



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0717279-6 A2**



(22) Data de Depósito: 30/08/2007  
(43) Data da Publicação: 22/10/2013  
(RPI 2233)

**(51) Int.Cl.:**  
**A61K 9/16**  
**A61K 9/14**  
**A61K 31/192**

---

**(54) Título:** FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAISSOLUBILIZADOS. **(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 28/09/2006 EP 06 121457.3

**(73) Titular(es):** Losan Pharma Gmbh

**(72) Inventor(es):** Peter Gruber, Peter Kraahs

**(74) Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2007059079 de 30/08/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/037557de 03/04/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSOS PARA PRODUZIR UMA FORMA SOLÚVEL EM ÁGUA DE FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS (NSAID'S), FORMAS SOLÚVEIS EM ÁGUA DE NSAID'S E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS**".

5     CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais solubilizados (NSAIDs), em particular na forma de um granulado, formas de dosagem farmacêuticas compreendendo os mesmos assim como um processo para produzir NSAIDs solubilizados e granulados de NSAID.

10    ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAID) têm atividade analgésica anti-inflamatória e são amplamente usados para o tratamento de dor. Uma desvantagem comum deste grupo de medicamentos é sua solubilidade deficiente. Entretanto, solubilidade em água é crucial para a absorção e consequentemente biodisponibilidade de um medicamento; solubilidade deficiente resulta em um retardo indesejável no início da atividade. Especialmente no tratamento de dor, um início rápido de ação é necessário e altamente desejado.

Além disso, a solubilidade de NSAIDs é altamente dependente do pH. NSAIDs usualmente dissolvem apenas em valores de pH acima de 6,5 e assim o ingrediente ativo é absorvido meramente no trato intestinal mas não no estômago. NSAIDs que têm grupos ácidos em sua estrutura química formam aglomerados pegajosos em contato com o suco gástrico ácido. Visto que o pH na parte mais superior do intestino (duodeno) encontra-se predominantemente entre 5 e 6, o ingrediente ativo é absorvido principalmente em partes inferiores do intestino que causa um retardo adicional. Retardos adicionais podem ser causados por variações de condições de pH no trato intestinal devido a razões psicológicas.

Numerosas tentativas foram feitas para acelerar o início da ação através de medidas farmacêuticas tais como micronização do ingrediente ativo ou o desenvolvimento de comprimidos revestidos com película de desintegração rápida. Entretanto, tais tentativas não melhoraram a situação significativamente porque o início da ação é principalmente dependente do pH no trato intestinal.

Uma clara melhora foi obtida pelo uso de sais de NSAID com boa solubilidade em água tais como naproxeno sódico.

A DE 44 10 470 A1 divulga composições farmacêuticas compreendendo naproxeno e arginina em uma razão molar de 1:0,8 a 1:1,5. Estas  
5 composições são ditas resultar em um início acelerado da atividade analgésica. Elas podem compreender adicionalmente hidrogenocarbonato de sódio ou potássio de modo a melhorar as propriedades reológicas.

A WO 03/061630 divulga comprimidos autodispersantes ou autoemulsificantes contendo uma substância ativa tal como naproxeno, uma  
10 substância lipofílica ativa, um tensoativo e um lipídeo. Os comprimidos são ditos espontaneamente formarem uma microemulsão em contato com água e melhorarem ou facilitarem a distribuição de um medicamento lipofílico no trato gastrointestinal.

A CA 2 363 528 é dirigida a comprimidos contendo naproxeno  
15 tendo uma taxa de dissolução rápida. O comprimido compreende naproxeno sódico e manitol seco por atomização.

A WO 97/18245 divulga complexos de inclusão ternários de naproxeno ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, beta-ciclodextrina não substituída ou substituída e uma hidroxilamina. Estes complexos ternários  
20 são ditos terem um melhor sabor quando comparados aos complexos binários de naproxeno sódico e beta-ciclodextrina em pH equivalente. Além disso, os complexos são ditos aumentarem a solubilidade em água do medicamento.

A EP 1 679 301 A1 pertence a ésteres de medicamentos anti-  
25 inflamatórios não-esteroidais e oligo(ácido 3-hidroxi-butírico). Os oligômeros de ácido 3-hidroxi-butírico são ditos eliminarem a irritação da mucosa do trato gastrointestinal por NSAIDs e facilitarem a penetração do medicamento através de membranas celulares. Além disso, os ésteres são ditos mostrarem um rápido transporte de medicamento através do trato gastrointestinal e to-  
30 xicidade de medicamento reduzida.

A US 5.183.829 refere-se a composições líquidas orais de NSAIDs que são ditas demonstrarem boa distribuição reproduzível no suco

gástrico e melhor absorção de ingrediente ativo no paciente. As composições contêm um ou mais NSAIDS dissolvidos em um veículo de glicol-poliol-álcool junto com um ou mais agentes dispersantes selecionados tais como polivinilpirrolidona.

5                    Nenhuma das composições conhecidas é completamente satisfatória. Ainda existe uma grande demanda por formas de dosagem de NSAID que obtêm um início rápido de ação e que podem ser produzidas em custos baixos.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

10                    É um objetivo da invenção fornecer um processo novo e mais econômico para produzir formas de medicamento anti-inflamatório não-esteroidal solubilizado (NSAID).

                    É outro objetivo da invenção fornecer um novo processo que facilita a produção de granulados em um modo muito eficiente para formas  
15 de NSAIDs solubilizados, especialmente do naproxeno.

                    É um outro objetivo da invenção fornecer novos granulados e outras formas de dosagem farmacêuticas, especialmente formas de dosagem orais, na base de NSAID que fornecem um aumento rápido do nível sanguíneo e um rápido início da ação analgésica.

20                    De acordo com estes objetivos, um processo para produzir um NSAID solubilizado, preferivelmente como granulado, é divulgado e reivindicado com as etapas de: fornecer uma mistura compreendendo NSAID sólido e uma primeira base que é selecionada do grupo de bases tendo um valor de pH de pelo menos 11 em água como solução ou dispersão a 0,1 molar, e  
25 reagir o NSAID e a base no estado essencialmente seco. Este processo resulta na formação de NSAID solubilizado que é diretamente processável ainda sem-secagem. Adicionalmente, um novo granulado de NSAID solubilizado obtenível pelo dito processo é fornecido assim como novas formas de dosagem farmacêuticas compreendendo o dito granulado.

#### 30                    DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

                    Foi surpreendentemente descoberto que um NSAID solubilizado pode ser diretamente obtido em uma etapa reagindo-se um NSAID com uma

base no estado essencialmente seco. Além disso, o NSAID solubilizado obtido usualmente não precisa ser seco mas é adequado para o uso direto ou outro processamento, por exemplo, para formar comprimidos. O NSAID solubilizado da presente invenção tem preferivelmente a forma de um granulado.

Ao contrário disto, a preparação e a granulação convencionais de sais de NSAID é um processo de etapa múltipla usualmente incluindo preparação do sal em um meio aquoso por dissolução de NSAID e uma base, separação destes, secagem e granulação do sal, se possível, e secagem do granulado. Embora a granulação destes sais conhecidos seja difícil de ser obtida, granulados de NSAID solubilizados podem ser obtidos sem dificuldades de acordo com o processo da invenção.

Além disso, o processo da invenção permite a incorporação de excipientes solúveis em água na mistura de reação, e foi surpreendentemente descoberto que NSAID e granulados de NSAID obtidos desta maneira, tanto na forma dos sais de NSAID puros quanto na forma de misturas físicas com excipientes solúveis em água, são superiores com respeito a suas propriedades físico-tecnológicas como fluxibilidade e compressibilidade. Sem desejar restringir o escopo da presente invenção, acredita-se que estas vantagens sejam pelo menos em parte devido à presença de formas polimórficas e/ou amorfas diferentes; onde mais do que uma base é usada, cristais mistos também podem ser formados.

Adicionalmente, o processo da invenção e as propriedades do granulado obtidos podem ser variados a uma grande extensão, como desejado, pela seleção e combinação de bases, pela incorporação de excipientes solúveis em água e pela quantidade de água adicionada.

O processo da presente invenção compreende as etapas de:

- (i) fornecer uma mistura compreendendo NSAID sólido e uma primeira base e
- (ii) reagir o dito NSAID e a base no estado essencialmente seco.

No escopo da presente invenção, o termo "NSAID solubilizado" significa formas solúveis em água de medicamentos anti-inflamatórios não-

esteroidais (NSAIDs) em que pelo menos uma parte do NSAID está presente na forma de sal, isto é, um composto NSAID que foi convertido em uma melhor forma solúvel por reação direta com uma base na forma sólida no estado essencialmente seco. Preferivelmente essencialmente todos os NSAIDs  
5 estão presentes na forma de um sal.

O ingrediente ativo é selecionado da família de NSAIDs que contém pelo menos um grupo carboxílico. Particularmente preferidos são NSAIDs que compreendem pelo menos dois anéis aromáticos em sua estrutura. Estes anéis podem ser anéis carbocíclicos ou heterocíclicos e podem  
10 formar um sistema de anel condensado tal como o sistema de anel de naftaleno. Os NSAIDs são preferivelmente selecionados dos grupos de ácidos arilcarboxílicos e/ou ácidos arilalcanóicos. Ácidos arilcarboxílicos preferidos são diflunisal, ácido flufenâmico, ácido mefenâmico e ácido niflúmico. Ácidos arilalcanóicos preferidos são ácidos arilacéticos, tais como sulindac, indometacina, tolmetin, diclofenac; ácidos arilpropiónicos, tais como flurbiprofeno,  
15 fembufeno, fenoprofeno, ácido tiaprofênico, cetoprofeno e naproxeno. NSAIDs mais preferidos são naproxeno, acetmetacina, fembufeno, indometacina, tolmetina e misturas destes, em particular naproxeno.

A primeira base usada no processo da presente invenção é selecionada do grupo de bases que têm um valor de pH de pelo menos 11 em  
20 água como solução ou dispersão a 0,1 molar.

Preferivelmente a primeira base é selecionada de hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, glicinato de sódio, glicinato de potássio e fosfatos de sódio e potássio tribásicos e misturas destes.  
25

O termo "fosfatos de sódio e potássio tribásicos" abrange fosfato de trissódio, fosfato de tripotássio, fosfato de monopotássio dissódico e fosfato de dipotássio monossódico, incluindo hidratos destes; preferidos são fosfato de trissódio e fosfato de tripotássio.

De acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, NSAIDs podem ser reagidos com duas ou mais bases diferentes. A mistura assim pode conter pelo menos uma segunda base e opcionalmente outras  
30

bases. A segunda base e outras bases opcionais podem ser selecionadas das bases mencionadas acima. Além disso, qualquer base que tem um pH de pelo menos 7,5, mais preferivelmente de pelo menos 9 em água como solução ou dispersão a 0,1 molar é adequada como uma base secundária ou adicional. Exemplos de bases farmacologicamente aceitáveis que são adequadas para o uso como base secundária ou adicional incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, glicinato de sódio, glicinato de potássio, fosfatos de sódio e potássio tribásicos, hidrogeno fosfato de dissódio, hidrogeno fosfato de dipotássio, citrato de trissódio, citrato de tripotássio, citrato de dissódio, citrato de dipotássio, tartarato de dissódio, tartarato de dipotássio, malonato de dissódio, malonato de dipotássio, succinato de dissódio, succinato de dipotássio, malato de dissódio, malato de dipotássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, propionato de sódio, propionato de potássio, N-metilglicosamina, arginina e lisina.

