

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

(22) Data de pedido: 2005.10.26	(73) Titular(es): CYDEX PHARMACEUTICALS, INC.
(30) Prioridade(s):	2029 BECKER DRIVE SUITE 217 LAWRENCE,
(43) Data de publicação do pedido: 2013.04.24	KS 66047 US
(45) Data e BPI da concessão: 2014.10.08 002/2015	(72) Inventor(es): GEROLD L. MOSHER US DOUGLAS B. HECKER US JAMES D. PIPKIN US
	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES DE ÉTER SULFOALQUÍLICO DE CICLODEXTRINA E MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

É PROPORCIONADA UMA COMPOSIÇÃO DE SAE-CD EM PARTÍCULAS. A COMPOSIÇÃO DE SAE-CD TEM UMA COMBINAÇÃO VANTAJOSA DE PROPRIEDADES FÍSICAS NÃO ENCONTRADAS EM FORMAS SÓLIDA CONHECIDAS DE SAE-CD. EM PARTICULAR, A COMPOSIÇÃO DE SAE-CD TEM UM PERFIL DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E MORFOLÓGICAS VANTAJOSAS, TAIS QUE PODE SER PREPARADA À MEDIDA PARA UTILIZAÇÕES ESPECÍFICAS. A COMPOSIÇÃO DE SAE-CD DA INVENÇÃO PROVOU TER DESEMPENHO DE FLUIDEZ E DISSOLUÇÃO MELHORADO EM COMPARAÇÃO COM COMPOSIÇÕES DE SAE-CD CONHECIDAS.

RESUMO

"COMPOSIÇÕES DE ÉTER SULFOALQUÍLICO DE CICLODEXTRINA E MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO"

É proporcionada uma composição de SAE-CD em partículas. A composição de SAE-CD tem uma combinação vantajosa de propriedades físicas não encontradas em formas sólidas conhecidas de SAE-CD. Em particular, a composição de SAE-CD tem um perfil de propriedades físico-químicas e morfológicas vantajosas, tais que pode ser preparada à medida para utilizações específicas. A composição de SAE-CD da invenção provou ter desempenho de fluidez e dissolução melhorado em comparação com composições de SAE-CD conhecidas.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES DE ÉTER SULFOALQUÍLICO DE CICLODEXTRINA E MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos derivados éteres sulfoalquílicos de ciclodextrina que têm propriedades físicas melhoradas e a métodos para a sua preparação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O perfil de propriedades não físico-químicas de uma composição pode alterar, drasticamente, o manuseamento e desempenho no processo e, possivelmente, o desempenho *in vitro* ou *in vivo* de um material específico. Por outras palavras, uma dada composição química que tem um primeiro perfil de propriedades físicas pode ser adequada para inalação; enquanto que a mesma composição química tendo um segundo perfil de propriedades físicas diferente pode não ser adequada para inalação. Do mesmo modo, um excipiente específico que tem um primeiro perfil de propriedades físicas pode ser mais adequado para a formação de comprimidos por compressão do que seria o mesmo excipiente tendo um segundo perfil de propriedades físicas diferente.

Por exemplo, a adequação de formas físicas diferentes de um material utilizado como um veículo para inalação de pó seco vai

variar de acordo com o perfil das propriedades físicas não químicas das diversas formas físicas do material. A administração de um fármaco por inalação permite a deposição do fármaco em diferentes secções do tracto respiratório, *e. g.*, garganta, traqueia, brônquios e alvéolos. Geralmente, quanto menor o tamanho de partícula, mais tempo a partícula vai permanecer suspensa no ar e mais profundamente o fármaco pode ser administrado no tracto respiratório. Os fármacos são administrados por inalação utilizando um nebulizador, inalador doseador (MDI) ou inalador de pó seco (DPI).

Os inaladores de pó seco proporcionam pós farmacêuticos em forma de aerossol a doentes. Para produzir um aerossol, o pó no seu estado estático tem de ser fluidizado e arrastado para o caudal de ar de inspiração do doente. O pó é submetido a numerosas forças coesivas e adesivas que têm de ser superadas para que seja disperso. A fluidização e o arrastamento requerem o fornecimento de energia ao leito de pó estático. O tamanho de partícula, forma, morfologia da superfície e composição química das partículas do veículo podem influenciar a dispersão do aerossol. A dispersão e a deposição aumentadas do fármaco são geralmente observadas com menor tamanho do veículo e proporção aumentada de partículas finas. Os veículos alongados aumentaram geralmente a dispersibilidade dos aerossóis e FPF (fracção de partículas finas) do fármaco, possivelmente devido à duração aumentada nas forças de arraste da corrente de ar. Os veículos com superfícies lisas produziram fracções respiráveis mais altas. As fracções respiráveis baixas foram obtidas a partir de veículos com aspereza da superfície macroscópica ou superfícies lisas, enquanto que as fracções respiráveis altas foram obtidas a partir de veículos com aspereza da superfície microscópica, em que ocorreram área de contacto mais pequena e adesão reduzida do

fármaco em minúsculas protuberâncias da superfície. Assim, para formulações de inaladores de pó seco, o tamanho de partícula do veículo deve ser seleccionado com base num equilíbrio entre estas características de desempenho inter-relacionadas. Especificamente, as forças inter-partículas devem ser tais que as partículas de fármaco possam aderir ao veículo (para ajudar na mistura, uniformidade e permitir o arrastamento do fármaco para a corrente de ar de inspiração), contudo permitindo também a separação das partículas finas de fármaco da superfície das partículas mais grosseiras do veículo de tal modo que a administração aos pulmões possa ser facilitada. Tendo em conta o que foi dito acima, formas físicas diferentes do veículo sólido conhecido lactose podem ou não ser apropriadas para inalação de pó seco.

O mesmo impacto geral da forma física sobre o comportamento de excipientes é verdadeiro para outros processos farmacêuticos utilizados para fazer formas de dosagem, tais como um comprimido, líquido, suspensão, emulsão, película, pélete, pastilha, pó, esfera, grânulo, supositório, pomada, creme, etc. Por outras palavras, um excipiente individual vai precisar de ser produzido em formas físicas diferentes para que seja mais apropriado para utilizações específicas. Para formação melhorada de comprimidos por compressão, por exemplo, um excipiente vai, de um modo preferido, ter fluidez melhorada. Boas características de fluidez são desejadas de modo a facilitar o manuseamento e o processamento numa prensa de comprimidos ou numa máquina de enchimento de cápsulas. Também vai ter uma compressibilidade dentro de uma gama específica dependendo do papel do excipiente no comprimido. Se um excipiente for utilizado numa formulação líquida constituível, o excipiente, de um modo preferido, não vai aglomerar-se quando

colocado no líquido e vai dissolver-se completa e rapidamente. Embora muitas destas sejam características altamente desejadas num excipiente sólido, é muito difícil obter um único excipiente que tenha todas essas características. Por esta razão, entre outras, na indústria farmacêutica são desenvolvidas muitas qualidades diferentes de excipientes.

Os métodos de secagem, tais como secagem em tabuleiro, secagem por congelação, secagem por atomização, granulação por atomização em leito fluidizado e aglomeração por atomização em leito fluidizado, entre outros, são utilizados na indústria farmacêutica para preparar sólidos a partir de soluções, emulsões, suspensões ou pastas fluidas de alimentação. As propriedades físicas do sólido isolado irão depender das propriedades do material de alimentação e dos parâmetros utilizados e do equipamento utilizado para o método de secagem empregue.

A secagem por atomização implica a atomização de uma solução ou suspensão de alimentação contendo sólidos para formar gotículas atomizadas direccionadas para uma corrente de gás aquecido numa câmara de secagem, evaporando, assim, o veículo líquido das gotículas, resultando na formação de partículas esféricas. A secagem por atomização em leito fluidizado é uma forma de secagem por atomização modificada, em que um processo de secagem por atomização é executado na presença de um leito fluidizado (fluidizado pela corrente de gás quente) de partículas finas, de tal modo que as gotículas atomizadas colidem e aderem às partículas fluidizadas. Por modificação do teor de sólidos da solução de alimentação e na câmara de secagem, pode ser produzido um dispositivo de secagem por atomização para aglomerar ou granular os sólidos num processo

chamado aglomeração por atomização em leito fluidizado ou granulação por atomização em leito fluidizado, respectivamente. Além disso, a utilização de um aparelho de secagem por atomização rectangular versus cilíndrico causará um impacto sobre as propriedades físicas do produto resultante.

Numa aglomeração/granulação por atomização em leito fluidizado exemplificativa com um aparelho cilíndrico, o pó de alimentação entra na entrada de alimentação de sólidos a uma velocidade controlável e o sistema de atomização de líquido atomiza líquido de alimentação a partir do topo ou do fundo do leito fluidizado para dentro do material. O gás de fluidização aquecido flui para cima a partir da entrada até ao peneiro do fundo, fluidizando o pó de alimentação ou as partículas de nucleação na câmara de leito fluidizado. Simultaneamente, o gás de classificação flui para cima através do tubo de descarga a uma velocidade que é controlada para soprar as partículas finas de volta ao leito fluidizado, permitindo que somente as partículas maiores, com uma velocidade de queda maior do que a velocidade do ar de classificação do tubo de descarga, sejam descarregadas através do tubo. Isto permite o controlo do tamanho de partícula do produto enquanto mantém o produto isento de poeira. A poeira removida do ar de exaustão pelo equipamento de remoção de poeiras externo da unidade circular pode ser recirculada para a entrada de reciclagem para processamento adicional. Durante este processo, as partículas mais pequenas fundem-se umas com as outras ou com partículas maiores para formar aglomerados. Como resultado, a distribuição do tamanho de partícula das partículas no leito fluidizado aumenta de tal modo que a percentagem de partículas finas presentes no produto é reduzida em comparação com o material de alimentação fluidizado.

A solubilização de compostos pouco solúveis em água em meios aquosos é frequentemente muito difícil. Por esse motivo, os técnicos têm empregue intensificadores de solubilização, tal como ciclodextrinas, no meio aquoso. As ciclodextrinas mães (não derivatizadas) e os seus derivados são excipientes bem conhecidos que contêm 6, 7, ou 8 unidades de glucopirranose e são referidas como α -, β -, e γ -ciclodextrina, respectivamente. Cada subunidade de ciclodextrina tem grupos hidroxilo secundários nas posições 2 e 3 e um grupo hidroxilo primário na posição 6. As ciclodextrinas podem ser ilustradas como cones truncados ocos com superfícies externas hidrófilas e cavidades internas hidrófobas.

A β -CD foi descrita como sendo preparada numa variedade de formas diferentes utilizando diferentes processos de acabamento. A American Maize Products (patente Francesa N° 2597485) recomenda a secagem por congelação e atomização como métodos apropriados para recuperar éteres de ciclodextrina a partir de soluções aquosas. Contudo, os pós obtidos de acordo com estas várias técnicas têm fraca dissolução. Além disso, estes pós não fluem facilmente e possuem propriedades de compressão medíocres.

A Patente U.S. N° 6555139 de Sharma divulga um método para microfluidização de uma β -CD em combinação com um fármaco hidrófobo para dar uma microssuspensão uniforme do tipo látex.

A Patente U.S. N° 5674854 de Bodley *et al.* divulga uma composição contendo um complexo de inclusão de β -CD e diclofenac. A composição pode ser preparada por aglomeração por atomização.

A Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 20040234479 de Schleifenbaum divulga um sabor ou fragrância contendo uma partícula de ciclodextrina contendo a partícula de ciclodextrina e um sabor ou fragrância, em que a partícula de ciclodextrina tem um tamanho de partícula numa gama de 50 a 1000 μ . A partícula de ciclodextrina compreende um éter de celulose e ciclodextrina, em que a partícula de ciclodextrina é obtida por um processo em leito fluidizado de um única etapa a partir de uma mistura de atomização, e em que a temperatura de introdução de gás é de 80° a 180 °C e a temperatura de saída de gás é de 40° a 95 °C.

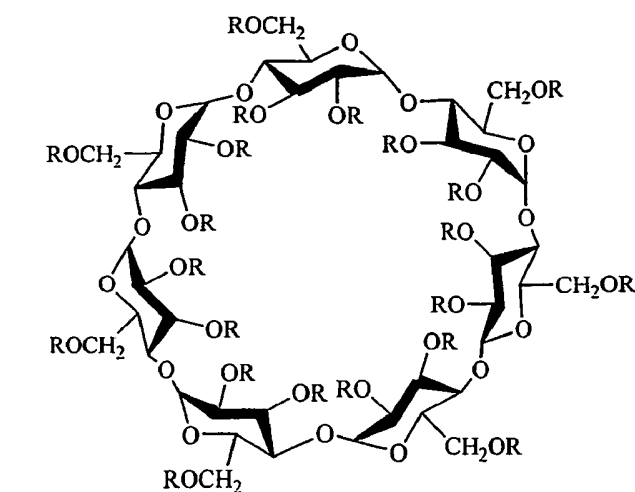
O Pedido de Patente Europeia Nº EP 392608 descreve um método para a produção de complexos de ciclodextrina em pó, em que o tamanho de partícula é inferior a 12 μ , de um modo preferido, inferior a 5 μ . Os processos apropriados para o fazer incluem secagem por atomização e secagem por congelação. O pedido '608 afirma que o tamanho de partícula pequeno da CD apresenta, muitas vezes, capacidade de ser vertido ou fluidez reduzida e pode facilmente formar poeira. Por este motivo, a técnica sugere a utilização de partículas de complexos de ciclodextrina que têm tamanho de partícula de, pelo menos, 50 μ .

A Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 20030065167 de Lis et al. divulga um processo para preparar uma β -CD directamente compressível. O processo inclui "uma passo de desidratação da beta-ciclodextrina hidratada até um teor de água inferior a 6%, de um modo preferido, inferior a 4% e, de um modo mais preferido, inferior ou igual a 2% em peso, seguido por re-hidratação forçada até um teor de água superior a 10%, de um modo preferido, superior a 12% e, de um modo mais preferido, superior ou igual a 13% em peso.

Foi explorado o impacto do passo de secagem ou passo de acabamento na preparação da hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) obtida a partir de um xarope que a contém. A Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 20030028014 de Sikorski *et al.* divulga uma HP- β -CD aglomerada e um processo para a sua preparação. O produto aglomerado é produzido num secador de tambor duplo. Tem alegadamente baixa formação de poeira e boa dissolução em água. O tamanho de partícula do produto é cerca de 30 a 200 μ .

A Patente U.S. Nº 5756484 de Fuertes *et al.* divulga uma composição de HP- β -CD pulverulenta e um método para sua preparação. A HP- β -CD tem um tamanho de partícula centrado isento de partículas finas e uma capacidade apreciavelmente melhorada para se dissolver em meio aquoso. A HP- β -CD é produzida pela aspersão de uma solução de HP- β -CD sobre um leito pulverulento móvel de partículas de HP- β -CD.

As propriedades físicas e químicas das ciclodextrinas mães podem ser modificadas por derivatização dos grupos hidroxilo com outros grupos funcionais. Um desses derivados é um éter sulfoalquílico de ciclodextrina.



$R = (-H)_{21-n}$ ou $-(CH_2)_4-SO_3Na)_n$
em que $n=6, 0-7, 1$

Éter Sulfobutílico de β -Ciclodextrina (Captisol®)

Os derivados éteres sulfoalquílicos de ciclodextrina (SAE-CD) são bem conhecidos, como também são as suas utilizações numa ampla gama de aplicações. Os derivados SAE-CD são particularmente úteis para solubilizar e/ou estabilizar fármacos. Um derivado éter sulfobutílico de beta ciclodextrina (SBE- β -CD), em particular o derivado com uma média de cerca de 7 substituintes por molécula de ciclodextrina (SBE7- β -CD), tem sido comercializado por CyDex, Inc., como CAPTISOL®. O substituinte éter sulfobutílico aniónico melhora drasticamente a solubilidade em água da ciclodextrina mãe. Além disso, a presença das cargas diminui a aptidão da molécula para complexar com colesterol em comparação com o derivado hidroxipropilo. A complexação reversível, não covalente, de fármacos com a ciclodextrina CAPTISOL® geralmente permite uma solubilidade e estabilidade aumentadas dos fármacos em soluções aquosas.

O CAPTISOL[®], preparado por secagem por atomização, é utilizado nas formulações comerciais VFEND[®] e GEODON[®]. Tornou-se num dos principais derivados de ciclodextrina para utilização em formulações farmacêuticas e, é por esse motivo, importante para a indústria.

Os métodos de preparação de derivados SAE-CD são variados mas geralmente incluem os passos gerais de sulfoalquilação seguida por isolamento. O perfil de propriedades químicas da SAE-CD é estabelecido durante o passo de sulfoalquilação. Por exemplo, a alteração das condições reacionais durante a sulfoalquilação pode variar o grau médio de substituição e a distribuição regioquímica média de grupos sulfoalquilo na SAE-CD. O comprimento da cadeia alquilo do grupo funcional sulfoalquilo é determinado de acordo com o agente de sulfoalquilação utilizado. E a utilização de um agente alcalinizante específico durante a alquilação vai resultar na formação de um sal de SAE-CD específico, salvo se for realizado um passo de permuta iónica subsequente à sulfoalquilação.

Em geral, os processos conhecidos para o passo de sulfoalquilação incluem, por exemplo: 1) exposição de ciclodextrina mãe não derivatizada em condições alcalinas a um agente alquilante, e. g., alquilsulfona ou um halogenoalquilsulfonato; 2) adição opcional de agente alcalinizante adicional ao meio reaccional para consumir o excesso do agente alquilante; e 3) neutralização do meio reaccional com agente acidificante. A grande maioria dos processos da literatura faz o passo de sulfoalquilação em meio aquoso; contudo, algumas referências divulgam a utilização de piridina, dioxano ou DMSO como o solvente de reacção para a sulfoalquilação. A literatura divulga a utilização de um agente

alcalinizante para acelerar a reacção de sulfoalquilação. Depois de completado o passo de sulfoalquilação, procede-se ao isolamento e purificação da SAE-CD.

