

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.07.28	(73) Titular(es): FLAMEL TECHNOLOGIES 33, AVENUE DU DOCTEUR GEORGES LÉVY 69200 VÉNISSIEUX FR
(30) Prioridade(s): 2002.07.26 FR 0209532	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.04.27	
(45) Data e BPI da concessão: 2007.12.26 052/2008	(72) Inventor(es): RÉMI MEYRUEIX FR FLORENCE GUIMBERTEAU FR CATHERINE CASTAN FR
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ORAL NA FORMA DE UMA PLURALIDADE DE MICROCÁPSULAS PARA LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE PRINCÍPIOS ACTIVOS COM BAIXA SOLUBILIDADE**

(57) Resumo:

RESUMO**"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ORAL NA FORMA DE UMA PLURALIDADE DE MICROCÁPSULAS PARA LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE PRINCÍPIOS ACTIVOS COM BAIXA SOLUBILIDADE"**

A invenção relaciona-se com microcápsulas de libertação prolongada de princípios activos (PA) pouco solúveis, constituídas por um núcleo contendo o PA revestido com uma camada de polímero que controla a libertação do PA. O objectivo é que estas microcápsulas orais de PA pouco solúveis tenham uma película de revestimento com espessura suficiente para assegurar uma permeabilidade controlada e industrialmente reproduzível. Este objectivo é conseguido pelas microcápsulas de invenção com diâmetro médio inferior a 1000 micrometros, e em que a película de revestimento contém um polímero filmogénio (P1) insolúvel nos líquidos do tracto gastrointestinal; um polímero hidrossolúvel (P2); um plastificante (PL); e opcionalmente um agente tensoactivo (TA) lubrificante; que são caracterizadas por a sua película de revestimento representar pelo menos 3% peso seco/peso seco da sua massa total, e o seu núcleo conter um PA pouco solúvel e um agente solubilizante (óleo de rícino hidrogenado polioxietilenado) que confere ao núcleo no qual está incorporado propriedades tais que o comportamento do núcleo nu (não revestido) num dado ensaio de dissolução TD, é o seguinte: libertação de 80% do PA em menos de duas horas. A invenção também se relaciona com as aplicações das referidas microcápsulas em formulação galénica.

DESCRIÇÃO

"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA ORAL NA FORMA DE UMA PLURALIDADE DE MICROCÁPSULAS PARA LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE PRINCÍPIOS ACTIVOS COM BAIXA SOLUBILIDADE"

O domínio da invenção é o da libertação modificada princípios activos (PA) farmacêuticos com baixa solubilidade.

Na presente descrição, a expressão "libertação modificada", designa indiferentemente uma libertação do (ou dos) princípio(s) activo(s) com início logo que a forma galénica é posta em contacto com o seu meio de dissolução (*in vivo* ou *in vitro*) ou então ainda uma libertação do (ou dos) princípio(s) activo(s) que só começa após um período de tempo pré-determinado que vai por exemplo desde 0,5 até várias horas. Assim no sentido da invenção, um prolongamento da libertação corresponde a um tempo de libertação de 50% do (ou dos) princípio(s) activo(s) que é tipicamente de várias horas e se pode estender de 0,25 a 20 horas, por exemplo.

A expressão "baixa solubilidade" relaciona-se com princípios activos cuja solubilidade em água é inferior a 10 g/L a 25°C.

Mais precisamente, a invenção relaciona-se com formulações farmacêuticas de libertação prolongada de princípios activos com baixa solubilidade, sendo esta formulação constituída por uma pluralidade de microcápsulas constituídas por um núcleo que contém o princípio activo com baixa solubilidade e revestido por uma camada de polímero que controla a libertação do PA.

Entre os vários sistemas de libertação modificada, os sistemas galénicos de libertação modificada constituídos por uma pluralidade de microcápsulas do tipo reservatório com um diâmetro médio inferior a 1000 micrometros, são particularmente vantajosos. De facto, nestes sistemas, a dose de princípio(s) activo(s) a administrar reparte-se por um grande número de microcápsulas (tipicamente 10000 para uma dose de 500 mg e um diâmetro de 400 micrometros) e este tipo de sistema apresenta, por isso, as seguintes vantagens intrínsecas:

- a utilização de uma mistura de microcápsulas com diferentes perfis de libertação modificada, permite produzir perfis de libertação que apresentam várias vagas de libertação ou proporcionar, por meio de uma regulação adequada das diferentes fracções, um nível constante de concentração plasmática do PA;
- a sensibilidade à variabilidade do esvaziamento gástrico é menor, porque o esvaziamento, que aqui ocorre em relação a um grande número de partículas, é

estatisticamente mais reprodutível;

- evita-se o contacto dos tecidos com uma dose elevada do PA ("dose dumping"). Cada microcápsula só contém de facto uma dose muito reduzida de princípio(s) activo(s). Evita-se assim o risco de deterioração dos tecidos por sobreconcentração local de princípio(s) activo(s) agressivo(s);
- é possível combinar várias formas galénicas (libertação imediata e/ou retardada e/ou prolongada) contendo um ou mais princípios activos, nestes sistemas "multimicrocapsulares";
- não induz degradação do PA;
- o tempo de residência das microcápsulas nas partes altas do tracto pode ser prolongada, o que assegura um acréscimo da duração de passagem do (ou dos) princípio(s) activo(s) em frente das janelas de absorção e maximiza assim a biodisponibilidade do (ou dos) princípio(s) activo(s).

Contudo, quando a solubilidade do PA é baixa, a produção de uma forma em micropartículas de libertação modificada depara-se com uma dificuldade significativa.

A difusão do princípio activo através da película de revestimento que cobre cada microcápsula é realizada por

acção do gradiente de concentração de PA dissolvido entre o interior e o exterior da microcápsula. Por outras palavras, é a diferença de pressão osmótica do PA entre o interior e o exterior da microcápsula que é o motor da libertação. A concentração interna de PA é a concentração na saturação. A concentração externa do PA é, quanto a ela, negligenciável, em condições habituais (chamadas "sink"). O motor da libertação está portanto directamente ligado à concentração na saturação do PA, isto é, à sua solubilidade.

Para os PA pouco solúveis, a concentração na saturação de PA é pouco elevada e a difusão do PA para o exterior é por isso a priori muito lenta, mesmo para películas de revestimento pouco espessas.

E de qualquer modo, para películas de revestimento com pouca espessura, são encontradas as dificuldades seguintes:

(a) A deposição de uma película de revestimento muito pouco espessa não é uniforme: há lacunas ao lado de zonas com espessura excessiva, e a libertação do PA não é prolongada.

(b) O controlo industrial do processo de deposição com uma espessura muito fraca torna-se muito delicado e pouco reprodutível.

