

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO


N.º 99 254

REQUERENTE: ASTA Pharma Aktiengesellschaft, alemã, com sede em Weismullerstr. 45, D-6000 Frankfurt am Main 1, República Federal Alemã.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA GALACTO-MANANA PARA REVESTIMENTO OU INCORPORAÇÃO DE INGREDIENTES FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS"

INVENTORES: Professor Dr. Kurt Heinz Bauer, Christian Wohlshlegel e Antonis Sarlikiotis

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.
República Federal Alemã, 18 de Outubro de 1990, sob o Nº P 40 33 041.9




Descrição referente à patente de invenção de ASTA Pharma Aktiengesellschaft, alemã, industrial e comercial, com sede em Weismüllerstr. 45, D-6000 Frankfurt am Main 1, República Federal Alemã, (inventores: Professor Dr. Kurt Heinz Bauer, Christian Wohlschlegel e Antonis Sarlikiotis, residentes na República Federal Alemã), para: "PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA GALACTOMANANA PARA REVESTIMENTO OU CORPORAÇÃO DE INGREDIENTES FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS".

DESCR I Ç Ã O

É conhecida a preparação de polímeros hidrófilos, por exemplo hidroxipropil-metil-celulose ou também as carbiximetil-galactomananas para o fabrico de preparações não farmacêuticas que contêm ingredientes activos antimicrobianos (Patente Europeia Nº 285 209).

Os hidroxialquil-éteres de poli-galactomananas são também conhecidos como estabilizadores para misturas de carvão e aquosa (Patente Europeia nº 209 122), bem como para a clarificação de águas (Patente americana Nº 3 830 736). A Patente americana Nº 3 740 388 refere-se a um processo para preparação de carboxialquil-éteres de poligalactomananas, podendo tais produtos de reacção ser utilizados como espessantes sob a forma de compostos complexados com cálcio.

Para além disso, são descritos na bibliografia diversos ésteres de galactomananas, bem como ésteres de galactomanas. Estes ésteres de galactomanas são, no entanto, obtidos




através de processo muito complexos. Para além disso, o grau de substituição médio destes compostos conhecidos situa-se entre 0,1 e 1,6, ou seja, é substancialmente menor do que nos compostos a que se refere a presente invenção (ver Bartl, H., Falbe, J., Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie", Vol. E 20/3, Thieme, Stuttgart, 1987; Carson, J.F., Maclay, W.D., J. Am. Chem. Soc., 70, 1948, 293; Heyne, E., Whistler, R.L., J. Am. Chem. Soc., 70, 1948, 2249).

É certo que na referência bibliográfica J. Am. Chem. Soc., 70, 1948, 2249, bem como em Swanson, J.W., J. Am. Chem. Soc., 71, 1949, 1511, são descritas metil-galactomananas com um maior grau de substituição, mas no entanto as mananas produzidas possuem um peso molecular inferior ao daquelas a que se refere a presente invenção, ou seja, trata-se na realidade de metil-galactomananas mas estas possuem um peso molecular inferior ao dos derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção.

Assim, a presente invenção refere-se a novas galactomananas, cujos grupos hidroxilo se apresentam no todo ou em parte sob a forma de grupos éter ou éster alifáticos, o ar-alifáticos e/ou aromáticos de cadeia curta, e em que 20-80% de preferência 30-80% ou 30-70%, e em especial 40-60% ou também 45-55% das moléculas de manose da cadeia da galactomanana formam blocos de manose contínuos com 2-20, de preferência 5-20 unidades de manose, que não são substituídos com grupos galactose, para servirem de revestimento ou agente de incorporação de ingredientes activos sólidos e/ou líquidos, que só libertem estes ingredientes activos no intestino grosso ou na presença de enzimas glicolíticos.

Trata-se de preferência de galactomananas cujos grupos éter são compostos por grupos alcóxi com C1-C6 (em especial grupos alcóxi com C1-C4), grupos fenil-alcóxi com C1-C4 ou grupos fenóxi, e nas quais os grupos éster são grupos alcanoilóxi com C3-C22, de preferência grupos alcanoilóxi com C3-C16. O peso molecular das galactomananas a que se refere a presente invenção situa-se entre 10^4 e 10^8 , em especial entre 10^5 e 10^6 g.

A proporção entre grupos manose e galactose da cadeia galactomanana de base situa-se estatisticamente, por exemplo entre 2:1 e 20:1, de preferência entre 4:1 e 10:1. Em média,



os grupos hidroxilo livres de galactomanana de base apresentam-se eterificados e/ou esterificados em 80-100%.

A cadeia linear de base das galactomananas a que se refere a presente invenção é composta por por unidades de manopiranosose com ligação 1.4. As moléculas de galactose encontram-se ligadas de forma glicosídica com esta cadeia, através dos grupos $\text{CH}_2\text{-OH}$ das unidades da manose.


Os novos derivados da galactomanana a que se refere a presente invenção podem ser utilizados por exemplo para revestimento ou incorporação de ingredientes activos farmacêuticos, ou também para a preparação de películas.

Os derivados da galactomanana a que se refere a presente invenção são novos. Foi surpreendente o facto de estes derivados da galactomanana libertarem os ingredientes activos neles incorporados ou por eles revestidos apenas no intestino grosso ou apenas na presença de enzimas glicolíticos, mas não por exemplo no meio do suco gástrico ou no meio do intestino delgado.

Os derivados da galactomanane a que se refere a presente invenção são em especial adequados para a preparação de composições farmacêuticas nas quais os ingredientes activos têm ou devem ser protegidos dos efeitos do suco gástrico e dos sucos do intestino delgado, e que apenas devem libertar esses ingredientes activos no intestino grosso. Até agora, nesses casos os ingredientes activos tinham de ser administrados em geral por via parentérica.

As formas galénicas até agora conhecidas para a libertação dos ingredientes activos no intestino grosso, em que os ingredientes activos ou os núcleos dos ingredientes activos se encontravam revestidos ou incorporados em polímeros, não satisfaziam ou apenas satisfaziam de forma deficiente este objectivo. Os revestimentos ou materiais de incorporação utilizados para o efeito são compostos por agentes formadores de películas usuais, modificados através da humectação com grupos azo (Saffran et al., Patente Americana 4 663 308) ou por misturas dos mesmos (Rubinstein et al., J. Pharm. 30, 95-99 (1986)).


O grupo de trabalho de Saffran polimeri-



zou metacrilatos com diferentes monómeros, como p.e. estireno, e com componente azo polimerizável, p.e. divinil-azobenzeno. Desta forma formar-se-ão polímeros com ligações transversais. Não foi detectado o catabolismo destes polímeros no cólon, nem passados 8 dias. Para a aplicação desejada exige-se no entanto uma catabolização dentro de alguns minutos ou de poucas horas. Para além disso, as aminas aromáticas primárias como produtos do catabolismo, não são inócuas do ponto de vista toxicológico.