Estão descritos diversos processos de isolamento diferentes da SAE-CD a seguir à sulfoalquilação e neutralização. Em geral, um líquido aquoso contendo a SAE-CD é seco para remover água para formar um sólido. A literatura sugere vários métodos para remoção de água de uma solução aquosa que contém SAE-CD. Esses métodos incluem secagem por congelação, secagem por atomização, secagem em estufa, secagem em estufa de vácuo, evaporação rotativa a pressão reduzida, secagem em vácuo ou secagem em tambor em vácuo convencionais. Ver, por exemplo, Ma (*S.T.P. Pharma. Sciences* (1999), 9(3), 261-266), CAPTISOL® (éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina de sódio; *Pharmaceutical Excipients 2004*; Eds. R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen; Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2004) e outras referências relativas à preparação de derivados de SAE-CD.

A técnica está portanto desprovida de ensinamentos sobre os métodos de preparação e utilização de derivados de SAE-CD tendo perfis específicos de propriedades físicas não químicas. Dada a importância das SAE-CD para a indústria farmacêutica, seria um melhoramento significativo na técnica proporcionar derivados de SAE-CD tendo perfis específicos de propriedades físicas não químicas de modo que essas formas possam ser concebidas para fins específicos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção procura superar as desvantagens presentes em composições de pó seco conhecidas de SAE-CD. Assim, é proporcionada uma composição à base de ciclodextrina derivatizada, e. g., uma composição à base de éter sulfoalquílico de ciclodextrina (SAE-CD). A presente composição de SAE-CD exclui um agente activo principal. Contudo, a composição possui propriedades físicas inesperadamente vantajosas que existem como resultado do método utilizado para remover água de um meio aquoso contendo SAE-CD. A composição preparada pelo processo da invenção proporciona SAE-CD sólida em forma de partículas.

As propriedades físicas dos SAE-CD são moduladas através de uma variedade de técnicas para produzir diferentes qualidades de SAE-CD (uma qualidade de SAE-CD ou composição de SAE-CD) em que cada está adaptada para utilização em formas de dosagem específicas, tais como um comprimido, cápsula, pó constituível, inalador de pó seco, saqueta, trocisco e pastilha. As propriedades também podem ser modificadas para melhoramento do manuseamento, embalagem, armazenamento e outras actividades relacionadas com o processo. Além disso, as propriedades químicas podem ser adaptadas para utilizações específicas por mudança da identidade do contra-íão, alteração do comprimento da cadeia alquilo, grau médio de substituição ou tamanho do anel da ciclodextrina mãe a partir do qual é produzido o SAE-CD. As propriedades também podem ser adaptadas para utilizações específicas mudando as propriedades físicas não químicas do SAE-CD, tal como por mudança da média ou valor médio do diâmetro de partícula, da extensão da distribuição do tamanho de partícula, do teor de água do SAE-CD, das características de

superfície das partículas de SAE-CD, da velocidade de dissolução das partículas, da densidade aparente, da densidade de compactação, do índice de CARR, compressibilidade, fluidez e mais.

As composições de SAE-CD da invenção possuem numerosas vantagens em relação a composições de SAE-CD conhecidas, *i. e.*, as preparadas de acordo com métodos conhecidos que diferem nos passos de pós-sulfoalquilação. As composições de SAE-CD aqui descritas proporcionam uma velocidade de dissolução aquosa, resistência ao esmagamento por compressão, facilidade de formação de comprimidos inesperadamente melhoradas e/ou manuseamento de sólidos melhorado.

É proporcionada uma forma de uma composição de SAE-CD contendo não mais do que cerca de 20% em peso de humidade. A composição de SAE-CD pode ser incluída numa formulação seca em mistura íntima com um agente activo, de tal modo que todo ou substancialmente todo o agente activo não é complexado com o SAE-CD. A composição de SAE-CD pode ser incluída numa formulação seca com um ou mais excipientes. A composição de SAE-CD também pode ser incluída numa formulação constituível.

As composições de SAE-CD em partículas da invenção possuem propriedades morfológicas e físico-químicas que as predispõem para se dissolverem mais rapidamente do que as composições de SAE-CD anteriormente conhecidas, tais como as preparadas por secagem por atomização. As composições de SAE-CD, preparadas pelos processos aqui descritos, possuem combinações específicas de propriedades morfológicas e físico-químicas. Em algumas formas de realização, o processo é aglomeração por atomização em leite fluidizado. Em algumas formas de realização, a composição

de SAE-CD em partículas é preparada por granulação por atomização em leito fluidizado e a composição de SAE-CD resultante possui uma combinação diferente de propriedades físicas das da composição de SAE-CD preparada por aglomeração por atomização em leito fluidizado.

Quando as partículas dos SAE-CD são preparadas por métodos conhecidos, não possuem a combinação vantajosa de propriedades físicas como a encontrada na composição de SAE-CD da invenção. Uma composição de SAE-CD aqui divulgada é preparada por um processo compreendendo:

proporcionar uma alimentação líquida compreendendo água e SAE-CD; e

submeter a alimentação líquida a uma combinação de processo de secagem por atomização em leito fluidizado em que o SAE-CD é aglomerado (e/ou granulado) e seco abaixo do ponto de deliquescência para formar uma composição de SAE-CD em partículas compreendendo partículas aglomeradas (e/ou granuladas), em que, pelo menos, 90% do volume das partículas da composição de SAE-CD é constituído por partículas tendo diâmetros calculados maiores ou iguais a cerca de 25 micrómetros. (O corte do diâmetro de partícula para a fracção de 10% do volume cumulativo é de 25 micrómetros ou mais). A composição de SAE-CD pode possuir uma densidade de compactação na gama de cerca de 0,66 a 0,75 g/cm³ ou cerca de 0,49 a 0,75 g/cm³ quando determinada de acordo com o Método 1 de USP <616> e/ou uma densidade aparente na gama de cerca de 0,55 a 0,66 g/cm³ ou cerca de 0,38 a cerca de 0,66 g/cm³ quando determinada de acordo com o Método 1 de USP <616>. Para uma composição de SAE-CD específica, a densidade de compactação é mais elevada do

que a densidade aparente.

O teor de humidade da composição de SAE-CD está abaixo do seu ponto de deliquescente. Contudo, formas de realização específicas incluem as que têm um teor de humidade $\leq 18\%$ em peso, $\leq 16\%$ em peso, $\leq 15\%$ em peso, $\leq 10\%$ em peso ou $\leq 5\%$ em peso.

A composição de SAE-CD é em partículas e tem um diâmetro médio de partícula de cerca de 92 a cerca de 200 micrómetros, ou menor ou igual a cerca de 110 micrómetros, ou menor ou igual a cerca de 200 micrómetros. O diâmetro médio de partícula foi determinado de acordo com o Exemplo 3 com um instrumento Malvern. Esse instrumento mede o diâmetro de partícula através de dispersão de luz laser de ângulo baixo e calcula o diâmetro de partícula com base no volume de uma pressuposta forma esférica. A expressão "diâmetro médio de partícula" é definida como a média do momento do volume, também conhecido como o diâmetro médio de De Brouckere, $D[4,3]$. A composição de SAE-CD pode ser preparada por aglomeração por atomização em leito fluidizado ou granulação por atomização em leito fluidizado.

A composição de SAE-CD possui uma combinação de propriedades físicas que a tornam mais apropriada do que as composições de SAE-CD anteriormente conhecidas para utilização em formulações de comprimidos prensados. Por exemplo, a composição de SAE-CD tem uma resistência ao esmagamento por compressão na gama de cerca de 1,0 a cerca de 20 kP quando 200 mg de composição de SAE-CD são prensados num comprimido tendo um diâmetro de 0,345 polegadas utilizando uma P_{max} (pressão de compressão de pico) na gama de cerca de 30 a cerca de 275 MPa e a composição de SAE-CD tem um teor de humidade na gama de cerca de 2 a cerca de 3% em peso determinada por LOD.

Alternativamente, a composição de SAE-CD tem uma resistência ao esmagamento por compressão na gama de cerca de 0,5 a 11 KP quando 200 mg de composição de SAE-CD são prensados num comprimido tendo um diâmetro de 0,345 polegadas utilizando uma Pmax MPa na gama de cerca de 15-70 MPa e o SAE-CD tem um teor de humidade na gama de cerca de 5-6% em peso.

A composição de SAE-CD tem uma velocidade de dissolução mais rápida na água do que o SAE-CD preparado por secagem por atomização convencional. Quando 2,5 g da composição de SAE-CD são ensaiados de acordo com o Exemplo 6, o tempo médio de dissolução é de 2,5 minutos ou menos, ou 4,5 minutos ou menos, ou 3,5 minutos ou menos quando colocados na água.

É proporcionada pela invenção uma composição de SAE-CD que tem uma propriedade de fluidez vantajosa. Por exemplo, a composição de SAE-CD tem um diâmetro do orifício mínimo do fluxo gravitacional de cerca de 3-7 mm ou 4-6 mm, ou inferior a cerca de 10 mm ou inferior a cerca de 20 mm. Pode ser seguido o método do Exemplo 5 para determinar o diâmetro do orifício mínimo do fluxo gravitacional.

A densidade da composição de SAE-CD pode ser controlada. A composição de SAE-CD tem uma densidade real de 1,25 a 1,35 g/cm³ ou 1,1 a 1,5 g/cm³. As formas de realização da composição de SAE-CD incluem as que têm uma densidade aparente de cerca de 0,55 a cerca de 0,66 g/cm³, de cerca de 0,38 a menos do que cerca de 0,55 g/cm³, ou cerca de 0,38 a cerca de 0,66 g/cm³ quando determinada de acordo com o Método 1 da USP <616>. Outras formas de realização têm uma densidade de compactação (densidade após compactação) de cerca de 0,66 a cerca de 0,75 g/cm³, ou cerca de 0,49 a cerca de 0,66 g/cm³ ou cerca de 0,49 a cerca de 0,75 g/cm³

quando determinada de acordo com o Método 1 da USP <616>. Adicional ou alternativamente, a composição de SAE-CD tem um índice de CARR de menos de ou de cerca de 24%, ou menos de ou cerca de 18%, ou menos de ou cerca de 16%.

Outro aspecto da invenção proporciona uma composição de SAE-CD que tem um teor de humidade abaixo de seu ponto de deliquescência, uma densidade aparente na gama de cerca de 0,55 a 0,66 g/cm³ e uma densidade de compactação na gama de cerca de 0,66 a 0,75 g/cm³, um índice de CARR de menos de ou cerca de 24%; e opcionalmente, um teor de humidade de menos de cerca de 18% em peso, opcionalmente, uma densidade real na gama de cerca de 1,1 a 1,5 g/cm³, opcionalmente, um diâmetro do orifício mínimo de fluxo gravitacional inferior a cerca de 20 mm, opcionalmente, em que a composição de SAE-CD é preparada por aglomeração por atomização em leito fluidizado ou granulação por atomização em leito fluidizado.

Outro aspecto proporciona a utilização das composições de SAE-CD como excipientes de formação de comprimidos, excipientes de cápsulas, excipientes de DPI (inalador de pó seco), excipientes de extrusão, excipientes de PMDI (inalador doseador pressurizado), veículos para administração de um fármaco através de um DPI ou PMDI, excipientes de comprimidos orodispersíveis, pós ingeríveis, excipientes de granulação a seco, excipientes de formação de pastilhas, núcleos de non-pareil, pós aerossolizáveis e/ou excipientes em pó constituíveis.

A composição de SAE-CD pode ser incluída numa formulação (e. g. sólida, líquida, em gel, suspensão, emulsão ou outras formulações conhecidas) compreendendo um ou mais agentes activos e, opcionalmente, um ou mais excipientes. Portanto a invenção

também proporciona um método de tratamento de doenças ou distúrbios por administração a um indivíduo da composição de SAE-CD numa formulação compreendendo ainda um agente activo.

Numa forma de realização, as propriedades da composição de SAE-CD podem ser moduladas de tal modo que propriedades físico-químicas diferentes são combinadas com as propriedades das partículas de fármaco para otimizar a dispersão a partir de inaladores de pó seco.

Formas de realização adicionais da invenção incluem aquelas em que: 1) a composição de SAE-CD é um composto de fórmula 1 ou uma sua mistura; 2) uma formulação contendo a composição de SAE-CD compreendendo ainda um antioxidante, agente acidificante, agente alcalinizante, agente tamponante, agente intensificador da solubilidade, intensificador de penetração, electrólito, fragrância, glucose, deslizante, estabilizador, agente de volume, crioprotector, plasticizante, aromas, edulcorantes, modificador de tensão superficial, modificador da densidade, modificador da volatilidade ou uma sua combinação; e/ou 3) o SAE-CD é um composto de fórmula 2 ou uma sua mistura.

Outro aspecto da invenção proporciona uma formulação sólida melhorada, compreendendo o melhoramento a inclusão na formulação de uma composição de SAE-CD da invenção, em que o SAE-CD foi preparado por um processo de secagem por atomização em leito fluidizado (aglomeração ou granulação) ou uma composição de SAE-CD que tem um perfil de propriedades físicas tal como aqui definido. Esses e outros aspectos desta invenção serão evidentes por referência à descrição pormenorizada seguinte, exemplos, reivindicações e figuras em anexo.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Os desenhos seguintes são apresentados apenas a título ilustrativo e, por isso, não pretendem limitar o âmbito da presente invenção.

A Fig. 1 apresenta uma fotografia de SEM (microscopia de varrimento electrónico) de um lote exemplificativo da composição de SAE-CD preparada de acordo com a invenção. As partículas de SAE-CD foram preparadas de acordo com diferentes processos pós-sulfoalquilação.

A Fig. 2 ilustra uma representação geral de um secador por atomização em leito fluidizado exemplificativo.

A Fig. 3 ilustra uma representação geral de outro secador por atomização em leito fluidizado exemplificativo.

A Fig. 4 é um gráfico que representa a relação entre a resistência ao esmagamento e pressão de compressão para composições de SAE-CD da invenção contendo diferentes quantidades de humidade.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

As composições de SAE-CD são adaptadas para utilização em aplicações específicas. Quando utilizadas nessas aplicações, as presentes composições de SAE-CD são vantajosas e proporcionam desempenho melhorado em relação às composições de SAE-CD anteriormente conhecidas para essas aplicações. Por variação das

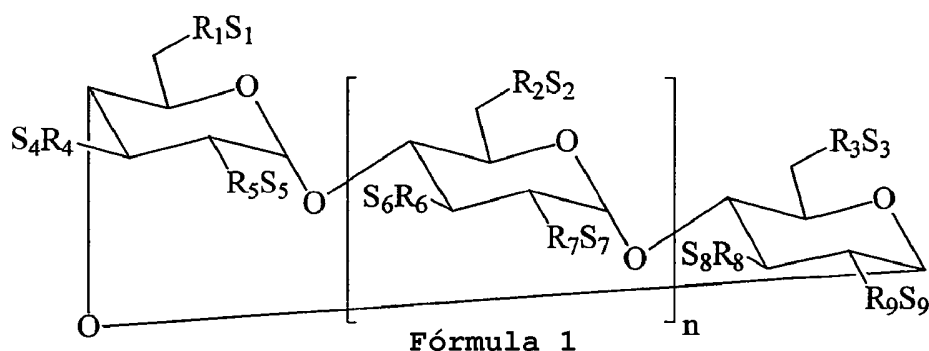
condições de acabamento (passos pós-sulfoalquilação; passos que ocorrem após o passo de sulfoalquilação), é possível modificar as propriedades físico-químicas e morfológicas do SAE-CD. Por exemplo, diferentes composições de SAE-CD podem ser obtidas por variação das condições de secagem e isolamento.

Muito embora a composição de SAE-CD da invenção não necessite de abrasão, pode ser submetida a abrasão para proporcionar composições de SAE-CD adicionalmente modificadas. Por exemplo, submetendo a abrasão uma composição de SAE-CD preparada por secagem por atomização em leito fluidizado pode resultar numa composição de SAE-CD que tem uma densidade aparente, densidade de compactação e/ou diâmetro de partícula diferentes. Como aqui utilizado, a expressão submeter a abrasão significa desgastar fisicamente um sólido para reduzir seu tamanho de partícula. Qualquer desses processos utilizados na indústria farmacêutica é apropriado para utilização no processo da invenção. Os processos de abrasão incluem, a título de exemplo e sem limitação, micronização, moagem em moinho de esferas, moagem a jacto, moagem em moinho de martelos, moagem em moinho de pinos, basculação, peneiração, e almofariz e pilão. Podem ser utilizados métodos tanto de baixa como de alta energia.

A presente invenção proporciona uma "composição de SAE-CD", o que significa uma composição de éter sulfoalquílico de ciclodextrina tendo uma combinação de propriedades físicas diferentes e excluindo um agente activo ou excipiente farmacêutico. Em relação à composição de SAE-CD, o termo "excluindo" significa que não é adicionado de propósito. Portanto, é possível que a composição de SAE-CD contenha excipientes endógenos ao seu método de fabrico. Por exemplo, uma

primeira composição de SAE-CD vai ter uma primeira combinação de propriedades físicas, *i. e.*, um primeiro perfil de propriedades físicas e a segunda composição de SAE-CD vai ter uma segunda combinação de propriedades físicas. Em virtude das diferentes combinações de propriedades físicas, a primeira composição de SAE-CD será mais vantajosa para uma utilização específica e a segunda composição de SAE-CD será mais vantajosa para outra utilização específica.

A presente invenção proporciona composições de SAE-CD, em que o SAE-CD é um composto de Fórmula 1 ou uma sua combinação:



em que:

n é 4, 5 ou 6;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 e R_9 são, cada, independentemente, -O- ou um grupo -O-(C₂-C₆ alquilenos)-SO₃⁻, em que, pelo menos, um de R_1 a R_9 é independentemente um grupo -O-(C₂-C₆ alquilenos)-SO₃⁻, de um modo preferido, um grupo -O-(CH₂) _{m} -SO₃⁻, em que m é 2 a 6, de um modo preferido, 2 a 4, (*e. g.*, -OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ ou -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻); e

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ e S₉ são, cada, independentemente, um catião farmacêuticamente aceitável que inclui, por exemplo, H⁺, metais alcalinos (e. g., Li⁺, Na⁺, K⁺), metais alcalino-terrosos (e. g., Ca⁺², Mg⁺²), iões amónio e catiões de aminas, tais como os catiões de (C₁-C₆)-alquilaminas, piperidina, pirazina, (C₁-C₆)-alcanolaminas e (C₄-C₈)-cicloalcanolaminas.

