

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

(22) Data de pedido: 2006.11.23	(73) Titular(es): PIERRE FABRE MEDICAMENT 45, PLACE ABEL GANCE F-92100 BOULOGNE FR
(30) Prioridade(s): 2005.12.01 FR 0512189	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.08.13	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.03.07 109/2012	(72) Inventor(es): DIDIER BERTHOUMIEU FR PIERRE DUPINAY FR PHILIPPE TRANNOY FR
	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA DA SUBSTÂNCIA ATIVA, SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU NUTRACÊUTICA DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE UM PRINCÍPIO ATIVO DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO COMPREENDE PELO MENOS UM GRÂNULO REVESTIDO; O REFERIDO GRÂNULO REVESTIDO CONSISTINDO DE UMA PARTÍCULA QUE COMPREENDE O REFERIDO PRINCÍPIO ATIVO REVESTIDO COM PELO MENOS DOIS INVÓLUCROS QUE COMPREENDEM UMA COMBINAÇÃO DE EXCIPIENTES. A INVENÇÃO TAMBÉM SE RELACIONA COM UM MÉTODO DE PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO.

RESUMO

"COMPOSIÇÃO DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA DA SUBSTÂNCIA ATIVA, SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO"

A composição farmacêutica ou nutracêutica de liberação prolongada de um princípio ativo de acordo com a presente invenção compreende pelo menos um grânulo revestido; o referido grânulo revestido consistindo de uma partícula que compreende o referido princípio ativo revestido com pelo menos dois invólucros que compreendem uma combinação de excipientes. A invenção também se relaciona com um método de preparação da referida composição.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÃO DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA DA SUBSTÂNCIA ATIVA, SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO"

A presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica ou nutracêutica para a liberação prolongada de sais de ferro, ao seu método de preparação e à sua utilização em terapêutica. Os sais de ferro são mais particularmente o sulfato ferroso.

O ferro é de entre todos os nutrientes um daqueles cuja abrangência das necessidades apresenta, na espécie humana, o maior problema prático a resolver. A carência em ferro constitui uma deficiência nutricional generalizada no mundo que diz respeito em primeiro lugar aos países em vias de desenvolvimento mas igualmente, com um grau de intensidade certamente menor, aos países industrializados. Qualquer que seja o nível de desenvolvimento, certos grupos de populações estão particularmente expostos ao risco de desenvolver uma carência em ferro: são principalmente as mulheres em idade de procriar e especialmente as mulheres grávidas, as crianças e as adolescentes.

O ferro está presente no organismo numa quantidade muito pequena (50 mg/kg no homem, 35 mg/kg na mulher). Uma parte deste ferro é utilizada todos os dias para satisfazer as necessidades do organismo, variando estas ao longo da vida. Para manter um estado em ferro adequado, é necessário compensar as perdas através da ingestão dietética. Caso contrário, instala-se um desequilíbrio com consequências como, em função do grau moderado ou do estado avançado da carência em ferro, uma perda de energia, uma baixa dos desempenhos físicos e intelectuais, uma suscetibilidade

aumentada às infeções, perturbações no decorrer da gestação. Este balanço pode ser desequilibrado no sentido da carência em diversas circunstâncias: insuficiência da ingestão dietética ou diminuição da absorção, aumento das perdas, aumento das necessidades. Uma das consequências clínicas da carência em ferro é a anemia por carência de ferro (ou anemia de carência de ferro) de efeitos deletérios bem conhecidos. É portanto necessário assegurar uma ingestão dietética em ferro suficiente e adaptada a cada indivíduo através da alimentação, mas também através dos complementos nutricionais e dos medicamentos.

No entanto, o ferro é pouco absorvido pelo organismo (absorção intestinal baixa de 10 a 20%). O seu perfil de libertação deverá consequentemente ser prolongado para se superar esta fraca absorção.

Os métodos atualmente utilizados e conhecidos de um perito na técnica são principalmente os métodos de encapsulação dos sais de ferro por um polímero, uma gelatina, amido..., os métodos de dissolução dos sais de ferro numa matriz polimérica ou a associação destes dois métodos. São igualmente encontradas formas bioadesivas que permitem bloquear a forma no seu local de absorção. O aumento da duração de contacto permite aumentar as concentrações locais e consequentemente as quantidades que penetram. A natureza dos polímeros pode ser muito variada (derivados de celulose, resinas metacrílicas ...) e dependente do perfil de libertação desejado. A patente US 6402997 compreende um método de preparação de microcápsulas à base de ferro solúvel através da utilização de um éster de ácido gordo (monoestearato de poliglicerina), estas microcápsulas são utilizadas no domínio dos complementos alimentares.