Por outro lado, para películas de revestimento

mais espessas, a libertação do PA é extremamente lenta, ou até inexistente.

A dificuldade em modificar a libertação de um PA pouco solúvel explica o pequeno número de soluções técnicas propostas até agora.

No que se refere a sistemas galénicos, sólidos, em microcápsulas, são conhecidos os constituídos por uma multiplicidade de partículas ou microcápsulas tendo cada uma princípio(s) activo(s) revestidas com uma camada de película à base de etilcelulose, de polivinilpirrolidona, de estearato de magnésio e de óleo de rícino, por exemplo. Esse sistema galénico está descrito no pedido PCT WO-96/11675. Estas microcápsulas-reservatórios tiram vantagem da sua multiplicidade, que é um tempo de esvaziamento gástrico mais regular e reproduzível. Além disso, o seu tamanho compreendido entre 50 e 1000 µm bem como as características do seu revestimento permitem aumentar o seu tempo de trânsito nas partes altas do tracto gastrointestinal e, consequentemente, manter a absorção do(s) princípio(s) activo(s) durante todo ou parte desse tempo de residência no intestino delgado. Contudo, o sistema galénico em multimicrocápsulas de acordo com o WO-96/11675 pode ser aperfeiçoado no que se refere aos PA pouco solúveis que podem ser administrados oralmente, porque não propõe solução para o problema da difusão desses PA pouco solúveis através de uma película de revestimento com espessura suficientemente importante, por exemplo com vários micrometros.

No que se refere ao estado da técnica sobre microcápsulas de libertação modificada de princípios activos pouco solúveis, deve mencionar-se em primeiro lugar o pedido de patente PCT WO-99/49846 que descreve uma preparação farmacêutica constituída por partículas submicrométricas (0,05 a 10 μm) associando um princípio activo pouco solúvel a um composto fosfolipídico, um composto de modificação das cargas de superfície e um polímero de blocos. O objectivo desta preparação é melhorar a biodisponibilidade e a estabilidade do princípio activo e tem aplicações nas formas injectáveis ou então destinadas a ser administradas por via ocular ou nasal. Só se obtém uma forma de libertação prolongada no caso de injeção intramuscular.

O pedido de patente PCT WO-00/18374 descreve uma invenção do mesmo tipo que a anterior: o princípio activo na forma de partículas submicrométricas (<1000 nm) é estabilizado por um composto associado à superfície das partículas e misturado com um polímero. Esta mistura pode em seguida ser formulada em grânulos ou micropastilhas e eventualmente em comprimidos. O princípio activo é rapidamente dissolvido e este aumento da biodisponibilidade é obtido graças à redução de tamanho que permite ter uma concentração plasmática eficaz durante um período prolongado.

O pedido de patente GB-2 202 143 descreve esferóides com diâmetro superior a 0,5 mm e de preferência superior a 0,8 mm, contendo o princípio activo pouco

solúvel dispersado em 70 a 99,5% de celulose microcristalina. Esta forma matricial não requer qualquer revestimento para controlar a libertação do princípio activo.

O pedido de patente JP-8073345 descreve um sistema de libertação controlada composto por um granulado revestido com película. O granulado contém um princípio activo pouco solúvel a pH neutro e ácidos inorgânicos. Este sistema propõe por isso uma solução adaptada unicamente ao caso de princípios activos básicos pouco solúveis.

Finalmente, a patente europeia EP-B-0 249 587 relaciona-se com uma preparação sólida que permite a libertação lenta de uma substância activa pouco solúvel (<0,1% em peso). Esta preparação de libertação controlada pode ser apresentada na forma de cápsulas de gelatina compreendendo cápsulas constituídas por grânulos revestidos. Os grânulos compreendem o princípio activo pouco solúvel e um solubilizante constituído pelo produto comercial Cremophor® RH 40 (óleo de rícino hidrogenado polioxi-etilenado:40 unidades de óxido de etileno), bem como outros aditivos tais como polivinilpirrolidona, celulose, amido e lactose. Estes grânulos com tamanho compreendido entre 700 e 1120 µm são revestidos com uma camada de revestimento de etilcelulose, para controlo da libertação. Os constituintes dos grânulos, que são polivinilpirrolidona, celulose, amido de milho e lactose, parecem ser os elementos do sistema de gel hidrófilo específica da forma galénica de acordo com a EP-B-0 249 587. Estas cápsulas compreendem portanto um só

constituente (etilcelulose) na sua camada de revestimento, o que limita as suas capacidades em termos de modificação da libertação do princípio activo. Em particular, é duvidoso que uma camada de revestimento unicamente constituída por etilcelulose (conhecidas por formar películas impermeáveis), permita a libertação de um PA pouco solúvel, de forma controlada e reprodutível industrialmente durante um período de várias horas, por exemplo.

Nenhum destes pedidos de patente descreve micropartículas do tipo reservatório ou microcápsulas em que a libertação prolongada do princípio activo pouco solúvel seja controlada pela sua difusão através de uma membrana, tendo uma espessura suficiente para assegurar uma permeabilidade controlada e industrialmente reprodutível. Também não descrevem qual a forma de se poder realizar um tal sistema.

Perante este vazio do estado da técnica, um dos objectivos essenciais da presente invenção é propor uma forma de libertação modificada de PA pouco solúveis constituída por uma pluralidade de microcápsulas, formada cada uma delas por um núcleo contendo o PA e revestido com uma película de revestimento.

Outro objectivo da presente invenção é proporcionar uma pluralidade de microcápsulas de tipo reservatório de PA de baixa solubilidade, para a administração oral desse (ou desses) último(s), tendo a película de

revestimento destas microcápsulas uma espessura suficiente para assegurar uma permeabilidade controlada e industrialmente reprodutível.

Um outro objectivo essencial da presente invenção é proporcionar uma pluralidade de microcápsulas de PA pouco solúveis, de tamanho inferior a 1000 μm .

Um outro objectivo da presente invenção é proporcionar uma forma galénica oral e constituída por um grande número (por exemplo da ordem dos vários milhares) de microcápsulas, assegurando esta multiplicidade, estatisticamente, uma boa reprodutibilidade da cinética de trânsito do PA em todo o tracto gastrointestinal, de modo que daí resulta um melhor controlo da biodisponibilidade e portanto uma melhor eficácia.

Um outro objectivo essencial da presente invenção é proporcionar uma pluralidade de microcápsulas de PA pouco solúvel (solúveis), para a administração oral deste (ou destes) último(s) segundo um perfil de libertação prolongada e/ou eventualmente retardada, de tal modo que o tempo de semi-libertação $t_{1/2}$ esteja compreendido entre 0,25 e 20 horas.

