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

(21) BR 112020020567-2 A2

(22) Data do Depósito: 10/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 12/01/2021

(54) Título: FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA DE MÚLTIPLOS PARTICULADOS QUE TEM UMA TEXTURA ELÁSTICA

(51) Int. Cl.: A61K 9/68; A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 31/231; A61K 31/232; (...).

(30) Prioridade Unionista: 10/04/2018 EP 18166672.8.

(71) Depositante(es): DSM IP ASSETS B.V..

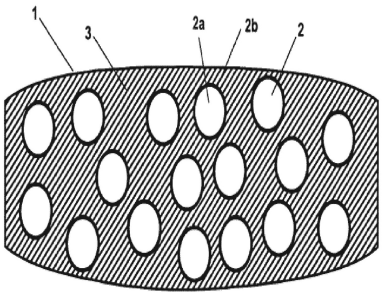
(72) Inventor(es): JEAN-CLAUDE TRITSCH.

(86) Pedido PCT: PCT EP2019059005 de 10/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/197432 de 17/10/2019

(85) Data da Fase Nacional: 07/10/2020

(57) Resumo: FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA DE MÚLTIPLOS PARTICULADOS QUE TEM UMA TEXTURA ELÁSTICA. A presente invenção se refere a uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados (1) que tem uma textura elástica e que contém uma pluralidade de microcápsulas (2) que têm um núcleo (2a) e uma carcaça (2b) que são incorporados a uma matriz comestível (3). As microcápsulas (2) contêm um ingrediente ativo que pode ser um fármaco farmacêutico e/ou um micronutriente. A forma de dosagem sólida de múltiplos particulados da invenção é obtenível por um método em que uma mistura que compreende água, microcápsulas e partículas de amido é fundida. As partículas de amido incham ou se dissolvem apenas após fundição.



“FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA DE MÚLTIPLOS PARTICULADOS QUE TEM UMA TEXTURA ELÁSTICA”

Campo Técnico

[0001] A presente invenção se refere à fabricação de formas de dosagem sólidas de múltiplos particulados para administração oral.

[0002] As formas de dosagem sólidas de múltiplos particulados são produzidas comprimindo-se péletes juntamente com excipientes habituais e aditivos para produzir comprimidos. Os ditos péletes contêm um ingrediente ativo. Os péletes também podem ter um revestimento funcional para controlar a liberação do ingrediente ativo.

Antecedentes da invenção

[0003] O documento WO 2013/092589 revela uma formulação de comprimido de pélete de múltiplas unidades para administração oral. Na página 4 do documento WO 2013/092589, questões relacionadas à compressão de péletes são discutidas.

[0004] Comprimir os péletes implica o risco de que o revestimento funcional dos péletes será danificado, resultando em riscos consideráveis para o paciente, como descrito no documento US 2010/247647, parágrafo [0006].

[0005] Uma prensa de comprimido típica aplica uma pressão de aproximadamente 75 kN/cm^2. Até o momento, não há solução para impedir danos ou evitar fraturamento dos péletes quando tais altas pressões são aplicadas.

[0006] As microcápsulas são menores que péletes. No entanto, problemas similares ocorrem ao comprimir

microcápsulas juntamente com excipientes habituais e aditivos para fornecer uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados para consumo oral.

[0007] O documento WO 2009/010305 se refere à redução de perda de extrusão ao pressionar uma formulação de um ingrediente de saúde lipofílico para os comprimidos, em que o dito ingrediente de saúde lipofílico é encapsulado por amido modificado.

[0008] Desse modo, há uma necessidade de um método aprimorado para produzir formas de dosagem sólidas de múltiplos particulados.

Sumário da invenção

[0009] As microcápsulas são definidas como partículas pequenas de sólidos, ou gotículas de líquidos, dentro de um revestimento fino de um material de carcaça, como cera de abelhas, amido, gelatina, hidrocoloides ou ácido poliacrílico. As mesmas são usadas, por exemplo, para proteger contra oxidação e/ou para controlar a taxa de liberação de um ingrediente ativo, como uma enzima, um sabor, um nutriente, um fármaco, etc.

[0010] O problema a ser solucionado pela presente invenção é evitar rachaduras, orifícios, etc. na carcaça das microcápsulas. Tais danos ocorrem tipicamente quando uma mistura que compreende microcápsulas e excipientes habituais é comprimida para produzir uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados.

[0011] As rachaduras na carcaça de microcápsulas podem resultar em vazamento do ingrediente ativo que é encapsulado pela dita carcaça. Desse modo, outro problema a ser solucionado pela presente invenção é evitar o vazamento

do ingrediente ativo ao produzir uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados.

[0012] Alguns ingredientes ativos têm um gosto ruim ou sabor oxidado. O vazamento de tal ingrediente ativo produzir a forma de dosagem sólida inutilizável. Desse modo, outro problema a ser solucionado pela presente invenção é reduzir o número de produtos defeituosos ao fabricar formas de dosagem sólidas de múltiplos particulados.

[0013] Ademais, complacência do paciente com uma forma de dosagem sólida que tem um sabor oxidado é baixa. Desse modo, outro problema a ser solucionado pela presente invenção é aumentar complacência do paciente com formas de dosagem sólidas de múltiplos particulados que compreendem um ingrediente ativo que tem um sabor oxidado ou que se torna malcheiroso mediante a oxidação.

[0014] Supreendentemente, as formas de dosagem sólidas de múltiplos particulados podem ser fabricadas por fundição de uma mistura que compreende água, microcápsulas e partículas de amido. Tipicamente, o dito amido de particulado incha lentamente quando o mesmo entra em contato com a água. Devido ao fato de que o amido de particulado incha lentamente, a mistura que compreende microcápsulas tem uma viscosidade baixa antes e durante a fundição. Após a fundição, no entanto, a viscosidade aumenta massivamente de modo que, o que foi anteriormente líquido, se converte (no último após a secagem) em uma forma de dosagem sólida que tem uma textura elástica.

