



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

(11) PI 0707465-4 B1



(22) Data do Depósito: 17/01/2007

(45) Data de Concessão: 14/01/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO MISTURAS DE POLÍMEROS E INGREDIENTES ATIVOS DIFICILMENTE SOLÚVEIS EM ÁGUA, SEU USO E SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA E SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 9/50.

(30) Prioridade Unionista: 03/02/2006 DE 10 2006 005 485.7.

(73) Titular(es): EVONIK RÖHM GMBH.

(72) Inventor(es): KATHRIN NOLLENBERGER; ANDREAS GRYZCKE; HANS-ULRICH PETERREIT; JENNIFER DRESSMAN; CHRISTIAN MEIER.

(86) Pedido PCT: PCT EP2007050465 de 17/01/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/090721 de 16/08/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/08/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO MISTURAS DE POLÍMEROS E INGREDIENTES ATIVOS DIFICILMENTE SOLÚVEIS EM ÁGUA. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de pelo menos um copolímero catiônico e solúvel em água de (met)acrilato, pelo menos um polímero insolúvel em água e pelo menos um componente ativo com uma solubilidade em água desmineralizada de 3,3 g/L ou menos, caracterizada pelo fato de que o polímero insolúvel em água e o componente ativo estão presentes em uma razão de no máximo 3,5 para uma parte em peso, e a composição farmacêutica tem a propriedade de liberar o componente ativo presente em um meio tamponado a pH 1,2 em forma dissolvida a uma concentração que, depois de duas horas a pH 1,2, corresponda a pelo menos dezesseis vezes o valor de solubilidade apenas do componente ativo a pH 1,2.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO MISTURAS DE POLÍMEROS E INGREDIENTES ATIVOS DIFICILMENTE SOLÚVEIS EM ÁGUA, SEU USO E SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO, FORMA FARMACÊUTICA E SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO**".

[001] A presente invenção se refere a várias composições farmacêuticas compreendendo misturas de polímeros e componentes ativos dificilmente solúveis em água.

Estado da Técnica

[002] A EP 0 058 765 B1 descreve composições de revestimento incháveis solúveis em suco gástrico e seu uso em um processo para o revestimento de formas farmacêuticas. São, em particular, copolímeros de (met)acrilato solúveis em água que são compostos parcial ou completamente por acrilatos de alquila e/ou metacrilatos de alquila com um grupo amino terciário no radical alquila.

[003] A patente norte-americana nº 6.391.338 descreve a melhora da solubilidade ou o aumento da biodisponibilidade de componentes ativos essencialmente insolúveis em água, por exemplo, ibuprofen, itraconazol e nifedipina, por meio de fluxo rápido ou extrusão dos componentes ativos e polímeros do tipo EUDRAGIT® E. Durante o processamento, os componentes ativos podem ser convertidos a um estado energeticamente superior (dispersão sólida) e, então, liberados na forma de nanopartículas em um estado dissolvido.

[004] A patente norte-americana nº 6.319.520 descreve composições farmacêuticas para liberação controlada de componente ativo, consistindo em misturas termicamente modeláveis de pelo menos um componente ativo e um ou mais polímeros independentes do pH do grupo dos polimetacrilatos. As composições farmacêuticas podem ser preparadas por meio de moldagem por injeção, co-moldagem por injeção, extrusão ou co-extrusão. Copolímeros de (met)acrilato preferidos

são EUDRAGIT® RL e RS, que também podem ser opcionalmente usados com EUDRAGIT® E ou EUDRAGIT® L100, L100-55 e/ou S100. Nos exemplos, os componentes ativos, incluindo cloridrato de benfluorex, rilmetidina diidrogênio, cloridrato de fenspirid, são processados com EUDRAGIT® RL, RS e suas misturas, por meio de extrusão ou moldagem por injeção.

[005] O WO 01/39751 A1 descreve um processo para a produção de moldagens por meio de moldagem por injeção. As etapas do processo compreendem:

a) a fusão de um copolímero de (met)acrilato que seja composto por 30 a 80% em peso de ésteres C₁ - C₄ alquílicos de ácido acrílico ou de ácido metacrílico polimerizados por radicais livres e 70 a 20% em peso de monômeros (met)acrilato com um grupo amônio terciário no radical alquila, o copolímero de (met)acrilato estando presente em uma mistura com 1 a 70% em peso de um plastificante e um dessecador em uma razão de 1:1 a 1:20, pelo menos 1% em peso de plastificante estando presentes, e 0,05 a 5% em peso de um agente de liberação também estando presentes, e, além disso, aditivos ou excipientes comuns adicionais e, opcionalmente, um componente farmacêutico ativo podem estar presentes na mistura, e a mistura, antes da fusão, tem um teor de constituintes de baixo ponto de ebulição com uma pressão de vapor de pelo menos 190 Kpa (1,9 bar) a 120°C de mais de 0,5% em peso,

b) a desgaseificação da mistura no estado termoplástico a temperaturas de pelo menos 120°C, o que reduz o teor dos constituintes com uma pressão de vapor de pelo menos 190 Kpa (1,9 bar) a 120°C a no máximo 0,5% em peso; e

c) a injeção da mistura em fusão e desgaseificada na cavidade de moldagem de um molde de injeção, a cavidade de moldagem possuindo uma temperatura que esteja pelo menos 10°C abaixo da

temperatura de transição de vidro do copolímero de (met)acrilato, resfriamento da mistura em fusão, e remoção da moldagem resultante do molde.

[006] O copolímero de (met)acrilato, que pode ser, de preferência, um EUDRAGIT[®] E, pode estar presente em uma mistura com polímero adicionais para controlar a liberação do componente ativo. O teor de polímeros adicionais deve ser de no máximo 20% em peso, de preferência no máximo 10% em peso, em particular 0 - 5% em peso. Polímeros adicionais para misturas incluem EUDRAGIT[®] NE 30 D, EUDRAGIT[®] RS e EUDRAGIT[®] RL. O processo pode ser aplicados a quaisquer componentes ativos, e ranitidina é um mencionado.

[007] O WO 01/43935 A2 descreve um processo para a produção de moldagens por meio de moldagem por injeção, compreendendo as etapas de processo de:

A) fusão de uma mistura de:

a) um copolímero de (met)acrilato que seja composto por 40 a 100% em peso de ésteres C₁ - C₄ alquílicos de ácido acrílico ou de ácido metacrílico polimerizados por radicais livres e 0 a 60% em peso de monômeros de (met)acrilato com um grupo aniônico no radical alquila, que contenha:

b) 0,1 a 3% em peso de um agente de liberação, e, opcionalmente,

c) 0 a 50% em peso de um dessecador,

d) 0 a 30% em peso de um plastificante,

e) 0 a 100% em peso de aditivos ou excipientes,

f) 0 a 100% em peso de um componente farmacêutico ativo,

g) 0 a 20% em peso de um polímero ou copolímero adicional,

[008] podem estar presentes na mistura, as quantidades dos componentes b) a g) à base do copolímero de (met)acrilato a), e a mistura, antes da fusão, possuindo um teor de constituintes de baixo pon-

to de ebulição com uma pressão de vapor de pelo menos 190 Kpa (1,9 bar) a 120°C de mais de 0,5% em peso,

B) desgaseificação da mistura no estado termoplástico a temperaturas de pelo menos 120°C, o que reduz o teor de constituintes de baixo ponto de ebulição com uma pressão de vapor de pelo menos 190 Kpa (1,9 bar) a 120°C a no máximo 0,5% em peso,

C) injeção da mistura em fusão e desgaseificada na cavidade de moldagem de um molde de injeção, a cavidade de moldagem possuindo uma temperatura que esteja pelo menos 10°C abaixo da temperatura de transição de vidro do copolímero de (met)acrilato, resfriamento da mistura em fusão, e remoção da moldagem resultante do molde.

[009] A mistura pode conter de 0 a 20% em peso de um polímero ou copolímero adicional g). Para controlar a liberação do componente ativo, pode ser vantajoso, no caso individual, acrescentar polímeros adicionais. O teor de polímeros adicionais na mistura é, entretanto, de no máximo 20% em peso, de preferência no máximo 10% em peso, em particular 0 - 5% em peso, com base no copolímero de (met)acrilato.

[0010] Exemplos desses polímeros adicionais são: polivinilpirrolidonas, álcoois polivinílicos, copolímeros de (met)acrilato catiônicos de metacrilato de metila e/ou acrilato de etila e metacrilato de 2-dimetilaminoetila (EUDRAGIT® E100), sais de carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose (HPMC), copolímeros de (met)acrilato neutros de metacrilato de metila e acrilato de etila (substância seca formada a partir de EUDRAGIT® NE 30 D), copolímeros de metacrilato de metila e metacrilato de butila (PLASTOID® B) ou copolímeros de (met)acrilato com grupos amônio quaternário, contendo cloreto de metacrilato de trimetilamonioetila como um monômero (EUDRAGIT® RL e EUDRAGIT® RS).

