



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

(11) PI 0610206-9 B1



(22) Data do Depósito: 03/03/2006

(45) Data de Concessão: 06/10/2020

(54) Título: USO DE MISTURAS DE POLÍMEROS PARA A PRODUÇÃO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS REVESTIDAS, E FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COM REVESTIMENTO POLIMÉRICO MISTO

(51) Int.Cl.: A61K 9/52.

(30) Prioridade Unionista: 25/05/2005 DE 10 2005 024 614.1.

(73) Titular(es): EVONIK RÖHM GMBH.

(72) Inventor(es): CHRISTIAN MEIER; KARIN KNUPPEN; HANS-ULRICH PETEREIT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2006001949 de 03/03/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/125483 de 30/11/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/11/2007

(57) Resumo: USO DE MISTURAS DE POLÍMEROS PARA A PRODUÇÃO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS REVESTIDAS E FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COM REVESTIMENTO POLIMÉRICO MISTO. A presente invenção refere-se ao uso de mistura de 2 a 60% em peso de um ou mais polímeros (I) com 40 a 98% em peso de um ou mais polímeros (II), onde o polímero (I) é um copolímero (met)acrilato, contendo 90 a 100% em peso polimerizado com radical de 40 a 95% em peso de C1-4 alquil ésteres de ácido acrílico ou metacrílico e 5 a 60% em peso de unidades de monômeros (met)acrilato com um grupo aniônico com O a 10% em peso de ainda monômeros vinílicos polimerizáveis e polímero (II) é um polímero vinila diferente de polímero (I) ou um polissacarídeo ou um derivado de um polissacarídeo, contendo 88 a 100% de unidades de monômero neutro e até 12% em peso de unidades de monômero polimerizável com grupos iônicos, para produção de uma formulação farmacêutica revestida, contendo um núcleo de agente ativo e um revestimento polimérico fabricado a partir de mistura de polímeros (I) e (II), caracterizada pelo fato de que a temperatura de transição vítrea de polímero (I) não é mais que 7000 e um perfil de liberação de agente ativo é obtido, pelo que a liberação de agente (...).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**USO DE MISTURAS DE POLÍMEROS PARA A PRODUÇÃO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS REVESTIDAS, E FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COM REVESTIMENTO POLIMÉRICO MISTO**".

[0001] A presente invenção se refere ao uso de misturas de polímeros para a produção de formas farmacêuticas revestidas, e a uma forma farmacêutica com revestimento polimérico misto.

Técnica Anterior

[0002] O uso de assim chamados copolímeros metacrilatos neutros, significando copolímeros metacrilato que consistem predominantemente em (pelo menos 95%) monômeros (met)acrilato tendo radicais neutros, como metacrilato de metila ou acrilato de etila, como agentes de revestimento e ligantes para formas farmacêuticas com liberação retardada de ingrediente ativo é conhecido há muito tempo. Usos em misturas com dispersões aniônicas são descritos, por exemplo, em EP-A-152 038, EP-A-208 213 ou EP-A-617972. WO 01/68767 descreve a produção de dispersões compreendendo copolímeros de acrilato de metila neutros usando 1-10% em peso de um emulsificante não-iônico tendo um HLB de 15,2 a 17,3. Estas medidas permitem a produção a partir das mesmas, enquanto retendo a estabilidade da dispersão e sua distribuição de tamanho de partícula, de formulações farmacêuticas nas quais separação de fase com formação de estruturas de cristais é suprimida pelo emulsificante.

[0003] EP 0 152 038 A2 descreve formas farmacêuticas revestidas com revestimentos mistos de polímeros contendo grupo carboxila solúveis em água e polímeros formadores de filme, insolúveis em água. Os polímeros podem estar presentes em razões de 60:40 a 5:95. Por exemplo, revestimentos mistos de polímeros que podem consistir por um lado em partes iguais de acrilato de etila e ácido metacrílico e por outro lado em polímeros que são compostos por acrilato de etila e metacrilato

to de metila na razão de 2 para 1 são descritos.

[0004] EP-0 208 213 A1 é aproximadamente idêntico em conteúdo a EP 0 152 038 A2, mas adicionalmente mostra o efeito de alta capacidade de extensão e elasticidade de correspondentes revestimentos mistos.

[0005] EP 0 704 208 A2 descreve agentes de revestimento e ligantes para revestimentos farmacêuticos solúveis em suco intestinal. Estes são copolímeros de 10 a 25% em peso de ácido metacrílico, 40 a 70% em peso de acrilato de metila e 20 a 40% em peso de metacrilato de metila. A descrição menciona não somente revestimentos monocamadas mas também sistemas de revestimento multicamadas. Os últimos podem consistir em um núcleo, que compreende, por exemplo, um ingrediente ativo sensível a água ou básico, têm uma camada de selagem de um material de revestimento diferente tal como éter de celulose, éster de celulose ou um polimetacrilato catiônico, por exemplo, do tipo EUDRAGIT, inter alia incluindo EUDRAGIT RS e RL, e são então adicionalmente providos com o revestimento mencionado acima solúvel em suco intestinal.

[0006] WO 03/072087 descreve um processo para produção de uma forma farmacêutica na qual há uso de um copolímero que composto por

20 a 34% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico,
20 a 69% em peso de acrilato de metila e

0 a 40% em peso de acrilato de etila e/ou opcionalmente

0 a 10% em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis, com a condição de que a temperatura de transição vítrea do copolímero de acordo com ISSO 11357-2, sub-cláusula 3.3.3, não é superior a 60°C.

[0007] Pode ser vantajoso no caso individual para controle de liberação de ingrediente ativo para misturar ainda polímeros com o copo-

límero. A proporção de ainda polímeros na mistura pode variar dentro de amplos limites e está entre 1 e 99%, preferivelmente entre 10 e 90% em peso, particularmente preferivelmente entre 25 e 85% em peso, baseado na mistura de polímeros.

[0008] Exemplos de tais ainda polímeros são: polivinil pirrolidonas, álcoois polivinílicos, copolímeros de (met)acrilato aniônicos de metacrilato de metila e/ou acrilato de etila e ácido metacrílico (EUDRAGIT L 100, EUDRAGIT S 100, EUDRAGIT L 100-55). Copolímeros (met)acrilato aniônicos de metacrilato de metila, acrilato de metila e ácido metacrílico da técnica anterior (ver, por exemplo, EP-A 0 704 207 ou EP-A 0 704 208), sais de carbóxi metil celulose, hidróxi propil celulose (HPMC), copolímeros de (met)acrilato neutros de metacrilato de metila e acrilato de etila (matéria seca de EUDRAGIT NE 30 D), copolímeros de metacrilato de metila e metacrilato de butila (PLASTOID B) ou copolímeros de (met)acrilato tendo grupo amônio quaternários (EUDRAGIT RL e EUDRAGIT RS).

[0009] WO 2004/096185 descreve um processo para a produção de uma forma farmacêutica revestida ou de uma forma farmacêutica na forma de uma matriz contendo ingrediente ativo, através de processamento de um copolímero, um ingrediente farmacêutico ativo, um núcleo que está presente onde apropriado, e/ou aditivos farmacêuticamente costumeiros em uma maneira conhecida per se através de fusão, moldagem de injeção, extrusão, granulação úmida, moldagem, imersão, espalhamento, espargimento, ou compressão para render uma forma farmacêutica e/ou para render uma matriz contendo ingrediente ativo, empregando um copolímero que é composto por:

20 a 33% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico,
5 a 30% em peso de acrilato de metila e

20 a 40% em peso de acrilato de etila e mais que 10 a 30% em peso de metacrilato de butila e opcionalmente

0 a 10% em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis, onde as proporções dos monômeros adicionam até 100% em peso, com a condição de que a temperatura de transição vítrea do copolímero é 55 a 70°C.

[00010] Pode ser vantajoso no caso individual para controle de liberação de ingrediente ativo misturar ainda polímeros com o copolímero. A proporção de ainda polímeros na mistura pode variar dentro de amplos limites e está entre 5 e 95%, preferivelmente entre 10 e 90% em peso, particularmente preferivelmente entre 25 e 85% em peso.

[00011] Exemplos de tais ainda polímeros são: polivinil pirrolidonas, álcoois polivinílicos, copolímeros (met)acrilato aniônicos de metacrilato de metila e/ou acrilato de etila e ácido metacrílico (EUDRAGIT L 100, EUDRAGIT S 100, EUDRAGIT L 100-55). Copolímeros de (met)acrilato aniônicos de metacrilato de metila, acrilato de metila e ácido metacrílico da técnica anterior (ver, por exemplo, EP-A 0 704 207 ou EP-A 0 704 208), sais de carbóxi metil cleulose, hidróxi propil celulose (HPMC), copolímeros de (met)acrilato neutros de metacrilato de metila e acrilato de etila (matéria seca de EUDRAGIT NE 30 D), copolímeros de metacrilato de metila e metacrilato de butila (PLASTOID B) ou copolímeros de (met)acrilato tendo grupos amino quaternários (EUDRAGIT RL e EUDRAGIT RS).

Problema e Solução

[00012] EP 0 152 038 A2 começa a partir de formas farmacêuticas com revestimentos de polímeros contendo grupo carboxila. Estes polímeros contendo grupo carboxila, especialmente copolímeros de (met)acrilato contendo ácido metacrílico, são resistentes a sucos gástricos e ao mesmo tempo solúveis em suco intestinal, entretanto. Dependendo do teor de grupos carboxila, eles dissolvem em um pH específico. Formas farmacêuticas revestidas com um polímero de partes iguais de acrilato de etila e ácido metacrílico liberam o ingrediente ati-

vo rapidamente, por exemplo, a partir de cerca de pH 5,5 em diante. De acordo com EP 0 152 038 A2, o efeito observado sobre mistura de polímeros formadores de filme, insolúveis em água é que o pH de dissolução é mudado ascendentemente, mas as características de liberação de ingrediente ativo ou o seu curso de tempo permanecem substancialmente inalteradas. O efeito da mistura pode ser descrito como mudança de pH. Se é desejado influenciar o curso de tempo das características de liberação de ingrediente ativo, isto é evidentemente possível somente através de modificação de composição de monômero do polímero contendo grupo carboxila. Aquele versado na técnica de tecnologia farmacêutica é confrontado pelo problema de que somente um limitado número de polímeros é disponível. Ele pode por isso precisar desenvolver novos polímeros com novas composições de monômeros de modo a obter variantes com as quais diferentes cursos de tempo das características de liberação de ingrediente ativo podem ser produzidos com o mesmo pH de dissolução.

[00013] Por isso foi pretendido encontrar uma solução que torne possível modificar em uma maneira simples o curso de tempo das características de liberação de ingrediente ativo de polímeros contendo grupo carboxila ou aniônico sem ao mesmo tempo influenciar seu pH de dissolução.

[00014] O problema é resolvido através do uso de uma mistura de 2 a 60% em peso de um ou mais polímeros (I) com 40 a 98% em peso de um ou mais polímeros (II), onde polímero (I) é um copolímero de (met)acrilato compreendendo 90 a 100% em peso de unidades polimerizadas com radical livre de 40 a 95% em peso de C₁₋₄ alquil ésteres de ácido acrílico ou metacrílico e 5 a 60% em peso de unidades de monômeros (met)acrilato tendo um grupo aniônico, e 0 a 10% em peso de ainda monômeros vinilicamente polimerizáveis, e o polímero (II) é um polímero vinila diferente de polímero (I) ou um polissacarídeo ou

um derivado de um polissacarídeo compreendendo 88 a 100% de unidades de monômero neutro e até 12% em peso de unidades de monômero polimerizado tendo radicais iônicos, para a produção de uma forma farmacêutica revestida compreendendo um núcleo contendo ingrediente ativo e um revestimento polimérico da mistura de polímeros (I) e (II). caracterizada pelo fato de que a temperatura de transição vítrea de polímero (I) não é superior a 70°C, e um perfil de liberação de ingrediente ativo onde o ingrediente ativo é liberado através de comparação com uma forma farmacêutica revestida com polímero (I) sozinho partindo no mesmo pH porém mais lentamente é obtida.