O grupo de trabalho de Rubinstein utilizou misturas de diferentes polimetacrilatos, apresentando as películas de revestimento dali resultantes alterações da sua permeabilidade ou solubilidade em função do valor do pH. Os ingredientes activos revestidos ou incorporados nestes polímeros só podem ser libertos com controle por difusão. No entanto, uma libertação controlada por difusão é demasiada lenta, pois o tempo de libertação e de reabsorção disponível no cólon é limitado. Para além disso, o início da libertação depende infelizmente ainda da subida do pH do conteúdo intestinal. No segmento intestinal a considerar, o valor do pH é no entanto praticamente constante. Assim, o momento do início da libertação resulta da velocidade de transporte do conteúdo intestinal. Tais películas de revestimento começam pois a entumescer logo no íleo proximal ou distal, para libertarem o ingrediente activo depois no cólon ascendente através da película entumescida ao máximo. Uma tal formulação galénica apresenta na melhor das hipóteses uma biodisponibilidade reduzida e não reprodutível.

Para além disso, é muito surpreendente que as galactomanas altamente substituídas a que se refere a presente invenção, e que são susceptíveis de formar películas de revestimento, possam ser sintetizadas num único passo, e que por um lado atravessem sem alterações o tracto gastro-intestinal, e por outro lado sejam rapidamente catabolizadas no intestino grosso. Tal não era de esperar, tanto mais que o grupo de trabalho de Isogai havia demonstrado que os polissacáridos eterificados com substituintes alifáticos saturados apenas podem apresentar um grau de substituição médio até 2,5 (Isogai, A., J. Appl. Polym. Sci. 29, 3873 - 3882 (1984)). As películas de revestimento compostas pelas etil-galactomananas altamente substituídas a que se refere a presente invenção podem, por um lado, atravessar o tracto gastro-intestinal sem sofrerem modificações. Por outro lado, são rapidamente cataboliza-



zadas no intestino grosso. Isto foi tanto mais surpreendente, porquanto outros grupos de trabalho, p.e De Wrick M.G., J. Polym. SCI. A-1, 6, 1965 (1968), refutaram a catabolização enzimática de polissacáridos derivatizados.

As galactomananas pouco substituídas, até agora conhecidas, não possuem as propriedades que apresentam as galactomananas a que se refere a presente invenção, designadamente no que se refere à solubilidade, capacidade de entumescimento e metabolização, em especial no intestino grosso.

Se, pelo contrário, foram utilizadas as galactomananas a que se refere a presente invenção para revestimento ou incorporação de ingredientes farmacologicamente activos, estes ingredientes farmacologicamente activos atingem o intestino grosso sem qualquer perda da sua eficácia, e só ali são libertados.

A presente invenção refere-se também a um processo para preparação das novas galactomananas, de acordo com as reivindicações.

Os processos para preparação das galactomananas a que se refere a presente invenção é caracterizado por se fazerem reagir galactomananas naturais conhecidas ou galactomananas preparadas sinteticamente, com um peso molecular entre 10^4 e 10^8 g, com halogenetos de alquilo com C1-C6 (por exemplo halogenetos de alquilo com C1-C4), halogenetos de fenil-alquilo com C1-C4 no radical alquilo ou halogenetos de fenilo, num solvente inerte (por exemplo, dimetil-acetamida, dimetil-formamida, dimetil-sulfóxido), a temperaturas entre 20 e 35°C, eventualmente na presença de alcális. Como halogenetos podem considerar-se de preferência os brometos. Podem, no entanto, ser também utilizados os cloretos ou iodetos. Os alcális são adicionados de preferência sob a forma de hidróxidos alcalinos, em especial NaOH.

A adição de alcális depende da dimensão da amostra em ensaio, por exemplo, podem utilizar-se para uma toma de 2,8g a 3,2g de galactomananas, 110 a 130g de alcális (p.e. sob a forma de NaOH).

No caso de tomas maiores, é necessário menos alcáli (p.e. 15% menos), e em caso de tomas menores, é necessário



mais alcáli (p.e. 5% a 10% mais).

É também possível obter com o processo acima descrito, éteres mistos, ou seja, ésteres que apresentam na mesma molécula tanto radicais de alquilo, como radicais fenil-alquilo, utilizando-se para tal como componente de reacção misturas dos respectivos halogenetos de partida.

Para a preparação dos ésteres a que se refere a presente invenção há que trabalhar em condições anidras. Como solventes podem considerar-se: dimetil-formamida, dimetil-acetamida, dimetil-sulfóxido. A esterificação pode também ser feita sem solvente, numa fusão. Neste caso utiliza-se como solvente para o polímero, o reagente de acilação ou o parceiro de reacção, p.e. o halogeneto de alcanóilo ou anidrido de alcanóilo.

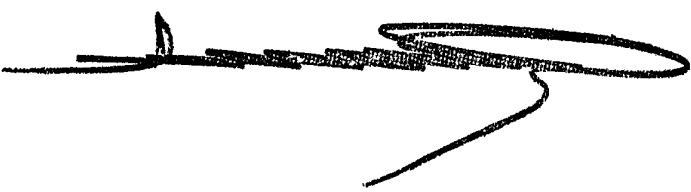
A reacção de esterificação faz-se p.e. a temperaturas entre 70°C e 160°C, ou no ponto de ebulição do solvente, através de reacção das respectivas galactomananas com peso moleculares entre 10^4 e 10^8 g, com halogenetos de alcanóilo com C3-C22, de preferência halogenetos de alcanóilo com C3-C16, ou com anidridos de alcanóilo com C3-C22, de preferência anidridos de alcanóilo com C3-C16.

De preferência, esta acilação faz-se na presença de compostos alcalinos, como p.e. piridina.

Os compostos básicos devem estar presentes em excesso relativamente ao composto alcanóilo de partida, p.e. num excesso de 0,1 a 0,2 por mol da componente alcanóilo de partida,

Como galactomananas de partida são utilizadas p.e. galactomananas naturais, p.e. galactomananas de farinha de sementes de guar, farinha de sementes de "Tara", farinha de alfarroba.

A proporção manose/galactose varia consoante a planta de origem, entre 1:1 até aprox. 7:1. Em geral situa-se p.e. entre 2:1 e 4:1 ou também 2:1 até 3:1. É também, no entanto possível aumentar essa proporção manose/galactose das galactomananas de partida, tratando o polissacárido com galactosidade pelos processos conhecidos para o efeito (ver p.e. McCleary, B.V., Carbohyd. Res., 92, 269, (1981)).



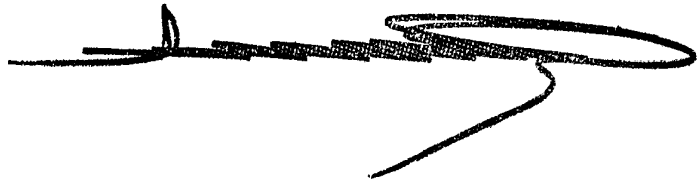
Para caracterização das galactomananas de partida pode utilizar-se, para além da proporção manose/galactose, também a viscosidade de uma solução aquosa do polissacárido. A viscosidade depende do peso molecular e portanto também do grau de moagem das sementes contendo as galactomananas. O peso molecular das galactomananas pode situar-se entre 10^4 e 10^8 g, consoante a sua origem e método de determinação. Através da moagem pode reduzir-se o peso molecular dos polissacáridos acertando-o dentro dos limites desejados.

Os limites desejáveis do peso molecular são de preferência 10^5 a 10^6 .