[0011] O WO 2004/019918 descreve um processo para a preparação de um grânulo ou pó adequado como uma composição de revestimento e aglutinante para formas farmacêuticas orais ou dérmicas, para cosméticos ou suplementos dietéticos, consistindo essencialmente em (a) um copolímero consistindo em C1 – C4 ésteres de ácido acrílico ou ácido metacrílico polimerizados por radicais livres e monômeros de (met)acrilato adicionais que tenham grupos amino terciário funcionais, (b) 3 a 25% em peso, com base em (a), de um emulsificador com um valor de HLB de pelo menos 14, (c) 5 a 50% em peso, com base em (a), de um ácido de C12 a C18-monocarboxílico ou de um composto de C12 a C18 hidroxila, os componentes (a), (b) e (c) sendo combinados ou misturados entre si simultânea ou sucessivamente, opcionalmente com a adição de um componente farmacêutico ativo e/ou aditivos comuns adicionais, fundidos em um misturador aquecível e misturados, e o material em fusão é resfriado e cominuído em um grânulo ou pó. Os grânulos e pós obtidos pelo processo são adequados, em particular, para a formação de componentes farmacêuticos ativos sensíveis à umidade, por exemplo, ácido acetilsalicílico, carbenoxolona, cefalotina, epinefrina, imipramina, iodeto de potássio, cetoprofeno, levodopa, nitrazepam, nitroprusseto, oxitetraciclina-HCl, prometazina, omeprazol ou outros derivados de benzimidazol, ranitidina ou estreptomicina.

Problema e Solução

[0012] A patente norte-americana nº 6.391.338 descreve a melhora da solubilidade ou o aumento da biodisponibilidade de componentes ativos essencialmente insolúveis em água, por exemplo, ibuprofen, itraconazol e nifedipina por meio de fluxo rápido ou extrusão dos componentes ativos e polímeros do tipo EUDRAGIT® E. Durante o processamento, os componentes ativos podem ser convertidos a um estado energeticamente superior (dispersão sólida) e, então, liberados

na forma de nanopartículas em um estado dissolvido. Essa é uma abordagem cientificamente notável, que leva a bons resultados em muitos casos.

[0013] Composições farmacêuticas formuladas de acordo com a patente norte-americana nº 6.391.338 em geral têm a propriedade de liberar um componente ativo presente, que tenha uma solubilidade em água desmineralizada de 3,3 g/L ou menos, após dissolução de uma matriz de EUDRAGIT® E em pH ácido, em forma dissolvida, em uma concentração que inicialmente corresponde a pelo menos duas vezes o valor de solubilidade do componente ativo em água desmineralizada.

[0014] Entretanto, os inventores constataram que esse efeito só continua durante um período relativamente curto. Depois da elevação inicial da concentração do componente ativo mensuravelmente dissolvido, cai novamente abaixo do limite de duas vezes o valor de solubilidade do componente ativo em água desmineralizada. A medição do componente ativo pode ser monitorizada, dependendo do tipo do componente ativo ou da natureza do componente ativo, por exemplo, por meio de métodos cromatográficos ou espectroscópicos, por exemplo, medição de UV ou HPLC, ou por outros métodos. Os inventores suspeitam que o estado energético inicialmente mais elevado do componente ativo, depois da dissolução da matriz de EUDRAGIT® E, degenere rapidamente mais uma vez, e que o componente ativo seja convertido em uma forma dificilmente solúvel ou insolúvel que é, então, na melhora das hipóteses, biodisponível em grau limitado, se o for, e possivelmente até cristalize, agregue e/ou precipite. Essa proporção do componente ativo é, portanto, disponível apenas em grau limitado quando é transferido para o duodeno. Há o risco de que os níveis sanguíneos originalmente desejados não sejam atingidos.

[0015] No caso de componentes ativos dificilmente solúveis em água, que devem ser liberados e novamente absorvidos imediatamen-

te no estômago ou após passagem através do estômago, para os quais um certo nível sanguíneo tem de ser atingido para ação terapêutica, existe, portanto, o problema de que esse nível sanguíneo frequentemente não pode ser atingido, pois o componente ativo recristaliza ou precipita novamente rápido demais, e sua biodisponibilidade originalmente aumenta é, portanto, novamente perdida.

[0016] O WO 01/39751 A1 descreve um processo para a produção de moldagens por meio de moldagem por injeção. Em particular, o objetivo de fornecer copolímeros de (met)acrilato com grupos amino terciário em uma forma processável em moldagem por injeção deve ser atingido, de modo que as moldagens correspondentes sejam obtidas com qualidade farmacêutica. Menciona-se que, assim como apenas copolímeros de (met)acrilato com grupos amino terciário, também é possível processar misturas com EUDRAGIT® NE, EUDRAGIT® RS ou RL. Não são apresentados exemplos dessas misturas isoladamente ou em combinação com componentes ativos. O WO 01/39751 A1 não dá àqueles versados na técnica qualquer indicação para solucionar o problema acima mencionado, o de levar a uma melhora de duração relativamente longa na solubilidade de componentes ativos dificilmente solúveis em água.

[0017] O WO 01/43935 A2 descreve um processo para a produção de moldagens por meio de moldagem por injeção. Em particular, o objetivo de fornecer copolímeros de (met)acrilato com grupos aniônicos em uma forma processável em moldagem por injeção deve ser atingido, de modo que as moldagens correspondentes sejam obtidas com qualidade farmacêutica. Menciona-se que, assim como apenas copolímeros de (met)acrilato com grupos aniônicos, também é possível processar misturas com EUDRAGIT® NE, EUDRAGIT® RS ou RL. Não são apresentadas exemplos dessas misturas isoladamente ou em combinação com componentes ativos. O WO 01/43935 A2 não dá

àqueles versados na técnica qualquer indicação para solucionar o problema acima mencionado, o de levar a uma melhora de duração relativamente longa na solubilidade de componentes ativos dificilmente solúveis em água.

[0018] Partindo-se da técnica anterior, a intenção é, portanto, a de apresentar uma formulação farmacêutica para componentes ativos dificilmente solúveis em água, para os quais a solubilidade aumentada e biodisponibilidade associada do componente ativo em um ambiente do tipo suco gástrico, pH 1,2, seja atingida e permaneça inteiramente ou pelo menos parcialmente estável durante um período de pelo menos 120 minutos. O ambiente de teste do tipo suco gástrico representa uma exigência elevada, de modo que se pode considerar que o estado de elevada solubilidade, quando pode ser atingido de maneira estável in vitro a pH 1,2 depois de 120 min, não se altera mais significativamente de maneira desvantajosa, mesmo in vivo após transferência para a seção do intestino, aos valores de pH mais elevados que existem lá.

[0019] O objetivo é atingido por uma composição farmacêutica compreendendo uma mistura de pelo menos um copolímero catiônico e solúvel em água de (met)acrilato, pelo menos um polímero insolúvel em água e pelo menos um componente ativo com uma solubilidade em água desmineralizada de 3,3 g/L ou menos, caracterizada pelo fato de que o polímero insolúvel em água e o componente ativo estão presentes em uma razão de no máximo 3,5 para uma parte em peso, e a composição farmacêutica tem a propriedade de liberar o componente ativo presente em um meio tamponado a pH 1,2 em forma dissolvida a uma concentração que, depois de duas horas a pH 1,2, corresponda a pelo menos dezesseis vezes o valor de solubilidade apenas do componente ativo a pH 1,2.

[0020] A invenção também se refere a dois processos alternativos

para a preparação das composições farmacêuticas da invenção.

[0021] A invenção também se refere a um processo para a produção de uma forma farmacêutica compreendendo a composição farmacêutica da invenção, e à forma farmacêutica resultante.

[0022] A invenção também se refere ao uso das composições farmacêuticas da invenção para a produção de uma forma farmacêutica.

Implementação da Invenção

[0023] A invenção se refere a uma composição farmacêutica, de preferência na forma de um pó, compreendendo uma mistura de pelo menos um copolímero catiônico e solúvel em água de (met)acrilato, pelo menos um polímero insolúvel em água e pelo menos um componente ativo com uma solubilidade em água desmineralizada de 3,3 g/L ou menos, caracterizada pelo fato de que o polímero insolúvel em água e o componente ativo estão presentes em uma razão de no máximo 3,5 para uma parte em peso, e a composição farmacêutica tem a propriedade de liberar o componente ativo presente em um meio tamponado a pH 1,2 (SGFsp, Fluido Gástrico Simulado sem pancreatina) em forma dissolvida a uma concentração que, depois de duas horas a pH 1,2, corresponda a pelo menos dezesseis vezes o valor de solubilidade apenas do componente ativo a pH 1,2.

Copolímeros catiônicos e solúveis em água de (met)acrilato

[0024] Copolímeros catiônicos e solúveis em água de (met)acrilato são entendidos como aqueles copolímeros de (met)acrilato com grupos catiônicos, que sejam solúveis em água pelo menos dentro de uma certa faixa de pH. Em geral, a composição farmacêutica compreende apenas um copolímero catiônico e solúvel em água de (met)acrilato. Entretanto, também é possível, caso apropriado, que dois ou mais copolímeros catiônicos e solúveis em água de (met)acrilato estejam presentes um ao lado do outro ou em mistura.

[0025] O copolímero catiônico e solúvel em água de (met)acrilato

possivelmente tem a função de converter o componente ativo dificilmente solúvel em água, no caso de uma extrusão em fusão similar à da patente norte-americana nº 6.391.338, a um estado de solubilidade mais elevada na mistura de polímeros.

[0026] Exemplos de copolímeros catiônicos e solúveis em água de (met)acrilato preferidos são, em particular copolímeros de (met)acrilato tendo grupos amina terciária:

Tipo EUDRAGIT® E

[0027] O copolímero catiônico e solúvel em água de (met)acrilato pode ser composto parcial ou totalmente por acrilatos de alquila e/ou metacrilatos de alquila com um grupo amino terciário no radical alquila. Copolímeros de (met)acrilato adequados são conhecidos, por exemplo, da EP 0 058 765 B1.

