

(11) Número de Publicação: **PT 1189602 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/52 (2006.01) **A61K 31/485** (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2000.06.08**

(30) Prioridade(s): **1999.06.09 FR 9907259**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.03.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.02.21**
005/2007

(73) Titular(es):

ETHYPHARM
RUE SAINT MATTHIEU 21, ZONE INDUSTRIELLE
78550 HOUDAN **FR**

(72) Inventor(es):

PASCAL SUPLIE **FR**
PASCAL OURY **FR**
DOMINIQUE MARECHAL **FR**

(74) Mandatário:

MANUEL GOMES MONIZ PEREIRA
RUA ARCO DA CONCEIÇÃO, N.º 3, 1º ANDAR 1100-028
LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **MICROGRÂNULOS DE SULFATO DE MORFINA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO QUE OS CONTÊM**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

MICROGRÂNULOS DE SULFATO DE MORFINA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO QUE OS CONTEM

A presente invenção refere-se a uma nova formulação do sulfato de morfina de liberação prolongada para administração oral.

A presente invenção estende-se além disso ao processo de fabrico desta formulação e às preparações farmacêuticas que a contêm.

No presente pedido de patente, entende-se por "sulfato de morfina" o sal de sulfato, eventualmente hidratado, do (5-alfa, 6-alfa)-7,8-dide-hidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinano-3,6-diol.

A administração de sulfato de morfina por via oral é o tratamento melhor adaptado para aliviar as dores crónicas. Foram descritas numerosas formulações orais de sulfato de morfina na técnica anterior.

O documento EP 205 282 (EUROCELIQUE) abrange grânulos compreendendo o sulfato de morfina, um álcool alifático e uma hidroxialquilcelulose hidrossolúvel.

Esses grânulos são revestidos por um derivado de celulose muco-adesiva, como a hidroxipropilmetilcelulose e apresentam um perfil de liberação em 12 horas com um pico plasmático situado entre 1 e 3 horas.

O documento EP 377 518 (FAULDING) descreve grânulos de liberação prolongada contendo um princípio activo muito

hidrossolúvel, como a morfina. Os grânulos permitem manter taxas plasmáticas superiores a 75% do máximo durante pelo menos 3 horas.

Esses grânulos compreendem um núcleo activo revestido por uma camada polimérica que permite a libertação lenta do princípio activo a um pH muito ácido e uma libertação constante menos lenta do princípio activo a um pH menos ácido a básico ao longo de um período de tempo prolongado.

Esta camada polimérica contém três compostos: uma matriz polimérica insolúvel qualquer que seja o pH, um polímero entéricico cuja solubilidade é dependente do pH e um polímero solúvel em meio ácido.

As preparações descritas no documento EP 377 518 apresentam uma biodisponibilidade que necessita de uma administração que deverá ser pelo menos bi-diária.

O documento EP 553 392 (EUROCELTIQUE) tem por objecto um processo de preparação de uma formulação estável de libertação prolongada, constituída por grânulos obtidos em leito de ar fluidizado, por pulverização de uma solução aquosa de princípio activo sobre neutros, seguida de um revestimento pela HPMC, de um revestimento com um polímero acrílico e com uma película de protecção necessária para reduzir a aglomeração dos grânulos.

O documento EP 636 366 (EUROCELTIQUE) descreve microgrânulos de sulfato de morfina de libertação prolongada compreendendo um núcleo neutro revestido por uma camada activa constituída por uma mistura princípio activo / HPMC, por uma camada de libertação prolongada constituída por Eudragit® RS D e/ou

Eudragit® RL D e por uma película de HPMC que representa 5% de ganho de massa.

Nos documentos EP 553 392 e EP 636 366 os grânulos sofrem um tratamento térmico acima da temperatura de transição vítreia do revestimento polimérico a fim de estabilizar a sua estrutura. Este tratamento térmico efectua-se a 45°C aproximadamente durante pelo menos 24 horas o que prolonga consideravelmente a duração do procedimento.

O documento EP 647 448 (EUROCELTIQUE) descreve grânulos de sulfato de morfina cujo perfil de dissolução in vitro se prolonga por 24 horas. Os grânulos são constituídos por neutros revestidos de princípio activo e de lactose. A camada activa é recoberta por uma película de Opadry®, depois revestida pelo Aquacoat ECD 30®, pelo Eudragit RS 30 D® ou uma mistura Eudragit RS®/ Eudragit RL®: 97,5 / 2,5. O título dos grânulos descritos nesse documento é bastante fraco, da ordem dos 15%.