As farinhas contendo galactomananas que se encontram no mercado contém, para além do polissacárido, também aprox. 5% de açúcares de menor peso molecular, 1% de componentes oleosas, 3% de celulose e 5% de proteínas. Assim, as galactomananas têm de ser separadas destes compostos. É, pois, necessária a purificação normalizada para as libertarem destes compostos concomitantes, como proteínas e lipídeos, bem como a subsequente precipitação das galactomananas com posterior humectação do polímero, como é descrito p.e. no exemplo 5. O processo de purificação descrito no exemplo 1 pode em geral ser utilizado, devendo apenas ajustar-se a força centrífuga durante a centrifugação. Por exemplo, quando na presença de galactomananas de elevado peso molecular ou mais ricas em manose, deverá centrifugar-se a uma velocidade correspondentemente mais baixa, por forma a manter em solução também as moléculas mais ricas em manose. As galactomananas purificadas são testadas quanto ao seu teor em azoto. Num polissacárido isento de proteínas não deve ser detectável, após a purificação, qualquer azoto.

De preferência, os derivados da galactomananas a que se refere a presente invenção não apresentam mais grupos hidroxilo livres, ou então apenas poucos grupos hidroxilo livres, i.e. apresentam de preferência um grau de substituição estatística de 3. Em média encontram-se esterificadas e/ou esterificadas 80-100% dos grupos hidroxilo, de preferência 90-100%.

A presente invenção refere-se em especial à utilização dos derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção para a preparação de películas de revestimento ou incorporação de ingredientes farmacologicamente activos, em especial



de ingredientes activos para administração oral, ou de formulações galénicas para administração oral, com uma libertação do ingrediente activo no intestino grosso. Tal é conseguido, p.e., revestido e/ou incorporando os ingredientes activos ou formulações com ingredientes activos, p.e. granulados, pellets ou comprimidos, com os derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção.

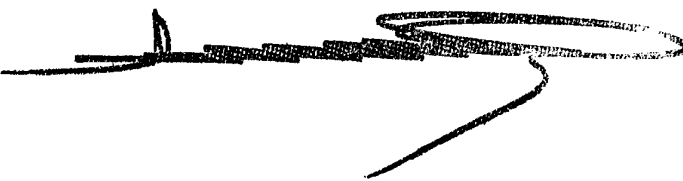
O revestimento dos ingredientes activos ou das composições farmacêuticas, i.e., das composições nas quais foram incorporados os ingredientes activos em conjunto com os adjuvantes farmacêuticos usuais ou necessários, faz-se pelos processos conhecidos da tecnologia farmacêutica, ou pelos processos usuais para o revestimento de formulações galénicas. A incorporação dos ingredientes farmacologicamente activos faz-se igualmente pelos métodos conhecidos da tecnologia farmacêutica. São utilizados neste caso os derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção, em lugar dos materiais de incorporação plásticos ou fundidos usuais, como p.e. ceras, óleo de rícino hidrogenado, resinas sintéticas, como éteres ou ésteres da celulose, ésteres do ácido poli(met)acrílico. Podem também ser utilizados em simultâneo outros adjuvantes ou aditivos farmacêuticos usuais, por exemplo, emolientes (em especial no caso dos revestimentos), agentes aromatizantes, edulcorantes, adjuvantes como p.e. talco, carbonato de cálcio, manitol, celulose em pó, corantes solúveis e pigmentos.

Quando utilizados, os adjuvantes são adicionados em quantidades de 10-10% em peso, de preferência 20-40% em peso, relativamente ao peso das galactomananas utilizadas.

Os aditivos aromatizantes, edulcorantes e corantes são adicionados às misturas apenas em pequenas quantidades, por exemplo 0,001% a 2%.

Indicações mais pormenorizadas sobre os adjuvantes e aditivos usuais podem ser obtidas na literatura especializada, p.e. na monografia de J.H. Saunders e K.C. Frisch, "High Polymers", Verlag Interscience Publishers 1962 ou 1964.

Revestimento dos ingredientes activos ou das composições farmacêuticas com os derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção.



Aqui podem ser utilizados adicionalmente também emolientes usuais (p.e. dibutil-sebacato, ésteres do ácido cítrico e ésteres do ácido tartárico, glicerina e ésteres da glicerina, ésteres do ácido ftálico e outros compostos identicos); é também possível a adição de compostos hidrossolúveis, tais como polietileno-glicóis, polivinil-pirrolidona, copolimerizados de polivinil-pirrolidona e acetato de polivinilo, hidroxipropil-celulose e hidroxipropilmetil-celulose. É também possível a adição de compostos sólidos, tais como talco e/ou estearato de magnésio, aos revestimentos ou às misturas para comprimidos.

O revestimento faz-se pulverizando soluções ou dispersões dos compostos referidos em solventes orgânicos ou água, podendo ainda ser adicionados outros adjuvantes para optimização do seu manuseamento, como p.e. compostos tensio-activos, ou pigmentos.

A pulverização faz-se p.e. nos tambores de drageificação ou em tambores perfurados, ou pelo processo de suspensão em ar ou em camada turbulenta (p.e. aparelhagem de camada turbulenta "Glatt" WLS5).


O revestimento pode ser também efectuado pelo processo de coaservação, no qual são produzidas microcápsulas ou micropartículas.

O revestimento pode ser também efectuado através de coagulação de dispersões ou suspensões aquosas dos compostos acima referidos, misturando o ingrediente activo na dispersão e eliminando a água através de secagem.

As partículas de ingrediente activo revestidas e os granulados revestidos podem ser comprimidos de modo a obter comprimidos, e os pellets revestidos podem ser cheios em cápsulas de gelatina dura.

Para o revestimento de partículas de ingrediente activo ou de granulados contendo partículas de ingrediente activo, é aplicado normalmente mais material de revestimento do que no caso dos pellets comprimidos, pois a superfície que deverá ser revestida é substancialmente maior do que no caso dos pellets ou dos comprimidos.

Uma vez que em geral os comprimidos são maiores do que os pellets, a superfície a revestir nos comprimidos



é correspondentemente menor.

Para 1 parte em peso de ingrediente activo ou de composição farmacêutica podem ser utilizados 0,02 a 0,5 partes em peso de derivado de galactomanana como material de revestimento. Dá-se preferência a uma proporção em peso de 1 parte de ingrediente activo para 0,04 a 0,3 partes em peso de material de revestimento, e em especial de 0,05 a 0,2 partes em peso de material de revestimento para 1 parte em peso de ingrediente activo. A aplicação do material de revestimento em soluções, suspensões ou dispersões faz-se a temperatura aumentada, de preferência em fluxo de ar. A temperatura do ar entrado é p.e. de 70-90°C; a temperatura do ar saído é p.e. até 40°C.


Incorporação dos ingredientes activos ou ligação aos derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção.

Para 1 parte em peso de ingrediente activo são utilizados p.e. 0,05 a 5,0 partes em peso de derivado de galactomanana, de preferência 0,08 a 3,0 partes em peso, e em especial 0,1 a 2,0 partes em peso. A preparação destas composições faz-se a temperaturas entre 10 e 100°C.

A preparação destas formulações galénicas pode fazer-se por exemplo da seguinte forma:

a) através de dissolução ou dispersão dos ingredientes activos ou dos seus sais nos derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção ou nas suas misturas, ou também através de fusão dos compostos citados e seu posterior arrefecimento, trituração e eventualmente adição de outros compostos, como p.e. compostos hidrossolúveis ou entumescíveis em água, e compressão de modo a obter comprimidos. O arrefecimento da fusão e a trituração podem também ser condensados num só passo, dispergindo a fusão em água fria ou submetendo-a a uma solidificação por vaporização.