[0015] O amido de não particulado incha rapidamente. Como resultado, uma mistura que compreende amido de não particulado tem uma alta viscosidade logo a partir do

início. A fundição de uma mistura altamente viscosa não é possível uma vez que tal mistura não flui de modo suficiente.

[0016] Durante o processo de fabricação da invenção, nenhuma prensa de comprimido é usada e, desse modo, os problemas mencionados acima (por exemplo, rachaduras ou orifícios na carcaça ou revestimento dos péletes, microcápsulas etc.) não ocorre.

[0017] A presente invenção se refere a um método para produzir uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados que tem uma textura elástica, em que uma mistura que compreende água, microcápsulas e partículas de amido é fundida, caracterizada pelo fato de que as ditas microcápsulas encapsulam pelo menos um fármaco farmacêutico e/ou pelo menos um micronutriente. O micronutriente preferencial é ácido docosa-hexaenoico (DHA).

[0018] A presente invenção também se refere a uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados que é obtida por fundição, em que a dita forma de dosagem compreende pelo menos 100 microcápsulas.

Descrição detalhada da invenção

[0019] A forma de dosagem sólida de múltiplos particulados da presente invenção é obtida por fundição de uma mistura especificada em uma temperatura de, de preferência, menos que 100 °C, mais preferencialmente, menos que 90 °C e, com máxima preferência, em uma temperatura menor que 85 °C. Nenhuma prensa de comprimido é usada.

[0020] Desse modo, a forma de dosagem sólida de múltiplos particulados da invenção é chamada de uma forma

de dosagem sólida de múltiplos particulados "fundida".

[0021] Uma linha mogul, de preferência, automatizada pode ser usada para fundição. Não obstante, linhas mogul foram apenas usadas para fundição de produtos de confeitaria. Um fornecedor bem conhecido de linhas mogul é MILTSAM (Miltenberg & Samton, Inc., Wilton, Connecticut 06897, EUA).

[0022] A Figura 1 ilustra esquematicamente uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados (1) que contém uma pluralidade de microcápsulas (2) que tem um núcleo (2a) e uma carcaça (2b) que são incorporados à matriz comestível (3). Tipicamente, a matriz comestível (3) compreende partículas de amido inchadas e/ou dissolvidas. As microcápsulas que encapsulam um fármaco farmacêutico e/ou um micronutriente compreende um fármaco farmacêutico e/ou um micronutriente em núcleo (2a). Em algumas modalidades da invenção, o núcleo (2a) compreende dois ou mais fármacos não idênticos e/ou dois ou mais nutrientes não idênticos.

[0023] A forma de dosagem sólida de múltiplos particulados da invenção é obtida por fundição de uma mistura aquosa que compreende microcápsulas. No contexto da presente invenção, células (como células bacterianas) e vírus não são abrangidos pelo termo “microcápsulas”.

[0024] No contexto da presente invenção, o termo “forma de dosagem sólida” é limitado a uma forma de dosagem que é administrada oralmente ou que pode ser consumida. Isso inclui formas de dosagem pequenas que podem ser ingeridas como um todo, similares a um comprimido. No entanto, as mesmas também incluem formas de dosagem que são muito grandes para serem ingeridas sem mastigar. O indivíduo

versado na técnica entende que o tamanho da forma de dosagem precisa ser adaptado ao tamanho e natureza das microcápsulas que são incorporadas à matriz comestível. Se as microcápsulas com um revestimento funcional forem usadas, a forma de dosagem não deve ser mastigada, uma vez que a mastigação poderia danificar o revestimento funcional. Em tais casos, a forma de dosagem deve ser pequena o suficiente para ser ingerida sem mastigação. De preferência, forma de dosagem sólida da invenção tem um peso de pelo menos 1 mg, mais preferencialmente, de pelo menos 100 mg e, com máxima preferência, de pelo menos 1 g.

[0025] No contexto da presente invenção, o termo “revestimento funcional” se refere a uma camada que cobre a carcaça (2b) de microcápsula (2), tal ingrediente ativo é liberado de uma maneira controlada ou sustentada. As microcápsulas, de acordo com a invenção, têm, de preferência, nenhum revestimento funcional.

[0026] A forma de dosagem sólida de múltiplos particulados, de acordo com a invenção, pode ser fabricada usando-se um método que é descrito nos documentos EP 2 015 642 B1 e EP 2 410 865 B1. As ditas patentes não revelam composições que compreendem microcápsulas; as mesmas se referem a artigos de confeitaria. Qualquer uma das partículas de amido reveladas nos documentos EP 2 015 642 B1 e EP 2 410 865 B1 pode ser usada no contexto da presente invenção.

[0027] Em uma modalidade preferencial da presente invenção, um método de fundição similar ao método descrito no documento EP 2 410 865 B1 (consultar os parágrafos [0039] a [0045]) é usado.

[0028] De acordo com a presente invenção, uma mistura que compreende água, microcápsulas e partículas de amido é fundida. A fundição não é possível se a viscosidade da mistura for muito alta. Desse modo, durante a fundição, a mistura da invenção tem uma viscosidade dinâmica menor que 60 Pa·s, de preferência, menor que 50 Pa·s e, com máxima preferência, menor que 40 Pa·s.

[0029] No contexto da presente invenção, “viscosidade dinâmica” é medida, como explicado no parágrafo [0093] do documento EP 2 410 865 B1.