Os métodos apropriados para preparação de uma matéria-prima SAE-CD para utilização na preparação da composição de SAE-CD da invenção estão divulgados nas Patentes U.S. Nº 5376645, Nº 5874418 e Nº 5134127 de Stella et al.; Patente U.S. Nº 3426011 de Parmerter et al.; Lammers et al. (*Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* (1972), 91(6), 733-742); Staerke (1971), 23(5), 167-171); Qu et al. (*J. Inclusion Phenom. Macro. Chem.*, (2002), 43, 213-221); Patente U.S. Nº 5241059 de Yoshinaga; Patente U.S. Nº 6153746 de Shah; Publicação Internacional PCT Nº WO 2005/042584 de Stella et al.; Adam et al. (*J. Med. Chem.* (2002), 45, 1806-1816); publicação internacional PCT Nº WO 01/40316 de Zhang et al.; Tarver et al. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2002), 10, 1819-1827); Ma (*S.T.P. Pharma. Sciences* (1999), 9(3), 261-266); Jung et al. (*J. Chromat.* 1996, 755, 81-88); e Luna et al. (*Carbohydr. Res.* 1997, 299, 103-110), cujas divulgações são aqui dadas como integralmente incorporadas por referência.

A matéria-prima SAE-CD está incluída na alimentação líquida utilizada no processo de secagem por atomização em leito fluidizado empregue para preparar uma composição de SAE-CD da invenção.

A composição de SAE-CD da invenção também pode incluir uma combinação de ciclodextrina derivatizada (SAE-CD) e

ciclodextrina não derivatizada. Por exemplo, uma composição de SAE-CD pode ser produzida para incluir ciclodextrina não derivatizada na quantidade de 0 até menos do que 50% em peso da ciclodextrina total presente. Formas de realização exemplificativas da composição de SAE-CD incluem as que compreendem 0-5% em peso, 5-50% em peso, menos de 5%, menos de 10%, menos de 20%, menos de 30%, menos de 40% ou menos de 50% de ciclodextrina não derivatizada.

Os termos "alquilenos" e "alquilo", como aqui utilizados (e. g., no grupo $-O-(C_2-C_6\text{-alquilenos})SO_3-$ ou nas alquilaminas), incluem grupos alquilenos divalentes ou grupos alquilo monovalentes, lineares, cíclicos ou ramificados, e saturados ou insaturados (i. e., que contêm uma ligação dupla), respectivamente. O termo "alcanol" neste contexto inclui do mesmo modo os componentes alquilo lineares, cíclicos e ramificados, saturados e insaturados dos grupos alcanol, em que os grupos hidroxilo podem estar situados em qualquer posição na porção alquilo. O termo "cicloalcanol" inclui álcoois cíclicos não substituídos ou substituídos (e. g., por metilo ou etilo).

Algumas formas de realização da presente invenção proporcionam composições contendo um único tipo de derivado de ciclodextrina que tem a estrutura correspondente à fórmula (I), em que a composição global contém em média, pelo menos, 1 e até $3n + 6$ unidades de ácido alquilsulfônico por molécula de ciclodextrina. A invenção também inclui composições contendo derivados de ciclodextrina que têm uma gama estreita ou larga para o grau de substituição e um grau de substituição alto ou baixo. Essas combinações podem ser otimizadas consonante necessário para proporcionar ciclodextrinas que têm propriedades específicas.

Derivados de SAE-CD exemplificativos incluem SBE4- β -CD, SBE7- β -CD, SBE11- β -CD, SBE7- γ -CD e SBE5- γ -CD os quais correspondem a derivados de SAE-CD de fórmula I em que n = 5, 5, 5, 6 e 6, respectivamente; m é 4; e existem em média 4, 7, 11, 7 e 5 substituintes éter sulfoalquílico presentes, respectivamente. Outros derivados de SAE-CD exemplificativos incluem os de fórmula SAE_x-R-CD (Fórmula 2), em que SAE é éter sulfometílico (SME), éter sulfoetílico (SEE), éter sulfopropílico (SPE), éter sulfobutílico (SBE), éter sulfopentílico (SPtE) ou éter sulfo-hexílico (SHE); x (grau de substituição médio ou específico) é 1-18, 1-21, 1-24, quando R (estrutura em anel da ciclodextrina mãe) é α , β ou γ , respectivamente; e CD é ciclodextrina. O grupo funcional SAE inclui um grupo contra-íão catiónico como aqui divulgado ou, genericamente como utilizado na indústria farmacêutica, para o contra-íão de qualquer grupo ácido.

Uma vez que o SAE-CD é uma ciclodextrina polianiónica, pode ser proporcionado em diferentes formas de sal. Os contra-íões apropriados para o ou os grupos funcionais SAE incluem átomos ou moléculas orgânicos catiónicos ou átomos ou moléculas inorgânicos catiónicos. O SAE-CD pode incluir um único tipo de contra-íão ou uma mistura de contra-íões diferentes. As propriedades do SAE-CD podem ser modificadas mudando a identidade do contra-íão presente. Por exemplo, uma primeira forma de sal do SAE-CD pode ter uma maior carga electrostática do que uma segunda forma de sal diferente de SAE-CD. Verificou-se que a forma de sal de cálcio é mais electronegativa do que a forma de sal de sódio. Do mesmo modo, um SAE-CD que tem um primeiro grau de substituição pode ter uma carga electrostática maior do que um segundo SAE-CD que tem um

grau de substituição diferente.

Quando a composição do SAE-CD se destina a administração intrapulmonar, o diâmetro médio de partícula pode estar na gama de cerca de 0,1 a cerca de 10 micrómetros ou cerca de 0,5 a cerca de 6,4 micrómetros. Se for desejado que as partículas atinjam regiões inferiores do tracto respiratório, *i. e.*, os alvéolos e brônquios terminais, a gama de tamanhos do diâmetro médio de partícula pode estar na gama de cerca de 0,5 a cerca de 2,5 micrómetros. Se for desejado que as partículas atinjam o tracto respiratório superior, a gama de tamanhos do diâmetro de partícula pode estar entre 2,5 micrómetros e 10 micrómetros. Uma composição de SAE-CD com este tamanho médio de diâmetro de partícula pode ser preparada pelo desgaste de uma composição de SAE-CD que tem uma gama maior de tamanhos do diâmetro médio de partícula.

A amplitude de diâmetros de partícula (definido como a razão = (diâmetro médio das partícula do 90º percentil - diâmetro médio de partícula do 10º percentil)/diâmetro médio de partícula do 50º percentil) da composição de SAE-CD pode também causar impacto no seu desempenho. Na invenção pode ser utilizado um SAE-CD que tenha uma distribuição de tamanho de partícula ampla, moderada e estreita. Uma amplitude maior indica uma distribuição de tamanho de partícula mais ampla e uma amplitude mais pequena indica uma distribuição do tamanho de partícula mais estreita. Formas de realização específicas incluem aquelas em que a amplitude está na gama de cerca de 1,5 a 2,9, 1,1 a 1,9 ou 1,4 a 1,7.

Uma vez que as partículas estão presentes como uma distribuição de tamanhos, a distribuição pode ser monomodal,

bimodal ou polimodal, sendo preferida a distribuição monomodal.

A composição de SAE-CD é uma composição em partículas contendo partículas aglomeradas e não aglomeradas. As partículas aglomeradas podem ser preparadas por secagem com atomização em leito fluidizado, que pode incluir aglomeração e/ou granulação. O termo aglomeração, o qual pode ser utilizado indistintamente de granulação, pretende significar um processo em que partículas finas dispersas numa composição são fundidas com outras partículas na composição para formar uma composição em partículas mais grossas, reduzindo assim a quantidade de partículas finas e aumentando o diâmetro médio global das partículas da composição. A colecção de partículas que resulta pode ser chamada um aglomerado ou um granulado. A composição de SAE-CD da invenção é distinguível pela SEM de outras composições de SAE-CD produzidas de acordo com outros processos. A Fig. 1 ilustra uma SEM de uma composição de SAE-CD exemplificativa produzida pela secagem por atomização em leito fluidizado. As partículas têm uma textura de superfície rugosa e compreendem uma quantidade substancial de partículas aglomeradas.

Processos exemplificativos para a preparação da composição de SAE-CD incluem aglomeração por atomização em leito fluidizado ou granulação por atomização em leito fluidizado.

A Fig. 2 ilustra um sistema secador por atomização em leito fluidizado exemplificativo que pode ser utilizado para preparar uma composição de SAE-CD da invenção. Esse sistema inclui um tanque (1) de alimentação de líquido, unidade (2) de secagem por atomização em leito fluidizado cilíndrica, classificador (3) de partículas de ciclone, recipiente (4) de colheita do produto acabado, unidade (5) de filtração de gás, recipiente (6) de

recolha de produtos residuais; condensadores (7) e câmaras (8-10) de leito fluidizado. O sistema pode funcionar como se segue. Para iniciar o processo, uma alimentação líquida aquosa contendo matéria-prima SAE-CD é transferida do tanque (1) para o secador (2) através da conduta (M). A alimentação líquida é atomizada dentro da câmara de secagem em modo de contra-corrente contra a corrente de gás quente (A) para formar um leito fluidizado inicial de partículas. As partículas finas formadas saem da câmara de secagem e são conduzidas através da conduta (B) para o ciclone (3), que classifica as partículas e retorna as partículas finas de tamanho apropriado através da conduta (C) de volta para dentro da porção superior da câmara de secagem num local adjacente e de um modo a favor da corrente da alimentação de líquido. À medida que alimentação líquida adicional é atomizada dentro da câmara de secagem são formadas partículas maiores e partículas finas e as partículas maiores (as que não são consideradas partículas "finas") formam o leito fluidizado na câmara (8). Quando as partículas alcançam o tamanho de diâmetro médio de partícula pretendido, são conduzidas para a câmara (9) e subsequentemente para a câmara (10). Cada câmara inclui sua própria entrada de gás e contém um leito fluidizado de partículas. A entrada de gás para a câmara (8) é a principal corrente de gás quente (A) que fluidiza o leito de partículas na câmara (8) de secagem. A corrente (N) de gás para a câmara (9) está a uma temperatura mais baixa do que a corrente (A) e a corrente (P) está a uma temperatura ainda mais baixa. À medida que as partículas se movem da câmara (8) para câmara (9) e depois para a câmara (10), são refrigeradas. A composição de SAE-CD acabada é recolhida da câmara (10) e conduzida para o recipiente (4) através de uma conduta (F). As partículas finas presentes nas câmaras (9) e (10) são conduzidas através da conduta (G) para o ciclone (3). O

gás que sai do ciclone é conduzido através da conduta (H) para a unidade (5) de filtro para recolher quaisquer partículas que não foram de outro modo recicladas pelo ciclone para a câmara de secagem. As partículas recolhidas na unidade do filtro são carregadas num recipiente (6) de recolha para possível reprocessamento. O gás sai da unidade de filtro e é conduzido através do, ou dos condensadores (7), que removem a humidade do gás. Finalmente, o gás é ventilado ou retornado à câmara de secagem através da conduta (L) e/ou às correntes de gás (A, N, ou P).

A Fig. 3 ilustra outro sistema de secador por atomização em leito fluidizado exemplificativo que pode ser utilizado para preparar uma composição de SAE-CD da invenção. Esse sistema é semelhante ao da Fig. 2, contudo exclui as câmaras (9-10), a conduta (G) de reciclagem das partículas e o ou os condensadores (7). Além disso, o ciclone devolve as partículas finas à câmara de secagem através da conduta (C) e subsequentemente conduta (C1) e/ou conduta (C2). Quando os finos são introduzidos na câmara de secagem através da conduta (C1), são introduzidos de um modo a favor da corrente com o escoamento da alimentação líquida a ser atomizado na câmara de secagem. Quando os finos são introduzidos na câmara de secagem através da conduta (C2), os finos são introduzidos numa direcção que é tangencial ou perpendicular ao escoamento da corrente (A) de gás que está a ser introduzido na câmara de secagem e/ou na entrada (L) de gás. Note-se que este sistema exemplificativo não devolve o gás da unidade de filtração de volta à câmara de secagem, no entanto pode ser modificado para o fazer.

A maioria das partículas nessas câmaras de leito fluidizado, tipicamente, não atinge a altura da nuvem de

alimentação líquida atomizada. Contudo, as partículas finas formadas durante o processo que são recicladas de volta à câmara de secagem podem ser introduzidas num local adjacente ao atomizador de alimentação líquida ou num local entre o atomizador e o leito fluidizado.

Durante a operação de qualquer dos sistemas, o escoamento da corrente de gás pode ser ajustado em vários locais dentro do sistema, de modo a modificar a fluidização do leito, velocidade de secagem, classificação de finos e/ou velocidade de alimentação dos finos numa câmara de secagem. O processo de secagem por atomização em leito fluidizado inclui:

proporcionar uma alimentação líquida (solução, suspensão ou pasta) compreendendo um veículo líquido e opcionalmente SAE-CD;

proporcionar, numa câmara de secagem, um leito fluidizado de partículas de SAE-CD que têm um primeiro tamanho médio do diâmetro de partícula, em que o leito é fluidizado com uma corrente de gás aquecido que flui numa primeira direcção;

atomizar a alimentação líquida no leito fluidizado na câmara de secagem para formar uma composição de SAE-CD em partículas compreendendo partículas aglomeradas que têm um segundo tamanho médio de diâmetro de partícula maior, em que a atomização é realizada numa segunda direcção e a maior parte do veículo líquido foi removido da composição em partículas; e

recolher a composição em partículas para formar a composição de SAE-CD.

As formas de realização específicas dos processos incluem aquelas em que: 1) o processo compreende ainda reciclar uma porção das partículas mais pequenas da composição em partículas de volta à câmara de secagem; 2) a porção de partículas reciclada é introduzida na câmara de secagem num local adjacente ao ponto de introdução da alimentação líquida; 3) a porção de partículas reciclada é introduzida numa câmara de secagem numa direcção tangencial ou perpendicular à direcção de introdução da alimentação líquida na câmara de secagem; 4) a porção de partículas reciclada é introduzida na câmara de secagem num local adjacente ao cone da câmara de secagem; 5) o processo é conduzido a favor da corrente; 6) o processo é conduzido contra a corrente; 7) o processo é conduzido num modo de fluxo misto; 8) a composição em partículas compreende menos de 18% em peso do veículo líquido; 9) o veículo líquido é aquoso; 10) a alimentação líquida compreende SAE-CD; 11) a composição de SAE-CD possui uma combinação de propriedades físicas como aqui descrito; e 12) o secador por atomização em leito fluidizado tem uma câmara de secagem cilíndrica e/ou cónica.

Num processo de secagem por atomização em leito fluidizado a favor da corrente, a direcção do fluxo da alimentação líquida atomizada na câmara de secagem é a mesma que a direcção de fluxo do ar quente utilizado para fluidizar o leito de partículas. O atomizador pode ser um atomizador de bico ou um atomizador rotativo (e. g., disco rotativo). A corrente de ar pode ser controlada de tal modo que ocorra predominantemente fluxo laminar ou turbulento.

Num processo de secagem por atomização em leito fluidizado contra a corrente, o ar quente utilizado para fluidizar o leito move-se através da câmara de secagem numa direcção oposta à da

alimentação líquida atomizada.

Num processo de secagem por atomização em leito fluidizado de fluxo misto, as partículas movem-se através da câmara de secagem em ambas as fases, a favor da corrente e contra a corrente. Este modo requer a utilização de um atomizador de bico a atomizar para cima para um fluxo de ar que chega ou um atomizador a atomizar gotículas para baixo na direcção de um leito fluido integrado, em que a entrada e a saída de ar estão localizadas no topo da câmara de secagem. Entradas de ar adicionais vão direccionar o fluxo para cima para fluidizar o leito de partículas.

As partículas finas ou pequenas utilizadas para formar o leito fluidizado na câmara de secagem podem ser preparadas separadamente, tal como por secagem por atomização, moagem, trituração ou de outro modo por abrasão, peneiração ou outros meio apropriados. Por outro lado, as partículas finas podem ser preparadas *in situ* utilizando o equipamento como um secador por atomização convencional e, subsequentemente, utilizando o equipamento como um secador por atomização em leito fluidizado. Numa forma de realização, as partículas finas ou pequenas são obtidas por separação dessas partículas do material removido da câmara de secagem e reciclando as partículas finas ou pequenas de volta à câmara de secagem. A invenção inclui processos por meio dos quais as partículas finas são introduzidas na câmara de secagem e/ou são produzidas *in situ* em virtude da secagem da alimentação líquida atomizada.

O processo da invenção pode ser realizado de um modo contínuo ou semi-contínuo pelo qual a alimentação líquida contendo matéria-prima SAE-CD é introduzida na

câmara de secagem continuamente ou semi-continuamente e a composição de SAE-CD é removida do leito fluidizado continuamente ou semi-continuamente.

O veículo líquido aquoso utilizado na alimentação líquida, que pode ser uma solução ou uma pasta, pode ou não conter outro material, tal como um ou mais produtos secundários da reacção de sulfoalquilação e subsequente basificação do meio reaccional. Como aqui utilizado, um veículo líquido é qualquer meio aquoso utilizado na ciência farmacêutica para aglomerar ou granular sólidos.

O teor de sólidos de SAE-CD da alimentação líquida pode variar de 0,1 a 80% em peso, 10 a 70% em peso, 30 a 70% em peso, ou 40 a 60% em peso de sólidos. Algumas formas de realização da alimentação líquida compreendem: 1) somente éter sulfoalquílico de ciclodextrina e água; ou 2) somente éter sulfoalquílico de ciclodextrina, água e produtos secundários do processo sintético utilizado para preparar o éter sulfoalquílico de ciclodextrina. O éter sulfoalquílico de ciclodextrina utilizado na alimentação líquida é, por vezes, aqui referido, como a matéria-prima do éter sulfoalquílico de ciclodextrina.

A alimentação líquida pode ser arrefecida ou aquecida antes de entrar na câmara de secagem. A temperatura pode ser utilizada para controlar a viscosidade da alimentação líquida: quanto mais alta a temperatura, mais baixa a viscosidade. A temperatura da alimentação líquida pode ser de 0 °C a 100 °C, ou da temperatura ambiente até 70 °C.

