

(11) Número de Publicação: **PT 1453487 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 9/28** (2007.10) **A61K 9/48** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2001.11.23</b>	(73) Titular(es): <b>THE PROCTER &amp; GAMBLE COMPANY</b> <b>ONE PROCTER &amp; GAMBLE PLAZA CINCINNATI,</b> <b>OHIO, 45202</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s):	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2004.09.08</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2008.03.26</b> <b>093/2008</b>	(72) Inventor(es): <b>GREGORY PAUL DITTMAR</b> <b>US</b> <b>JOSEPH MICHAEL AMANTE</b> <b>US</b> <b>TONY RYAN CRONK</b> <b>US</b> <b>DANIEL GARY NEWBY</b> <b>US</b>
	(74) Mandatário: <b>MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA</b> <b>RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA COM REVESTIMENTOS MÚLTIPLOS**

(57) Resumo:

## **RESUMO**

### **"FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA COM REVESTIMENTOS MÚLTIPLOS"**

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica numa forma de dosagem unitária sólida para administração oral num humano ou num animal de pequeno porte: a. uma quantidade segura e eficaz de um agente terapeuticamente activo; b. uma camada de revestimento interna seleccionada a partir do grupo constituído por poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 e suas misturas; e c. uma camada de revestimento externa que inclui um polímero entérico ou material de revestimento em película; em que a camada de revestimento interna não é a mesma que a camada de revestimento externa; em que se a camada de revestimento interna é poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, então a camada de revestimento externa não é poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 ou não é uma mistura de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 e poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2; e em que a camada de revestimento interna e a camada de revestimento externa não contêm agentes terapeuticamente activos. A presente invenção refere-se ainda a um método de manutenção do local desejado de distribuição de um agente terapeuticamente activo no tracto gastrointestinal através da administração das composições mencionadas em cima a um humano ou animal de baixo porte.

### **DESCRIÇÃO**

#### **"FORMA DE DOSAGEM FARMACÊUTICA COM REVESTIMENTOS MÚLTIPLOS"**

### **ÁREA TÉCNICA**

A presente invenção está relacionada com novas formas de dosagem unitária que incluem agentes terapêuticos com resistência melhorada a rupturas do revestimento durante o processamento, o fabrico ou o acondicionamento.

### **FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**

Algumas referências anteriores da técnica ensinam as vantagens da administração de agentes terapêuticos na parte inferior do tracto gastrointestinal, especialmente no intestino grosso ou no cólon. Estas referências ilustram a dificuldade de formulação de formas de dosagem que consigam obter este benefício resultante da administração. Por exemplo, as patentes US 5,541,170 e 5,541,171, Rhodes *et al.*, ambas emitidas a 30 de Julho de 1996 referem a administração de agentes farmacologicamente activos, especialmente o ácido 5-aminossalicílico, no intestino grosso para o tratamento de distúrbios rectais ou do cólon. A patente US 5,686,105, Kelm *et al.*, publicada a 11 de Novembro de 1997, fornece informações sobre a administração de agentes terapêuticos no cólon, em que a forma de dosagem inclui um sistema de revestimento com, pelo menos, uma camada de revestimento interna e uma camada de revestimento externa. A camada de revestimento interna é um polímero entérico que se começa a dissolver num meio aquoso com um pH a rondar os 5 e os 6,3 e a camada de revestimento externa é um polímero entérico que se começa a dissolver num meio aquoso com um pH a rondar os 6,8 e os 7,2. A patente US 5,171,580, Iamartino *et al.*, publicada a 15 de Dezembro de 1992, fornece informações sobre as preparações

farmacêuticas que contêm um ingrediente activo a ser libertado na parte inferior do tracto gastrointestinal, no intestino grosso e, em especial, no cólon, sendo constituído por um núcleo com o activo e sendo esse núcleo revestido com três camadas protectoras a diferentes solubilidades. Esta referência concentra-se em fornecer uma libertação mais específica e fiável de um agente terapêutico activo na parte inferior do tracto gastrointestinal, especialmente no cólon, alcançada com as três camadas de protecção, havendo os benefícios de ter um efeito selectivo no cólon. Outras referências anteriores da técnica também se concentram nos benefícios da administração de agentes terapêuticos no cólon. Estas referências incluem as patentes US 5,686,106, Kelm *et al.*, publicada a 11 de Novembro de 1997; 5,914,132, Kelm *et al.*, publicada a 22 Junho de 1999; 4,910,021, Davis *et al.*, publicada a 20 de Março de 1990; 4,432,966, Zeitoun *et al.*, publicada a 21 de Fevereiro de 1984; 5,654,004, Okayama *et al.*, publicada a 5 de Agosto de 1997; 5,900,252, Calcanchi *et al.*, publicada a 4 de Maio de 1999; 5,482,718, Shah *et al.*, publicada a 9 de Janeiro de 1996; 5,316,772, Jurgens *et al.*, publicada a 31 de Maio de 1994; a EP 225,189, Davies, *et al.*, publicada a 10 de Junho de 1987; e Khan *et al.*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(5), 549-554 (2000).

Contudo, nenhuma das referências anteriores da técnica acima referidas, aborda o problema ou a possibilidade de rupturas do revestimento que podem ocorrer durante o processamento, fabrico ou acondicionamento da forma de dosagem unitária oral. As rupturas do revestimento podem causar uma administração ou libertação insegura ou inconsistente do agente terapêutico na região do tracto gastrointestinal pretendida. Estas rupturas podem estar associadas à quebra ou libertação prematura das formas de dosagem unitária. De

facto, as rupturas do revestimento podem ser especialmente problemáticas em formas de dosagem unitária maiores do que o normal ou em formas de dosagem unitária mais fortes, resultantes da utilização de dosagens/níveis maiores do activo terapêutico.