[00015] Os copolímeros de (met)acrilato descritos em EP 0 152 038 A2, por exemplo, EUDRAGIT L ou EUDRAGIT L100-55, têm temperaturas de transição vítrea acima de 100°C. Polímeros deste tipo são impróprios como polímero (I) para os propósitos da invenção. A invenção é baseada na realização de o efeito de mudança de pH descrito em EP 0 152 038 A2 para as misturas de polímeros ali descritas não ocorre sobre seleção de polímeros contendo grupo carboxila ou aniônico cuja temperatura de transição vítrea não está acima de 70°C. É verificado com estes polímeros, inteiramente surpreendentemente, o efeito de acordo com o problema do curso de tempo das características de liberação de ingrediente ativo sendo modificado sem modificação de pH de dissolução.

[00016] Algumas das misturas de polímeros compreendidas são mostradas a princípio em WO 03/072087 e WO 2004/096185. Foi assumido de acordo com o amplo ensinamento de EP 0 152 038 A2 que as misturas ali descritas podem conduzir a um efeito de mudança de pH que é indesejado de acordo com a invenção. O uso de misturas selecionadas de WO 03/072087 e WO 2004/096185 para solução de problema estabelecido abre assim novas perspectivas para tecnologia farmacêutica. Aqueles versados na técnica são capazes, partindo de

características de liberação de ingrediente ativo, solúvel em suco intestinal, de polímeros contendo grupo carboxila ou aniônico com assinalados específicos valores de pH de dissolução de ajustar o curso de tempo das características de liberação de ingrediente ativo via a razão de mistura dos polímeros. É possível pelo que evitar elaborados desenvolvimentos alternativos, específicas formulações de revestimento complicadas ou o desenvolvimento de polímeros com alternativa composição de monômero.

[00017] Copolímeros de 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico são mostrados em EP 0 704 208 A2. Misturas com outros polímeros correspondendo ao tipo de polímero (II) aqui descrito evidentemente não foram previamente sugeridas. Novamente, de acordo com o amplo ensinamento de EP 0 152 038 A2, pode ser esperado que tais misturas possam conduzir ao conhecido efeito de mudança de pH. Novamente, a invenção é baseada na realização de que o efeito de mudança de pH descrito em EP 0 152 038 A2 para as misturas de polímeros ali descritas não ocorre sobre seleção de polímeros contendo grupo carboxila ou aniônico cuja temperatura de transição vítrea não está acima de 70°C; ao contrário, o resultado é o efeito de acordo com o problema, de modificação de curso de tempo das características de liberação de ingrediente ativo sem modificação de pH de dissolução.

[00018] O problema é por isso também resolvido em particular por uma forma farmacêutica compreendendo um núcleo contendo ingrediente ativo que está revestido com um revestimento polimérico misto, caracterizado pelo fato de que o revestimento mistura é uma mistura de 2 a 60% em peso de um polímero (I) com 40 a 95% em peso e um ou mais polímeros (II), caracterizada pelo fato de que polímero (I) é um copolímero de 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70%

em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico, e polímero (II) é um polímero vinila diferente de polímero (I) e composto por 90 a 100% de unidades de monômero vinilicamente polimerizado neutro e pode compreender até 10% em peso de unidades de monômero vinilicamente polimerizado tendo radicais iônicos.

Implementação da Invenção

Razões de Mistura de polímero (I) para polímero (II)

[00019] A mistura compreende ou consiste substancialmente ou preferivelmente 100% de 2 a 60, preferivelmente 2 a 30, % em peso de um ou mais polímero (I) e 40 a 98, preferivelmente 70 a 98, % em peso de um ou mais polímeros (II). É possível nesta faixa ajustar aproximadamente todas as transições entre os perfis de liberação de polímeros (I) e (II), de modo que uma nova alternativa para formulação de formas farmacêuticas é disponível para aqueles versados na técnica.

[00020] Uma mistura preferida compreende ou consiste substancialmente ou preferivelmente 100% de 2 a 15% em peso de um ou mais polímeros (I) com 85 a 98% em peso de um ou mais polímeros (II). Nesta faixa, surpreendentemente mesmo uma proporção relativamente pequena do polímero (I) desvia indesejavelmente fortemente as características de liberação retardada de polímero (II) em uma faixa que é desejável a partir do ponto de vista terapêutico para uma liberação aproximadamente constante, de longa duração, de um grande número de ingredientes ativos nas várias seções do intestino. A liberação do ingrediente ativo no pH no qual o polímero (I) começa a dissolver, no teste de liberação USP (USP 28-NF23), é preferivelmente menos que 50% em 60 minutos. Em particular é benéfico para a liberação de ingrediente ativo no pH no qual o polímero (I) começa a dissolver, no teste de liberação USP, ser mais que 10% em 60 minutos.

[00021] Neste sentido, o grau de liberação também é sempre influenciado pela espessura de camada do revestimento. Esta pode ser

aumentada ou reduzida com a razão de mistura pré-fixada de modo a controlar a liberação na desejada faixa.

[00022] A liberação de ingrediente ativo pode ser determinada de acordo com USP, em particular USP 28-NF23, Capítulo Genérico <711>, Dissolução, Aparelho 2, (Espátula), Processo <724> "Artigos de Liberação Retardada (revestidos Entéricos) – Padrão de Liberação de fármaco Genérico", Processo B (100 rpm, 37°C) com a seguinte modificação: as péletes revestidas foram inicialmente testadas em fluido gástrico simulado (USP) em pH 1,2 para resistência a fluido gástrico por 120 minutos, e então o tampão é trocado para tampão fosfato de pH 7,5, equivalente a um ambiente intestinal simulado. A concentração de ingrediente ativo no meio teste pode ser determinada, por exemplo, através de fotometria, dependendo do ingrediente ativo.

Polímeros (I)

Temperatura de Transição Vítreá

[00023] A temperatura de transição vítrea de polímero (I) não é superior a 70°C, preferivelmente 45 a 68°C.

[00024] Temperatura de transição vítrea significa aqui em particular a temperatura de ponto médio T_{mg} como definida em ISO 11357-2, subcláusula 3.3.3. A medição ocorre sem plastificante adicionado, com teores de monômero residual (REMO) de menos que 100 ppm, com uma taxa de aquecimento de 10°C/minuto e sob uma atmosfera de nitrogênio.

Composição de polímero (I)

[00025] Polímeros (I) são copolímeros de (met)acrilato compreendendo ou consistindo em 90 a 100, preferivelmente 95 a 100, particularmente preferivelmente 100, % em peso de 40 a 95, preferivelmente 66 a 95, % em peso de unidades polimerizadas com radical livre de C₁₋₄ alquil ésteres de ácido acrílico ou metacrílico e 5 a 60, preferivelmente 5 a 34, % em peso de unidades de monômeros (met)acrilato tendo

um grupo aniônico. É possível onde apropriado para 0 a 10% em peso de resíduos de ainda monômeros vinilicamente polimerizáveis estarem presentes em polímero (I).

[00026] C₁₋₄ alquil ésteres de ácido acrílico ou metacrílico são em particular metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de butila, acrilato de metila, acrilato de etila, e acrilato de butila.

[00027] Um monômero (met)acrilato tendo um grupo aniônico pode ser, por exemplo, ácido acrílico, mas preferivelmente ácido metacrílico.

[00028] As proporções estabelecidas dos C₁₋₄ alquil ésteres de ácido acrílico ou metacrílico e dos monômeros (met)acrilato tendo um grupo aniônico comumente adicionados até 100% em peso. Maioria de polímeros (I) comercialmente disponíveis não compreendem resíduos de ainda tipos de monômeros.

[00029] Entretanto, é adicionalmente possível, sem isto conduzir a um prejuízo ou alteração nas propriedades essenciais de polímero (I), pequenas quantidades na faixa de 0 a 10, por exemplo, 1 a 5, % em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis tais como, por exemplo, metacrilato de hidróxi etila ou acrilato de hidróxi etila, acrilato de butila, vinil pirrolidona, ácido vinil malônico, estireno, álcool vinílico, acetato de vinila e/ou seus derivados estarem presentes. Entretanto, é preferido que ainda nenhum monômero vinilicamente copolimerizável esteja presente.

[00030] A temperatura de transição vítrea de polímero (I) não é superior a 70, preferivelmente 40 a 70, particularmente preferivelmente 45 a 65, em particular 45 a 55°C.

[00031] Temperatura de transição vítrea significa aqui em particular a temperatura de ponto médio T_{mg} como definida em ISO 11357-2, subcláusula 3.3.3. A medição ocorre sem plastificante adicionado, com teores de monômero residual (REMO) de menos que 100 ppm, com uma taxa de aquecimento de 10°C/minuto e sob uma atmosfera de nitrogênio.

Dispersões / Neutralização Parcial

[00032] O polímero (I) é comumente um polímero de emulsão e é preferivelmente produzido e usado na forma de uma dispersão aquosa 10 a 50 por cento em peso, em particular, 20 a 40 por cento em peso. Um teor de sólidos de 30% em peso é preferido como forma comercial. Neutralização parcial das unidades de ácido metacrílico pode ser dispensada para processamento; entretanto, é possível, por exemplo, para uma extensão de até 5 ou 10 moles %, uma estabilização ou espessamento da dispersão de agente de revestimento deve ser desejada. O tamanho (raio) de partícula de látex médio em peso é comumente 40 a 100 nm, preferivelmente 50 a 70 nm, assim assegurando uma viscosidade abaixo de 1000 mPa.s que é benéfica para tecnologia de processamento. O tamanho de partícula pode ser determinado por difração de laser, por exemplo, usando um Mastersizer 2000 (de Malvern).

[00033] Com um maior grau de neutralização, por exemplo, 10 a 50 moles %, ou completa neutralização, é possível converter o copolímero em um estado dissolvido.

[00034] Para preparar uma solução do copolímero aniônico é comumente necessário os grupos ácidos serem parcial ou completamente neutralizados. O copolímero aniônico por exemplo, pode ser gradualmente agitado em água em uma concentração final de 1 a 40% em peso e, ao mesmo tempo, ser parcial ou completamente neutralizado através de adição de uma substância básica tal como, por exemplo, NaOH, KOH, hidróxido de amônio ou bases orgânicas como, por exemplo, trietanolamina. Também é possível empregar um pulverizado do copolímero ao qual uma base, por exemplo, NaOH, foi adicionada durante sua preparação para o propósito de neutralização (parcial), de modo que o pulverizado é um polímero já neutralizado (parcialmente). O pH da solução está comumente acima de 4, por exemplo, na faixa de 4 a cerca de 7. Além disso também é possível que bateladas de

dispersões completa ou parcialmente neutralizadas sejam misturadas com dispersões não-neutralizadas e ainda processadas na maneira descrita, isto é, a mistura pode ser usada para revestimentos ou ser inicialmente secada congelada ou secada por espargimento para render um pulverizado.

[00035] A dispersão também pode ser, por exemplo, secada por espargimento ou secada congelada em uma maneira conhecida per se e ser provida na forma de um pulverizado que pode ser novamente disperso (ver, por exemplo, EP-A 0 262 326). Processos alternativos são secagem por congelamento ou coagulação e espremendo a água em um extrusor com subsequente granulação (ver, por exemplo, EP-A 0 683 028).