O gás utilizado para conduzir as partículas através de todo o sistema é geralmente um gás, tal como ar, hélio ou azoto. O

sistema pode incluir uma unidade de carregamento de gás para carregar gás para operação, depuração e suplementação.

A temperatura do gás de entrada pode ser utilizada para controlar a velocidade de secagem das partículas, velocidade de produção, extensão da aglomeração, teor de água da composição de SAE-CD e/ou tipo de aglomeração. A temperatura pode variar de cerca de 100° a cerca de 300 °C, cerca de 130° a cerca de 180 °C, cerca de 150° a cerca de 170 °C, ou cerca de 210° a cerca de 250 °C.

A composição de SAE-CD tem um diâmetro do orifício mínimo de fluxo gravitacional que varia de cerca de 3-7 mm ou 4-6 mm, ou menos de cerca de 10 mm ou menos de cerca de 20 mm. A expressão "diâmetro do orifício mínimo de fluxo gravitacional" significa o diâmetro mínimo de um orifício através do qual a composição de SAE-CD proporciona um escoamento volumico aceitável. O exemplo abaixo define adicionalmente a expressão. Este parâmetro é determinado de acordo com o método do Exemplo 5 em que é utilizado um aparelho FLOWDEX (Hanson Research Corp., Northridge, CA). A presente requerente foi bem sucedida na preparação de uma composição de SAE-CD que tem um diâmetro do orifício mínimo substancialmente diferente do que foi preparado por secagem com atomização convencional.

A composição de SAE-CD tem um índice de CARR de menos de ou cerca de 24% de compressibilidade, ou menos de ou cerca de 18% de compressibilidade, ou menos de ou cerca de 16% de compressibilidade. Como utilizado a este respeito, "compressibilidade" refere-se à redução percentual relativa que uma massa em partículas vai sofrer durante a determinação da densidade de compactação. O índice de CARR é uma medida da

compressibilidade de uma composição de SAE-CD. Baseia-se na densidade aparente e na densidade de compactação do material. O índice de CARR foi determinado de acordo com o Exemplo 8 abaixo. A presente requerente conseguiu preparar uma composição de SAE-CD aglomerada por atomização que tem um índice de CARR substancialmente diferente de outras composições de SAE-CD preparadas por secagem por atomização, secagem por congelação ou aglomeração por atomização.

A SAE-CD tem uma densidade real na gama de cerca de 1,25 a 1,35 g/cm³ ou 1,1 a 1,5 g/cm³ ou 1,29 a 1,32 g/cm³. A densidade real foi determinada de acordo com o Exemplo 8 abaixo. A composição de SAE-CD da invenção tem uma densidade real substancialmente diferente da composição de SAE-CD preparada por secagem por atomização.

A composição de SAE-CD tem uma densidade aparente de cerca de 0,55 a 0,66 g/cm³, cerca de 0,38 a menos de 0,55 g/cm³, ou cerca de 0,38 a cerca de 0,66 g/cm³. A composição de SAE-CD produzida de acordo com o processo de aglomeração por atomização da invenção tem uma densidade aparente mais elevada do que uma composição de SAE-CD produzida por outro processo de aglomeração por secagem por atomização.

A composição de SAE-CD tem uma densidade de compactação (densidade após empacotamento) de cerca de 0,66 a 0,75 g/cm³, ou cerca de 0,49 a 0,66 g/cm³ ou cerca de 0,49 a cerca de 0,75 g/cm³ quando realizada de acordo com o Método 1 da USP <616>. A composição de SAE-CD produzida de acordo com o processo de aglomeração por atomização da invenção tem uma densidade de compactação mais elevada do que a da composição de SAE-CD produzida por outro processo de aglomeração por secagem por

atomização.

Uma vez que a composição de SAE-CD sólida pode ser utilizada para o fabrico de comprimidos, especialmente comprimidos prensados, a sua resistência ao esmagamento por compressão a diferentes pressões de compressão de pico foi determinada com composições de SAE-CD tendo diferentes teores de humidade. Foi utilizado o método do Exemplo 7 para determinar esta relação. O desempenho da composição de SAE-CD foi comparado (FIG. 4) com o de Avicel PH-200, lactose e Dical, que são três excipientes correntemente utilizados no fabrico de formulações de comprimidos. A composição de SAE-CD da invenção é altamente vantajosa, pois o seu comportamento de compressão pode ser melhorado por mudança do seu teor de humidade, tamanho de partícula e/ou forma das partículas.

A Dureza do Comprimido ou a Resistência ao Esmagamento do Comprimido em unidades de kiloponds (kP) *versus* Pressão de Compressão de Pico (Pmax) em unidades de megapascal (MPa) é apresentada para a amostra da composição de SAE-CD (SBE7- β -CD) amostra (B3, B4) desta invenção utilizada tal e qual, *i. e.*, como obtida a partir do processo de secagem por atomização em leite fluidizado, e equilibrada (83 Eq e B4 Eq) sobre nitrato de magnésio saturado. O desempenho dessas amostras foi comparado com o de excipientes em massa de compressão directa comerciais, *e. g.*, celulose microcristalina ou MCC (Avicel PH 200, FMC), mono-hidrato de lactose (SuperTab, The Lactose Co. of New Zealand), di-hidrato de fosfato de cálcio dibásico (Emcompress, Penwest Pharm Co.). Para as ferramentas utilizadas neste estudo, 100 MPa é aproximadamente equivalente a 6 kN de força. O teor de água da composição de SAE-CD tal e qual desta invenção foi 2,77% e 2,36% para B3 e B4, respectivamente, determinado por Perda na

Secagem (LOD) a 110 °C através do Computrac Modelo 2000XL (Arizona Instruments, Tempe, AZ). O teor de água após o equilíbrio como determinada pelo LOD foi de 5,46% e 5,50% para B3 Eq e B4 Eq, respectivamente.

A níveis mais baixos de teor de humidade, e. g., na gama de cerca de 2 a cerca de 3% em peso (como determinado por LOD a 104 ° a 110 °C), a composição de SAE-CD tinha uma resistência ao esmagamento por compressão na gama de cerca de 1 a cerca de 20 kP (kiloponds) quando prensada num comprimido utilizando uma Pmax (pressão de compressão de pico) na gama de cerca de 30 a cerca de 275 MPa (megapascal). A níveis mais elevados do teor de humidade, e. g., na gama de cerca de 5 a cerca de 6% em peso (como determinado por LOD), a composição de SAE-CD tinha uma resistência ao esmagamento por compressão na gama de cerca de 0,5 a cerca de 11 kP quando prensada num comprimido usando uma Pmax na gama de cerca de 15 a cerca de 70 MPa. O diâmetro médio de partícula, a distribuição dos tamanhos do diâmetro de partícula e a morfologia da composição de SAE-CD são facilmente modificados para combinar com a grande variedade de características de fármacos micronizados que são apresentados a um formulador da técnica. Uma vantagem da presente invenção é a capacidade de um técnico experiente de modular as propriedades físico-químicas da composição de SAE-CD a fim de combinar ou complementar os processos de formulação ou fabrico, as propriedades dos fármacos ou propriedades dos excipientes resultando assim num produto optimizado.

A forma de dosagem da invenção pode ser utilizada para administrar uma ampla gama de agentes activos. Os agentes activos geralmente incluem substâncias fisiológica ou farmacologicamente activas que produzem um efeito ou efeitos

sistemáticos ou localizados em animais e humanos. Os agentes activos também incluem pesticidas, herbicidas, insecticidas, antioxidantes, estimuladores do crescimento da planta, agentes de esterilização, catalisadores, reagentes químicos, produtos alimentares, nutrientes, cosméticos, vitaminas, minerais, suplementos dietéticos, inibidores da esterilidade, estimuladoras da fertilidade, microrganismos, agentes aromatizantes, edulcorantes, agentes de limpeza e outros compostos para aplicações farmacêutica, veterinária, hortícola, doméstica, alimentar, culinária, agrícola, cosmética, industrial, limpeza, confeitaria e aromatizantes.

O agente activo pode ser seleccionado independentemente em cada ocorrência de agentes activos farmacêuticos, tais como um agente antibiótico, agente anti-histamínico, descongestionante, agente anti-inflamatório, agente antiparasítico, agente antiviral, anestésico local, agente antifúngico, agente antibacteriano, agente amebicida, agente tricomonocida, agente analgésico, agente antiartrítico, agente antiasmático, agente anticoagulante, agente anticonvulsivo, agente antidepressivo, agente antidiabético, agente antineoplásico, agente antipsicótico, agente neuroléptico, agente anti-hipertensor, agente hipnótico, agente sedativo, agente energizante ansiolítico, agente anti-doença de Parkinson, agente anti-doença de Alzheimer, agente relaxante muscular, agente antimalárico, agente hormonal, agente contraceptivo, agente simpatomimético, agente hipoglicémico, agente anti-hiperglicéridémico, agente antidislipidémico, agente de redução do colesterol, inibidor da absorção de ácidos biliares, agente antilipémico, agente oftálmico, agente electrolítico, agente de diagnóstico, agente procinético, agente inibidor da secreção de ácido gástrico, agente antiulceroso, agente antiflatulência, agente

anti-incontinência, agente cardiovascular, corticosteróide, agonista de adrenorreceptores B₂, agonista de receptores de dopamina D₂, agente anticolinérgico, inibidor de IL-5, moduladores anti-sentido de IL-5, lactato de milrinona, inibidor de triptase, antagonista de receptores de taquicicina, antagonista de receptores de leucotrienos, inibidor de 5-lipoxigenase, anticorpo anti-IgE, inibidor de proteases ou uma sua combinação.

Outros agentes activos específicos que podem ser empregues de acordo com a invenção incluem isetioato de pentamidina, sulfato de albuterol, sulfato de metaproterenol, flunisolida, cromolina de sódio, cromoglicato de sódio, tartarato de ergotamina, levalbuterol, terbutalina, reproterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol, clenbuterol, bambuterol, tulobuterol, broxaterol, epinefrina, isoprenalina ou hexaprenalina, um anticolinérgico, tais como tiotrópio, ipratrópio, oxitrópio ou glicopirrónio; um antagonista de leucotrienos, tais como andolaste, iralucaste, pranlucaste, imitrodaste, seratrodaste, zileuton, zafirlucaste ou montelucaste; um inibidor de fosfodiesterases, tais como filaminaste ou piclamilaste; um inibidor de paf, tais como apafante, forapafante ou israpafante; um abridor do canal de potássio, tais como amilorida ou furosemida; um analgésico, tais como morfina, fentanil, pentazocina, buprenorfina, petidina, tilidina, metadona ou heroína; um agente de potência, tais como sildenafil, alprostadil ou fentolamina; um péptido ou proteína, tais como insulina, eritropoietina, gonadotropina ou vasopressina; calcitonina, factor ix, factor de estimulação de colónias de granulócitos, colónia macrófaga de granulócitos, hormona do crescimento, heparina, heparina (peso molecular baixo), interferão alfa, interferão beta, interferão gama,

interleucina-2, hormona de libertação da hormona luteinizante, análogo de somatostatina, amilina, factor neurotrófico ciliar, factor de libertação da hormona do crescimento, factor do crescimento semelhante a insulina, insulínotropina, antagonista de receptores de interleucina-1, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-6, factor de estimulação de colónias de macrófagos, factor (m-csf), factor de crescimento do nervo, hormona paratiróide, timosina alfa 1, inibidor de iib/iiia, antitripsina alfa-1, anticorpo anti-rsv, gene regulador transmembranar da fibrose cística (cftr), desoxirribonuclease (dnase), bactericida/permeabilidade (ards), anticorpo anti-cmv de aumento de proteína, receptor de interleucina-1 ou um derivado ou sal farmacêuticamente aceitável destes compostos.

Os agentes activos (fármacos) aqui listados não devem ser considerados exaustivos e sim meramente exemplificativos das muitas formas de realização consideradas dentro do âmbito da invenção. Muitos outros agentes activos podem ser administrados com a composição da presente invenção. Os fármacos apropriados são seleccionados da lista de fármacos aqui incluída bem como quaisquer outros fármacos aceites pela U.S.F.D.A. ou outra autoridade analogamente reconhecida no Canadá (Health Canada), México (Mexico Department of Health), Europa (Agência Europeia do Medicamento (EMA)), América do Sul (em particular na Argentina (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) e Brasil (Ministério da Saúde)), Austrália (Department of Health and Ageing), África (em particular na África do Sul (Department of Health) e Zimbawe (Ministry of Health and Child Welfare)) ou Ásia (em particular no Japão (Ministry of Health, Labour and Welfare), Formosa (Executive Yuans Department of Health) e China (Ministry of Health People's Republic of China)) como sendo apropriados para

administração a humanos ou animais. Algumas formas de realização da invenção incluem aqueles em que a substância activa é farmacológica ou biologicamente activa ou em que o ambiente de utilização é o trato GI de um mamífero.

O agente activo pode estar presente na sua forma neutra, iónica, de sal, básica, ácida, natural, sintética, diastereomérica, epimérica, isomérica, enantiomericamente pura, racémica, de solvato, hidrato, anidra, de quelato, derivado, análogo, esterificada, não esterificada ou outra forma corrente. Sempre que um agente activo é aqui designado, todas as essas formas disponíveis estão incluídas.

Um agente activo contido dentro da presente formulação pode estar presente como o seu sal farmacologicamente aceitável ou em forma isenta de sal. Como aqui utilizado, "sal farmacologicamente aceitável" refere-se aos derivados dos compostos descritos em que o agente activo é modificado pela reacção com um ácido ou base, consoante necessário para formar um par ligado ionicamente. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais não tóxicos convencionais ou os sais de amónio quaternário de um composto mãe formado, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Os sais não tóxicos apropriados incluem os derivados de ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfónico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e outros conhecidos pelos especialistas na técnica. Os sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como aminoácidos, ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pâmico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfónico,

metanossulfónico, etanodissulfónico, oxálico, isetiónico e outros conhecidos pelos especialistas na técnica. Os sais farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do agente activo mãe que contém uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais. Listas de outros sais adequadas são encontradas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

A frase "farmacêuticamente aceitável" é aqui utilizada para referir os compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do âmbito da avaliação médica idónea, apropriados para utilização em contacto com os tecidos de humanos e animais, sem toxicidade, irritação, resposta alérgica excessivas, ou outros problemas ou complicações, proporcionais a uma razão benefício/risco razoável.

Como aqui utilizados, os termos "doente" ou "indivíduo" significam animais de sangue quente, tal como os mamíferos, por exemplo, gatos, cães, murganhos, cobaias, cavalos, vacas bovinas, carneiros e humanos.

Uma formulação da invenção pode compreender um agente activo presente numa quantidade eficaz. Pela expressão "quantidade eficaz" significa-se o montante ou a quantidade de agente activo que é suficiente para induzir a resposta necessária ou desejada, ou por outras palavras, a quantidade que é suficiente para induzir uma resposta biológica apreciável quando administrada a um indivíduo.

A formulação da invenção pode ser utilizada para administração de um ou mais agentes activos diferentes.

Combinações específicas de agentes activos podem ser proporcionadas pela presente formulação. Algumas combinações de agentes activos incluem: 1) um primeiro fármaco de uma primeira classe terapêutica e um segundo fármaco diferente da mesma classe terapêutica; 2) um primeiro fármaco de uma primeira classe terapêutica e um segundo fármaco diferente de uma classe terapêutica diferente; 3) um primeiro fármaco tendo um primeiro tipo de actividade biológica e um segundo fármaco diferente tendo cerca da mesma actividade biológica; 4) um primeiro fármaco tendo um primeiro tipo de actividade biológica e um segundo fármaco diferente tendo um segundo tipo diferente de actividade biológica. Associações exemplificativas de agentes activos são aqui descritas.

Quando se utiliza combinações de agentes activos, um ou ambos os agentes activos podem estar presentes numa quantidade subterapêutica. Como aqui utilizada, uma quantidade subterapêutica é a quantidade do primeiro fármaco que proporciona menos do que uma resposta terapêutica normal no doente ao qual é administrado o primeiro fármaco na ausência do segundo fármaco da combinação. Por outras palavras, o primeiro e o segundo fármacos podem conjuntamente proporcionar uma vantagem terapêutica aumentada, melhorada, aditiva ou sinérgica, em comparação com a administração de cada fármaco por si só, *i. e.*, na ausência do outro fármaco.

Após a sua preparação, a composição de SAE-CD pode ser incluída em qualquer formulação farmacêutica ou forma de dosagem conhecida. As composições e formulações da invenção são apropriadas para administração a um indivíduo por quaisquer meios utilizados na indústria farmacêutica. Modos de administração exemplificativos incluem, sem limitação,

administração endobronquial (intrapulmonar, intratraqueal, intra-alveolar), oral, peroral, ocular, oftálmica, óptica, sublingual, bucal, transdérmica, transmucosa, rectal, vaginal, uterina, uretral, intratecal, nasal, parentérica, intraperitoneal, intramuscular e subdérmica.

Uma forma de dosagem está disponível numa forma de dose individual ou múltipla contendo, entre outras coisas, uma quantidade de ingrediente activo e da composição de SAE-CD, sendo a referida quantidade tal que uma ou mais unidades predeterminadas da forma de dosagem são normalmente necessárias para uma única administração terapêutica. No caso de formas de doses múltiplas, tais como um comprimido ranhurado, a referida unidade predeterminada será uma fracção, tal como uma metade ou um quarto da forma de dose múltipla. Entender-se-á que o nível da dose específico para qualquer doente vai depender de uma variedade de factores incluindo a indicação que a ser tratada, o agente activo empregue, a actividade de agente activo, gravidade da indicação, estado de saúde, idade, sexo, peso, dieta e resposta farmacológica do doente, a forma de dosagem específica utilizada e outros desses factores.

Após a preparação da composição de SAE-CD, pode ser utilizada para preparar uma formulação em que a composição de SAE-CD é complexada ou não complexada com um agente activo. Por "complexada" significa-se "fazer parte de um clatrato ou complexo de inclusão com", i. e., um agente activo complexado é parte de um clatrato ou complexo de inclusão com um derivado de ciclodextrina.