Assim, a presente invenção, está relacionada com formas de dosagem unitária sólidas para administração oral em humanos ou em animais de pequeno porte, minimizando o impacto ou os efeitos negativos das rupturas de revestimento, especialmente em formas de dosagem unitária maiores e mais fortes. Ao reduzirem estes efeitos negativos, estas composições mantêm o local de administração pretendido dos agentes terapêuticos no tracto gastrointestinal.

#### **RESUMO DA INVENÇÃO**

A presente invenção está relacionada com uma composição farmacêutica numa forma de dosagem unitária sólida para administração oral num humano ou num animal de pequeno porte:

- a. uma quantidade segura e eficaz de um agente terapeuticamente activo;
- b. uma camada de revestimento interna seleccionada a partir do grupo constituído por poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo)1:2, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 e misturas destes; e
- c. uma camada de revestimento externa que inclui um polímero entérico aplicado na camada de revestimento interna;

em que a camada de revestimento interna não é a mesma que a camada de revestimento externa; em que se a camada de

revestimento interna é poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, então a camada de revestimento externa não é poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 ou não é uma mistura de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo)1:1 e poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2; e em que a camada de revestimento interna e a camada de revestimento externa não contêm agentes terapeuticamente activos.

Numa outra forma de realização, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica numa dosagem de unidade sólida para administração oral a um humano ou animal de pequeno porte, compreendendo:

- a. uma quantidade segura e eficaz de um agente terapeuticamente activo;
- b. uma camada de revestimento compreendendo poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo)1:2,; e
- c. uma camada de revestimento externa que inclui um polímero entérico ou material de revestimento em película;

em que a camada de revestimento interna não é a mesma que a camada de revestimento externa. A presente invenção refere-se ainda a um método de manutenção do local desejado de distribuição de um agente terapêutico no tracto gastrointestinal através da redução do impacto das fracturas do revestimento, através da administração das composições mencionadas em cima a um humano ou animal de pequeno porte.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

A expressão "quantidade segura e eficaz", para uso na presente invenção, significa uma quantidade do agente terapeuticamente activo ou de outro componente das composições actuais, elevada o suficiente para fornecer uma

significativa mudança positiva da condição que está a ser tratada, mas baixa o suficiente para evitar efeitos adversos graves (numa proporção risco/benefício razoável), dentro do âmbito do parecer médico. Uma quantidade segura e eficaz do agente terapeuticamente activo ou de outro componente das composições actuais, irá variar conforme a condição particular que está a ser tratada, a idade e condição física do paciente que está a ser tratado, a gravidade da condição, a duração do tratamento, a natureza da terapia concomitante, o agente seleccionado e factores semelhantes.

#### **Agente terapeuticamente activo**

Os métodos e as composições da presente invenção incluem uma quantidade segura e eficaz do agente terapeuticamente activo. Numa forma de realização, os agentes terapêuticos adequados para a incorporação em formas de dosagem da presente invenção são aqueles cujo tratamento do cólon é terapeuticamente vantajoso. Estes incluem agentes terapêuticos úteis para o tratamento de doenças do cólon, tais como obstipação, diarreia, síndrome do cólon irritável (SCI), doença de Crohn, colite, colite ulcerosa, carcinomas, proctite idiopática, infecções nas quais a absorção sistémica do agente terapêutico não é necessária nem pretendida e outras doenças ou distúrbios do cólon ou do recto. Estes incluem activos para obstipação e laxantes, tais como picosulfato e senasidas, antidiarreicos como a loperamida, fármacos anti-inflamatórios não esteróides como salicatos, indometacina, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ácido piroxicam 5- aminossalicílico (ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou seus ésteres) balsalazide bem como os agentes divulgados no documento US 4,412,992, Chan , publicada em 1 Novembro de 1993, bem como NSAIDS divulgado no documento US 4,552,899, Sunshine e tal, publicado em 12 de Novembro de 1985, esteroides como

hidrocortisona, predisona, prednisolona, fosfato de prednisolona, metasulfobenzoato sódico de prednisolona, fosfato de sódio de prednisolona, dipropionato de beclometasona e valerianato de beclometasona, glucocorticóides tais como dexametazona, agentes antimicrobianos ou anti-parasitários, (especialmente os eficazes contra micróbios anaeróbicos tais como o metotrexato), compostos do 5-aminossalicílico, os compostos do 4-aminossalicílico, da sulfasalazina, benzalazina, eritrocina, clorogina, iodo-clorohidroquinona, disodohidroquinona, neomicina e tetracinas, imunossupressantes tais como ciclosporina A, quimioterapêuticos para tratamento de carcinomas, estimulantes gastrointestinais e agentes procinéticos tais como cisaprida, óleo de hortelã-pimenta e outros óleos essenciais carminativos, activos para a remoção de ácidos biliares excessivos tais como colestiramina. As referências em cima são incorporadas na presente invenção por referência à sua totalidade.