O pedido de patente WO 03/055475 diz respeito a uma formulação farmacêutica de libertação controlada contendo a venlafaxina: esta formulação apresenta-se na forma de um núcleo que compreende a venlafaxina e diversos polímeros celulósicos; sendo o referido núcleo revestido com um revestimento polimérico constituído por pelo menos dois polímeros. Esta composição compreende numerosos (pelo menos quatro) e diversos polímeros, em razões particulares e diferentes no núcleo e no revestimento; isto torna o processo de preparação longo e fastidioso.

Atualmente, a especialidade TARDYFERON comercializada pelos laboratórios Pierre Fabre Médicament é indicada para o tratamento das carências em ferro. Este produto à base de sulfato ferroso apresenta as vantagens de ser muito bem tolerado, estável no tempo (nenhum fenómeno de oxidação do ferro ferroso), e libertado de modo prolongado no organismo. No entanto, um dos excipientes utilizados é a mucoproteose de origem animal. E é precisamente esta mucoproteose que contribui para o perfil de libertação obtido e para a proteção do ferro ferroso contra a oxidação. Mas a utilização de uma matéria animal gera inconvenientes inevitáveis tais como os problemas de segurança microbiológica, de segurança viral, e de eventuais dificuldades de aquisição.

Por consequência, parece necessário dispor de uma nova formulação de libertação prolongada dos sais de ferro para se superar os problemas associados à utilização de uma matéria animal numa composição farmacêutica ou nutracêutica.

Para este fim, a presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica ou nutracêutica à base de sais de

ferro associados a uma combinação de excipientes, em substituição da mucoproteose, permitindo assegurar a libertação prolongada do referido sal de ferro.

A presente invenção diz igualmente respeito ao seu processo de preparação e à sua utilização para a preparação de um produto farmacêutico ou nutracêutico de libertação prolongada de sais de ferro.

A composição farmacêutica ou nutracêutica de libertação prolongada de sais de ferro de acordo com a presente invenção compreende pelo menos um grânulo revestido; sendo o referido grânulo revestido composto por uma partícula que compreende os referidos sais de ferro revestidos com pelo menos dois invólucros caracterizados por compreenderem uma combinação de excipientes composta por:

- pelo menos um copolímero (a): poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloreto de metacrilato de trimetilamónioetilo) 1:2:0.1 (Eudragit RS30D®) apresentando uma percentagem molar de grupos amónio quaternário inferior ou igual a 8%,
- em associação com um segundo co-polímero (b): poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloreto de metacrilato de trimetilamónioetilo) 1:2:0.2 (Eudragit RL30D®) apresentando uma percentagem molar de grupos amónio quaternário superior a 8%,
- numa razão mássica (a) / (b) compreendida entre 60/40 e 80/20,
- e com uma quantidade de (a) compreendida entre 2,5% e 5,0% em peso seco do peso total da composição.

Os grupos de amónio quaternário contidos nos co-polímeros (a) e (b) estão presentes em quantidades diferentes; o que

confere aos invólucros obtidos com estes polímeros propriedades de permeabilidade diferentes. O co-polímero (a), por si só, forma invólucros apresentando uma fraca permeabilidade enquanto que o co-polímero (b) sozinho, forma invólucros com uma grande permeabilidade.

Foi agora descoberto de forma interessante que a escolha dos excipientes e particularmente dos dois polímeros (a) e (b) numa razão particular permite obter uma composição apresentando um perfil de libertação prolongada dos sais de ferro com vista a uma utilização para um tratamento terapêutico com propósitos farmacêuticos ou nutracêuticos, e mais particularmente com vista a uma utilização para o tratamento e/ou a prevenção de carências em sais de ferro. Além disso, foi constado de modo inesperado e surpreendente que a referida composição apresenta igualmente uma boa estabilidade, e assegura uma proteção dos sais de ferro relativamente à oxidação.

Vantajosamente, a razão mássica (a) / (b) dos dois polímeros de acordo com a presente invenção é da ordem de 70/30, e ainda mais vantajosamente da ordem de 65/35. De modo vantajoso, a quantidade mássica do co-polímero (a) está compreendida entre cerca de 3,5% e cerca de 4,0% em peso seco do peso total da composição, e é preferencialmente igual a cerca de 3,9% em peso seco do peso total da composição.