Preferivelmente, a base secundária ou adicional é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, glicinato de sódio, glicinato de potássio, fosfatos de sódio e potássio tribásicos, citrato de trissódio, citrato de tripotássio, N-metilglicosamina, arginina e lisina.

Em um aspecto preferido, a mistura de reação pode compreender assim duas ou mais bases selecionadas do grupo consistindo em hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, glicinato de sódio, glicinato de potássio e fosfatos de sódio e de potássio tribásicos.

Em um outro aspecto preferido, a mistura de reação pode compreender pelo menos uma base selecionada do grupo consistindo em citrato de trissódio, citrato de tripotássio, além de uma ou mais bases selecionadas do grupo consistindo em hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, glicinato de sódio, glicinato de potássio e fosfatos de sódio e de potássio tribásicos.

O uso de carbonato de potássio como uma base tem a vanta-

gem de que a reação de solubilização usualmente pode ser realizada sob condições particularmente suaves sem-resfriamento. Além disso, quando NSAIDs são reagidos com pelo menos uma quantidade equimolar de carbonato, nenhuma perda de peso é observada, isto é, nenhum dióxido de carbono é liberado; o carbonato é aparentemente convertido ao hidrogenocarbonato correspondente.

O uso de hidrogenocarbonatos e em particular hidrogenocarbonato de sódio como uma base na fabricação do granulado de NSAID solubilizado de acordo com a presente invenção é geralmente não-preferido visto que eles desintegram-se termicamente formando deste modo carbonato de sódio,  $\text{CO}_2$  e água.

Entretanto, a presença de hidrogenocarbonato que é formado por reação de carbonato no granulado é vantajosa visto que ela melhora e estabiliza a dissolução do granulado no suco gástrico. Surpreendentemente, foi descoberto que tais granulados são superiores a misturas físicas simples de sais de NSAIDs e o hidrogenocarbonato que pode ser devido ao fato de que o hidrogenocarbonato é formado *in situ* por reação dos NSAIDs com carbonatos e deste modo forma uma mistura íntima com os sais de NSAIDs. Uma tal mistura pode não ser obtida por mistura simples de sais de NSAIDs e hidrogenocarbonato.

De acordo com uma outra modalidade preferida, a mistura de reação pode compreender hidróxido de sódio e/ou hidróxido de potássio como a única base. Preferivelmente, o hidróxido ou hidróxidos e o NSAID podem ser usados em quantidades equimolares nesta modalidade. Embora os sais de sódio e/ou de potássio de NSAIDs teoricamente não devam ser formados nesta reação de solubilização, granulados melhorados são obtidos que diferem significativamente dos sais convencionalmente obtidos em várias propriedades. Além disso, o presente processo evita as dificuldades para granular os sais convencionalmente obtidos.

Uma outra modalidade preferida da invenção diz respeito a processos, em que uma base ou as bases contendo potássio, tais como carbonato de potássio, são exclusivamente usadas. Preferivelmente, a base ou as

bases e os NSAIDs são usados em quantidades aproximadamente equimolares. NSAIDs de potássio não estão disponíveis no mercado.

A presente invenção permite a solubilização parcial ou completa dos NSAIDs, conforme desejado. A extensão da solubilização depende muito da quantidade de base utilizada. Em geral, é preferido solubilizar completamente o NSAID. No caso de carbonato de sódio e potássio, 1 mol é geralmente suficiente para solubilizar completamente 2 mols de NSAID. Por outro lado, a base ou as bases podem ser utilizadas em excesso, a quantidade não-reagida de base permanece no granulado como um excipiente.

Geralmente, a quantidade total de base utilizada está na faixa de 0,5 a 4 mols, preferivelmente 0,7 a 4 mols, mais preferivelmente 0,8 a 3 mols, ainda mais preferivelmente 0,8 a 2,5 mols, o mais preferivelmente 0,8 a 1,5 ou 0,9 a 2,5 mols por mol de NSAID. As bases devem estar presentes em tais quantidades que o pH de uma quantidade de granulado correspondendo a 2 mmols de NSAID está entre 6 a 12, preferivelmente 7 a 10, quando colocado em 100 ml de água. O mais preferivelmente, as quantidades de bases utilizadas usualmente serão de cerca de 0,7 a 1,2 mol, por exemplo, 0,95 a 1,1, por mol de NSAID, especialmente quando apenas bases fortes (isto é, bases tendo um pH de pelo menos 11 quando dissolvidas ou dispersas em água em uma concentração de 0,1 M) são usadas.

Citrato de trissódio, citrato de tripotássio, se presentes, são preferivelmente usados em uma quantidade total de 0,05 a 0,7 mol, mais preferivelmente 0,1 a 0,5 mol, o mais preferivelmente 0,1 a 0,3 mol, por exemplo, cerca de 0,2 mol, por mol de NSAID.

Embora bases fortes sejam preferivelmente misturadas na forma sólida com os NSAIDs, outras bases tais como glicinato, em particular glicinato de sódio e glicinato de potássio também podem ser preparadas *in situ* reagindo-se glicina com uma base adequada, preferivelmente com uma base de sódio e/ou de potássio tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio, preferivelmente hidróxido de sódio e/ou hidróxido de potássio. É preferido reagir glicina com a base antes de adicionar os NSAIDs e quaisquer componentes adicionais.

A invenção também diz respeito a granulados de NSAID solubilizados obteníveis pelos processos acima. Particularmente preferidos são granulados de NSAID solubilizados compreendendo um sal de sódio e potássio misto do NSAID. Particularmente preferido é um granulado de NSAID solubilizado compreendendo um sal de sódio e de potássio misto de NSAID.

No que segue modalidades particularmente preferidas do processo da presente invenção serão descritas. De acordo com um aspecto da presente invenção é fornecido um processo para produzir NSAID solubilizado, preferivelmente na forma de um granulado, que compreende as etapas de: fornecer uma mistura compreendendo NSAID sólido e uma primeira base selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, glicinato de sódio, glicinato de sódio monoidratado, N-metilglicosamina, glicinato de potássio e fosfatos de sódio e potássio tribásicos e misturas destes, e reagir o NSAID e a base no estado essencialmente seco.

A mistura preferivelmente compreende de 0,5 a 1,5 mol, preferivelmente 0,8 a 1,2 mol, o mais preferivelmente 0,9 a 1,2 mol da primeira base por mol de NSAID. Além da primeira base, as misturas podem compreender outros compostos básicos. Preferivelmente a quantidade total de compostos básicos é pelo menos 0,8 mol, preferivelmente 0,9 a 1,5 mol de compostos básicos por mol de NSAID. A mistura de composto básico preferivelmente compreende pelo menos 0,8 mol da primeira base por mol de NSAID.

A quantidade de base ou bases é preferivelmente ajustada em um tal modo que uma quantidade de granulado de NSAID solubilizado correspondendo a 2 mmols de NSAID tem em 100 ml de água um valor de pH de 6 a 12 e preferivelmente de 7 a 10.

Uma modalidade particularmente preferida é um processo de acordo com a presente invenção, em que a primeira base é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, glicinato de sódio ou glicinato de potássio. As bases preferidas são hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e carbonato de potássio, carbonato de sódio.

Em uma outra modalidade preferida do processo de acordo com a invenção a mistura a ser reagida compreende dois ou mais, preferivelmente 3 compostos básicos. Mais preferivelmente, as misturas de reação compreendem uma primeira base que é selecionada do grupo consistindo em

5 hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, glicinato de sódio e glicinato de potássio, e uma segunda base que é selecionada do grupo consistindo em fosfatos de sódio tribásico, de potássio tribásico, citrato de trissódio, tripotássio, lisina, arginina, aminas orgânicas seguras fisiológicas como meglumina. Mais preferivelmente a primeira

10 base é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, carbonato de potássio, glicinato de sódio e glicinato de potássio, e a segunda base é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de potássio, carbonato de sódio e fosfatos de sódio e potássio tribásicos.

Ainda em uma outra modalidade preferida do processo de acordo com a invenção, a mistura de reação compreende pelo menos uma base

15 tendo um pH de 7,5 a < 11, preferivelmente 7,5 a 10 como solução ou dispersão aquosa a 0,1 M. Esta base é preferivelmente selecionada do grupo consistindo em citrato de trissódio, citrato de tripotássio, arginina, meglumina e lisina.

Em um outro processo preferido de acordo com a presente invenção, a mistura de reação compreende pelo menos uma base contendo sódio e pelo menos uma base contendo potássio. Base(s) contendo sódio e base(s) contendo potássio estão preferivelmente presentes em uma razão molar de 1:20 a 20:1, mais preferivelmente 1:9 a 9:1. Estas bases são preferivelmente selecionadas de bases contendo hidróxido e bases contendo car-

20

25 bonato.

De acordo com uma modalidade particularmente preferida, a mistura de reação compreende hidróxido de sódio juntamente com hidróxido de potássio ou carbonato de potássio como um ou mais compostos básicos,

30 mais preferivelmente pelo menos 0,5 mol e ainda mais preferivelmente pelo menos 0,9 mol de hidróxido de sódio por mol de NSAID.

De acordo com um outro exemplo particularmente preferido do

processo de acordo com a presente invenção, a mistura de reação compreende carbonato de potássio juntamente com carbonato de sódio ou hidróxido de sódio como um ou mais compostos básicos, mais preferivelmente pelo menos 0,75 mol e ainda mais preferivelmente pelo menos 0,85 mol de carbonato de potássio por mol de NSAID.

De acordo com a presente invenção, o NSAID e o dito um ou mais compostos básicos são reagidos no estado essencialmente seco. Como usado aqui, o termo "no estado essencialmente seco" ou "na forma em essencialmente seca" preferivelmente significa que o processo é realizado na ausência de quantidades de água livre excedendo a quantidade necessária para formar hidratos em mais do que 2 mols, preferivelmente 1 mol, por mol de NSAID, isto é, a mistura preferivelmente compreende água em uma quantidade que não excede a quantidade necessária para formar hidratos sólidos em mais do que 2 mols por mol de NSAID. Mais preferivelmente, água livre não é adicionada em quantidades excedendo a quantidade necessária para formar hidratos em mais do que 0,5 mol por 1 mol de NSAID, ou água livre é adicionada apenas em quantidades necessárias para formar hidratos. O mais preferivelmente nenhuma água é adicionada de jeito nenhum. Traços de água podem estar presentes devido ao fato de que os materiais de partida da reação, isto é, NSAIDs, bases e excipientes opcionais, são usualmente não-secos antes do uso e portanto podem compreender traços de água.

Em particular, a mistura compreende menos do que 2,5 mols de água por mol de NSAID, preferivelmente 0,1 a 2, mais preferivelmente 0,1 a 1,2 mol de água por mol de NSAID. Em uma outra modalidade preferida, o processo é realizado na ausência de mais do que 1 mol, preferivelmente 0,5 mol, de água livre por mol de NSAID ou ainda em ausência completa de água livre.

A adição de água pode acelerar a reação e/ou pode converter o NSAID solubilizado em uma forma hidratada menos higroscópica. Em particular, produtos de reação, por exemplo, de naproxeno e uma ou mais bases contendo sódio usualmente formam hidratos estáveis contendo até cerca de

2 mols de água por 1 mol de naproxeno. O processo da presente invenção tem a vantagem de que o NSAID solubilizado ou NSAID granulado obtido é um sólido, produto bruto que usualmente não requer secagem antes do uso ou outro processamento.