Alguns agentes terapêuticos, em particular os péptidos e proteínas, são sujeitos a degradação no lúmen do estômago e intestino delgado. O cólon pode ser um local preferido de absorção para tal tipo de compostos uma vez que a actividade enzimática lumenal é menos no cólon (M. Mackay e E. Tomlinson, em *Colonic drug Absorption and Metabolism*, P.R. Bieck, ed. Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, Basel, Honk Kong, 137-158 (1993)). Os péptidos e proteínas que poderão exibir um benefício de biodisponibilidade sistémica melhorada, quando libertos no cólon incluem a calcitonina, insulina, e hormona de crescimento humano. Em alguns casos, o péptido ou proteína pode ser formulado com um sistema que realça a absorção da macromolécula (M. Mackay e E. Thompson, em *Colonic Drug Absorption and Metabolism*, P.R.



Bieck, ed. Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, Basel, Honk Kong, 137-158 (1993)).

Os agentes terapeuticamente activos estão presentes nas formas de dosagem sólidas em quantidades de dosagem unitária adequadas. Estas quantidades serão conhecidas pelos especialistas do ramo. Numa forma de realização, o agente activo é o ácido 5-aminossalicílico ou sais farmacologicamente aceitáveis ou ésteres destes num intervalo de dosagem de 400 mg a 1,5 gramas por comprimido, noutra modalidade é de 700 mg a 900 mg por comprimido.

O agente terapeuticamente activo pode ser incorporado num dos muitos substratos descritos neste documento, de uma forma consistente com as propriedades físicas e químicas do medicamento e a respectiva farmacodinâmica, utilizando técnicas conhecidas pelos especialistas do ramo.

#### **As camadas de revestimento externa e interna**

As camadas de revestimento da presente invenção não contêm qualquer agente terapeuticamente activo da presente invenção. Para além disso, as "camadas de revestimento" descritas neste documento referem-se ao envolvimento ou revestimento completo de todas as formas de dosagem unitária sólidas (não inclui esferas de microcristais revestidas, comprimidos revestidos, pastilhas revestidas, micropartículas ou partículas revestidas ou grânulos revestidos do agente terapeuticamente activo).

#### **Camada de revestimento interna**

A camada de revestimento interna é seleccionada a partir do grupo constituído pelo poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico, metacrilato de

metilo) 1:1 e pelas misturas de ambos. Geralmente, a camada de revestimento interna é seleccionada com base no local de administração preferido e é aplicada no núcleo da forma de dosagem unitária para obter uma espessura mínima de revestimento de 20 µm a 120 µm. A espessura do revestimento depende do tamanho real da forma de dosagem unitária, mas numa modalidade a espessura mínima de revestimento da camada de revestimento interna é de 20 µm a 50 µm.

Numa modalidade, a camada de revestimento interna inclui o poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit® S) ou outro material de polímero entérico que possui as mesmas características de libertação no pH do meio aquoso, como o Eudragit® S. O Eudragit® S, um copolímero aniónico derivado do ácido metacrílico e do metacrilato de metilo, com uma proporção de grupos carboxílicos livres em relação aos grupos éster de aproximadamente 1:2 e um peso molecular médio de cerca de 135 000, da Rohm Tech. Numa modalidade, a camada de revestimento interna são todos os outros polímeros com as mesmas características de libertação no PH do meio aquoso, como o Eudragit® S.

#### **Camada de revestimento externa**

A camada de revestimento externa inclui um polímero entérico aplicado na camada de revestimento interna, em que a camada de revestimento interna não é a mesma que a camada de revestimento externa. Geralmente, se camada de revestimento interna é de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 (Eudragit® L), então a camada de revestimento externa não é de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit® S) ou não é uma mistura de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 e de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2. O material de revestimento externo pode ser qualquer material de revestimento que

proteja a camada de revestimento interna contra rupturas durante o manuseio e que se dissolva ou seja removido no tracto gastrointestinal antes da camada de revestimento interna. A camada de revestimento externa é um revestimento único ou vários revestimentos de um material de polímero entérico. Noutra forma de realização, a forma de dosagem unitária possui uma única camada de revestimento externa. Noutra modalidade, a camada de revestimento externa é um copolímero aniónico. Numa forma de realização, o revestimento externo não pode incluir um polímero entérico ou misturas deste com o mesmo pH no meio aquoso de libertação, como o Eudragit® S. Se o revestimento interno é de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2, então a camada de revestimento externa apenas pode incluir poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit® S) se este for misturado com outro polímero entérico ou material de revestimento de película, de tal forma que o pH no meio aquoso de libertação da mistura seja menor do que o pH do meio aquoso de libertação do poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit® S) sozinho.

Geralmente, a camada de revestimento externa é um material polimérico entérico que começa a dissolver-se num agente aquoso com um pH inferior a 7, numa outra forma de realização com um pH inferior a 6,8. Geralmente, a camada de revestimento exterior é aplicada no núcleo da forma de dosagem unitária para alcançar uma espessura mínima de 10 µm a 200 µm, noutra modalidade é de 30 µm a 150 µm.

Numa forma de realização, a camada de revestimento externa é seleccionada a partir do grupo constituído por revestimentos em película, derivados de celulose, éteres de celulose, metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose, carboxymetiletilcelulose, hidroxietilcelulose, celulose hidroxipropil, metilcelulose

hidroxipropil, celulose hidroxipropil de baixa viscosidade, metilcelulose hidroxipropil de baixa viscosidade, substâncias de cera ou derivados de cera, tais como a cera carnaúba, álcoois gordos, óleos vegetais hidrogenados, zeína, goma-laca, sacarose, goma arábica, polietilenoglicol, polivinilpirolidona, gelatina, alginato de sódio, dextrina, pó de casca de psílio, polimetacrilatos, polimetacrilatos aniônicos, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, misturas de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 e poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, acetato-ftalato de celulose, acetato de trimeliato de celulose, ftalato de metilcelulose hidroxipropil (HPMCP), ftalato propianato de celulose, maleato de acetato de celulose, ftalato de álcool polivinílico, succinato de acetato de metilcelulose hidroxipropil (HPMCAS), hexahidroftalato de metilcelulose hidroxipropil, ftalato de actetato polivinílico, poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1 e misturas compatíveis destes.