[0028] O copolímero solúvel em água de (met)acrilato pode ser composto, por exemplo, por 30 a 80% em peso de ésteres C1 - C4 alquílicos de ácido acrílico ou de ácido metacrílico polimerizados por radicais livres, e 70 a 20% em peso de monômeros de (met)acrilato com um grupo amino terciário no radical alquila.

[0029] Monômeros adequados com grupos amino terciário funcionais são detalhados na patente norte-americana nº 4.705.695, coluna 3, linha 64, à coluna 4, linha 13. Deve-se fazer menção, em particular, a acrilato de dimetilaminoetila, acrilato de 2-dimetilaminopropila, metacrilato de dimetilaminopropila, acrilato de dimetilaminobenzila, metacrilato de dimetilaminobenzila, acrilato de (3-dimetilamino-2,2-dimetil)propila, metacrilato de (dimetilamino-2,2-dimetil)propila, acrilato de (3-dietilamino-2,2-dimetil)propila e metacrilato de (dietilamino-2,2-dimetil)propila. Dá-se preferência particular a metacrilato de dimetilaminoetila.

[0030] O teor dos monômeros com grupos amino terciário no copolímero pode estar vantajosamente entre 20 e 70% em peso, de pre-

ferência entre 40 e 60% em peso. A proporção dos ésteres C1 a C4 alquílicos de ácido acrílico ou ácido metacrílico é de 70 - 30% em peso. Deve-se fazer menção a metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de butila, acrilato de metila, acrilato de etila e acrilato de butila.

[0031] Um copolímero de (met)acrilato com grupos amino terciário adequado pode ser formado, por exemplo, com 20 - 30% em peso de metacrilato de metila, 20 - 30% em peso de metacrilato de butila e 60 - 40% em peso de metacrilato de dimetilaminoetila.

[0032] Um copolímero de (met)acrilato com grupos amino terciário comercial particularmente adequado é formado, por exemplo, com 25% em peso de metacrilato de metila, 25% em peso de metacrilato de butila e 50% em peso de metacrilato de dimetilaminoetila (EUDRAGIT® E100 ou EUDRAGIT® E PO (em forma de pó)). EUDRAGIT® E100 e EUDRAGIT® E PO são solúveis em água abaixo de aproximadamente pH 5,0 e são, portanto, também solúveis em suco gástrico.

Polímeros insolúveis em água

[0033] Polímeros insolúveis em água são entendidos como aqueles polímeros que são insolúveis em água em toda a faixa de pH de 1 a 14 e apenas incháveis em água. Em geral, apenas um polímero insolúvel em água está presente na composição farmacêutica. Entretanto, também é possível, caso apropriado, que dois ou mais polímeros insolúveis em água estejam presentes um ao lado do outro ou em uma mistura.

[0034] Suspeita-se que o polímero insolúvel em água tenha a função de estabilizar o componente ativo dificilmente solúvel em água no estado de solubilidade mais elevada após liberação da composição farmacêutica durante um período prolongado e, dessa forma, de retardar ou evitar a agregação, recristalização ou precipitação redutora de solubilidade.

[0035] Exemplos de polímeros insolúveis em água preferidos são, em particular, copolímeros neutros de (met)acrilato e copolímeros de (met)acrilato com grupos amino quaternário:

Copolímeros neutros de (met)acrilato (do tipo EUDRAGIT® NE ou do tipo Eudragit® NM)

[0036] Copolímeros neutros ou essencialmente neutros de metacrilato consistem, pelo menos em até 95% em peso, em particular em até pelo menos 98% em peso, de preferência em até pelo menos 99% em peso, em particular em até pelo menos 99% em peso, mais preferivelmente em até 100% em peso, em monômeros de (met)acrilato com radicais neutros, particularmente radicais C1 a C4 alquila.

[0037] Monômeros de (met)acrilato com radicais neutros adequados são, por exemplo, metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de butila, acrilato de metila, acrilato de etila, acrilato de butila. Dá-se preferência a metacrilato de metila, acrilato de etila e acrilato de metila.

[0038] Monômeros de metacrilato com radicais aniônicos, por exemplo, ácido acrílico e/ou ácido metacrílico, podem estar presentes em pequenas quantidades de menos de 5% em peso, de preferência no máximo 2% em peso, mais preferivelmente no máximo 1 ou 0,05 a 1% em peso.

[0039] Exemplos adequados são copolímeros neutros ou virtualmente neutros de (met)acrilato compostos por 20 a 40% em peso de acrilato de etila, 60 a 80% em peso de metacrilato de metila e 0 a menos de 5% em peso, de preferência 0 a 2 ou 0,05 a 1% em peso (do tipo EUDRAGIT® NE).

[0040] EUDRAGIT® NE e Eudragit® NM são copolímeros de 30% em peso de acrilato de etila e 70% em peso de metacrilato de metila.

[0041] Dá-se preferência a copolímeros neutros ou essencialmente neutros de acrilato de metila que, de acordo com o WO 01/68767,

tenham sido preparados como dispersões usando-se 1 - 10% em peso de um emulsificador não iônico com um valor de HLB de 15,2 a 17,3. Estes últimos oferecem a vantagem de que não há nenhuma separação de fase com formação de estruturas cristalinas pelo emulsificador (Eudragit® NM).

[0042] De acordo com a EP 1 571 164 A2, copolímeros virtualmente neutros de (met)acrilato correspondentes com pequenas proporções de 0,05 a 1% em peso de ácidos C3 - C8 carboxílicos monoolefinicamente insaturados também podem, entretanto, ser preparados por polimerização em emulsão na presença de quantidades comparativamente pequenas de emulsificadores aniônicos, por exemplo, 0,001 a 1% em peso.

Copolímeros de (met)acrilato com grupos amônio quaternário (do tipo EUDRAGIT® RS/RL)

[0043] Copolímeros insolúveis em água de (met)acrilato adequados adicionais são conhecidos, por exemplo, da EP-A 181 515 ou da DE-C 1 617 751. Independentemente do pH, eles são polímeros insolúveis em água, ou polímeros de adição que são meramente expansíveis em água, os quais são adequados para revestimentos de medicamentos. Um possível processo de preparação é a polimerização bruta na presença de um iniciador formador de radicais livres dissolvido na mistura de monômeros. Da mesma forma, o polímero de adição também pode ser preparado por meio de polimerização em solução ou de precipitação. O polímero de adição pode ser obtido dessa maneira na forma de um pó fino, o que é conseguido, no caso da polimerização bruta, por moagem e, no caso de polimerização em solução e de precipitação, por exemplo, por secagem por pulverização.

[0044] Um copolímero insolúvel em água de (met)acrilato adequado é composto por 85 a 98% em peso de ésteres C1 - C4 alquílicos de ácido acrílico ou de ácido metacrílico polimerizados por radicais livres

e 15 a 2% em peso de monômeros de (met)acrilato com um grupo amino quaternário no radical alquila.

[0045] Ésteres C1 a C4 alquílicos de ácido acrílico ou de ácido metacrílico preferidos são acrilato de metila, acrilato de etila, acrilato de butila, metacrilato de butila e metacrilato de metila.

[0046] Um monômero de (met)acrilato com grupos amônio quaternário particularmente preferido é cloreto de metacrilato de 2-trimetilamonioetila.

[0047] Um copolímero correspondente pode ser formado, por exemplo, com 50 - 70% em peso de metacrilato de metila, 20 - 40% em peso de acrilato de etila e 7 - 2% em peso de cloreto de metacrilato de 2-trimetilamonioetila.

[0048] Um copolímero particularmente adequado contém 65% em peso de metacrilato de metila, 30% em peso de acrilato de etila e 5% em peso de cloreto de metacrilato de 2-trimetilamonioetila (EUDRAGIT® RS).

[0049] Um copolímero de (met)acrilato adequado adicional pode ser formado, por exemplo, com 85 a menos de 93% em peso de ésteres C1 a C4 alquílicos de ácido acrílico ou de ácido metacrílico e mais de 7 a 15% em peso de monômeros de (met)acrilato com um grupo amônio quaternário no radical alquila. Esses monômeros de (met)acrilato são comercialmente disponíveis e são usados há algum tempo para revestimentos de retardo.

[0050] Um copolímero particularmente adequado contém, por exemplo, 60% em peso de metacrilato de metila, 30% em peso de acrilato de etila e 10% em peso de cloreto de metacrilato de 2-trimetilamonioetila (EUDRAGIT® RL).

[0051] Em particular, misturas utilizáveis dos copolímeros de (met)acrilato mencionados também incluem, em particular, misturas de EUDRAGIT® RS e EUDRAGIT® RL, por exemplo, na razão de 9:1 a

1:9 partes em peso.

[0052] Acetato de polivinila/copolímeros de acetato de polivinila, etil- e metilcelulose

[0053] A composição farmacêutica também pode compreender, como polímero insolúvel em água, um acetato de polivinila, um copolímero de acetato de polivinila (por exemplo, do tipo Kollicoat® SR 30D ou Kollidon® SR), uma etilcelulose ou uma metilcelulose.

Proporções

[0054] O copolímero ou copolímeros solúveis em água de (met)acrilato e o polímero ou polímeros insolúveis em água na composição farmacêutica podem estar presentes em uma razão relativa entre si de 40:60 a 99:1 partes em peso, de preferência em uma razão relativa entre si de 50:50 a 95:5 partes em peso, em particular em uma razão relativa entre si de 70:30 a 92:8 partes em peso. Surpreendentemente, mesmo pequenas adições do polímero insolúvel em água ao copolímero solúvel em água de (met)acrilato são suficientes para atingir o efeito da invenção.