[00036] Foi surpreendentemente verificado que dispersões de copolímeros de pulverizados redispersos e secados por congelamento ou secados por espargimento exibem aumentada estabilidade de cisalhamento. Isto é vantajoso em particular para aplicação de espargimento. Esta vantagem é fortemente evidente em particular quando o copolímero presente na dispersão é parcialmente neutralizado na extensão de 2 a 10, preferivelmente 5 a 7, moles % (baseado nos grupos ácidos presentes no copolímero). É preferido adicionar NaOH para a neutralização parcial para este propósito. Um emulsificante aniônico está preferivelmente presente em uma quantidade de 0,1 a 2% em peso. Lauril sulfato de sódio é particularmente preferido como emulsificante.

Tipo de polímero (I) com 5 a 15% em peso de ácido metacrílico

[00037] Polímeros apropriados (I), mostrados em EP 0 704 208 A2, são polímeros (met)acrilato consistindo em 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT FS type). O pH no início da liberação específica de ingrediente ativo em suco intestinal ou fluido

intestinal simulado pode ser estabelecido ser pH 7,0. A temperatura de transição vítrea deste polímero (I) é preferivelmente 45 a 55°C.

[00038] EUDRAGIT FS é um copolímero de 25% em peso de metacrilato de metila, 65% em peso de acrilato de metila e 10% em peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT FS 30 D é uma dispersão compreendendo 30% em peso de EUDRAGIT FS. A temperatura de transição vítrea T_{mg} de acordo com ISO 11357-2, sub-cláusula 3.3.3, é cerca de 48°C.

[00039] Tipo polímero (I) com 20 a 34% em peso de ácido metacrílico e propriedades de alongação máxima

[00040] Ainda polímeros apropriados (I) são copolímeros mostrados em WO 03/072087, de

20 a 34% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico,

20 a 69% em peso de acrilato de metila e

0 a 40% em peso de acrilato de etila e/ou opcionalmente

0 a 10% em peso de ainda monômeros vinilicamente copo-

limerizáveis, com a condição de que as proporções de monômeros sejam escolhidas de modo que a temperatura de transição vítrea do copolímero de acordo com ISO 11357-2, sub-cláusula 3.3.3, não seja mais que 60°C. Este copolímero de (met)acrilato é particularmente apropriado, devido suas boas propriedades de alongação máxima, para compressão de péletes para renderem comprimidos.

[00041] O copolímero mencionado acima é composto em particular por unidades polimerizadas com radical livre de 20 a 34, preferivelmente 25 a 33, particularmente preferivelmente 28 a 32, % em peso de ácido metacrílico ou ácido acrílico, com preferência por ácido metacrílico, 20 a 69, preferivelmente 35 a 65, particularmente preferivelmente 35 a 55, % em peso de acrilato de metila e opcionalmente 0 a 40, preferivelmente 5 a 35, particularmente preferivelmente 15 a 35, % em peso de acrilato de etila, com a condição de que a temperatura de transição vítrea do copolímero (medição sem plastificante adicionado com um teor

de monômero residual (REMO) de menos que 100 ppm, taxa de aquecimento de 10°C/minuto, atmosfera de nitrogênio) de acordo com ISO 11357-2, sub-cláusula 3.3.3 (T_{mg}), não é superior a 60, preferivelmente 40 a 60, particularmente preferivelmente 45 a 55°C.

[00042] O copolímero preferivelmente consiste substancialmente exclusivamente nos monômeros ácido metacrílico, acrilato de metila e acrilato de etila nas proporções quantitativas indicadas acima.

[00043] Entretanto, é adicionalmente possível, sem isto conduzir a um prejuízo das propriedades essenciais, que pequenas quantidades na faixa de 0 a 10, por exemplo, 1 a 5% em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis como, por exemplo, metacrilato de metila, metacrilato de butila, acrilato de butila ou metacrilato de hidróxi etila, estejam presentes.

[00044] Também é possível empregar misturas dos ditos copolímeros para ajuste de perfis específicos de liberação ou sítios de liberação.

[00045] Temperatura de transição vítrea significa aqui em particular a temperatura de ponto médio T_{mg} como definida em ISO 11357-2, sub-cláusula 3.3.3. A medição ocorre sem plastificante adicionado, com teores de monômero residual (REMO) de menos que 100 ppm, com uma taxa de aquecimento de 10°C/minuto e sob uma atmosfera de nitrogênio.

[00046] Os copolímeros são obtidos em uma maneira conhecida per se através de polimerização de volume, solução, pérola ou emulsão. Eles têm de ser colocados antes de processamento na faixa de tamanho de partícula de acordo com a invenção através de apropriados processos de trituração, secagem ou espargimento. Isto pode ocorrer através de simples trituração de péletes extrudadas e resfriadas ou corte quente.

[00047] O uso de pulverizados pode ser vantajoso, especialmente no caso de mistura com ainda pós ou líquidos. Itens apropriados de

aparelho para produção de pós são familiares àqueles versados na técnica, por exemplo, moinhos de jato de ar, moinho de discos com pinos, moinhos de compartimentos. É possível onde apropriado incluir etapas apropriadas de peneiramento. Um moinho apropriado para grandes quantidades industriais é, por exemplo, um moinho de jato oposto (Multi Nº 4200) que é operado com uma pressão de medidor de cerca de 0,6 MPa (6 bar).

[00048] Tipo de polímero (I) com 20 a 33% em peso de ácido metacrílico com boas propriedades mecânicas, em particular para compressão de péletes para renderem comprimidos.

[00049] Ainda apropriados polímeros (I) são copolímeros mostrados em WO 2004/096185, de 20 a 33% em peso ácido metacrílico e/ou ácido acrílico

5 a 30% em peso de acrilato de metila e

20 a 40% em peso de acrilato de etila e

mais que 10 a 30% em peso de metacrilato de butila, e opcionalmente

0 a 10% em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis, onde as proporções dos monômeros adicionam até 100% em peso,

com a condição de que as proporções de monômeros são escolhidas de modo que a temperatura de transição vítrea do copolímero de acordo com ISO 11357-2, sub-cláusula 3.3.3 (temperatura de ponto médio T_{mg}), é 55 a 70°C. Copolímeros deste tipo são particularmente apropriados, devido suas boas propriedades mecânicas, para compressão de péletes para renderem comprimidos.

[00050] O copolímero mencionado acima é composto em particular por unidades polimerizadas com radical livre de 20 a 33, preferivelmente 25 a 32, particularmente preferivelmente 28 a 31, % em peso de ácido metacrílico ou ácido acrílico, com preferência para ácido meta-

crílico, 5 a 30, preferivelmente 10 a 28, particularmente preferivelmente 15 a 25, % em peso de acrilato de metila, 20 a 40, preferivelmente 25 a 35, particularmente preferivelmente 18 a 22, % em peso de acrilato de etila, e mais que 10 a 30, preferivelmente 15 a 25, particularmente preferivelmente 18 a 22, % em peso de metacrilato de butila, onde a composição de monômero é escolhida de modo que a temperatura de transição vítrea do copolímero seja 55 a 70°C, preferivelmente 59 a 66, particularmente preferivelmente 60 a 65°C.

[00051] O copolímero preferivelmente consiste substancialmente e exclusivamente, na extensão de 90, 95 ou 99 a 100% em peso, nos monômeros ácido metacrílico, acrilato de metila, acrilato de etila, e metacrilato de butila nas faixas quantitativas indicadas acima.

[00052] Entretanto, é adicionalmente possível, sem isto necessariamente conduzindo a um prejuízo das propriedades essenciais, que pequenas quantidades na faixa de 0 a 10, por exemplo, 1 a 5, % em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis como, por exemplo, metacrilato de metila, acrilato de butila, metacrilato de hidróxi etila, vinil pirrolidona, ácido vinil malônico, estireno, álcool vinílico, acetato de vinila e/ou seus derivados estarem presentes.

Polímeros (II)

[00053] Polímero (II) é um polímero vinila diferente de polímero (I), ou um polissacarídeo ou um derivado de um polissacarídeo que é composto na extensão de 80 a 100% de unidades monômero neutro e pode compreender até 12% em peso de unidades monômero tendo radicais iônicos.

Polímeros Vinila

[00054] Polímero (II) pode ser um polímero vinila compreendendo 88 a 100% de unidades monômero vinilicamente polimerizado neutro e até 12% em peso de unidades monômero polimerizado vinilicamente tendo radicais iônicos.

[00055] Polímero (II) pode ser um copolímero de metacrilato de metila e acrilato de etila, um copolímero de metacrilato de metila e acrilato de etila e ácido metacrílico, um copolímero de metacrilato de metila, acrilato de etila e etil metacrilato de trimetil amônio, uma poli vinil pirrolidona (PVP), álcoois polivinílicos, copolímero de enxerto de álcool polivinílico – polietileno glicol (Kollicoat IR), acetato de polivinila (PVAc, Kollicoat SR), copolímero de acetato de vinila – vinil pirrolidona (Kollidone VA64), copolímero de acetato de vinila : ácido crotonico 9:1 (VAC:CRA, Kollicoat VAC).

Polissacarídeos ou Derivados

[00056] Polímero (II) pode ser um polissacarídeo ou o derivado de um polissacarídeo compreendendo 88 a 100% de unidades de monômero neutro e até 12% em peso de unidades monômero polimerizado tendo radicais iônicos.

[00057] Polímero (II) pode ser: amido e seus derivados, hidróxi etil celulose (HEC, Klucel, hidróxi propil celulose (HPC), hidróxi propil metil celulose (HPMC, Pharmacoat, Metocel, Sepifilm, Viscontran, Opadry), hidróxi metil etil celulose (HEMC), etil celulose (EC, Ethocel, Aquacoat, Surelease), metil celulose (MC, Viscontram, Tilopur, Metocel), ésteres de celulose, glicolato de celulose ou uma mistura dos ditos polímeros.

Copolímeros de (met)Acrilato

Copolímeros de (met)Acrilato Neutros

[00058] Polímero (II) pode ser em particular um copolímero de (met)acrilato que é diferente de polímero (I) e compreende 88 a 100% de unidades monômero neutro e até 12% em peso de unidades monômero polimerizado tendo radicais iônicos.

[00059] Copolímeros de acrilato de metila neutros que foram preparados de acordo com WO 01/68767 como dispersões usando 1-10% em peso de um emulsificante não-iônico com um HLB de 15,2 a 17,3 são preferidos. Os últimos têm a vantagem de que uma separação de fase

com formação de estruturas de cristal é suprimida pelo emulsificante.

[00060] Polímero (II) pode ser particularmente preferivelmente um copolímero de 20 a 40% em peso de acrilato de etila e 60 a 80% em peso de metacrilato de metila (EUDRAGIT NE type).

[00061] Particularmente apropriado como polímero (II) é um copolímero de 30% em peso de acrilato de etila e 70% em peso de metacrilato de metila (EUDRAGIT NE).

[00062] Copolímeros de (met)acrilato tendo grupos amino quaternários

[00063] Polímero (II) além disso pode ser composto por 88 a 98% em peso de C₁₋₄ alquil ésteres de ácido acrílico ou metacrílico polimerizados com radical livre e 12 a 2% em peso de monômeros (met)acrilato tendo um grupo amino quaternário no radical alquila.

[00064] C₁₋₄ alquil ésteres de ácido acrílico preferidos ou metacrílico são acrilato de metila, acrilato de etila, acrilato de butila, metacrilato de butila e metacrilato de metila.

[00065] O monômero (met)acrilato particularmente preferido tendo grupos amino quaternários é cloreto de metil metacrilato de 2-trimetil amônio.

