjuvantes farmaceuticamente padrão, na condição de que não mais que 3% em peso, em relação ao copolímero, de emulsificantes com um valor HLB de pelo menos 14 estejam ali contidos. A invenção também se refere ao pó contendo ingredientes ativos e os usos do mesmo.