5 Por exemplo, a reação de 0,95 mol de hidróxido de sódio e 0,1 mol de hidróxido de potássio na presença de 1 mol de excipiente solúvel em água e 0,8 mol de água por mol de NSAID resulta em naproxeno-hidratado solubilizado que não requer outra secagem.

Também, se por exemplo, um mol de naproxeno for intensiva-  
10 mente misturado com 0,95 mol de carbonato de sódio, 0,1 mol de carbonato de potássio, 1 mol de glicina e 0,3 mol de cloreto de potássio e aquecido até cerca de 50°C, seguido pela adição de 1,1 mol de água por 1 mol de naproxeno, então isto fornece um composto de naproxeno de fluxo livre, inteiramente seco, altamente solúvel em água que pode ser processado ainda a  
15 comprimidos. Entretanto, se o naproxeno for combinado com um ingrediente ativo ou excipiente sensíveis em umidade poderá ser vantajoso secar o composto de naproxeno antes de outro processamento.

Se água for adicionada diretamente depois da mistura seca dos componentes, a mistura não precisa ser aquecida e converte sem-problema  
20 no granulado de NSAID seco altamente solúvel em água descrito. Se ao contrário, uma mistura de um mol de NSAID for aquecida com 0,9 mol de carbonato de potássio e 0,15 mol de hidróxido de potássio, um granulado de NSAID fino, altamente solúvel em água forma-se em uma temperatura de cerca de 50 a 60°C dentro de curto tempo, por exemplo, cerca de 1 hora. Se  
25 por mol de NSAID 0,3 mol de água (cerca de 1,5 %) for adicionado com agitação, a mistura surpreendentemente se converterá dentro de 20 minutos em um granulado de NSAID altamente solúvel em água. Não obstante, a massa permanece surpreendentemente um pó sólido ou como um granulado fino.

30 De acordo com uma outra modalidade preferida da presente invenção, pequenas quantidades de um líquido não-aquoso selecionado do grupo consistindo em álcoois C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alifáticos, tais como etanol e em particu-

lar isopropanol, acetona e misturas destes são usados no processo da invenção. As quantidades de líquido não-aquoso utilizado preferivelmente não devem exceder 0,25 mol, e mais preferivelmente não excedem 0,1 mol por mol de NSAID, e a quantidade total de água livre e líquido de granulação não-aquoso preferivelmente não excede 2,5 mols por mol de NSAID. De acordo com uma outra modalidade preferida, a reação é realizada essencialmente na ausência de água mas na presença de um líquido não-aquoso como definido acima. Em uma terceira modalidade preferida, a reação é realizada essencialmente na ausência de água e líquidos de granulação não-aquosos aquecendo-se a mistura de reação, por meio da qual a maioria do calor é formada pelo processo de solubilização exotérmico.

Se um líquido não-aquoso for usado no processo de solubilização, é preferido usar carbonato de sódio, carbonato de potássio ou uma mistura destes como a primeira base, mais preferivelmente 0,8 a 1,2 mol de carbonato de potássio e 0 a 0,4 mol de carbonato de sódio por mol de NSAID.

A mistura de reação preferivelmente também compreende um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, especialmente excipientes que são convencionalmente usados em formas de dosagem orais, tais como agentes de enchimento, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes e agentes antiprecipitação. Estes excipientes podem ser adicionados à mistura de NSAID e base antes de reagir o dito NSAID com uma ou mais bases ou depois da reação. A incorporação de excipientes na mistura de reação, por exemplo, pode melhorar as propriedades de fluxo, reduzir a higroscopicidade, melhorar as propriedades de formação de comprimido e melhorar a taxa de dissolução do granulado e dos comprimidos.

Agnetes de enchimento preferidos são solúveis em água, neutros a substâncias ácidas tendo um pH de 5 a 7 como solução ou dispersão aquosa a 0,1 M, por exemplo, açúcares tais como sacarose; hexoses tais como isomalte, sorbitol, manitol, xilitol e maltitol; sais tais como cloreto de potássio, sulfato de potássio, acetato de potássio, cloreto de sódio, sulfato de sódio, e cloreto de magnésio; compostos poliméricos, tais como polivinil-

pirrolidionas não-reticuladas, por exemplo, Povidona K25 a K90, derivados de celulose tais como hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropilcelulose fracamente substituída,  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, amidos (por exemplo, amido de milho), celulose microcristalina, polietileno glicóis tendo peso molecular de 200 a 20000 (por exemplo, PEG 6000); ureia, glicina, glicerol, propileno glicol e misturas destes.

Particularmente preferidos são excipientes neutros e solúveis em água exibindo um pH em água de cerca de 7 e uma solubilidade em água a 37°C de pelo menos 5 % (p/p), tal como cloreto de potássio, manitol, isomalte, compostos poliméricos, polivinilpirrolidionas não-reticuladas, derivados de celulose, microcristalina celulose, tensoativos, lauril sulfato de sódio, palmitato de sacarose, glicina e misturas destes, mais preferivelmente glicina e/ou cloreto de potássio.

Glicina facilita a solubilização de NSAIDs e melhora a compressibilidade e solubilidade do granulado obtido. Como descrito acima, a glicina pode formar glicinato em reação com uma base. A glicina portanto é preferivelmente usada em excesso até a quantidade que reage com a base. Preferivelmente, a mistura de reação contém 0,3 a 2 mols, mais preferivelmente 0,2 a 1,5 mol, ainda mais preferivelmente 0,7 a 1,3 mol e o mais preferivelmente 0,4 a 1 mol de glicina por mol de NSAID.

Desintegrantes preferidos incluem polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulose de sódio reticulada e carboximetilamido de sódio.

Deslizantes preferidos são dióxido de silício e talco.

Agentes antiprecipitação são excipientes particularmente preferidos que podem ser incorporados na mistura de reação. Sob as condições ácidas no estômago os sais de NSAID dos granulados de NSAID solubilizados podem ser convertidos de volta à forma ácida correspondente do NSAID que forma soluções supersaturadas instáveis. Adequados como agentes antiprecipitação são todas as substâncias que são capazes de estabilizar estas soluções supersaturadas de NSAIDs e/ou que retardam a precipitação de NSAIDs sob condições ácidas.

Agentes antiprecipitação preferidos são colóides protetores, ten-

soativos, gelatina, álcool polivinílico, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, polivinilpirrolidona não-reticulada, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio, ascorbilpalmitato, ésteres de ácido graxo de sacarose, tais como monopalmitato de sacarose, monoestearato de sacarose e em particular tensoativos tendo uma razão de HLB > 12.

O uso de tensoativos é particularmente vantajoso se o granulado de NSAID solubilizado contiver carbonato ou hidrogenocarbonato visto que carbonatos e hidrogenocarbonatos liberam dióxido de carbono em contato com o ambiente ácido no estômago. Na presença de um tensoativo, o dióxido de carbono forma uma espuma e assim um microambiente básico é gerado em torno do comprimido ou granulado que retarda a penetração de suco gástrico adicional. Isto permite uma reabsorção particularmente rápida no duodeno e um aumento particularmente rápido dos níveis sanguíneos.

Um outro agente antiprecipitação particularmente preferido é polivinilpirrolidona não-reticulada (PVP). PVP é preferivelmente incorporada na mistura de reação em uma razão em peso de PVP/NSAID de cerca de 0,01 a 0,3:1, mais preferivelmente cerca de 0,05:1 a 0,2:1 e o mais preferivelmente cerca de 0,1:1 a 0,15:1.

Lubrificantes tais como estearato de magnésio e ácido esteárico também podem ser incorporados na mistura de reação mas são preferivelmente adicionados ao granulado solubilizado depois da reação.

A mistura de reação preferivelmente pode conter até cerca de 50 %, mais preferivelmente até cerca de 40 % e o mais preferivelmente até cerca de 30 % (p/p) de excipientes, com base no peso total da mistura. Se presente, a quantidade de excipientes é usualmente pelo menos cerca de 1 % (p/p). Entretanto, a mistura de reação também pode ser completamente livre de excipientes.

Excipientes solúveis em água são preferivelmente usados em uma quantidade de até 20 mols, preferivelmente 0,25 a 4 mols, mais preferivelmente 0,5 a 1,5 mol por mol de NSAID.

Geralmente é preferido que a mistura de reação compreenda 1 a 20 %, preferivelmente 1 a 15 %, mais preferivelmente 1 a 9 %, e o mais pre-

ferivelmente 4 a 7 % em peso de compostos poliméricos. De acordo com uma outra modalidade preferida a mistura compreende 0 a 4 % em peso e ainda mais preferivelmente 0 a 3 % em peso de compostos poliméricos. Em particular, a mistura de reação compreende 0 a 9 % em peso, preferivelmente 1 a 9 % em peso de polivinilpirrolidona ou éster de celulose como hidroxietilcelulose, hidroximetilpropilcelulose, gelatina, xantana. Estas e outras porcentagens em peso como especificado aqui são fundamentadas no peso total da mistura se não indicado de outro modo.

A reação de solubilização pode ser realizada sob condições suaves sem-resfriamento ou aquecimento. Preferivelmente a reação de NSAID e base é realizada em uma temperatura de 20 a 150°C, preferivelmente 20 a 120°C, mais preferivelmente 20 a 90°C ou 20 a 65°C mas temperaturas mais altas também são possíveis. Se um líquido não-aquoso for usado, a reação é preferivelmente realizada em uma temperatura de 40 a 60°C, preferivelmente 50 a 60°C.

O processo de acordo com a presente invenção é usualmente leve a fortemente exotérmico. Entretanto, algumas vezes pode ser útil aquecer a mistura de reação, por exemplo, até cerca de 35 a 50°C para iniciar ou acelerar a reação. Quando hidróxidos ou mistura de hidróxidos são usados, entretanto, resfriamento preferivelmente pode tornar-se necessário ou desejável, especialmente no caso de grandes bateladas.

É preferido usar NSAIDs e bases na forma de partículas tendo tamanhos de grão pequeno de modo a acelerar a reação de solubilização. Vantajosamente, pelo menos 95 % das partículas de NSAID têm um tamanho de partícula de menos do que 100 µm e/ou pelo menos 95 % das partículas de base têm um tamanho de partícula de menos do que 150 µm, preferivelmente menos do que 75 µm, como determinado por análise de peneira. Preferivelmente, NSAIDs têm um tamanho de partícula médio de menos do que 60 µm. Tamanhos de partícula são determinados de acordo com DIN 66144.

O processo da presente invenção, surpreendentemente, pode ser realizado em quaisquer dispositivos convencionalmente usados na fabri-

cação de formas de dosagem orais farmacêuticas, em particular vasos de mistura tais como vasos de mistura úmida, vaso de mistura úmida fornecido com compactadores de obturador e impulsor, vaso de mistura a vácuo com impulsor e obturador, granuladores de leito fluido, granuladores a vácuo e  
5 extrusoras. O vaso de mistura pode compreender meios para resfriamento e/ou aquecimento da mistura no dito vaso.

O NADS solubilizado pode ser tratado ainda por exemplo, por cominuição, granulação, secagem, compressão, compactação e/ou enchimento em sachês ou embalagens flexíveis tubulares. Como foi explicado  
10 acima, em alguns casos compostos de NSAID podem ligar água pela formação de hidratos tal que o produto possa ser processado ainda, por exemplo, a comprimidos sem-secagem mesmo se água for adicionada ou formada na reação.