Por agente activo/complexo de CD significa-se geralmente um clatrato ou complexo de inclusão de um derivado de ciclodextrina

e um agente activo. A proporção de agente activo:CD presente no complexo molecular pode variar e pode estar na gama de cerca de 10 a cerca de 0,1, numa base molar. Assim, o CD geralmente vai estar, mas não precisa de estar, presente em excesso em relação ao agente activo. A quantidade do excesso vai ser determinada pela solubilidade intrínseca do agente, a dose esperada do agente e a constante de ligação para complexação por inclusão entre o fármaco específico (agente) e o derivado de CD específico utilizado. Deve notar-se que o derivado de ciclodextrina pode estar presente numa forma não complexada e, portanto, em quantidades substancialmente em excesso em relação à quantidade de agente activo presente. A proporção em peso ou razão molar de ciclodextrina derivatizada para agente activo pode exceder 100, 1000 ou até mais.

Em algumas condições, a composição de SAE-CD pode formar uma ou mais ligações iónicas com um composto ionizável por ácido carregado positivamente. É portanto possível um composto ser complexado por meio de um complexo de inclusão com a ciclodextrina derivatizada e estar não covalentemente mas ionicamente ligado à ciclodextrina derivatizada.

Muito embora a composição de SAE-CD possa ser o único veículo ou excipiente numa formulação, é possível adicionar outros veículos à formulação para melhorar mais o seu desempenho.

A composição de SAE-CD pode ser incluída em qualquer formulação que necessite de uma ciclodextrina derivatizada. Um agente activo incluído na formulação pode ser administrado de acordo com uma formulação de libertação rápida, imediata, pulsátil, cronometrada, dirigida ao alvo, retardada e/ou

expandida.

Por "libertação imediata" significa-se uma libertação de um agente activo para um ambiente durante um período de segundos até não mais do que cerca de 30 minutos uma vez começada a libertação e a libertação começa dentro de não mais do que cerca de 2 minutos após a administração. Uma libertação imediata não apresenta uma demora significativa na libertação do fármaco.

Por "libertação rápida" significa-se uma libertação de um agente activo para um ambiente durante um período de 1-59 minutos ou 0,1 minuto até três horas uma vez começada a libertação e a libertação pode começar dentro de poucos minutos após a administração ou após expirado o período de atraso (tempo de latência) após a administração.

Uma formulação de libertação prolongada contendo a composição de SAE-CD vai libertar o fármaco de um modo prolongado. Os mecanismos utilizados para essa administração podem incluir libertação de agente activo que é dependente do pH ou independente do pH; difusão ou dissolução controlada; ordem pseudo-zero (aproxima-se da libertação de ordem zero), ordem zero, pseudo-primeira ordem (aproxima-se da libertação de primeira ordem) ou primeira ordem; ou libertação rápida, lenta, demorada, cronometrada ou sustida ou de outro modo controlada. O perfil de libertação para o agente activo pode também ser sigmoidal quanto à forma, em que o perfil de libertação compreende uma velocidade de libertação lenta inicial, seguida por uma velocidade de libertação média mais rápida e uma velocidade de libertação lenta final do agente activo. Como aqui utilizado, a expressão perfil de "libertação prolongada" supõe uma definição como amplamente reconhecido na técnica das

ciências farmacêuticas. Uma forma de dosagem de libertação prolongada vai libertar o fármaco a uma velocidade substancialmente constante durante um período do tempo prolongado ou uma quantidade de fármaco substancialmente constante vai ser libertada incrementalmente durante um período de tempo prolongado. A expressão "libertação prolongada", no que se refere à libertação do fármaco, inclui as expressões "libertação controlada", "libertação prolongada", "libertação sustentada" ou "libertação lenta", como essas expressões são utilizadas nas ciências farmacêuticas. Uma libertação controlada pode começar dentro de poucos minutos após a administração ou depois de expirado um período de atraso (tempo de latência) após a administração. Uma libertação prolongada pode começar dentro de poucos minutos após a administração ou depois de expirado um período de atraso (tempo de latência) após a administração.

Por "libertação controlada" significa-se uma libertação de um agente activo para um ambiente durante um período de cerca de oito horas até cerca de 12 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, um dia ou mais do que um dia. Por "libertação sustida" significa-se uma libertação prolongada de um agente activo para manter um nível constante do fármaco no sangue ou no tecido alvo de um indivíduo a quem o dispositivo é administrado. Uma libertação controlada pode começar dentro de poucos minutos após a administração ou depois de expirado um período de atraso (tempo de latência) após a administração.

Uma forma de dosagem de libertação cronometrada é a que começa a libertar o fármaco após um período de tempo predeterminado medido a partir do momento da exposição inicial ao ambiente de utilização.

Uma forma de dosagem de libertação lenta é a que proporciona uma velocidade lenta de libertação do fármaco de tal modo que o fármaco é libertado lentamente e de modo aproximadamente contínuo durante um período de 3 horas, 6 horas, 12 horas, 18 horas, um dia, 2 ou mais dias, uma semana, ou 2 ou mais semanas, por exemplo.

Uma forma de dosagem de libertação direccionada, geralmente, refere-se a uma forma de dosagem oral que é concebida para administrar o fármaco a uma porção específica do tracto gastrointestinal de um indivíduo. Uma forma de dosagem direccionada exemplificativa é uma forma de dosagem entérica que administra um fármaco no tracto intestinal médio ou inferior mas não no estômago nem na boca do indivíduo. Outras formas de dosagem direccionadas podem administrar a outras secções do tracto gastrointestinal, tais como estômago, jejuno, íleo, duodeno, ceco, intestino grosso, intestino delgado, cólon ou recto.

Uma forma de dosagem de libertação pulsátil é uma que proporciona pulsos de alta concentração do ingrediente activo, intercalados com vales de concentração baixa. Um perfil pulsátil que contém dois picos pode ser descrito como "bimodal".

Um perfil de libertação de pseudo-primeira ordem é um que se aproxima de um perfil de libertação de primeira ordem. Um perfil de libertação de primeira ordem caracteriza o perfil de libertação de uma forma de dosagem que liberta uma percentagem constante de uma carga de fármaco inicial por unidade de tempo.

Um perfil de libertação de ordem pseudo-zero é um que aproxima um perfil de libertação de ordem zero. Um perfil de

libertação de ordem zero caracteriza o perfil de libertação de uma forma de dosagem que liberta uma quantidade constante de fármaco por unidade de tempo.

As formulações de libertação prolongada podem ser produzidas de acordo com os processos aqui descritos ou em *Biorelated Polymers and Gels: Controlled Release and Applications in Biomedical Engineering* (ed. Teruo Okano; 1998); *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery* (ed. Edith Mathiowitz; 1999); *Future Strategies for Drug Delivery with Particulate Systems* (ed. J.E. Diederichs; 1998); *Controlled Release Series* (ed. J.M. Anderson; 1987); *Controlled Drug Delivery Series* (Ed. S.D. Brack; 1983); *Controlled Release of Drugs Series* (ed. M. Rosoff; 1989); *Controlled Release Technology: Pharmaceutical Applications* (ACS Symposium Series Nº 348) (eds. P.I. Lee and W. R. Good; 1987); *Extended Release Dosage Forms* (ed. L. Krowczynski; 1987); *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology* (ed. D.L. Wise; 2000); *Intelligent Materials for Controlled Release* (ed. S. M. Dinh; 1999); *Multicomponent Transport in Polymer Systems for Controlled Release* (Polymer Science and Engineering Monograph Series) (ed. A. Polishchuk; 1997); *Pharmaceutical Technology: Controlled Drug Release* (ed. M. Rubenstein; 1987); *Polymers for Controlled Drug Delivery* (ed. P.J. Tarcha; 1991); *Tailored Polymeric Materials for Controlled Delivery Systems* (ACS Symposium Series Nº 709) (ed. I. McCulloch; 1998); *Oral Colon-Specific Drug Delivery* (ed. D.R. Friend, 1992); e outras publicações conhecidas pelos especialistas na técnica.

A camada de libertação prolongada pode ser uma composição de difusão, erosão, dissolução ou desintegração controlada pela matriz compreendendo um fármaco e um ou mais excipientes de

modificação da velocidade de libertação e outros excipientes opcionais.

Por "libertação retardada" significa-se que a libertação inicial de fármaco de uma camada contendo o respectivo fármaco ocorre depois de expirado um período aproximado de atraso (ou latência). Por exemplo, se a libertação do fármaco da camada de libertação prolongada tiver duas horas de demora, então a libertação de fármaco dessa camada começa em cerca de duas horas após a administração de um comprimido em camadas múltiplas a um indivíduo. Em geral, uma libertação retardada é o oposto de uma libertação imediata, em que a libertação do fármaco começa depois de não mais do que poucos minutos após a administração. Por conseguinte, o perfil de libertação de fármaco de uma camada específica pode ser uma libertação de retardada prolongada ou uma libertação retardada rápida. Um perfil de libertação "retardado-prolongado" é aquele em que a libertação prolongada do fármaco começa depois de expirado o período de atraso inicial. Um perfil de libertação "retardado-rápido" é aquele em que a libertação rápida do fármaco começa depois de expirado um período de atraso inicial.

Embora não seja necessário, uma formulação da presente invenção pode incluir antioxidantes, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, agentes tamponantes, agentes de aumento da solubilidade, intensificadores de penetração, electrólitos, fragrâncias, glúcoses, deslizantes, estabilizadores, agentes de volume, crioprotectores, plasticizantes, sabores, edulcorantes, modificadores da tensão superficial, modificadores da densidade, modificadores da volatilidade, polímeros hidrófilos, conservantes; agentes antibacterianos, corantes, agentes antifúngicos, agentes de aumento da complexação, solventes, sal,

água, modificadores da tonicidade, agentes anti-espuma, óleo, intensificadores de penetração, outros excipientes conhecidos pelos especialistas na técnica para utilização em formulações farmacêuticas ou uma sua associação. Em cada ocorrência, esses materiais podem ser independentemente incluídos nas partículas contendo agente activo ou nas partículas do veículo. Por exemplo, o veículo pode incluir um ou mais desses materiais e as partículas que contêm agente activo também podem incluir um ou mais desses materiais.

Como aqui utilizado, o termo "deslizante" destina-se a significar um agente utilizado para promover a fluidez do pó seco. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, estearato de magnésio, dodecilsulfato de sódio, sílica coloidal, amido de milho, talco, silicato de cálcio, silicato de magnésio, silício coloidal, hidrogel de silício e outros materiais conhecidos pelos especialistas na técnica.

Como aqui utilizado, o termo "antioxidante" pretende significar um agente que inibe a oxidação e por isso é utilizado para prevenir a deterioração de preparações pelo processo oxidativo. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, acetona, metabissulfito de potássio, sulfito de potássio, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico, hidroxianisole butilado, hidroxitolueno butilado, ácido de hipofosforoso, monotioglicerol, galhato de propilo, ascorbato de sódio, citrato de sódio, sulfureto de sódio, sulfito de sódio, bissulfito de sódio, formaldeído sulfoxilato de sódio, ácido tioglicólico, EDTA, pentetato, e metabissulfito de sódio e outros conhecidos pelos especialistas na técnica.

Como aqui utilizada, a expressão "agente alcalinizante" pretende significar um composto utilizado para proporcionar um meio alcalino quando o pó seco da invenção é exposto a água. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, solução de amoníaco, carbonato de amónio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potássio, borato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio, trietanolamina, dietanolamina, base amina orgânica, aminoácidos alcalinos e trolamina e outros conhecidos pelos especialistas na técnica.

Como aqui utilizada, a expressão "agente acidificante" pretende significar um composto utilizado para proporcionar um meio ácido quando o pó seco da invenção é exposto a água. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, ácido acético, aminoácidos ácidos, ácido cítrico, ácido fumárico e outros alfa hidroxiaácidos, ácido clorídrico, ácido ascórbico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido tartárico e ácido nítrico e outros conhecidos pelos especialistas na técnica.

Como aqui utilizado, a expressão "agente tamponante" pretende significar um composto utilizado para resistir à mudança do pH por exposição a um meio de pH diferente. Os tampões são utilizados nas presentes composições para ajustar o pH para um gama entre cerca de 2 e cerca de 8, cerca de 3 a cerca de 7, ou cerca de 4 a cerca de 5. Por controlo do pH do pó seco, pode ser minimizada a irritação do tracto respiratório. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, ácido acético, acetato de sódio, ácido adípico, ácido benzóico, benzoato de sódio, ácido bórico, borato de sódio, ácido cítrico, glicina, ácido maleico, fosfato de sódio monobásico, fosfato de

sódio dibásico, HEPES, ácido láctico, ácido tartárico, metafosfato de potássio, fosfato de potássio, acetato de sódio monobásico, bicarbonato de sódio, tris, tartarato de sódio e citrato de sódio anidro e di-hidrato e outros conhecidos pelos especialistas na técnica. Outros tampões incluem mistura de ácido cítrico/fosfato, acetato, barbital, borato, Britton-Robinson, cacodilato, citrato, colidina, formato, maleato, McIlvaine, fosfato, Prideaux-Ward, succinato, citrato-fosfato-borato (Teorell-Stanhagen), acetato de veronal, MES (ácido 2-(N-morfolino)etanossulfônico), BIS-TRIS (bis(2-hidroxietil)imino-tris(hidroximetil)metano), ADA (ácido N-(2-acetamido)-2-iminodiacético), ACES (ácido N-(carbamóilmetil)-2-aminoetanossulfônico), PIPES (ácido piperazin-N,N'-bis(2-tanossulfônico)), MOPSO (ácido 3-(N-morfolino)-2-hidroxipropanossulfônico), BIS-TRISPROPANO (1,3-bis(tris(hidroximetil)metilamino)propano), BES (ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetanossulfônico), MOPS (ácido 3-(N-morfolino)propanossulfônico), TES (ácido N-tris(hidroximetil)-metil-2-aminoetanossulfônico), HEPES (ácido N-(2-hidroxietil)-piperazin-N'-(2-etanossulfônico), DIPSO (ácido 3-(N,N-bis(2-hidroxietil)amino)-2-hidroxipropanossulfônico), MOBS (ácido 4-(N-morfolino)-butanossulfônico), TAPSO (ácido 3-(N-tris(hidroximetil)metilamino)-2-hidroxipropanossulfônico), TRIZMATM (tris(hidroximetilaminometani), HEPPSO (ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(2-hidroxipropanossulfônico), POPSO (ácido piperazin-N,N'-bis(2-hidroxipropanossulfônico)), TEA (trietanolamina), EPPS (ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(3-propanossulfônico), TRICINE (N-tris(hidroximetil)-metilglicina), GLY-GLY (glicilglicina), BICINE (N,N-bis(2-hidroxietil)glicina), HEPBS (ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-(4-butanossulfônico)), TAPS (ácido

N-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanossulfónico), AMPD (2-amino-2-metil-1,3-propanodiol) e/ou quaisquer outros tampões conhecidos pelos especialistas na técnica.

Um agente de intensificação da complexação é um composto, ou compostos, que intensifica(m) a complexação de um agente activo com a ciclodextrina derivatizada. Quando o agente de intensificação da complexação estiver presente, a proporção necessária de ciclodextrina derivatizada para agente activo pode precisar de ser mudada de modo que seja necessária menos ciclodextrina derivatizada. Os agentes de intensificação da complexação adequados incluem um ou mais polímeros solúveis em água farmacologicamente inertes adequados, hidroxiácidos e outros compostos orgânicos tipicamente utilizados em formulações líquidas para intensificar a complexação de um agente específico com ciclodextrinas. Os polímeros solúveis em água adequados incluem polímeros naturais solúveis em água, polímeros semi-sintéticos solúveis em água (tal como os derivados de celulose solúveis em água) e polímeros sintéticos solúveis em água. Os polímeros naturais incluem polissacáridos, tais como inulina, pectinas, derivados de algina e agar, e polipéptidos tais como caseína e gelatina. Os polímeros semi-sintéticos incluem derivados de celulose, tais como metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, os seus éteres mistos, tais como hidroxipropilmetilcelulose e outros éteres mistos, tais como hidroxietiletilcelulose, hidroxipropiletilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose e os seus sais, especialmente carboximetilcelulose de sódio. Os polímeros sintéticos incluem os derivados de polioxietileno (polietilenoglicóis) e os derivados de polivinilo (álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e sulfonato de poliestireno) e vários

copolímeros de ácido acrílico (e. g., carbómero). Os hidroxiácidos adequados incluem, a título de exemplo e sem limitação, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico e ácido tartárico e outros conhecidos pelos especialistas na técnica.

Como aqui utilizado, o termo "conservante" pretende significar um composto utilizado para impedir o crescimento de microrganismos. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetónio, ácido benzóico, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, clorobutanol, fenol, álcool feniletílico, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, timerosal, metacresol, cloreto de miristilgama picolínio, benzoato de potássio, sorbato de potássio, benzoato de sódio, propionato de sódio, ácido sórbico, timol, e metil, etil, propil ou butilparabenos e outros conhecidos pelos especialistas na técnica.

Como aqui utilizado, o termo "corante" pretende significar um composto utilizado para conferir cor às preparações farmacêuticas. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, vermelho FD&C Nº 3, vermelho FD&C Nº 20, amarelo FD&C Nº 6, azul FD&C Nº 2, verde D&C Nº 5, amarelo D&C Nº 5, vermelho D&C Nº 8, caramelo e óxido de ferro (preto, vermelho, amarelo) outros corantes F.D. & C. e agentes colorantes naturais tais como o extracto de casca de uva, pó de beterraba vermelha, beta-caroteno, anato, carmim, açafrão da índia, colorau, as suas combinações e outros desses materiais conhecidos pelos especialistas na técnica.

Como aqui utilizada, a expressão "modificador de tonicidade" pretende significar um composto ou compostos que podem ser utilizados para ajustar a tonicidade da formulação

líquida. Os modificadores de tonicidade adequados incluem glicerina, lactose, manitol, dextrose, cloreto de sódio, sulfato de sódio, sorbitol, trealose e outros conhecidos pelos especialistas na técnica.