[00066] Polímero (II) pode ser um copolímero de 50-70% em peso de metacrilato de metila, 20-40% em peso de acrilato de etila e 12-2% em peso de cloreto de etil metacrilato de trimetil amônio (EUDRAGIT tipo RS/RL).

[00067] Um copolímero especificamente apropriado compreende 65% em peso de metacrilato de metila, 30% em peso de acrilato de etila e 5% em peso de cloreto de etil metacrilato de 2-trimetil amônio ser composto (EUDRAGIT RS). Um copolímero especificamente apropriado compreende 60% em peso de metacrilato de metila, 30% em peso de acrilato de etila e 10% em peso de cloreto de etil metacrilato de 2-trimetil amônio ser composto (EUDRAGIT RL).

[00068] Péletes contendo ingrediente ativo podem ser produzidos através de aplicação de ingrediente ativo por meio de um processo de formação de camadas. Para este propósito, o ingrediente ativo é homogeneizado junto com ainda excipientes (agentes de liberação de molde, onde apropriado plastificante) e dissolvido ou suspenso em um ligante. O líquido pode ser aplicado por meio de um processo de leito fluidizado o péletes placebo ou outros materiais carreadores apropriados, com evaporação do solvente ou agente de suspensão (literatura: International Journal of Pharmaceutics 143, pp. 13-23). O processo de produção pode ser seguido por uma etapa de secagem. O ingrediente ativo pode ser aplicado em uma pluralidade de camadas.

[00069] Alguns ingredientes ativos, por exemplo, ácido acetil salicílico, são comercialmente disponíveis na forma de cristais de ingrediente ativo e podem ser empregados nesta forma ao invés de péletes contendo ingrediente ativo.

[00070] Revestimentos de filme sobre péletes contendo ingrediente ativo são normalmente aplicados em aparelhos de leito fluidizado. Exemplos de formulação são mencionados neste pedido de patente. Formadores de filme são normalmente misturados com plastificantes e agentes de liberação de molde através de um processo apropriado. É possível neste caso que os formadores de filme estejam na forma de uma solução ou suspensão. Os excipientes para a formação de filme da mesma maneira podem ser dissolvidos ou suspensos. Solventes ou dispersante aquosos ou orgânicos podem ser usados. É adicionalmente possível usar estabilizadores para estabilização de dispersão (exemplo: Tween 80 ou outros apropriados emulsificantes ou estabilizadores).

[00071] Exemplos de agentes de liberação de molde são monoestearato de glicerol ou outros derivados de ácido graxo apropriados, derivados de sílica ou talco. Exemplos de plastificantes são propileno glicol, ftalatos, polietileno glicóis, sebacatos ou citratos, e outras subs-

tâncias mencionadas na literatura.

[00072] É possível aplicar entre camada contendo ingrediente ativo e camada de copolímero de acordo com a invenção uma camada de separação que serve para separar ingrediente ativo e material de revestimento para o propósito de prevenção de interações. Esta camada pode consistir em formadores de filme inerte (por exemplo, HPMC, HPC ou copolímeros de ácido (met)acrílico) ou, por exemplo, talco ou outras substâncias farmacêuticas apropriadas. Da mesma maneira é possível usar combinações de formadores de filme e talco ou substâncias similares.

[00073] Também é possível aplicar uma camada de separação composta por dispersões de copolímero parcial ou completamente neutralizadas.

[00074] Misturas para produção de comprimidos a partir de partículas revestidas são preparadas por mistura de péletes com ligantes apropriados para formação de comprimido, se necessário adicionando substâncias de promoção de desintegração, e se necessário adicionando lubrificantes. A mistura pode ocorrer em máquinas apropriadas. Misturadores impróprios são aqueles conduzindo a dano para as partículas revestidas, por exemplo, misturadores plowshare. Uma específica sequência de adição dos excipientes às partículas revestidas pode ser necessária para obtenção de apropriados curtos tempos de desintegração. Isto é possível através de pré-mistura de partículas revestidas com o lubrificante ou agente de liberação de molde estearato de magnésio para tornar sua superfície hidrofóbica e assim prevenir adesão.

[00075] Misturas apropriadas para formação de comprimidos normalmente compreendem de 3 a 15% em peso de um auxiliar de desintegração, por exemplo, Kollidon CL e, por exemplo, 0,1 a 1% em peso de um lubrificante e agente de liberação de molde como estearato de magnésio. A proporção de ligante é determinada de acordo com a proporção requerida de partículas revestidas.

[00076] Exemplos de ligantes típicos são Cellactose, celulose microcristalina, fosfatos de cálcio, Ludipress, lactose ou outros açúcares apropriados, sulfatos de cálcio ou derivados de amido. Substâncias de baixa densidade de volume são preferidas.

[00077] Típicos auxiliares de desintegração (desintegrantes) são amido reticulado ou derivados de celulose, e polivinil pirrolidona reticulada. Derivados de celulose da mesma maneira são apropriados. O uso de auxiliares de desintegração pode ser dispensado através de seleção de um ligante apropriado.

[00078] Típicos lubrificantes e agentes de liberação de molde são estearatos de magnésio ou outros sais apropriados de ácidos graxos ou substâncias mencionadas na literatura para este propósito (por exemplo, ácido láurico, estearato de cálcio, talco, etc.). O uso de um lubrificante e agente de liberação de molde na mistura pode ser dispensado com o uso de máquinas apropriadas (por exemplo, prensa de comprimido com lubrificação externa) ou formulações apropriadas.

[00079] Um auxiliar de aperfeiçoamento de escoamento pode ser adicionado onde apropriado à mistura (por exemplo, derivados de sílica coloidal, talco, etc.).

[00080] A formação de comprimido pode ocorrer sobre prensas de comprimido convencionais, prensas de comprimido excêntricas ou rotatórias, com forças compressivas na faixa de 5 a 40 kN, preferivelmente 10-20 kN. As prensas de tablete podem ser equipadas com sistemas para lubrificação externa. Sistemas especiais para enchimento de cossinete que evitam enchimento de cossinete por meio de palhetas impulsoras são empregados onde apropriado.

Mistura de Polímeros

[00081] Primeiramente, uma mistura de um ou mais polímeros (I) e um ou mais polímeros (II) é preparada. Para este propósito, por exemplo, duas soluções orgânicas ou duas dispersões aquosas são mistura-

das em proporção. Preferivelmente, a mistura de dispersões aquosas de um ou mais de polímero (I) e um ou mais de polímero (II) é preparada. Comumente, em cada caso um polímero (I) e um polímero (II) serão empregados. A mistura compreende 2 a 60, preferivelmente 10 a 55, % em peso de um polímero (I) com 40 a 98, preferivelmente 45 a 90, % em peso de um ou mais polímeros (II), com as proporções totalizando 100% em peso. Comumente, mas não obrigatoriamente, excipientes farmacologicamente usuais são adicionalmente misturados, os quais são dissolvidos ou dispersos separadamente onde apropriado.

Forma Farmacêutica

[00082] A invenção ainda se refere a uma forma farmacêutica com um selecionado polímero (I) que não é evidente a partir de EP 0 152 038 A2. O polímero (II) presente na forma farmacêutica é idêntico aos polímeros (II) aqui descritos e empregados de acordo com uso.

[00083] A invenção da mesma maneira se refere a uma forma farmacêutica compreendendo um núcleo contendo ingrediente ativo que está revestido com um revestimento polimérico misto, caracterizada pelo fato de que o revestimento misto é uma mistura de 2 a 60% em peso de um polímero (I) com 40 a 95% em peso de um ou mais polímeros (II),

caracterizada pelo fato de que

polímero (I) é um copolímero de 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico, e

polímero (II) é um polímero vinila diferente de polímero (I), ou um polissacarídeo ou um derivado de um polissacarídeo que é composto na extensão de 88 a 100% de unidades de monômero neutro e pode compreender até 12% em peso de unidade de monômero tendo radicais iônicos.

Tipo de polímero (I) com 5 a 15% em peso de ácido metacrílico

[00084] Polímeros apropriados (I) para a forma farmacêutica da invenção são mostrados em EP 0 704 208 A2. Polímeros (I) são copolímeros de (met)acrilato consistindo em 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT tipo FC). O pH no início da específica liberação de ingrediente ativo no suco intestinal ou fluido intestinal simulado pode ser estabelecido ser pH 7,0. A temperatura de transição vítrea deste polímero (I) é preferivelmente 45 a 55°C.

[00085] EUDRAGIT FS é um copolímero de 25% em peso de metacrilato de metila, 65% em peso de acrilato de metila e 10% em peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT FS 30 D é uma dispersão compreendendo 30% em peso de EUDRAGIT FS. A temperatura de transição vítrea T_{mg} de acordo com ISO 11357-2, sub-cláusula 3.3.3, é cerca de 48°C.

Processo geral para produção de formas farmacêuticas descritas

Cores

[00086] Carreadores para os revestimentos são cápsulas, comprimidos, grânulos, péletes, cristais de forma regular ou irregular. O tamanho de grânulos, péletes ou cristais está entre 0,01 e 2,5 mm, e aquele de comprimidos está entre 2,5 e 30,00 mm. Cápsulas consistem em gelatina, amido ou derivados de celulose.

[00087] Eles comumente, compreendem a substância bioativa (ingrediente ativo) na extensão de até 95%, e ainda excipientes farmacêuticos na extensão de até 99,9% em peso. Processos convencionais para produção são compressão direta, compressão de grânulos secos, úmidos ou sinterizados, extrusão e subsequente arredondamento, granulação úmida ou seca ou peletização direta (por exemplo, sobre placas) ou através de pulverizados ligantes (formação de camadas pulverizadas) sobre pérolas isentas de ingrediente ativo (nonpareilles) ou partículas contendo ingrediente ativo.

[00088] Além de ingrediente ativo, eles ainda podem compreender

excipientes farmacêuticos: ligantes como celulose e seus derivados, polivinil pirrolidona (PVP), umectantes, promotores de desintegração, lubrificantes, desintegrantes, (met)acrilatos, amido e seus derivados, solubilizantes açúcares ou outros.

Produção de uma forma farmacêutica

[00089] Péletes contendo ingrediente ativo podem ser produzidos através de aplicação de ingrediente ativo por meio de um processo de formação de camadas. Para este propósito, ingrediente ativo é homogeneizado junto com ainda excipientes (agentes de liberação de molde, onde apropriado plastificante) e dissolvido ou suspenso em um ligante. O líquido pode ser aplicado por meio de um processo de leito fluidizado o péletes placebo ou outros materiais carreadores apropriados, com evaporação do solvente ou agente de suspensão (literatura: International Journal of Pharmaceutics 143, pp. 13-23). O processo de produção pode ser seguido por uma etapa de secagem. O ingrediente ativo pode ser aplicado em uma pluralidade de camadas.

[00090] Alguns ingredientes ativos, por exemplo, ácido acetil salicílico, são comercialmente disponíveis na forma de cristais de ingrediente ativo e podem ser empregados nesta forma ao invés de péletes contendo ingrediente ativo.

[00091] Primeiramente, uma mistura de polímero (I) e de polímero (II) é preparada. Para este propósito, por exemplo, duas dispersões são misturadas em proporção.

[00092] Revestimentos de filme sobre péletes contendo ingrediente ativo são normalmente aplicados em aparelhos de leito fluidizado. Exemplos de formulação são mencionados neste pedido de patente. Formadores de filme são normalmente misturados com plastificantes e agentes de liberação de molde através de um processo apropriado. É possível neste caso que os formadores de filme estejam na forma de uma solução ou suspensão. Os excipientes para a formação de filme

da mesma maneira podem ser dissolvidos ou suspensos. Solventes ou dispersantes orgânicos ou aquosos podem ser usados. É adicionalmente possível usar estabilizadores para estabilização da dispersão (exemplo: Tween 80 ou outros apropriados emulsificantes ou estabilizadores).