O tempo de reação depende do método de produção particular  
15 utilizado, da preferência de base ou bases, da temperatura, dos tamanhos de partícula, da presença de excipientes, da quantidade de água adicionada etc. Geralmente, o tempo de reação pode variar de alguns segundos até várias horas. O progresso da reação de solubilização pode ser verificado removendo-se amostras e testando sua solubilidade em água. No começo da  
20 reação, os NSAIDs deficientemente solúveis flutuam na superfície da água. O progresso da reação de solubilização melhora a umectação dos cristais de NSAID pela água. A solubilização é concluída quando nenhum NSAID permanecer não-dissolvido. Se o granulado não contém excipientes deficientemente solúveis tais como agentes de enchimento, uma solução clara é geralmente formada depois da conclusão da solubilização.  
25

Quando nenhum aquecimento e resfriamento é necessário, NSAIDs e a base (ou bases) podem simplesmente ser colocados em um vaso de mistura convencional e misturados até que o granulado desejado seja obtido. Por exemplo, se um mol de naproxeno for intensivamente mistu-  
30 rado com 0,4 mol de carbonato de sódio, 0,8 mol de carbonato de potássio e 0,3 mol de água, a temperatura da mistura de reação aumenta para cerca de 40°C, e a solubilização do NSAID é concluída dentro de cerca de 30 minu-

tos. A secagem do naproxeno solubilizado não é necessária.

Também preferido é um granulado de NSAID solubilizado igualmente obtenível quando 1 mol de NSAID é reagido em uma temperatura de 20 a 65°C em mistura com cerca de 0,9 mol de carbonato de potássio, cerca de 0,1 mol de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 5 % em peso de palmitato de sacarose, com base em um mol de NSAID, e até 0,3 mol de água, preferivelmente sem nenhuma água.

Granulados solubilizados de NSAIDs de acordo com a presente invenção também podem ser preparados em um vaso de mistura úmida adequado. Uma composição preferida para o processamento em um vaso de mistura úmida compreende de 0,8 a 1,2 mol de carbonato de potássio e 0 a 0,4 mol de NaOH e/ou  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  por mol de NSAID, e opcionalmente outros excipientes tais como povidona K25 e/ou tensoativos tais como lauril sulfato de sódio ou monoestearato de sacarose.

A solubilização é preferivelmente realizada em uma temperatura dentro da faixa de 50 a 60°C com agitação intensa e sem a adição de água. Foi surpreendentemente descoberto que o processo de solubilização integral pode ser realizado praticamente no estado seco em temperaturas entre 40 e 55°C, isto é, abaixo do ponto de fusão de NSAIDs, na ausência de água. A reação pode ser acelerada pela adição de traços de líquidos não-aquosos tais como etanol, acetona e em particular isopropanol em uma magnitude de 0,25 mol por mol de NSAID. Por exemplo, cerca de 6 mg de solvente são usados por mol de naproxeno (206 mg). Neste caso, a reação será concluída dentro de 30 minutos. Sob secagem a vácuo da reação, o produto pode ser obtido dentro de menos do que 5 minutos.

Os ditos vasos de mistura podem compreender meios para resfriamento e/ou aquecimento da mistura de modo a simplificar o controle da reação dos NSAIDs com os compostos básicos. Preferivelmente, o vaso de mistura ou vaso de mistura úmida é fornecido com um impulsor e obturador.

A seguir do tratamento em um vaso de mistura, os NSAIDs solubilizados podem ser tratados ainda por exemplo, em um granulador de leito fluido de modo a ampliar a estrutura do granulado.

- Por exemplo, 0,4 mol de hidróxido de sódio, 0,4 mol de carbonato de sódio, 0,3 mol de fosfato de tripotássio, 0,8 mol de glicina e 1 mol de água são agitados durante 10 minutos em um vaso de mistura. 1 mol de naproxen e 5 % (p/p) de povidona K25 são adicionados e a mistura integral é
- 5 tratada com impulsor e obturador durante cerca de uma hora. Por toda a reação a mistura permanece seca e fluível. Depois de cerca de uma hora, a solubilização é concluída. O final da reação é indicado pelo fato de que o produto facilmente dissolve em água. Por exemplo, uma quantidade de granulado correspondendo a 400 mg de naproxeno completamente dissolve em
- 10 água dentro de menos do que 30 segundos e forma uma solução clara. O granulado depois pode ser transferido em um granulador de leito fluido e ser tratado por exemplo, com uma solução aquosa a 7 % (p/p) de povidona K90 para fornecer um granulado mais grosso, que facilmente pode ser comprimido a núcleos de comprimido.
- 15 Misturas compreendendo líquido não-aquoso e/ou carbonatos vantajosamente podem ser processados em um granulador a vácuo. Por exemplo, se bases contendo potássio são usadas, é preferido usar bases que não produzem água na reação de neutralização com o NSAID, tal como carbonato de potássio e/ou glicinato de potássio, e usar um líquido não-
- 20 aquoso, preferivelmente etanol ou isopropanol. O líquido não-aquoso é preferivelmente adicionado em uma quantidade de 0 a 0,25 mol, preferivelmente 0 a 0,1 mol por mol de NSAID. Granulação a vácuo resulta na formação de granulados de NSAID solubilizados, secos que são de fluxo livre e que não requerem secagem adicional.
- 25 De acordo com uma modalidade alternativa da invenção, a mistura de NSAIDs, base ou bases e excipientes opcionais é compactada em um compactador adequado. A mistura de produto compactada é preferivelmente cominuída depois da reação de modo a obter um granulado. A compactação pode ser efetuada com compactadores convencionais, por exem-
- 30 plo, um compactador de rolo (compactador seco) ou por compressão da mistura de reação a comprimidos (fluidização agressiva). Os compactados ou comprimidos podem ser quebrados em uma tela adequada, por exemplo,

uma tela rotativa. Tornou-se completamente surpreendente para uma pessoa versada na técnica que, por exemplo, durante a compactação de 1 mol de naproxeno com 1,05 mol de carbonato de potássio, o estresse mecânico que ocorre durante a compactação e o calor gerado deste modo são suficientes para obter um granulado solubilizado completamente seco que é completamente solúvel em água.

Em uma modalidade particularmente preferida do processo de acordo com a presente invenção, o dito vaso de mistura é uma extrusora, mais preferivelmente uma extrusora-granulador, o mais preferivelmente uma extrusora de rosca dupla. A extrusora preferivelmente compreende 8 a 12 barris, um ou vários alimentadores gravimétricos para o(s) ingrediente(s) ativo(s), o(s) componente(s) alcalino(s) e excipiente(s), rosca(s), haste(s) de rosca, um sistema aquecedor/refrigerador de barril, um matriz de saída e/ou um cortador extrusado.

O processo de extrusão é preferivelmente realizado continuamente.

Uma extrusora-granulador leva em consideração uma variação livre da pressão de composição e temperatura de moldagem por escolha da geometria da rosca, velocidade rotacional e elementos da rosca a serem montados nas hastes de rosca. O barril pode ser usado em uma variedade de combinações de comprimento de acordo com o uso intencionado, e sua temperatura pode ser controlada conforme desejado.

Dependendo da velocidade rotacional das roscas, o tempo de permanência médio do material na extrusora-granulador pode variar. Geralmente, um tempo de permanência de cerca de 30 a 120 segundos é preferido para o processo de extrusão. O material é usualmente descarregado através de uma matriz de saída com um diâmetro de cerca de 0,5 mm a vários centímetros. Preferido é uma descarga da massa na forma de um fio cilíndrico. Dependendo da temperatura da massa extrusada, o material pode ser moído imediatamente ou depois do resfriamento. Pelo uso de bocais apropriados, a massa solubilizada também pode ser extrusada na forma de faixas do tipo espaguete, ou faixas tendo por exemplo, uma largura de 5 cm

e uma altura de 0,5 mm. Estas faixas usualmente solidificam depois de alguns segundos através de resfriamento ao ar e subsequentemente podem ser moídas a granulados bem estruturados.

Para a extrusão, a primeira base é preferivelmente selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, glicinato de sódio, glicinato de potássio, fosfatos de sódio tribásico, fosfatos de potássio tribásico e misturas destes. O uso de hidróxido de sódio e/ou hidróxido de potássio como a primeira base, preferivelmente juntamente com outras bases, é particularmente preferido no processo de extrusão. O processo de solubilização pode ser acelerado pelo uso de hidróxido de sódio e/ou hidróxido de potássio ou  $K_2CO_3$ , sozinho ou juntamente com outras bases. Reações com hidróxidos são particularmente rápidas, altamente exotérmicas, produzem uma quantidade equimolar de água e aceleram a reação de bases copresentes se presentes.

Uma reação direta (solubilização) de NSAID com hidróxido de potássio e hidróxido de sódio na forma sólida na presença de apenas 0 a 1 mol de água por mol de NSAIDs não foi previamente descrita na técnica anterior. O calor de neutralização criado nesta reação é tão alto que em agitar uma batelada de cerca de 10 quilos a temperatura na mistura pode elevar até cerca de 100°C sem aquecimento externo. Em bateladas maiores, a temperatura pode elevar ainda até um tal ponto que a mistura descolore e produtos de decomposição formam-se. Com bateladas de tamanho de produção de por exemplo, 500 quilos, uma reação térmica explosiva, não-controlável pode ocorrer, a qual resulta em uma desintegração completa do produto e severamente coloca em risco o pessoal de produção.

De acordo com a presente invenção, este problema da técnica anterior pode ser superado usando-se um granulador de extrusora continuamente trabalhando para a reação de solubilização dos NSAIDs. O calor de neutralização pode simplesmente ser descarregado por exemplo, por resfriamento do barril da extrusora e/ou consumo de energia térmica por fusão da treliça de cristal de NSAID durante a extrusão. Uma tal reação controlada, direta de NSAIDs com hidróxidos alcalinos no estado essencialmente seco

previamente não foi considerada como um caminho de reação possível por aqueles versados na técnica.

Os componentes de reação, por exemplo, o NSAID, base ou mistura de bases, água e preferivelmente outros excipientes solúveis em água são preferivelmente dosados à extrusora pelo uso de alimentadores gravimétricos. O calor de solução das bases e a água e o calor de neutralização quase resultam em uma solubilização espontânea do NSAID e, dependendo do resfriamento utilizado, o material solubilizado é obtido na forma de um granulado ou uma dispersão fluida que converte em um estado sólido dentro de segundos em resfriamento.

Em uma modalidade típica do processo de extrusão da presente invenção, 0,95 mol de hidróxido de sódio e 0,05 mol de hidróxido de potássio, 0,7 mol de glicina, 0,7 mol de cloreto de potássio (como excipientes solúveis em água), 2,5 % de lauril sulfato de sódio, com base em um mol de NSAID, e 0,75 mol de água são usados por mol de NSAID.

Em uma modalidade preferida, péletes de hidróxido de sódio sólidos de um diâmetro de aproximadamente 1 mm juntamente com glicina, cloreto de potássio, lauril sulfato de sódio e água são dosados na extrusora onde elas dentro de segundos formam uma solução ou suspensão. Esta mistura reage espontaneamente com o NSAID subsequentemente dosado para fornecer um composto de NSAID altamente solúvel em água.

Para a extrusão, a quantidade de água adicionada é preferivelmente de 0 a 1,5 mol, mais preferivelmente 0,6 a 1 mol de água por mol de NSAID. Água adicional é formada pela reação de neutralização entre NSAID e hidróxidos.