A percentagem molar dos grupos amónio quaternário no co-polímero (a) de acordo com a presente invenção está preferencialmente compreendida entre cerca de 2% e cerca de 8%, de modo mais preferencial entre cerca de 4% e cerca de 6%, e de modo ainda mais preferencial igual a cerca de 5%.

A percentagem molar dos grupos amónio quaternário no copolímero (b) de acordo com a presente invenção está preferencialmente compreendida entre cerca de 8% e cerca de 12%, de modo mais preferencial entre cerca de 9% e cerca de 11%, e de modo ainda mais preferencial igual a cerca de 10%.

A invenção será melhor compreendida e as suas reivindicações, vantagens e características surgirão mais claramente a partir da descrição que se segue e que faz referência aos desenhos anexados reapresentando exemplos não limitadores da realização da invenção em que:

A figura 1 representa a percentagem de dissolução do sulfato ferroso em função do tempo (os pontos de medida foram escolhidos a 1, 2, 3 e 6 horas); para os dois lotes G93 (Δ) e G94 ($\blacktriangle$) preparados de acordo com o exemplo 1 da presente invenção e os dois lotes G6406 ($\bullet$) e G6372 ($\circ$) de TARDYFERON[®] com mucoproteose. Estão igualmente representadas, as especificações (x) mínimas e máximas relativas à especialidade farmacêutica de referência TARDYFERON[®]. Observa-se que os perfis de dissolução do ferro ferroso nas composições de acordo com a presente invenção são muito semelhantes àqueles obtidos com dois lotes de TARDYFERON[®]. Conclui-se que a composição de acordo com a presente invenção permite obter o perfil de libertação desejado.

A composição tal como descrita pela presente invenção permite igualmente conservar, e de uma maneira surpreendente, os parâmetros de proteção dos sais de ferro contra o fenómeno de oxidação. Com efeito, o ponto notável da invenção é que não é necessário qualquer antioxidante para assegurar a estabilidade dos sais de ferro.

As figuras 2 e 3 esquematizam os resultados de estabilidade obtidos durante 36 meses para os dois lotes preparados de acordo com o exemplo 1 da presente invenção: as figuras 2 e 3 dizem respeito respectivamente à dosagem do ferro férrico e à dosagem do ferro total.

A figura 2 representa a dosagem do ferro férrico (produto após a oxidação do ferro ferroso) com o tempo: as medidas do ferro férrico, em mg por comprimido, foram efetuadas a 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 e 36 meses a partir de comprimidos obtidos a partir dos mesmos lotes G93 (■) e G94 (■) que anteriormente. Observa-se assim que os resultados obtidos são todos inferiores ao limite máximo de 3,0 mg/comprimido imposto na especificação relativa à especialidade farmacêutica de referência TARDYFERON® e que portanto não há transformação significativa de ferro ferroso em ferro férrico nas composições de acordo com a presente invenção. Este resultado coloca em evidência o efeito protetor inesperado da composição utilizada contra a oxidação.

É finalmente a boa estabilidade no tempo destes dois mesmos lotes G93 (■) e G94 (■) que foi colocada em evidência na figura 3. Com efeito, o ferro total, expresso em mg por comprimido, contido nestes comprimidos foi doseado a diferentes tempos T (a 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 e 36 meses). As especificações relativas à especialidade farmacêutica de referência TARDYFERON® indicam que a quantidade de ferro deverá estar compreendida entre 76 e 84 mg por comprimido. Observa-se que o conjunto das dosagens efetuadas está bem compreendido nesta gama de valores. Conclui-se que não há perda significativa em ferro total nas composições de acordo com a presente invenção.

Além disso, comparada com a utilização da mucoproteose de origem animal, as vantagens de uma fórmula de excipiente de acordo com a presente invenção, são especialmente:

- o melhoramento da segurança do produto, especialmente a segurança viral;
- o melhoramento da viabilidade industrial relativamente à disponibilidade facilitada das matérias-primas;
- um processo industrial seguro porque já não necessita de trabalho de extração a partir de matérias-primas de origem animal para a obtenção da mucoproteose.

Uma outra vantagem da composição de acordo com a presente invenção reside no facto de que a referida composição necessita qualitativamente e quantitativamente de menos excipientes que a especialidade TARDYFERON®, que se traduz neste caso por um custo mais baixo.