Como aqui utilizada, a expressão "agente anti-espuma" pretende significar um composto ou compostos que impedem ou reduzem a quantidade de espuma que se forma na superfície da composição de enchimento. Os agentes anti-espuma adequados incluem, a título de exemplo e sem limitação, dimeticona, simeticona, octoxinol e outros conhecidos pelos especialistas na técnica.

Os polímeros hidrófilos podem ser utilizados para melhorar o desempenho de formulações contendo uma ciclodextrina. Loftsson (Patentes U.S. Nº 5324718 e Nº 5472954) divulgou vários polímeros adequados para utilização combinado com uma ciclodextrina (não derivatizada e derivatizada) para intensificar o desempenho e/ou as propriedades da ciclodextrina. Os polímeros adequados estão descritos em Pharmazie (2001), 56(9), 746-747; International Journal of Pharmaceutics (2001), 212(1), 29-40; Cyclodextrin: From Basic Research to Market, International Cyclodextrin Symposium, 10^a, Ann Arbor, MI, Estados Unidos, May 21-24, 2000 (2000), 10-15 (Wacker Biochem Corp.: Adrian, Mich.); Publicação Internacional PCT Nº WO 9942111; Pharmazie, 53(11), 733-740 (1998); Pharm. Technol. Eur., 9(5), 26-34 (1997); J. Pharm. Sci. 85(10), 1017-1025 (1996); Pedido de Patente Europeia EP 0579435; Proceedings of the International Symposium on Cyclodextrins, 9^o, Santiago de Compostela, Espanha, 31 de Maio - 3 de Junho, 1998 (1999), 261-264 (Editor(es): Labandeira, J. J. Torres; Vila-Jato, J. L. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Hol.);

S.T.P. Pharma Sciences (1999), 9(3), 237-242; ACS Symposium Series (1999), 737 (Polysaccharide Applications), 24-45; Pharmaceutical Research (1998), 15(11), 1696-1701; Drug Development and Industrial Pharmacy (1998), 24(4), 365-370; International Journal of Pharmaceutics (1998), 163(1-2), 115-121; Book of Abstracts, 216^a ACS National Meeting, Boston, August 23-27 (1998), CELL-016, American Chemical Society; Journal of Controlled Release, (1997), 44/1 (95-99); Pharm. Res. (1997) 14(11), S203; Investigative Ophthalmology & Visual Science, (1996), 37(6), 1199-1203; Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials (1996), 23^o, 453-454; Drug Development and Industrial Pharmacy (1996), 22(5), 401-405; Proceedings of the International Symposium on Cyclodextrins, 8^o, Budapest, 31 de Mar. - 2 de Abr., (1996), 373-376. (Editor(es): Szejtli, J.; Szente, L. Kluwer: Dordrecht, Hol.); Pharmaceutical Sciences (1996), 2(6), 277-279; European Journal of Pharmaceutical Sciences, (1996) 4(SUPPL.), S144; Third European Congress of Pharmaceutical Sciences Edinburgh, Escócia, RU 15-17 de Setembro, 1996; Pharmazie, (1996), 51(1), 39-42; Eur. J. Pharm. Sci. (1996), 4(Supl), S143; patentes U.S. Nº 5472954 e Nº 5324718; International Journal of Pharmaceutics (Holanda), (29 de Dez., 1995) 126, 73-78; Abstracts of Papers of the American Chemical Society, (02 de ABR 1995) 209(1), 33-CELL; European Journal of Pharmaceutical Sciences, (1994) 2, 297-301; Pharmaceutical Research (Nova Iorque), (1994) 11(10), S225; International Journal of Pharmaceutics (Netherlands), (11 de Abr, 1994) 104, 181-184; e International Journal of Pharmaceutics (1994), 110(2), 169-77.

Outros polímeros adequados são excipientes bem conhecidos correntemente utilizados no campo das formulações farmacêuticas

e estão incluídos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edição, Alfonso R. Gennaro (editor), Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, páginas 291-294; Alfred Martin, James Swarbrick e Arthur Commarata, Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, 3^a edição (Lea & Febinger, Philadelphia, PA, 1983, páginas 592-638); A.T. Florence e D. Altwood, (Physicochemical Principles of Pharmacy, 2^a Edição, MacMillan Press, Londres, 1988, páginas 281-334. As divulgações completas das referências aqui citadas são aqui incorporadas por referência. Ainda outros polímeros adequados incluem os polímeros naturais solúveis em água, os polímeros semi-sintéticos solúveis em água (tais como os derivados de celulose solúveis em água) e os polímeros sintéticos solúveis em água. Os polímeros naturais incluem os polissacáridos, tais como inulina, pectina, derivados de algina (e. g. alginato de sódio) e agar, e polipéptidos tais como caseína e gelatina. Os polímeros semi-sintéticos incluem os derivados de celulose, tais como metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, os seus éteres mistos, tal como hidroxipropilmetilcelulose, e outros éteres mistos, tais como hidroxietiletilcelulose e hidroxipropiletilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose e os seus sais, especialmente carboximetilcelulose de sódio. Os polímeros sintéticos incluem os derivados de polioxietileno (polietilenoglicóis) e os derivados polivinílicos (álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e sulfonato de poliestireno) e vários copolímeros do ácido acrílico (e. g. carbómero). Outros polímeros naturais, semi-sintéticos e sintéticos aqui não designados que satisfazem os critérios de solubilidade em água, aceitabilidade farmacêutica e inatividade farmacológica são analogamente considerados como estando dentro do âmbito da

presente invenção.

Um agente de aumento da solubilidade pode ser adicionado a uma formulação da invenção. Um agente de aumento da solubilidade é um composto ou compostos que intensificam a solubilidade do agente activo num ambiente aquoso ou húmido, tal como o revestimento do tracto respiratório. Os agentes de aumento da solubilidade adequados incluem um ou mais solventes orgânicos, detergentes, sabões, tensioactivos e outros compostos orgânicos tipicamente utilizados em formulações parentéricas para aumentar a solubilidades de um agente específico. Os solventes orgânicos adequados incluem, por exemplo, etanol, glicerina, poli(etilenoglicóis), propilenoglicol, poli(propilenoglicóis), poloxâmeros e outros conhecidos pelos especialistas na técnica.

Como aqui utilizado, o termo "crioprotector" pretende significar um composto utilizado para proteger um agente activo de degradação física e química durante a liofilização. Tais compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, sulfóxido de dimetilo, glicerol, trealose, propilenoglicol, polietilenoglicol e outros conhecidos pelos especialistas na técnica.

Os plasticizantes também podem ser incluídos nas preparações da invenção para modificar as suas propriedades e características. Como utilizado aqui, o termo "plasticizante" inclui todos os compostos capazes de plastificar ou amolecer um polímero ou aglutinante utilizado na invenção. O plasticizante deve ser capaz de baixar a temperatura de fusão ou a temperatura de transição vítrea (temperatura do ponto de amolecimento) do polímero ou aglutinante. Os plasticizantes, tais como o PEG de baixo peso molecular, geralmente ampliam o peso molecular médio

de um polímero no qual eles estão incluídos, baixando assim a sua temperatura de transição vítrea ou ponto de amolecimento. Os plasticizantes também geralmente reduzem a viscosidade de um polímero. É possível que o plasticizante vá conferir algumas propriedades físicas particularmente vantajosas ao dispositivo osmótico da invenção.

Os plasticizantes úteis na invenção podem incluir, a título de exemplo e sem limitação, polímeros de baixo peso molecular, oligómeros, copolímeros, óleos, moléculas orgânicas pequenas, polióis de baixo peso molecular tendo hidroxilos alifáticos, plasticizantes do tipo éster, éteres de glicóis, poli(propilenoglicol), polímeros de multiblocos, polímeros de bloco único, poli(etilenoglicol) de baixo peso molecular, plasticizantes do tipo éster citrato, triacetina, propilenoglicol e glicerina. Esses plasticizantes também podem incluir etilenoglicol, 1,2-butilenoglicol, 2,3-butilenoglicol, estirenoglicol, dietilenoglicol, trietilenoglicol, tetraetilenoglicol e outros compostos de poli(etilenoglicol), éter monoisopropílico de monopropilenoglicol, éter monoetílico de propilenoglicol, éter monoetílico de etilenoglicol, éter monoetílico de dietilenoglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, sebacato de dibutilo, citrato de acetiltributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltri etilo, citrato de tributilo e glicolato de alilo. Todos esses plasticizantes estão disponíveis comercialmente de fontes, tais como Aldrich ou Sigma Chemical Co. Também está contemplada e está dentro do âmbito da invenção, que pode ser utilizada numa formulação da invenção uma combinação de plasticizantes. Os plasticizantes à base de PEG estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por uma variedade de métodos, tais como os divulgados em Poly(ethylene

glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (J. M. Harris, Ed.; Plenum Press, NI).

Como aqui utilizado, o termo "sabor" pretende significar um composto utilizado para conferir um sabor agradável e frequentemente odor à preparação farmacêutica. Os agentes aromatizantes ou aromatizantes exemplificativos incluem óleos aromatizantes sintéticos e óleos aromatizantes aromáticos e/ou naturais, extractos de plantas, folhas, flores, frutos e semelhantes e as suas combinações. Estas também podem incluir óleo de canela, óleo de gualtéria, óleos de hortelã-pimenta, óleo de cravinho da índia, óleo de louro, óleo de erva-doce, eucalipto, óleo de tomilho, óleo de folha de cedro, óleo de noz-moscada, óleo de salva, óleo de amêndoas amargas e óleo de cássia. Outros aromatizantes adequados incluem baunilha, óleo cítrico, incluindo limão, laranja, uva, lima e toranja, e essências de frutas, incluindo maçã, pêra, pêsego, morango, framboesa, cereja, ameixa, ananás, damasco e semelhantes. Os aromatizantes que têm sido considerados particularmente úteis incluem os aromatizantes de laranja, uva, cereja e pastilha elástica e as suas misturas. A quantidade de aromatizante pode depender de vários factores, incluindo o efeito organoléptico desejado. Os aromatizantes vão estar presentes em qualquer quantidade consoante desejado por um especialista na técnica. Em particular os aromatizantes são os aromatizantes de uva e cereja e os aromatizantes cítricos, tais como laranja.

Como aqui utilizado, o termo "edulcorante" pretende significar um composto utilizado para conferir doçura a uma preparação. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, aspartame, dextrose, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol, frutose, xarope de milho com alto teor de

frutose, maltodextrina, sucralose, sacarose, outros materiais conhecidos pelos especialistas na técnica, e as suas combinações.

Como aqui utilizado, um intensificador de penetração é um agente ou combinação de agentes que intensifica a penetração de um agente activo através de tecidos. Os intensificadores de penetração que podem ser incluídos numa formulação da invenção incluem, a título de exemplo e sem limitação, quelantes de cálcio, tais como EDTA, P-ciclodextrina metilada, e ácidos policarboxílicos; tensioactivos, tais laurilsulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio; carnitina, ésteres de carnitina, e tween; sais de ácidos biliares, tal como taurocolato de sódio; ácidos gordos, tais como ácido oleico e linoleico; e não tensioactivos tais como AZONE[™] e sulfóxidos de dialquilo; inibidores de E-fluxo, tais como AV171 (AyMax, Inc., South San Francisco, CA), succinato de D- α -tocoferil polietilenoglicol 1000 (TPGS) e óleo de hortelã-pimenta; quitosano e derivados de quitosano, tais como N-metilquitosano, N-trimetilquitosano, mono-N-carboximetilquitosano, derivados de quitosano quaternizados; SNAC (N-(8-(2-hidroxibenzoí) amino) caprilato) e SNAD (N-(10-(2-hidroxibenzoí) amino) decanoato) (Emisphere Technologies, Inc., Tarrytown, NI); aminoácidos N-acilados não alfa; agentes de distribuição da marca HEMISPHERE; Gélucire 44/14 ou Vitamina E TPGS; CARBOPOL[®] 934P; outros conhecidos pelos especialistas na técnica; e as suas combinações.

Como aqui utilizado, uma fragrância é uma substância relativamente volátil ou combinação de substâncias que produz um aroma, odor ou perfume detectável. As fragrâncias exemplificativas incluem as geralmente aceites como FD&C.

Um "modificador da tensão superficial" é um material ou combinação de materiais capaz de modificar as propriedades de superfície de uma composição de acordo com a invenção. Um modificador da tensão superficial pode incluir um tensioactivo, detergente ou sabão. Pode ser incluído nas partículas de veículo, nas partículas contendo o agente activo ou em ambas.

Um "modificador da densidade" é um material ou combinação de materiais que está incluída numa composição da invenção para aumentar ou diminuir a sua densidade. Pode ser incluído nas partículas de veículo, nas partículas contendo o agente activo ou em ambas. Um modificador da densidade pode ser utilizado para aumentar ou reduzir (consoante necessário) a densidade do veículo para intensificar a dispersão do agente activo a partir do veículo. Do mesmo modo, um modificador da densidade pode ser utilizado para reduzir ou aumentar, respectivamente (consoante necessário) a densidade das partículas contendo o agente activo.

Um "modificador da volatilidade" é um material ou combinação de materiais adicionados para modificar a volatilidade de um agente activo. Numa forma de realização, o modificador de volatilidade aumenta a volatilidade do agente activo. Noutra forma de realização, o modificador de volatilidade reduz a volatilidade do agente activo.

Como aqui utilizado, o termo "estabilizador" pretende significar um composto utilizado para estabilizar o agente terapêutico contra um processo físico, químico ou biológico que reduziria a actividade terapêutica do agente. Os estabilizadores adequados incluem, a título de exemplo e sem limitação, albumina, ácido siálico, creatinina, glicina e outros aminoácidos, niacinamida, acetiltryptofonato de sódio, óxido de

zinco, sacarose, glucose, lactose, sorbitol, manitol, glicerol, polietilenoglicóis, caprilato de sódio e sacarina sódica e outros conhecidos pelos especialistas na técnica.

Como aqui utilizada, a expressão "agente de volume" pretende significar um composto utilizado para adicionar volume ao produto liofilizado e/ou ajudar no controlo das propriedades de uma formulação durante a liofilização. Esses compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, dextrano, trealose, sacarose, polivinilpirrolidona, lactose, inositol, sorbitol, sulfóxido de dimetilo, glicerol, albumina, lactobionato de cálcio e outros conhecidos pelos especialistas na técnica.

Deve entender-se que os compostos utilizados na técnica das formulações farmacêuticas geralmente servem uma variedade de funções ou fins. Assim, se um composto aqui designado é mencionado só uma vez ou é utilizado para definir aqui mais do que um termo, o seu fim ou função não deve ser considerado como estando limitado somente aos fins ou funções designados.

Tendo em consideração a descrição apresentada acima e os exemplos abaixo, um especialista na técnica vai ser capaz de pôr em prática a invenção reivindicada sem experimentação desnecessária. A descrição anterior será melhor entendida com referência aos exemplos a seguir que pormenorizam certos processos para a preparação de composições e formulações de acordo com a presente invenção. Todas as referências feitas a estes exemplos são para fins de ilustração. Os exemplos a seguir não devem ser considerados exaustivos, mas meramente ilustrativos de apenas algumas das muitas formas de realização contempladas pela presente invenção.

EXEMPLO 1

Foram preparadas formulações exemplificativas de acordo com os processos gerais a seguir.

Método A. Formulação sólida em mistura.

Uma composição sólida compreendendo ciclodextrina é misturada com uma composição sólida compreendendo o agente activo até à homogeneidade. As composições contendo ciclodextrina e contendo o agente activo contêm menos do que cerca de 20% em peso de água. A mistura das duas composições pode também incluir a sua abrasão simultânea ou a abrasão pode ser realizada como um passo do processo separado. Por exemplo, a composição contendo ciclodextrina e as composições contendo o agente activo são, cada, submetidas a abrasão separadamente antes de serem misturadas. Um ou mais excipientes adicionais podem ser incluídos na composição de SAE-CD e/ou na composição do agente activo.

Método B. Formulação líquida.

Uma composição de SAE-CD é misturada com um veículo líquido opcionalmente contendo um agente activo. A composição de SAE-CD pode ser misturada com o veículo líquido antes, após ou durante a adição do agente activo, se estiver presente. Um ou mais outros excipientes podem estar incluídos na formulação. Se necessário, pode ser aplicado calor para promover a mistura ou dissolução.

EXEMPLO 2

Preparação de composições de SAE-CD sólidas.

Nos Métodos A e B abaixo, o material de partida SAE-CD foi proporcionado num veículo líquido aquoso e o material de partida SAE-CD foi preparado de acordo com um método conhecido da literatura. As formas de realização específicas incluíram o material de partida SAE-CD dissolvido em água. A concentração de SAE-CD no veículo líquido foi variada consoante necessário para proporcionar uma alimentação líquida de viscosidade ou teor de sólidos desejado.

Método A. Secagem por atomização em leito fluidizado

Um veículo de SAE-CD foi preparado por aglomeração por atomização num aparelho de secagem por atomização de fluidos FSD-16 (GEA Niro Inc., Columbia MD) como a seguir. Várias soluções de éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina (grau de substituição ~7, SBE7-BCD) a 20,1-49,8% de sólidos foram aglomeradas no FSD-16 usando um bocal de pressão Spraying Systems montado no topo a pressões de atomização de 1500-2000 psig e temperatura de alimentação de ~25 °C. As condições de processo foram temperaturas de entrada/saída de 210-250/83-100 °C, temperaturas à entrada do leito fluido de 80-100 °C, e temperaturas do leito do produto fluido de 67-87 °C. O retorno de finos no bocal atomizador e no cone da câmara foi investigado durante ensaios separados. Os fluxos do gás de secagem são aquecidos electricamente.

As soluções de alimentação contendo SAE-CD foram preparadas por adição de constituintes em pó à quantidade necessária de água com aquecimento e agitação no tanque de alimentação.