Como compostos entumescíveis podem considerar-se p.e.: metil-celulose, hidroxipropil-celulose, hidroxipropil-metil-celulose (Pharmacoat), Methocel E (éter misto de celulose com substituintes propóxi e metóxi), ácido alginico e os seus sais (sais de Na ou Ca, e também misturas de alginato de sódio e sais de cálcio, p.e. CaHPO₄), amido, carboximetil-amido, carboxetil-celulose e os seus



sais (p.e. o sal de Na.), goma arábica, goma de Karaya, goma de Ghatti, agar-agar, carrageena, goma de xantana, alginato de propilenoglicol, pectina, tragante.


b) através de mistura dos ingredientes activos com os derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção e eventualmente compostos entumescíveis em água, ou misturas destes compostos, também sob acção de calor, e p.e. comprimindo a mistura, eventualmente após adição de outros adjuvantes, de modo a obter comprimidos ou pellets, bem como granulados.

c) Através de mistura dos ingredientes activos com soluções dos derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção em solventes orgânicos, como p.e. etanol, acetato de etilo, acetona ou isopropanol, misturando depois eventualmente com excipientes, tais como celulosas, e evaporando depois os solventes e misturando os ingredientes incorporados assim obtidos, com outros adjuvantes, e trabalhando a mistura de modo a obter corpos moldados, como p.e. comprimidos, granulados ou pellets.

d) Através do humedecimento de uma mistura dos ingredientes activos com os derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção, e eventualmente dos compostos entumescíveis em água citados, com solventes orgânicos, como p.e. etanol, acetato de etilo, acetona ou isopropanol, adicionando depois eventualmente agentes agregantes, tais como polivinil-pirrolidona ou copolímeros de polivinil-pirrolidona e polivinil-acetato, granulação da mistura obtida, posterior secagem, adição eventual de outros adjuvantes e por exemplo compressão de modo a obter comprimidos.

e) Através de mistura dos ingredientes activos com uma solução dos derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção em polietileno-glicol com um peso molecular de 200 a 1500, eventualmente adição de outros adjuvantes, como p.e. estearatos, ou compostos entumescíveis em água, e p.e. introdução da massa assim obtida em cápsulas de gelatina mole ou de gelatina dura.


Em geral, a preparação destas composições farmacêuticas faz-se pelos processos em si já conhecidos, podendo ser utilizados, para além dos derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção, os adjuvantes farmacêuticos conhecidos e usuais, bem como outros excipientes ou diluentes. Como excipientes



e diluentes deste tipo podem considerar-se p.e. também os compostos recomendados ou indicados nas seguintes referências bibliográficas como adjuvantes para farmácia, cosmética e campos afins: "Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie", Vol. 4 (1953), páginas 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 52 (1963), pág. 918 e seguintes; H.V. Czetsch-Lindenwald, "Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete"; Pharm Ind., Caderno 2, 1961, pág. 72 e seguintes; Dr. H.P. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", 2ª edição, Editio Cantor, Aulendorf in Württemberg 1981.

Exemplos de adjuvantes, excipientes e diluentes usuais são a gelatina, açúcares naturais, tais como sacarose ou lactose, lecitina, pectina, amido (p.e. amido de milho) bem como derivados do amido, ciclo-dextrina e derivados da ciclo-dextrina, polivinil-pirrolidona, gelatina, goma arábica, ácido alginico, tilose, talco, ácido silícico (p.e. coloidal) ou ácido silícico de alta dispersão, levulose, tragante, cloreto de sódio, estearatos, sais de magnésio e cálcio de ácidos gordos com 12-22 átomos de carbono, em especial os saturados (p.e. estearatos), polietileno-glicol com um peso molecular médio entre 200 e 20.000, de preferência entre 200 e 5.000, e em especial entre 200 e 1.000, ou suas misturas e/ou polímeros de vinil-pirrolidona e/ou polímeros mistos de vinil-pirrolidona e vinil-acetato, ésteres de ácidos gordos alifáticos saturados ou insaturados (2-22 átomos de carbono, em especial 10-18 átomos de carbono) com alcoóis alifáticos mono-hidroxílicos (1-20 átomos de carbono) ou poli-hidroxílicos, tais como glicóis, glicerina, dietileno-glicol, penta-eritrol, sorbitol, manitol, etc., que podem também apresentar-se eterificados, benzoato de benzilo, dioxolanas, glicerina-formais, álcool tetrahydro-furfurílico, poliglicol-ésteres com alcoóis com 1-12 átomos de carbono, dimetil-acetamida, lactamidas, lactatos, carbonatos de etilo, silicones (em especial polidimetil-siloxanas de média viscosidade), carbonato de cálcio, carbonato de sódio, fosfato de cálcio, fosfato de sódio, carbonato de magnésio, goma arábica, ácido alginico, estearatos, gorduras e outros compostos semelhantes.

Para além disso, as formulações galénicas podem conter compostos tensio-activos. Podem citar-se como exemplo: sabões alcalinos, como sais alcalinos de ácidos gordos de cadeia longa (p.e. palmitato de sódio, estearato de sódio) os seus derivados (p.e.




ésteres de ricinolato de sódio e ácido sulfúrico); compostos sulfurados ou sulfonados, obtidos através de transformação de alcoóis gordos de cadeia longa com ácido sulfúrico ou ácido cloro-sulfônico, e que podem ser utilizados p.e. sob a forma dos seus sais de sódio (p.e. lauril-sulfato de sódio, cetil-sulfato de sódio, estearil-sulfato de sódio, cetil-sulfonato de sódio); sais dos ácidos biliares, saponinas; compostos de amônia quaternária; ésteres parciais de ácidos gordos com sorbitanas, ésteres parciais de ácidos gordos e ésteres de ácidos gordos com polióxietileno-sorbitana; éteres de sorbitol e polióxietileno; ésteres de ácidos gordos com polióxietileno; éteres de alcoóis gordos com polióxietileno; ésteres de ácidos gordos com poli-glicerol; proteínas, lecitinas.

As formulações galénicas podem conter também celuloses, em especial quando forem preparadas formas comprimidas. Podem considerar-se como tais: celulose purificada (p.e. comercializada sob a designação Elcema^R) ou celulose microcristalina, comercializada p.e. sob a designação Avicel^R. E também outros agentes de enchimento, tais como hidrogeno-fosfato de cálcio, lactose, amidos (p.e. amido de batata, amido de milho), glucose, manitol e sacarose, bem como agentes de enchimento com funções de agentes agregantes, tais como celulose microcristalina, amidos hidrolizados ou parcialmente digeridos e cristalizados mistos de celulose em pó e lactose.

As formulações galénicas podem conter para além disso, ainda gentes retardantes da sedimentação, como p.e. ácidos silícicos de alta dispersão, que apresentam uma superfície de 50-500 m²/g, em especial de 100-400 m²/g (determinada pelo método BET). Estes são comercializados p.e. sob a designação Aerosil.

Para além disso, pode ser vantajosa a utilização de agentes de separação nas formulações galénicas. Como tais podem citar-se: talco ou talco siliconizado, estearato de cálcio e de magnésio, ácido esteárico, parafina, gorduras e óleos hidrogenados, emulsões de óleo silicónico.