[00093] Exemplos de agentes de liberação de molde são monoestearato de glicerol ou outros derivados de ácido graxo apropriados, derivados de sílica ou talco. Exemplos de plastificantes são propileno glicol, ftalatos, polietileno glicóis, sebacatos ou citratos, e outras substâncias mencionadas na literatura.

[00094] É possível aplicar entre a camada contendo ingrediente ativo e a camada de revestimento de acordo com a invenção uma camada de separação que serve para separar o ingrediente ativo e material de revestimento para o propósito de prevenção de interações. Esta camada pode consistir em formadores de filme inerte (por exemplo, HPMC, HPC ou copolímeros de ácido (met)acrílico) ou, por exemplo, talco ou outras substâncias farmacêuticas apropriadas. Da mesma maneira também é possível usar combinações de formadores de filme e talco ou substâncias similares.

[00095] Também é possível aplicar uma camada de separação composta por dispersões de copolímeros parcial ou completamente neutralizadas.

Revestimento de Polímero

[00096] O revestimento de polímero pode preferivelmente, por exemplo, totalizar 2 a 20% em peso em relação ao peso do núcleo contendo ingrediente ativo. O grau de liberação é além disso também sempre influenciado pela espessura de camada do revestimento. Esta pode ser aumentada ou reduzida com a razão de mistura pré-fixada de modo a controlar a liberação na faixa desejada.

Revestimento Superior

[00097] Também é possível aplicar uma camada de cobertura exterior (revestimento exterior) de ainda um polímero, preferivelmente solúvel em água, e excipientes, por exemplo, pigmentos e/ou agentes de liberação de molde, que assegura ainda funções tais como, por exemplo, coloração ou prevenção de adesão.

Produção de formas farmacêuticas multipartículas

[00098] A forma farmacêutica revestida está preferivelmente na forma de péletes que estão presentes em uma forma farmacêutica multipartículas, em particular em comprimidos contendo pélete, minicomprimidos, cápsulas, sachês ou pulverizados reconstituíveis.

[00099] A invenção é particularmente apropriada para a produção de formas farmacêuticas multipartículas porque a mistura de acordo com a invenção suporta as altas pressões durante compressão das péletes com o material de enchimento. A forma farmacêutica revestida está preferivelmente na forma de péletes que estão presentes em uma forma farmacêutica multipartículas, em particular em comprimidos contendo pélete, minicomprimidos, cápsulas, sachês ou pulverizados reconstituíveis.

[000100] A produção de formas farmacêuticas multipartículas por compressão de um ligante usual com partículas contendo ingrediente ativo é descrita em detalhes, por exemplo, em Beckert et al. (1996), "Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets", International Journal of Pharmaceutics 143, pp. 13-23 e em WO 96/1624.

[000101] Péletes contendo ingrediente ativo podem ser produzidas através de aplicação de ingrediente ativo por meio de um processo de formação de camada. Para este propósito, ingrediente ativo é homogeneizado junto com ainda excipientes (agentes de liberação de molde, onde apropriado plastificante) e dissolvido ou suspenso em um ligante. O líquido pode ser aplicado por meio de um processo de leito fluidizado a péletes placebo ou outros materiais carreadores apropria-

dos, com evaporação do solvente ou agente de suspensão (literatura: International Journal of Pharmaceutics 143, pp. 13-23). O processo de produção pode ser seguido por uma etapa de secagem. O ingrediente ativo pode ser aplicado em uma pluralidade de camadas.

[000102] Alguns ingredientes ativos, por exemplo, ácido acetil salicílico, são comercialmente disponíveis na forma de cristais de ingrediente ativo e podem ser empregados nesta forma ao invés de péletes contendo ingrediente ativo.

[000103] Revestimentos de filme sobre péletes contendo ingrediente ativo são normalmente aplicados em aparelhos de leito fluidizado. Exemplos de formulações são mencionados neste pedido de patente. Formadores de filme são normalmente misturados com plastificantes e agentes de liberação de molde através de um processo apropriado. É possível neste caso que os formadores de filme estejam na forma de uma solução ou suspensão. Os excipientes para a formação de filme da mesma maneira podem ser dissolvidos ou suspensos. Solventes ou dispersantes orgânicos ou aquosos podem ser usados. É adicionalmente possível usar estabilizadores para estabilização de dispersão (exemplo: Tween 80 ou outros emulsificantes ou estabilizadores apropriados).

[000104] Exemplos de agentes de liberação de molde são monoestearato de glicerol ou outros derivados de ácido graxo apropriados, derivados de sílica ou talco. Exemplos de plastificantes são propileno glicol, ftalatos, polietileno glicóis, sebacatos ou citratos, e outras substâncias mencionadas na literatura.

[000105] Misturas para produção de comprimidos a partir de partículas revestidas são preparadas por mistura de péletes com ligantes apropriados para formação de comprimido, se necessário adicionando substâncias de promoção de desintegração, e se necessário adicionando lubrificantes. A mistura pode ocorrer em máquinas apropriadas. Mis-

turadores impróprios são aqueles conduzindo a dano para as partículas revestidas, por exemplo, misturadores plowshare. Uma específica sequência de adição dos excipientes às partículas revestidas pode ser necessária para obtenção de apropriados curtos tempos de desintegração. Isto é possível através de pré-mistura de partículas revestidas com o lubrificante ou agente de liberação de molde estearato de magnésio para tornar sua superfície hidrofóbica e assim prevenir adesão.

[000106] Misturas apropriadas para formação de comprimido normalmente compreendem 3 a 15% em peso de um auxiliar de desintegração, por exemplo, Kollidon CL e, por exemplo, 0,1 a 1% em peso de um lubrificante e agente de liberação de molde tal como estearato de magnésio. A proporção de ligante é determinada de acordo com a proporção requerida de partículas revestidas.

[000107] Exemplos de ligantes típicos são Cellactose, celulose microcristalina, fosfatos de cálcio, Ludipress, lactose ou outros açúcares apropriados, sulfatos de cálcio, ou derivados de amido. Substâncias de baixa densidade de volume são preferidas.

[000108] Auxiliares de desintegração (desintegrantes) típicos são amido reticulado ou derivados de celulose, e polivinil pirrolidona reticulada. Derivados de celulose são da mesma maneira apropriados. O uso de auxiliares de desintegração pode ser dispensado através de seleção de um ligante apropriado.

[000109] Típicos lubrificantes e agentes de liberação de molde são estearatos de magnésio ou outros sais apropriados de ácidos graxos ou substâncias mencionadas na literatura para este propósito (por exemplo, ácido láurico, estearato de cálcio, talco, etc.). O uso de um lubrificante e agente de liberação de molde na mistura pode ser dispensado com o uso de máquinas apropriadas (por exemplo, pressão de comprimido com lubrificação externa) ou formulações apropriadas.

[000110] Um auxiliar de aperfeiçoamento de escoamento pode ser

adicionado onde apropriado à mistura (por exemplo, derivados de sílica coloidal, talco, etc.).

[000111] A formação de comprimido pode ocorrer sobre prensas de comprimido convencionais, prensas de comprimido excêntricas ou rotatórias, com forças compressivas na faixa de 5 a 40 kN, preferivelmente 10-20 kN. As prensas de comprimido podem ser equipadas com sistemas para lubrificação externa. Sistemas especiais para preenchimento de molde que evitam preenchimento de molde por meio de paletas impulsoras são empregados onde apropriado.

Liberação de Ingrediente Ativo

[000112] O perfil de liberação de ingrediente ativo obtido de acordo com a invenção é um no qual o ingrediente ativo é liberado por comparação com uma forma farmacêutica revestida com polímero (I) sozinho iniciando no mesmo pH mas mais lentamente.

[000113] O perfil de liberação de ingrediente ativo obtido de acordo com a invenção é um no qual o ingrediente ativo é liberado através de comparação com uma forma farmacêutica revestida com polímero (II) sozinho iniciando no mesmo pH mas mais rapidamente.

[000114] Formas farmacêuticas preferidas são aquelas nas quais o ingrediente ativo em um pH no qual polímero (I) começa a dissolver é, no teste de liberação USP (USP 28-NF23), menos que 50%, preferivelmente menos que 25%, particularmente preferivelmente 10 a 50%, em 60 minutos.

[000115] O teste de liberação, por exemplo, de acordo com USP (de acordo com USP 28-NF23, processo B, teste modificado para produtos revestidos entéricos) é conhecido por aqueles versados na técnica. As condições de teste são em particular: processo de espátula, 100 revoluções por minuto, 37°C; pH 1,2 com HCl 0,1 N, pH 7,5 através de adição de tampão fosfato 0,2 M e ajuste com NaOH 2 N. Ver também USP 27-NF22 suplemento 1, processo de liberação retardada, mono-

grafia <724> liberação de fármaco.

Excipientes Usuais em Farmácia

[000116] Excipientes usuais em farmácia são adicionados à formulação da invenção, preferivelmente durante produção dos grânulos ou pulverizados. Os aditivos também podem ser adicionados ao agente de revestimento e ligante durante processamento. É claro, é sempre necessário que todas as substâncias empregadas sejam toxicologicamente aceitáveis e utilizáveis em particular em medicamentos sem um risco para pacientes.

[000117] As quantidades empregadas e o uso dos aditivos usuais em revestimentos de medicamento ou formação de camadas são familiares para aqueles versados na técnica. Exemplos de possíveis aditivos usuais são agentes de liberação de molde, pigmentos, estabilizadores, antioxidantes, formadores de poros, promotores de penetração, agentes de brilho, substâncias aromatizantes ou de sabor. Eles servem como auxiliares de processamento e são pretendidos assegurar um processo de produção confiável e reproduzível, e boa estabilidade de estocagem de longo termo, ou eles obtêm adicionais propriedades vantajosas na forma farmacêutica. Eles são adicionados às preparações de polímeros antes de processamento e podem influenciar a permeabilidade dos revestimentos, sendo possível utilizar isto onde apropriado como adicional parâmetro de controle.

Agentes de Liberação de Molde:

[000118] Agentes de liberação de molde comumente têm propriedades lipofílicas e são comumente adicionados às suspensões de espargimento. Eles previnem aglomeração dos núcleos durante o revestimento de filme. Talco, estearato de Mg ou estearato de Ca, sílica triturada, caolin ou emulsificantes não-iônicos tendo um HLB de entre 3 e 8 são preferivelmente empregados. As quantidades usuais empregadas de agentes de liberação de molde nos agentes de revestimento e

ligantes de acordo com a invenção estão entre 0,5 a 100% em peso baseado no peso seco da dispersão.

Pigmentos:

[000119] Pigmentos incompatíveis com o agente de revestimento são em particular aqueles pigmentos que, se adicionados diretamente à dispersão de copolímero (met)acrilato, por exemplo, através de agitação, nas quantidades usuais usadas de, por exemplo, 20 a 400% em peso baseado no peso seco do copolímero (met)acrilato, conduzem a desestabilização da dispersão, coagulação, a sinais de heterogeneidade ou efeitos similarmente indesejados. Os pigmentos a serem usados são além disso, é claro, não-tóxicos e apropriados para propósitos farmacêuticos. Com relação a isto, ver também, por exemplo: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald, Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, No. 4, p. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV of 25.08.1980.