Bases tendo uma alta solubilidade em água tal como hidróxido de potássio vantajosamente podem ser dissolvidas na água a ser adicionada à reação. Entretanto, a(s) base(s) naturalmente também pode(m) ser adicionada(s) na forma sólida. Hidróxidos alcalinos, preferivelmente um ou dois hidróxidos alcalinos diferentes, são preferivelmente usados em uma quantidade total de até 1,2 mol por mol de NSAID, se desejado com adição de outros compostos alcalinos como descrito aqui. Preferidas são misturas de 0,8

a 0,95 mol de hidróxido de sódio e 0,02 a 0,3 mol de hidróxido de potássio ou carbonato de potássio por mol de NSAID.

Também é preferido usar um ou mais excipientes solúveis em água no processo de extrusão, preferivelmente glicina, cloreto de potássio, lauril sulfato de sódio, ureia, hexoses e em particular glicina e/ou cloreto de potássio. A quantidade destes excipientes solúveis é 0 a 20 mols, preferivelmente 0,25 a 4 mols e o mais preferivelmente 0,5 a 1,5 mol por mol de NSAID. Glicina é preferivelmente usada em uma quantidade de 0,2 a 1,5 mol, preferivelmente 0,7 a 1,3 mol, mais preferivelmente 0,4 a 1 mol de glicina por mol de NSAID, e cloreto de potássio é preferivelmente usado em uma quantidade de 0,3 a 1 mol de por mol de NSAID.

Para melhorar a estrutura do granulado e suas capacidades de fluxo, é vantajoso usar 0,9 mol de carbonato de potássio e 0,1 a 0,2 mol de hidróxido de sódio ou  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . A base sódio produz o sal de sódio correspondente do NSAID que é usualmente mais pegajoso do que o sal de potássio e assim age como um aglutinante. Uma pequena quantidade de sal de sódio melhora significativamente a estrutura total dos granulados extrusados. Misturando-se as bases sódio e potássio, as propriedades físico-técnicas e propriedades físico-químicas do granulado solubilizado, tais como propriedades de compressão, propriedades de pegajosidade às punções, taxa de dissolução e higroscopicidade, assim podem ser ajustadas em uma maneira simples.

Se bases contendo predominantemente sódio são usadas para a solubilização, hidróxido de sódio é preferido no processo da extrusora. Neste caso, água é preferivelmente adicionada em uma quantidade variando de 0 a 1 mol por 1 mol de NSAID. Novamente, granulados solubilizados de fluxo livre secos são formados. Estes grânulos contêm os sais de sódio dos NSAIDS que podem ligar água através da formação de hidrato. Portanto, estes granulados usualmente não têm que ser secos.

Os custos de produção para os compostos de NSAID solubilizado são muito baixos devido ao método de produção surpreendentemente simples e pelo uso dos excipientes econômicos. Economias adicionais são

realizadas evitando-se a necessidade por uma etapa de secagem.

É inesperado a uma pessoa versada na técnica que pela seleção de excipientes e as condições do processo de extrusão granulados de NSAID solubilizados muito altamente compressíveis podem ser produzidos  
5 diretamente e em custos favoráveis.

A mistura de reação inicial para produzir granulados de NSAID da invenção por extrusão preferivelmente contém por 1 mol de NSAID: 0,8 mol a 1,2 mol de hidróxido de sódio, 0 a 0,3 mol de hidróxido de potássio ou carbonato de potássio ou fosfato de tripotássio, 0,2 a 2 mols de glicina, 0 a 1  
10 mol de cloreto de potássio, 1 a 4 % de lauril sulfato de sódio, com base no peso de 1 mol de NSAID, e 0 a 1,5 mol de água; preferivelmente 0,9 a 1,05 mol de hidróxido de sódio, 0,05 a 0,15 mol de hidróxido de potássio ou carbonato de potássio, 0,4 a 1 mol de glicina, 0,25 a 0,7 mol de cloreto de potássio, 1,5 a 3 % de lauril sulfato de sódio e 0,6 a 1,2 mol de água. Estes  
15 granulados são particularmente adequados para formação de comprimidos de alto desempenho que produzem mais do que 600.000 comprimidos por hora. Núcleos de comprimido produzidos a partir destes grânulos tendo por exemplo, um diâmetro de 10,5 mm não mostram nenhuma tendência a deslocamento de cobertura e obtêm uma dureza de mais do que 130 N.

Uma outra forma específica e particularmente preferida de granulado de NSAID solubilizado de acordo com a presente invenção é um granulado igualmente obtenível quando 1 mol de NSAID é reagido em uma temperatura de 20 a 85°C em mistura com cerca de 0,95 mol de hidróxido de sódio e cerca de 0,05 mol de hidróxido de potássio ou carbonato de potássio;  
25 cerca de 0,5 mol de glicina; cerca de 0,3 mol de cloreto de potássio, cerca de 2 % em peso, referindo-se a um mol de NSAID, de palmitato de sacarose e opcionalmente até 1,2 mol, preferivelmente cerca de 0,8 mol de água.

Os sais de NSAIDs solubilizados produzidos pelo processo de extrusão têm uma densidade volumétrica mais alta do que granulados convencionalmente produzidos e como uma consequência podem ser melhor  
30 prensados, por exemplo, em comprimidos.

Além disso, o ar que é usualmente introduzido na extrusora jun-

tamente com os materiais de partida é incorporado no extrusado na forma das bolhas pequenas. O granulado produzido assim tem uma estrutura porosa que adicionalmente melhora as propriedades de compressão. Os poros têm um tamanho de por exemplo, 5 a 30  $\mu\text{m}$ . A estrutura porosa é verificável  
5 por microscopia eletrônica de rastreio.

Granulados finos formados pelos processos acima podem ser convertidos em granulados mais grossos depois da conclusão do processo de solubilização por exemplo, por compactação seca ou granulação úmida. Por exemplo, os granulados de NSAID solubilizados obtidos de acordo com  
10 a presente invenção podem ser pulverizados com uma pequena quantidade de líquido de granulação aquoso, por exemplo, uma solução a 5 a 20 % (p/p) de polivinilpirrolidona não-reticulada tal como Povidona K17 a K90, para ligar frações de partícula fina. A solução de pulverização vantajosamente pode conter outros excipientes solúveis em água ou insolúveis em água habituais  
15 que melhoram as propriedades de compressão do granulado e/ou evitam a pegajosidade às punções de comprimido.

O granulado de NSAIDs solubilizados obtido pelo processo da presente invenção é caracterizado por várias vantagens.

A fluxibilidade extremamente boa, compressibilidade, solubilidade e em particular a alta taxa de dissolução dos granulados de NSAID solubilizados foram completamente inesperadas. Além disso, elas têm uma alta estabilidade em solução e uma excelente biodisponibilidade. Elas têm boas propriedades de formação de comprimidos e podem ser processadas a formas de dosagem farmacêuticas tais como comprimidos, tendo dureza alta,  
20 mostrando desintegração rápida e dissolução em meios aquosos e suco gástrico e que mostram um início rápido de efeito analgésico.

Os NSAIDs solubilizados obtidos pelo processo da presente invenção têm excelentes características estruturais e propriedades físico-técnicas e físico-químicas. Granulados de NSAID produzidos de acordo com  
30 a invenção, dissolvidos em água ou engolidos como comprimidos, fornecem níveis sanguíneos elevados do ingrediente ativo dentro de períodos de tempo curtos.

Eles são superiores aos sais de potássio ou sódio puros dos NSAIDs e facilmente podem ser distinguidos de sais conhecidos por métodos analíticos comuns. As diferenças são particularmente prominentes se glicina for usada como um aditivo. Se, por exemplo, um mol de naproxeno  
5 for reagido com 0,95 mol de hidróxido de sódio e 0,2 mol de glicina, um único composto de naproxeno novo é formado, o qual mostra mudanças dramáticas em DSC, TGA, pó de raio X e IV. Até traços de glicina têm um forte impacto sobre o termograma de DSC. O pico de fusão acentuado de padrão de naproxeno sódico desaparece e uma região de fusão ampla é visível. O calor  
10 necessário de desidratação é significativamente diminuído. Aparentemente, um cristal misto de naproxeno sódico/glicina solubilizado é formado. É claramente provado pelo padrão de difração de pó de raio X que esta não é uma massa amorfa solidificada. Nenhum naproxeno não-reagido é encontrado mais.

15 Um outro aspecto da presente invenção são composições farmacêuticas compreendendo um NSAID solubilizado ou granulado de NSAID solubilizado preparados pelo processo da presente invenção. A composição farmacêutica é preferivelmente uma forma de dosagem farmacêutica, em particular uma forma de dosagem sólida tal como, por exemplo, um comprimido,  
20 comprimido revestido com película, comprimido revestido com açúcar, granulado enchido em sachês ou embalagens flexíveis tubulares, cápsula ou supositório. Formas de dosagem preferidas são comprimidos e granulados.

Esta composição farmacêutica além do NSAID solubilizado ou granulado de NSAID também pode compreender um ou mais compostos  
25 básicos. Visto que por exemplo, comprimidos são expostos ao suco gástrico ácido depois da ingestão, é de vantagem que o sal de NSAID solubilizado é protegido através de outros adjuvantes básicos. Estes compostos básicos adicionais aumentam a capacidade de tampão dos comprimidos contra o ácido clorídrico que é encontrado no estômago e suportam o processo de  
30 dissolução dos comprimidos assim como a formação de soluções supersaturadas de NSAIDS dissolvidos sob condições ácidas. Os compostos básicos adicionais são preferivelmente selecionados do grupo consistindo em hidro-

genocarbonato de sódio e/ou potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, fosfatos de sódio e potássio tribásicos e misturas destes. Adjuvantes básicos adicionais particularmente preferidos são compostos que como solução a 0,1 molar têm um pH de  $\leq 10$  tal como hidrogenocarbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, fosfatos de dipotássio, citratos de dipotássio, fosfatos de dissódio, citratos de dissódio.

Estes compostos básicos são preferivelmente adicionados à combinação final antes do processo de formação de comprimidos. Eles também podem ser adicionados depois da reação de solubilização, por exemplo, por dosagem na extrusora, ou por adição a um vaso de mistura úmida depois da solubilização. Hidrogenocarbonato de potássio e hidrogenocarbonato de sódio devem ser adicionados depois do processo de solubilização, por exemplo, à mistura final para comprimidos.

As composições farmacêuticas também podem compreender um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Geralmente, todos os excipientes de formação de comprimidos comuns podem ser usados, excipientes que são usuais para composições com base em NSAID são preferidos. Estes são preferivelmente selecionados do grupo consistindo em celulose microcristalina, que em geral aumenta a dureza de comprimidos, desintegrantes tais como polivinil pirrolidona reticulada, lubrificantes e agentes melhoradores de fluxibilidade tais como estearato de magnésio, ácido esteárico, dióxido de silício, talco e em particular excipientes altamente solúveis em água que melhoram o processo de dissolução do comprimido, tais como ureia, betaína monoidratada, sulfato de potássio, acetato de potássio e hexoses tais como manitol e sorbitol.

Além disso, uma pequena quantidade de adoçante e/ou aroma pode ser adicionada ao granulado.

As composições farmacêuticas também podem compreender outros medicamentos, tais como anti-histaminas, descongestionantes, antiácidos, analgésicos, expectorantes, anestésico e combinação destes. Medicamentos preferidos são por exemplo, difenidramina, maleato de clorfeniramina, maleato de bronfeniramina, fenilpropanolamina, cloridreto de fenilefri-

dina, cloridreto de pseudoefedrina, acetaminofeno, codeína e ascorbato de sódio.

Excipientes e medicamentos adicionais podem ser adicionados depois da solubilização diretamente no vaso de mistura, no vaso de granulação ou na mistura final.