Numa forma de realização, a camada de revestimento externa é seleccionada a partir do grupo constituído por derivados de celulose, éteres de celulose, metilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose, carboxymetiletilcelulose, hidroxietilcelulose, celulose hidroxipropil, metilcelulose hidroxipropil, celulose hidroxipropil de baixa viscosidade, metilcelulose hidroxipropil de baixa viscosidade, álcoois gordos, óleos vegetais hidrogenados, zeína, goma-laca, sacarose, goma arábica, clicol polietileno, polivinilpirolidona, gelatina, alginato de sódio, dextrina, pó de casca de psílio, polimetacrilatos, polimetacrilatos aniônicos, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, misturas de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 e poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1,

acetato-ftalato de celulose, acetato de trimeliato de celulose, ftalato de metilcelulose hidroxipropil (HPMCP), ftalato propianato de celulose, maleato de acetato de celulose, ftalato de álcool polivinílico, succinato de acetato de metilcelulose hidroxipropil (HPMCAS), hexahidroftalato de metilcelulose hidroxipropil, ftalato de actetato polivinílico, poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1 e misturas compatíveis destes.

Numa outra forma de realização, a camada de revestimento externa é seleccionada a partir do grupo constituído por polimetacrilatos aniónicos, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, misturas de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 e poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, acetato-ftalato de celulose, acetato de trimeliato de celulose, ftalato de metilcelulose hidroxipropil (HPMCP), ftalato propianato de celulose, maleato de acetato de celulose, ftalato de álcool polivinílico, succinato de acetato de metilcelulose hidroxipropil (HPMCAS), hexahidroftalato de metilcelulose hidroxipropil, ftalato de actetato polivinílico, poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1 e misturas compatíveis destes.

Noutra forma de realização, a camada de revestimento externa é uma camada única de uma mistura de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 (Eudragit® L) e de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit® S) numa proporção de 1:10 a 1:10, de preferência 1:5 a 1:3, com mais preferência 2:3. A espessura do revestimento depende do tamanho real da forma de dosagem unitária, mas numa forma de realização a espessura mínima do revestimento da camada de revestimento externa é de 10 µm a 50 µm, noutra modalidade é de 20 µm a 40 µm.

Numa outra forma de realização, a camada de revestimento externa é um revestimento único de um polímero entérico que começa a dissolver-se num agente aquoso a um pH entre cerca de 5 a cerca de 6,3, numa outra forma de realização a um pH entre cerca de 5 a cerca de 6, e ainda numa outra forma de realização a um pH entre cerca de 5 a cerca de 5,5.

Numa forma de realização, a função da camada de revestimento externa é prevenir ou minimizar as rupturas da camada de revestimento interna durante o processamento da formulação, fabrico e acondicionamento, e a função da camada de revestimento interna é manter o ponto de libertação pretendido do agente terapêutico activo no tracto gastrointestinal. Por exemplo, se o revestimento interno é de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 (Eudragit® S), a presente invenção mantém o ponto de libertação pretendido, conforme descrito, por exemplo, nas patentes US 5,541,170 e 5,541,171, Rhodes et al, as quais são aqui incluídas por referência à sua totalidade.

Numa forma de realização, a espessura total do revestimento (tanto a camada de revestimento externa como interna) é de 5 mg/cm<sup>2</sup> a 40 mg/cm<sup>2</sup>, noutra forma de realização é de 10 mg/cm<sup>2</sup> a 15 mg/cm<sup>2</sup>.

Seguem-se exemplos específicos de uma camada de revestimento externa.

O Eudragit® L é um copolímero aniónico derivado do ácido metacrílico e do metacrilato de metilo, com uma proporção de grupos carboxílicos livres em relação aos grupos ésteres de cerca de 1:1 e um peso molecular médio de cerca de 135 000, da Rohm Tech;

O Eudragit® L 30 D é uma dispersão de resina acrílica aquosa, um copolímero aniônico derivado do ácido metacrílico e do etil acrilato, com uma proporção de grupos carboxílicos livres em relação aos grupos ésteres de cerca de 1:1 e um peso molecular médio de cerca de 250 000; (é fornecido como uma dispersão aquosa contendo peso/peso de 30 % de substância de esmalte seco);

O Eudragit® L 100-55 é um copolímero aniônico derivado do ácido metacrílico e do etil acrilato, com uma proporção de grupos carboxílicos livres em relação aos grupos ésteres de cerca de 1:1 e com um peso molecular médio superior a cerca de 100 000;

Ftalato de acetato de celulose ou CAP®, distribuído pela Eastman Chemical;

Trimeliato de acetato de celulose, CAT® distribuído pela Eastman Chemical;

Ftalato de metilcelulose hidroxipropil (USP/NF tipo 220824)HPMCP 50® e (USP/NF tipo200731)HPMCP 55® distribuído pela Shin Etsu Chemical;

Ftalato de acetato polivinílico, PVAP®, comercializado pela Colorcon;

Sucinato de acetato de metilcelulose hidroxipropil, HPMCAS®, comercializado pela Shin Etsu Chemical; celulose hidroxipopil, Klucel®.

