



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

(21) **PI0614545-0 A2**

(22) Data de Depósito: 15/08/2006
(43) Data da Publicação: 05/04/2011
(RPI 2100)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/36
A61K 38/46

(54) Título: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA FÁRMACOS INSTÁVEIS EM ÁCIDO**

(30) Prioridade Unionista: 15/08/2005 EP 05 107472.2,
15/08/2005 US 60/708,692

(73) Titular(es): SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH

(72) Inventor(es): ANDREAS KOERNER, CLAUS-JUERGEN KOELLN, FRITHJOF SCZESNY, GEORGE SHLIEOUT, JENS ONKEN

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006065311 de 15/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/020259 de 22/02/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA FÁRMACOS INSTÁVEIS EM ÁCIDO. A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem oral com revestimento entérico compreendendo um ingrediente farmacêutico ativo instável em ácido, em que a composição está substancialmente isenta de ésteres de ácido ftálico monoméricos e óleos sintéticos como aqui descrita. Também são proporcionados métodos para preparar e utilizar a forma de dosagem oral com revestimento entérico. As composições farmacêuticas descritas compreendem um revestimento entérico que inclui, pelo menos, um plastificante, pelo menos, um agente filmogênico e, opcionalmente, pelo menos, um agente antiaderente.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA FÁRMACOS INSTÁVEIS EM ÁCIDO**".

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica em uma forma de dosagem oral e métodos para preparar e utilizar a mesma. De um modo mais específico, são aqui descritas composições farmacêuticas para ingredientes farmacêuticos ativos instáveis em ácido, em uma forma de dosagem oral com revestimento de modo entérico, em que a forma de dosagem está substancialmente isenta de plastificantes de éster do ácido ftálico monomérico e de óleos sintéticos.

Vários ingredientes farmacêuticos ativos (API) ou fármacos são conhecidos serem incompatíveis com o meio ácido presente nos estômagos de mamífero, tal como o dos seres humanos. Devido a esta incompatibilidade, pode ser vantajoso proteger estes compostos, instáveis em ácido, até o momento em que atingem uma zona do aparelho gastrointestinal (GI) tendo um pH que é mais compatível com o API em particular. São freqüentemente desejáveis composições farmacêuticas de liberação controlada ou prolongada para fármacos instáveis em ácido, em particular, para fármacos instáveis em ácido que necessitam de ser administrados no duodeno de um mamífero e onde tem de ser evitada a exposição do API instável em ácido ao meio gástrico ácido.

Um desses API instáveis em ácido ou fármaco instável em ácido que é administrado, de um modo vantajoso, no duodeno de ser humano é a pancreatina. A pancreatina é uma substância que deriva das glândulas pancreáticas de mamífero e compreende diferentes enzimas digestivas, tais como lipases, amilases e proteases. A pancreatina tem sido utilizada para tratar insuficiência pancreática exócrina (PEI) que está freqüentemente associada à fibrose cística, pancreatite crônica, pós-pancreatectomia, pós-cirurgia de derivação gastrointestinal (por exemplo, gastroenterostomia de Billroth II) e obstrução dos dutos por neoplasma (por exemplo, do pâncreas ou duto biliar comum). As microesferas de pancreatina são o tratamento de eleição para doenças ou distúrbios provocados por deficiência da enzima

digestiva em mamíferos, tal como seres humanos. Isto é devido ao fato de os produtos de elevada microesferas de pancreatina de performance, como Creon[®], proporcionarem uma quantidade terapeuticamente eficaz de enzimas ativas enquanto, ao mesmo tempo, proporcionam microesferas de tamanho adequado capazes de atingir a localização ótima no trato digestivo onde a atividade enzimática será necessária, em particular, no duodeno.

Recentemente, as autoridades da saúde iniciaram uma avaliação da compatibilidade de determinados excipientes farmacêuticos que foram anteriormente utilizados na formulação de produtos contendo pancreatina. Como resultado, algumas autoridades da saúde proporcionaram conselho no que se refere à utilização de excipientes farmacêuticos específicos (ver, por exemplo, US Code of Federal Regulations, 21 CFR §201,302), tais como óleo mineral e ftalato de dibutila (ver, por exemplo, Directiva 2003/36/EC do Parlamento Europeu e do Conselho de 26 de Maio de 2003 que corrige pela 25^a vez a Directiva do Conselho 76/769/EEC). Conseqüentemente, é agora recomendado que não seja proporcionado óleo mineral indiscriminadamente a mulheres grávidas ou crianças. De um modo similar, as autoridades da saúde recomendam, no presente, a restrição da utilização de ftalato de dibutila. Assim, existe uma necessidade para proporcionar aos doentes formulações de produtos farmacêuticos que seriam concordantes com o aconselhamento atual das autoridades da saúde.