As composições preferivelmente compreendem 25 a 1000 mg de NSAID por forma de dosagem. Dosagens preferidas para naproxeno ou fenbufeno são 50, 100, 200, 400, 600 e 800 mg, para diflunisal 500 e 1000 mg; para flurbiprofeno 150, 200 e 300 mg; para indometacina 25, 50 e 100 mg, cetoprofeno 25, 50, 75 mg; ácido mefenâmico 500 e 1000 mg.

Geralmente, as formas de dosagem farmacêuticas finais preferivelmente contêm 0 a 95 %, mais preferivelmente 3 a 40 % e o mais preferivelmente cerca de 5 a 80 % (p/p) de excipientes, com base no peso total da forma de dosagem.

Comprimidos podem ser não-revestidos ou revestidos, por exemplo, com um revestimento com açúcar e/ou revestimento com película. Como materiais de revestimento, todos os tipos comuns de açúcares e materiais de revestimento com película são adequados. A quantidade de revestimento, relacionada aos núcleos de comprimido, está preferivelmente dentro de uma faixa de 15 a 50 % em peso para revestimentos com açúcar e de 1 a 10 % em peso, preferivelmente de 2,5 a 5 % em peso para revestimento com película, com base no peso dos núcleos de comprimido.

Comprimidos ou comprimido revestido com película preferivelmente contêm 0 a 40 %, mais preferivelmente 5 a 15 % (p/p) de excipientes, com base no peso total da forma de dosagem. Comprimido preferivelmente contêm um lubrificante, por exemplo, cerca de 1 % (p/p) de estearato de magnésio.

Os granulados de NSAID da presente invenção facilmente podem ser comprimido a comprimidos, preferivelmente a 20 a 25°C e max. 35 %, preferivelmente max. 30 % de umidade relativa. Os granulados da presente invenção inesperadamente fornecem comprimidos extremamente duros, mesmo em velocidades de tabletagem elevadas. Por exemplo, compri-

midos redondos, biconvexos com um diâmetro de 10,5 mm e um peso de cerca de 350 mg e contendo 200 mg de naproxeno solubilizado têm dureza de 100 a 180 N. Não obstante estes comprimidos completamente dissolvem em um testador de desintegração em água a 37°C dentro de dois minutos, ou dentro de 2,5 a 3 minutos em um teste de dissolução de acordo com a Farmacopéia Européia em suco gástrico artificial a 37°C e 100 rpm de acordo com a Farmacopéia Européia, 12ª Edição, 2005.

Comprimidos de película produzidos por revestimento aquoso mostram um tempo de desintegração de 3 a 4 1/2 minutos. Os comprimidos de película também são química e fisicamente absolutamente estáveis sob condições de estresse de 40°C/75 % de umidade relativa em material de empacotamento adequado tal como tubos de PP ou Blister de Alu/Alu. Foi completamente inesperado que comprimidos com esta estabilidade mecânica extrema e taxa de dissolução podem ser preparados sem o uso de excipientes onerosos tais como celulose e super desintegrantes.

Embora estes comprimidos desintegram significativamente mais rápido do que comprimidos conhecidos e rapidamente fornecem níveis sanguíneos elevados do ingrediente ativo, eles podem ser produzidos em custos de produção significativamente reduzidos.

Os granulados de NSAID da presente invenção também são adequados para o enchimento em sachês de fechamento firme ou embalagens flexíveis tubulares. Um granulado contendo por exemplo, 200 mg de naproxeno dissolve em cerca de 15 segundos em 150 ml de água a 20°C. Devido à baixa quantidade de carbonatos alcalinos (cerca de 150 mg) que foram adicionados para a solubilização do NSAID, o sabor é excelente e pode ser facilmente diferenciado da água pura.

Os grânulos de NSAID podem ser misturados com outros excipientes antes do enchimento deles em sachês ou embalagens flexíveis tubulares, preferivelmente adoçantes, sabores, excipientes solúveis em água que suportam o processo de dissolução dos grânulos em água, tais como os excipientes definidos acima. Grânulos a serem enchidos em sachês ou embalagens flexíveis tubulares preferivelmente contêm 0 a 95 %, mais preferivel-

mente 5 a 50 % (p/p) de excipientes com base no peso total da forma de dosagem.

### EXEMPLOS

A invenção é ilustrada ainda pelos exemplos seguintes. Nos exemplos, Povidone®K17-K90 denota polivinilpirrolidona não-reticulada e Aerosil denota um dióxido de silício. NSAIDs e as bases foram utilizados com os seguintes tamanhos de partícula: pelo menos 95 % das partículas de NSAID tiveram um tamanho de partícula de menos do que 100 µm; pelo menos 95 % das partículas de base tiveram um tamanho de partícula de menos do que 150 µm. Os comprimidos fabricados de acordo com os exemplos, podem ser revestidos, se desejado, com um revestimento com açúcar e/ou revestimento com película.

#### Exemplos 1 a 15

Os exemplos resumidos na Tabela 1 foram realizados em um vaso de mistura aquecível e refrigerável.

Tabela 1

| Ex. | Composição <sup>a)</sup>                                                                 | Aquecimento <sup>b)</sup> | Temp. do Produto <sup>c)</sup> | Observações                                                                                                    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | 0,6 mol de NaOH<br>0,5 mol de KOH<br>1,0 mol de naproxeno                                | (ambiente)                | 81°C                           | altamente exotérmico; adição de 0,4 mol de água; pó granular, compressível a núcleos de comprimido sem secagem |
| 2   | 0,4 mol de NaOH<br>0,4 mol de KOH<br>0,4 mol de Arginina<br>1,0 mol de naproxeno         | 38°C                      | 41°C                           | adição de 0,5 mol de água, pó granular, bem compressível a núcleos de comprimido                               |
| 3   | 1,0 mol de K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ,<br>0,1 mol de Lisina<br>1,0 mol de naproxeno | 65°C                      | 86°C                           | adição de 0,2 mol de água higroscópica, pó fino, extremamente bem compressível, extremamente solúvel em água   |

| Ex. | Composição <sup>a)</sup>                                                                                                           | Aqueci-<br>mento <sup>b)</sup> | Temp. do<br>Produto <sup>c)</sup> | Observações                                                                                                                                              |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4   | 0,8 mol de $K_2CO_3$ ,<br>0,3 mol de NaOH<br>1,0 mol de Cefoprofe-<br>no                                                           | 40°C                           | 74°C                              | Adição de 0,2 mol de<br>água; grânulos fluí-<br>veis, muito bem com-<br>pressível                                                                        |
| 5   | 0,6 mol de $K_2CO_3$ ,<br>0,1 mol de NaOH,<br>0,2 mol de<br>$Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$<br>1,0 mol de Cetoprofe-<br>no                 | (ambien-<br>te)<br>40°C        | 78°C                              | massa plástica; pó<br>seco rapidamente<br>formado, bem com-<br>pressível                                                                                 |
| 6   | 0,8 mol de $Na_2CO_3$ ,<br>0,2 mol de $K_2CO_3$<br>0,5 mol de ureia<br>1,0 mol de Tolmetina                                        | 40°C                           | 45°C                              | massa sólida pegajo-<br>sa; adição de 0,6 mol<br>de água depois da<br>solubilização; granu-<br>lado seco imediata-<br>mente formado, bem<br>compressível |
| 7   | 0,9 mol de NaOH,<br>0,5 mol de glicina<br>0,1 mol de $KHCO_3$<br>1 % de lauril sulfato de<br>sódio<br>1,0 mol de Indometa-<br>cina | (ambien-<br>te)                | 62°C                              | adição de 0,9 mol de<br>água depois da solu-<br>bilização; granulado<br>seco imediatamente<br>formado, bem com-<br>pressível                             |
| 8   | 0,5 mol de NaOH,<br>0,2 mol de $Na_2CO_3$ ,<br>0,3 mol de N-metil gli-<br>cosamina<br>1,0 mol de naproxeno                         | (ambien-<br>te)                | 49°C                              | Adição de 1,0 mol de<br>água, pó seco granu-<br>lar imediatamente<br>formado, bem com-<br>pressível                                                      |
| 9   | 0,2 mol de carbonato<br>de Na<br>0,9 mol de $K_2CO_3$ ,<br>0,8 mol de Mannit<br>1,0 mol de Sulindac                                | 40°C                           | 48°C                              | Adição de 0,2 mol de<br>isopropanol; granula-<br>do seco formado ime-<br>diatamente, bem<br>compressível                                                 |

| Ex. | Composição <sup>a)</sup>                                                                                                                                                           | Aqueci-<br>mento <sup>b)</sup> | Temp. do<br>Produto <sup>c)</sup> | Observações                                                                                                                                                      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10  | 0,2 mol de carbonato de Na<br>1,0 mol de carbonato de K<br>1,0 mol de hidrogenocarbonato de Natrium<br>1,0 mol de Indometacina                                                     | (ambiente)                     | 64°C                              | Adição de 0,4 mol de Isopropanol, pó seco granular formado imediatamente, bem compressível                                                                       |
| 11  | 0,8 mol de K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ,<br>0,2 mol de Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>1,0 mol de Fenoprofeno                                                                | (ambiente)                     | 38°C                              | Adição de 0,1 mol de isopropanol antes da solubilização; massa seca sólida                                                                                       |
| 12  | 0,7 mol de K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ,<br>0,2 mol de NaOH,<br>0,7 mol de K <sub>2</sub> PO <sub>4</sub><br>0,5 mol de KCl<br>1,0 mol de Flubiprofeno                          | (ambiente)                     | 46°C                              | Adição de 0,2 mol de água antes da solubilização; pó seco granular formado imediatamente, KHCO <sub>3</sub> adicionado depois da solubilização, bem compressível |
| 13  | 0,95 mol de NaOH,<br>0,05 mol de K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ,<br>0,6 mol de glicina,<br>0,5 mol de beta-Ciclodextrina<br>3 % de palmitato de sacarose,<br>1,0 mol de naproxeno | (ambiente)                     | 79°C                              | Adição de NaOH e glicina a 0,8 mol de água antes da mistura com componentes adicionais; pó granular formado rapidamente, bem compressível                        |
| 14  | 1,1 mol de NaOH,<br>0,1 mol de KOH,<br>1,0 mol de glicina,<br>10 % de Maltit<br>1,0 mol de Fenbufeno                                                                               | (ambiente)                     | 72°C                              | dispersão de NaOH, KOH e glicina em 1,0 mol de água antes da adição de Fenbufeno; granulado solubilizado, bem compressível                                       |

| Ex. | Composição <sup>a)</sup>                                                                                                                              | Aqueci-<br>mento <sup>b)</sup> | Temp. do<br>Produto <sup>c)</sup> | Observações                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15  | 0,4 mol de NaOH,<br>0,1 mol de KOH,<br>0,5 mol de Citrato de<br>trissódio,<br>1,0 mol de glicina,<br>8 % de Mannit<br>1 % de palmitato de<br>sacarose | (ambien-<br>te)                | 42°C                              | adição de NaOH,<br>KOH, Citrato de tris-<br>sódio e glicina em 1,6<br>mol de água, adição<br>de componentes adi-<br>cionais, granulado,<br>bem compressível |

a) Quantidade(s) de base(s) e excipiente(s) indicado(s) em mol por mol de NSAID e em % em peso com base no peso de NSAID, respectivamente; Cit = citrato.

b) Temperatura à qual o vaso de mistura foi aquecido; (ambiente) conversão de meios sem aquecimento.

c) Temperatura indica a temperatura máxima da mistura de reação.