[0055] A proporção do polímero insolúvel em água, com base no componente ativo com uma solubilidade em água desmineralizada de 3,3 g/L ou menos, não deve ser alta demais, pois a melhora desejada na solubilidade após 120 min a pH 1,2 de pelo menos 16 vezes não é de outra forma atingida.

[0056] O polímero insolúvel em água e o componente ativo devem estar presentes em uma razão de no máximo 3,5 partes em peso de polímero insolúvel em água para uma parte em peso de componente ativo, de preferência de no máximo 3,5:1 a 0,25:1 partes em peso, em particular de no máximo 2,5:1 a 0,25:1 partes em peso.

[0057] No caso da presença de uma pluralidade de polímeros insolúveis em água e/ou uma pluralidade de componentes ativos um ao lado do outro, as proporções são, cada uma, com base na sua soma.

Componentes ativos

[0058] A composição farmacêutica compreende pelo menos um, em geral apenas um, componente ativo, mas, caso apropriado, também combinações de dois ou mais componentes ativos. O componente ativo presente pode, portanto, consistir em um único componente ativo ou, caso apropriado, também em uma pluralidade de componentes ativos individuais.

[0059] O(s) componente(s) ativo(s) tem(têm) uma solubilidade em água desmineralizada de 3,3 g/L ou menos, de preferência 2,2 g/L ou menos, em particular 1,1 g/L ou menos.

[0060] O(s) componente(s) ativo(s) pode(m) pertencer, por exemplo, ao grupo do BCS classes II e IV (Sistema de classificação biofarmacêutica de acordo com o Prof. Amidon; Amidon et al., Pharm. Res. 12, 413 - 420 (1995)) e/ou do grupo dos antiandrogênicos, antidepressivos, antidiabéticos, anti-reumáticos, glucocorticóides, citostáticos, fármacos para enxaqueca, neurolépticos, antibióticos, estrogênios, vitaminas, fármacos psicotrópicos, inibidores de ACE, β -bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, diuréticos, glicosídeos cardíacos, anti-epilépticos, diuréticos/antiglaucoma, uricostáticos, bloqueadores do receptor H₂ e virostáticos.

[0061] Os componentes ativos de BCS classe II e IV têm uma solubilidade em água desmineralizada de 3,3 g/L ou menos. Os componentes ativos de BCS classe II têm boa permeabilidade, aqueles de BCS classe IV baixa permeabilidade. As vantagens da invenção são, conseqüentemente, apresentadas em particular para os componentes ativos de BCS classe II, pois a disponibilidade do componente ativo em solução aqui constitui a única limitação de sua biodisponibilidade. Entretanto, uma disponibilidade aumentada do componente ativo em solução também pode ser útil no caso de componentes ativos de BCS classe IV, para se conseguir uma certa melhora na biodisponibilidade

pelo menos gradualmente, a despeito da limitação da absorção ruim nas células (permeabilidade) desses componentes ativos.

[0062] É possível, por exemplo, que o(s) componente(s) ativo(s) bicalutamida, anastrozol, albendazol, amitriptilina, artemeter, clorpromazina, ciprofloxacina, clofazimina, dapsona, diloxanida, efavirenz, ácido fólico, furosemida, glibenclamida, griseofulvina, haloperidol, ivermectina, ibuprofen, idinavir, lopinavir, lumefantrina, mebendazol, mefloquina, niclosamida, nelfinavir, nifedipina, nitrofurantoína, fenitoína, pirantel, piremetamina, retinol, ritonavir, espironolactona, sulfadiazina, sulfasalazina, sulfametoxazol, triclabendazol, trimetoprim, ácido valpróico, verapamil, warfarina, ácido nalidíxico, nevirapina, praziquan- tel, rifampicina, glimipirida, nilutamida, bromocriptina, cetotifen, letrozol, naratriptan, ganciclovir, orlistat, misoprostol, granistron, pioglitazona, lamivudina, rosiglitazona, zidovudina, enalapril, atenolol, nadolol, felodipina, bepridil, digoxina, digitoxina, carbamazepina, acetazolami- da, alopurinol, cimetidina, ranitidina ou oxcarbazepina estejam presen- tes.

Solubilidade em água

[0063] A invenção se refere a componentes ativos com uma solu- bilidade em água desmineralizada de 3,3 g/L ou menos, de preferência 3,3 g/L ou menos, em particular 1,1 g/L ou menos.

[0064] A solubilidade em água para o componente ativo pode ser definida de acordo com DAB 10 (Deutsches Arzneibuch [Farmacopéia Alemã], 10ª edição com 3ª revisão 1994, Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart e Govi Verlag, Frankfurt am Main, 2ª revisão (1993), IV All- gemeine Vorschriften [Métodos Genéricos IV], p. 5 - 6, "Löslichkeit und Lösungsmittel" ["Solubilidade e Solventes"]; vide também Ph. Eur. 4.07, 2004).

Solubilidade a pH 1,2

[0065] A solubilidade a pH 1,2, isto é, a quantidade de componen-

te ativo presente em forma dissolvida, pode ser determinada, por exemplo, cromatograficamente e/ou espectrometricamente em um meio tamponado a pH 1,2 (SGFsp, Fluido Gástrico Simulado sem pancreatina) de acordo com USP (método de pá, 100 rpm). Foram comparados os valores do componente ativo formulado de acordo com a invenção e do componente ativo não formulado após 120 min. Isso simula as condições de um tempo médio de passagem pelo estômago. Nessa comparação, a solubilidade do componente ativo formulado de acordo com a invenção deve ser aumentada em pelo menos 16 vezes, de preferência em pelo menos 18 vezes, em particular em pelo menos 20 vezes.

[0066] A metodologia de acordo com USP, método de pá, é suficientemente bem conhecido por aqueles versados na técnica (vide, por exemplo, USP 28-NF23, Capítulo Geral <711>, Dissolução, Aparelho 2 (pá), Método <724> "Artigos de Liberação Retardada (Revestimento Entérico) – Padrão Genérico de Liberação de Fármacos", Método B (100 rpm, 37°C)).

Processo para produção da composição farmacêutica

"Processo em Solvente"

[0067] A invenção também se refere a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica na forma de um sólido com a propriedade de liberar o componente ativo presente em um meio tamponado a pH 1,2 em forma dissolvida a uma concentração que, depois de duas horas a pH 1,2, corresponda a pelo menos dezesseis vezes o valor de solubilidade apenas do componente ativo a pH 1,2, caracterizada pelo fato de que uma solução em um solvente orgânico ou mistura de solventes composta pelo copolímero catiônico solúvel em água de (met)acrilato, o componente ativo e o polímero insolúvel em água é primeiro obtida, o solvente é, então, removido, por exemplo, por evaporação ou aplicação de pressão reduzida, por exemplo, por secagem

por congelamento ou secagem por pulverização, o que fornece um sólido com as propriedades mencionadas.

[0068] O solvente orgânico também pode, caso apropriado, ser uma mistura de solventes com outros solventes orgânicos e/ou água. Quando a água está presente, o teor só deve ser alto o suficiente para que, a despeito dela, todos os constituintes, os dois tipos de polímero e o componente ativo ainda entrem em solução. Solventes adequados são, por exemplo, acetona, isopropanol ou etanol ou suas misturas. Um exemplo adequado é uma mistura de isopropanol/acetona com 6:4 partes em peso. Exemplos adequados também são misturas de etanol/água, de preferência com no máximo 50% em peso de água.

[0069] O processo faz uso do fato de que o componente ativo é dificilmente solúvel em água e pode, portanto, ser dissolvido de maneira comparativamente eficiente em um solvente orgânico. Os copolímeros catiônicos e solúveis em água de (met)acrilato também são dissolúveis em um solvente orgânico. Por exemplo, os polímeros do tipo EUDRAGIT® E também são comercialmente disponíveis em forma adequada, na forma de soluções orgânicas com um teor de sólidos de 12,5%. O polímero insolúvel em água é, por sua vez, prontamente solúvel em um solvente orgânico. Conseqüentemente, é possível preparar uma solução de todos os três componentes, caso em que o componente ativo retém o estado dissolvido, mesmo após a remoção do solvente no sólido. Por razões desconhecidas, o teor do polímero insolúvel em água na mistura tem o efeito de a solubilidade original do componente ativo não declinar novamente abaixo do valor de limiar após a liberação em um meio do tipo suco intestinal a pH 7,2, o dito valor de limiar correspondendo a pelo menos duas vezes o valor de solubilidade do componente ativo em água desmineralizada após 4 horas.

[0070] O processo em solvente tem a vantagem de ser fácil de im-

plementar.

"Processo de Extrusão em Fusão"

[0071] O processo de extrusão em fusão é preferível ao processo em solvente, uma razão sendo poder dispersar a manipulação de solventes, o que é problemático por razões de procedimento, proteção à saúde e ambientais.

[0072] De acordo com a invenção, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica na forma de um extrudado com a propriedade de liberar o componente ativo presente em um meio tamponado a pH 1,2 em forma dissolvida a uma concentração que, depois de duas horas a pH 1,2, corresponda a pelo menos dezesseis vezes o valor de solubilidade apenas do componente ativo a pH 1,2, caracterizada pelo fato de que o copolímero catiônico solúvel em água de (met)acrilato, o componente ativo e o polímero insolúvel em água são misturados e extrudados em fusão a uma temperatura na faixa de 60 a 220°C, de preferência de 80 a 180°C.