As figuras precedentes ilustram os resultados obtidos a partir de uma composição de acordo com a presente invenção à base de sulfato ferroso como a única fonte de sais de ferro. No entanto, pode razoavelmente considerar-se que os benefícios da presente invenção possam ser extensivos a qualquer composição que contenha sais de ferro farmacêutica, nutracêutica, cosmética ou veterinária à qual se pretende associar um perfil de libertação prolongada.

De modo vantajoso, os sais estão na forma de ferro(II) ou (III). De modo mais vantajoso, os sais de ferro são escolhidos a partir do grupo que compreende o sulfato, o fumarato, o gluconato, o ascorbato, o oxalato, o succinato, o glicerofosfato e o feredetato.

De modo ainda mais vantajoso, os sais de ferro são de sulfato ferroso.

Vantajosamente, a composição compreende uma ou mais substâncias farmacêuticamente ou nutracêuticamente aceitáveis escolhidas de entre os diluentes, os aglutinantes, os lubrificantes, os anti-aglomerantes, os plastificantes utilizados sozinhos ou em mistura.

O plastificante é vantajosamente neste caso escolhido a partir do grupo formado por o citrato de acetiltributílo, citrato de acetiltrietílo, glicéridos de ácidos gordos acetilados, óleo de rícino, sebacato de dietílo, sebacato de dibutílo, glicerol, monoestearato de glicerol, triacetato de glicerilo, polietileno glicóis, co-polímeros de polioxietileno/polioxipropileno, propileno glicol, citrato de tributílo, citrato de trietílo, utilizados sozinhos ou em mistura e preferencialmente o citrato de trietílo.

De modo vantajoso, o diluente é escolhido a partir do grupo formado por celulosas e lactose; preferencialmente uma celulose.

Vantajosamente, o aglomerante é escolhido de entre as maltodextrinas ou as povidonas; preferencialmente uma maltodextrina.

A presente invenção diz igualmente respeito à utilização da composição de acordo com a presente invenção numa formulação farmacêutica ou nutracêutica de libertação prolongada dos sais de ferro. Mais particularmente, a presente invenção diz respeito à utilização de uma tal formulação no tratamento e/ou na prevenção de carências em sais de ferro.

O termo «farmacêutica» no âmbito da presente invenção compreende as formulações para a preparação de medicamentos destinados a um tratamento preventivo ou curativo em medicina humana e também em medicina animal.

Mais particularmente a composição de acordo com a presente invenção é utilizada para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento e/ou à prevenção de carências em ferro com ou sem anemia.

De modo mais particular, a carência em ferro é uma anemia devido á carência de ferro. E de modo ainda mais particular, a anemia devido à carência de ferro é encontrada na mulher grávida; e há um recurso a uma tal utilização sempre que a ingestão alimentar suficiente em ferro não possa ser assegurada.

De modo vantajoso, a composição de acordo com a presente invenção é caracterizada por se apresentar na forma oral.

A forma oral é preferencialmente escolhida de entre os comprimidos, as cápsulas duras, as cápsulas, as pastilhas de chupar, os pós para suspensões bebíveis e xaropes.

A presente invenção diz finalmente respeito a um processo de preparação de grânulos revestidos para uma formulação farmacêutica ou nutracêutica de acordo com a presente invenção, caracterizada por compreender as etapas seguintes:

- 1) Revestimento dos sais de ferro com uma dispersão aquosa dos dois co-polímeros (a) e (b), cuja razão mássica (a) / (b) está compreendida entre 60/40 e 80/20, e com uma quantidade de (a) compreendida entre

- 2,5% e 5,0% em peso seco do peso total da composição;
num misturador de pás,
2) Quebra dos grânulos obtidos em 1),
3) Secagem dos grânulos obtidos em 2), até à obtenção de uma humidade residual inferior ou igual a 3,5%,
4) Revestimento em leito de ar fluidizado dos grânulos secos obtidos em 3) através de pulverização de uma dispersão aquosa dos dois co-polímeros (a) e (b), cuja razão mássica (a) / (b) está compreendida entre 60/40 e 80/20, e com uma quantidade de (a) compreendida entre 2,5% e 5,0% em peso seco do peso total da composição,
5) Secagem dos grânulos revestidos obtidos em 4), até à obtenção de uma humidade residual inferior ou igual a 3,5%,
6) Calibragem e igualização dos grânulos secos.

Uma característica fundamental do processo da presente invenção reside no facto de que utiliza unicamente a água como solvente. Isto facilita a implementação do referido processo e protege os operadores, durante a fabricação, dos perigos potenciais associados à utilização de solventes orgânicos.