[000120] Pigmentos incompatíveis com o agente de revestimento podem ser, por exemplo, pigmentos alumina. Exemplos de pigmentos incompatíveis são amarelo-laranja, laca vermelha cochineal, pigmentos coloridos baseados em alumina ou corantes azo, corantes ácido sulfônico, amarelo-laranja S (E110, C.I. 15985, FD&C Amarelo 6), carmina índigo (E132, C.I. 73015, FD&C Azul 2), tartrazina (E 102, C.I. 19140, FD&C Amarelo 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Vermelho Cochineal A), amarelo quinolina (E 104, C.I. 47005, FD&C Amarelo 10), eritrosina (E127, C.I. 45430, FD&C Vermelho 3), azorubina (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisina) amaranto (E 123, C.I. 16185, FD&C Vermelho 2), verde-brilhante ácido (E 142, C.I. 44090, FD&C Verde S).

[000121] Os números E indicados para os pigmentos se referem a uma numeração EU. Com relação a isto, ver também "Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Ver-

lag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, No. 4, p. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV of 25.08.1980. Os números FD&C se referem à aprovação em alimento, fármacos e cosméticos pela U.S. food and drug administration (FDA) descrita em: U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations – Title 21 Color Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications (CFR 21 Part 82).

Plastificantes

[000122] Ainda aditivos também podem ser plastificantes. As quantidades usuais estão entre 0 e 50, preferivelmente 5 a 20, % em peso.

[000123] Plastificantes podem influenciar a funcionalidade da camada de polímero, dependendo do tipo (lipofílico ou hidrofílico) e quantidade adicionada. Plastificantes obtêm através de interação física com os polímeros uma redução na temperatura de transição vítrea e promovem formação de filme, dependendo da quantidade adicionada. Substâncias apropriadas usualmente têm um peso molecular de entre 100 e 20 000 e compreendem um ou mais grupos na molécula, por exemplo, grupos hidroxila, éster ou amino.

[000124] Exemplos de plastificantes apropriados são citratos de alquila, ésteres de glicerol, ftalatos de alquila, sebacatos de alquila, ésteres de sucrose, ésteres de sorbitano, sebacato de dietila, sebacato de dibutila, e propileno glicóis 200 a 12000. Plastificantes preferidos são citrato de trietila (TEC), citrato de acetil trietila (ATEC) e sebacato de dibutila (DBS). Adicionalmente deve ser feita menção de ésteres que são usualmente líquidos em temperatura ambiente, como citratos, ftalatos, sebacatos, ou óleo de mamona. Ésteres de ácido cítrico e ácido sebácico são preferivelmente usados.

[000125] Adição dos plastificantes à formulação pode ser realizada em uma maneira conhecida, diretamente, em solução aquosa ou após

pré-tratamento térmico da mistura. Também é possível empregar misturas de plastificantes.

Ingredientes Ativos

[000126] Substâncias medicinais em uso podem ser encontradas em trabalhos referenciais como, por exemplo, Rote Liste ou o Merck Index.

Substâncias Biologicamente Ativas

[000127] As substâncias medicinais empregadas para os propósitos da invenção são pretendidas serem usadas sobre ou no corpo animal ou humano de modo a

1. curar, aliviar, prevenir ou diagnosticar distúrbios, condições, dano físico ou sintomas patológicos.
2. revelar a condição, o status ou as funções dos estados mentais ou de corpo.
3. substituir substâncias ativas ou fluidos de corpo produzidos pelo corpo humano ou animal.
4. repelir, eliminar ou tornar inofensivo patógenos, parasitas, ou substâncias exógenas, ou
5. influenciar a condição, o status ou as funções do corpo ou estados mentais.

[000128] A formulação da invenção é apropriada para administração em princípio de quaisquer ingredientes farmacêuticos ativos ou substâncias biologicamente ativas.

Classes Terapêuticas

[000129] Estas substâncias farmacologicamente ativas podem pertencer a uma ou mais classes de ingrediente ativo como inibidores ACE, adrenérgicos, adrenocorticosteróides, agentes terapêuticos de acne, inibidores de aldose redutase, antagonistas de aldosterona, inibidores de alfa-glucosidase, antagonistas alfa 1, remédios para abuso de álcool, aminoácidos, amebicidas, anabólicos, analépticos, condições anestésicas, anestésicos (não-inalação), anestésicos (locais), analgésicos,

androgênios, agentes terapêuticos de angina, antagonistas, antialérgicos, antialérgicos tais como inibidores de PDE, antialérgicos para tratamento de asma, ainda antialérgicos (por exemplo, antagonistas de leucotrieno, antianêmicos, antiandrogênios, anti-anxiolíticos, anti-artríticos, anti-arrítmicos, anti-ateroscleróticos, antibióticos, anticolinérgicos, anticonvulsivos, antidepressivos, anti-diabéticos, anti-diarréia, anti-diuréticos, antídotos, antieméticos, antiepiléticos, antifibrinolíticos, anti-helmínticos, anti-histaminas, anti-hipotensivos, anti-hipertensivos, anticoagulantes, antimicóticos, antiestrogênios, antiestrogênios (não-esteroidais), agentes anti-Parkinson, agentes anti-inflamatórios, ingredientes ativos antiproliferativos, ingredientes ativos anti-protozoários, anti-reumáticos, anti-esquistossomicidas, anti-espasmolíticos, anti-trombóticos, anti-tussivos, supressores de apetite, remédios de arteriosclerose, bacteriostáticos, bloqueadores-beta, bloqueadores de receptor-beta, broncodilatadores, inibidores de anidrase carbônica, agentes quimioterapêuticos, coleréticos, colinérgicos, agonistas colinérgicos, inibidores de colinesterase, agentes para o tratamento de colite ulcerativa, inibidores de ciclooxigenase, diuréticos, ectoparasiticidas, eméticos, enzimas, inibidores de enzima, ingredientes ativos para contra-vômitos, fibrinolíticos, fungistáticos, medicamentos de gota gabapentina, agentes terapêuticos de glaucoma, glucocorticóides, glucocorticosteróides, hemostáticos, glicosídeos cardíacos, antagonistas de histamina H2, hormônios e seus inibidores, agentes imunoterapêuticos, cardiotônicos, coccidiostatos, laxativos, agentes de diminuição de lipídeos, agentes terapêuticos gastrointestinais, agentes terapêuticos de malária, remédios de enxaqueca, microbiocidas, doença de Crohn, inibidores de metástase, remédios de enxaqueca, preparações minerais, ingredientes ativos de aumento de motilidade, relaxantes musculares, neurolépticos, ingredientes ativos para tratamento de estrogênios, osteoporose, otológicos, agentes anti-Parkinson, fito-

farmacêuticos, pitavastatina, inibidores de bomba de prótons, prostaglandinas, ingredientes ativos para tratamento de hiperplasia benigna de próstata, ingredientes ativos para tratamento de prurido, ingredientes ativos de psoríase, fármacos psico-ativas, eliminadores de radical livre, antagonistas de renina, agentes terapêuticos de tiróide, ingredientes ativos para tratamento de seborréia, ingredientes ativos contra enjôos do mar, espasmolíticos, alfa- e beta-simpatomiméticos, tenatoprazole, inibidores de agregação de plaquetas, inibidores de tirosina cinase, tranqüilizantes, agentes terapêuticos de úlcera, ainda agentes terapêuticos de úlcera, agentes para o tratamento de urolitíase, vírus-táticos, vitaminas, citocinas, ingredientes ativos para terapia de combinação com citostáticos, citostáticos.

Ingredientes Ativos

[000130] Exemplos de ingredientes ativos apropriados são acarbose, ácido acetil salicílico, abacavir, aceclofenaco, aclarubicina, aciclovir, actinomicina, adalimumabe, adefovir, adefovirdipivoxil, adenosil metionina, adrenalina e derivados de adrenalina, agalsidase alfa, agalsidase beta, alemtuzumabe, almotriptano, alfacept, alopurinol, almotriptano, alosetron, alprostadil, amantadina, ambroxol, amisulpride, amlodipine, amoxicilina, ácido 5-amino salicílico, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, amprenavir, anagrelide, anakinra, anastrozol, androgênio e derivados de androgênio, apomorfina, aripiprazol, trióxido de arsênio, artemeter, atenolol, atorvastatina, atosiban, azatioprina, ácido azeláico, derivados de ácido barbitúrico, balsalazida, basiliximabe, beclapermin, beclometasona, bemiparin, benzodiazepinas, betahistina, bexaroten, bezafibrato, bicalutamida, bimatoprost, bosentan, toxina botulínica, brimonidina, brinzolamida, budesonida, budipina, bufexamac, bumetanida, buprenorfina, bupropion, butizina, calcitonina, sais antagonistas de cálcio, sais de cálcio, candesartana, capecitabina, captopril, carbamazepina, carifenacina, carvedilol, caspofungina, cefaclor, cefadroxil,

cefalexina, cefalosporinas, cefditorena, cefprozil, cefuroxima, celecoxib, cepecitabina, cerivastatim, cetirizina, cetorelix, cetuximab, ácido quenodesoxicólico, gonadotropina coriônica, ciclosporina, cidofovir, cimetidina, ciprofloxacina, cisplatina, cladribina, claritromicina, ácido clavulânico, clindamicina, clobutinol, clonidina, clopidogrel, codeína, cafeína, colestiramina, ácido cromoclicóico, cotrimoxazol, cumarina e derivados de cumarina, darbepoetina, cisteamina, cisteína, citarabina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, daclizumab, dalfopristina, danaparóide, dapiprazol, darbepoetina, defepriprona, desipramina, desirudin, desloaratadina, desmopressina, desogestrel, desonida, dexibuprofeno, dexcetoprofeno, disoproxil, diazepam e derivados de diazepam, didanosina, diidralazina, diltiazem, dimenidrinato, sulfóxido de dimetila, dimeticona, dipivoxil, dipiridarnoi, dolasetron, domperidona, e derivados de domperidona, donepzil, dopamina, doxazosina, doxorubicina, doxilamina, diclofenaco, divalproex, dronabinol, drospirenona, drotrecogina-alfa, dutasterida, ebastina, econazol, efavirenz, eletripan, emidastina, emtricitabina, enalapril, encephur, entacaponina, enfurvirtida, efedrina, epinefrina, eplerenona, epoetina e derivados de epoetina, eprosartan, eptifibatida, ertapenem, esomeprazol, estrogênio e derivados de estrogênio, etanercept, etenzamida, etinestradiol, etofenamata, etofibrata, etofilina, etonogestrel, etoposida, exemestan, exetimib, famciclovir, famotidina, faropenan daloxato, felodipina, fenofibrata, fentanil, fenticonazol, fexofenadina, finasterida, fluconazol, fludarabina, flunarizina, flúor uracila, fluoxetina, flurbiprofeno, flupirtina, flutamida, fluvastatina, folitropina, fomivirsen, fondaparinux, formoterol, fosfomicina, frovatriptano, furosemida, ácido fusídico, gadobenato, galantamina, galopamil, ganciclovir, ganirelix, gatifloxacina, gefitinib, gemfibrozil, gemopatrilata, gentamicina, gepirona, progestogênio e derivados de progestogênio, ginkgo, glatiramer, glibenclamida, glipizida, glucagon, glucitol e derivados de glucitol, glicosamina e derivados de glicosami-