[0073] O processo de extrusão em fusão pode ser realizado com o auxílio de um extrusor, particularmente por meio de um extrusor de parafuso duplo. É útil que o extrusor ou extrusor de parafuso duplo seja equipado com uma zona de desgaseificação. O polímero catiônico solúvel em água e o insolúvel em água podem ser incorporados como um sólido, como uma solução de polímeros ou como uma dispersão de polímeros. O componente ativo pode ser adicionado como um sólido, como uma solução ou como uma suspensão. O extrudado é, de preferência, processado por meio de métodos de granulação e corte a quente padronizados, para fornecer grânulos de fio cilíndrico e alongado, ou por corte a quente com resfriamento, para fornecer péletes redondos. A EP 1 563 987 A1 descreve um aparelho adequado para a produção de péletes arredondados (peletizador). Os grânulos podem ser, de preferência, triturados em pós com, por exemplo, tamanhos de

partículas menores que/iguais a 1 mm, de preferência na faixa de 50 a 500 µm.

Processo para produção de uma forma farmacêutica

[0074] A invenção também se refere a um processo para a produção de uma forma farmacêutica da invenção compreendendo uma composição farmacêutica da invenção, caracterizada pelo fato de que uma composição farmacêutica é preparada pelo processo em solvente ou processo de extrusão em fusão acima descrito, adicionalmente processada em grânulos, péletes ou pós, caso apropriado, formulada por meio de excipientes farmacologicamente comuns, e processada de maneira já conhecida, por exemplo, por misturação, compressão, deposição em camadas de pó e/ou encapsulação em uma forma farmacêutica, por exemplo, em comprimidos ou, de preferência, em uma forma farmacêutica de múltiplas partículas, particularmente comprimidos contendo péletes, minicomprimidos, cápsulas, sachês ou pós reconstituíveis.

Produção de comprimidos e formas farmacêuticas de múltiplas partículas

[0075] A composição farmacêutica da invenção é adequada, em particular, para a produção de formas farmacêuticas em forma de comprimido e para uso em formas farmacêuticas de múltiplas partículas. A composição farmacêutica da invenção está, de preferência, presente na forma de um pó e pode ser usada diretamente em virtualmente todas as formulações farmacêuticas conhecidas em que o componente ativo esteja incorporado em forma de pó, em vez do componente ativo. Dessa maneira, por exemplo, como no WO 01/68058 ou WO 2005/046649, núcleos neutros (não parecidos) podem ser revestidos com uma composição farmacêutica em forma de pó e um aglutinante no processo de deposição de camadas de pó. Subseqüentemente, os núcleos revestidos são formulados em formas farmacêuticas acabadas

com excipientes e camadas de polímeros adicionais, conforme descrito no WO 01/68058 ou WO 2005/046649.

[0076] Para a forma farmacêutica de múltiplas partículas, uma composição farmacêutica na forma de um pó, mesmo sem um núcleo neutro, pode ser processada com aglutinantes por arredondamento, compressão em partículas ou péletes contendo componente ativo, que podem receber camadas de revestimento polimérico apropriadas para controlar a liberação do componente ativo.

[0077] A produção de formas farmacêuticas de múltiplas partículas para fornecer comprimidos por compressão de um aglutinante farmacêuticamente comum com partículas contendo componente ativo é descrita em detalhes, por exemplo, em Beckert et al. (1996), "Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets", *International Journal of Pharmaceutics* 143, p. 13 - 23 e em WO 96/01624.

[0078] Revestimentos de película sobre péletes contendo componente ativo são tipicamente aplicados em sistemas de leito fluidizado. Formadores de película são tipicamente misturados com plastificantes e agentes de liberação por um processo adequado. Nesse processo, os formadores de película podem estar presentes como uma solução ou suspensão. Os excipientes para a formação de película também podem estar dissolvidos ou em suspensão. Podem-se usar solventes ou dispersantes orgânicos ou aquosos. Para estabilizar a dispersão, também se podem usar estabilizadores (exemplo: Tween 80 ou outros emulsificadores ou estabilizadores adequados).

[0079] Exemplos de agentes de liberação são o monoestearato de glicerila ou outros derivados de ácidos graxos adequados, derivados de sílica ou talco. Exemplos de plastificantes são o propileno glicol, ftalatos, polietileno glicóis, sebaçatos ou citratos, e também outras substâncias mencionadas na literatura.

[0080] Uma camada separadora, que serve para a separação do

componente ativo do material de revestimento com a finalidade de evitar interações, pode ser aplicada entre a camada contendo componente ativo e uma camada de copolímero solúvel em suco intestinal que esteja opcionalmente presente. Essa camada pode consistir em formadores de película inertes (por exemplo, HPMC ou HPC) ou, por exemplo, talco ou outras substâncias farmacêuticas adequadas. Também é possível usar combinações de formadores de película e talco ou substâncias similares.

[0081] Também é possível aplicar uma camada separadora composta por dispersões de copolímeros parcial ou totalmente neutralizadas que podem, por exemplo, compreender copolímeros aniônicos de (met)acrilato.

[0082] Misturas para a produção de comprimidos a partir de partículas revestidas são preparadas por misturação dos péletes com aglutinantes adequados para a formação de comprimidos, caso necessário a adição de substâncias promotoras da desintegração e, caso necessário, a adição de lubrificantes. A misturação pode ocorrer em máquinas adequadas. Misturadores inadequados são aqueles que geram danos das partículas revestidas, por exemplo, misturadores de relha de arado. Para conseguir curtos tempos de desintegração adequados, pode ser necessária uma seqüência específica na adição dos excipientes às partículas revestidas. A pré-misturação com as partículas revestidas compreendendo o lubrificante ou agente de liberação do molde estearato de magnésio permite que suas superfícies sejam hidrofobizadas e, portanto, evita-se a aderência.

[0083] Misturas adequadas para formação de comprimidos contêm tipicamente de 3 a 15% em peso de um auxiliar de desintegração, por exemplo, Kollidon CL, e, por exemplo, 0,1 a 1% em peso de um lubrificante e agente de liberação de molde, como estearato de magnésio. O teor de aglutinante é determinado pela proporção requerida de partícu-

las revestidas.

[0084] Aglutinantes típicos são, por exemplo, Cellactose®, celulose microcristalina, fosfatos de cálcio, Ludipress®, lactose ou outros açúcares adequados, sulfatos de cálcio ou derivados de amido. Dá-se preferência a substâncias de baixa densidade relativa.

[0085] Auxiliares de desintegração típicos (desintegrantes) são derivados de amido ou celulose reticulados e também polivinilpirrolidona reticulada. Derivados de celulose são igualmente adequados. A seleção de um aglutinante adequado permite dispensar o uso de auxiliares de desintegração.

[0086] Lubrificantes e agentes de liberação de molde típicos são os estearatos de magnésio ou outros sais adequados de ácidos graxos ou substâncias mencionadas na literatura para essa finalidade (por exemplo, ácido láurico, estearato de cálcio, talco e outras). Quando se usam máquinas adequadas (por exemplo, prensa de formação de comprimidos com lubrificação externa) ou formulações adequadas, pode-se dispensar o uso de um lubrificante e agente de liberação de molde na mistura.

[0087] Um excipiente para melhorar o escoamento pode ser opcionalmente adicionado à mistura (por exemplo, derivados de sílica de alta dispersão, talco e outros).

[0088] A formação de comprimido pode ser realizada em prensas comuns de formação de comprimidos, prensas excêntricas ou prensas rotativas de formação de comprimidos, a forças de prensagem na faixa de 5 a 40 kN, de preferência 10 - 20 kN. As prensas de formação de comprimidos podem ser equipadas com sistemas para lubrificação externa.

Excipientes

[0089] Excipientes ou aditivos típicos são adicionados, de preferência, de maneira conhecida à composição da invenção no decorrer

da produção dos grânulos, péletes ou pó. Todos os excipientes usados têm, evidentemente, de ser fundamentalmente sem problemas toxicológicos e particularmente utilizáveis em medicamentos sem riscos para os pacientes.

[0090] As quantidades de uso e o uso de aditivos comuns em revestimentos para medicamentos são conhecidos por aqueles versados na técnica. Aditivos típicos podem, por exemplo, ser agentes de liberação, pigmentos, estabilizadores, antioxidantes, formadores de poros, promotores de penetração, brilhos, aromas ou aromatizantes. Eles servem de excipientes de processamento e devem assegurar um processo de produção confiável e reprodutível e uma boa estabilidade de armazenamento a longo prazo, ou conferem propriedades vantajosas adicionais à forma farmacêutica. São adicionados às preparações de polímeros antes do processamento e podem influenciar a permeabilidade dos revestimentos, que pode, caso apropriado, ser utilizada como um parâmetro de controle adicional.

- Agentes de liberação:

[0091] Agentes de liberação em geral têm propriedades lipofílicas e são, em geral, adicionados às suspensões de pulverização. Eles evitam a aglomeração dos núcleos durante a formação de película. Dá-se preferência ao uso de talco, estearato de magnésio ou estearato de cálcio, sílica moída, caulim ou emulsificantes não iônicos com um valor de HLB entre 3 e 8. Quantidades de uso típicas para agentes de liberação são entre 0,5 e 100% em peso com base na soma de componente ativo, copolímero solúvel em água de (met)acrilato e polímero insolúvel em água.