[0030] As partículas de amido da invenção incham ou dissolvem em uma mistura aquosa. Desse modo, viscosidade dinâmica da mistura aumenta ao longo do tempo. Em uma modalidade da invenção, o método é realizado de modo que as partículas de amido inchem ou se dissolvam apenas após a fundição de modo que a viscosidade da mistura que compreende água, microcápsulas e partículas de amido aumente sem resfriar e sem aquecer por pelo menos 100 % dentro de 4 horas após a fundição. Em uma modalidade preferencial da invenção, a viscosidade da dita mistura aumenta sem resfriar por pelo menos 200 % dentro de 2 horas após a fundição.

[0031] As partículas de amido adequadas que não incham imediatamente e/ou não são dissolvidas imediatamente. De preferência, as partículas de amido, como descrito no parágrafo [0011] a parágrafo [0014] do documento EP 2 410 865 B1 são usadas. Desse modo, as partículas de amido, como usado na presente invenção, têm, de preferência, um tamanho médio de partícula > 1 µm e < 500 µm.

[0032] As partículas de amido, como usado no contexto da

presente invenção, podem ser obtidas por dissolução, gelatinização ou plastificação de pelo menos um amido, opcionalmente em combinação com secagem por aspersão, secagem por rolo ou extrusão e, opcionalmente, fresagem.

[0033] As partículas de amido adequadas para a presente invenção compreendem, de preferência, amido como descrito no parágrafo [0015] ao parágrafo [0018] do documento EP 2 410 865 B1. Os amidos preferenciais estão disponíveis, entre outros, em Cerestar (por exemplo, CreamTex 75725) e Emsland (por exemplo, Emden KH 15).

[0034] A mistura a ser fundida, de acordo com a presente invenção, compreende, de preferência, pelo menos 5 % em peso de pelo menos um amido que tem um grau de polimerização em excesso de 300, de preferência, em excesso de 400 e, com máxima preferência, em excesso de 500. Tal amido é conhecido como amido de cadeia longa, como explicado no parágrafo [0015] do documento EP 2 410 865 EP B1. Nesse contexto, % em peso se refere ao peso total da mistura a ser fundida.

[0035] A forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida da invenção tem uma textura elástica. Desse modo, a forma de dosagem sólida de múltiplos particulados reivindicada tem capacidade de resumir seu formato espontaneamente após ser estirada ou comprimida. O indivíduo versado na técnica entende que a força que é usada para estirar ou comprimir a forma de dosagem de múltiplos particulados da invenção deve ser razoável ao realizar tal teste. A título de exemplificação, a força deve ser menor que a força que é necessária para destruir a forma de dosagem. Em uma modalidade preferencial, a textura

de forma de dosagem sólida de múltiplos particulados se assemelha à textura de doces em goma, como goma em formato de ursinho. Desse modo, a dosagem sólida de múltiplos particulados resume seu formato espontaneamente após ser estirada ou comprimida com duas linguetas.

[0036] As microcápsulas de acordo com a invenção têm tipicamente um diâmetro médio de 1 µm a cerca de 2.000 µm. Devido a esse tamanho pequeno, centenas de microcápsulas podem ser incorporadas à matriz comestível. A forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida de acordo com a invenção compreende, de preferência, pelo menos 100 microcápsulas, mais preferencialmente, pelo menos 200 microcápsulas e, com máxima preferência, mais de 300 microcápsulas.

[0037] Desse modo, uma modalidade preferencial da presente invenção se refere a uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida que tem uma textura elástica e que compreende pelo menos 100 microcápsulas, caracterizada pelo fato de que as ditas microcápsulas têm ou não têm um revestimento funcional.

[0038] O núcleo (2a) de microcápsula (2) compreende pelo menos um ingrediente ativo. Dependendo da natureza do ingrediente ativo, o núcleo pode ser líquido, sólido ou misturas dos mesmos. Em uma modalidade da invenção, as microcápsulas encapsulam pelo menos um composto hidrofóbico ou hidrofílico. O dito composto pode ser um fármaco farmacêutico e/ou um micronutriente.

[0039] Exemplos de fármacos farmacêuticos são opioides que incluem agonistas de receptor de µ-opioide, como alfentanil, buprenorfina, codeína, fentanil, hidrocodona,

hidromorfona, levometadona, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, petidina, piritramida, remifentanil, sufentanil, tapentadol, tilidina, tramadol e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0040] Desse modo, uma modalidade da presente invenção se refere a uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida que tem uma textura elástica e que compreende microcápsulas,

caracterizada pelo fato de que as ditas microcápsulas encapsulam um fármaco farmacêutico, como um opioide, em que o dito opioide, de preferência, selecionado a partir do grupo que consiste em alfentanil, buprenorfina, codeína, fentanila, hidrocodona, hidromorfona, levometadona, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, petidina, piritramida, remifentanil, sufentanil, tapentadol, tilidina, tramadol e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0041] Exemplos de micronutrientes são vitaminas, minerais, extratos de planta ou óleos, como óleos microbianos ou marinhos.

[0042] O óleo produzido por um microrganismo ou obtido a partir de uma célula microbiana é chamada de um “óleo microbiano”. O óleo produzido por algas e/ou fungos é chamado como um óleo de algas e/ou um óleo fúngico, respectivamente.

[0043] Conforme usado neste documento, um “microrganismo” se refere aos organismos, como algas, bactérias, fungos, protistas, leveduras e combinações destes, por exemplo, organismos unicelulares. Um microrganismo inclui, mas não é limitado a, algas douradas

(por exemplo, microrganismos do reino *Stramenopiles*); algas verdes; diatomáceas; dinoflagelados (por exemplo, microrganismos da ordem *Dinophyceae* incluindo membros do gênero *Crypthecodinium*, como, por exemplo, *Crypthecodinium cohnii* ou *C. cohnii*); microalgas da ordem *Thraustochytriales*; levedura (*Ascomycetes* ou *Basidiomycetes*); e fungos dos gêneros *Mucor*, *Mortierella*, incluindo, mas não limitado a *Mortierella* alpina e *Mortierella sect. schmuckeri*, e *Pythium*, incluindo, mas não limitado a *Pythium insidiosum*.