Algumas preparações farmacêuticas de liberação controlada e/ou métodos para preparar as mesmas estão descritos nos documentos EP 0063014 ou US 5.725.880.

As preparações farmacêuticas que podem compreender pancreatina e um revestimento entérico estão descritas nos documentos DE 19907764; EP 0021129 (US 4.280.971); EP 0035780; EP 0583726 (US 5.378.462); US 5225202; US 5750148; US 6.224.910; US 2002/0146451 e WO 02/40045.

A patente US N^o 4.786.505 descreve preparações farmacêuticas para utilização oral.

O pedido de patente publicado US 2004/0213847 descreve

composições farmacêuticas de liberação retardada contendo inibidores da bomba de prótons.

O pedido de patente publicado US 2002/061302 descreve a utilização de misturas enzimáticas fisiologicamente aceitáveis para o tratamento de diabetes.

Assim, uma modalidade aqui descrita é uma forma de dosagem oral com revestimento entérico contendo um API instável em ácido em que a forma de dosagem está substancialmente isenta de plastificantes de éster de ácido ftálico monoméricos e óleos sintéticos.

Verificou-se agora, de um modo surpreendente, que uma composição farmacêutica de liberação controlada para fármacos instáveis em ácido, tal como a pancreatina, no duodeno pode ser conseguida providenciando uma forma de dosagem oral, com revestimento entérico, de um fármaco instável em ácido em que o revestimento entérico compreende, pelo menos, um plastificante e, pelo menos, um agente filmogênico como descrito mais detalhadamente a seguir. O novo revestimento entérico, como aqui descrito, está substancialmente isento de, plastificantes de éster de ácido ftálico monoméricos, tal como o ftalato de dibutila, e de óleos sintéticos, tais como parafinas ou óleos minerais enquanto que, ao mesmo tempo, proporcionando a liberação localizada desejada e estabilidade no armazenamento. O revestimento entérico, como aqui descrito, proporciona ainda propriedades benéficas que são comparáveis às respectivas propriedades de composições farmacêuticas que contêm ftalato de dibutila e óleo sintético na formulação.

É, assim, aqui proporcionado, um revestimento entérico compreendendo

- a) pelo menos um agente filmogênico;
- b) pelo menos um plastificante em uma quantidade superior a 1,5% em peso relativamente ao, pelo menos, um agente filmogênico; e
- c) de um modo opcional, pelo menos um agente antiaderente.

O revestimento entérico pode ser aplicado em formas de dosagem oral de fármacos instáveis em ácido, tal como a pancreatina, que ne-

cessitam ser administrados ao trato GI em um local tendo um pH superior ao do estômago. Por aplicação do revestimento entérico, como aqui descrito, nas formas de dosagem oral de fármacos instáveis em ácido, podem ser produzidas composições farmacêuticas de liberação controlada (CRPC) dos fármacos instáveis em ácido.

O(s) agente(s) filmogênico(s), plastificante(s) e agente(s) antiaderente(s) (quando presente(s)), como utilizados para preparar o revestimento entérico, são aqui a seguir normalmente referidos como "constituintes de revestimento não-solvente".

Os agentes filmogênicos adequados incluem agar, polímeros Carbopol® (carbômero) (isto é, polímeros com base em ácido acrílico, reticulados, de elevado peso molecular), carboximetilcelulose, carboximetiletilcelulose, carragenina, acetato ftalato de celulose, acetato succinato de celulose, acetato trimeliato de celulose, quitina, extrato de proteína de milho, etilcelulose, goma arábica, hidroxipropilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetila, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de etila, metilcelulose, pectina, acetato ftalato de polivinila, álcool polivinílico, goma-laca, alginato de sódio, acetato ftalato de amido e/ou copolímero de estireno/ácido maléico ou misturas dos referidos polímeros filmogênicos. Os agentes filmogênicos preferidos são acetato ftalato de celulose, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose e/ou copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de etila. O mais preferido é ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, por exemplo, HP 55 ou HPMCP HP-50. Os óleos sintéticos não devem ser considerados como agentes filmogênicos preferidos. A lista anterior de agentes filmogênicos não pretende ser exaustiva mas meramente ilustrativa, como uma pessoa ou um perito na técnica entenderia que muitos outros agentes filmogênicos ou combinação de agentes filmogênicos também poderiam ser utilizados.