Todos os granulados obtidos mostraram solubilização completa do NSAID utilizado e excelente solubilidade em água da forma solubilizada obtida. A taxa de dissolução foi medida em um aparelho de dissolução, tipo 2, de acordo com a Farmacopéia Européia colocando-se 1 g do granulado em 900 ml de água a 37°C em uma velocidade de pá de 100 rpm. O ingrediente ativo dissolveu-se em todos os casos dentro de 60 segundos. Ao contrário da forma ácida de NSAID utilizado, todos os granulados foram umedecidos imediatamente e depositaram ao fundo do vaso de dissolução.

#### Exemplo 16

a) 6,9 kg (30 mols) de naproxeno, 2,25 (30 mol) de glicina e 1,2 kg (30 mol) de hidróxido de sódio triturado foram misturados em um vaso de mistura. Dentro de 20 minutos, a temperatura da mistura vigorosamente agitada aumentou para 68°C, enquanto a mistura foi transformada em uma massa viscosa. Uma amostra de 1 g da massa dissolvida em 100 ml de água a 37°C dentro de 50 segundos indicando assim que a solubilização foi concluída. Dentro de 5 minutos, 540 g de água foram adicionados à massa quente que foi transformada em um granulado grosso dentro de 10 minutos enquanto agitando lentamente. Depois de 15 minutos adicionais a cerca de

60°C, o granulado foi peneirado através de uma tela tendo um tamanho de malha de 1,5 mm. A perda na secagem do granulado obtido a 105°C durante 30 minutos foi de 9,9 % p/p. O armazenamento de uma amostra do granulado em um dessecador a 25°C e 75 % de umidade relativa durante 2 meses levou a uma absorção de água de apenas 0,4 % p/p.

#### Exemplo 17

230 kg (1000 mol) de naproxeno foram intensamente misturados com 16 kg (400 mol) de hidróxido de sódio triturado, 47,7 kg (450 mol) de carbonato de sódio, 13,8 kg (100 mol) de carbonato de potássio e 7 kg de monoestearato de sacarose em um vaso de mistura. A temperatura da mistura aumentou até cerca de 50°C, e um granulado levemente pegajoso foi formado dentro de 30 minutos. Uma amostra de 1 g do granulado dissolvido em 100 ml de água a 37°C dentro de 25 segundos. O granulado solubilizado foi transferido em um granulador de leite fluido e pulverizado com 100 l de água em uma temperatura de ar de entrada de cerca de 30°C. O teor de água do granulado obtido foi de 8,2 % p/p, medido como a perda na secagem a 70°C dentro de 30 minutos. O armazenamento do granulado em um dessecador a 25°C e 75 % de umidade relativa durante 3 meses levou a uma absorção de 3,2 % (p/p) de água.

O granulado obtido no granulador de leite fluido foi misturado com 1,5 % de estearato de magnésio e comprimido em comprimidos tendo um diâmetro de 10,5 mm e contendo ingrediente ativo em uma quantidade correspondendo a 200 mg de naproxeno. A dureza do comprimido estava entre 50 N e 75 N, e o tempo de desintegração em água foi de 5,6 minutos.

#### Exemplo 18

223,1 kg (970 mol) de naproxeno e 140 (1013 mol) kg de carbonato de potássio e 15 kg de Povidona K25 foram misturados e continuamente enchidos no funil de um compactador de rolo (rolo Bepex). Através da ação de pressão e geração de calor durante a compactação uma massa foi formada que foi triável através de uma peneira de 2,5 mm e solúvel em água. O produto peneirado foi comprimido em comprimidos em um ambiente de produção climatizado (20 a 25°C, 20 % de umidade relativa). Os compri-

midos tiveram um peso de comprimido de 340 mg e um teor de ingrediente ativo correspondendo a 200 mg de naproxeno. A dureza dos comprimidos de forma redonda foi de 50 N, o tempo de desintegração em água a 37°C em torno de 2,2 min.

#### 5 Exemplo 19

459,3 kg (1997 mol) de naproxeno, 84,8 kg de carbonato de sódio (800 mol), 82,8 kg de carbonato de potássio (599 mol), 40 kg de HPMC, 15mPaxs (solução a 2 %), 9 kg de dióxido de silício, 7 kg de monoestearato de sacarose e 16 kg de hidróxido de sódio triturado (400 mol) foram introduzidos em um vaso de mistura e misturados vigorosamente. Dentro de 120 minutos, a temperatura aumentou para 49°C, e o pó aglomerou-se a um granulado. Uma amostra de 1 g do granulado dissolveu-se em 100 ml de água a 37°C dentro de 30 segundos. A termossolubilização ocorreu sem nenhuma água adicionada.

15 O granulado muito fino foi transferido em um granulador de leito fluido e pulverizado com 200 kg de uma solução aquosa a 9 % p/p de glicina para ligar as frações em pó; a temperatura do ar de entrada foi de 35°C. O granulado obtido foi aproximadamente isenta de poeira e teve um teor de água de 1,2 % p/p (medido como perda na secagem a 70°C dentro de 30 minutos). Subsequentemente, o granulado foi misturado com 25 kg de celulose microcristalina e 10 kg de estearato de magnésio durante 15 minutos, e a mistura foi comprimida em comprimidos biconvexos tendo um peso de comprimido de cerca de 365 mg e um teor de ingrediente ativo equivalente a 200 mg de naproxeno. A dureza dos comprimidos foi de 40 a 60 N, e o tempo de desintegração em água, medido de acordo com a Farmacopéia Europeia, foi de 5,0 a 6,5 minutos.

#### Exemplo 20

No primeiro segmento do barril da extrusora de rosca dupla são dosados gravimetricamente por hora 39,1 kg de uma mistura consistindo em 38,1 kg de NaOH e 1,0 kg de dióxido de silício e uma mistura de pó de 60,0 kg de glicina, 25,76 kg de cloreto de potássio, 4,0 kg de carbonato de sódio, 5,0 kg de lauril sulfato de sódio. No segundo segmento do barril são dosados

- 19,5 kg de uma solução consistindo em 17,5 kg de água e 2 kg de KOH/hora com uma bomba de engrenagem. No 4º segmento são dosados gravimetricamente 230 kg de naproxeno/hora e o 4º e 5º segmentos do barril são mantidos a 80°C. Dentro do 6º a 9º segmentos do barril a massa é esfriada abaixo de 40°C. A massa totalmente solubilizada é descarregada na forma de um frio com um diâmetro de cerca de 8 mm. O material está em um estado sólido, cristalino e é imediatamente moído através de peneiras com um tamanho de malha de 5,0 mm e 2,0 mm. Os grânulos densos têm um tamanho de partícula entre 0,1 a 2,0 mm.
- 365,9 kg deste granulado são combinados com 40 kg de hidrogenocarbonato de potássio e 0,5 kg de ácido esteárico durante 15 minutos. A combinação final é comprimidos prensados biconvexos com um diâmetro de 10,5 mm e um peso de comprimido correspondendo a 200 mg de naproxeno (406 mg). Os comprimidos têm uma superfície perfeitamente lisa, uma estabilidade altamente mecânica e uma dureza média de 72,5 N. O tempo de desintegração a 37°C em água é de 6,5 a 8,5 minutos.

#### Exemplo 21

- No primeiro segmento de um barril da extrusora de rosca dupla são separadamente dosados por hora uma mistura de 3,91 kg de hidróxido de sódio, contendo 2,5 % de dióxido de silício e por um segundo alimentador gravimétrico uma mistura de 8,0 kg de glicina, 4,96 kg de cloreto de potássio, 0,3 kg de lauril sulfato de sódio/hora. No 2º segmento do barril é dosada por uma bomba de engrenagem uma solução de 1,74 kg de água e 0,49 kg de carbonato de potássio dentro de 1 hora. A temperatura na 3ª seção é de 60°C. No 4º segmento são dosados por hora 25,4 kg de cetoprofeno. A temperatura no 4º e 5º segmentos do barril é de 80°C. Nos 3 segmentos seguintes a temperatura é diminuída para 60°C e o molde de ranhura é mantido a 85°C. Uma suspensão branca é descarregada através do molde na forma de uma fita com uma dimensão de 5 cm/1 mm. A fita solidifica em uma correia transportadora dentro de 5 segundos por ar de resfriamento de 25°C e depois de 10 segundos pode ser moída a um granulado com uma distribuição de tamanho de partícula de 0,1 a 2,0 mm. O granulado foi transferido em um

granulador de leito fluido e 100 kg de granulado foram pulverizados com 20,5 kg de uma solução aquosa a 5 % p/p de povidona K90. A temperatura do ar de entrada foi de 40°C. O granulado obtido foi aproximadamente isento de poeira e teve um teor de água de 8,8 p/p (perda na secagem a 105°C dentro de 30 minutos). Subsequentemente 100 kg de granulado foram misturados com 1,0 kg de ácido esteárico. A mistura final foi prensada na forma de comprimidos biconvexos tendo uma dureza de comprimido de 80 a 110 N e um tempo de desintegração em água, medido de acordo com a Farmacopéia Européia, de 5,1 a 6,7 minutos. Núcleos de comprimido foram exatamente revestidos de acordo com o exemplo 23.

#### Exemplo 22

Em uma panela de revestimento rotativo, 406 kg dos comprimidos biconvexos, redondos obtidos de acordo com o Exemplo 20 e tendo um peso de comprimido de 406 mg (contendo a quantidade equivalente de 200 mg de Naproxeno) são aquecidos até 45°C e depois revestidos com 75 kg de dispersão aquosa de revestimento 1, contendo:

|                                                                             |              |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Opadry II85F Clear®<br>(Colorcon Limited,<br>Dartford Kent DA26QD, England) | 13,5 kg      |
| Óxido de ferro marrom                                                       | 0,6 kg       |
| Dióxido de Titan                                                            | 0,9 kg       |
| Água                                                                        | <u>60 kg</u> |
|                                                                             | 75 kg        |

com parâmetros de revestimento de:

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| temperatura de ar de entrada: | 70°C      |
| temperatura do produto        | 35 a 45°C |

Depois de cerca de 2,5 h de tempo de revestimento, os comprimidos revestidos com película são secos durante 20 minutos sob as mesmas condições do ar. Os tempos de desintegração dos comprimidos revestidos com película, medidos de acordo com a Farmacopéia Européia, em água a 37°C são:

comprimidos revestidos com película: 6,7 a 8,5 min

Tomados os comprimidos revestidos com película na boca, o sabor de naproxeno típico aparece depois de 6 a 9 segundos.

Dispersão de revestimento 2:

|    |                                        |                |
|----|----------------------------------------|----------------|
|    | Eudragit E PO                          | 0,8 kg         |
| 5  | (Degussa, Röhm GmbH D-64275 Darmstadt) |                |
|    | Dodecil sulfato de sódio               | 0,08 kg        |
|    | Ácido esteárico                        | 0,12 kg        |
|    | Sacarina sódica                        | 0,08 kg        |
|    | Talco                                  | 0,4 kg         |
| 10 | Óxido de ferro marrom                  | 0,06 kg        |
|    | Água                                   | <u>14,0 kg</u> |
|    |                                        | 15,5 kg        |

Os comprimidos revestidos com película são pulverizados sob a mesma condição com dispersão de revestimento 2 dentro de 1 hora.

15 O tempo de desintegração dos comprimidos revestidos com película com dispersão de revestimento 1 e 2 é dificilmente mudado. Os comprimidos desintegram em água a 37°C dentro de 8,0 a 10,0 minutos.