O documento US 5 445 829 (KV Pharmaceutical) abrange uma formulação capaz de largar o princípio activo exclusivamente entre 12 e 24 horas após administração.

Esta formulação contém 0 a 50% de partículas imediatas e o complemento de partículas de libertação controlada, constituídas por partículas imediatas revestidas por um derivado de celulose como polímero retardador.

O documento WO 94/22431 (KAPIPHARMACIA) descreve uma formulação de libertação controlada de um sal de morfina.

Esta formulação pode ser administrada numa só toma diária. A 32 horas, a concentração plasmática é superior a Cmáx/2 e as flutuações do perfil de liberação são muito fracas neste período de modo que a concentração plasmática é quase constante em 24 horas.

A formulação descrita no documento WO 94/22431 é por exemplo constituída por grãos contendo um cerne de sal de morfina, de lactose e de um ligante, revestido por uma película de HPMC/EC e de trietilcitrato.

Esta formulação utiliza uma mistura de dois polímeros, sendo um solúvel e outro insolúvel em água.

O documento WO 95/31972 (EUROCELTIQUE) descreve grânulos de sulfato de morfina de liberação prolongada constituídos por um núcleo neutro, revestido por princípio activo e por lactose hidratada, cuja densidade aparente está compreendida entre 0,4 e 0,9 g/ml. A camada de liberação retardada revestindo o princípio activo contém por exemplo um polímero acrílico, uma alquilcelulose, um óleo vegetal hidrogenado ou uma das suas misturas.

Este documento ensina que a fixação do sulfato de morfina sobre os núcleos neutros necessita da adição da lactose como diluente.

Os perfis de liberação dos microgrânulos dados como exemplo mostram que esses grânulos são adaptados a uma toma diária.

O documento WO 96/14059 (EUROCELTIQUE) descreve um processo de extrusão de partículas esféricas contendo sulfato de

morfina, um suporte cujo ponto de fusão está compreendido entre 35 e 150°C, um agente de libertação prolongada.

O suporte é um óleo vegetal hidrogenado ou um PEG (Mw 1000 - 20000). O perfil de dissolução in vitro destas partículas é de 67% em 24 horas. Não é fornecido qualquer resultado in vivo.

O documento WO/960066 (ALZA) descreve uma composição contendo sulfato de morfina, polivinilpirrolidona e um polióxido de alquíleno.

Este documento pretende que a formulação proporcione uma libertação prolongada no tempo mas não dá nenhum exemplo nem in vitro nem in vivo, de modo que é difícil na leitura do documento estimar se a administração deverá ser de uma ou de mais tomas diárias.

O objecto da presente invenção refere-se a microgrânulos de sulfato de morfina de libertação prolongada compreendendo cada um um grão suporte neutro revestido por uma camada activa e por uma camada de libertação prolongada, caracterizados por a camada de libertação prolongada conter um copolímero de ácido metacrílico e de éster metilmetacrilato cuja proporção relativa dos grupos carboxilo livres e de grupos éster é igual a 0,5 aproximadamente e uma sílica apresentando um carácter hidrófobo.

A sílica hidrófoba representa vantajosamente 0,2 a 1% em peso dos microgrânulos. Prefere-se o Aerosil® R 972 como sílica hidrófoba.

Os microgrânulos da invenção apresentam nomeadamente a vantagem de serem desprovidos de uma película de protecção revestindo a camada de libertação prolongada. Além disso, não é necessários fazer sofrer aos microgrânulos um tratamento térmico de muito longa duração (superior a 24 horas), como na técnica anterior, para melhorar a estrutura da camada de libertação prolongada.

O copolímero acrílico representa com vantagem 5 a 15% em peso dos microgrânulos.

A proporção mássica relativa do sulfato de morfina e do grão suporte neutro está de preferência compreendendo entre 40/60 e 60/40.

O sulfato de morfina representa com vantagem 30 a 40% em massa dos microgrânulos.

O grão suporte neutro revestido pela camada activa contém de preferência 40% a 50% de sulfato de morfina e 10 a 20% de um ligante farmaceuticamente aceitável.

