

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96 533

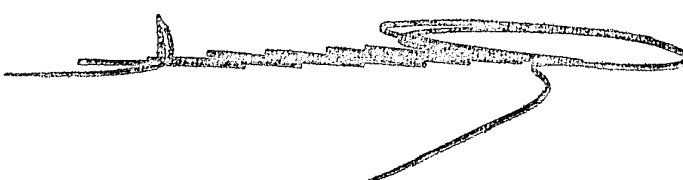
REQUERENTE: McNeil-PPC, Inc., norte-americana, estabelecida em Van Liew Ave., Milltown, NJ 08850, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO SEMELHANTE A UMA CAPSULA SIMULADA SUBREVESTIDA"

INVENTORES: Marli F. Batista e Thomas J. Markley

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América, em 22 de Janeiro de 1990, sob o N.º. 468,434.



Descrição referente à patente de invenção de McNeil-PPC, Inc., norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em Van Liew Ave., Milltown, NJ 08850, Estados Unidos da América, (inventores: Marli F. Batista e Thomas J. Markley, residentes nos E.U.A.) para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO SEMELHANTE A UMA CAPSULA SIMULADA SUBREVESTIDA"

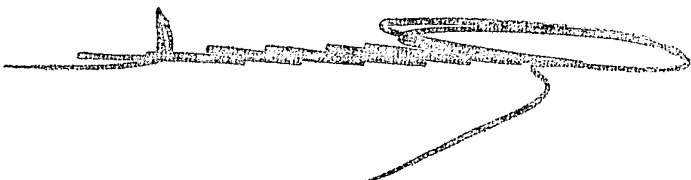
D E S C R I Ç Ã O

Âmbito da invenção

A presente invenção refere-se a medicamentos semelhantes a cápsulas simuladas sub-revestidos. Mais particularmente esta invenção refere-se ao núcleo do medicamento sólido que foi sub-revestido com uma mistura de, pelo menos, um polímero solúvel em água, formador de película e de um plastificante hidrofóbico e revestido com um revestimento exterior liso para proporcionar um aspecto de um medicamento semelhante a cápsula e a um processo de produzir tais medicamentos revestidos.

Antecedentes da invenção

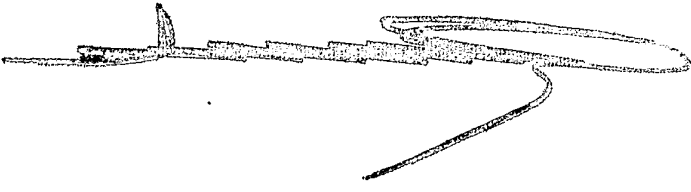
Desde o século XIX que se têm utilizado cápsulas de gelatina de duas unidades para a encapsulação de vários agentes medicinais para a administração de fármacos. Esta forma em cápsulas dos medicamentos mostrou ser muito popular, uma vez que as cápsulas de gelatina duras não têm



sabor, administram-se facilmente e enchem-se facilmente numa farmácia ou podem ser pré-enchidas em grandes quantidades em indústrias comerciais. Embora as cápsulas de gelatina de camada dura sejam ainda formas de dosagem populares para medicamentos vendidos nas farmácias, são geralmente evitados em muitos dos produtos de venda sem receita médica devido ao risco de adulteração dos seus conteúdos.

Apesar da susceptibilidade dos medicamentos em forma de cápsulas para serem alterados, a forma de cápsula foi extremamente popular nos consumidores devido a várias vantagens. Muitos consumidores preferem a forma de cápsula em gelatina devido à eficácia, sabor, sensação e capacidade de engolir da fórmula de cápsula de gelatina do medicamento.

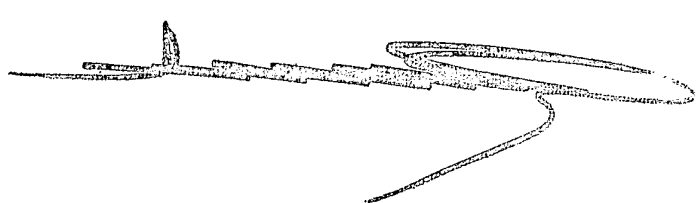
Esta preferência do consumidor por medicamentos semelhantes a cápsulas de gelatina proporcionou um estímulo à indústria para produzir medicamentos semelhantes a cápsulas que à prova de adulteração, proporcionando ainda ao consumidor as vantagens de uma forma de dosagem semelhante a uma cápsula de gelatina de camada dura. Norbert I. Berta desenvolveu medicamentos, semelhantes a cápsulas, simulados e um processo para o fabrico de tais medicamentos semelhantes a cápsulas como descrito na sua Patente Norte Americana Nº. 4820524. A descrição completa desta patente Norte Americana é aqui incorporada como referência. Norbert I. Berta desenvolveu também variações dos processos para o fabrico de medicamentos semelhantes a cápsulas simulados e dispositivos para a produção de tais medicamentos, como descrito no pedido de patente Norte-Americano co-pendente série Nº. 129108 publicado em 4 de Dezembro de 1987; 129109 publicado em 4 de Dezembro de 1987; 190551 publicado em 5 de Maio de 1988; e 190616 publicado em 5 de Maio de 1988. Os medicamentos semelhantes a cápsulas simuladas desenvolvidos por Berta eram a resposta a uma necessidade, sentida na indústria, de proporcionar um substituto simulado para a forma de dosagem de cápsulas de gelatina, tão populares. Embora o revestimento de gelatina dos medicamentos não revestidos, tais como, o acetaminofeno seja possível,



de acordo com a invenção de Berta, é difícil controlar a qualidade do aspecto da superfície de tais comprimidos revestidos de gelatina.

Além do desenvolvimento de um medicamento semelhante a cápsula simulada vários factores e considerações têm que ser tidos em conta para produzir comercialmente uma forma de dosagem semelhante a cápsula que possua um aspecto de revestimento exterior liso, uniforme e essencialmente livre de bolhas. Um comprimido oblongo revestido de gelatina preferido é um em que se utilizam duas soluções de revestimento de gelatina de cores distintas para produzir um comprimido oblongo revestido gelatina bicolor. A sobreposição de dois revestimentos de gelatina de cores distintas forma um sulco à volta do eixo transversal do medicamento. A presença deste sulco e as duas cores distintas contribuem para a percepção, pelo consumidor, destes medicamentos semelhantes a cápsulas simuladas como sendo equivalentes a formas de dosagem de cápsulas de gelatina.