Um outro objectivo essencial da presente invenção é proporcionar uma forma oral de libertação modificada em que o (ou os) PA esteja(m) na forma de uma pluralidade de partículas revestidas individualmente para formar micro-

cápsulas e em que seja possível misturar vários princípios activos na forma de microcápsulas, libertados segundo tempos de libertação respectivos diferentes.

Estabelecidos os objectivos acima referidos entre outros, os inventores tiveram o mérito de desenvolver um sistema galénico multimicrocapsular de libertação prolongada de PA pouco solúveis:

- que permite ajustar o tempo de semi-libertação do PA entre 0,25 e 20 horas,
- que é reprodutível e fácil de implementar industrialmente graças a uma relação da massa da película de revestimento para a massa da partícula, superior a 3% peso seco/peso seco, de preferência superior a 5% peso seco/peso seco, e, mais preferencialmente ainda compreendida entre 3 e 40% peso seco/peso seco.

Para isso, os inventores tiveram o mérito de desenvolver, após numerosos ensaios, microcápsulas de estrutura específica que permite satisfazer os objectivos acima referidos, entre outros.

Assim, a invenção relaciona-se com microcápsulas que permitem a libertação modificada de pelo menos um PA pouco solúvel, destinadas a ser administradas por via oral e do tipo das:

- constituídas cada uma por um núcleo tendo pelo menos um princípio activo e por uma película de revestimento aplicada sobre o núcleo e que controla a libertação prolongada do (ou dos) PA,
- cujo diâmetro médio é inferior a 1000 micrometros, de preferência compreendido entre 800 e 50 micrometros e mais preferencialmente ainda compreendido entre 600 e 100 micrometros,
- em que a película de revestimento de cada micro-cápsula contém os compostos seguintes:

→ -I- pelo menos um polímero filmogénio (P1) insolúvel nos líquidos do tracto gastrointestinal

→ -II- pelo menos um polímero hidrossolúvel (P2)

→ -III- pelo menos um plastificante (PL)

→ -IV- e opcionalmente pelo menos um agente tensoactivo (TA) lubrificante;

caracterizados por:

➤ a sua película de revestimento representa pelo menos 3% em peso seco/peso seco, de preferência pelo menos 5% em peso seco/peso seco da sua massa total,

- o seu núcleo contém pelo menos um PA e pelo menos um agente solubilizante com a particularidade de, logo que é colocado em solução aquosa a uma concentração de 20% p/p a 37°C, de aumentar a solubilidade do PA em mais de 50%.
- o (ou os) agente(s) solubilizante(s) presente(s) no núcleo com o PA confere(m) ao núcleo em que está (estão) incorporado(s) propriedades tais que o comportamento do núcleo nu (não revestido) num dado ensaio de dissolução TD definido nos exemplos adiante é o seguinte: libertação de 80% do PA em menos de duas horas, de preferência em menos de uma hora.

É interessante notar que esta estrutura original de microcápsulas com um núcleo compreendendo um agente solubilizante e um revestimento à base de P1/P2/PL/(TA) está concebido de modo a melhorar significativamente a solubilidade do PA em solução aquosa. Para conseguir isso, as microcápsulas de acordo com a invenção são de facto preparadas de tal modo que facilitam a molhagem da superfície dos cristais do PA com água.

A solubilidade do princípio activo é por exemplo determinada por introdução do PA numa solução aquosa contendo o agente solubilizante. A solução é agitada a 37°C durante 6 horas e depois filtrada por um filtro com 0,2 µm de diâmetro do poro. O teor de PA solubilizado é avaliado por cromatografia HPLC ou qualquer outra técnica analítica apropriada.

De preferência, os componentes P1, P2 e PL da película de revestimento satisfazem as seguintes características:

- fracção mássica em peso seco de P1 em relação à massa total do revestimento, compreendida entre 40 e 90% e de preferência entre 50 e 80%;

- fracção mássica em peso seco $P2/P1+P2$ compreendida entre 15 e 60% e de preferência entre 15 e 55%;

- fracção mássica em peso seco $PL/P1+PL$ compreendida entre 1 e 30% e de preferência entre 5 e 25%.

De acordo com uma variante vantajosa, a película de revestimento compreende componente TA numa proporção de 2 e 20% e de preferência entre 4 e 15% da massa total do revestimento seco.

De preferência, a película de revestimento representa 3 a 40% em peso seco/peso seco da massa total das microcápsulas.

De acordo com formas de realização preferidas da invenção, o núcleo contendo o PA e o agente solubilizante pode ter uma das estruturas seguintes:

Estrutura A

O núcleo consiste numa microesfera aprovada para administração oral crónica, composta por exemplo e de forma não limitativa por derivados de celulose e/ou compostos hidrófilos como sacarose e/ou dextrose, etc. Este núcleo neutro pode estar revestido com uma camada compreendendo uma mistura do PA e pelo menos um agente solubilizante como aqui definido adiante.

Estrutura B

O núcleo é composto por um monocristal de PA revestido com uma camada contendo o agente solubilizante definido adiante.

Estrutura C

O núcleo é um granulado composto por mistura do ou dos PA, de um ou mais excipientes de granulação conhecidas pelo especialista na matéria e de um ou mais agentes solubilizantes definidos adiante.

Para além do facto de tornarem possível resolver o problema técnico que é a base da invenção, uma das muitas características vantajosas destes agentes solubilizantes é que pertencem à família dos excipientes farmacêuticos aprovados para administração oral crónica pela maioria das autoridades competentes na matéria através do mundo.

Além disso, estes solubilizantes são seleccionados de tal modo que não induzem a degradação do PA.

Estes agentes solubilizantes são de preferência seleccionados, de forma não exaustiva, das seguintes famílias:

(a) polímeros hidrófilos, de preferência:

- polivinilpirrolidona,
- álcool polivinílico,
- derivados hidrófilos da celulose de preferência hidroxipropilcelulose e/ou carboximetilcelulose,
- maltodextrinas,
- polietilenoglicol (PEG);

(b) tensoactivos, de preferência:

- copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno,
- óleo de rícino hidrogenado polioxietilenado,
- dodecil sulfato de sódio,
- ésteres de sacarose e de sorbitano,
- fosfolípidos,
- estearato de polietilenoglicol (PEG),
- pamoato dissódico,
- óleos polioxietilenados,
- polissorbatos;

(c) ou então de agentes sequestrantes, de preferência ciclodextrinas;

(d) e as suas misturas.

De acordo com uma característica preferida da invenção, a fracção mássica [agente solubilizante] $\times 100/[\text{agente solubilizante} + \text{PA}]$ é maior ou igual a 5% e de preferência compreendida entre 10 e 98%.

De preferência, P1 é seleccionado do grupo dos produtos seguintes:

- derivados não hidrossolúveis da celulose, de preferência etilcelulose e/ou acetato de celulose,
- derivados acrílicos,
- poli(acetatos de vinilo),
- e as suas misturas.