O processo da presente invenção implica concordantemente duas etapas principais 1/ e 4/. Este duplo revestimento das partículas de sais de ferro condiciona o perfil de libertação dos referidos sais de ferro.

Por «revestimento», significa tal como definido na presente invenção a deposição de uma camada de película sobre uma partícula que contenha especialmente os sais de ferro.

As etapas 1/ a 3/ permitem obter um primeiro grânulo caracterizado por a humidade residual da mistura ao fim da

etapa 3/ ser inferior ou igual a cerca de 3,5% e preferencialmente compreendida entre cerca de 2,5% e cerca de 3,5%. Vantajosamente, o misturador utilizado durante a etapa 1/ é um misturador de tipo FIELDER® ou equivalente conhecido de um perito na técnica. Num modo particular de realização da invenção, a etapa 2 de quebra é realizada num granulador oscilante munido de uma grelha na abertura de malha é definido em função das especificidades desejadas. A etapa seguinte de secagem pode ser realizada de diferentes maneiras conhecidas de um perito na técnica: mais particularmente a secagem é efectuada em leito de ar fluidizado.

As etapas 4/ e 5/ permitem obter um segundo grânulo caracterizado por a humidade residual da mistura ao fim da etapa 5/ ser inferior ou igual a cerca de 3,5% e preferencialmente estar compreendida entre cerca de 2,5% e cerca de 3,5%.

De modo vantajoso, a calibragem 6/ é efectuada num granulador oscilante munido de uma grelha na abertura de malha que é definida em função das especificidades desejadas.

Não será de se excluir condicionar directamente os grânulos assim obtidos ao fim da etapa 6/ sobre a forma de pó para a suspensão bebível ou para o xarope por exemplo.

Num modo particular de realização da invenção, os grânulos obtidos no final da etapa 6/ são lubrificados. Assim logo a seguir à calibração, introduz-se no granulador oscilante pelo menos uma substância lubrificante escolhida de entre os lubrificantes comumente aplicados nos domínios farmacêutico e nutracêutico, mais particularmente, a

substância lubrificante é uma mistura de talco e de dibehenato de glicerol.

Podemos portanto considerar o condicionamento destes grânulos acima na forma de comprimidos, de cápsulas duras ou de pastilhas para chupar por exemplo. Neste caso, é necessária uma etapa suplementar de compressão destes mesmos grânulos para a obtenção de comprimidos ou de pastilhas para chupar.

Num modo particular de realização da invenção, a razão mássica (a) / (b) dos co-polímeros (a) e (b) é idêntica durante as etapas 1/ e 4/ do processo de acordo com a presente invenção.

É igualmente possível efetuar a etapa 4/ do processo da presente invenção várias vezes sucessivamente e obter assim um sistema «multicamadas», isto é constituído por um grânulo de sais de ferro de acordo com as etapas 1/ a 3/ mais uma sucessão de camadas de acordo com a etapa 4/. Este sistema será utilizado em função do perfil de libertação dos sais de ferro desejado.

Os exemplos seguintes são dados a título indicativo não limitante.

Exemplo 1 Composição farmacêutica de acordo com a presente invenção à base de sulfato ferroso.

Matérias-primas	Fórmula unitária : para 1 comprimido
Sulfato ferroso	qs para 80 mg de ferro elementar
Maltodextrina	25,00 mg
Celulose microcristalina	qs para um comprimido de 350 mg
Eudragit RS 30 D® (suspensão aquosa a 30% de matéria seca)	45,67 mg

Eudragit RL 30 D® (suspensão aquosa a 30% de matéria seca)	19,50 mg
Talco	7,80 mg
Dibehenato de glicerol	8,00 mg
citrato de trietilo	3,90 mg
Água purificada	Qs
P.U.T	350 mg expressos em seco

Exemplo 2 Um modo de implementação do processo de acordo com a presente invenção para a preparação de comprimidos cuja composição é dada no exemplo 1.

A) Mistura a seco

Num misturador FIELDER®, introduzir:

- sulfato ferroso
- maltodextrina
- celulose microcristalina

Misturar 10 min a baixa velocidade a fim de se obter uma mistura homogênea.

B) Preparação da suspensão de revestimento

Num recipiente de capacidade suficiente, introduzir:

- 64% de mistura dos Eudragit® numa razão mássica Eudragit RS 30 D®/Eudragit RL 30 D® igual a cerca de 65/35; previamente filtrados através de filtro de 0,4 mm de abertura de malha.
- citrato de trietilo (20% da quantidade dos Eudragit expressa em seco por comprimido).