O produto comprimido oblongo revestido de gelatina tem que simular, adequadamente, um medicamento semelhante a cápsula à vista ou ao tacto do consumidor e, não pode, por isso, apresentar descoloração, marcas e defeitos. A presença de tais imperfeições físicas pode afectar a percepção do consumidor quanto à natureza semelhante a cápsula dos comprimidos oblongo revestidos de gelatina e à natureza livre de adulteração desta forma de dosagem. A forte confiança do consumidor na natureza semelhante a cápsula de gelatina e na resistência à adulteração do medicamento em cápsula simulada desta invenção e da maior importância na venda desta forma de dosagem e constitui um objectivo da presente invenção. E, por isso, um objectivo desta invenção proporcionar um sub-revestimento para um medicamento oblongo sólido que minimize a formação de bolhas, a descoloração e outras imperfeições estéticas, para proporcionar um aspecto de revestimento exterior liso, uniforme e essencialmente livre de bolhas a medicamentos semelhantes a cápsulas simulados.

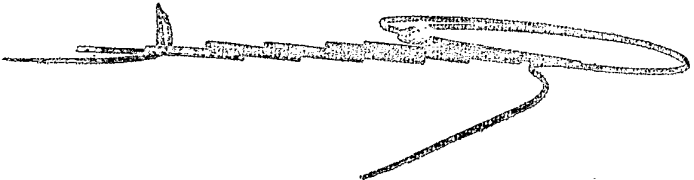


Resumo da invenção

O objectivo anterior de proporcionar um medicamento semelhante a cápsula simulada que possua um aspecto de revestimento exterior liso, uniforme e essencialmente livre de bolhas é agora realizado de acordo com as composições e processos da presente invenção.

De acordo com os objectivos desta invenção, como uma forma de realização completamente aqui descrita, esta invenção inclui um medicamento semelhante a cápsula simulada constituído por: um núcleo oblongo sólido que inclui o medicamento; uma composição de sub-revestimento dupla num núcleo oblongo constituída por um sub-revestimento inicial de um polímero formador de película solúvel em água seguido de um segundo sub-revestimento constituído por uma mistura de, pelo menos, um polímero solúvel em água, formador de película e um plastificante hidrofóbico; e um revestimento exterior liso. Assim, a composição de sub-revestimento proporciona um aspecto de revestimento exterior liso, uniforme e essencialmente livre de bolhas ao medicamento semelhante a cápsula.

Nas formas de realização preferida desta invenção o polímero formador de película solúvel em água, no sub-revestimento inicial é povidona e o polímero formador de película solúvel em água do segundo sub-revestimento (exterior) é hidroxipropil-metil-celulose ou povidona mas, de preferência, é uma mistura dos dois. O plastificante hidrofóbico inclui óleo de rícino, e a composição de revestimento exterior lisa é gelatina. Nas formas de realização mais preferidas, a povidona do sub-revestimento inicial esta compreendida entre aproximadamente 0,025 e aproximadamente 0,25%, mais preferivelmente, entre aproximadamente 0,075 e aproximadamente 0,15% e, mais preferivelmente, aproximadamente 0,1% em peso do peso total do núcleo oblongo sub-revestido. A povidona, a hidroxipropil-metil-celulose e o óleo de rícino do segundo sub-revestimento constituem entre aproximadamente 2 e aproximadamente 8%, mais, preferivelmente, entre 4 e aproximadamente 6%, e mais Preferivelmente aproximadamente 4%, em peso,



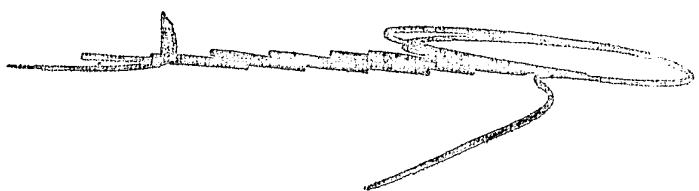
do peso total do núcleo oblongo sub-revestido.

Noutras formas de realização preferidas desta invenção, o medicamento inclui uma composição selecionada do grupo constituído por acetaminofeno, ibuprofeno, loperamida, naproxeno, pseudofedrina, dextrometorfano, clorfeniramina, e suas misturas. Mais preferivelmente o medicamento é ibuprofeno. Numa forma de realização mais preferida o núcleo oblongo sólido do medicamento semelhante a cápsula possui uma forma curva ligeiramente convexa. De preferência a curva representa uma variância de arco de aproximadamente 1 a 5 graus aproximadamente num eixo longitudinal do núcleo oblongo.

Como forma de realização e também descrito aqui, esta invenção inclui um processo para a preparação de um medicamento semelhante a cápsula simulada constituído pelos passos de: granulação e compressão de uma mistura de um medicamento e excipientes farmacologicamente aceitáveis para formar um núcleo oblongo sólido; aplicação de uma composição de sub-revestimento que inclui um sub-revestimento inicial (interior) de um polímero formador de película solúvel em água seguido de um segundo revestimento (exterior) de um ou vários polímeros formadores de película solúveis em água e um plastificante hidrofóbico, a um núcleo oblongo sólido; e aplicação de um revestimento exterior liso ao núcleo oblongo sub-revestido para proporcionar um aspecto de revestimento exterior liso, uniforme e essencialmente livre de bolhas, ao medicamento semelhante a cápsula. Os componentes de medicamento preferidos para o núcleo oblongo e as misturas de sub-revestimento são como atrás descritas. Nas formas de realização preferidas do processo desta invenção. O revestimento exterior é gelatina e aplica-se a uma temperatura compreendida entre aproximadamente 45 e 65°C, de preferência entre, aproximadamente 50 e 60°C.