Para melhorar a elasticidade dos materiais de revestimento, de preferência o material de revestimento da presente invenção também inclui um plastificante. Os plastificantes adequados incluem polietilenoglicóis, propilenoglicóis, 1,2-propilenoglicol, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, tributil citrato, tributirina, butil ftalil butil glicolato (Santicizer® B-16, da Monsanto, St. Louis, Missouri), triacetina, óleo de rícino e ésteres do ácido cítrico; noutra forma de realização o plastificante é ftalato de dibutilo, tributil citrato ou trietil citrato.

Estes plastificantes estão presentes em quantidade para facilitar o processo de revestimento e para obter uma película de revestimento uniforme com uma estabilidade física melhorada. Geralmente, o material de revestimento inclui entre 0 % e 50 % de um plastificante, de preferência de 2 % a 25 % de peso, com mais preferência de 10 % a 20 % de peso do polímero entérico.

Para além disso, de forma a facilitar o processo de revestimento, o material de revestimento também pode incluir partículas sólidas inertes. Nas partículas sólidas inertes preferenciais estão incluídas o talco e o dióxido de titânio.

As escolhas de plastificantes opcionais, de partículas sólidas inertes opcionais e os níveis destes, o tipo de formulação do revestimento (solvente, solução aquosa com amónio ou dispersão aquosa) e o processamento baseiam-se nos revestimentos de película ou nos polímeros entéricos específicos utilizados e no tipo da forma de dosagem utilizada de acordo com os critérios conhecidos pelos especialistas do ramo. O solvente das camadas de revestimento pode ser orgânico ou aquoso. Numa forma de realização, a camada de revestimento é obtida através da utilização de uma dispersão aquosa do material de revestimento.

#### **A forma de dosagem e o método de efectuar a forma de dosagem**

Uma quantidade segura e eficaz do agente terapeuticamente activo está incluída numa forma de dosagem unitária sólida. O termo "forma de dosagem unitária sólida" significa qualquer forma de dosagem, de preferência não líquida, com o objectivo de ser engolida e com uma forma suficientemente definida para ser revestida. As formas de dosagem unitária sólidas podem ser seleccionadas a partir do grupo constituído por uma



cápsula dura ou mole ou um comprimido comprimido. Numa forma de realização, as formas de dosagem sólidas da presente invenção são seleccionadas a partir do grupo constituído por cápsulas de gelatina mole; cápsulas de gelatina dura; e comprimidos comprimidos de qualquer tamanho ou forma. Numa forma de realização, a forma de dosagem unitária da presente invenção inclui uma forma de dosagem unitária de 550 mg a 1,5 gramas do peso total; noutra forma de realização, de 600 mg a 1,2 gramas do peso total; e ainda noutra modalidade, de 750 mg a 1 grama do peso total.

Numa forma de realização, a forma de dosagem unitária é uma cápsula elíptica ou esférica de gelatina mole e elástica. A cápsula de gelatina mole e elástica é preenchida com um agente terapeuticamente activo suspenso num veículo adequado e compatível com a cápsula de gelatina mole.

Ainda noutra modalidade, a forma de dosagem unitária é uma cápsula dura (ou seja, uma cápsula de gelatina ou de goma dura), por exemplo, uma cápsula de goma como a Capill® da Capsulgel (Greenwood, SC) na qual o comprimento do eixo comprido da cápsula é inferior a 10 mm e não mais de 1,5 vezes maior do que o diâmetro do eixo curto da cápsula. A cápsula pode ser preenchida com uma forma sólida do agente terapeuticamente activo, conforme descrito em cima, ou alternativamente com o agente terapeuticamente activo dissolvido ou suspenso num veículo adequado e compatível com a parede da cápsula.

Noutra modalidade, a forma de dosagem unitária é um comprimido elíptico ou esférico comprimido. O comprimido é composto por uma forma sólida do agente terapeuticamente activo e é comprimido, utilizando-se o equipamento e os processos convencionais.

Para além do agente terapêuticamente activo, as composições da presente invenção, geralmente, também incluem excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Para uso na presente invenção, "excipiente" significa um ou mais diluentes de carga líquidos ou sólidos compatíveis ou substâncias para encapsulamento, adequados para administração num paciente. O termo "compatível", para uso na presente invenção, significa que os componentes da composição podem ser misturados com o agente activo e uns com os outros, de tal modo que não existe interacção que possa reduzir substancialmente a eficácia farmacêutica da composição em condições de utilização normais. Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis têm, obviamente, de ser de pureza suficientemente elevada e de toxicidade suficientemente reduzida, de modo a serem considerados adequados para administração no paciente que está a ser tratado. Os excipientes podem actuar para facilitar a incorporação do agente terapêuticamente activo na forma de dosagem, modificar a libertação do agente terapêuticamente activo da forma de dosagem, estabilizar o agente terapêuticamente activo ou melhorar a absorção do agente terapêuticamente activo. Os excipientes devem estar seguros para a utilização a que se destinam e nos níveis utilizados aquando da formulação. A formulação do agente terapêuticamente activo e dos excipientes é seleccionada de acordo com critérios bem conhecidos pelos especialistas do ramo, de modo a alcançar a taxa de libertação, a estabilidade e a absorção pretendidas e de modo a facilitar o fabrico da forma de dosagem.