- Pigmentos:

[0092] Os pigmentos a serem usados são não tóxicos e adequados para fins farmacêuticos. Com relação a isso, vide também, por exemplo: Deutsche Forschungsgemeinschaft [Instituto Alemão de

Pesquisa], Farbstoffe für Lebensmittel [Corantes Para Alimentos], Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, 4, p. 156 (1978); German Medicament Dyes Act of 25/08/1980.

[0093] Pigmentos adequados são, por exemplo, pigmentos de óxido de alumínio ou pigmentos amarelo laranja, laca vermelha cochini-lha, cromáticos à base de óxido de alumínio ou corantes azo, corantes de ácido sulfônico, Amarelo Laranja S (E110, C.I. 15985, FD&C Amarelo 6), Índigo Carmim (E132, C.I. 73015, FD&C Azul 2), Tartrazina (E 102, C.I. 19140, FD&C Amarelo 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Vermelho Cochinilha A), Amarelo Quinolina (E 104, C.I. 47005, FD&C Amarelo 10), Eritrosina (E127, C.I. 45430, FD&C Vermelho 3), Azorubina (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisina), Amaranto (E 123, C.I. 16185, FD&C Vermelho 2), Verde Ácido Brillhante (E 142, C.I. 44090, FD&C Verde S).

[0094] Os números E relatados para os pigmentos se baseiam na numeração da EU. Com relação a isso, vide também "Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, 4, p. 156 (1978); German Medicament Dyes Act of 25/08/1980. Os números FD&C se baseiam na aprovação para Alimentos, Fármacos e Cosméticos da Administração Norte-americana de Alimentos e Fármacos (FDA), descrita em: Administração Norte-americana de Alimentos e Fármacos, Centro Para Segurança Alimentar e Nutrição Aplicada, Escritório de Cosméticos e Cores: Código de Regulamentos Federais – Título 21 Regulamentos de Aditivos de Cor Parte 82, Relação de Cores Provisoriamente Relacionadas Certificadas e Especificações (CFR 21 Parte 82).

- Plastificantes

[0095] Aditivos adicionais também podem ser plastificantes. Quan-

tidades típicas estão entre 0 e 50% em peso, de preferência de 5 a 20% em peso.

[0096] Dependendo do tipo (lipofílico ou hidrofílico) e quantidade adicionada, os plastificantes podem influenciar a funcionalidade da camada de polímero. Em virtude da interação física com o polímero, os plastificantes obtêm uma redução da temperatura de transição de vidro e, dependendo da quantidade adicionada, promovem a formação de película. Substâncias adequadas em geral têm um peso molecular entre 100 e 20.000 e contêm um ou mais grupos hidrofílicos na molécula, por exemplo, grupos hidroxila, éster ou amino.

[0097] Exemplos de plastificantes adequados são citratos de alquila, ésteres glicerílicos, ftalatos de alquila, sebaçatos de alquila, ésteres de sacarose, ésteres de sorbitano, sebacato de dietila, sebacato de dibutila e polietileno glicóis 200 a 12.000. Plastificantes preferidos são citrato de trietila (TEC), citrato de acetiltrieta (ATEC) e sebacato de dibutila (DBS). Também se deve fazer menção a ésteres em geral líquidos à temperatura ambiente, como citratos, ftalatos, sebaçatos ou óleo de rícino. Dá-se preferência ao uso dos ésteres cítrico e sebácico.

[0098] A adição de plastificantes à formulação pode ser realizada de maneira conhecida diretamente, em solução aquosa ou após pré-tratamento térmico da mistura. Também é possível usar misturas de plastificantes.

Forma farmacêutica

[0099] A invenção também se refere a uma forma farmacêutica compreendendo uma composição farmacêutica da invenção.

Uso

[00100] A invenção também se refere ao uso de uma composição farmacêutica da invenção para a produção de uma forma farmacêutica. A composição farmacêutica pode ser, de preferência, incorporada em forma de pó em vez de um componente ativo pulverulento. Na for-

mulação da invenção, o pó tem a propriedade de liberar o componente ativo presente em um meio tamponado a pH 1,2 em forma dissolvida a uma concentração que, depois de duas horas a pH 1,2, corresponda a pelo menos dezesseis vezes o valor de solubilidade apenas do componente ativo a pH 1,2. Isso torna possível introduzir componentes ativos que sejam dificilmente solúveis por si mesmos em formas farmacêuticas de todos os tipos em um estado de elevada solubilidade.

Efeitos vantajosos da invenção

[00101] Um efeito vantajoso de uma composição farmacêutica da invenção é, em particular, que os componentes ativos dificilmente solúveis em água são convertidos a um estado de solubilidade mais elevada, esse estado, na delimitação da técnica anterior (vide Exemplo 1), permanecendo estável a pH 1,2 durante um período de 120 min. O período de 120 min a pH 1,2 simula um tempo médio de passagem pelo estômago. Dessa maneira, é possível, após uma solubilidade elevada inicial do componente ativo, reduzir ou mesmo evitar sua recristalização no decorrer do tempo de residência no estômago. Isso aumenta a biodisponibilidade em função do tempo e, em particular, consideravelmente no momento de transferência para o trato intestinal.

[00102] O ambiente do tipo suco gástrico representa uma elevada exigência de teste, de modo que se pode considerar que o estado de elevada solubilidade, quando é atingido de maneira estável no teste a pH 1,2 após 120 min, não se altera mais significativamente de maneira desvantajosa, mesmo após transferência para a seção do intestino com valores de pH mais elevados que existem aí.

[00103] A composição farmacêutica da invenção é, portanto, adequada não apenas para componentes ativos que devam ser liberados no estômago, mas virtualmente também para todas as outras formas farmacêuticas, por exemplo, para formas farmacêuticas revestidas resistentes a suco gástrico e/ou formas farmacêuticas com uma formula-

ção de retardo que libera o componente ativo na realidade dentro do estômago. Isso torna possível, de maneira melhor do que até agora, também atingir níveis sanguíneos terapeuticamente exigidos e comparativamente elevados, mesmo no caso de componentes ativos dificilmente solúveis em água, e também mantê-los durante períodos prolongados.

[00104] A composição farmacêutica estão, de preferência, presente em forma de pó e pode ser usada virtualmente em todas as formulações em que o componente ativo seja processado em forma de pó em seu lugar. Devido à elevada solubilidade, abrem-se, em princípio, novas terapias possíveis dessa maneira.

[00105] Os efeitos vantajosos da invenção podem ser explicados, por exemplo, com referência aos exemplos.

Exemplos

A) Polímeros

[00106] EUDRAGIT® E é um copolímero solúvel em água de 25% em peso de metacrilato de metila, 25% em peso de metacrilato de butila e 50% em peso de metacrilato de dimetilaminoetila.

[00107] EUDRAGIT® NE é um copolímero insolúvel em água de 30% em peso de acrilato de etila e 70% em peso de metacrilato de metila.

[00108] EUDRAGIT® RL é um copolímero insolúvel em água de 60% em peso de metacrilato de metila, 30% em peso de acrilato de etila e 10% em peso de cloreto de metacrilato de 2-trimetilamonioetila.

[00109] Kollicoat® SR é um polímero insolúvel em água (um copolímero de acetato de polivinila).

[00110] Kollicoat® IR (um copolímeros de blocos de acetato de vinil-etileno glicol) é um polímero solúvel em água.

[00111] PEG 6000: polietileno glicol 6000 (polímero solúvel em água).

B) Produção dos extrudados para os exemplos 1 a 14

[00112] As amostras são produzidas por extrusão em fusão em um extrusor de parafuso duplo (Leistritz MICRO 18 GL 40 D Pharma). A temperatura foi selecionada de modo que pelo menos uma zona estivesse acima do ponto de fusão do componente ativo. A extrusão foi realizada em uma faixa entre 70 e 170°C.

[00113] Felodipina, o copolímero solúvel em água de (met)acrilato EUDRAGIT® E e, caso apropriado, o "segundo" polímeros são dosados por meio de dispositivos de medição de sólidos ou líquidos, misturados no extrusor, fundidos e extrudados. Nos exemplos da invenção, o "segundo" polímero é insolúvel em água e está presente em uma razão com relação ao componente ativo de no máximo 3,5:1. A velocidade foi de 200 - 250 rpm. O material em fusão resultante é extraído por meio de uma correia resfriada a ar e, então, cominuído em um granulador de filamentos. Subseqüentemente, o grânulo é triturado a 6.00 L/min em um moinho de ultracentrífuga Retsch com um enxerto de tela de 250 µm e, então, peneirado (< 250 µm).