A camada de libertação prolongada contém de preferência um plastificante e um lubrificante. O plastificante e o lubrificante são escolhidos entre os plastificantes e os lubrificantes farmaceuticamente aceitáveis bem conhecidos do perito. O plastificante é por exemplo o trietilcitrato.

A composição dos microgrânulos de acordo com a invenção é com vantagem a seguinte:

Sulfato de morfina	30 - 40%
Grão suporte neutro	30 - 40%

Ligante	10 - 20%
Copolímero de ácido metacrílico	5 - 15%
Plastificante	1 - 2,5%
Lubrificante	2 - 4%
Sílica hidrófoba	0,2 - 1%

Os grãos suportes neutros têm uma granulometria compreendida entre 200 e 1000 μm , de preferência entre 400 e 600 μm .

A presente invenção refere-se igualmente a um processo de preparação dos microgrânulos descritos anteriormente. Este processo é inteiramente realizado em meio aquoso. Ele compreende uma etapa de montagem em solução aquosa do princípio activo sobre grãos suporte neutros e uma etapa de revestimento com um copolímero metacrílico, sempre em solução aquosa.

Os grânulos são com vantagem preparados numa turbina rotativa perfurada ou num leito de ar fluidizado. A pulverização das soluções e/ou suspensões de montagem e de revestimento é de preferência contínua e seguida de uma etapa de secagem a uma temperatura compreendida entre 30 e 65°C.

Não é necessário que os grânulos de acordo com a invenção sofram um tratamento térmico para que a estrutura da película seja satisfatória.

A presente invenção refere-se por fim a composições farmacêuticas contendo os microgrânulos da invenção eventualmente obtidos de acordo com a invenção segundo o processo descrito anteriormente.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção sem limitar o seu âmbito.

As percentagens são expressas em peso.

A figura representa a média do perfil de dissolução in vitro de quatro formulações de acordo com a invenção (curvas 1, 2, 3 e 4). A percentagem de dissolução está em abcissa e o tempo (horas) em ordenada.

Exemplo 1 (Lote A)

• Preparação dos grânulos

Prepara-se uma solução de montagem contendo 74,7% de água purificada, 6,6% de Pharmacoat 603[®] (hidroxipropilmetylcelulose) e 18,7% de sulfato de morfina. Mantém-se a agitação até à homogeneidade da solução, depois durante toda a montagem.

Colocam-se os grão suporte neutros (400-600 µm) numa turbina perfurada em rotação. Efectua-se a montagem do princípio activo sobre os neutros por pulverização contínua da solução de montagem descrita anteriormente, com um suporte de ar quente a uma temperatura compreendida entre 35 e 60°C.

Peneira-se a massa dos microgrânulos obtidos sobre uma grelha de abertura de malha indo de 0,71 a 0,85 mm.

Prepara-se uma suspensão de revestimento adicionando sucessivamente em água purificada Eudragit[®] RS 30 D (copolímero de ácido metacrílico), trietilcitrato, talco e

Aerosil® R 972 (sílica hidrófoba). Mantém-se a agitação da suspensão até à homogeneidade da mistura, depois durante todo o revestimento.

Colocam-se os microgrânulos activos numa turbina perfurada em rotação e pulverizam-se de modo contínuo com a suspensão de revestimento descrita anteriormente, a uma temperatura de 30°C. Peneira-se a massa dos microgrânulos obtidos sobre uma grelha de abertura de malha indo de 0,8 a 1 mm.

Esta etapa pode ser repetida uma ou mais vezes. Lubrificam-se em seguida os grânulos com uma quantidade de talco equivalente a 0,5% da massa revestida obtida.

Os microgrânulos obtidos têm a composição seguinte:

Lote A		
	Quantidade mg	% mássica
Sulfato de morfina	12,5	37,3
Neutros	12,5	37,3
Pharmacoat 603®	4,4	13,0
Eudragit RS 30 D®	2,7	8,2
Trietilcitrato	0,5	1,6
Talco	0,7	2,1
Aerosil R 972®	0,1	0,4
Teor (mg/g)	371	

- **Ensaios de dissolução in vitro**

Dissolvem-se os microgrânulos obtidos anteriormente em 500 ml de água a 37°C num aparelho de palhetas rodando a 100 voltas/min. Faz-se a leitura da absorbância U.V. a dois comprimentos de onda 285 nm e 310 nm.