Alguns exemplos de excipientes ou componentes destes farmacêuticamente aceitáveis são os açúcares como a lactose, glucose e sacarose; amidos como o amido de milho, fécula de batata e amido glicolato de sódio a um nível de 1 % a 8 % em peso, noutra forma de realização de 2 % a 4 % em peso; celulose e respectivos derivados, tais como o

carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose, acetato de celulose; tragacanto pulverizado; malte; gelatina; talco; lubrificantes sólidos como o ácido esteárico, estearato de magnésio; ou sulfato de cálcio; óleos vegetais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodoeiro, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho e óleo de teobroma; polióis como o propilenoglicol, glicerina, sorbitol, manitol e o polietilenoglicol; ácido algínico; emulsionantes como o Tweens®; agentes humidificadores como o laurilsulfato de sódio; agentes corantes; agentes aromatizantes; excipientes; agentes de formação de comprimidos; estabilizadores; antioxidantes; conservantes; água apirogénica; salina isotónica; e soluções tampão fosfato. Os excipientes são descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co. (19ª edição 1995); *Modern Pharmaceutics*, vol. 7, capítulos 9 e 10, Banker & Rhodes (1979); Lieberman, et al, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981); e Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 2ª (1976). A selecção dos excipientes dependerá de outras considerações como o sabor, o custo e a estabilidade durante o armazenamento, etc. que não são fundamentais para os objectivos da invenção, podendo ser efectuadas sem dificuldade pelos especialistas do ramo.

Numa forma de realização, todas as formas de dosagem da presente invenção são uniformes no tamanho antes do revestimento com as respectivas camadas. O tamanho uniforme permite uma espessura de revestimento uniforme e uma dissolução mais uniforme das camadas de revestimento.

Os polímeros entéricos são geralmente aplicados em formas de dosagem unitárias como as soluções em solventes aquosos ou orgânicos. Os solventes vulgarmente aplicados como veículos são a água, cloreto de metileno, etanol, metanol,

álcool isopropílico, acetona, acetato etílico e combinações destes. A escolha do solvente é, primeiramente, baseada na solubilidade do polímero, na facilidade de evaporação e na viscosidade da solução.

Alguns polímeros também estão disponíveis como sistemas aquosos. Estes incluem Eudragit® L30D (copolímero do éster acrilato de etiloácido metacrílico, comercializado por Rohm-Haas GmbH, Alemanha de Leste); Aquateric® (produto contendo ftalato de acetato de celulose, comercializado por FMC Corporation, Filadélfia, Pa.); e Coateric® (um produto à base de ftalato de acetato polivinílico, comercializado por Colorcon, Inc. West Point, Pa.). Ao contrário do que acontece nas soluções orgânicas, estes sistemas com base aquosa podem ser preparados em elevadas concentrações sem que isso implique uma viscosidade elevada. Deste modo, estes sistemas aquosos não têm os problemas associados aos sistemas orgânicos, tais como a inflamabilidade, a toxicidade do solvente residual na forma de dosagem, etc.

O revestimento pode ser obtido através de métodos conhecidos pelos especialistas na arte, por exemplo, através da utilização de equipamento de leito fluidizado, bacias de revestimento perfuradas, uma bacia de revestimento tradicional, revestimento por compressão, métodos de aspersão curta ou contínua ou por imersão. Por exemplo, uma dispersão plastificada do polímero de revestimento pode ser aplicada por aspersão no núcleo do comprimido, que inclui o agente terapêutico activo, utilizando equipamento de aspersão adequado e conhecido na técnica. Numa forma de realização, as formas de dosagem unitária sólidas são revestidas por métodos de aspersão contínuos. Numa forma de realização, a camada de revestimento externa é aplicada depois da camada de revestimento interna, mas antes de a camada de revestimento interna estar seca e/ou curada. No

entanto, noutra forma de realização, a camada de revestimento externa é aplicada imediatamente, ou seja, segundos depois da camada de revestimento interna ser aplicada. Se se pretender um revestimento final brilhante nas formas de dosagem sólidas da presente invenção, pode ser aplicada uma quantidade pequena de polietilenoglicol na forma de dosagem final.

Os seguintes exemplos sem limitação fornecem formulações típicas de composições da presente invenção.

#### **Exemplo 1**

Uma granulação húmida de 5 ASA (ingrediente activo), lactose e povidona é misturada com talco, estearato de magnésio, amido glicolato de sódio e dióxido de silício coloidal. A mistura é comprimida em comprimidos de, aproximadamente, 1034 mg contendo 800 mg do ingrediente activo, numa prensa rotativa de comprimidos padrão.

Uma camada interna de um revestimento EUDRAGIT® S com  $9,2 \text{ mg/cm}^2$  de revestimento seco (ou seja, cerca de 62 micrones) é aplicada aos comprimidos centrais, primeiro ao verter uma porção da fórmula de revestimento sem pigmentos e, em seguida, ao pulverizar o revestimento nos comprimidos. A suspensão do revestimento pulverizado nos comprimidos contém cerca de 62 % de peso numa base seca de Eudragit® S e o plastificante em acção tem como base álcool isopropílico e acetona com dibutilftalato.

Um revestimento externo é aplicado imediatamente a seguir à aplicação do revestimento interno ou assim que o revestimento interno esteja curado. A camada de revestimento externa é pulverizada nos comprimidos, de forma a obter um revestimento seco de  $4,1 \text{ mg/cm}^2$  (ou seja,

cerca de 28 micrones). Esta suspensão do revestimento contém cerca de 61 % de peso numa base seca de EUDRAGIT® S e L e numa proporção de 3:2. O plastificante em acção tem como base álcool isopropílico e acetona com dibutilftalato.