[00114] Composição dos extrudados individuais em % em peso

Tabela 1:

Exem- plo	Felo- dipina	EUDRAGIT® E	EUDRAGIT® NE	Kollocoat® SR	EUDRAGIT® RL	PEG 6000	Kollo- coat® IR
1	10,0	90,0					
2	9,5	85,7	4,8				
3	9,1	81,8	9,1				
4	8,3	75,0	16,7				
5	7,1	64,3	28,6				
6	6,3	56,3	37,5				

Exem- plo	Felo- dipina	EUDRAGIT® E	EUDRAGIT® NE	Kollocoat® SR	EUDRAGIT® RL	PEG 6000	Kollo- at® IR
7	9,1	81,8		9,1			
8	8,3	75,0		16,7			
9	9,1	81,8			9,1		
10	8,3	75,0			16,7		
11	9,1	81,8				9,1	
12	8,3	75,0				16,7	
13	9,1	81,8					9,1
14	8,3	75,0					16,7

Invenção: Exemplos 2 - 4, 7 - 10

Não da invenção: Exemplos 1, 5, 6, 11 - 14

Exemplos 1 a 14

Liberação do componente ativo felodipina dos grânulos triturados:

[00115] A liberação do componente ativo dos grânulos triturados foi realizada em um aparelho de pá (Testador de Dissolução DT 700, Erweka) USP 26 método 2. As amostras foram pesadas para corresponder em cada caso a 10 mg de felodipina. 500 mL de SGFsp (Fluido Gástrico Simulado sem pancreatina, USP), pH 1,2 (37°C ± 0,5), foram usados como o meio, e a velocidade do agitador era de 100 rpm. Amostras de 5 mL foram colhidas a certos intervalos, filtradas através de um filtro de membrana (Rezist® 30/0,45 µm PTFE, Schleicher & Schüll), e diluídas a 1:1 com metanol. Os primeiros 2 mL foram descartados. O volume retirado foi substituído por meio fresco de temperatura controlada. A quantidade de felodipina liberada foi detectada por meio de HPLC.

[00116] (Coluna usada: RP 18 (Lichrospher 100,5 µm, 125×4, Merck), eluente: acetonitrila:metanol:tampão fosfato pH 3, taxa de fluxo: 1 mL/min, comprimento de onda: 362 nm).

[00117] Determinação da solubilidade de felodipina a pH 1,2:

[00118] A felodipina tem uma solubilidade em água de < 1 mg/L (0,0001 g/L). A solubilidade da felodipina foi determinada por comparação em um meio tamponado a pH 1,2 (SGFsp pH 1,2). Para essa finalidade, 10 mg foram mantidos em movimento a 37°C em um agitador orbital em 20 mL de meio durante 24 horas. A concentração foi determinada por meio de HPLC. Para apenas felodipina, sem formulação da invenção, determinou-se uma solubilidade de 0,5 mg/L.

[00119] As tabelas dos exemplos 1 a 14 reproduzem os valores de solubilidade de felodipina a pH 1,2 como função do tempo. Realizaram-se três experimentos em paralelo (recipientes 1 a 3).

Exemplo 1 (não da invenção):

[00120] Extrudado composto por 90/10 de EUDRAGIT® E e felodipina (não da invenção)

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,0126	0,0142	0,0164	0,0144
10	0,0129	0,0139	0,0158	0,0142
15	0,0111	0,0123	0,0144	0,0126
30	0,0073	0,0086	0,0107	0,0089
45	0,0055	0,0077	0,0077	0,0068
60	0,0048	0,0051	0,0059	0,0052
90	0,0042	0,0046	0,0043	0,0044
120	0,0037	0,0037	0,0038	0,0037

[00121] A solubilidade máxima é atingida aqui após 5 min, mas, então, cai significativamente.

Exemplo 2:

[00122] Extrudado composto por 9,5/85,7/4,8 de felodipina, EUDRAGIT® E e EUDRAGIT® NE

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média
0	0	0	0	0
5	0,0120	0,0160	0,0159	0,0146
10	0,0141	0,0163	0,0168	0,0157
15	0,0154	0,0163	0,0164	0,0160
30	0,0160	0,0162	0,0155	0,0159
45	0,0158	0,0156	0,0152	0,0155
60	0,0154	0,0167	0,0153	0,0158
90	0,0150	0,0152	0,0153	0,0151
120	0,0150	0,0145	0,0141	0,0146

Exemplo 3:

[00123] Extrudado composto por 9,1/81,8/9,1 de felodipina, EUDRAGIT® E e EUDRAGIT® NE

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média
0	0	0	0	0
5	0,0099	0,0113	0,0121	0,0111
10	0,0127	0,0122	0,0123	0,0124
15	0,0128	0,0119	0,0120	0,0122
30	0,0121	0,0117	0,0119	0,0119
45	0,0120	0,0115	0,0123	0,0119
60	0,0124	0,0114	0,0120	0,0119
90	0,0133	0,0114	0,0114	0,0120
120	0,0116	0,0112	0,0111	0,0113

Exemplo 4:

[00124] Extrudado composto por 8,3/75/16,7 de felodipina, EUDRAGIT® E e EUDRAGIT® NE

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,0044	0,0087	0,0087	0,0072
10	0,0094	0,0097	0,0099	0,0096
15	0,0097	0,0096	0,0093	0,0095
30	0,0095	0,0093	0,0094	0,0094
45	0,0098	0,0092	0,0099	0,0096
60	0,0094	0,0094	0,0096	0,0095
90	0,0095	0,0094	0,0099	0,0096
120	0,0103	0,0097	0,0095	0,0098

Exemplo 5 (não da invenção)

[00125] Extrudado composto por 7,14/64,28/28,58 de felodipina, EUDRAGIT® E e EUDRAGIT® NE

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
0	0	0	0	0
5	0,0028	0,0046	0,0041	0,0039
10	0,0043	0,0044	0,0037	0,0041
15	0,0044	0,0041	0,0051	0,0045
30	0,0053	0,0053	0,0055	0,0054
45	0,0056	0,0051	0,0058	0,0055
60	0,0053	0,0056	0,0060	0,0056
120	0,0046	0,0055	0,0050	0,0051

Exemplo 6 (não da invenção)

[00126] Extrudado composto por 6,25/56,25/37,5 de felodipina, EUDRAGIT® E e EUDRAGIT® NE

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
0	0	0	0	0
5	0,0008	0,0024	0,0024	0,0019
10	0,0022	0,0028	0,0027	0,0026
15	0,0026	0,0032	0,0028	0,0029

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
30	0,0036	0,0033	0,0030	0,0033
45	0,0031	0,0034	0,0032	0,0033
60	0,0037	0,0038	0,0034	0,0036
120	0,0011	0,0023	0,0010	0,0015

Exemplo 7:

[00127] Extrudado composto por 9,1/81,8/9,1 de felodipina, EU-DRAGIT® E e Kollicoat® SR

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,0090	0,0116	0,0116	0,0107
10	0,0109	0,0119	0,0126	0,0118
15	0,0113	0,0119	0,0122	0,0118
30	0,0114	0,0116	0,0112	0,0114
45	0,0113	0,0116	0,0118	0,0116
60	0,0116	0,0123	0,0117	0,0119
120	0,0110	0,0119	0,0117	0,0115

Exemplo 8:

[00128] Extrudado composto por 8,3/75/16,7 de felodipina, EU-DRAGIT® E e Kollicoat® SR

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,0069	0,0102	0,0095	0,0088
10	0,0100	0,0100	0,0101	0,0100
15	0,0117	0,0094	0,0101	0,0104
30	0,0096	0,0095	0,0098	0,0096
45	0,0094	0,0096	0,0103	0,0098
60	0,0096	0,0097	0,0098	0,0097
120	0,0097	0,0092	0,0099	0,0096

Exemplo 9:

[00129] Extrudado compreendendo 9,1/81,8/9,1 de felodipina, EUDRAGIT® E e EUDRAGIT® RL

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
0	0	0	0	0
5	0,0112	0,0130	0,0131	0,0124
10	0,0128	0,0135	0,0139	0,0134
15	0,0136	0,0144	0,0140	0,0140
30	0,0135	0,0142	0,0138	0,0138
45	0,0134	0,0132	0,0139	0,0135
60	0,0130	0,0123	0,0130	0,0128
120	0,0117	0,0113	0,0121	0,0117

Exemplo 10:

[00130] Extrudado compreendendo 8,3/75/16,7 de felodipina, EUDRAGIT® E e EUDRAGIT® RL

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,0077	0,0087	0,0117	0,0093
10	0,0101	0,0092	0,0101	0,0098
15	0,0103	0,0103	0,0101	0,0102
30	0,0101	0,0105	0,0103	0,0103
45	0,0101	0,0098	0,0104	0,0101
60	0,0102	0,0100	0,0097	0,0100
120	0,0095	0,0097	0,0106	0,0099

Exemplo 11 (não da invenção)

[00131] Extrudado compreendendo 9,1/81,8/9,1 de felodipina, EUDRAGIT® E e PEG 6000

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
0	0	0	0	0

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
5	0,0125	0,0161	0,0161	0,0149
10	0,0144	0,0158	0,0158	0,0153
15	0,0139	0,0147	0,0147	0,0144
30	0,0100	0,0106	0,0106	0,0104
45	0,0075	0,0076	0,0076	0,0075
60	0,0052	0,0058	0,0058	0,0056
120	0,0038	0,0043	0,0043	0,0041

Exemplo 12 (não da invenção)

[00132] Extrudado compreendendo 8,3/75/16,7 de felodipina, EU-DRAGIT® E e PEG 6000

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
0	0	0	0	0
5	0,0152	0,0168	0,0203	0,0174
10	0,0156	0,0157	0,0145	0,0153
15	0,0144	0,0146	0,0152	0,0147
30	0,0109	0,0105	0,0092	0,0102
45	0,0087	0,0082	0,0081	0,0083
60	0,0073	0,0074	0,0072	0,0073
120	0,0062	0,0063	0,0058	0,0061

Exemplo 13 (não da invenção)

[00133] Extrudado compreendendo 9,1/81,8/9,1 de felodipina, EU-DRAGIT® E e Kollicoat® IR

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média g/L)
0	0	0	0	
5	0,0135	0,0224	0,0164	,0174
10	0,0157	0,0180	0,0159	,0165

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
15	0,0166	0,0168	0,0162	,0165
30	0,0148	0,0151	0,0147	,0149
45	0,0122	0,0122	0,0117	,0120
60	0,0100	0,0105	0,0103	,0103
120	0,0068	0,0067	0,0072	,0069

Exemplo 14 (não da invenção)

[00134] Extrudado compreendendo 8,3/75/16,7 de felodipina, EU-DRAGIT® E e Kollicoat® IR

Tempo	Recipiente 1 (g/L)	Recipiente 2 (g/L)	Recipiente 3 (g/L)	Média (g/L)
0	0	0	0	0
5	0,0104	0,0130	0,0140	0,0125
10	0,0130	0,0137	0,0139	0,0136
15	0,0137	0,0141	0,0138	0,0139
30	0,0134	0,0140	0,0138	0,0138
45	0,0111	0,0125	0,0134	0,0123
60	0,0095	0,0116	0,0115	0,0109
90	0,0072	0,0079	0,0096	0,0082
120	0,00674	0,0084	0,00768	0,0076

[00135] Resumo dos Exemplos 1 a 14 com relação ao aumento de solubilidade de felodipina a pH 1,2 após 120 minutos.