[0044] Em uma modalidade, os microrganismos são do gênero *Mortierella*, gênero *Crypthecodinium*, gênero *Thraustochytrium*, e misturas dos mesmos. Em uma modalidade adicional, os microrganismos são de *Crypthecodinium Cohnii*. Em uma modalidade adicional, os microrganismos são de *Mortierella alpina*. Ainda em uma modalidade adicional, os microrganismos são de *Schizochytrium sp*. Ainda em uma outra modalidade adicional, os microrganismos são selecionados a partir de *Crypthecodinium Cohnii*, *Mortierella alpina*, *Schizochytrium sp*. e misturas dos mesmos.

[0045] Ainda em uma modalidade adicional, os microrganismos incluem, porém sem limitação, microrganismos que pertencem ao gênero *Mortierella*, gênero *Conidiobolus*, gênero *Pythium*, gênero *Phytophthora*, gênero *Penicillium*, gênero *Cladosporium*, gênero *Mucor*, gênero *Fusarium*, gênero *Aspergillus*, gênero *Rhodotorula*, gênero *Entomophthora*, gênero *Echinosporangium* e gênero *Saprolegnia*.

[0046] Ainda em uma outra modalidade adicional, os microrganismos são provenientes de microalgas da ordem Thraustochytriales, que incluem, mas não estão limitadas

aos gêneros *Thraustochytrium* (as espécies incluem *arudimentale*, *aureum*, benthicola, globosum, kinnei, motivum, multirudimentale, pachydermum, proliferum, roseum, striatum); aos gêneros *Schizochytrium* (as espécies incluem *aggregatum, limnaceum, mangrovei, minutum, octosporum*); aos gêneros *Ulkenia* (as espécies incluem *amoeboidea, kerguelensis, minuta, profunda, radiate, sailens, sarkariana, schizochytrops, visurgensis, yorkensis*); aos gêneros *Aurantiacochytrium*; aos gêneros *Oblongichytrium*; aos gêneros *Sicyoidochytium*; aos gêneros *Parientichytrium*; aos gêneros *Botryochytrium*; e combinações dos mesmos. As espécies descritas em *Ulkenia* serão consideradas como membros do gênero *Schizochytrium*. Em outra modalidade, os microrganismos são da ordem *Thraustochytriales*. Ainda em outra modalidade, os microrganismos são de *Thraustochytrium*. Ainda em uma modalidade adicional, os microrganismos são de *Schizochytrium sp*.

[0047] Em algumas modalidades, o óleo pode compreender um óleo marinho. Exemplos de óleos marinhos adequados incluem, sem limitação, óleo de peixe do Atlântico, óleo de peixe do Pacífico ou óleo de peixe do Mediterrâneo, ou qualquer mistura ou combinação destes. Em exemplos mais específicos, um óleo de peixe adequado pode ser, sem limitação, óleo de pollock, óleo de bonito, óleo de sardinha europeia, óleo de tilápia, óleo de atum, óleo de badejo, óleo de linguado, óleo de peixe-espada, óleo de barracuda, óleo de bacalhau, óleo de savelha, óleo de sardinha, óleo de anchova, óleo de capelin, óleo de arenque, óleo de cavala, óleo de salmonídeo, óleo de atum e óleo de tubarão, incluindo qualquer mistura ou combinação destes.

Outros óleos marinhos adequados para uso aqui incluem, sem limitação, óleo de lula, óleo de peixe choco, óleo de polvo, óleo de krill, óleo de foca, óleo de baleia e semelhantes, incluindo qualquer mistura ou combinação destes.

[0048] Os óleos marinhos compreendem ácidos graxos de ômega, como ácidos graxos de ômega-6 e/ou ácidos graxos de ômega-3. A fabricação de uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados que compreende ácidos graxos de ômega-3, como ácido docosa-hexaenoico (DHA), é particularmente desafiador devido ao fato de que o sabor oxidado de peixe que ocorre mediante a oxidação do ácido graxo.

[0049] Uma modalidade da presente invenção se refere a uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida que tem uma textura elástica e que compreende pelo menos 200 microcápsulas,

caracterizada pelo fato de que as ditas microcápsulas não têm um revestimento funcional, e/ou

caracterizada pelo fato de que as ditas microcápsulas encapsulam pelo menos um micronutriente, como uma vitamina, mineral, extrato de planta, óleo ou misturas dos mesmos.

[0050] Ao fabricar a dosagem sólida de múltiplos particulados da invenção, uma mistura aquosa é fundida. Enquanto se dispersa ou dissolve líquidos hidrofóbicos em uma mistura aquosa é, em geral, não possível, é possível dispersar microcápsulas em uma mistura aquosa devido ao fato de que o líquido hidrofóbico é envolto por carcaça (2b). Bons resultados são alcançados quando a carcaça (2b) compreende ou consiste em um hidrocoloide, como amido modificado, gelatina, polifosfato, goma-arábica, alginato,

quitosana, carragenina, pectina, carboximetilcelulose ou misturas dos mesmos.

[0051] Desse modo, uma modalidade preferencial da presente invenção se refere a uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida que tem uma textura elástica e que compreende pelo menos 100 microcápsulas, caracterizada pelo fato de que cada uma das ditas microcápsulas encapsula um líquido hidrofóbico que compreende, de preferência, pelo menos um ácido graxo poli-insaturado, e/ou caracterizada pelo fato de que cada uma das ditas microcápsulas tem pelo menos uma carcaça, em que a dita carcaça, de preferência, compreende ou consiste em pelo menos um hidrocoloide, como um amido modificado, gelatina, polifosfato, goma-arábica, alginato, quitosana, carragenina, pectina, carboximetilcelulose ou misturas dos mesmos.