Lote A											
Tempo (horas)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15
Percentagem de dissolução	6,6	20,8	38,8	55,8	69,9	79,9	86,3	90,7	93,2	94,8	97,8

O perfil de dissolução in vitro do lote A é representado pela curva 3 da figura.

- Ensaios de estabilidade das gélulas dos microgrânulos (lote A1)**

Medem-se as propriedades de estabilidade dos microgrânulos obtidos anteriormente e acondicionados em gélulas de tamanho 3 contendo 60 mg de sulfato de morfina cada uma em condições de armazenamento a 25°C e 60% de humidade relativa durante 24 meses.

Observa-se que o teor em água dos microgrânulos é estável a 6% em média, que o aspecto das gélulas é satisfatório e que o título em princípio activo está conforme e é homogéneo.

Os perfis de dissolução são bastante estáveis no decurso do tempo.

Ao fim de 24 meses, o teor em impurezas pseudomorfina e ampomorfina está conforme com as normas (ou seja, inferior a 0,5%).

Estuda-se igualmente a estabilidade das mesmas géulas durante 6 meses a 40°C e 75% de humidade relativa.

Observa-se que o título em princípio activo está conforme e é homogéneo. A dissolução é estável em 6 meses. Por outro lado, o teor em água é estável.

Os resultados da estabilidade são apresentados nas tabelas seguintes.

Percentagem de dissolução in vitro (lote A1)								
Condições de armazenamento 25°C, 60% HR								
Horas	T0	1M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
1	7,8	7,4	7,7	7,1	6,1	6,5	6,4	5,5
2	21,0	21,0	23,2	22,1	18,9	19,7	20,1	17,0
4	55,2	57,3	60,2	58,1	52,7	53,1	52,9	50,6
6	78,9	81,7	83,7	81,0	77,8	76,1	73,4	76,1
8	89,9	93,4	93,8	90,8	90,1	86,7	81,9	88,5
12	96,0	100,2	98,8	95,9	97,5	93,0	86,2	95,4
16	96,4	100,6	99,8	96,9	98,7	94,6	86,9	95,4

Percentagem de dissolução in vitro (lote A1)					
Condições de armazenamento 40°C, 75% HR					
Hora s	T0	1M	2M	3M	6M
1	7,8	6,0	5,9	6,1	6,3
2	21,6	19,8	19,7	19,7	21,0

4	55,2	57,1	57,3	57,0	58,7
6	78,9	83,1	81,8	81,9	83,2
8	89,9	94,3	92,1	92,9	94,0
12	96,0	100,1	97,5	98,7	100,3
16	96,4	101,5	98,0	99,6	102,4

		Teor em princípio activo (lote A1)									
		T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M	
25°C	60% HR	Mg/gélula Variação em %	59,0 -	58,4 -1,0	-	56,7 -3,9	59,3 0,5	58,1 -1,5	58,0 -1,7	57,6 -2,4	57,0 -3,4
40°C	75% HR	Mg/gélula Variação em %	59,0 0	57,4 2,7	58,7 -0,5	57,5 -2,5	58,4 -1,0	-	-	-	-

		Teor em água (Karl Fisher) (lote A1)								
		T0	1M	2M	3M	6M	9M	12M	18M	24M
25°C	60% HR	6,1%	5,9%	-	5,9%	6,1%	4,8%	6,1%	6,1%	5,9
40°C	75% HR	6,1%	6,6%	6,0%	5,3%	6,8%	-	-	-	-

- **Estudo farmacocinético nº1**

Compara-se a biodisponibilidade do lote de gélulas A1 à de uma formulação de morfina de referência (doseada a 30 mg) após administração de uma dose repetida de 7 dias em 24 voluntários sãos.

Concentração plasmática em				
Morfina		6-glucuronido-morfina		
Gélulas de microgrânulos (lote A1)	Referência (lote S 1079)	Gélulas de microgrânulos (lote A1)	Referência (lote S 1079)	
60 mg	30 mg	60 mg	30 mg	
C _{máx} (ng/ml) *	18,3	12,8	77,6	59,2
C _{min} (ng/ml) **	7,9	6,8	31,0	30,4
T _{máx} (h) *	5	5	6	3

* médias

** medianas

Verifica-se que a D7 as concentrações plasmáticas em morfina a 24 horas das gélulas da invenção são mais elevadas que as concentrações plasmáticas da referência a 12 horas (+ 1,1 ng/ml) o que deixa prever uma boa cobertura em 24 horas.