Como outros adjuvantes podem considerar-se também compostos que provocam a desagregação (os chamados agentes desagregantes), tais como: polivinil-pirrolidona entumescida, carboximetil-amido sódico, carboximetil-celulose sódica, formaldeído-gelatina, formaldeído-caseína, ácido poliacrílico, ultra-amilopectina.




Para além disso, é possível a adição de agentes estabilizadores, corantes, antioxidantes e agentes complexantes (p.e. ácido etilenodiamino-tetracético) e semelhantes, bem como a adição de ácidos como o ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleínico e ácido fumárico.

Como antioxidantes podem ser utilizados p.e. o metabissulfito de sódio, cisteína, ácido ascórbico e seus ésteres (p.e. o palmitato), flavonóides, ásteres alquílicos dos ácidos biliares, butilhidróxi-anisol, ácido nordihidroguajarético, tocoferóis, bem como tocoferóis + agentes sinérgicos (compostos que ligam metais pesados por complexação, por exemplo lecitina, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fosfórico).

Como agentes conservantes podem considerar-se por exemplo o ácido sórbico, ésteres do ácido p-hidróxi-benzóico (p.e. ésteres de alquilo de cadeia curta), ácido benzóico, benzoato de sódio, álcool tricloro-isobutílico, fenol, cresol, cloreto de benzetónio e derivados da formalina.

Como agentes plastificantes para os derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção podem considerar-se: ésteres dos ácidos cítrico e tartárico (citrato de acetil-trietilo, citrato de acetil-tributilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo); glicerina e ésteres da glicerina (diacetato de glicerina, triacetato de glicerina, monoglicéridos acetilados, óleo de ricino); ésteres do ácido ftálico (ftalato de dibutilo, ftalato de diamilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dipropilo, ftalato de D-(2-metóxi-etilo) ou de 2-etóxi-etilo, glicolato de etilftalilo, de butilftalil-etilo e de butilo; alcoóis (propileno-glicol, polietileno-glicóis com diferentes comprimentos cadeia), adipatos (adipato de dietilo, de di-(2-metóxi-etilo) ou de di-(2-etóxi-etilo)); benzofenona; sebacato de dietilo ou de dibutilo; succinato de dietilo ou de dibutilo; tartarato de dietilo ou de dibutilo; dipropionato de dietileno-glicol; diacetato de etileno-glicol; dibutirato de etileno-glicol; dipropionato de etileno-glicol; fosfato de tributilo, tributirina; sorbitano-monooleato de polietileno-glicol; monooleato de sorbitano.

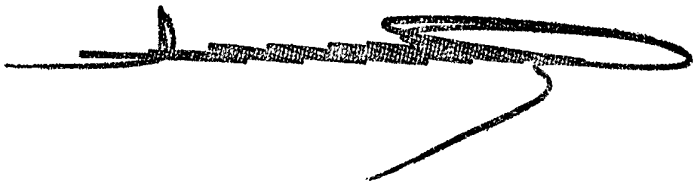
Para a aplicação dos derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção podem ser utilizados



solventes de entre os grupos de solventes aquosos, alcoóis, acetonas, ésteres, éteres, hidrocarbonetos alifáticos e heterocíclicos, e suas misturas. Solventes típicos são, entre outros, a acetona, diacetona-álcool, metanol, etanol, álcool isopropílico, álcool butílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metil-isobutil-cetona, metil-propil-cetona, n-hexano, n-heptano, éter etilglicol-monoetílico, monoetilacetato de etileno-glicol, dicloreto de metileno, dicloreto de etileno, dicloreto de propileno, tetracloreto de carbono, nitro-etano, nitro-propano, tetracloetano, éter etílico, éter isopropílico, ciclo-hexano, ciclo-octano, benzeno, tolueno, nafta, 1,4-dioxano, tetrahydro-furano, éter dietilenoglicol-dimetílico, água e suas misturas, tais como cetona e água, acetona e metanol, acetona e etanol, dicloreto de metileno e metanol, dicloreto de etileno e metanol, bem como suas misturas. No decurso do processo de revestimento, estes solventes são de novo eliminados.

Como ingredientes activos que podem de preferência ser formulados com os derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção, podem considerar-se por exemplo os ingredientes farmacologicamente activos que são digeridos no intestino delgado, e que portanto não podem ser administrados por via oral, de preferência os ingredientes activos peptídicos. Constituem exemplos os peptídeos, agentes terapêuticos cardio-circulatórios, anti-reumáticos/analgésicos, compostos para tratamento de doenças do intestino grosso (doença de Crohn, colite ulcerosa) agentes anti-asmáticos, antifibrinolíticos, anti-hemorrágicos, agentes anti-tumorais, preparações de enzimas, antibióticos, antimicóticos, compostos com acção sobre o SNC (sistema nervoso central).

Exemplos de ingredientes activos peptídicos são em especial: ACTH (hormona adrenocorticotrófica), corticotatina, calcitonina, insulina, oxitocina, somatostatina e análogos, análogos do LHRH, análogos da bombesina, colecisto-quinina e seus derivados, endotelina e análogos, inibidores da trombina, factores de crescimento peptídicos (p.e. IGF, EGF, NGF), megaininas (peptídeos PGS), análogos da gastrina, análogos da bradiquinina, análogos da parathormona, neuroquinina e análogos, VIP e análogos, ANP (peptídeo atrial natriurético) e análogos, neoquitrofina e análogos, análogos da angiotensina, encefalinas, dinorfinas, dermorfinas, deltorfinas, peptídeos inibidores da



renina, peptídeos do "Tumor Growth Factor", análogos da MSH (Melanocyte Stimulating Hormone), mitotoxinas, tirfosfatinas, cromogranina A, timopen-
tina, TRH e análogos, substância P, tutsina, fibronectina, e imunomodula-
dores peptídicos tais como a ciclosporina A, FK 506, neuropeptídeo
Y e NPK.

No caso de formulações galénicas que libertam o ingrediente activo na presença de enzimas glicolíticas, trata-se de preferência de formulações galénicas sólidas, revestidas, que são revestidas com os derivados de galactomananas a que se refere a presente invenção, como por exemplo drageias, cápsulas, comprimidos revestidos, pellets ou micropartículas. Neste caso, os ingredientes farmacologicamente activos são libertos no intestino grosso após a administração oral, através da catabolização glicolítica do polímero. Como enzimas glicolíticos podem considerar-se os seguintes: manases manosidades, galactosidades, como p.e. B-D-mananase, B-D-manosidade, a-D-manosidade, B-D-galactosidade, a-D-galactosidade, B-D-glucosidade e a-D-glucosidase, B-D-glucuronidase, a-L-arabinosidase, B-D-fucosidase, B-D-xilanase; B-D-xilosidase, pectinase.

Eventualmente, é também possível juntar em separado às composições farmacêuticas tais enzimas glicolíticos, devendo a formulação galénica ser seleccionada de tal forma, que os enzimas glicolíticos sejam libertos no local de acção do medicamento. Isso pode ser obtido através das seguintes formas de execução:

Formulações com 2 compartimentos para introdução na bexiga ou noutras cavidades do organismo contêm o ingrediente activo, p.e. um antibiótico num compartimento revestido com as galactomananas a que se refere a presente invenção. Através do revestimento do segundo compartimento com películas solúveis em ácidos ou alcalis, p.e. do tipo dos poliacrilatos (p.e. Eudragite), é possível controlar a activação dos enzimas e a posterior libertação do ingrediente activo em função do pH do meio envolvente, de tal forma que o filme de poliacrilato apenas se torne permeável à água necessária para activação do enzima dentro de determina-
dos limites do pH.