Descrição pormenorizada de formas de realização preferidas da invenção

Fazem-se em seguida referência, em pormenor, as formas de realização preferidas desta invenção,

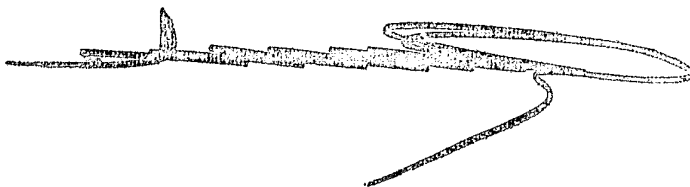


cujos exemplos são apresentados na secção de exemplos seguintes.

Para se conseguir o objectivo desta invenção de proporcionar um medicamento semelhante a cápsula simulada que possua um revestimento exterior liso, uniforme e essencialmente livre de bolhas, aplica-se um sub-revestimento duplo ao núcleo de medicamento oblongo sólido para proporcionar uma superfície de revestimento compatível para o revestimento gelatinoso. A composição de sub-revestimento dupla de acordo com esta invenção proporciona uma superfície para o revestimento gelatinoso que minimiza a formação de bolhas, a descoloração e outras imperfeições estéticas.

O medicamento semelhante a cápsula desta invenção inclui um núcleo oblongo sólido de um medicamento que pode ser granulado e comprimido num núcleo oblongo utilizando excipiente e auxiliares de formulação de pastilhas convencionais. De acordo com esta invenção pode utilizar-se qualquer ingrediente farmacêutico activo ou medicamento que seja susceptível de ser formado num núcleo oblongo. Os exemplos de medicamentos adequados que se podem utilizar, de acordo com esta invenção, incluem, mas não se limitam a, acetaminofeno, ibuprofeno, loperamida, naproxeno, pseudo-efedrina, dextrometorfano, clorfeniramina, e suas misturas. De preferência, o medicamento é ibuprofeno que pode estar na forma de uma mistura racémica ou na forma ibuprofeno-S essencialmente puro (o ibuprofeno-S é o componente activo analgésico da mistura racémica R e S de ibuprofeno). Estes medicamentos podem utilizar-se sózinhos ou em combinações, tais como, numa combinação para dores de cabeça de sinusite, incluindo por exemplo, ibuprofeno e pseudoefedrina.

O pedido de patente Norte Americana 395599 publicado em 28 de Abril de 1989 descreve um sub-revestimento para medicamentos semelhantes a cápsulas simuladas. Nas formas de realização preferidas do processo desta invenção o revestimento exterior é gelatina e aplica-se a uma temperatura compreendida entre aproximadamente 45 e 65°C, de preferência entre, aproximadamente 50 e 60°C.



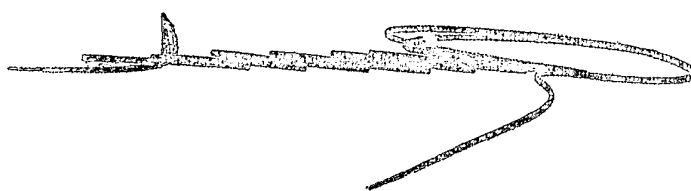
Descrição pormenorizada de formas de realização preferidas da invenção

Fazem-se em seguida referência, em permonor, as formas de realização preferidas desta inveção, cujos exemplos são apresentados na secção de exemplos seguinte.

Para se conseguir o objectivo desta invenção de proporcionar um medicamento semelhante a cápsula simulada que possua um revestimento exterior liso, uniforme e essencialmente livre de bolhas, aplica-se um sub-revetimento duplo ao núcleo de medicamento oblongo sólido para proporcionar uma superfície de revestimento compatível para o revestimento gelatinoso. A composição de sub-revestimento dupla de acordo com esta invenção proporciona uma superfície para o revestimento gelatinoso que minimiza a formação de bolhas, a descoloração e outras imperfeições estéticas.

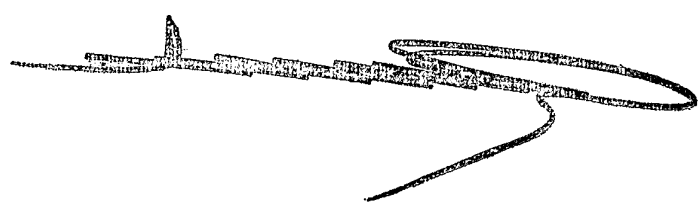
O medicamento semelhante a cápsulas desta invenção inclui um núcleo oblongo sólido de um medicamento que pode ser granulado e comprimido num núcleo oblongo utilizando excipientes e auxiliares de formulação de pastilhas convencionais. De acordo com esta invenção pode utilizar-se qualquer ingrediente farmacêutico activo ou medicamento que seja susceptível de ser formado num núcleo oblongo. Os exemplos de medicamentos adequados que se podem utilizar, de acordo com esta invenção, incluem, mas não se limitam a, acetaminofeno, ibuprofeno, loperamida, naproxeno, pseudo-efedrina, dextrometorfano, clorfeniramina, e suas misturas. De preferência, o medicamento é ibuprofeno que pode estar na forma de uma mistura racémica ou na forma ibuporfeno-S essencialmente puro (o ibuprofeno-S é o componente activo analgésico da mistura racémica R e S de ibuprofeno). Estes medicamentos podem utilizar-se sôzinhos ou em combinações, tais como, numa combinação para dores de cabeça de sinusite, incluindo por exemplo, ibuprofeno e pseudoefedrina.

O pedido de patente Norte Americano 395599 publicado em 28 de Abril de 1989 descreve um sub-revestimento para medicamentos semelhantes a cápsulas simuladas.



O sub revestimento exemplificado neste pedido é um revestimento de camada única que inclui uma mistura de hidroxipropilmetilcelulose e óleo de rícino e é, particularmente, adequado para núcleos oblongos de acetaminofeno. Verificou-se, contudo, que este sub-revestimento não proporciona condições de superfície ótimas para sub-revestimentos de núcleos oblongos de ibuprofeno que são proporcionados com um sub-revestimento exterior liso, por exemplo, revestimento de gelatina. O sub-revestimento duplo da presente invenção proporciona, assim uma alternativa vantajosa para este sub-revestimento de camada única.