O tempo para o aparecimento do sabor de naproxeno típico na boca é substancialmente prolongado a cerca de 25 a 35 segundos. O ado-  
 20 çante pode estar na dispersão de revestimento 1 e/ou dispersão de revestimento 2. É possível que a dispersão de revestimento 2 seja adicionalmente flavorizada.

Ao invés de dispersão de revestimento 1 outras dispersões de revestimento típicas bem conhecidas podem ser usadas com polímeros co-  
 25 mo metil hidróxi propil celulose, hidróxi propil celulose, xantana etc.

### Exemplo 23

Um granulador, provido de uma camisa (para aquecimento e resfriamento), um impulsor e obturador, é enchido com 230 kg de naproxeno, 150 kg de carbonato de potássio, 5 kg de carbonato de sódio e 10 kg de  
 30 lauril sulfato de sódio. Depois de combinar durante 10 minutos, a combinação de pó é aquecida a uma temperatura do produto de 38°C. Sob agitação suave 3 kg de isopropanol (0,8 %) são adicionados. Depois de 70 minutos

de agitação, a termossolubilização é terminada e 1 g de grânulos dissolve facilmente dentro de 10 segundos em 100 ml de água a 37°C. Os grânulos são secos a vácuo durante 20 minutos.

Os grânulos são peneirados através de 1,25 mm e depois prensados com um sistema de lubrificação externa (estearato de magnésio fluidizado) a núcleos de comprimido biconvexos com um diâmetro de 10,5 mm e um peso de comprimido de 343 mg (contendo 200 mg de naproxeno).

Sob uma condição do ambiente de 20°C/25 % de umidade rel. os comprimidos podem ser facilmente a uma dureza de 90 a 110 N. O tempo de desintegração em água é de 95 a 135 segundos. Os núcleos de comprimido são revestidos de acordo com o exemplo 23 com suspensão de revestimento 1 e 2. O tempo de desintegração em água a 37°C é de 3,7 minutos.

O naproxeno liberado dos comprimidos revestidos com película obtida nos exemplos 22, 23 foi testado pelo método de pá descrito na Farmacopéia Européia corrente nos dois meios seguintes:

- 1000 ml de ácido clorídrico a 0,1 M (suco gástrico artificial, pH 1,2)

- 1000 ml de tampão USP (pH 7,2), produzido a partir de 50 ml de solução de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  aquosa a 0,2 M e 34,7 ml de solução de NaOH aquosa a 0,2 M, e composto com água até 1000 ml.

Na Figura 14 perfis de dissolução são apresentados, que foram medidos pelo método de pá em HCl a 0,1 M a 150 rpm, 37°C.

#### Exemplo 24

No 1º segmento de um barril de extrusora uma mistura de 15 kg de carbonato de potássio, 0,5 kg de carbonato de sódio e 1,9 kg de palmitato de sacarose é dosada por hora. No 3º segmento 24,2 kg de fenoprofeno são dosados por hora. Os segmentos três e quatro são aquecidos até 75°C, no segmento a massa é 6 a 9 esfriada até 40°C. Uma massa plástica é descarregada que pode ser moída dentro de segundos através de uma peneira com 2,0 mm de tamanho de malha. Sem nenhuma adição de água um granulado de naproxeno altamente solúvel em água foi formado.

O granulado peneirado é combinado com 1 % de estearato de

magnésio e uma massa correspondendo a 200 mg de naproxeno é enchida em cápsulas de HPMC, tamanho 1. Depois da desintegração da cápsula em água de 37°C o granulado dissolve dentro de 35 segundos.

Exemplo 25

- 5                    318 mg de granulado solubilizado (contendo 200 mg de naproxeno) de acordo com o exemplo 20 são misturados com 50 mg de hidrogenocarbonato de potássio, 116 mg de Isomalte, 3 mg de Aspartame, 10 mg de sabor de toranja e 3 mg de estearato de magnésio. 500 mg desta combinação são enchidos em uma embalagem flexível tubular de alu. O conteúdo
- 10 de uma embalagem flexível tubular dissolve sem agitação em 100 ml de água de 20°C dentro de 25 segundos. As partículas de naproxeno solubilizadas tornam-se flutuantes e dissolvem. A matriz das partículas solubilizadas contém microbolhas de CO<sub>2</sub> formadas durante o processo de extrusão.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produzir uma forma solúvel em água de fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAID's), compreendendo pelo menos um grupo carboxílico e compreendendo pelo menos 2 anéis aromáticos em sua estrutura, em que pelo menos parte dos NSAID's está presente na forma de sal, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de: fornecer uma mistura compreendendo NSAID's sólidos e uma primeira base que é selecionada do grupo de bases que têm um pH de pelo menos 11 como solução ou dispersão aquosas a 0,1 molar, e reagir os NSAID's e a primeira base no estado essencialmente seco em uma temperatura de 20 a 90°C.
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a forma solúvel em água dos NSAID's possui a forma de um granulado.
3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a primeira base é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, glicinato de sódio, glicinato de potássio e fosfatos de sódio e potássio tribásicos e misturas destes.
4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o glicinato de sódio ou glicinato de potássio são preparados *in situ* reagindo-se glicina com a base.
5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende de 0,8 a 1,2 mol da primeira base por mol de NSAID's.
6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende pelo menos 0,8 mol, preferivelmente 0,9 a 1,5 mol de um ou mais compostos básicos por mol de NSAID's.
7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende menos do que 2,5 mol de água por mol de NSAID's, preferivelmente 0,1 a 2, mais preferível-

mente 0,1 a 1,2 mol de água por mol de NSAID's.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que os NSAID's são selecionados do grupo consistindo em diflunisal, ácido flufenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflú-  
5 mico, sulindac, indometacina, tolmetina, diclofenaco, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, ácido tiaprofênico, cetoprofeno, acemetacina, e naproxeno.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende dois ou mais compostos básicos.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a primeira base é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, carbonato de potássio, glicinato de sódio e glicinato de potássio e em que a mistura compreende uma segunda base que é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de potássio, carbonato de sódio e fos-  
15 fatos de sódio e potássio tribásicos.

11. Processo de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende pelo menos uma base tendo um pH de 7,5 a < 11 como solução ou dispersão aquosas a 0,1 M.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a base é selecionada do grupo consistindo em citrato de trissódio, citrato de tripotássio, arginina, lisina, meglumina.  
20

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende pelo menos uma base contendo sódio e pelo menos uma base contendo potássio.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a(s) base(s) contendo sódio e a(s) base(s) contendo potássio estão presentes em uma razão molar de 1:20 a 20:1, preferivelmente 1:9 a 9:1.  
25

15. Processo de acordo a reivindicação 13 ou 14, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende hidróxido de sódio em combinação com hidróxido de potássio ou carbonato de potássio; ou carbonato de potássio em combinação com carbonato de sódio ou hidróxido de sódio.  
30

16. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que a mistura adicionalmente compreende um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

5 17. Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que um ou mais excipientes são selecionados do grupo consistindo em enchedores, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes e agentes antiprecipitação.

10 18. Processo de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende um ou mais excipientes neutros e solúveis em água exibindo um pH em água de cerca de 7 e uma solubilidade em água a 37°C de pelo menos 5 % (p/p), preferivelmente pelo menos 10 % (p/p), mais preferivelmente pelo menos 15 % (p/p).

15 19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende até 20 mol, preferivelmente 0,25 a 4 mol, mais preferivelmente 0,5 a 1,5 mol de excipientes por mol de NSAID's.

20 20. Processo de acordo com a reivindicação 18 ou 19, caracterizado pelo fato de que um ou mais excipientes neutros e solúveis em água são selecionados do grupo consistindo em cloreto de potássio, manitol, isomalte, compostos poliméricos, polivinilpirrolidonas não-reticuladas, derivados de celulose, celulose microcristalina, tensoativos, lauril sulfato de sódio, palmitato de sacarose, glicina e misturas destes.

21. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende glicina.

25 22. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende 0,2 a 1,5 mol, preferivelmente 0,7 a 1,3 mol, mais preferivelmente 0,4 a 1 mol de glicina por mol de NSAID's.

30 23. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende cloreto de potássio.

24. Processo de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende 0,3 a 1 mol de cloreto de potássio

por mol de NSAID's.

25. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende 1 a 15 %, preferivelmente 1 a 9%, mais preferivelmente 4 a 7 % em peso de compostos poliméricos, com base no peso total da mistura.

26. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em um vaso de mistura.

27. Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o dito vaso de mistura compreende meios para resfriamento e/ou aquecimento da mistura no dito vaso.

28. Processo de acordo com a reivindicação 26 ou 27, caracterizado pelo fato de que o dito vaso de mistura é uma extrusora.

29. Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a primeira base é selecionada do grupo consistindo em hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, glicinato de sódio, glicinato de potássio, fosfatos de sódio tribásico, fosfatos de potássio tribásico e misturas destes.

30. Processo de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a primeira base compreende hidróxido de sódio e/ou hidróxido de potássio.

31. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 30, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende hidróxido de sódio ou uma mistura de hidróxido de sódio e hidróxido de potássio.

32. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizado pelo fato de que a mistura adicionalmente compreende um líquido não-aquoso selecionado do grupo consistindo em álcoois C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alifáticos, acetona e misturas destes.

33. Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende isopropanol.

34. Processo de acordo com a reivindicação 32 ou 33, caracterizado pelo fato de que a primeira base é selecionada do grupo consistindo

em carbonato de sódio e carbonato de potássio e misturas destes.

35. Processo de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende 0,8 a 1,2 mol de carbonato de potássio e 0 a 0,4 mol de carbonato de sódio por mol de NSAID's.

5 36. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 35, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada essencialmente na ausência de água.

37. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 36, caracterizado pelo fato de que a mistura compreende menos do que  
10 0,25 mol de líquido não-aquoso por mol de NSAID's.

38. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 a 37, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em uma temperatura de 40 a 60°C, preferivelmente 50 a 60°C.

39. Forma solúvel em água de NSAID's compreendendo pelo  
15 menos um grupo carboxílico e compreendendo pelo menos 2 anéis aromáticos em sua estrutura, em que pelo menos parte dos NSAID's está presente na forma de sal, caracterizada pelo fato de que é obtenível pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 38.

40. Forma solúvel em água de NSAID's de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que é um granulado.  
20

41. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o granulado como definido na reivindicação 40.

42. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um composto  
25 básico selecionado do grupo consistindo em hidrogenocarbonato de sódio e/ou potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, fosfatos de sódio e potássio tribásicos e misturas destes.

43. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 a 42, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um  
30 ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

44. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 41 a 43, caracterizada pelo fato de que possui a forma de um

comprimido, comprimido revestido com película, comprimido revestido com açúcar, granulado enchido em sachês ou embalagens flexíveis tubulares, ou cápsula.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSOS PARA PRODUZIR UMA FORMA SOLÚVEL EM ÁGUA DE FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS (NSAID'S), FORMAS SOLÚVEIS EM ÁGUA DE NSAID'S E**  
5 **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"**.

A presente invenção refere-se a um processo para produzir um fármaco anti-inflamatório não-esteroidal solubilizado (NSAID) o processo compreendendo as etapas de: fornecer uma mistura compreendendo NSAID sólido e uma primeira base que é selecionada do grupo de bases que têm  
10 um pH de pelo menos 11 como solução ou dispersão aquosas a 0,1 molar, e reagir o NSAID e a primeira base no estado essencialmente seco, NSAID solubilizado obténível por este processo e composições farmacêuticas compreendendo o mesmo.