[0052] Em uma modalidade preferencial, o ácido graxo poli-insaturado está na forma de um ácido graxo livre, sal, éster de ácido graxo (por exemplo, éster metílico ou etílico), monoacilglicerol (MAG), diaciglicerol (DAG) triacilglicerol (TAG), e/ou fosfolipídio (PL) ou misturas dos mesmos.

[0053] Em uma também modalidade preferencial, o ácido graxo poli-insaturado é um ácido graxo ômega-3, um ácido graxo ômega-6, ou misturas dos mesmos. Na modalidade mais preferencial, o ácido graxo poli-insaturado é ácido docosa-hexaenoico (DHA).

[0054] Desse modo, uma modalidade preferencial da presente invenção se refere a uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida que tem uma textura

elástica e que compreende pelo menos 100 microcápsulas, caracterizada pelo fato de que as ditas microcápsulas encapsulam pelo menos um ácido graxo poli-insaturado, de preferência, selecionado a partir do grupo que consiste em ácido graxo ômega-3 e ácido graxo ômega-6 (em que ácido docosa-hexaenoico é particularmente preferencial), e/ou caracterizada pelo fato de que as ditas microcápsulas têm pelo menos uma carcaça, em que a dita carcaça, de preferência, compreende ou consiste em pelo menos um hidrocoloide, como um amido modificado, gelatina, polifosfato, goma-arábica, alginato, quitosana, carragenina, pectina, carboximetilcelulose ou misturas dos mesmos.

[0055] Em uma modalidade particularmente preferencial da invenção, a forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida compreende microcápsulas, como revelado no documento WO 03/086104. O conteúdo do documento WO 03/086104 é, dessa maneira, incorporado a título de referência. Na dita modalidade, a forma de dosagem sólida de múltiplos particulados compreende aglomerações de microcápsulas primárias, em que cada microcápsula primária individual tem uma carcaça primária e a aglomeração é encapsulada por uma carcaça externa. De preferência, a carcaça primária e/ou a carcaça externa compreendem gelatina, polifosfato, goma-arábica, alginato, quitosana, carragenina, pectina, carboximetilcelulose ou misturas dos mesmos. As ditas aglomerações são particularmente adequadas para fundição.

[0056] Desse modo, em uma modalidade preferencial da invenção, a forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida tem uma textura elástica,

em que a dita forma de dosagem sólida de múltiplos particulados compreende aglomerações de microcápsulas primárias, em que cada microcápsula primária individual tem uma carcaça primária e em que a aglomeração é encapsulada por uma carcaça externa, e

em que a carcaça primária e/ou a carcaça externa compreendem gelatina, polifosfato, goma-arábica, alginato, quitosana, carragenina, pectina, carboximetilcelulose ou misturas dos mesmos, e

em que a dita carcaça primária encapsula um líquido hidrofóbico que compreende, de preferência, um ácido graxo poli-insaturado.

[0057] Na dita modalidade, o ácido graxo poli-insaturado está, de preferência, na forma de um ácido graxo livre, sal, éster de ácido graxo (por exemplo, éster metílico ou etílico), monoacilglicerol (MAG), diaciglicerol (DAG) triacilglicerol (TAG), e/ou fosfolipídio (PL) ou misturas dos mesmos, em que o dito ácido graxo poli-insaturado é, de preferência, um ácido graxo ômega-3, um ácido graxo ômega-6, ou misturas dos mesmos.

[0058] Outra modalidade da invenção se refere a uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida que tem uma textura elástica e que compreende pelo menos 100 microcápsulas, caracterizada pelo fato de que as ditas microcápsulas são microcápsulas de acordo com a reivindicação 1 do documento EP 1 736 060 B1 ou de acordo com a reivindicação 1 do documento EP 1 736 060 B2 ou de acordo com a reivindicação 1 do documento EP1492417 B1 ou de acordo com a reivindicação 1 do documento EP1492417 B2. Todas essas Patentes Europeias concedidas são membros da

família de patente do documento WO 03/086104 (vide supra). Desse modo, o conteúdo dos documentos EP 1 736 060 B1, EP 1 736 060 B2, EP1492417 B1 e EP1492417 B2 é, dessa maneira, incorporado a título de referência, também.

[0059] Para perfeiçoar a complacência do paciente, a mistura a ser fundida tem, de preferência, sabor de fruta e/ou contém açúcar. Em uma modalidade preferencial da invenção, o açúcar é substituído por pelo menos um adoçante. Os adoçantes preferenciais são xarope de maltitol e glicosídeos steviol. Surpreendentemente, a textura elástica da forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida da invenção não é negativamente afetada se a forma de dosagem sólida de múltiplos particulados compreender xarope de maltitol e/ou glicosídeos steviol como adoçante.

[0060] Desse modo, uma modalidade preferencial da presente invenção se refere a uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida que tem uma textura elástica e que compreende microcápsulas e pelo menos um adoçante,

caracterizada pelo fato de que as ditas microcápsulas têm um núcleo (2a) e carcaça (2b), e

caracterizada pelo fato de que a dita carcaça (2b) compreende pelo menos um hidrocoloide, como amido modificado, gelatina, polifosfato, goma-arábica, alginato, quitosana, carragenina, pectina, carboximetilcelulose ou misturas dos mesmos, e

caracterizada pelo fato de que a dita carcaça (2b) encapsula uma vitamina, um mineral, um extrato de planta, um óleo ou misturas dos mesmos e, de preferência, encapsula um líquido hidrofóbico que compreende, de preferência, pelo

menos um ácido graxo poli-insaturado, como ácido docosa-hexaenoico (DHA).