EXEMPLO 1

Éter metílico de galactomanana (grau de substituição 3,0)

Utiliza-se uma galactomanana purificada, isenta de proteínas, obtida a partir de farinha de sementes de alfarroba (locust bean gum) com um grau de moagem de 175.

Num Balão de Erlenmeyer de 5 litros, humedecer 50g de farinha de sementes de alfarroba (Vidogum L 175, Unipectin AG, Eschenz/Suíça) com 70g de metanol, por forma a preparar uma solução em água isenta de grumos. Completar a 5 litros com água destilada fervida, e agitar durante a noite.

Em seguida, centrifugar a suspensão durante aprox. 20 minutos a 6500g. A solução sobrenadante é decantada para libertar das proteínas. A respectivamente 2,5 litros desta solução juntar o mesmo volume de metanol e agitar. A galactomanana precipitada, pura e branca, é filtrada e lavada várias vezes com metanol. Guardar o polímero purificado no frigorífico, suspenso em metanol, e em recipiente fechado. Filtrar o polímero de metanol e pesar 100g num balão redondo de 1 litro.

Secar uma outra amostra de 5g em estufa a 120°C e pesar, a fim de calcular a massa seca de galactomanana utilizada na síntese. Esta deve situar-se entre 2,8g e 3,2g.

Após adição de 215ml de dimetilsulfóxido, vaporizar a suspensão com azoto no rotavapor, e evaporar o metanol sob pressão reduzida de bomba de água a 45°C. A pasta de polímero assim obtida é transferida sob atmosfera de azoto para um balão de vidro castanho com três gargalos, equipado com agitador KPG* e refrigerador intensivo (temperatura 5°C).

Passados 15 minutos juntar 120g de hidróxido de sódio sob agitação. Imediatamente a seguir juntar os restantes 200ml de dimetilsulfóxido. Agitar esta mistura durante 1 hora. Em seguida juntar à papa de polímero 626ml de iodo-metano. O calor que se forma temporariamente (30°C) não é escoado. Durante o restante

*Agitador movido por um motor eléctrico e introduzido no recipiente através de uma rolha esmerilada.



período de reacção é mantida uma temperatura de reacção de 20°C e 25°C.

Passadas 48 horas, deixar repousar a mistura de reacção e decantar o sobrenadante para um balão redondo de vidro castanho, com uma capacidade de 1 litro.

Vaporizar o conteúdo deste balão com azoto, no rotavapor, e evaporar sob pressão reduzida de bomba de água a 45°C, até não ser destilado mais solvente. Em seguida, destilar o restante dimetilsulfóxido sob pressão reduzida de bomba de óleo, a 65°C, através de um refrigerador (azoto líquido).


O resíduo obtido no rotavapor é recolhido e adicionam-se 1 a 2 litros de éter dietílico isento de peróxidos. Vazar a suspensão num balão de três gargalos com uma capacidade de 2 litros, e agitar à temperatura ambiente durante a noite, e sob refluxo.

Filtrar o extracto etéreo por aspiração e lavar o resíduo do filtro várias vezes com éter dietílico. Os filtrados reunidos são evaporados no rotavapor, sob pressão de bomba de água a 40°C, até se verificar uma separação das fases e o polímero precipitar quase puro. A remanescente fase amarela de dimetilsulfóxido é decantada para separar o polímero.

Prensar o polímero sobre papel de filtro e dissolver em metanol. A solução metanólica concentrada e altamente viscosa (aprox. 100ml) é introduzida em 5 litros de água quente (60°C), agitando sempre. O polímero precipitado é aquecido numa caixa de Petri, em estufa a 60°C, até o polímero se separar da água.

Em seguida, prensar o polímero sobre papel de filtro e secar em estufa a 120°C. Depois de pesar, dissolver o polímero em clorofórmio e vazar em caixas de petri, que se deixam secar à temperatura ambiente até a formação de películas, protegidas das poeiras. Obtêm-se películas elásticas, muito resistentes à tracção, que se apresentam límpidas e incolores.

No caso de a síntese ser feita em maior escala (p.e. utilizando mais de 12g de galactomanana), torna-se progressivamente importante a eliminação da temperatura de reacção que se forma no início da mesma. O aquecimento da mistura de reacção acima dos 35°C não é desejável, pois de outro modo formam-se compostos



secundários amarelos. Estes compostos secundários coloram fortemente a etil-galactomanana, e são difíceis de remover. Assim, em caso de tomas superiores, a mistura de reacção deve ser arrefecida a 20°C com o auxílio de um banho-maria, e agitada fortemente.

A fim de atingir um rendimento superior a 80%, a mistura de reacção tem de ser constantemente agitada. Para a síntese em escala reduzida é suficiente um agitador KPG a rotações médias. Porém em caso de tomas superiores, existe o perigo de os eductos apenas serem insuficientemente misturados, ou de os fios suspensos de galactomanana se enrolarem à volta da vareta do agitador e dessa forma não reagirem. Por essa razão, é necessário utilizar agitadores mais sofisticados. Se apenas se utilizar um agitador com pás maiores, verifica-se na periferia das pás uma maior velocidade de rotação, e uma força de corte demasiado elevada.

Exemplo 2

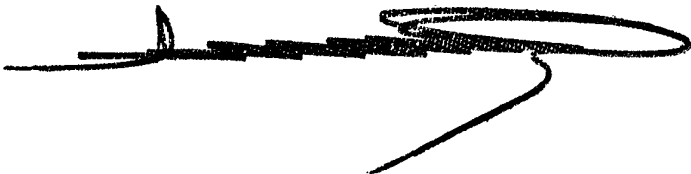
Éter etílico de galactomanana (grau de substituição 3,0)

Utiliza-se uma galactomanana purificada, isenta de proteínas, obtida a partir de farinha de sementes de alfarroba (locust bean gum) com um grau de moagem de 175.

Num Balão de Erlenmeyer de 5 litros, humedecer 50g de farinha de sementes de alfarroba (Vidogum L 175, Unipectin AG, Eschenz/Suíça) com 70g de metanol, por forma a preparar uma solução em água isenta de grumos. Completar a 5 litros com água destilada fervida, e agitar durante a noite.

Em seguida, centrifugar a suspensão durante aprox. 20 minutos a 6500g. A solução sobrenadante é decantada para libertar das proteínas. A respectivamente 2,5 litros desta solução juntar o mesmo volume de metanol e agitar. A galactomanana precipitada, pura e branca, é filtrada e lavada várias vezes com metanol. Guardar o polímero purificado no frigorífico, suspenso em metanol, e em recipiente fechado. Filtrar o polímero do metanol e pesar 100g num balão redondo de 1 litro.

Secar uma outra amostra de 5g em



em estufa a 120°C e pesar, a fim de calcular a massa seca de galactomanana utilizada na síntese. Esta deve situar-se entre 2,8g e 3,2g.

Após adição de 215ml de dimetilsulfóxido, vaporizar a suspensão com azoto no rotavapor, e evaporar o metanol sob pressão reduzida de bomba de água a 45°C. A pasta de polímero assim obtida é transferida sob atmosfera de azoto para um balão de vidro castanho com três gargalos, equipado com agitador KPG* e refrigerador intensivo (temperatura 5°C).