[00136] Os resultados estão compilados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Exemplo	Componente ativo dissolvido [g/L] após 120 min a pH 1,2	Partes em peso de polímero insolúvel em água para uma parte em peso de componente ativo	Aumento de concentração (múltiplo) com base na solubilidade do componente ativo apenas
felodipina apenas	0,0005	-	-
1	0,0037	-	7,4
2	0,0146	0,5	29,2
3	0,0113	1	22,6
4	0,0098	2	19,6
5	0,0050	4	10,0
6	0,0015	6	3,0
7	0,0115	1	23,0
8	0,0096	2	19,2
9	0,0117	1	23,4
10	0,0099	2	19,8
11	0,0041	1*)	8,2
12	0,0061	2*)	12,2
13	0,0069	1*)	13,8
14	0,0076	2*)	15,2

*) Razão relatada para o "segundo" polímero, que é, entretanto, solúvel em água nos Ex. 11 - 14.

[00137] Exemplos da Invenção 2 - 4, 7 - 10:

[00138] Em todos os exemplos, encontra-se um aumento de solubilidade após 120 min a pH 1,2 de pelo menos 16 vezes o valor de apenas felodipina alone a pH 1,2.

[00139] Exemplos não da Invenção 1, 5, 6, 11 - 14:

[00140] Exemplo 1: Sem a adição da invenção de um polímero insolúvel em água, a solubilidade inicialmente boa (após 5 min, vide os valores individuais do Exemplo 1) cai por um fator de 7,4 após 120

min.

[00141] Exemplos 5 e 6: Quando se usa o polímero insolúvel em água, com base no componente ativo, em uma razão de mais de 3,5 para uma parte em peso, a melhora de solubilidade fica abaixo de 16 vezes a de apenas componente ativo.

[00142] Exemplos 11 a 14: Quando se usa, em vez de um polímero insolúvel em água, um polímero solúvel em água, a melhora de solubilidade fica abaixo de 16 vezes a de apenas componente ativo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo uma mistura de pelo menos um copolímero catiônico e solúvel em água de (met)acrilato, pelo menos um polímero insolúvel em água e pelo menos um componente ativo com uma solubilidade em água desmineralizada de 3,3 g/L ou menos,

a referida composição sendo caracterizada pelo fato de que o polímero insolúvel em água e o componente ativo estão presentes em uma razão de no máximo 3,5 para uma parte em peso,

sendo que o copolímero ou copolímeros catiônicos e solúveis em água de (met)acrilato e o polímero ou polímeros insolúveis em água estão presentes em uma razão relativa entre si de 40:60 a 99:1 partes em peso, e

sendo que a dita composição farmacêutica apresenta a propriedade de liberar o componente ativo presente em um meio tamponado a pH 1,2 em forma dissolvida a uma concentração que, depois de duas horas a pH 1,2, corresponda a pelo menos dezesseis vezes o valor de solubilidade apenas do componente ativo a pH 1,2,

sendo que o polímero insolúvel em água é um copolímero neutro de (meta)acrilato, um copolímero de (meta)acrilato) com grupos de amônio quaternário, um poli(acetato de vinila) ou um copolímero de poli(acetato de vinila).

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o copolímero catiônico e solúvel em água de (met)acrilato é composto parcial ou totalmente por acrilatos de alquila e/ou metacrilatos de alquila com um grupo amino terciário no radical alquila.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o copolímero catiônico e solúvel em água de (met)acrilato é um polímero de adição composto por 30 a

80% em peso de ésteres C₁ a C₄ alquílicos de ácido acrílico ou metacrílico, e 70 a 20% em peso de monômeros de (met)acrilato com um grupo amino terciário no radical alquila.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizada pelo fato de que o copolímero solúvel em água de (met)acrilato é um polímero de adição composto por 20 - 30% em peso de metacrilato de metila, 20 - 30% em peso de metacrilato de butila e 60 - 40% em peso de metacrilato de dimetilaminoetila.

5. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o polímero insolúvel em água é um polímero de adição composto por 98 a 88% em peso de ésteres C₁ a C₄ alquílicos de ácido acrílico ou de ácido metacrílico e 2 a 12% em peso de monômeros de (met)acrilato com um grupo amino quaternário.

6. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o polímero insolúvel em água é um copolímero composto por 20 a 40% em peso de acrilato de etila e 60 a 80% em peso de metacrilato de metila e 0 a menos de 5% em peso de ácido acrílico e/ou ácido metacrílico.

7. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o componente ativo é selecionado do grupo de BCS classes II e IV (Sistema de classificação biofarmacêutica de acordo com o Prof. Amidon) e/ou do grupo de antiandrogênicos, antidepressivos, antidiabéticos, anti-reumáticos, glucocorticóides, citostáticos, fármacos para enxaqueca, neurolépticos, antibióticos, estrogênios, vitaminas, fármacos psicotrópicos, inibidores de ACE, β -bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, diuréticos, glicosídeos cardíacos, antiepilépticos, diuréticos/antiglaucoma, uricostáticos, bloqueadores do receptor H₂ e virostáticos.

8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o componente ativo é bicalutamida, anastrozol, albendazol, amitriptilina, artemeter, clorpromazina, ciprofloxacina, clofazimina, dapsona, diloxanida, efavirenz, ácido fólico, furosemida, glibenclamida, griseofulvina, haloperidol, ivermectina, ibuprofen, idinavir, lopinavir, lumefantrina, mebendazol, mefloquina, niclosamida, nelfinavir, nifedipina, nitrofurantoína, fenitoína, pirantel, piremetamina, retinol, ritonavir, espironolactona, sulfadiazina, sulfasalazina, sulfametoxazol, triclabendazol, trimetoprim, ácido valpróico, verapamil, warfarina, ácido nalidíxico, nevirapina, praziquantel, rifampicina, glimipirida, nilutamida, bromocriptina, cetotifen, letrozol, naratriptan, ganciclovir, orlistat, misoprostol, granistron, pioglitazona, lamivudina, rosiglitazona, zidovudina, enalapril, atenolol, nadolol, felodipina, bepridil, digoxina, digitoxina, carbamazepina, acetazolamida, alopurinol, cimetidina, ranitidina, ou oxcarbazepina.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que está presente na forma de um pó.

10. Processo para preparação de uma composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, na forma de um granulado ou extrudado triturado com a propriedade de liberar o componente ativo presente em um meio tamponado a pH 1,2 em forma dissolvida a uma concentração que, depois de duas horas a pH 1,2, corresponda a pelo menos dezesseis vezes o valor de solubilidade apenas do componente ativo a pH 1,2,

o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que o copolímero catiônico solúvel em água de (met)acrilato, o componente ativo e o polímero insolúvel em água são misturados e extrudados em fusão a uma temperatura na faixa de 60 a 220°C, e o extrudado é cominuído ou triturado em um grânulo.

11. Processo para preparação de uma composição farma-

cêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, na forma de um sólido com a propriedade de liberar o componente ativo presente em um meio tamponado a pH 1,2 em forma dissolvida a uma concentração que, depois de duas horas a pH 1,2, corresponda a pelo menos dezesseis vezes o valor de solubilidade apenas do componente ativo a pH 1,2,

o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que uma solução em um solvente orgânico ou mistura de solventes composta pelo copolímero catiônico solúvel em água de (met)acrilato, o componente ativo e o polímero insolúvel em água é primeiro obtida, o solvente orgânico é, então, removido, por exemplo, por evaporação ou aplicação de pressão reduzida, o que fornece um sólido com as propriedades indicadas.

12. Processo para produção de uma forma farmacêutica compreendendo uma composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 10 ou 11, é preparada, adicionalmente processada em grânulos, péletes ou pós, caso apropriada formulada por meio de excipientes farmacêuticamente comuns, e processada de maneira conhecida, por exemplo, por misturação, compressão deposição de camadas de pó e/ou encapsulação em uma forma farmacêutica, por exemplo, em comprimidos ou, de preferência, em uma forma farmacêutica de múltiplas partículas, particularmente comprimidos contendo péletes, minicomprimidos, cápsulas, sachês ou pós-reconstituíveis.

13. Forma farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

14. Uso de uma composição farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para produção de uma forma farmacêutica.