[0061] A forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida da invenção tem, de preferência, um peso total de 1 g a 6 g, de preferência, de 2 g a 5 g e, com máxima preferência, de 3 g a 4 g. Em uma modalidade preferencial da invenção, a forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida compreende pelo menos 10 mg, de preferência, pelo menos 20 mg e, com máxima preferência, pelo menos 30 mg de pelo menos um ácido graxo poli-insaturado.

[0062] Desse modo, uma modalidade ainda mais preferencial da presente invenção se refere a uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida que tem uma textura elástica e que compreende microcápsulas,

caracterizada pelo fato de que uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados tem um peso de 1 g a 6 g, e

caracterizada pelo fato de que as ditas microcápsulas têm um núcleo (2a) e carcaça (2b), e

caracterizada pelo fato de que a dita carcaça (2b) compreende pelo menos um hidrocoloide, como amido modificado, gelatina, polifosfato, goma-arábica, alginato, quitosana, carragenina, pectina, carboximetilcelulose ou misturas dos mesmos, e

caracterizada pelo fato de que a dita carcaça (2b) encapsula um líquido hidrofóbico que compreende um ácido graxo ômega-3, um ácido graxo ômega-6 e/ou misturas dos mesmos, e

caracterizada pelo fato de que a dita forma de dosagem

sólida de múltiplos particulados compreende pelo menos 10 mg, de preferência, pelo menos 20 mg e, com máxima preferência, pelo menos 30 mg de pelo menos um ácido graxo poli-insaturado.

[0063] Na dita modalidade ainda mais preferencial, o ácido graxo ômega-3 e/ou o ácido graxo ômega-6 está, de preferência, na forma de um ácido graxo livre, um sal, um éster de ácido graxo (por exemplo, éster metílico ou etílico), um monoacilglicerol (MAG), um diaciglicerol (DAG), um triacilglicerol (TAG), um fosfolipídio (PL) ou misturas dos mesmos.

[0064] A forma de dosagem sólida de múltiplos particulados de acordo com a invenção é obtenível pelo método da presente invenção.

[0065] A presente invenção se refere a um método para produzir uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados que tem uma textura elástica,

em que uma mistura que compreende água, microcápsulas e partículas de amido é fundida, e

em que a dita mistura compreende pelo menos 5 % em peso de pelo menos um amido que tem, de preferência, um grau de polimerização em excesso de 300, com base no peso total da mistura, e

caracterizado pelo fato de que as ditas microcápsulas encapsulam pelo menos um fármaco farmacêutico e/ou pelo menos um micronutriente.

[0066] A mistura a ser usada no método da invenção deve ser adequada para fundição, isto é, a viscosidade da mistura deve ser razoavelmente baixa. Em uma modalidade preferencial da invenção, a dita mistura tem, durante a

fundição, uma viscosidade dinâmica menor que 60 Pa·s, de preferência, menor que 50 Pa·s e, com máxima preferência, menor que 40 Pa·s.

[0067] As partículas de amido da mistura incham ou dissolvem apenas após a fundição de modo que a viscosidade da dita mistura aumente sem resfriar ou aquecer após a fundição. Em uma modalidade preferencial da invenção, a viscosidade da dita mistura aumenta sem resfriar e sem aquecer por pelo menos 100 % em comparação com a viscosidade da dita mistura 2 horas após sua preparação com a viscosidade da mesma mistura 6 horas após sua preparação.

[0068] A viscosidade da mistura é influenciada por diversos fatores, como a quantidade de amido e o grau de polimerização do amido. O indivíduo versado na técnica sabe como determinar o grau de polimerização (DP). Em uma modalidade da invenção, o grau de polimerização (DP) é determinado como descrito em “Determination of the degree of polymerization of oligosaccharides” por Stewart, L.; Nordin, P.. Analytical Biochemistry, fevereiro de 1963, 5(2):175-178.

[0069] De preferência, a mistura compreende de 10 % em peso a 40 % em peso de amido de particulado, de preferência, de 15 % em peso a 35 % em peso amido de particulado e, com máxima preferência, de 20 % em peso a 25 % em peso amido de particulado, com base no peso total da mistura.

[0070] Desse modo, uma modalidade preferencial da invenção se refere a um método para produzir uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados que tem uma textura elástica,

em que uma mistura que compreende água, microcápsulas

e partículas de amido é fundida, e

em que as ditas microcápsulas encapsulam pelo menos um fármaco farmacêutico e/ou pelo menos um micronutriente,

caracterizada pelo fato de que a viscosidade da dita mistura aumenta sem resfriar e sem aquecer por pelo menos 100 % em comparação com a viscosidade da dita mistura 2 horas após sua preparação com a viscosidade da mesma mistura 6 horas após sua preparação.

[0071] Uma modalidade também preferencial da invenção se refere a um método de produção de uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados que tem uma textura elástica,

em que uma mistura que compreende água, microcápsulas e amido de particulado é fundida, e

em que a dita mistura compreende 10 % em peso a 40 % em peso amido de particulado, com base no peso total da mistura partículas de amido, e

em que as ditas microcápsulas encapsulam pelo menos um fármaco farmacêutico e/ou pelo menos um micronutriente,

caracterizada pelo fato de que a dita mistura compreende pelo menos 5 % em peso de pelo menos um amido que tem um grau de polimerização em excesso de 300, com base no peso total da mistura.

[0072] Nessas modalidades preferenciais, as microcápsulas, como descrito antes no presente documento, são, de preferência, usadas.