### **Exemplo 2**

Uma granulação húmida de 5-ASA (ingrediente activo), lactose e povidona é misturada com talco, estearato de magnésio, amido glicolato de sódio e dióxido de silício coloidal. A mistura é comprimida em comprimidos de, aproximadamente, 1570 mg contendo 1200 mg do ingrediente activo, numa prensa rotativa de comprimidos padrão.

Uma camada interna de uma mistura de EUDRAGIT® S e L de 8,8 mg/cm<sup>2</sup> de revestimento seco (ou seja, cerca de 60 microns) é aplicada aos comprimidos centrais, primeiro ao verter uma porção da fórmula de revestimento sem pigmentos e, em seguida, ao pulverizar o revestimento nos comprimidos. A suspensão do revestimento pulverizado nos comprimidos contém cerca de 61 % de peso numa base seca de Eudragit® S e L numa proporção de 3:2 e o plastificante em acção tem como base álcool isopropílico e acetona com dibutilftalato.

Um revestimento externo é aplicado imediatamente a seguir à aplicação do revestimento interno ou assim que o revestimento interno esteja curado. A camada de revestimento externa é pulverizada nos comprimidos, de forma a obter um revestimento seco de 11,9 mg/cm<sup>2</sup> (ou seja, cerca de 80 micrones). Esta suspensão do revestimento contém cerca de 38 % de peso numa base seca de EUDRAGIT® L e o plastificante em acção tem como base álcool isopropílico e acetona com citrato trietílico.

### Exemplo 3

Uma granulação húmida de 5-ASA (ingrediente activo), lactose e povidona é misturada com talco, estearato de magnésio, amido glicolato de sódio e dióxido de silício coloidal. A mistura é comprimida em comprimidos de, aproximadamente, 690 mg, contendo 500 mg do ingrediente activo, numa prensa rotativa de comprimidos padrão.

Uma camada interna de um revestimento de EUDRAGIT® S de 15,6 mg/cm<sup>2</sup> de revestimento seco (ou seja, cerca de 105 micrones) é aplicada aos comprimidos centrais, primeiro ao verter uma porção da fórmula de revestimento sem pigmentos e, em seguida, ao pulverizar o revestimento nos comprimidos. A suspensão do revestimento pulverizado nos comprimidos contém cerca de 62 % de peso numa base seca de Eudragit® S e tem como base álcool isopropílico e acetona com dibutilftalato como plastificante em acção.

Um revestimento externo é aplicado imediatamente a seguir à aplicação do revestimento interno ou assim que o revestimento interno esteja curado. A camada de revestimento externa é um revestimento metilcelulose hidroxipropil, aplicado numa espessura de cerca de 100 micrones de revestimento seco, de acordo com a seguinte formula:

Componente	Peso por comprimido
Dri Klear <sup>1</sup>	3,7 g
White Chroma-Tone <sup>2</sup>	1 g
Água	48 g

<sup>1</sup> Dri-Klear é uma mistura de metilcelulose hidroxipropil, polietilenoglicol, celulose hidroxipropil e dióxido de silicone, fabricado por CHR Hansen.

<sup>2</sup> White Chroma-tone é uma mistura de dióxido de titânio e metilcelulose hidroxipropil, fabricado por CHR Hansen.

**Exemplo 4**

O núcleo dos comprimidos são fabricados de acordo com a seguinte fórmula:

Componente	Peso por comprimido
Cetoprofeno	2 mg
lactose	4,96 mg
amido	0,80 mg
Polivinilpirrolidona (PVP)	0,16 mg
Estearato de magnésio	0,8 mg

Uma camada interior de um revestimento EUDRAGIT®S de 20 micrones foi aplicada no núcleo do comprimido por meio de um revestimento pulverizado da seguinte fórmula:

Componente	
EUDRAGIT®S 100	3 g
Ftalato dietilo	0,75 mL
Fluido de silício 200/20CS	0,75 mL
Metanool	25 partes
Diclorometano	75 partes

Uma camada de revestimento externa é aplicada no núcleo do comprimido e camada de revestimento interna. A camada de revestimento externa é um revestimento de metilcelulose hidroxipropil, aplicado numa espessura de cerca de 150 micrones de revestimento seco, de acordo com a seguinte fórmula:

Componente	
Dri Klear <sup>3</sup>	3,7 g
White Chroma-Tone <sup>4</sup>	1 g
Água	48 g

<sup>3</sup> Dri-Klear é uma mistura de metilcelulose hidroxipropil, polietilenoglicol, celulose hidroxipropil e dióxido de silicone, fabricado por CHR Hansen.

<sup>4</sup> White Chroma-tone é uma mistura de dióxido de titânio e metilcelulose hidroxipropil, fabricado por CHR Hansen.