Método B. Secagem por atomização em leito fluidizado

Uma composição de SAE-CD foi preparada por aglomeração por atomização num aparelho secador por atomização de fluido FSD-12.5 (GEA Niro Inc., Columbia MD) com leito de fluidização de 3 câmaras acoplado. A câmara de leito fluido interna (câmara 1) foi directamente aberta para a câmara de secagem e foi utilizada para a aglomeração final, secagem de aglomerados e remoção de poeiras. As câmaras de leito fluido do anel externo 2 e 3 são ligadas sequencialmente à câmara 1 de tal modo que o produto se move da câmara 1 para a câmara 2 para câmara 3 quando controlado pelas condições de processo. A câmara 2 foi utilizada para pós-secagem e remoção de poeiras continuada. A câmara 3 foi utilizada para o arrefecimento e remoção de poeiras final. O produto final foi retirado da câmara 3. Os caudais do gás de secagem (N_2) são aquecidos electricamente e o gás de secagem principal foi introduzido na câmara de secagem por meio de um dispersor de ar de tecto. O gás de secagem para as três câmaras de leito fluido foi distribuído uniformemente através de placas perfuradas. Os caudais do gás de secagem foram individualmente ajustados às diferentes câmaras de leito fluido.

Soluções de éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina (grau de substituição ~7, SBE7-BCD) a 48-52% em peso de sólidos foram aglomeradas no FSO-12.5 utilizando um bocal de pressão Spraying

Systems montado no topo a pressões de atomização de 10-50 bar e uma temperatura da solução de 45-55 °C. As condições de processo foram temperaturas de entrada/saída de 150-170/70-90 °C, temperaturas de entrada do leito fluido da câmara 1 de 100-150 °C, e temperaturas do leito do produto da câmara 1 de 60-100 °C. Os finos foram retornados para um local adjacente ao bocal do atomizador.

EXEMPLO 3

A distribuição do diâmetro (tamanho) de partícula de várias composições de SAE-CD (éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina, grau de substituição de ~7) foi determinada por difracção de laser (Malvern Instruments Inc., Modelo 2000, South Borough, MA), equipada com um acessório de alimentação de pó seco. Foi produzida a curva da pressão da dispersão em função do tamanho das partícula e baseada numa pressão de dispersão de 60 psi. O pó foi amostrado utilizando 500 varrimentos do detector para a validade estatística. Os valores de obscurecimento foram monitorizados para garantir uma aquisição de dados adequada. Foi utilizada uma lente do detector de comprimento focal de 300 mm, proporcionando uma gama de tamanhos de 5,8 a 564 μ .

Os dados da análise do tamanho de partícula para as composições de SAE-CD exemplificativas de éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina com um grau médio de substituição de ~7, SBE7-BCD, estão incluídos na tabela abaixo. Os dados para cada composição indicam os diâmetros das partículas em micrómetros correspondentes ao diâmetro médio de De Brouckere ($D[4,3]$) ou os cortes de tamanho de partícula para as fracções de volume cumulativo de 10%, 50% ou 90% (μ significa microne).

Lote de SAE-CD	Corte do Tamanho de Partícula nas Percentagens de Distribuição de Volume Determinadas			
	Diâmetro Médio (D[4,3])	10%	50%	90%
	Tamanho (μ)	D[v,0,1]	D[v,0,5]	D[v,0,9]
*B3	78,7	28,7	67,9	138,1
B4	86,9	30,2	79,1	154,1
B5	83,8	33,1	76,7	145,4
B9	104,9	34,9	96,5	184,9
**A1	175			
A2	194			
A3	119			
A4	125			
A5	92			
A6	187			
A7	164			

* "B#" denota uma composição de SAE-CD produzida de acordo com o Exemplo 2, Método B, em que "#" indica o número do lote da amostra.

** "A#" denota uma composição de SAE-CD produzida de acordo com o Exemplo 2, Método A, em que "#" indica o número do lote da amostra.

EXEMPLO 4

O teor de humidade das composições SAE-CD foi medido por meio do método Karl Fisher (USP<921>, Método Ia) ou pelo método da balança de humidade.

Método da balança de humidade

A balança de humidade Computrac Modelo 200 XL (Arizona Instruments, Tempe, AZ) foi utilizada para determinar a perda de peso de amostras em pó seleccionadas ao longo do tempo à medida que o pó foi exposto ao aquecimento por infravermelho. Os pós foram pesados (aproximadamente, 1 g para cada amostra), aquecidos a 110 °C até que não fosse observada qualquer alteração do peso e calculou-se a percentagem de perda de peso.

EXEMPLO 5

A fluidez das composições sólidas de SAE-CD foi determinada com um aparelho de teste (Flodex™, Hanson Research Corp., Nortridge, Califórnia) tendo:

- Um cilindro de aço inoxidável com uma capacidade aproximada de 200 mL
- Uma série de discos de aço inoxidável. Cada disco tendo um orifício preciso no centro em tamanhos graduados diferindo em 1-2 mm em diâmetro que é facilmente fixado para formar um fundo para o cilindro.
- Uma portinhola que cobre o orifício e que pode ser rapidamente removida sem vibração para permitir que o pó flua através do orifício seleccionado.
- Um funil ajustável para carregar o cilindro de amostra com uma queda livre do pó de teste.
- Um recipiente adequado para recolher o pó que flui através da unidade.

O funil foi montado acima do cilindro de modo que o fundo do funil estivesse próximo mas não em contacto com a superfície do pó uma vez carregado no cilindro. Um disco foi inserido no fundo do cilindro e o orifício no disco foi fechado. Uma carga de pó de 50 g foi a seguir deitada através do funil no meio do cilindro. O pó foi deixado assentar no cilindro durante, pelo menos, 30 segundos, a seguir, o orifício do disco foi aberto rapidamente e sem vibração. O fluxo através da abertura do disco foi então observado. Um resultado foi positivo quando o pó fluiu através do orifício deixando uma cavidade com a forma de um cone truncado, de pernas para o ar em 3 de 3 ensaios e o pó que cai envolve a altura total do pó (não mais do que 60 mm).

Um resultado negativo foi notado quando o pó caiu abruptamente através do orifício formando uma cavidade cilíndrica no pó remanescente.

Se o resultado fosse positivo, o processo era repetido com discos tendo orifícios de diâmetro menores até ser determinado o orifício de diâmetro mais pequeno de todos que ainda dá um resultado positivo em 3 de 3 ensaios.

Se o resultado fosse negativo, o processo era repetido com discos tendo orifícios de diâmetro maiores até ser determinado o orifício de diâmetro mais pequeno de todos que ainda dá um resultado positivo em 3 de 3 ensaios.

Os resultados das medições para as composições de SAE-CD (éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina com um grau de substituição de ~7, SBE7-B-CD) estão apresentados a seguir.

Lote SBE7-B-CD	Diâmetro mínimo do orifício (mm)
B4	6
B9	6
A1	9
A2	8
A3	5
A4	4
A5	10
A6	12
A7	10

EXEMPLO 6

O tempo de dissolução médio das composições de SAE-CD (éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina com um grau médio de substituição de ~7, SBE7-BCD) foi determinado por um dispositivo de dissolução de circulação contínua compreendendo um suporte de filtro de vidro (Millipore Corp., Billerica, MA) fixo a uma bomba e reservatório de água. O suporte do filtro era compreendido por um funil de ~300 mL de capacidade e uma base de frita de vidro mantidos juntos com uma pinça metálica.

O ensaio foi realizado colocando uma amostra de 2,5 g do pó num filtro com tamanho de poro de 47 mm x 10 micrómetros montado entre as secções do suporte do filtro. Água a ~25 °C foi bombeada a uma velocidade de 100 mL por minuto através do fundo do aparelho tal que a água subiria através do filtro e para dentro do reservatório. A amostra foi observada para determinar o tempo necessário para a dissolução de todos os sólidos. Se a amostra flutuou e necessitou de mais do que 2,5 minutos para se dissolver, a bomba foi parada depois de fornecer 250 mL.

Dados representativos para éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina com um grau médio de substituição de 7 (SBE₇-CD) estão incluídos na tabela a seguir.

Composição de SBE7-CD	Tempo de dissolução (minutos)		
	Ensaio 1	Ensaio 2	Ensaio 3
B3	3,0	3,5	3,25
B4	2,0	2,25	2,13
B5	2,0	2,0	2,0
B6	2,5	2,5	2,5
B8	2,0	2,5	2,25
B10	2,25	2,0	2,13
A5	2,0	2,0	2,0

EXEMPLO 7

As composições de SAE-CD foram comparadas em estudos de compactação com amostras de pós comerciais frequentemente utilizados na preparação de comprimidos, e. g., celulose microcristalina (Avicel 200), lactose USP e di-hidrato de fosfato de cálcio dibásico (DiCal).

Os pós foram comprimidos numa prensa de estação única Colton com instrumentos, funcionando a 15 comprimidos por minuto. A prensa tinha uma força de compressão e deslocamento do punção inferior e superior com instrumentos. O peso da amostra foi de 200 mg e as amostras foram comprimidas em três durezas de comprimido diferentes de aproximadamente 5, 10 e 15 kP utilizando punções de face plana com um diâmetro de

0,345 polegadas. Os dados de força e de deslocamento foram recolhidos utilizando um osciloscópio digital de 12 bits, de 4 canais (Modelo Nº 420, Nicolet Instrument Corp., Madison, WI, EUA); as amostras foram recolhidas a cada ms simultaneamente para cada dos quatro canais. A matriz foi lubrificada com uma pasta de estearato de magnésio a 10% (p/v) em acetona aplicada com uma mecha de algodão. Para manter a consistência comprimido a comprimido, foi desenvolvido um processo normalizado para absorver e secar a pasta sobre a parede da matriz. A cobertura da parede da matriz também foi verificada por inspecção visual. Para reduzir o ruído do sinal, fez-se uma transformação de Fourier Rápida (FFT) sobre os dados do punção inferior e superior utilizando a versão Igor Pro 3.1 (Wavemetrics, Inc., Oregon). O Igor Pro também foi utilizada para encontrar o Pmax na curva de pressão média do comprimido (*i. e.*, a pressão de punção máxima) após a FFT ter sido realizada; o algoritmo do software encontrou o mínimo utilizando a derivada da curva.

A resistência à ruptura do comprimido foi medida com uma máquina de ensaios de dureza KEY® HT-300 (Englishtown, NJ). Um indicador selector foi utilizado para medir a altura do comprimido após a compressão. Tipicamente, 5 comprimidos foram prensados e testados quanto à dureza a cada dos três níveis de dureza alvo.

EXEMPLO 8

A densidade e compressibilidade das composições de SAE-CD foram determinadas pelos métodos seguintes:

Método A. Densidade aparente

A densidade aparente das composições de SAE-CD foi determinada de acordo com o método I da USP <616>, utilizando uma proveta graduada de 100 mL.

Método B. Densidade de compactação

A densidade de compactação das composições de SAE-CD foi determinada pelo método I da USP <616>, utilizando uma proveta graduada de 100 mL.

Método C. Índice de compressibilidade de CARR

O índice de compressibilidade de CARR das composições de SAE-CD foi calculado de acordo com a fórmula:

$$\% \text{ de compressibilidade} = \left(\frac{\text{Densidade de compactação} - \text{Densidade aparente}}{\text{Densidade aparente}} \right) \times 100\%$$

Método D. Densidade verdadeira

A densidade verdadeira das composições de SAE-CD foi determinada com um picnômetro multivolumes (Micromeritics Instrument Corp., Modelo 1305, Norcross, GA) de acordo com o método USP <699>. Um porta-amostras tendo um volume de um cm³ foi utilizado para todas as medições.

Os resultados das medições para as composições de SAE-CD (éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina com um grau médio de substituição de ~7, S8E7-BCD, estão apresentados na tabela seguinte.

Amostra de SBE7-BCD	Densidade Aparente (g/cm ³)	Densidade de Compactação (g/cm ³)	Índice de CARR (%)	Densidade Verdadeira (g/cm ³)
B3	0,610	0,731	16,6	1,29
B4	0,594	0,701	15,3	1,30
B5	0,601	0,708	15,1	1,30
B6	0,604	0,692	12,8	
B8	0,573	0,670	14,6	
B9				1,28
B10	0,595	0,694	14,2	
A1	0,429	0,564	23,9	
A2	0,410	0,539	23,9	
A3	0,549	0,670	18,1	
A4	0,549	0,661	16,9	
A5	0,481	0,574	16,0	
A6	0,433	0,528	18,0	
A7	0,381	0,495	23,0	

EXEMPLO 9

Uma formulação de pó seco adequada para a administração com um dispositivo DPI compreende um ou mais agentes activos, veículo da composição de SAE-CD e, opcionalmente, um ou mais excipientes seleccionados do grupo consistindo num antioxidante, agente de acidez, agente de alcalinização, agente de

tamponamento, agente de intensificação de solubilidade, intensificador de penetração, electrólito, fragrância, glucose, agente de deslizamento, estabilizante, agente de volume, crioprotector, plasticizante, aromas, adoçantes, modificador de tensão superficial, modificador da densidade, modificador da volatilidade ou uma sua combinação. O veículo de SAE-CD compreende cerca de 50%-99,9% em peso da formulação, e tem um diâmetro médio de partícula inferior a 420 micrómetros. As partículas contendo o agente activo têm um diâmetro médio de partícula entre cerca de 0,1 a 10 micrómetros. O veículo tem uma amplitude de cerca de 1,5 a 2,9, e o veículo foi produzido de acordo com a invenção e, opcionalmente, submetendo o sólido a atrito para formar o veículo em partículas. O SAE-CD utilizado no veículo tem um DS médio na gama de cerca de 1 a 12.

EXEMPLO 10

Um comprimido de libertação rápida prensado compreendendo éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina com um grau médio de substituição de 4 (SBE₄-βCD, composição de SAE-CD), e piroxicam é preparado de acordo com a fórmula e processo seguintes.

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg)</u>
1: Piroxicam	10
1: SBE ₄ -βCD	77
2: sorbitol	45
2: dextrose	50
2: ácido cítrico	10
2: xilitol	47,5

(Continuação)

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg)</u>
2: PEG 3350	9
3: estearato de magnésio	1,5
3: dióxido de silício pirogenado	1,5
3: croscarmelose de sódio	<u>5,5</u>
Total	257

Os ingredientes indicados acima são utilizados para preparar um núcleo de comprimido de 257 mg tendo um perfil de libertação rápida. Os números ao lado dos ingredientes indicam a ordem geral de adição. Após cada grupo de ingredientes ser adicionado, a mistura é misturada a seco durante 5-10 min. O estearato de magnésio, o dióxido de silício pirogenado (CABOSIL™ M5P) e a croscarmelose sódica são adicionados separadamente (passo 3) dos outros ingredientes e um passo de mistura seca adicional de 5 minutos é adicionada ao processo geral.

O pó é, em seguida, prensado para formar um comprimido com uma dureza de cerca de 8-10 kg.

EXEMPLO 11

Um comprimido de libertação controlada compreendendo uma composição de SAE-CD, éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina com um grau médio de substituição de 7 (SBE₇-βCD), e prednisolona é preparado de acordo com a fórmula e o processo a seguir.

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (mg)</u>
Prednisolona	15
SBE ₇ -βCD	210
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC K100M)	<u>75</u>
Total	300

Os ingredientes acima são utilizados para fazer um núcleo de comprimido de 300 mg tendo um perfil de liberação controlada. Os ingredientes são misturados manualmente e comprimidos individuais são preparados numa prensa de gravação com uma pressão de 1 tonelada durante 7 segundos. Os comprimidos são preparados utilizando um instrumento côncavo de copo padrão de 5/16".

EXEMPLO 12

Um comprimido de liberação imediata orodispersível compreendendo uma composição de SAE-CD, éter sulfobutílico de gama-ciclodextrina com um grau médio de substituição de 7 (SBE₇-γCD), e zaleplon é preparado de acordo com a fórmula e o processo seguinte.

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade por comprimido</u> <u>(mg)</u>
Zaleplon	5
Croscarmellose de sódio (Ac-Di-Sol)	24
SBE ₇ -γCD	118
Celulose microcristalina (Avicel PH102)	150

(Continuação)

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade por comprimido</u> <u>(mg)</u>
Dióxido de silício coloidal (Cab-O-Sil)	1,5
Estearato de magnésio	<u>1,5</u>
Total	300

Todos os ingredientes de comprimido são peneirados através de um peneiro de malha 40 (Padrão US) antes da pesagem e, em seguida, todos os ingredientes, excepto o estearato de magnésio (Mg), são misturados numa garrafa de vidro utilizando uma técnica de diluição geométrica. A mistura de pós é a seguir passada através do peneiro de malha 40 duas vezes para facilitar a mistura homogênea de todos os ingredientes. Antes da compressão mecânica, o estearato de Mg é adicionado e, em seguida, misturado durante mais um minuto. Por último, a mistura final é prensada em comprimidos com um instrumento côncavo de 7 mm utilizando uma prensa rotativa para comprimidos para dar uma dureza de comprimido de aproximadamente 3,0 kiloponds (kp).

EXEMPLO 13

Uma formulação em pó constituível de lamotrigina e uma composição de SAE-CD, éter sulfobutílico de beta-ciclodextrina com um grau médio de substituição de 7 (SBE₇-βCD), foi preparada utilizando a fórmula seguinte.

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (g)</u>
Lamotrigina	7,50
SBE ₇ -βCD	37,5
Ácido cítrico USP	3,75
Xilitol	300
Sacarina sódica	0,75
Ácido benzóico	1,28
Aroma de morango	1,4
Goma de xantana	<u>1,5</u>
Total	353,68

A sacarina sódica, o ácido benzóico, o aroma de morango, o ácido cítrico e a goma de xantana são combinados e bem misturados. A lamotrigina é adicionada à mistura com mistura adicional, em seguida, o SBE₇-BCD é adicionado e a mistura é continuada. O xilitol é, em seguida, adicionado ao pó resultante com diluição geométrica e mistura adicional.

O pó pode ser constituído com água para dar um volume final de 750 mL.

Os termos a seguir são definidos como pormenorizado abaixo.

<u>TERMO</u>	<u>DEFINIÇÃO</u>
Aglomerado	Uma colecção de partículas que estão fundidas umas às outras e actuam como uma partícula maior.