De preferência, P2 é seleccionado do grupo dos produtos seguintes:

- derivados hidrossolúveis da celulose,
- poliacrilamidas,
- poli-N-vinilamidas,
- poli-N-vinil-lactamas,
- álcoois polivinílicos (APV),
- polioxietilenos (POE);

- polivinilpirrolidonas (PVP) (sendo estas últimas as preferidas),
- e as suas misturas.

De preferência, o PL é seleccionado do grupo dos produtos seguintes:

- glicerol e seus ésteres, de preferência do subgrupo seguinte: glicéridos acetilados, monoestearato de glicerilo, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo
- ftalatos, de preferência do subgrupo seguinte: ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo,
- citratos, de preferência do subgrupo seguinte: acetilcitrato de tributilo, acetilcitrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo,
- sebacatos, de preferência do subgrupo seguinte: sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo,
- adipatos,
- azelatos,
- benzoatos,
- óleos vegetais,
- fumaratos de preferência fumarato de dietilo,
- malatos, de preferência malato de dietilo,
- oxalatos, de preferência oxalato de dietilo,
- succinatos, de preferência succinato de dibutilo,
- butiratos,
- ésteres do álcool cetílico,

- ácido salicílico,
- triacetina,
- malonatos, de preferência malonato de dietilo,
- cutina,
- óleo de rícino (sendo este particularmente preferido),
- e as suas misturas.

De preferência, o TA é seleccionado do grupo dos produtos seguintes:

- tensoactivos aniónicos, de preferência do subgrupos dos sais alcalinos ou alcalino-terrosos de ácidos gordos, sendo preferido o ácido esteárico e/ou o ácido oleico,
- e/ou tensoactivos não iónicos, de preferência do subgrupo seguinte:
 - o óleos polioxietilenados de preferência óleo de rícino hidrogenado polioxietilenado,
 - o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno,
 - o ésteres de sorbitano polioxietilenados,
 - o derivados de óleo de rícino polioxietilenados,
 - o estearatos, de preferência de cálcio, magnésio, alumínio ou zinco,
 - o estearilfumaratos, de preferência de sódio,
 - o beenato de glicerilo,
 - o e as suas misturas.

Esta preparação de acordo com a invenção permite realizar uma forma multimicrocapsular de libertação modificada de PA pouco solúveis, podendo o tempo de semi-libertação do PA ser ajustado entre 0,25 e 20 horas de forma reprodutível graças à utilização de uma película de revestimento que se pode classificar como película de revestimento de difusão, que é suficientemente espessa.

Por outro lado, para PA pouco solúveis cuja janela de absorção é limitada, essa pluralidade de microcápsulas (tipicamente 10 000 para uma dose de 500 mg e um diâmetro médio de 400 micrometros) apresenta as vantagens intrínsecas seguintes:

- A utilização de uma mistura de microcápsulas com perfis de libertação retardada e controlada diferentes, permite a produção de perfis de libertação que apresentam várias vagas de libertação ou asseguram, por regulação adequada das diferentes fracções, um nível constante de concentração plasmática do PA.
- A variabilidade do esvaziamento gástrico é menor, uma vez que o esvaziamento, que ocorre aqui em relação a um grande número de partículas, é estatisticamente mais reprodutível.
- Evita-se o contacto dos tecidos com uma dose elevada de PA ("dose dumping"). Cada microcápsula não contém de facto a não uma dose muito reduzido do PA. Evita-

se assim o risco de deterioração dos tecidos por sobreconcentração local de PA agressivo.

- O tempo de residência das microcápsulas nas partes altas do tracto pode ser prolongado, o que assegura um aumento da duração de passagem do PA perante as janelas de absorção e maximiza assim a biodisponibilidade do PA.

Os PA pouco solúveis utilizados para a preparação das microcápsulas de libertação modificada, de preferência controlada, de acordo com a invenção podem ser seleccionadas de pelo menos uma das principais variedades de substâncias activas seguintes:

anti-ulcerosos, antidiabéticos, anticoagulantes, antitrombóticos, hipolipémicos, antiarrítmicos, vasodilatadores, anti-anginosos, anti-hipertensores, vasoprotectores, promotores da fecundidade, indutores e inibidores do trabalho uterino, contraceptivos, antibióticos, antifúngicos, antivirais, anticancerígenos, anti-inflamatórios, analgésicos, anti-epilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psico-estimulantes, anti-enxaquecas, antidepressivos, antitússicos, anti-histamínicos ou anti-alérgicos.

De preferência, o ou os PA é (são) seleccionado(s) dos compostos seguintes: prazosina, aciclovir,

nifedipina, naproxeno, ibuprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, indometacina, diclofenac, sulpiride, terfenadina, carbamazepina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, espironolactona, ácido acetilsalicílico, quinidina, morfina, amoxicilina, paracetamol, metoclopramida, verapamil e as suas misturas.

No que se refere à preparação das microcápsulas de acordo com a invenção, remete-se para técnicas de microencapsulação acessíveis ao especialista na matéria, de que as principais estão sumariadas no artigo de C. DUVERNEY e J. P. BENOIT em *L'actualité chimique*, Dezembro de 1986. Mais precisamente, a técnica considerada é a microencapsulação por revestimento com película, conduzindo a sistemas "reservatório" individualizados, em oposição aos sistemas matriciais. Para mais pormenores, remete-se para a patente EP-B-0 953 359.

As partículas de PA com a granulometria desejada e necessária à realização das microcápsulas de acordo com a invenção podem ser cristais de PA puro e/ou que tenham sofrido um pré-tratamento por uma das técnicas convencionais na matéria, como por exemplo granulação, em presença de pelo menos um agente aglutinante convencional e/ou de um agente de modificação das características de solubilidade intrínseca do PA.

A presente invenção também é dirigida a um medicamento compreendendo as microcápsulas tal como aqui definidas acima.

Este medicamento pode estar em forma sólida: comprimido, cápsula de gelatina, pó, etc. ou em forma líquida, por exemplo suspensão aquosa.