[0073] Para fundição, qualquer molde adequado pode ser usado. O formato da forma de dosagem sólida de múltiplos particulados obtida é obtido pelo formato do molde escolhido. A forma de dosagem sólida de múltiplos

particulados fundida não tem, de preferência, o formato de um comprimido. Os formatos preferenciais são cone, esfera, cilindro ou pirâmide, em que uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida é particularmente preferencial.

[0074] A forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida compreende, de preferência, menos que 10 % em peso, mais preferencialmente, menos que 5 % em peso e, com máxima preferência, menos que 2 % em peso água, com base no peso total da forma de dosagem sólida de múltiplos particulados. Desse modo, dependendo da quantidade de água na mistura que é fundida, uma etapa de secagem pode ser necessária após a fundição para remover pelo menos uma parte da água.

[0075] Qualquer material de empacotamento adequado pode ser usado para empacotar as formas de dosagem sólidas de múltiplos particulados fundidas de acordo com a invenção. Em uma modalidade preferencial da invenção, as formas de dosagem sólidas de múltiplos particulados fundidas são empacotadas em caixas, garrafas, cápsulas protetoras ou bolsas. O empacotamento é particularmente poupança de espaço se a forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida da invenção tiver o formato de a cone.

[0076] A complacência do paciente é insuficiente quando um ativo tem um sabor oxidado. Isso se aplica, em particular, a ativos que têm um sabor oxidado de peixe. Surpreendentemente, a complacência do paciente pode ser aperfeiçoada quando a dosagem sólida de múltiplos particulados da invenção fundida é usada. Os pacientes parecem apreciar o sabor, formato e/ou textura das formas

de dosagem sólidas de múltiplos particulados fundidas de acordo com a invenção.

[0077] Desse modo, a presente invenção também se refere ao uso da forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida da invenção para aperfeiçoar complacência do paciente com ingredientes ativos que têm, de preferência, um sabor oxidado, como um sabor oxidado de peixe. Em uma modalidade preferencial, a forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida para o dito uso tem sabor de fruta.

Exemplos

[0078] A presente invenção é ainda ilustrada pelos exemplos a seguir.

Exemplo 1:

[0079] No exemplo 1, ácido docosa-hexaenoico (DHA) foi escolhido como substância de modelo. DHA é um ácido graxo ômega-3. Como a maior parte dos outros ácidos graxos de ômega-3, DHA é propenso à oxidação. Mediante a oxidação, DHA adquire um sabor oxidado de peixe que é facilmente reconhecido mediante o consumo, ainda em quantidades muito baixas.

[0080] No exemplo 1, Pó MEG-3® DHA H (disponível junto à DSM®) é misturado com água, partículas de amido, açúcar, sabor de fruta e outros compostos auxiliares. A mistura obtida tinha uma viscosidade dinâmica menor que 60 Pa·s, isto é, foi líquida o suficiente para ser fundida como explicado no exemplo 1 do documento EP 2 015 642 B1. As formas de dosagem sólidas de múltiplos particulados no formato de cones foram, desse modo, obtidas. Os cones tinham uma textura elástica, similar a doces em goma. Cada

cone tinha um peso total de 3,6 g e composto por 40 mg de DHA.

[0081] Nenhum sabor de peixe foi reconhecido pelo painel sensorial.

Exemplo 2:

[0082] O exemplo 1 é repetido. No entanto, no exemplo 2, açúcar é substituído por adoçantes (xarope de maltitol e glicosídeos steviol). Cones que têm uma textura elástica goram fundidas, similar ao exemplo 1.

[0083] Uma comparação direta dos cones do exemplo 1 (com açúcar) com os cones do exemplo 2 (açúcar substituído por adoçantes) revelou uma diferença menor em termos de adoçantes. No entanto, nem os cones do exemplo 1 nem os cones do exemplo 2 tiveram um sabor oxidado de peixe.

[0084] A elasticidade dos cones do exemplo 2 foi similar à elasticidade dos cones do exemplo 1.

Exemplo 3:

[0085] O exemplo 1 é repetido. No entanto, no exemplo 3, Pó MEG-3® DHA H foi substituído por pó DHA® S24-P100 da Life (também disponível junto à DSM®). DHA® S24-P100 da Life compreende microcápsulas que encapsulam DHA de uma fonte vegetariana.

[0086] Cones com uma textura elástica foram fabricados, similar ao exemplo 1. Nenhum sabor de peixe foi reconhecido pelo painel sensorial.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de produção de uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados que tem uma textura elástica,

em que uma mistura que compreende água, microcápsulas e partículas de amido é fundida, e

em que a dita mistura compreende pelo menos 5 % em peso de pelo menos um amido que tem um grau de polimerização em excesso de 300, com base no peso total da mistura, e

caracterizado pelo fato de que as ditas microcápsulas encapsulam pelo menos um fármaco farmacêutico e/ou pelo menos um micronutriente.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a dita mistura tem, durante a fundição, uma viscosidade dinâmica menor que 60 Pa·s, e/ou em que a viscosidade da dita mistura aumenta sem resfriar e sem aquecer em pelo menos 100 % em comparação com a viscosidade da dita mistura 2 horas após sua preparação com a viscosidade da mesma mistura 6 horas após sua preparação.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo** fato de que a dita mistura compreende de 10 % em peso a 40 % em peso de amido de particulado, de preferência, de 15 % em peso a 35 % em peso amido de particulado e, com máxima preferência, de 20 % em peso a 25 % em peso amido de particulado, com base no peso total da mistura.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que a

dita mistura compreende aglomerações de microcápsulas primárias, em que cada microcápsula primária individual tem uma carcaça primária e as aglomerações são encapsuladas por uma carcaça externa.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** fato de que a carcaça primária e/ou a carcaça externa compreende gelatina, polifosfato, goma-arábica, alginato, quitosana, carragenina, pectina, carboximetilcelulose ou misturas dos mesmos.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que as ditas microcápsulas encapsulam um líquido hidrofóbico, em que o dito líquido, de preferência, compreende pelo menos um ácido graxo poli-insaturado.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizado pelo** fato de que o micronutriente é um ácido graxo poli-insaturado e em que o ácido graxo poli-insaturado está na forma de um ácido graxo livre, um sal, um éster, um monoacilglicerol (MAG), um diacilglicerol (DAG), um triacilglicerol (TAG), um fosfolipídio (PL) ou misturas dos mesmos.