Densidade aparente	Massa do pó em volume dividida pelo volume aparente
Índice de CARR	Medida das propriedades de fluidez de pós em massa
CD	Ciclodextrina
DPI	Inalador de pó seco
KF	Análise de Karl Fisher
MDI	Inalador doseador ou, mais correctamente, inalador doseador accionado por um propulsor
monodispersa	Em termos de tamanho de partícula, refere-se a uma população de partículas que têm um tamanho de partícula uniforme
nC	nanoCoulomb, medida de carga
ND	Não determinado
pMDI	inalador doseador pressurizado
SEM	Microscópio electrónico de varrimento
Densidade de compactação	Massa do pó em volume dividida pelo volume do pó compactado (após compactação do pó por batimento vertical)

Como aqui utilizado, a expressão "cerca de" significa $\pm 10\%$ do valor indicado.

Acima é uma descrição pormenorizada de formas de realização específicas da invenção. Será entendido que, embora formas de realização específicas da invenção tenham sido aqui descritas para fins de ilustração, podem ser realizadas várias modificações sem se afastar do espírito e âmbito da invenção. Consequentemente, a invenção não está limitada excepto como pelas reivindicações anexas. Todas as formas de realização aqui divulgadas e reivindicadas podem ser

realizadas e executadas sem experimentação desnecessária à luz da presente divulgação.

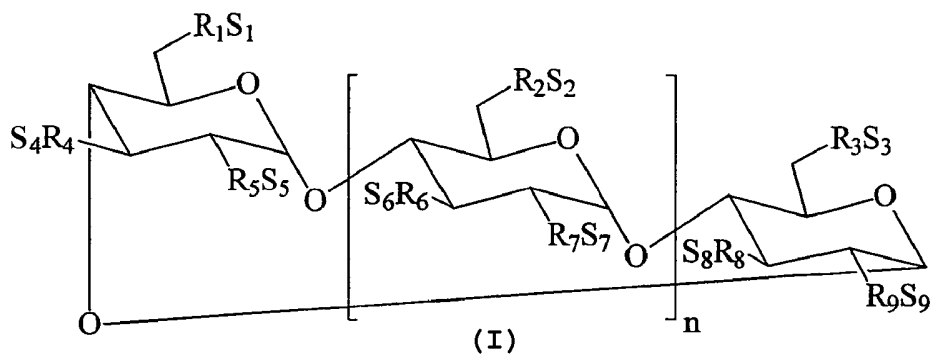
Lisboa, 22 de Dezembro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de secagem por atomização em leito fluidizado para a preparação de uma composição compreendendo éter sulfoalquílico de ciclodextrina (SAE-CD), em que o processo compreende:
 - (a) proporcionar uma alimentação líquida compreendendo um veículo líquido e SAE-CD;
 - (b) formar um leito fluidizado de partículas compreendo SAE-CD numa câmara de secagem de um aparelho de secagem por atomização em leito fluidizado;
 - (c) remover as partículas finas do leito fluidizado e devolvê-las à câmara de secagem;
 - (d) atomizar a alimentação líquida na câmara de secagem;
 - (e) conduzir as partículas maiores para uma segunda câmara contendo um leito fluidizado de partículas; e
 - (f) recolher a composição em partículas para proporcionar a composição compreendendo SAE-CD.
2. Processo da reivindicação 1, compreendendo ainda conduzir as partículas maiores para uma terceira câmara contendo um leito fluidizado de partículas.

3. Processo da reivindicação 2, compreendendo arrefecer as partículas maiores à medida que estas são conduzidas para a segunda e terceira câmaras.
4. Processo da reivindicação 2 ou 3, compreendendo recolher a composição de SAE-CD da terceira câmara.
5. Processo da reivindicação 2, 3 ou 4, compreendendo proporcionar uma corrente de gás à câmara de secagem, segunda câmara e terceira câmara, em que a corrente de gás proporcionada à segunda câmara é menor em temperatura do que a corrente de gás proporcionada à câmara de secagem, e a corrente de gás proporcionada à terceira câmara é menor em temperatura do que a corrente de gás proporcionada à segunda câmara.
6. Processo da reivindicação 5, em que a temperatura da corrente de gás proporcionada à câmara de secagem é desde cerca de 100 °C a cerca de 300 °C, desde cerca de 130 °C a cerca de 180 °C, desde cerca de 150 °C a cerca de 170 °C, ou desde cerca de 210 °C a cerca de 250 °C.
7. Processo de qualquer uma das reivindicações 3 a 6, compreendendo remover partículas finas da segunda e terceira câmaras e devolvê-las à câmara de secagem.
8. Processo de qualquer reivindicação anterior, em que a formação do leito fluidizado de partículas no passo (a) compreende a atomização de uma alimentação líquida na câmara de secagem de um modo contra-corrente contra uma corrente quente de gás ou por moagem, trituração, abrasão ou peneiração.

9. Processo de qualquer reivindicação anterior, compreendendo a classificação das partículas finas removidas no passo (b) num ciclone.
10. Processo de qualquer reivindicação anterior, em que as partículas finas devolvidas à câmara de secagem no passo (b) são devolvidas a uma porção superior da câmara de secagem num local adjacente e de um modo a favor da corrente da alimentação de líquido atomizada no passo (c).
11. Processo de qualquer reivindicação anterior, em que a câmara de secagem é cilíndrica ou cônica.
12. Processo de qualquer reivindicação anterior, em que a alimentação líquida compreende um veículo líquido aquoso e um teor de sólidos de SAE-CD desde 0,1% a 80%, 10% a 70%, 30% a 70%, ou 40% a 60% em peso.
13. Processo de qualquer reivindicação anterior, em que o SAE-CD é um composto, ou sua mistura, possuindo a estrutura de Fórmula I:



em que:

n é 4, 5 ou 6;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ e R_9 são, cada, independentemente, $-O-$ ou um grupo $-O-(C_2-C_6 \text{ alquilenos})-SO_3^-$, em que, pelo menos, um de R_1-R_9 é, independentemente, um grupo $-O-(C_2-C_6 \text{ alquilenos})-SO_3^-$, um grupo $-O-(CH_2)_mSO_3^-$ em que m é 2 a 6, $-OCH_2CH_2CH_2SO_3^-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3^-$; e

$S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8$ e S_9 são, cada, independentemente, um cátion farmacologicamente aceitável.

14. Processo de qualquer reivindicação anterior, em que a composição compreende:

um teor de humidade abaixo do ponto de deliquescência da composição de SAE-CD, de um modo preferido, não mais do que cerca de 20% em peso, de um modo mais preferido, menos que 18% em peso;

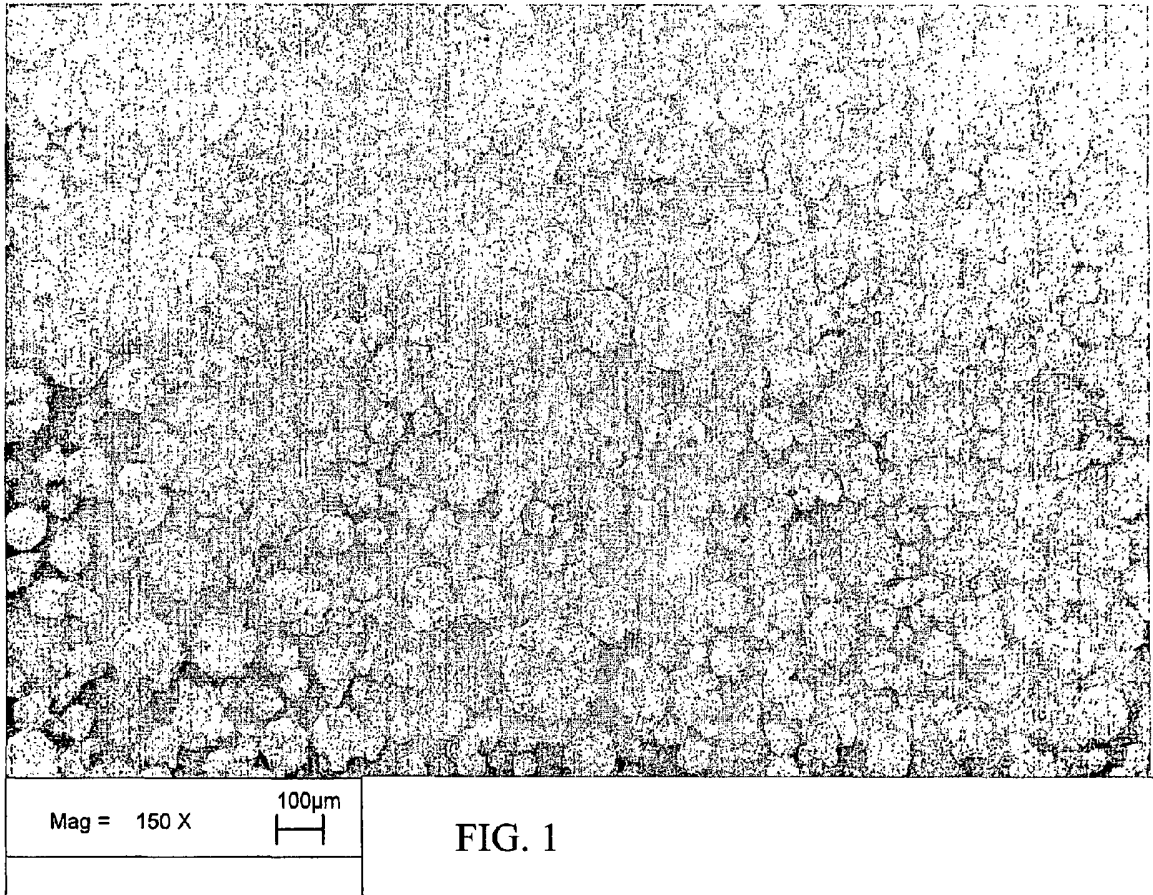
uma densidade aparente de cerca de 0,38 g/cm³ a cerca de 0,66 g/cm³, de um modo preferido, 0,55 g/cm³ a 0,66 g/cm³; e

uma densidade de compactação de cerca de 0,49 g/cm³ a cerca de 0,75 g/cm³, de um modo preferido, 0,66 g/cm³ a 0,75 g/cm³.

15. Processo da reivindicação 1, em que a composição tem um índice de CARR de cerca de 18% ou menos.

16. Processo da reivindicação 1, em que a composição tem um índice de CARR de cerca de 16% ou menos.
17. Processo da reivindicação 1, em que a composição compreende um diâmetro de orifício mínimo de fluxo gravitacional de 10 mm ou menos.
18. Processo da reivindicação 1, em que a composição compreende um diâmetro de orifício mínimo de fluxo gravitacional de cerca de 3 mm a 7 mm.
19. Uma composição de SAE-CD produzida pelo processo de qualquer uma das reivindicações 1 a 18.

Lisboa, 22 de Dezembro de 2014



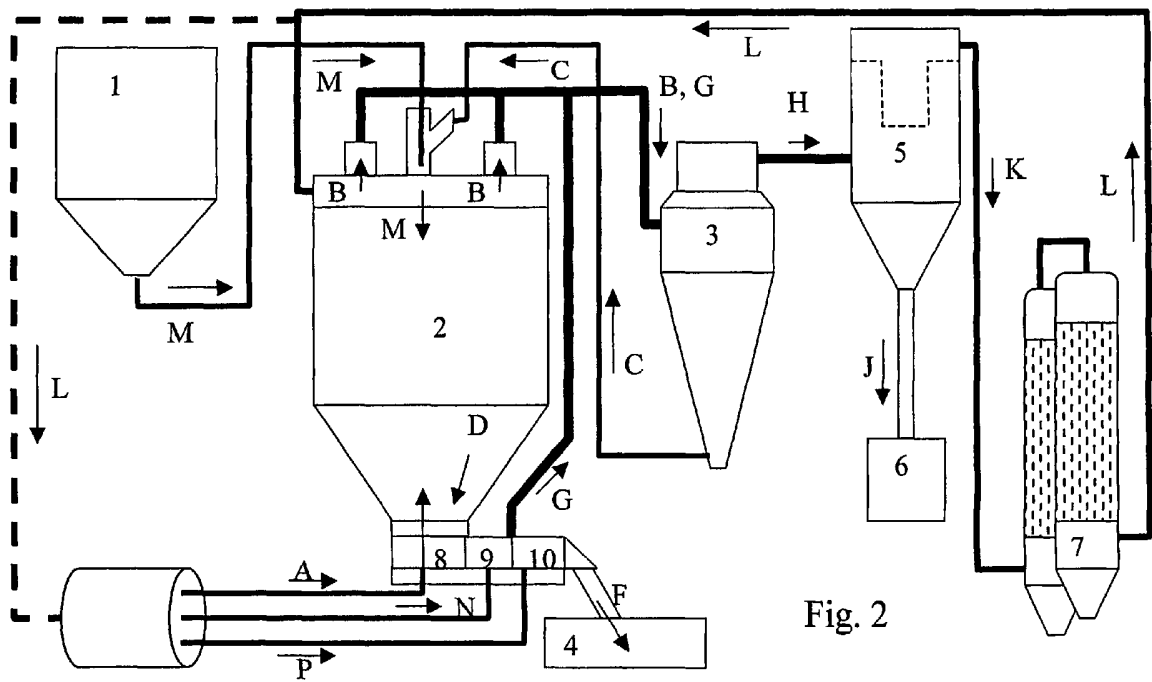


Fig. 2

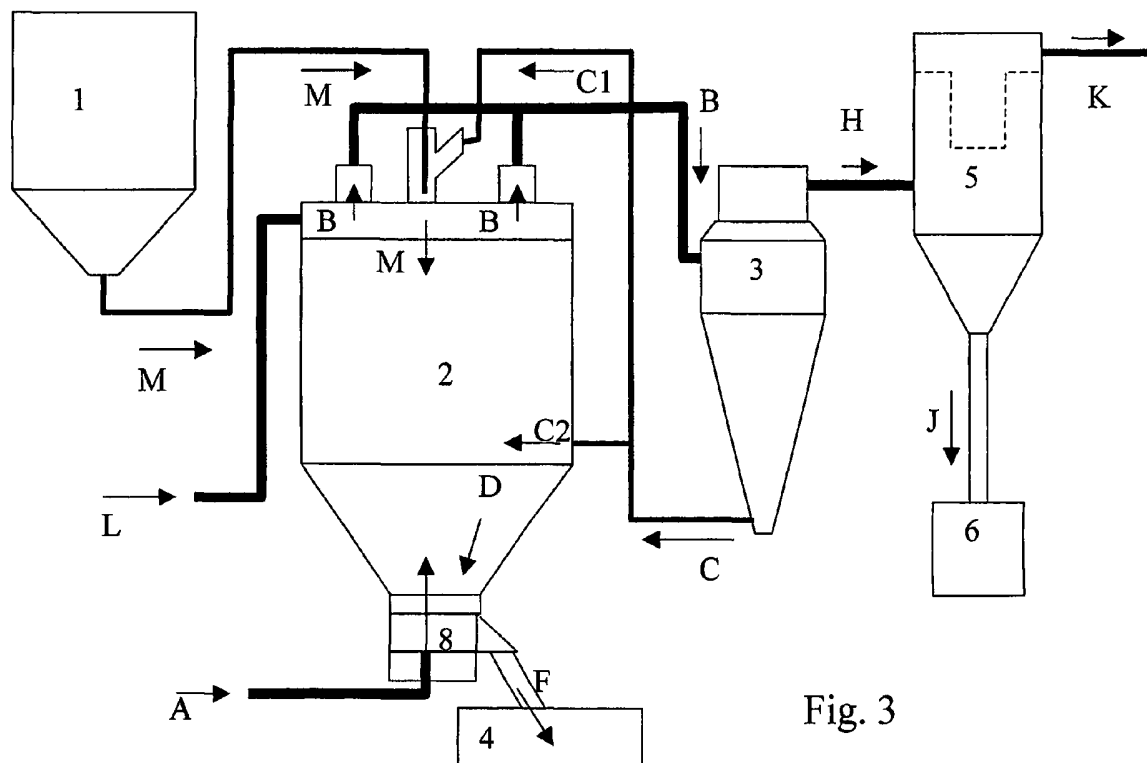


Fig. 3

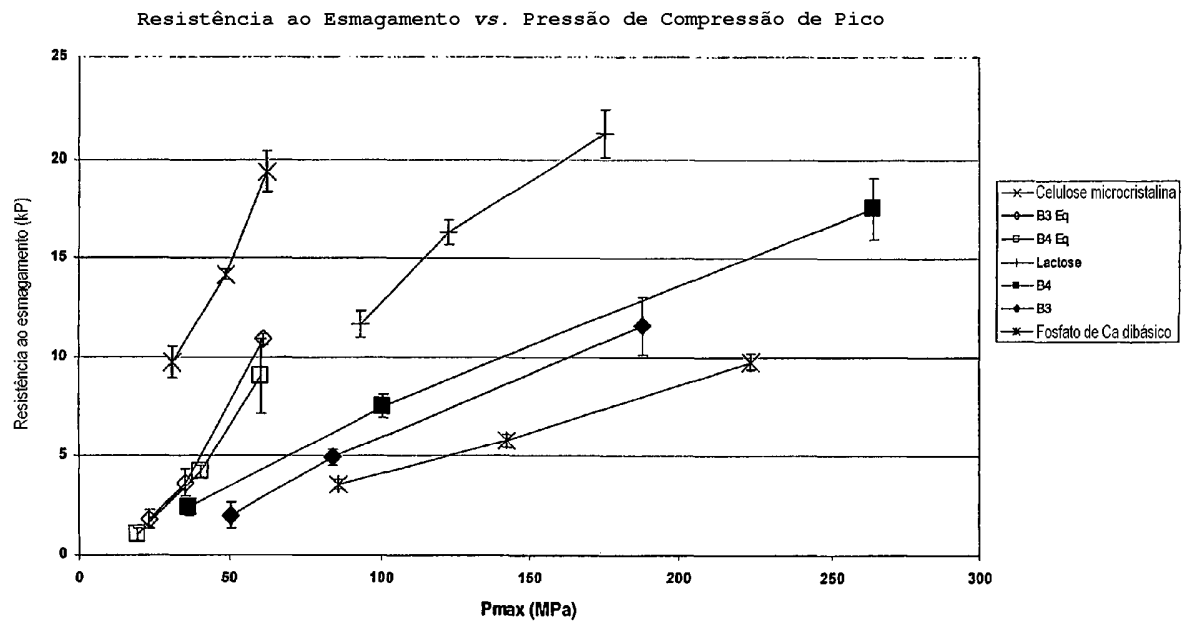


Fig. 4