De acordo com a invenção, também é proposta como solução para os problemas referidos no início da presente descrição, nomeadamente: libertação modificada, de preferência prolongada, de PA pouco solúveis, numa forma galénica que pode ser facilmente engolida, tudo isto numa perspectiva de cobertura terapêutica longa, eficaz e segura, a utilização de uma pluralidade de microcápsulas:

- constituída cada uma por um núcleo tendo pelo menos um princípio activo e por uma película de revestimento aplicada sobre o núcleo e que controla a libertação prolongada do (ou dos) PA,
- cujo diâmetro médio é inferior a 1000 micrometros, de preferência compreendido entre 800 e 50 micrometros e mais preferencialmente ainda compreendido entre 600 e 100 micrometros,
- em que a película de revestimento de cada microcápsula contém os componentes seguintes:
 - -I- pelo menos um polímero filmogénio (P1) insolúvel nos líquidos do tracto gastrointestinal

→ -II- pelo menos um polímero hidrossolúvel (P2)

→ -III- pelo menos um plastificante (PL)

→ -IV- e opcionalmente pelo menos um agente tensoactivo (TA) lubrificante;

caracterizados por:

➤ a película de revestimento das microcápsulas representa pelo menos 3% em peso seco/peso seco, de preferência pelo menos 5% em peso seco/peso seco da sua massa total,

➤ o seu núcleo contém pelo menos um PA e pelo menos um agente solubilizante com a particularidade de, logo que é colocado em solução aquosa a uma concentração de 20% p/p a 37°C, de aumentar a solubilidade do PA em mais de 50%

➤ o (ou os) agente(s) solubilizante(s) presente(s) no núcleo com o PA confere(m) ao núcleo em que está (estão) incorporado(s) propriedades tais que o comportamento do núcleo nu (não revestido) num dado ensaio de dissolução TD definido nos exemplos adiante é o seguinte: libertação de 80% do PA em menos de duas horas, de preferência em menos de uma hora

para o fabrico de um medicamento à base de pelo menos um

PA pouco solúvel e que pode ser administrado por via oral, fácil de engolir e que se liberta *in vivo* de modo controlado, prolongado e opcionalmente retardado.

De acordo com ainda outro dos seus objectos, a presente invenção relaciona-se com um método de tratamento terapêutico, em que se recorre a um medicamento tal como definido acima como um produto per se ou como um produto obtido pelo processo descrito acima.

A invenção será melhor compreendida em termos da sua composição e propriedades e da sua obtenção por leitura dos exemplos adiante, apresentados unicamente a título ilustrativo e que possibilitam realçar as variantes de realização e as vantagens da invenção.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS:

- **A figura 1** representa a curva da percentagem de PA dissolvido (%D) em função do tempo (t) em horas (H), das microcápsulas do exemplo 1, no ensaio de dissolução TD.
- **A figura 2** representa a curva da percentagem de PA dissolvido (%D) em função do tempo (t) em horas (H), das microcápsulas do exemplo 2, no ensaio de dissolução TD.

- **A figura 3** representa a curva da percentagem de PA dissolvido (%D) em função do tempo (t) em horas (H), das microcápsulas do exemplo 3, no ensaio de dissolução TD.

Exemplo 1

1.1 - Preparação de microcápsulas de espironolactona:

Passo 1: Granulado

180 g de espironolactona, 100 g de óleo de rícino hidrogenado polioxietilenado (40 unidades de óxido de etileno), comercializado com a marca Cremophor[®] RH 40 e 120 g de povidona (Plasdone[®] K29/32) são previamente solubilizados numa mistura de água/acetona/isopropanol (5/57/38 m/m). Esta solução é em seguida pulverizada sobre 800 g de esferas de celulose Celphere[®] CP-305 (ASAHI KASEI; diâmetro compreendido entre 300 e 500 µm) num aparelho com leito de ar fluidizado Glatt[®] GPC-G1.

Passo 2: Revestimento

50 g de grânulos obtidos anteriormente são revestidos com 1,60 g de etilcelulose (Ethocel[®] 7 Premium), 0,16 g de sebacato de dibutilo, 0,64 g de óleo de rícino hidrogenado polioxietilenado (40 unidades de óxido de

etileno), comercializado com a marca Cremophor® RH 40 e 0,80 g de povidona (Plasdone® K29/32) dissolvidos numa mistura de acetona/isopropanol (60/40 m/m), num aparelho com leito de ar fluidizado miniGlatt.

1.2 - Composição das microcápsulas:

Tabela 1

Componentes	% em massa	Formulação de produção (em g)
Grânulos de espironolactona	94,00	50
- Esferas de celulose	(62,7)	
- Plasdone® K29/32	(9,4)	
- Cremophor® RH 40	(7,8)	
- Espironolactona	(14,1)	
Revestimento	6,00	3,2
- Ethocel® 7 Premium	(3,0)	
- Plasdone® K29/32	(1,5)	
- Cremophor® RH 40	(1,2)	
- Sebacato de dibutilo	(0,3)	

1.3 - Aumento da solubilidade

Numa solução aquosa a pH 6,8 e compreendendo 20% em peso de Cremophor® RH 40, a solubilidade a 25°C da espironolactona, que sem agente solubilizante é da ordem de 38 mg/L, é multiplicada por um factor 5.

1.4 - Ensaio de Dissolução (TD):

A cinética de libertação da espironolactona é determinada por um ensaio de dissolução (aparelho de tipo II de acordo com a *Farmacopeia Europeia* 3ª edição, meio tampão fosfato pH 6,8, volume 1000 mL, temperatura 37°C, agitação com pás 100 rotações/min, detecção UV 240 nm).

O ensaio TD é primeiramente realizado com grânulos não revestidos e depois com microcápsulas compreendendo estes grânulos.

Resultado do ensaio TD:

- Grânulos não revestidos: a libertação está completa (superior a 97% de dissolução) a t=1 hora.
- Microcápsulas: O resultado está apresentado na FIG.1 anexa.

A composição de microcápsulas descrita acima permite obter um perfil de libertação modificada durante 8 h, para espironolactona muito pouco solúvel (0,02 g/L). A membrana representa 6% do peso da microcápsula, o que assegura um perfil de libertação reproduzível num processo industrial.

Exemplo 2**2.1 - Preparação de microcápsulas de espironolactona:***Passo 1: Granulado*

180 g de espironolactona, 100 g de óleo de rícino hidrogenado polioxietilenado (40 unidades de óxido de etileno), comercializado com a marca Cremophor® RH 40 e 120 g de povidona (Plasdone® K29/32) são previamente solubilizados numa mistura de água/acetona/isopropanol (5/57/38 m/m). Esta solução é em seguida pulverizada sobre 800 g de esferas de celulose (de diâmetro compreendido entre 300 e 500 µm) num aparelho com leito de ar fluidizado Glatt® GPC-G1.

Passo 2: Revestimento

50 g de grânulos obtidos anteriormente são revestidos com 1,44 g de etilcelulose (Ethocel® 7 Premium), 0,16 g de óleo de rícino, 0,64 g de copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (Lutrol® F-68) e 0,96 g de povidona (Plasdone® K29/32) dissolvidos numa mistura de acetona/isopropanol (60/40 m/m), num aparelho com leito de ar fluidizado miniGlatt®.