A composição de sub-revestimento duplo foi desenvolvida para proporcionar funções múltiplas necessárias para um sub-revestimento adequado, particularmente, para aplicação aos núcleos oblongo de ibuprofeno. Estas funções e características do sub-revestimento ou pré-revestimento são as seguintes: resistência de película adequada do sub-revestimento para permitir à pastilha sub-revestida resistir à transferência mecânica e manter a integridade do sub-revestimento; compatibilidade do material de sub-revestimento com o medicamento a ser revestido; compatibilidade do material de sub-revestimento com o revestimento exterior liso, de tal forma, que se obtenha uma assimilação adequada do revestimento exterior liso com um mínimo de formação de bolhas no produto final; e compatibilidade do material de sub-revestimento com o revestimento exterior, de tal forma, que o sub-revestimento não afecta de forma adversa a cor da composição de revestimento exterior, particularmente, quando se utilizam duas cores distintas. Além disso, o sub-revestimento inicial (interior) melhora a adesão do segundo sub-revestimento (exterior do núcleo oblongo). O sub-revestimento inicial proporciona uma superfície compatível para contacto íntimo e melhora a adesão do núcleo oblongo à superfície interior do sub-revestimento inicial e ao segundo sub-revestimento na sua superfície oposta. O sub-revestimento inicial proporciona assim melhor adesão entre os materiais que constituem o núcleo oblongo e o segundo revestimento do que era possível se o núcleo e o segundo sub-

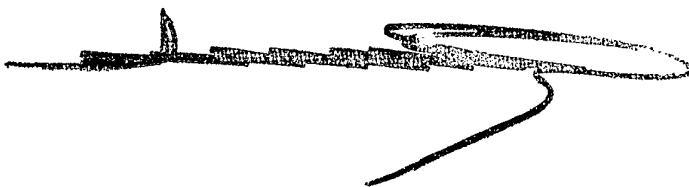


-revestimento estivessem em contacto directo um com o outro. A composição de sub-revestimento desta invenção proporciona também funções de processamento vantajosas. O sub-revestimento ajuda a eliminar poeiras e outra degradação do núcleo oblongo do medicamento. O sub-revestimento evita também a contaminação da solução de revestimento de gelatina pelo medicamento presente, proporcionando uma barreira de separação total entre a solução de revestimento de gelatina e o medicamento no núcleo oblongo sólido sub-revestido.

Verificou-se, de acordo com a presente invenção, que uma composição de sub-revestimento que cumpre as funções necessárias, inclui um sub-revestimento inicial de um polímero formador de película solúvel em água seguido de um segundo revestimento de, pelo menos, um polímero formador de película solúvel em água e um plastificante hidrofóbico. Os polímeros formadores de película soluveis em água preferidos para o segundo sub-revestimento são povidona e hidroxipropil-metil-celulose, mais preferivelmente, uma sua mistura e um plastificante hidrofóbico preferido é óleo de rícino. A quantidade de composição de sub-revestimento utilizada deve ser uma quantidade eficaz para proporcionar as funções e características desejadas atrás referidas do núcleo oblongo sub-revestido.

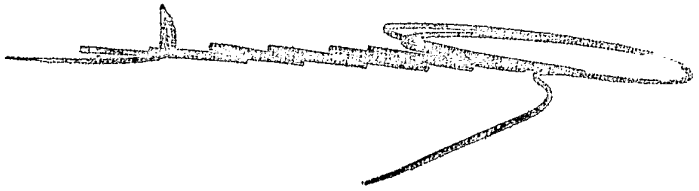
A povidona utilizada é, de preferência, uma mistura de uma ou mais povidonas de comprimento de cadeia inferior, flexível, por exemplo, grau K-25, com uma povidona de comprimento de cadeia mais longa e mais forte, por exemplo, grau K-90, para proporcionar uma película de flexibilidade e resistência óptima. Por exemplo, a proporção entre povidona de grau K-25 e K-90 pode estar compreendida entre 1:1 e 1:2,5, de preferência 1:2.

A optimização da quantidade de revestimento varia de acordo com o tamanho do núcleo oblongo e do medicamento particular utilizado. De preferência, a povidona do sub-revestimento inicial constitui aproximadamente 0,025 a aproximadamente 0,25%, mais preferivelmente, de aproximada-



mente 0,75 a aproximadamente 0,15% e, mais preferivelmente, aproximadamente 0,1% do peso total do núcleo oblongo. A composição do segundo sub-revestimento preferida é uma mistura de povidona, hidroxipropil-metil-celulose e óleo de rícino e constitui entre aproximadamente 2 e aproximadamente 8%, mais preferivelmente, entre aproximadamente 4 e aproximadamente 6% e, mais preferivelmente, aproximadamente 4%, em peso, do peso total do núcleo oblongo sub-revestido. A quantidade de óleo de rícino presente, como um plastificante hidrofóbico, constitui entre aproximadamente 0,1 e aproximadamente 1% em peso do peso total do núcleo oblongo sub-revestido. De preferência a quantidade de povidona relativamente à hidroxipropil-metil-celulose está compreendida entre aproximadamente 1:10 e aproximadamente 1:15. De preferência a quantidade de polímeros formadores de película solúveis em água, por exemplo povidona e hidroxipropil-metil-celulose, e plastificante hidrofóbico, por exemplo, óleo de rícino, é de aproximadamente 20:1.