na, antibióticos glicosídeos, glutatona, glicerol e derivados de glicerol, hormônios de hipotálamo, goserelina, grepafloxacina, inibidores de girase, guanetidina, inibidores de girase, hemina, halofantrina, haloperidol, derivados de uréia como antidiabéticos orais, heparina e derivados de heparina, glicosídeos cardíacos, ácido hialurônico, hidralazina, hidroclorotiazida e derivados de hidroclorotiazida, hidroxiomeprazol, hidroxizina, ibritumomab, ibuprofeno, idarubicina, ifliximab, ifosfamida, iloprost, imatinib, imidapril, imiglucerase, imipramina, imiquimod, imidapril, indometacina, indoramina, infliximab, insulina, insulina glargina, interferons, irbesartano, irinotecano, isoconazol, isoprenalina, itraconazol, ivabradinas, iodo e derivados de iodo, infusão de malte de St. John, sais de potássio, cetoconazol, cetotifen, lacidipina, lamotrigina, lansoprazol, laronidase, latanoprost, leflunomida, leminoprazol, lepirudin, lercanidipina, leteprinin, letrozol, levacetilmetadol, levetiracetam, levocetirizina, levodopa, levodropropicina, levofloxacina, levometadona, licofelona, linezolida, lipinavir, ácido lipóico e derivados de ácido lipóico, lisinopril, lisurida, lofepramina, lodoxamida, lomefloxacina, lomustina, loperamida, lopinavir, loratadina, lornoxicam, losartan, lumefantrina, lutropina, sais de magnésio, antibióticos macrolidos, mangafodipir, maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclozina, ácido mefenâmico, mefloquina, meloxicam, memantina, mepindolol, mepromato, meropenem, mesalazina, mesuximida, metamizol, metformin, metadona, metotrexato, (5-amino-4-oxopentanoato de metila, metilnaloxona, metilnaltrexonas, fenidato de metila, meil prednisolona, metixen, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, mibefradil, miconazol, mifepristona, miglitol, miglustad, milnacipran, minociclina, minoxidil, misoprostol, mitomicina, mizolastina, modafinil, moexipril, montelukast, moroctocog, morfina, morfina e derivados de morfina, moxifloxacina, alcalóides ergot, nalbufina, naloxona, naproxen, naratriptano, narcotina, natamicina, nateglinida, nebivolol, nefazodona, nelfinavir, neos-

tigmina, neramexan, nevirapina, nicergolina, nicetamida, nifedipina, ácido niflúmico, nimodipina, nimorazol, nimustina, nesiritide, nisoldipina, norfloxacin, novamina sulfona, noscapina, nistatina, ofloxacin, oktotrida, olanzapina, olmesartan, olsalazina, oseltamivir, omapatrilata, omeprazol, omoconazol, ondansetron, orlistat, oseltamivir, oxaceprol, oxacilina, oxaliplatina, oxaprozina, oxcarbacepina, oxicodona, oxiconazol, oximetazolina, palivizumab, palanosetron, pantoprazol, paracetamol, parecoxib, paroxetina, pegaspargase, peginterferon, pegfilgrastim, penciclovir, penicilinas orais, pentazocina, pentifilina, pentoxifilina, antibióticos peptídeos, perindopril, perfenazina, petidina, extratos de plantas, fenazona, feniramina, ácido fenil butírico, fenitoína, fenotiazinas, fenserina, fenil butazona, fenitoína, pimecrolimus, pimozida, pindolo, pioglitazona, piperazina, piracetam, pirenzepina, piribedil, pirlindol, piroxicam, posaconazol, pramipexol, pramlintia, pravastatina, prazosina, procaína, promazina, propiverina, propranolol, derivados de ácido propiônico, propifenazona, prostaglandinas, protionamida, proxifilina, quetiapina, quinapril, quinaprilato, quinupristina, ramipril, ranitidina, rabeprazol, raloxifen, ranolazina, rasburicase, reboxetin, repaclinides, reproterol, reserpina, revofloxacin, ribavirina, rifampicina, riluzoles, rimexolona, risedronate, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastimen, risatriptano, rofecoxib, ropinirol, ropivacaina, rosiglitazona, rotigotina, roxatidina, roxitromicina, ruscogenina, rosuvastatina, rutosida e derivados de rutosida, sabadilla, salbutamol, salicilatos, salmeterol, saperconazoles, hormônios de tiróide, escopolamina, selegilina, sertaconazol, sertindol, sertralina, sevelamer, sibutramina, sildenafil, silicatos, simvastatina, sirolimus, sitosterol, sotalol, ácido espaglumico, esparfloxacin, espectinomicina, espiramicina, espirapril, espirolactona, estavudina, estreptomicina, sucralfate, sufentanil, sulbactam, sulfonamidas, sulfasalazina, sulpirida, sultamicilina, sultiam, sumatriptano, suxametonio, cloreto, tacrina, tacrolimus, tadalafil, taliolol, talsaclidina,

tamoxifen, tamsulosin, tasonermin, tazaroteno, tegafur, tegaserod, telitromicina, telmisartan, temoporquina, temozolomida, tenatoprazol, tenecteplase, teniposide, tenofovir, tenoxicam, teriparatide, terazosin, terbinafina, terbutalina, terfenadina, teriparatida, terlipressina, tertatolol, testosterona e derivados de testosterona, tetraciclina, tetrizolina, tezoseptan, teobromina, teofilina, derivados de teofilina, tiamazol, tiotepa, fatores de crescimento thr., tiagabina, tiapride, tibolona, ticlopidina, tilidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tiotropium, tioxolona, tirazetam, tiropramida, trofiban, tizanidina, tolazolina, tolbutamida, tolcapona, tolnaftato, tolperisona, tolterodina, topiramato, topotecan, torasemida, tramadol, tramazolina, trandolapril, tranilcipromina, trapidil, trastuzumab, travoprost, trazodona, trepostinil, triamcinolona e derivados de triamcinolona, triamtereno, trifluoperidol, trifluridina, trimetazidinas, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, trifosfamida, tromantadina, trometamol, tropalmina, trovafloxacina, troxerutin, tulobuterol, tripsinas, tiramina, tirotricina, urapidil, ácido ursodeoxicólico, ácido teofilino ursodeoxicólico, valaciclovir, valdecoxib, valganciclovir, ácido valpróico, valsartan, vancomicina, vardenafil, cloreto de vecuronio, venlafaxina, verapamil, verteporfina, vidarabina, vigabatrina, viloxazina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidil, vitamina D e derivados de vitamina D, voriconazol, warfarina, nicotinato de xantinol, ximelagatran, xipamida, zafirlucast, zalcitabina, zaleplon, zanamivir, zidovudina, ziprasidona, ácido zoledrônico, zolmitriptano, zolpidem, zoplicona, zotepina e similares.

Ingredientes Ativos Particularmente Preferidos

[000131] Grupos preferidos de ingredientes ativos são analgésicos, antibióticos, antidiabéticos, anticorpos, peptídeos, proteínas, quimioterapêuticos, agentes antiinflamatórios corticóides / corticosteróides, produtos enzimas, hormônios e seus inibidores, agentes de promoção de digestão hormônios de paratiróide, laxativos, vitaminas, citostáticos

e ingredientes ativos de outros grupos que, por razões cinéticas, são vantajosamente administrados em seções inferiores do intestino.

[000132] Exemplos de ingredientes ativos particularmente preferidos são mesalazina, sulfasalazina, betametasona 21-diidrogeno fosfato, hidrocortisona 21-acetato, ácido cromoglicico, dexametasona, olsalazina Na, budesonida, prednisona bismunitrato, goma karaia, metil prednisolona 21-hidrogeno succinato, myhrr, carvão de café, extrato de flor de camomila, preparações de placenta humana.

[000133] Ingredientes ativos mais novos podem ser encontrados a partir da literatura ou de bases de dados farmacêutica relevante conhecidas por aqueles versados na técnica: Balsalazida, adalimumab, alem-tuzumab, basiliximab, daclizumab, ibritumomab, ifliximab, cetuximab, palivizumab, rituximab, trastuzumab, outros peptídeos administrados oralmente (por exemplo, RDP 58), interleucina 6, interleucina 12, ilodecakin (interleucina 10), tartarato de nicotina, conjugados 5-ASA (CPR 2015), anticorpos monoclonais contra interleucina 12, dietil diidróxi homospermina (DEHOHO), dietil homospermina (DEHOP), antagonista de colicistocinina (CCK) (CR1795), fragmento de 15 aminoácidos de um peptídeo de 40 kd de suco gástrico (BPC 15), análogo de glicocorticóide (CBP 1011), natalizumab, infliximab (REMICADE) lisoglicoesfingolípídeo desacetilado (WILD 20), azelastina, tranilast, sudismase, oligonucleotídeo anti-sentido fosforotioato (ISIS 2302), tazofelona ropivacaina, inibidor de 5 lipoxogenase (A 69412), sucralfate.

[000134] Os ingredientes ativos podem, se desejado, ser também usados na forma de seus sais farmacologicamente aceitáveis ou derivados, e no caso de ingredientes ativos quirais é possível empregar ambos, isômeros opticamente ativos e racematos ou misturas de diastereômeros. Os ingredientes ativos da mesma maneira podem estar na forma de conjugados físicos ou químicos (conjugados polímero – fármaco, por exemplo, complexos de ingrediente ativo peptídeo / proteína). Se

desejado, as composições da invenção também podem compreender dois ou mais ingredientes farmacêuticos ativos.

Exemplos

Descrição de Experimentos

Itens de aparelho

Aparelho de leito fluidizado Hüttlin Mycrolab

Bocal: três bocais de fluido, diâmetro de bocal: 0,8 mm

Processo: espargimento de fundo

Bomba peristáltica: Ismatec MCP

Revestimentos

Material

Péletes de teofilina (diâmetro de partícula: 0,8-1,2 mm)

Teor de ingrediente ativo: cerca de 93%

Tamanho de batelada: 200 ou 800 g

Condições de revestimento

Temperatura de entrada: 33-43°C

Temperatura de processo: 25-31°C

Pressão de espargimento: 60 - 75 KPa (0,6-0,75 bar)

Microclima: 40 - 50 KPa (0,4-0,5 bar)

Taxa de espargimento: para tamanho de batelada de 200 g: cerca de 12 g/minuto/kg para tamanho de batelada de 800 g: cerca de 5 g/minuto/kg

Amostras tomadas em 6 e 10% de aplicação de polímero.

Polímeros

Tipo de polímero (I)

Eudragit FS 30D (FS30 D):

Copolímero de acrilato de metila metacrilato de metila ácido metacrílico

Tipos de polímero (II)

Eudragit NE 30 D (NE30 D):

Copolímero de acrilato de etila metacrilato de metila

Kollicoat SR 30 D:

Acetato de polivinila

Aquacoat ECD:polímero de etil celulose

(todas dispersões aquosas de resistência de 30%)

Plastificante: DBS = sebacato de dibutila

Misturas

Polímero	Proporção								Plastificante
Eudragit® FS 30 D	100	5	10	20	50	-	10	10	-
Eudragit® NE 30 D	-	95	90	80	50	100	-	-	-
Kollicoat® SR 30 D	-	-	-	-	-	-	90	-	-
Aquaco- at® ECD	-	-	-	-	-	-	-	90	DBS 24% base- ado em polim.

Formulação

Exemplos

[000135] Suspensão de espargimento para 800g de péletes e 15% de taxa de aplicação de polímero:

	Suspensão [g]	Sólido [g]	Proporções [%]
Mistura de polímeros	400	120	93,4
Monoestearato de glice- rol	6	6	4,7
Polissorbato 80	7,3	2,4	1,9
Água deionizada	<u>228,7</u>	-	-
	642,0	<u>128,4</u>	<u>100</u>

Teor DM de suspensão de espargimento: 20,0%

[000136] Preparação da suspensão de espargimento:

[000137] Água deionizada e polisorbato 80 são aquecidos com agitação suave a 75°C. O monoestearato de glicerol é adicionado e homogeneizado enquanto agitando vigorosamente por cerca de 30 minutos. Resfriamento para temperatura ambiente é seguido por adição das dispersões de polímero e do plastificante. Se necessário, coagulação na mistura de dispersões é evitada através de prévia equalização dos valores de pH.