2.2 - Composição das microcápsulas:Tabela 2

Componentes	% em massa	Formulação de produção (em g)
Grânulos de espironolactona	94,00	
- Esferas de celulose	(62,7)	50
- Plasdone® K29/32	(9,4)	
- Cremophor® RH 40	(7,8)	
- Espironolactona	(14,1)	
Revestimento	6,00	
- Ethocel® 7 Premium	(2,7)	3,2
- Plasdone® K29/32	(1,8)	
- Lutrol F-68	(1,2)	
- Óleo de rícino	(0,3)	

2.3 - Ensaio TD:

A cinética de libertação da espironolactona é determinada por um ensaio de dissolução (aparelho de tipo II de acordo com a *Farmacopeia Europeia* 3ª edição, meio tampão fosfato pH 6,8, volume 1000 mL, temperatura 37°C, agitação com pás 100 rotações/min, detecção UV 240 nm).

Resultado do ensaio TD:

O resultado está apresentado na FIG. 2 anexa.

A composição de microcápsulas descrita acima permite obter um perfil de libertação modificada ao longo de 8 h, para espironolactona muito pouco solúvel (0,02 g/L). A membrana representa 6% do peso da microcápsula, o que assegura um perfil de libertação reprodutível num processo industrial.

Exemplo 3

3.1 - Preparação de microcápsulas de espironolactona:

Passo 1: Granulado

35 g de espironolactona, 2,5 g de óleo de rícino hidrogenado polioxietilenado (40 unidades de óxido de etileno), comercializado com a marca Cremophor® RH 40, 12,5 g de povidona (Plasdone® K29/32) e 200 g de lactose são previamente misturados a seco num granulador de laboratório (Mi-PRO/Pro-C-ept) durante 5 minutos. Esta mistura pulverulenta é em seguida granulada com água (20 g). Os grânulos são secos a 40°C em estufa ventilada e depois calibrados com um crivo de 500 µm. Selecciona-se por peneiração a fracção de 200-500 µm.

Passo 2: Revestimento

50 g de grânulos obtidos anteriormente são

revestidos com 1,88 g de etilcelulose (Ethocel® 7 Premium), 0,23 g de óleo de rícino hidrogenado polietoxilado (40 unidades de óxido de etileno) comercializado com a marca Cremophor® RH 40 e 0,90 g de povidona (Plasdone® K29/32) dissolvidos numa mistura de acetona/isopropanol (60/40 m/m), num aparelho com leito de ar fluidizado miniGlatt.

3.2 - Composição das microcápsulas:

Tabela 3

Componentes	% em massa	Formulação de produção (em g)
Grânulos de espironolactona	93,00	
- Lactose	(74,40)	50
- Plasdone® K29/32	(4,65)	
- Cremophor® RH 40	(0,93)	
- Espironolactona	(13,02)	
Revestimento	7,00	
- Ethocel® 7 Premium	(3,50)	3,76
- Plasdone® K29/32	(1,68)	
- Cremophor® RH 40	(1,40)	
- Óleo de rícino	(0,42)	

3.3 - Ensaio:

A cinética de libertação da espironolactona é determinada por um ensaio de dissolução (aparelho de tipo

II de acordo com a *Farmacopeia Europeia* 3ª edição, meio tampão fosfato pH 6,8, volume 1000 mL, temperatura 37°C, agitação com pás 100 rotações/min, detecção UV 240 nm).

Resultado do ensaio TD:

O resultado está apresentado na FIG. 3 anexa.

A composição de microcápsulas descrita acima permite obter um perfil de libertação modificada ao longo de 12 h, de espironolactona muito pouco solúvel (0,02 g/L). A membrana representa 7% do peso da microcápsula, o que assegura um perfil de libertação reproduzível num processo industrial.

Exemplo 4

A capacidade do agente solubilizante formado pelo Cremophor® RH 40 para solubilizar um princípio activo formado pela espironolactona, é testada de acordo com o seguinte método de determinação da solubilidade:

O PA é introduzido numa solução aquosa contendo o agente solubilizante. A solução é agitada a 37°C durante 6 horas e depois filtrada por um filtro de 0,2 µm de diâmetro de poro. O teor de PA solubilizado é avaliado por HPLC. Os resultados estão apresentados na tabela 4 a seguir.

Tabela 4

Cremophor® RH 40% p/p a 37°C	(Espironolactona) dissolvida em solução mg/mL
0	<0,1
1	0,1
2	0,2
5	0,4
10	0,8
20	1,4

Lisboa, 3 de Março de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Microcápsulas que permitem a libertação modificada de pelo menos um princípio activo (PA) pouco solúvel cuja solubilidade em água é inferior a 10 g/L a 25°C, destinadas a ser administradas por via oral e do tipo das:

- constituídas cada uma por um núcleo tendo pelo menos um princípio activo e por uma película de revestimento aplicada sobre o núcleo e que controla a libertação prolongada do (ou dos) PA,
- cujo diâmetro médio é inferior a 1000 micrometros, de preferência compreendido entre 800 e 50 micrometros e mais preferencialmente ainda compreendido entre 600 e 100 micrometros,
- em que a película de revestimento de cada microcápsula contém os compostos seguintes:
 - -I- pelo menos um polímero filmogénio (P1) insolúvel nos líquidos do tracto gastrointestinal
 - -II- pelo menos um polímero hidrossolúvel (P2)

→ -III- pelo menos um plastificante (PL)

→ -IV- e opcionalmente pelo menos um agente tensoactivo (TA) lubrificante;

caracterizadas por:

➤ a sua película de revestimento representar pelo menos 3% em peso seco/peso seco, de preferência pelo menos 5% em peso seco/peso seco da sua massa total,

➤ o seu núcleo conter pelo menos um PA e pelo menos um agente solubilizante com a particularidade de, logo que é colocado em solução aquosa a uma concentração de 20% p/p a 37°C, de aumentar a solubilidade do PA em mais de 50%,

➤ o (ou os) agente(s) solubilizante(s) presente(s) no núcleo com o PA confere(m) ao núcleo em que está (estão) incorporado(s) propriedades tais que o comportamento do núcleo nu (não revestido) num dado ensaio de dissolução TD definido nos exemplos adiante é o seguinte: libertação de 80% do PA em menos de duas horas, de preferência em menos de uma hora.

2. Microcápsulas de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas por os componentes P1, P2 e PL da película de revestimento satisfazerem as características seguintes:

- fracção mássica em peso seco de P1 em relação à massa total do revestimento, compreendida entre 40 e 90% e de preferência entre 50 e 80%;
- fracção mássica em peso seco $P2/P1+P2$ compreendida entre 15 e 60% e de preferência entre 15 e 55%;
- fracção mássica em peso seco $PL/P1+PL$ compreendida entre 1 e 30% e de preferência entre 5 e 25%.

3. Microcápsulas de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizadas por a película de revestimento compreender componente TA numa proporção de 2 e 20% e de preferência entre 4 e 15% da massa total do revestimento seco.