Misturar com agitação de pás moderada durante 10 minutos.

C) Revestimento

Efetuar o revestimento da mistura A) com a ajuda da suspensão B).

- Tempo de revestimento da fase interna = cerca de 20 minutos.

Completar o revestimento se necessário com a água purificada até à obtenção de uma massa apta a ser granulada.

D) Quebra

Quebrar a massa húmida num granulador oscilante munido de uma grelha de 3,15 mm de abertura de malha.

E) Secagem

Secar os grânulos quebrados num leito de ar fluidizado até à obtenção de uma humidade residual do grânulo seco compreendida entre 2,5% e 3,5%.

F) Calibragem

Calibrar o grânulo seco em E) num granulador oscilante munido de uma grelha de 1,5 mm de abertura de malha.

G) Preparação da suspensão de revestimento em leito de ar fluidizado

Num recipiente de capacidade suficiente, introduzir:

- 36% da mistura dos Eudragit® numa razão mássica Eudragit® RS 30 D / Eudragit RL 30 D igual a cerca de 65/35; previamente filtrados através de filtro de 0,4 mm de abertura de malha.

Colocar a suspensão de Eudragit® com agitação e então introduzir:

- talco
- citrato de trietilo (20% da quantidade dos Eudragit expressa em seco por comprimido)

Deixar com agitação até à homogeneidade perfeita.

H) Revestimento dos grânulos em leito de ar fluidizado

Introduzir na cuva do leito de ar fluidizado, os grânulos secos e calibrados obtidos em F).

Pulverizar a suspensão de revestimento (a manter com agitação durante toda a duração do revestimento) preparada em G) sobre os grânulos com os parâmetros seguintes:

- temperatura do ar de entrada: 40 °C
- pressão de atomização: 2 bar
- débito de pulverização: 30 gramas/min.
- diâmetro do bico de pulverização: 1,2 mm.

Secar os grânulos revestidos anteriormente no referido leito de ar fluidizado até à obtenção de uma humidade residual dos grânulos revestidos compreendida entre 2,5% e 3,5%.

I) Calibragem

Efetuar a calibragem dos grânulos revestidos num granulador oscilante munido de uma grelha de 1,5 mm de abertura de malha.

J) Lubrificação

No final da calibração, introduzir no granulador oscilante munido de uma grelha de 1,5 mm de abertura de malha:

- talco
- dibehenato de glicerol.

Misturar 25 minutos.

A escala granulométrica assim obtida é a seguinte: 100% de grânulos < 1,5 mm

30% de grânulos > 0,71 mm

50% de grânulos < 0,355 mm,

estando o diâmetro médio compreendido entre 0,25 mm e 0,355 mm.

K) Compressão

Comprimir os grânulos lubrificados numa prensa rotativa equipada de matrizes D9 R9.

Parâmetros farmacotécnicos:

- dureza média (medida efectuada em Pharmatest® tipo PTB 301): 63 N (max: 71 N, min: 51 N)

- friabilidade 100 voltas (0,14%) (teste da friabilidade dos comprimidos de acordo com a monografia 2.9.7 da Farmacopeia Europeia, edição em vigor).

Lisboa, 30 de Maio de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica ou nutracêutica que compreende pelo menos um grânulo revestido, de libertação prolongada de sal de ferro; o referido grânulo revestido consistindo de uma partícula que compreende o referido sal de ferro revestido com pelo menos dois invólucros **caracterizados por** compreenderem uma combinação de excipientes composta por:

- pelo menos um co-polímero (a): poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloreto de metacrilato de trimetilamónioetilo) 1:2:0.1 (Eudragit RS30D®) apresentando uma percentagem molar de grupos amónio quaternário inferior ou igual a 8%,
- em associação com um segundo co-polímero (b): poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloreto de metacrilato de trimetilamónioetilo) 1:2:0.2 (Eudragit RL30D®) apresentando uma percentagem molar de grupos amónio quaternário superior a 8%,
- numa razão mássica (a) / (b) compreendida entre 60/40 e 80/20,
- e com uma quantidade de (a) compreendida entre 2,5% e 5,0% em peso seco do peso total da composição.

2. A composição de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada por** o sal de ferro estar na forma de ferro(II) ou (III).

3. A composição de acordo com a reivindicação 2 **caracterizada por** o sal de ferro ser escolhido de entre o grupo constituído por sulfato, fumarato,

gluconato, ascorbato, oxalato, succinato, glicerofosfato e ferredetato.