É importante que o revestimento exterior do medicamento semelhante a cápsula simulada seja liso, uniforme e essencialmente livre de bolhas para proporcionar a percepção de um medicamento semelhante a cápsula. Para obter uma simulação superior de formas de dosagem de cápsulas de gelatina é preferível utilizar o revestimento exterior de duas cores que proporciona um sulco distinto aproximadamente ao meio do medicamento oblongo revestido. A composição de revestimento exterior preferida é a gelatina e, assim, o núcleo oblongo sub-revestido é mergulhado numa solução gelatinosa. Mais preferivelmente, as extremidades opostas de um núcleo oblongo de um medicamento sub-revestido são mergulhadas em duas soluções gelatinosas de cores distintas para produzirem um medicamento semelhante a cápsula de duas cores. A quantidade de revestimento gelatinoso adicionada ao produto depende do aspecto exterior desejado para o produto. Em geral, deve adicionar-se revestimento gelatinoso suficiente para proporcionar um aspecto de revestimento exterior liso, uniforme e livre de bolhas e proporcionar uma sensação gelatinosa ao tacto e na boca do consumidor que vai engolir o medicamento semelhan-



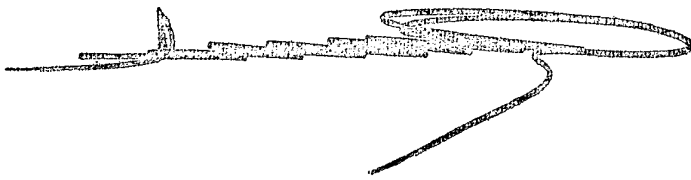
te a cápsula simulada. O revestimento gelatinoso preferido adiciona-se em quantidades compreendidas entre aproximadamente 6,0 e aproximadamente 8,3%, em peso, do peso total do medicamento semelhante a cápsula simulada.

Nas formas de realização preferidas o medicamento semelhante a cápsula desta invenção possui um núcleo oblongo que possui uma forma curva ligeiramente convexa.

Esta forma curva serve para suas importantes funções. Verificou-se que os comprimidos oblongos da técnica anterior que não eram curvos ou possuíam arestas rectas tinham maior tendência a pegar-se uns aos outros e formar gêmeos. A formação de gêmeos é a junção de um ou mais comprimidos oblongos em conjunto, durante o processamento, ao longo das arestas em contacto entre si. Além disso, os comprimidos oblongos com arestas rectas tendem também a pegar-se a formar gêmeos temporariamente e provocar imperfeições da superfície, por exemplo, marcas.

É, assim, vantajoso, na preparação de medicamentos semelhantes a cápsulas simuladas de acordo com a presente invenção, assim como no processamento de todos os núcleos oblongos pegajosos utilizar comprimidos oblongos que possuam uma forma ligeiramente curva o que reduz a ligação dos comprimidos oblongos devido ao contacto durante o processamento. A forma curva minimiza o contacto entre os comprimidos oblongos e reduz assim a adesão ou junção dos comprimidos oblongos entre si.

Nas formas de realização preferidas da presente invenção, a curvatura é uma curva convexa que começa a partir do meio de um eixo longitudinal do núcleo oblongo em direcção às duas extremidades. A variância da curvatura ao longo do eixo longitudinal do núcleo oblongo é da ordem de aproximadamente 1 a 5 graus. A variância desta curvatura é suficientemente grande para reduzir a junção dos comprimidos oblongos, durante o processamento, sem prejuízo da forma semelhante a cápsula e aspecto do produto medicamento final que é importante para a sua simulação como uma cápsula de gelatina.

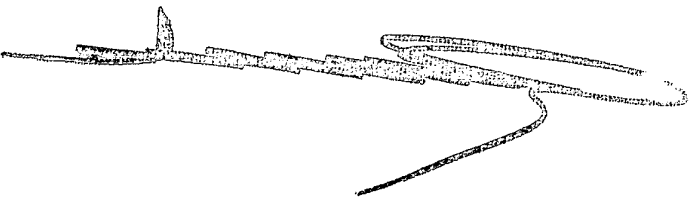


Outra vantagem supreendente de proporcionar comprimidos oblongos com uma forma curva ligeiramente convexa é que essa forma proporciona um aumento na dureza do comprimido até um máximo de aproximadamente 10% relativamente aos núcleos moldados em forma de comprimidos oblongos não curvos regulares.

O aumento na dureza pode ser devida, em alguma extensão, à espessura maior do comprimido oblongo na área central, mas a magnitude do aumento conseguido não pode ser antecipado por esta variação ligeira na espessura nesta área. Verificou-se ser também vantajoso proporcionar um comprimido oblongo moldado de forma curva, uma vez que o aumento da dureza contribui para evitar as deficiências de superfície e a rotura dos núcleos durante o processo de revestimento.

De acordo com a presente invenção, proporciona-se, também, um processo para a preparação de medicamentos semelhantes a cápsulas simuladas. O processo é constituído pelos passos de granulação e compressão de uma mistura de medicamento e excipientes escolhidos e a compressão aplicada deve ser adequada para proporcionar um comprimido oblongo com dureza suficiente para evitar as deficiências de superfície e a rotura do comprimido oblongo durante o revestimento do núcleo oblongo. Para os medicamentos de ibuprofeno semelhantes a cápsulas, a dureza preferida é de aproximadamente 7 a 10 Kp e, mais preferivelmente, aproximadamente 7 a 9 Kp.

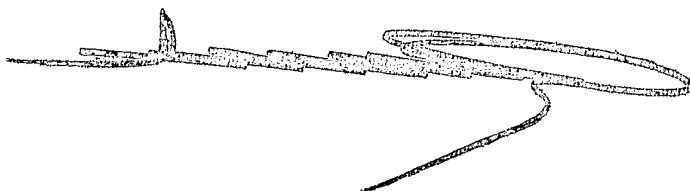
Para proporcionar um aspecto exterior de cápsula a razão da espessura para o medicamento semelhante a cápsula simulada deve ser tão próxima quanto possível de um (1). As dimensões preferidas para comprimidos oblongos de ibuprofeno que proporcionam esta forma são 1,524 centímetros por 5,08 centímetros por 0,152 centímetros. A espessura resultante para estas dimensões é de 0,500 centímetros. Estas dimensões podem variar quando o tamanho do comprimido oblongo varia, mas devem fazer-se esforços para manter a proporção entre a largura e a espessura tão próxima quanto possível de um



(1), para proporcionar simulação adequada de uma forma de dosagem cápsula de gelatina. As formas de dosagem de cápsula de gelatina são em geral redondas na forma, e assim, possuem uma proporção entre a largura e a espessura, por definição, de 1.