• Estudo farmacocinético nº2

Compara-se a biodisponibilidade do lote de gélulas A2 à de uma formulação de morfina de referência após administração de uma dose única de 60 mg em voluntários sãos.

As gélulas do lote A2 são de tamanho 3 e doseadas a 60 mg de sulfato de morfina por gélula.

Concentração plasmática em				
Morfina		6-glucuronido-morfina		
Gélulas de microgrânulos da invenção (lote A2)	Referência da técnica anterior (lote S 1055)	Gélulas de microgrânulos da invenção (lote A2)	Referência da técnica anterior (lote S 1055)	
C _{máx} (ng/ml) *	6,97	13,16	64,0	114,8
C _{min} (ng/ml) **	6,0	2,0	5,0	3,0
T _{máx} (h) *	218,9	186,9	1471,49	1536,5

* médias

** medianas

A formulação da invenção e a referência são bioequivalentes nos parâmetros de áreas sob as curvas, o que demonstra uma absorção equivalente dos dois produtos. Pelo contrário, o perfil de liberação da formulação da invenção surge mais retardado que a referência com um T_{máx} mais tardio e um C_{máx} mais baixo.

Exemplo 2 (lotes B, C e D)

• Preparação dos grânulos

Preparam-se grânulos de composição seguinte seguindo o protocolo do exemplo 1.

Lote B		Lote C		Lote D	
Quanti	%	Quantid	%	Quantid	%

	dade (kg)	mássi ca	ade (kg)	mássi ca	ade (g)	mássic a
Sulfato de morfina	13,7 15,4	35,1 39,7	31,0 26,0	40,9 34,3	728,8 573,7	41,9 33,0
Neutros	4,8	12,3	10,8	14,3	204,1	11,7
Pharmacoat 603®	-	-	-	-	51,0	2,9
PEG 4000	3,2	8,2	5,1	6,7	126,5	7,3
Eudragit RS 30 D®	0,6 1,0	1,6 2,6	1,0 1,7	1,3 2,2	24,9 24,9	1,4 1,4
Trietilcitrato	0,1	0,40	0,2	0,3	6,2	0,4
Talco						
Aerosil®						
Teor (mg/g)	371,3		368,5		397,9	

O lote B é preparado como num exemplo 1 numa turbina perfurada GLATT, enquanto que os lotes C e D são preparados respectivamente numa turbina perfurada O'HARA e num LAF HUTTLIN.

• Ensaios de dissolução in vitro dos microgrânulos

Tempo (h)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	24
dissolução dos lotes	Lote B	11,0 0	29, 2	46, 4	60, 5	71, 0	79, 0	86, 0	90, 3	93, 4	95, 5	98 ,7	-	-
	Lote C	5,3 2	22, 1	42, 5	58, 6	71, 6	81, 5	88, 0	93, 0	95, 0	97, 8	10 0, 4	-	-
	Lote D	7,1 2	20, 8	34, 9	47, 7	58, 4	67, 5	74, 2	80, 0	85, 7	88, 7	97 99,6	100, 5	

Os perfis de dissolução in vitro dos lotes B, C e D são representados, respectivamente pelas curvas 2, 1 e 4 da figura.

- Ensaios de dissolução das gélulas de microgrânulos**

As gélulas dos lotes B2, B1, D1 e C1 são doseadas a 60 mg de sulfato de morfina.

Tempo (h)		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14
dissolução	Lote B1	15,2	34,1	51,1	64,8	75,3	83,2	93,3	-	100,4	-
	Lote C1	6,5	24,1	-	60,3	-	81,9	92,2	96,3	97,4	98,5

- Ensaios de estabilidade a 25°C, 60% HR do lote de gélulas B2 (microgrânulos do lote B)**

	T0	15D	1M	2M	3M	6M
Teor em água (%)	-	5,50%	6,00%	6,16%	6,00%	6,02%
Dissolução (horas)						
1	21,2	19,2	14,7	6,9	15,6	16,6
2	45,1	43,1	29,5	22,1	35,7	37,9
3	63,5	62,0	42,9	36,7	53,3	55,8
4	76,1	75,7	54,4	49,4	67,1	69,3
5	85,2	85,2	64,0	60,1	77,3	79,3
6	91,3	91,6	71,9	68,8	84,9	86,5
7	95,5	95,7	78,2	76,0	90,3	91,5
8	98,2	98,4	83,6	81,5	94,1	95,0
12	102,2	102,9	96,3	93,1	101,2	101,0