4. A composição de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada por** o sal de ferro ser o sulfato ferroso.
5. A composição de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada por** não compreender antioxidante.
6. A composição de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada por** a percentagem molar de grupos amónio quaternário no co-polímero (a) estar compreendida entre 2% e 8% e preferencialmente 5%.
7. A composição de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada por** a percentagem molar de grupos amónio quaternário no co-polímero (b) estar compreendida entre 8 e 12% e preferencialmente 10%.
8. A composição de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada por** a razão mássica (a) / (b) na composição final ser 70/30, e preferencialmente 65/35.
9. A composição de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada por** a quantidade de co-polímero (a) estar compreendida entre 3,5% e 4,0% em peso seco do peso total da composição.
10. A composição de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada por** a combinação de excipientes compreender um diluente, um aglomerante, um lubrificante, um anti-aglomerante, um plastificante utilizados sozinhos ou em combinação.

11. A composição de acordo com a reivindicação 10 **caracterizada por** o plastificante ser escolhido a partir do grupo formado por citrato de triacetilbutilo, citrato de triacetilbutilo, glicéridos de ácidos gordos acetilados, óleo de rícino, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, glicerol, monoestearato de glicerol, triacetato de glicerilo, polietileno glicóis, co-polímeros polioxietileno/polioxipropileno, propileno glicol, citrato de tributilo, citrato de trietilo utilizados sozinhos ou em combinação e preferencialmente o citrato de trietilo.
12. A composição de acordo com a reivindicação 10 **caracterizada por** o diluente ser escolhido a partir do grupo formado por celuloses e lactose e preferencialmente uma celulose.
13. A composição de acordo com a reivindicação 10 **caracterizada por** o aglomerante ser escolhido a partir do grupo formado por maltodextrinas e povidonas e preferencialmente uma maltodextrina.
14. Utilização de uma composição de acordo com as reivindicações 1 a 13 para a preparação de um produto farmacêutico ou nutracêutico, de libertação prolongada de sal de ferro.
15. Utilização de uma composição de acordo com as reivindicações 1 a 13 para a preparação de um produto farmacêutico, nutracêutico, cosmético ou veterinário destinado ao tratamento e/ou à prevenção de carências em minerais e oligoelementos.

16. Utilização de acordo com a reivindicação 14 **caracterizada por** a preparação farmacêutica, nutracêutica, cosmética ou veterinária estar na forma oral.
17. Utilização de acordo com a reivindicação 16 **caracterizada por** a forma oral ser escolhida de entre os comprimidos, as cápsulas duras, as cápsulas, as pastilhas para chupar, os pós para suspensões bebíveis e para xaropes.
18. Utilização de uma composição de acordo com as reivindicações 3 a 13 para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento e/ou à prevenção de carências em ferro com ou sem anemia.
19. Utilização de uma composição de acordo com as reivindicações 3 a 13 para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento e/ou à prevenção da anemia por carência de ferro.
20. Utilização de uma composição de acordo com as reivindicações 3 a 13 para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento e/ou à prevenção da carência de ferro da mulher grávida, quando não possa ser assegurada uma ingestão dietética suficiente em ferro.
21. Processo de preparação de uma composição farmacêutica ou nutracêutica de acordo com as reivindicações 1 a 13, **caracterizada por** compreender as etapas seguintes:

- 1) Revestimento do sal de ferro com uma dispersão aquosa dos dois co-polímeros (a) e (b), cuja razão mássica (a) / (b) está compreendida entre 60/40 e 80/20, e com uma quantidade de (a) compreendida entre 2,5% e 5,0% em peso seco do peso total da composição; num misturador de pás,
- 2) Quebra dos grânulos obtidos em 1),
- 3) Secagem dos grânulos obtidos em 2),
- 4) Revestimento em leito de ar fluidizado dos grânulos secos obtidos em 3) através de pulverização de uma dispersão aquosa dos dois co-polímeros (a) e (b), cuja razão mássica (a) / (b) está compreendida entre 60/40 e 80/20, e com uma quantidade de (a) compreendida entre 3,5% e 5,0% em peso seco do peso total da composição,
- 5) Secagem dos grânulos revestidos obtidos em 4).

22. Processo de acordo com a reivindicação 21 **caracterizado por** não fazer intervir o solvente orgânico.

23. Processo de acordo com a reivindicação 21 **caracterizado por** uma razão mássica (a) / (b) idêntica durante as etapas 1) e 4).