**Exemplo 5**

No exemplo 4, encontra-se aplicada no núcleo dos comprimidos uma camada de revestimento interna de um revestimento aquoso de EUDRAGIT® L 30 D-55 com cerca de 70 micrones de revestimento seco da seguinte fórmula:

Componente	
EUDRAGIT® L 30 D-55	260 g
Talco	39 g
Polietilenoglicol 6000	16 g
Água	345 g

Uma camada de revestimento externa é então aplicada como um revestimento de metilcelulose hidroxipropil com uma espessura de cerca de 50 micrones de revestimento seco, de acordo com a seguinte fórmula:

Componente	
Dri Klear <sup>5</sup>	3,7 g
White Chroma-Tone <sup>6</sup>	1 g
Água	48 g

**Exemplo 6**

A seguinte formulação é encapsulada em cápsulas de gelatina mole ou rígida:

Componente	Peso por comprimido
Insulina	20 i.u. (ca. 1 mg)
Salicilato de sódio 5-metoxi	150,0 mg
PEG 4000	3,5 mg
PEG 600	187,5 mg
Preenchimento da cápsula p	342 mg

<sup>5</sup> Dri-Klear é uma mistura de metilcelulose hidroxipropil, polietilenoglicol, celulose hidroxipropil e dióxido de silicone, fabricado por CHR Hansen.

<sup>6</sup> White Chroma-tone é uma mistura de dióxido de titânio e metilcelulose hidroxipropil, fabricado por CHR Hansen.

A partir deste ponto, a cápsula é revestida. Uma camada interna de um revestimento EUDRAGIT® S é aplicada às cápsulas através de pulverização de um revestimento da seguinte fórmula, até uma espessura de 100 micrones de revestimento seco:

Componente	
EUDRAGIT®S 100	70 g
Citrato trietilo	14 g
Acetona	283 g
Álcool isopropilo	483 g

Após a aplicação do revestimento interior, uma camada externa de uma mistura de EUDRAGIT® S e L, numa proporção de 2:3 de cerca de 20 micrones, é aplicada aos comprimidos através de pulverização de um revestimento com a seguinte fórmula:

Componente	Peso por comprimido
EUDRAGIT®L 100	42 g
EUDRAGIT®S 100	28 g
Citrato trietilo	14 g
Acetona	283 g
Álcool isopropilo	483 g

Enquanto formas de realização particulares da presente invenção foram descritas, tornar-se-á óbvio para os peritos na arte que variadas alterações e modificações da presente invenção podem ser feitas sem haver alargamento do espírito e âmbito da invenção. Pretende-se abranger, nas reivindicações anexas, todas as modificações incluídas no âmbito da presente invenção.

Lisboa, 30 de Abril de 2008

### **REIVINDICAÇÕES**

1. Uma composição farmacêutica numa forma de dosagem unitária sólida para administração oral num humano ou animal de pequeno porte compreendendo:
  - a. uma quantidade segura e eficaz de um agente terapeuticamente activo;
  - b. uma camada de revestimento interna seleccionada a partir do grupo constituído por poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 e suas misturas e de preferência a camada de revestimento interna é de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2.; e
  - c. uma camada de revestimento externa que compreende um polímero entérico ou material de revestimento em película;  
em que a camada de revestimento interna não é a mesma que a camada de revestimento externa; em que se a camada de revestimento interna é poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, então a camada de revestimento externa não é poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 ou não é uma mistura de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 e poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2; e em que a camada de revestimento interna e a camada de revestimento externa não contêm quaisquer agentes terapeuticamente activos.
2. Uma composição farmacêutica numa forma de dosagem unitária sólida para administração oral num humano ou animal de pequeno porte compreendendo.

- a. uma quantidade segura e eficaz de um agente terapeuticamente activo;
  - b. uma camada de revestimento interna compreendendo poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2; e
  - c. uma camada de revestimento externa que compreende um polímero entérico ou material de revestimento em película;
- em que a camada de revestimento interna não é a mesma que a camada de revestimento externa.
3. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, de preferência seleccionada a partir do grupo constituído por polimetacrilatos aniónicos, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, misturas de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 e poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, ftalato de acetato de celulose, trimeliato de acetato de celulose, ftalato de metilcelulose hidroxipropil (HPMCP), ftalato de propionato de celulose, maleato de acetato de celulose, ftalato de álcool polivinílico, succinato de acetato de metilcelulose hidroxipropil (HPMCAS), hexahidroftalato de metilcelulose hidroxipropil, ftalato de acetato polivinílico, poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, e suas misturas compatíveis.
4. Composição de qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o revestimento externo é seleccionado a partir do grupo que consiste em poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 e misturas de poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2, e poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1 de preferência uma mistura de poli(ácido

metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2 e poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo facto de que a espessura total do revestimento das camadas combinadas de revestimento externa e interna é de  $5 \text{ mg/cm}^2$  a  $40 \text{ mg/cm}^2$ , de preferência de  $10 \text{ mg/cm}^2$  a  $15 \text{ mg/cm}^2$ .
6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a forma de dosagem sólida é revestida por métodos de aspersão contínua, em que a camada de revestimento externa é aplicada depois da camada de revestimento interna mas antes da camada de revestimento interna estar seca ou curada.
7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o agente terapêuticamente activo é seleccionado a partir do grupo que consiste em laxantes, antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios não esteróides, 5 ASA, glucocorticóides, antimicrobianos, imunossuppressores, fármacos quimioterapêuticos ou anti-cancerígenos, péptidos, proteínas, fármacos cardiovasculares, fármacos psicotrópicos, bloqueadores  $H_2$ , agentes anti-asmáticos, antiestamínicos, sendo o agente terapêuticamente activo de preferência um agente anti-inflamatório não esteróide.
8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que o agente terapêuticamente activo é 5-ASA.

9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a forma de dosagem sólida é compressa em comprimidos.
10. Um método de manutenção do local desejado de distribuição de um agente terapeuticamente activo no tracto gastrointestinal através de administração oral da composição de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores.

Lisboa, 30 de Abril de 2008