8. Método, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, **caracterizado pelo** fato de que o ácido graxo poli-insaturado é um ácido graxo ômega-3, um éster de um ácido graxo ômega-3, um ácido graxo ômega-6, um éster de um ácido graxo ômega-6 ou misturas dos mesmos.

9. Forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida **caracterizada por** compreender pelo menos 100 microcápsulas, em que a dita forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida tem um peso de 1 g a 6 g,

e/ou em que a dita forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida compreende pelo menos 10 mg de pelo menos um ácido graxo poli-insaturado.

10. Forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida, de acordo com a reivindicação 9, sendo a dita forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida **caracterizada por** ser obtida pelo método conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 e/ou em que a dita forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida compreende, de preferência, menos que 5 % em peso água, com base no peso total da forma de dosagem sólida de múltiplos particulados.

11. Forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, sendo a dita forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida **caracterizada por** ter peso de 2 g a 5 g, de preferência, de 3 g a 4 g e/ou em que a dita forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida compreende pelo menos 20 mg, de preferência, pelo menos 30 mg de pelo menos um ácido graxo poli-insaturado.

12. Forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, sendo a dita forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida **caracterizada por** não estar no formato de um comprimido e ter, de preferência, o formato de cone, esfera, cilindro ou pirâmide.

13. Uso **caracterizado por** ser de uma linha mogul para fundição de uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados, em que a dita forma de dosagem sólida de múltiplos particulados compreende pelo menos 100

microcápsulas.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado pelo** fato de que a dita forma de dosagem sólida de múltiplos particulados é a forma de dosagem sólida de múltiplos particulados fundida conforme definida em qualquer uma das reivindicações 9 a 12.

15. Embalagem **caracterizada por** compreender pelo menos uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados conforme definida em qualquer uma das reivindicações 9 a 12, em que a dita forma de dosagem sólida de múltiplos particulados tem o formato de um cone.

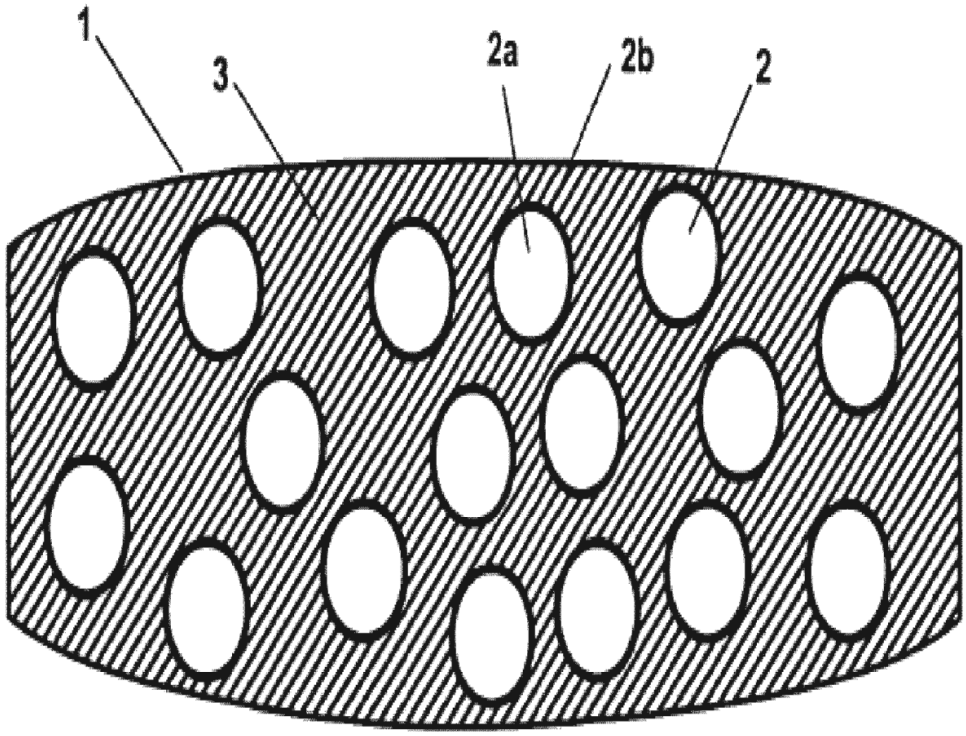


Figura 1

RESUMO

“FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA DE MÚLTIPLOS PARTICULADOS QUE TEM UMA TEXTURA ELÁSTICA”

A presente invenção se refere a uma forma de dosagem sólida de múltiplos particulados (1) que tem uma textura elástica e que contém uma pluralidade de microcápsulas (2) que têm um núcleo (2a) e uma carcaça (2b) que são incorporados a uma matriz comestível (3). As microcápsulas (2) contêm um ingrediente ativo que pode ser um fármaco farmacêutico e/ou um micronutriente. A forma de dosagem sólida de múltiplos particulados da invenção é obtenível por um método em que uma mistura que compreende água, microcápsulas e partículas de amido é fundida. As partículas de amido incham ou se dissolvem apenas após fundição.