24. Processo de acordo com a reivindicação 21 **caracterizado por** os grânulos obtidos serem diretamente condicionados na forma de pó para suspensão bebível ou para xarope.

25. Processo de acordo com a reivindicação 21 **caracterizado por** compreender uma etapa suplementar de lubrificação dos grânulos para a obtenção de

comprimidos, de cápsulas duras e de pastilhas para chupar.

26. Processo de acordo com a reivindicação 21 **caracterizado por** compreender uma etapa suplementar de compressão dos grânulos para a obtenção de comprimidos e de pastilhas para chupar.

27. Processo de acordo com a reivindicação 21 **caracterizado por** a etapa 4) ser realizada várias vezes sucessivamente.

Lisboa, 30 de Maio de 2012

1 / 2

fig 1

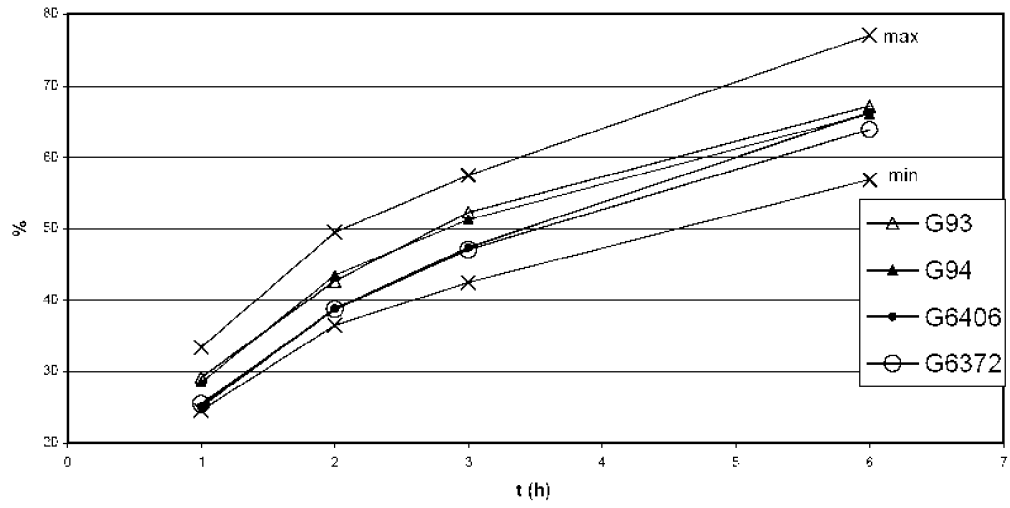


fig 2

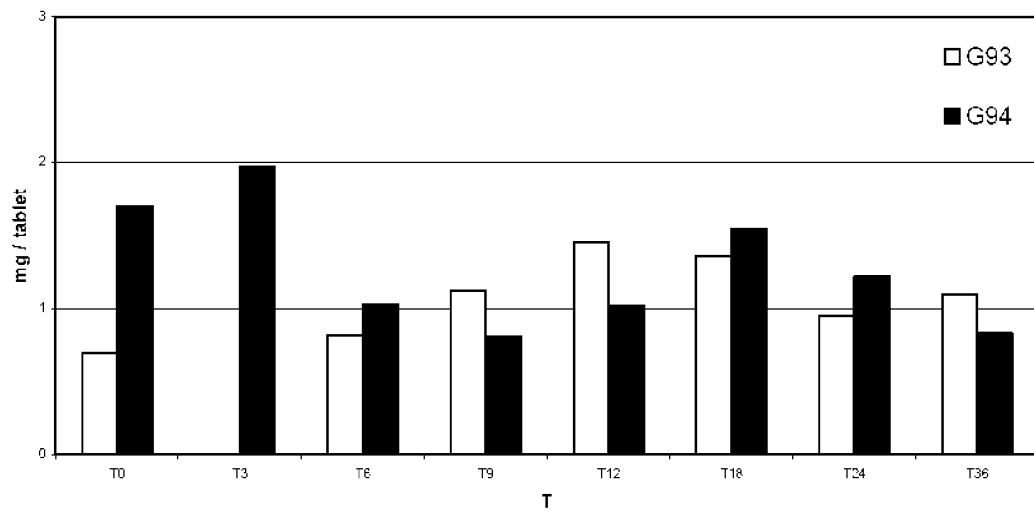


Fig. 3