4. Microcápsulas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizadas por o agente solubilizante ser seleccionado das famílias seguintes:

(a) polímeros hidrófilos, de preferência:

- polivinilpirrolidona,
- álcool polivinílico,
- derivados hidrófilos da celulose de preferência hidroxipropilcelulose e/ou carboximetilcelulose,

- maltodextrinas,
- polietilenoglicol (PEG);

(b) tensoactivos, de preferência:

- copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno,
- óleo de rícino hidrogenado polioxietilenado,
- dodecil sulfato de sódio,
- ésteres de sacarose e de sorbitano,
- fosfolípidos,
- estearato de polietilenoglicol (PEG),
- pamoato dissódico,
- óleos polioxietilenados,
- polissorbatos;

(c) ou então de agentes sequestrantes, de preferência ciclodextrinas;

(d) e as suas misturas.

5. Microcápsulas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizadas por a fracção mássica $\frac{[\text{agente solubilizante}] \times 100}{[\text{agente solubilizante} + \text{PA}]}$ ser maior ou igual a 5% e de preferência compreendida entre 10 e 98%.

6. Microcápsulas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizadas por P1 ser seleccionado do grupo dos produtos seguintes:

- derivados não hidrossolúveis da celulose, de preferência etilcelulose e/ou acetato de celulose,
- derivados acrílicos,
- poli(acetatos de vinilo),
- e as suas misturas.

7. Microcápsulas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizadas por P2 ser selecionado do grupo dos produtos seguintes:

- derivados hidrossolúveis da celulose,
- poliacrilamidas,
- poli-N-vinilamidas,
- poli-N-vinil-lactamas,
- álcoois polivinílicos (APV),
- polioxietilenos (POE),
- polivinilpirrolidonas (PVP) (sendo estas últimas as preferidas),
- e as suas misturas.

8. Microcápsulas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizadas por PL ser selecionado do grupo dos produtos seguintes:

- glicerol e seus ésteres, de preferência do subgrupo seguinte: glicéridos acetilados, monoestearato de glicerilo, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo

- ftalatos, de preferência do subgrupo seguinte:
ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo,
- citratos, de preferência do subgrupo seguinte:
acetilcitrato de tributilo, acetilcitrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo,
- sebacatos, de preferência do subgrupo seguinte:
sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo,
- adipatos,
- azelatos,
- benzoatos,
- óleos vegetais,
- fumaratos de preferência fumarato de dietilo,
- malatos, de preferência malato de dietilo,
- oxalatos, de preferência oxalato de dietilo,
- succinatos, de preferência succinato de dibutilo,
- butiratos,
- ésteres do álcool cetílico,
- ácido salicílico,
- triacetina,
- malonatos, de preferência malonato de dietilo,
- cutina,
- óleo de rícino (sendo este particularmente preferido),
- e as suas misturas.

9. Microcápsulas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizadas por TA ser selecionado do grupo dos produtos seguintes:

- tensoactivos aniónicos, de preferência do subgrupo dos sais alcalinos ou alcalino-terrosos de ácidos gordos, sendo preferido o ácido esteárico e/ou o ácido oleico,
- e/ou tensoactivos não iónicos, de preferência do subgrupo seguinte:
 - o óleos polioxietilenados de preferência óleo de rícino hidrogenado polioxietilenado,
 - o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno,
 - o ésteres de sorbitano polioxietilenados,
 - o derivados de óleo de rícino polioxietilenados,
 - o estearatos, de preferência de cálcio, magnésio, alumínio ou zinco,
 - o estearilfumaratos, de preferência de sódio,
 - o beenato de glicerilo,
 - o e as suas misturas.

10. Microcápsulas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizadas por os PA pouco solúveis serem seleccionados de pelo menos uma das principais variedades de substâncias activas seguintes:

anti-ulcerosos, antidiabéticos, anticoagulantes, antitrombóticos, hipolipémicos, antiarrítmicos, vasodilatadores, anti-anginosos, anti-hipertensores,

vasoprotectores, promotores da fecundidade, indutores e inibidores do trabalho uterino, contraceptivos, antibióticos, antifúngicos, antivirais, anticancerígenos, anti-inflamatórios, analgésicos, anti-epilépticos, antiparkinsonianos, neurolépticos, hipnóticos, ansiolíticos, psico-estimulantes, anti-enxaquecas, antidepressivos, antitússicos, anti-histamínicos ou anti-alérgicos.

11. Microcápsulas de acordo com a reivindicação 10, caracterizadas por o (ou os) PA pouco solúvel (solúveis) ser(em) seleccionados de pelo menos uma das principais variedades de substâncias activas seguintes: prazosina, aciclovir, nifedipina, naproxeno, ibuprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, indometacina, diclofenac, sulpiride, terfenadina, carbamazepina, fluoxetina, alprazolam, famotidina, ganciclovir, espironolactona, ácido acetil-salicílico, quinidina, morfina, amoxicilina, paracetamol, metoclopramida, verapamil e as suas misturas.

12. Medicamento compreendendo as microcápsulas de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11.

13. Medicamento de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por estar em forma sólida, de preferência comprimido, cápsula de gelatina ou pó, ou em forma líquida, de preferência suspensão aquosa.

14. Utilização de microcápsulas:

- constituídas cada uma por um núcleo tendo pelo menos um princípio activo e por uma película de revestimento aplicada sobre o núcleo e que controla a libertação prolongada do (ou dos) PA,
- cujo diâmetro médio é inferior a 1000 micrometros, de preferência compreendido entre 800 e 50 micrometros e mais preferencialmente ainda compreendido entre 600 e 100 micrometros,
- em que a película de revestimento de cada microcápsula contém os compostos seguintes:
 - -I- pelo menos um polímero filmogénio (P1) insolúvel nos líquidos do tracto gastrointestinal
 - -II- pelo menos um polímero hidrossolúvel (P2)
 - -III- pelo menos um plastificante (PL)
 - -IV- e opcionalmente pelo menos um agente tensoactivo (TA) lubrificante;

caracterizadas por:

➤ a sua película de revestimento representar pelo menos 3% em peso seco/peso seco, de preferência pelo menos 5% em peso seco/peso seco da sua massa total,

➤ o seu núcleo conter pelo menos um PA e pelo menos um agente solubilizante com a particularidade de, logo que é colocado em solução aquosa a uma concentração de 20% p/p a 37°C, de aumentar a solubilidade do PA em mais de 50%,

➤ o (ou os) agente(s) solubilizante(s) presente(s) no núcleo com o PA confere(m) ao núcleo em que está (estão) incorporado(s) propriedades tais que o comportamento do núcleo nu (não revestido) num dado ensaio de dissolução TD definido nos exemplos adiante é o seguinte: libertação de 80% do PA em menos de duas horas, de preferência em menos de uma hora,

para o fabrico de um medicamento à base de pelo menos um PA pouco solúvel cuja solubilidade em água é inferior a 10 g/L a 25°C, e que pode ser administrado por via oral, fácil de engolir e que se liberta *in vivo* de forma controlada, prolongada e opcionalmente retardada.