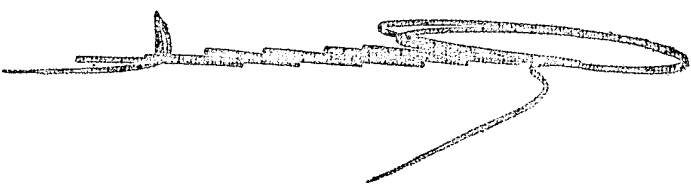
A composição de sub-revestimento inicial, de preferência, povidona é aplicada a partir de uma solução aquosa a 5% em peso. As aplicações de sub-revestimento iniciais aceitáveis podem aplicar-se com soluções compreendidas entre 1 e 10% em peso, mas é preferível 5% para assegurar a consistência do revestimento. A composição de sub-revestimento secundária, de preferência, uma mistura de povidona, hidróxi-propil-metil-celulose e óleos de rícino, é aplicada a partir de uma solução aquosa a 8% em peso. Os sub-revestimentos aceitáveis podem aplicar-se com soluções de sub-revestimento com concentrações compreendidas entre 6 e 8%, mas é preferível 8%, uma vez que, é necessário um tempo de aspersão menor para proporcionar a quantidade desejada de sub-revestimento no núcleo oblongo. Verificou-se que de revestimento superiores a 8% proporcionam sub-revestimentos menos desejáveis devido à irregularidade de aplicação da composição de sub-revestimento. A concentração das soluções de sub-revestimento inicial e secundária não é considerada crítica para o processo de revestimento. Os núcleos oblongos são sub-revestidos para proporcionar, de preferência, um sub-revestimento inicial compreendido entre aproximadamente 0,025 e aproximadamente 0,25%, mais preferivelmente, entre aproximadamente 0,075 e aproximadamente 0,15% e, mais preferivelmente, aproximadamente 0,1% em peso do núcleo oblongo e um sub-revestimento secundário para proporcionar, de preferência, uma quantidade compreendida entre aproximadamente 2 e 8%, mais preferivelmente, entre aproximadamente 4 e 6% e, mais preferivelmente, aproximadamente 4% de sub-revestimento, em peso, do peso total do núcleo oblongo sub-revestido.

Aplica-se um revestimento exterior liso ao núcleo oblongo sub-revestido para proporcionar um aspecto de revestimento exterior liso, uniforme e essencialmente



livre de bolhas ao medicamento semelhante a cápsula. O revestimento exterior preferido é um revestimento exterior de gelatina e, mais preferivelmente, um revestimento de gelatina bi-color. A aplicação do revestimento gelatinoso é por imersão do núcleo oblongo sub-revestido numa solução de gelatina que possui uma temperatura compreendida entre aproximadamente 45 e 65°C. A "solução de gelatina", como aqui utilizada, significa que inclui as suspensões de materiais de revestimento de gelatina que podem incluir agentes de coloração e opacificantes, por exemplo, dióxido de titânio e óxido de ferro. Temperaturas de solução de gelatina superiores originam em geral uma viscosidade menor da solução de gelatina. Quando a temperatura da solução de gelatina aumenta e a viscosidade diminui, é menor a quantidade de gelatina que é absorvida pelo comprimido oblongo sub-revestido, uma vez que, a solução de gelatina é mais fina e menos aderente ao comprimido oblongo sub-revestido. A temperatura relativamente elevada para a solução de gelatina, de 45 a 65°C e, de preferência, aproximadamente 60°C é vantajosa devido à redução do crescimento microbiano e da contaminação a estas temperaturas elevadas. E sub-revestimento duplo desta invenção que proporciona uma superfície de adesão aperfeiçoada para a gelatina o que permite que a solução seja aplicada a temperaturas mais elevadas e a uma viscosidade inferior.

A imersão na gelatina pode efectuar-se por qualquer meio adequado incluindo a imersão manual dos comprimidos oblongos numa solução de gelatina. Um método particularmente preferido é efectuado de acordo com o percebido por Berta na patente Norte Americana Nº. 4820524 atrás referida, que foi aqui incorporada como referência. Esta patente proporciona um processo adequado para a preparação de medicamentos semelhantes a cápsulas revestidos com gelatina bi-color que possuem um sulco ligeiramente em relevo à volta da porção de sobreposição da cor do comprimido oblongo que contribui para a sensação e aspecto semelhante a cápsula simulada. Pode utilizar-se qualquer solução de gelatina com cor mas é preferível que as cores sejam distintas.



Exemplo

Esta invenção é ilustrada em seguida por exemplos. Não se pretende que o exemplo seja limitante do âmbito da presente invenção mas que em associação com a descrição pormenorizada geral anterior proporcione uma melhor compreensão da presente invenção e um esquema de um processo para a preparação de composições desta invenção.

Exemplo 1

Forma de dosagem ibuprofeno semelhante a cápsula simulada

Preparou-se uma forma de dosagem revestida de gelatina semelhante a cápsula de ibuprofeno ("gel-cap") a partir dos ingredientes seguintes:

<u>Ingredientes:</u>	<u>Comprimido oblongo</u> [*]
A. <u>Granulação de Ibuprofeno</u>	
Ibuprofeno USP.....	200.00
Celulose Microcristalina NF.....	40.00
Amido NF (Milho).....	40.00
Amido pré-gelatinizado NF.....	20.00
Amido-glicolato de sódio NF.....	8.00
Hidroxipropil-Metilcelulose USP.....	2.00
Água Purificada **	9.50
B. <u>Aditivos Secos:</u>	
Amido Glicolato de sódio NF.....	2.00
Dióxido de silício coloidal NF.....	1.00
C. <u>Revestimento de Película:</u>	
Povidona USP (K-25).....	0.437
Povidona USP (K-90).....	0.875
Uma mistura 20:1 de Hidroxipropil- -metilcelulose e óleo de rícino.....	12.00
Água Purificada USP **	9.50

D. Revestimento de Gelatina:

Gelatina cizenta opaca.....	15.00
Gelatina vermelha opaca.....	13.00

Peso total de Gelcap	354.312
----------------------	---------

* A variação na quantidade de todos os excipientes pode ser $\pm 10\%$.

** Utiliza-se água purificada para produzir a granulação e revestir os comprimidos oblongos e é removida na secagem.

Directrizes de processamento

1. Passa-se o ibuprofeno através de um moinho de impacto mecânico (por exemplo, Entoleter), se necessário, para reduzir aglomerados.