Passados 15 minutos juntar 120g de hidróxido de sódio sob agitação: Imediatamente a seguir juntar os restantes 200ml de dimetilsulfóxido. Agitar esta mistura durante 1 hora. Em seguida juntar à papa de polímero 745ml de bromo-etano. O calor que se forma temporariamente (30°C) não é escoado. Durante o restante período de reacção é mantida uma temperatura de reacção de 20°C a 25°C.

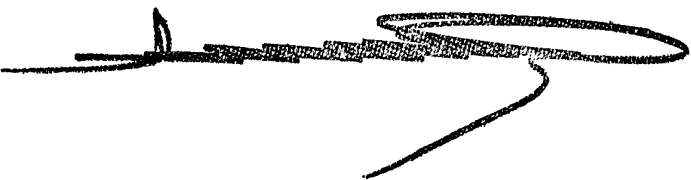
Passadas 48 horas, deixar repousar a mistura de reacção e decantar o sobrenadante para um balão redondo de vidro castanho, com uma capacidade de 1 litro.

Vaporizar o conteúdo deste balão com azoto, no rotavapor, e evaporar sob pressão reduzida de bomba de água a 65°C, até não ser destilado mais solvente. Em seguida, destilar o restante dimetilsulfóxido sob pressão reduzida de bomba de óleo, a 65°C, através de um refrigerador (azoto liquido).

O resíduo obtido no rotavapor é recolhido e adicionam-se 1 a 2 litros de éter dietílico isento de peróxidos. Vazar a suspensão num balão de três gargalos com uma capacidade de 2 litros, e agitar à temperatura ambiente durante a noite, e sob refluxo.

Filtrar o extracto etéreo por aspiração e lavar o resíduo do filtro várias vezes com éter dietílico. Os filtrados reunidos são evaporados no rotavapor, sob pressão de bomba de água, a 40°C, até se verificar uma separação das fases e o polímero precipitar quase puro. A remanescente fase amarela de dimetilsulfóxido é decantada para separar o polímero.

*Agitador movido por um motor eléctrico e introduzido no recipiente através de uma rolha esmerilada.



Prensar o polímero sobre papel de filtro e dissolver em metanol. A solução metanólica concentrada e altamente viscosa (aprox. 100ml) é introduzida em 5 litros de água quente (60°C), agitando sempre. O polímero precipitado é aquecido numa caixa de Petri, em estufa a 60°C, até o polímero se separar da água.


Em seguida, prensar o polímero sobre papel de filtro e secar em estufa a 120°C. Depois de pesar, dissolver o polímero em clorofórmio e vaziar em caixas de Petri, que se deixam secar à temperatura ambiente até a formação de películas, protegidas das poeiras. Obtêm-se películas elásticas, muito resistentes à tracção, que se apresentam límpidas e incolores.

No caso de a síntese ser feita em maior escala (p.e. utilizando mais de 12g de galactomanana), torna-se progressivamente importante a eliminação da temperatura de reacção que se forma no início da mesma. O aquecimento da mistura de reacção acima dos 35°C não é desejável, pois de outro modo formam-se compostos secundários amarelos. Estes compostos secundários coloram fortemente a etil-galactomanana, e são difíceis de remover. Assim, em caso de tomas superiores, a mistura de reacção deve ser arrefecida a 20°C com o auxílio de um banho-maria, e agitada fortemente.

A fim de atingir um rendimento superior a 80%, a mistura de reacção tem de ser constantemente agitada. Para a síntese em escala reduzida é suficiente um agitador KPG a rotações médias. Porém em caso de tomas superiores, existe o perigo de os eductos apenas serem insuficientemente misturados, ou de os fios suspensos de galactomanana se enrolarem à volta da vareta do agitador e dessa forma não reagirem. Por essa razão, é necessário utilizar agitadores mais sofisticados. Se apenas se utilizar um agitador com pás maiores, verifica-se na periferia das pás uma maior velocidade de rotação, e uma força de corte demasiado elevada.

Exemplo 3

Éter etílico de acetil-galactomanana (substituição mista)



Utiliza-se uma galactomanana purificada, isenta de proteínas, obtida a partir de farinha de sementes de alfarroba (locust bean gum) com um grau de moagem de 175.

Num Balão de Erlenmeyer de 5 litros, humedecer 50g de farinha de sementes de alfarroba (Vidogum L 175, Unipectin AG, Eschenz/Suíça) com 70g de metanol, por forma a preparar uma solução em água isenta de grumos. Completar a 5 litros com água destilada, fervida, e agitar durante a noite.

Em seguida, centrifugar a suspensão durante aprox. 20 minutos a 6500g. A solução sobrenadante é decantada para libertar das proteínas. A respectivamente 2,5 litros desta solução juntar o mesmo volume de metanol e agitar. A galactomanana precipitada, pura e branca, é filtrada e lavada várias vezes com metanol. Guardar o polímero purificado no frigorífico, suspenso em metanol, e em recipiente fechado. Filtrar o polímero do metanol e pesar 100g num balão redondo de 1 litro.

Secar uma outra amostra de 5g em estufa a 120°C e pesar, a fim de calcular a massa seca de galactomanana utilizada na síntese. Esta deve situar-se entre 2,3g e 3,2g.

Após adição de 215ml de dimetilsulfóxido, vaporizar a suspensão com azoto no rotavapor, e evaporar o metanol sob pressão reduzida de bomba de água a 45°C. A pasta de polímero assim obtida é transferida sob atmosfera de azoto para um balão de vidro castanho com três gargalos, equipado com agitador KPG* e refrigerador intensivo (temperatura 5°C).

Passados 15 minutos juntar 120g de hidróxido de sódio sob agitação. Imediatamente a seguir juntar os restantes 200ml de dimetilsulfóxido. Agitar esta mistura durante 1 hora. Em seguida juntar à papa de polímero 745ml de bromo-etano. O calor que se forma temporariamente (30°C) não é escoado. Durante o restante período de reacção é mantida uma temperatura de reacção de 20°C a 25°C.

Passadas 2 horas, deixar repousar a mistura de reacção e decantar o sobrenadante para um balão redondo

*Agitador movido por um motor eléctrico e introduzido no recipiente através de uma rolha esmerilada.



de vidro castanho, com uma capacidade de 1 litro.

vaporizar o conteúdo deste balão com azoto, no rotavapor, e evaporar sob pressão reduzida de bomba de água a 65°C, até não ser destilado mais solvente. Em seguida, destilar o restante dimetilsulfóxido sob pressão reduzida de bomba de óleo, a 65°C, através de um refrigerador (azoto líquido).

O resíduo obtido no rotavapor é recolhido e adicionam-se 1 a 2 litros de éter dietílico isento de peróxido. Vazar a suspensão num balão de três gargalos com uma capacidade de 2 litros, e agitar à temperatura ambiente durante a noite, e sob refluxo.

Filtrar o extracto étereo por aspiração e lavar o resíduo do filtro várias vezes com éter dietílico. Os filtrados reunidos são evaporados no rotavapor, sob pressão de bomba de água a 40°C, até se verificar uma separação das fases e o polímero precipitar quase puro. A remanescente fase amarela de dimetilsulfóxido é decantada para separar o polímero.