- Ensaios de estabilidade a 40°C, 75% HR do lote de células D1 (microgrânulos do lote D)**

	T0	15D	1M	2M	3M	6M
Teor em água (%)	6,19%	6,40%	6,29%	6,20%	6,30%	6,38%
Dissolução (horas)						
1	11,8	11,9	12,2	12,6	11,6	12,5
2	28,7	28,7	31,0	33,1	31,6	34,3
3	45,8	45,2	48,1	50,6	49,1	51,8
4	59,3	58,4	61,2	63,9	62,5	64,9
5	69,8	68,8	71,5	74,1	72,8	75,2
6	77,9	77,1	79,6	82,1	80,7	83,0
8	88,5	88,8	90,3	91,9	90,8	88,7
10	94,2	95,5	95,4	96,0	95,0	95,7
12	97	98,7	97,6	97,5	96,7	97,1

18-05-2007

REIVINDICAÇÕES

1. Microgrânulos de sulfato de morfina de liberação prolongada compreendendo cada um, um grão suporte neutro revestido por uma camada activa e por uma camada de liberação prolongada, caracterizados por a camada de liberação prolongada conter um copolímero de ácido metacrílico e de éster metilmetacrilato, cuja proporção relativa dos grupos carboxilo livres e dos grupos éster é igual a 0,5 aproximadamente, e uma sílica apresentando um carácter hidrófobo.
2. Microgrânulos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por a sílica hidrófoba representar 0,2 a 1% em peso dos microgrânulos.
3. Microgrânulos de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizados por o copolímero de ácido metacrílico e de éster metilmetacrilato representar com vantagem 5 a 15% em peso dos microgrânulos.
4. Microgrânulos de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados por o grão suporte neutro revestido pela camada activa conter 40% a 50% de sulfato de morfina e 10 a 20% de um ligante farmaceuticamente aceitável.
5. Microgrânulos de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizados por a camada de liberação prolongada conter um plastificante como o trietilcitrato e um lubrificante.
6. Microgrânulos de acordo as reivindicações 4 e 5, caracterizados por a sua composição ser a seguinte:

- Sulfato de morfina	30 - 40%
- Grão suporte neutro	30 - 40%
- Ligante	10 - 20%
- Copolímero de ácido metacrílico e de éster metilmetacrilato	5 - 15%
- Plastificante	1 - 2,5%
- Lubrificante	2 - 4%
- Sílica hidrófoba	0,2 - 1%

7. Microgrânulos de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizados por a proporção mássica relativa do sulfato de morfina e do grão suporte neutro estar entre 40/60 e 60/40.

8. Microgrânulos de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizados por sulfato de morfina representar 30 a 40% em massa dos microgrânulos.

9. Um processo de preparação dos microgrânulos de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado por a camada activa e a camada de libertação prolongada serem aplicadas sobre os grãos suporte neutros por montagem em solução aquosa.

10. Composição farmacêutica contendo os microgrânulos de acordo com uma das reivindicações 1 a 8 eventualmente obtidos de acordo com o processo da reivindicação 9.

11. Microgrânulos de sulfato de morfina de libertação prolongada compreendendo cada um a estrutura como definida numa das reivindicações da 1 à 10, isto é, um grão de suporte neutral revestido com uma camada activa e uma camada de libertação prolongada contendo um copolímero e uma sílica

hidrófoba, caracterizados por o referido copolímero ser Eudragit® RS 30D e por a sua composição, em percentagem mássica, ser escolhida dos seguintes quatro compostos:

Composição	% mássica			
	1	2	3	4
● Grão de suporte neutral	37,3%	39,7%	34,3%	33,0%
- Camada activa				
- Sulfato de morfina	37,3%	35,1%	40,9%	41,9%
- Hidroxipropilmetylcelulose	13,0%	12,3%	14,3%	11,7%
- PEG 4000	-	-	-	2,9%
● Camada de libertação prolongada				
- Eudragit® RS 30D	8,2%	8,2%	6,7%	7,3%
- Trietilcitrato	1,6%	1,6%	1,3%	1,4%
- Talco	2,1%	2,6%	2,2%	1,4%
- Sílica hidrófoba	0,4%	0,4%	0,3%	0,4%

18-05-2007

1 / 1