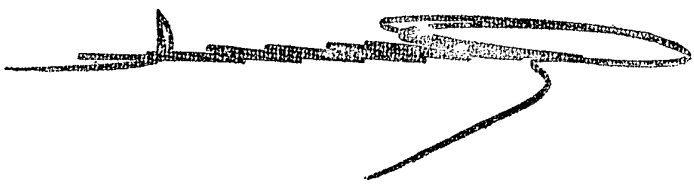
2. Coloca-se o ibuprofeno, celulose microcristalina, amido, amido pré-gelatinizado e amido glicolato de sódio num misturador de intensidade elevada/granulador (por exemplo, Fielder) e mistura-se. Adiciona-se hidróxi-propil-metil-celulose como uma solução aquosa de 0,5% a 5,0% enquanto que se mistura para granular. Utiliza-se água purificada adicional, quando necessário, para se obter uma granulação adequada.

3. Passa-se a granulação húmida, se necessário, para reduzir os aglomerados, através de um moinho (por exemplo, Comil) ou de uma máquina de peneiração centrífuga (por exemplo, Glatt QuickK Sieve).

4. Seca-se a granulação num secador de leito fluído (por exemplo, Aeromatic, Glatt).

5. Adicionam-se os aditivos secos (amido-glicolato de sódio e dióxido de silício colóidal) à granulação de ibuprofeno seca.

6. Passa-se a granulação seca com os aditivos secos através de um crivo de aço inoxidável numa



máquina de peneiração centrífuga (por exemplo, Glatt Quick Sieve).

7. Mistura-se a granulação de ibuprofeno triturada com os aditivos secos num misturador de aço inoxidável (por exemplo, Patterson Kelly twin shell blender, Tote Bin blender).

8. Comprimi-se numa prensa de pastilhas rotativa (por exemplo Manesty, Fette) até ao peso indicado, utilizando os perfuradores e moldes indicados.

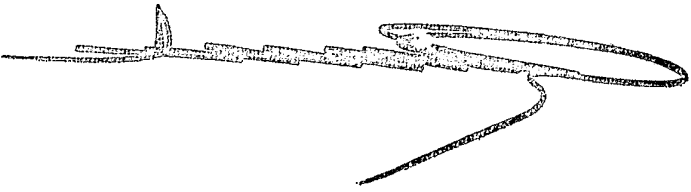
9. Revestem-se os comprimidos oblongos com uma solução aquosa de povidona K-25 e povidona K-90 e, em seguida, com uma solução aquosa de povidona K-25, povidona K-90 e uma mistura 20:1 de hidroxipropilmetilcelulose e óleo de rícino utilizando um recipiente de revestimento de ventilação lateral (por exemplo, Accela Cota, Vector).

10. Descarregam-se os comprimidos oblongos revestidos do recipiente de revestimento.

Imersão na gelatina

Submete-se depois o núcleo oblongo sub-revestido a imersão em gelatina que se pode efectuar à mão, por exemplo, por imersão de metade do núcleo oblongo sub-revestido numa solução de gelatina cizenta opaca, a aproximadamente 60°C, durante aproximadamente 6 segundos e retirando a metade do comprimido oblongo revestido e permitindo que seque antes de se fazer a imersão da metade ainda não revestida com gelatina do comprimido oblongo numa solução de gelatina vermelho opaca, a uma temperatura de 60°C, durante aproximadamente 6 segundos. Obtém-se assim uma ligeira sobreposição dos dois núcleos gelatinosos coloridos distintamente na porção média do comprimido oblongo.

O comprimido oblongo pode também ser imerso em gel de acordo com o processo e aparelhos descritos na patente Norte Americana Nº. 4820524 de Berta que é aqui incorporada como referência. Por exemplo, utilizando uma máquina formadora de cápsulas de gelatina dura modificada,

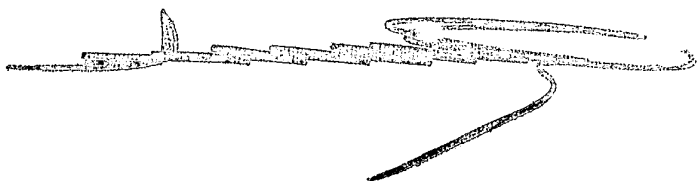


— imerge-se ligeiramente mais do que metade do comprimido oblongo revestido em gelatina cizenta opaca, e permite-se que a gelatina seque. Prende-se a metade revestida de gelatina do comprimido oblongo e imerge-se aproximadamente metade do comprimido oblongo em gelatina vermelha opaca e permite-se que seque.

) O âmbito da presente invenção não é limitado pela descrição, exemplos e sugestões aqui utilizadas e podem fazer-se modificações sem afastamento do espírito desta invenção. Por exemplo, podem adicionar-se outros componentes ao núcleo oblongo incluindo vários aromatizantes, conservantes e outros excipientes farmacêuticos. A presente invenção pode também ser proporcionada numa formulação de libertação controlada em que o núcleo oblongo inclui um medicamento e excipientes para originar a libertação controlada. As composições semelhantes a cápsula simuladas e os comprimidos oblongos ligeiramente curvos podem também aplicar-se a aplicações não médicas, tais como, formas de dosagem orais de vitaminas e/ou outros nutrientes.

) A aplicação das composições e processos da presente invenção para utilizações médicas e farmacêuticas pode efectuar-se por métodos e técnicas clínicas, médicas e farmacêuticas conforme são presente ou prospectivamente conhecidas dos especialistas. Assim é de considerar que a presente invenção cobre as modificações e variações desta invenção desde que elas caiam dentro do âmbito das reivindicações em apêndice e seus equivalentes.

•
•
•



REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um medicamento semelhante a uma capsula simulada caracterizado por se granular e comprimir uma mistura de um medicamento e excipientes para formar um núcleo de uma pequena capsula sólida; se aplicar um subvestimento dual constituído por um revestimento inicial compreendendo um polímero formador de película solúvel em água e um segundo revestimento compreendendo uma mistura de um polímero formador de película solúvel em água e um plastificante hidrofóbico ao núcleo sólido da pequena capsula; e se aplicar um revestimento exterior macio ao núcleo subvestido da pequena capsula para proporcionar um revestimento exterior substancialmente isento de bolhas, uniforme e macio com a aparência de um medicamento semelhante a uma capsula.