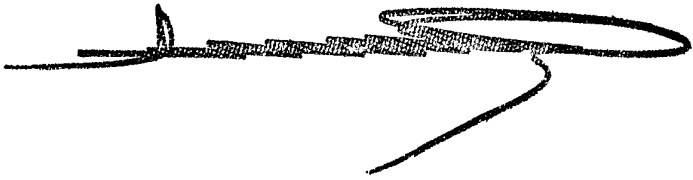
Prensar o polímero sobre papel de filtro e dissolver em metanol. A solução metanólica concentrada e altamente viscosa (aprox. 100ml) é introduzida em 5 litros de água quente (60°C), agitando sempre. O polímero precipitado é aquecido numa caixa de Petri, em estufa a 60°C, até o polímero se separar da água.

Em seguida, prensar o polímero sobre papel de filtro e secar em estufa a 120°C.

Dissolver o polímero em 250ml de anidro acético e transferir para um balão redondo de 1 litro, com refrigerador de refluxo e agitador magnético. Depois de juntar 300 a 350ml de piridina, agitar durante 5 horas até à fervura, sob agitação.

Depois vazar a mistura de reacção quente em 8-10 litros de água quente e lavar o polímero precipitado com metanol. Dissolver o polímero prensado num pouco de clorofórmio, e precipitar de novo em 5 litros de metanol.

Em seguida, secar o polímero em estufa a 80°C. Depois de pesar, dissolver o polímero em clorofórmio e vazar em caixas de Petri, que se deixam secar à temperatura ambiente até a formação de películas, protegidas das poeiras. Obtêm-se películas



elásticas, muito resistentes à tracção, que se apresentam límpidas e incolores.

REIVINDICAÇÕES

1ª

Processo para preparação de galactomananas cujos grupos hidróxi se apresentam total ou parcialmente sob a forma de grupos éter ou éster alifáticos, aralifáticos de cadeia curta e/ou aromáticos, e nas quais 20 a 80% dos componentes manose da cadeia da galactomanana formam blocos contínuos de manose com 2-20 unidades de manose, que não são substituídas com grupos galactose, caracterizado por se fazerem reagir galactomananas naturais conhecidas ou galactomananas preparadas sinteticamente, com um peso molecular entre 10^4 e 10^8 g, com halogenetos de alquilo com C1-C6, halogenetos de fenil-alquilo com C1-C4 no radical alquilo ou halogenetos de fenilo, num solvente inerte, a temperaturas entre 20 e 35°C, eventualmente na presença de alcalis, ou com halogenetos de alcanóilo com C3-C22 sem solvente ou num solvente inerte anidro, a temperaturas entre 70°C e o ponto de ebulição do solvente, eventualmente na presença de alcalinos.

2ª

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem galactomananas nas quais os grupos éter são grupos alcóxi com C1-C6, grupos fenil-alcóxi com C1-C4 no radical alcóxi ou grupos fenóxi, e os grupos éster são grupos alcanóilóxi com C3-C22.

3ª

Processo de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, caracterizado por se obterem galactomananas com um peso molecular entre 10^4 e 10^8 g, em especial entre 10^4 e 10^6 g.



4ª

Processo de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, caracterizado por se obterem galactomananas com uma proporção de manose/galactose na cadeia da galactomanana entre 2:1 e 20:1, em especial de 4:1.

5ª

Processo de acordo com uma mais das reivindicações anteriores, caracterizado por se obterem galactomananas nas quais em média 80 a 100% dos grupos hidroxílicos livres se encontram esterificados e/ou esterificados.

6ª

Processo de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores, caracterizado por se obterem galactomananas cujos grupos hidróxi se apresentam total ou parcialmente sob a forma de grupos éter ou éster alifáticos, aralifáticos de cadeia curta e/ou aromáticos, e nas quais 20 a 80% dos componentes manose com 2-20 unidades de manose, que não são substituídas com grupos galactose, para servirem de revestimento ou agente de incorporação para ingredientes activos sólidos e/ou líquidos, que só libertam esses ingredientes activos no intestino grosso ou na presença de enzimas glicolíticos.


7ª

Processo para preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por se incorporar 1 parte em peso de um ingrediente farmacêuticamente activo, podendo este apresentar-se também sob a forma de um dos seus sais fisiologicamente toleráveis, com 10^5 a 10^{-2} partes em peso de galactomananas quando preparadas de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, eventualmente com outros adjuvantes e aditivos farmacêuticos usuais, numa formulação galénica adequada.

8ª

Processo para preparação de composições farmacêuticas, caracterizado por:

- a) se revestir pelos processos usuais ou
- b) se incorporar ou ligar,



1 parte em peso de um ingrediente farmacologicamente activo, podendo este apresentar-se também sob a forma de um dos seus sais fisiologicamente toleráveis, com 10^5 a 10^{-2} partes em peso de galactomananas quando preparadas de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, e podendo eventualmente ser também incorporados outros adjuvantes e aditivos farmacêuticos usuais, e eventualmente com a massa assim obtida se preparam comprimidos ou se encherem cápsulas.

9ª

Processo de acordo com a reivindicação 7 e 8, caracterizado por se obterem unidades posológicas para administração oral contendo 0,001 e 500mg de ingrediente activo.

10ª

Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o revestimento dos ingredientes activos ser feito através de vaporização ou coagulação, utilizando soluções, suspensões ou dispersões das galactomananas a que se refere a presente invenção em solventes orgânicos ou em água.

11ª

Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por a incorporação dos ingredientes activos ser feita através de:


- a) dissolução ou dispersão dos ingredientes activos nas galactomananas a que se refere a presente invenção;
- b) mistura dos ingredientes activos com as galactomananas a que se refere a presente invenção;
- c) mistura dos ingredientes activos com soluções das galactomananas a que se refere a presente invenção;
- d) humedecimento de uma mistura dos ingredientes activos e das galactomananas a que se refere a presente invenção, eventualmente na presença de substâncias entumescentes, em solventes orgânicos, e posterior granulação;
- e) mistura dos ingredientes activos com uma solução de galactomananas em polietileno-glicóis e eventualmente posterior enchimento do produto obtido em cápsulas.

A requerente reivindica a prioridade
do pedido alemão apresentado em 18 de Outubro de 1990, sob o Nº
P 40 33 041.9.

Lisboa, 17 de Outubro de 1991

ANTONIO CARLOS DE ALMEIDA





R E S U M O

"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DA GALACTOMANANA PARA REVESTIMENTO OU INCORPORAÇÃO DE INGREDIENTES FARMACOLOGICAMENTE ACTIVOS".

A invenção refere-se a um processo para preparação de galactomananas cujos grupos hidróxi se apresentam total ou parcialmente sob a forma de grupos éter ou éster alifáticos, aralifáticos de cadeia curta e/ou aromáticos, e nas quais 20 a 80% dos componentes manose da cadeia da galactomanana formam blocos contínuos de manose com 2-20 unidades de manose, que não são substituídas com grupos galactose, que compreende fazerem-se reagir galactomananas naturais conhecidas ou galactomananas preparadas sinteticamente, com um peso molecular entre 10^4 e 10^8 g, com halogenetos de alquilo C1-C6, halogenetos de fenil-alquilo com C1-C4 no radical alquilo ou halogenetos de fenilo, num solvente inerte, a temperaturas entre 20 e 35°C, eventualmente na presença de alcális, ou com halogenetos de alcanóilo com C3-C22 sem solvente ou num solvente inerte anidro, a temperaturas entre 70°C e o ponto de ebulição do solvente, eventualmente na presença de compostos alcalinos.