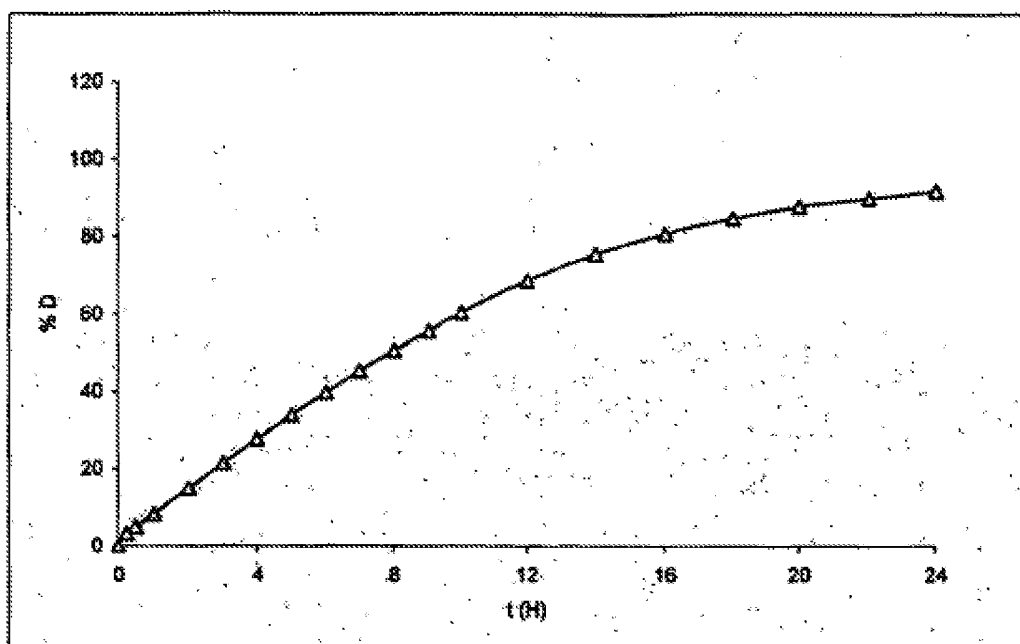


FIG. 1

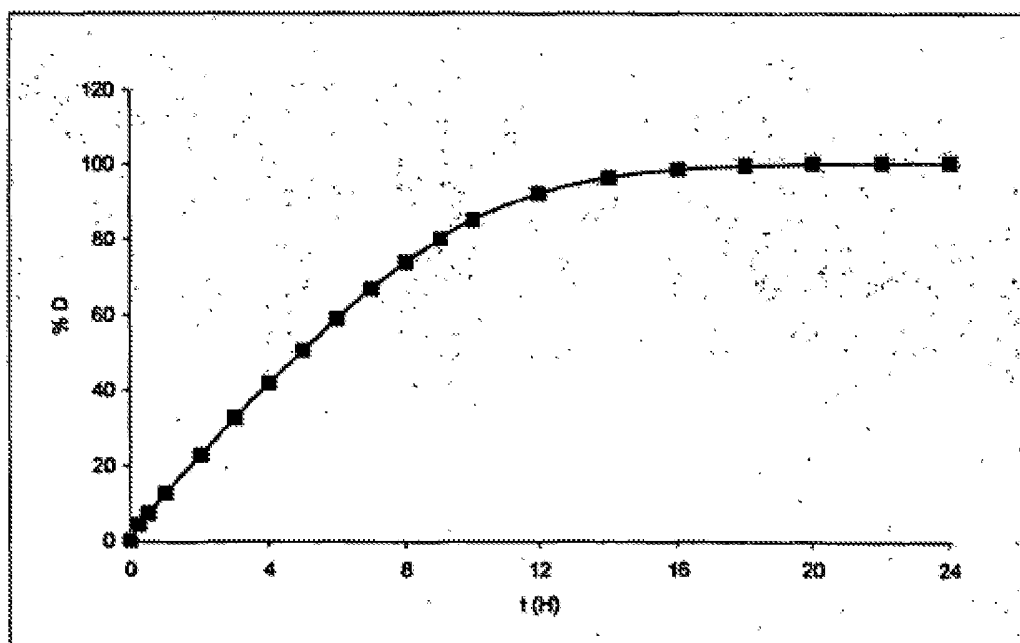


FIG. 2

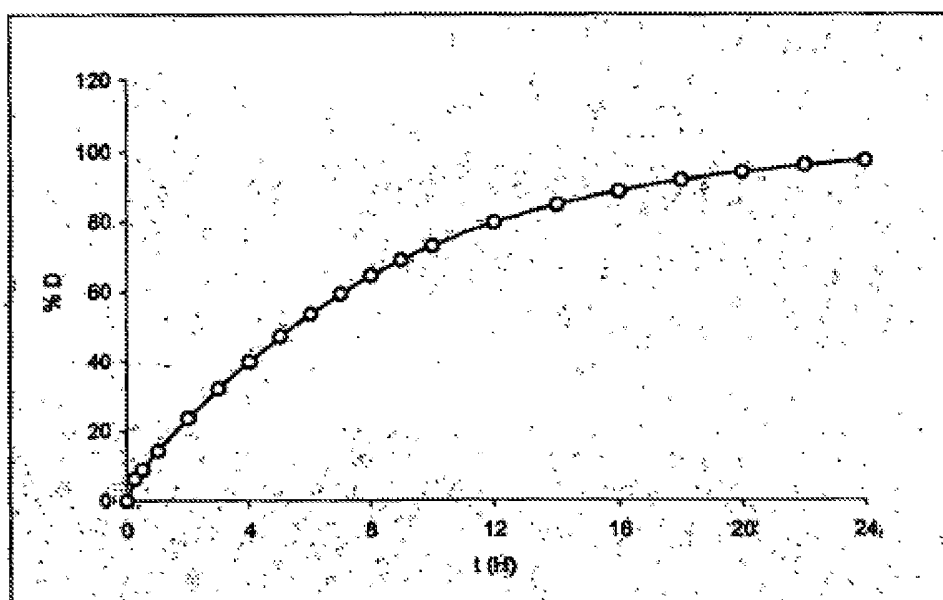


FIG. 3

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 9611875 A
- WO 9349846 A
- WO 0318374 A
- GB 2202143 A
- JP 8073345 B
- EP 0249587 B
- EP 0953359 B

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- C. DUVERNEY ; J.P. BENOIT. *L'actualité chimique*,
Décembre 1988