- 2ª -

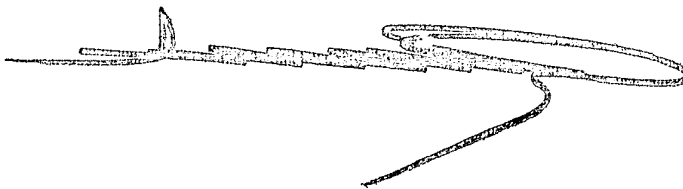
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o polímero formador de película solúvel em água no revestimento inicial ser povidona e o polímero formador de película solúvel em água ser providona, hidroxipropil-metil-celulose, ou uma mistura de ambos e o plastificante ser óleo de rícino.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o medicamento ser seleccionado no grupo constituído por acetaminofeno, ibuprofeno, loperamida, naproxeno, pseudo-efedrina, dextrometorfano, clorfenarimina e suas misturas.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o revestimento exterior macio ser



constituído por gelatina.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se aplicar o revestimento exterior de gelatina a temperaturas compreendidas entre 35 e 65°C.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o medicamento ser ibuprofeno e se aplicar o revestimento exterior de gelatina a uma temperatura de cerca de 60°C.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a composição do subrevestimento inicial do medicamento semelhante a uma capsula ser constituída por cerca de 0,025 a 0,25% de povidona, e por a composição do segundo subrevestimento ser constituída por cerca de 2 a 8% de uma mistura de povidona, hidroxipropilmetilcelulose e óleo de rícino em peso da composição total.

- 8ª -

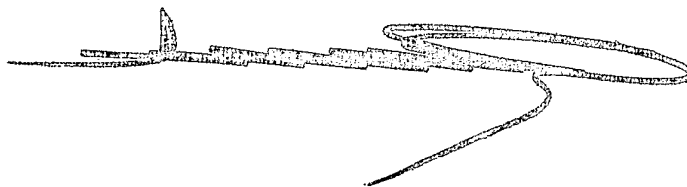
Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se aplicar a composição do subrevestimento inicial em cerca de 1 a 10% em peso de solução aquosa e se aplicar a segunda composição do subrevestimento em cerca de 6 a 8% em peso de solução aquosa.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o núcleo sólido da pequena capsula ser comprimido e moldado numa forma curva ligeiramente convexa.

- 10ª -

Processo de acordo com a reivindica-



ção 4, caracterizado por se aplicar o revestimento exterior de gelatina mergulhando o medicamento subrevestido semelhante a uma capsula numa ou mais soluções de gelatina.

- 11ª -

Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a forma curva ser convexa e representar uma variancia de 1 a 5 graus em torno do eixo longitudinal do núcleo da pequena capsula.

- 12ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a composição de subrevestimento inicial ser constituída por cerca de 0,075 a 0,15% em peso do núcleo subrevestido da pequena capsula e a segunda composição do subrevestimento ser constituída por cerca de 4 a 6% em peso do peso total do núcleo subrevestido dual da pequena capsula.

- 13ª -

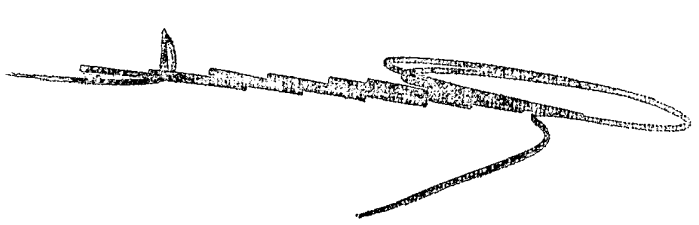
Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a composição inicial do subrevestimento compreender cerca de 0,1% e a segunda composição do subrevestimento cerca de 4% em peso do núcleo da pequena capsula subrevestida dual.

- 14ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o óleo de rícino compreender cerca de 0,5 a 1,0% em peso total do núcleo da pequena capsula revestida.

- 15ª -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a proporção entre povidona e hidroxipropil-metil-celulose no segundo revestimento estar compreendida entre cerca de 1:10 e 1:15 e a proporção entre hidroxipropil-metil-celulose e óleo de rícino ser cerca de 20:1.



- 16ª -

Processo de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por o medicamento ser constituído por uma combinação de ibuprofeno e pseudo-efedrina.

- 17ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o medicamento ser ibuprofeno.

- 18ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o medicamento ser naproxeno.

- 19ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o medicamento ser loperamida.

- 20ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o medicamento ser constituído por uma combinação de ibuprofeno e pseudo-efedrina.

- 21ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se incorporar um núcleo de medicamento sólido de pequena capsula possuindo uma forma curva ligeiramente convexa; uma composição de subrevestimento dual sobre o núcleo da pequena capsula compreendendo um subrevestimento inicial constituído por cerca de 0,1% de povidona e um segundo subrevestimento constituído por cerca de 4% de uma mistura de hidroxipropilmetilcelulose e óleo de rícino em peso do peso total do núcleo subrevestido da pequena capsula; e um revestimento exterior gelatinoso macio.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente norte-americano apresentado em 22 de Janeiro de 1990, sob o número de série 468,434.

Lisboa, 21 de Janeiro de 1991

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in dark ink, consisting of a series of loops and strokes, positioned below the text of the official agent.



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO SEMELHANTE A UMA CAPSULA SIMULADA SUBREVESTIDA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um medicamento semelhante a uma capsula simulada que compreende granular-se e comprimir uma mistura de um medicamento e excipiente para formar um núcleo de uma pequena capsula sólido; aplicar-se um subrevestimento dual constituído por um revestimento inicial compreendendo um polímero formador de película solúvel em água e um segundo revestimento compreendendo uma mistura de um polímero formador de película sóluvel em água e um plastificante hidrofóbico ao núcleo sólido da pequena capsula; e aplicar-se um revestimento exterior macio ao núcleo subrevestido da pequena capsula para proporcionar um revestimento exterior substancialmente isento de bolhas, uniforme e macio com a aparência de um medicamento semelhante a uma capsula.

•
•
•