Liberação de ingrediente ativo (tabelas)

Teste de Liberação USP

[000138] O teste de liberação aquiesce com USP 28-NF23, Capítulo Genérico <711>, Dissolução, Aparelho 2, (espátula), Processo <724> "Artigos de Liberação Retardada (Revestido Entérico) –Padrão de Liberação de Fármaco Genérico", Processo B (100 rpm, 37°C) com a seguinte modificação: as péletes revestidas foram testadas inicialmente em fluido gástrico simulado (USP) em pH 1,2 para resistência a fluido gástrico por 120 minutos, e então o tampão foi trocado para tampão fosfato de pH 7,5, equivalente a um ambiente intestinal simulado. A concentração de ingrediente ativo no meio teste foi determinada por fotometria.

[000139] A liberação de ingrediente ativo após 120 minutos não deve exceder cerca de 5%. Após 180 minutos, correspondendo a 60 minutos em pH 7,5, o desejado grau de liberação de ingrediente ativo é de 5 a 95%, preferivelmente de 10 a 50%.

[000140] Os resultados são compilados nas Tabelas 1 a 3. A declaração de 6, 10 e 15% indica em cada caso o peso seco do revestimento baseado no peso do núcleo.

Tabela 1

Tempo [minutos]	Liberação de ingredientes ativos [%]								
	NE 30 D			FS 30 D/NE 30 D 5:95			FS 30 D/NE 30 D 10:90		
	em desacordo com a invenção			de acordo com a invenção			de acordo com a invenção		
	6%	10%	15%	6%	10%	15%	6%	10%	15%
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
5	0,02	0,00	0,00	0,05	0,01	0,02	0,19	0,01	0,01

Tabela 1 -continuação-

Tempo [minutos]	Liberação de ingredientes ativos [%]								
	NE 30 D			FS 30 D/NE 30 D 5:95			FS 30 D/NE 30 D 10:90		
	em desacordo com a invenção			de acordo com a invenção			de acordo com a invenção		
	6%	10%	15%	6%	10%	15%	6%	10%	15%
30	0,21	0,04	0,03	0,45	0,11	0,08	0,56	0,17	0,04
60	0,62	0,11	0,04	1,25	0,28	0,22	1,25	0,59	0,09
90	1,16	0,18	0,06	2,48	0,51	0,38	1,95	1,13	0,16
120	1,75	0,29	0,09	5,94	0,78	0,56	2,70	1,71	0,25
140	6,51	5,22	0,42	20,23	6,73	1,49	9,47	6,77	1,23
150	6,70	5,26	0,43	23,70	8,24	2,30	14,31	10,87	2,66
165	6,99	5,31	0,45	20,73	10,63	3,80	21,69	16,96	5,66
180	7,28	5,38	0,47	25,60	13,00	5,42	29,11	22,89	9,31
210	7,89	5,51	0,50	34,97	17,60	8,88	43,13	34,32	17,33
240	8,53	5,65	0,54	44,66	21,96	12,49	54,07	45,24	24,44
300	9,89	5,99	0,63	62,16	30,26	19,70	65,34	65,78	36,86
330	10,65	6,17	0,69	70,30	34,25	23,13	68,94	75,16	42,61

Tabela 2

Tempo [minutos]	Liberação de ingredientes ativos [%]								
	FS 30 D/NE 30 D 20:80 de acordo com a invenção			FS 30 D/NE 30 D 50:50 de acordo com a invenção			FS 30 D em desacordo com a invenção		
	6%	10%	15%	6%	10%	15%	6%	10%	15%
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
5	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,08	0,01	0,00
30	0,44	0,11	0,05	0,43	0,08	0,01	0,65	0,05	0,02
60	1,55	0,50	0,13	1,84	0,60	0,10	1,56	0,12	0,03
90	2,75	0,98	0,25	3,42	1,28	0,27	2,68	0,19	0,04
120	3,97	1,50	0,39	5,00	1,99	0,45	3,83	0,28	0,05
140	45,76	34,02	22,62	51,47	44,55	25,86	100,06	100,22	98,55

Tabela 2 -continuação-

Tempo [minutos]	Liberação de ingredientes ativos [%]								
	FS 30 D/NE 30 D 20:80 de acordo com a invenção			FS 30 D/NE 30 D 50:50 de acordo com a invenção			FS 30 D em desacordo com a invenção		
	6%	10%	15%	6%	10%	15%	6%	10%	15%
150	64,35	48,38	36,39	70,45	63,14	44,27	99,73	99,75	99,81
165	84,84	66,84	53,92	87,02	82,91	66,37	99,75	99,90	99,85
180	94,87	81,98	69,14	94,01	92,57	81,57	99,75	99,95	99,76
210	97,49	97,10	91,23	96,70	99,40	97,02	99,78	99,90	99,85
240	97,76	98,85	97,48	96,79	99,86	99,25	99,88	99,97	99,89
300	97,90	99,48	99,72	96,99	99,72	99,33	100,08	100,15	99,99
330	98,03	99,50	99,81	97,11	99,77	99,49	100,15	100,11	100,08

Tabela 3

Tempo [minutos]	FS 30 D/ Kollicoat SR 30 D 10:90 de acordo com a invenção			FS 30 D / Aquacoat ECD 10:90 de acordo com a invenção		
	6%	10%	15%	6%	10%	15%
	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
5	0,18	0,05	0,02	0,14	0,07	0,09
30	1,52	0,31	0,09	1,11	0,63	0,78
60	3,15	0,66	0,19	2,38	1,22	1,39
90	4,85	1,15	0,28	3,64	1,81	2,00
120	6,60	1,73	0,39	5,10	2,41	2,59
140	13,97	2,92	0,80	5,72	2,59	2,73
150	22,03	6,07	0,87	6,21	2,79	2,90
165	35,45	13,90	1,04	7,01	3,10	3,19
180	49,02	23,37	1,50	7,87	3,44	3,50
210	73,65	43,52	6,99	9,76	4,26	4,19
240	91,51	63,15	18,88	11,93	5,26	5,00
300	99,94	93,76	49,70	16,95	7,91	7,24
330	100,06	98,40	65,07	19,63	9,51	8,66

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma mistura de 2 a 60% em peso de um ou mais polímeros (I) com 40 a 98% em peso de um ou mais polímeros (II), sendo que:

polímero (I) é um copolímero de (met)acrilato compreendendo 90 a 100% em peso de unidades polimerizadas com radical livre de 66 a 95% em peso de C₁₋₄ alquil ésteres de ácido acrílico ou metacrílico e 5 a 34% em peso de unidades de monômeros (met)acrilato tendo um grupo aniônico, e 0 a 10% em peso de ainda monômeros vinilicamente polimerizáveis, e

polímero (II) é um polímero vinila diferente de polímero (I) ou um polissacarídeo ou um derivado de um polissacarídeo compreendendo 88 a 100% de unidades monômero neutro e até 12% em peso de unidades monômero polimerizado tendo radicais iônicos,

sendo que o polímero (II) é um copolímero de metacrilato de metila e acrilato de etila, um copolímero de metacrilato de metila, acrilato de etila e metacrilato de trimetilamôniometila, acetato de polivinila (PVAc), hidroxietilcelulose (HEC), etilcelulose (EC), ou uma mistura dos referidos polímeros,

o referido uso sendo caracterizado pelo fato de que é para produção de uma forma farmacêutica revestida consistindo em um núcleo contendo ingrediente ativo e um revestimento polimérico da mistura de polímeros (I) e (II),

sendo que excipientes farmacêuticamente usuais podem ser misturados com a mistura de polímeros, e

sendo que a temperatura de transição vítrea de polímero (I) não é superior a 70°C, e um perfil de liberação de ingrediente ativo no qual o ingrediente ativo é liberado por comparação com uma forma farmacêutica revestida com polímero (I) sozinho partindo no mesmo pH, porém mais lentamente é obtida.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o polímero (I) é um copolímero de 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o polímero (I) é um copolímero que é composto por:

20 a 34% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico,

20 a 69% em peso de acrilato de metila e

0 a 40% em peso de acrilato de etila e/ou opcionalmente

0 a 10% em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis, com a condição de que a temperatura de transição vítrea do copolímero não excede 60°C.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o polímero (I) é um copolímero que é composto por: 20

a 33% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico

5 a 30% em peso de acrilato de metila e

20 a 40% em peso de acrilato de etila e

mais que 10 a 30% em peso de metacrilato de butila e opcionalmente

0 a 10% em peso de ainda monômeros vinilicamente copolimerizáveis, onde as proporções dos monômeros adicionam até 100% em peso,

com a condição de que a temperatura de transição vítrea do copolímero é de 55 a 70°C.

5. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o polímero (II) é um copolímero de 20 a 40% em peso de acrilato de etila e 60 a 80% em peso de metacrilato de metila.

6. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o polímero (II) é um copolímero de 50 a 70% em peso de metacrilato de metila, 20 a 40% em peso de acrilato de etila e 12 a 2%

em peso de cloreto de etil metacrilato de trimetil amônio.

7. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o revestimento de polímero totaliza 2 a 20% em peso em relação ao peso do núcleo contendo ingrediente ativo.

8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a liberação de ingrediente ativo no pH no qual o polímero (I) começa a dissolver, no teste de liberação USP, é inferior a 50% em 60 minutos.

9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a forma farmacêutica revestida está na forma de péletes, que estão presentes em uma forma farmacêutica multipartículas, em particular, em comprimidos contendo pélete, mini-comprimidos, cápsulas, sachê ou pulverizados reconstituíveis.

10. Forma farmacêutica, caracterizada pelo fato de que consiste em um núcleo contendo ingrediente ativo, o qual está revestido com um revestimento polimérico misto, sendo que o revestimento misto é uma mistura de 2 a 60% em peso de um ou mais polímeros (I) com 40 a 98% em peso de um ou mais polímeros (II), sendo que que excipientes farmacêuticamente usuais podem ser misturados com a mistura de polímeros,

sendo que o polímero (I) é um copolímero de 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico,

sendo que polímero (II) é um polímero vinila diferente de polímero (I) ou um polissacarídeo ou um derivado de um polissacarídeo que é composto na extensão de 88 a 100% de unidades monômero neutro e pode compreender até 12% em peso de unidades monômero tendo radicais iônicos,

sendo que o polímero (II) é um copolímero de metacrilato

de metila e acrilato de etila, um copolímero de metacrilato de metila, acrilato de etila e metacrilato de trimetilamônio etila, acetato de polivinila (PVAc), hidroxietilcelulose (HEC), etilcelulose (EC), ou uma mistura dos referidos polímeros, e

sendo que um perfil de liberação do ingrediente ativo, no qual o ingrediente ativo é liberado por comparação com uma forma farmacêutica revestida apenas com o polímero (I), iniciando no mesmo pH, porém mais lentamente é obtida.

11. Forma farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que polímero (II) é um copolímero de 20 a 40% em peso de acrilato de etila e 60 a 80% em peso de metacrilato de metila.

12. Forma farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que polímero (II) é um copolímero de 50-70% em peso de metacrilato de metila, 20-40% em peso de acrilato de etila e 12-2 em peso de cloreto de metacrilato de trimetil amônio etila.

13. Forma farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizada pelo fato de que o revestimento de polímero totaliza 2 a 20% em peso em relação ao peso do núcleo contendo ingrediente ativo.

14. Forma farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, caracterizada pelo fato de que a liberação de ingrediente ativo no pH no qual polímero (I) começa a dissolver, no teste de liberação USP, é inferior a 50% em 60 minutos.

15. Forma farmacêutica, de acordo com uma ou mais das reivindicações 10 a 14, caracterizada pelo fato de que está na forma de uma forma farmacêutica multipartículas, em particular, comprimido contendo pélete, mini-comprimido, cápsula, sachê ou pulverizado reconstituível.