O(s) plastificante(s) pode(m) geralmente estar presente(s) em uma quantidade superior a 1,5% e, tipicamente, em uma quantidade entre 2% e 20% em peso, relativamente ao agente filmogênico. O plastificante po-

de conter álcoois mono-hidroxilados lineares saturados tendo 12 a 30 átomos de carbono. De um modo mais específico, os plastificantes aceitáveis incluem álcool laurílico, álcool tridecílico, álcool miristílico, álcool pentadecílico, álcool cetílico, álcool heptadecílico, álcool estearílico, álcool nonadecílico, álcool araquídico, docosanol, tetracosanol, álcool cerílico, álcool coriânico, álcool melissílico, citrato de acetiltributílica, sebacato de dibutílica, ésteres de ácidos graxos de glicerol, glicerol, polietilenoglicol, propilenoglicol, ácidos graxos de sorbitano, triacetina, citrato de trietilílica e misturas dos referidos plastificantes. Os plastificantes preferidos são álcool cetílico, álcool estearílico, citrato de trietilílica e suas misturas. Os plastificantes mais preferidos são selecionados do grupo que consiste em citrato de trietilílica, álcool cetílico e misturas de citrato de trietilílica e álcool cetílico. Quando é utilizado álcool cetílico como um único plastificante, pode estar presente em uma quantidade superior a 1,5%, tipicamente, em uma quantidade de 2% a 15%, de um modo preferido, 2% a 10%, em peso relativamente ao agente filmogênico. Quando é utilizado citrato de trietilílica como um único plastificante, este pode estar presente em uma quantidade entre 5% e 20%, de um modo preferido, entre 10% e 18%, de um modo mais preferido, entre 12% e 15%, em peso relativamente ao agente filmogênico. Os óleos sintéticos e ésteres de ácido ftálico monoméricos não devem ser considerados como plastificantes adequados. A lista anterior de plastificantes não pretende ser exaustiva mas meramente ilustrativa, como um versado na técnica entenderia que muitos outros plastificantes ou combinações de plastificantes também poderiam ser utilizados desde que estejam substancialmente isentos de óleos sintéticos e ésteres de ácido ftálico monoméricos.

Em uma modalidade preferida, o plastificante é constituído por álcool cetílico e citrato de trietilílica, os quais estão coletivamente presentes em uma quantidade superior a 3%, tipicamente, em uma quantidade de 4% a 20%, em particular, entre 6% e 15%, mais particularmente, entre 7% e 10%, em peso relativamente ao agente filmogênico. A razão peso para peso de álcool cetílico para citrato de trietilílica na referida mistura de álcool cetílico e citrato de trietilílica pode ser desde 0,05:1 até 1:1, por exemplo, 0,1:1, 0,2:1,

0,3:1, 0,4:1, 0,5:1, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1 ou 0,9:1. Em particular, a razão de álcool cetílico para citrato de trietila na referida mistura de álcool cetílico e citrato de trietila pode ser desde 0,25:1 até 0,5:1, de um modo preferido, desde 0,3:1 até 0,45:1, de um modo mais preferido, desde 0,35:1 até 0,4:1 e, de um modo ainda mais preferido, desde 0,38:1 até 0,4:1 (p/p).

O revestimento entérico compreende, de um modo opcional, um agente antiaderente. Os agentes antiaderentes adequados incluem dimeticona e óleo de rícino. A dimeticona, em particular, dimeticona 1000, é o agente antiaderente preferido. A quantidade de agente antiaderente (se presente) no revestimento entérico é entre 1,5% e 3% em peso relativamente ao agente filmogênico. Os óleos sintéticos não devem ser considerados como agentes antiaderentes preferidos. A lista anterior de agentes antiaderentes não pretende ser exaustiva mas meramente ilustrativa, como um versado na técnica entenderia que muitos outros agentes antiaderentes ou combinações de agentes antiaderentes também poderiam ser utilizados.

Em uma modalidade, o revestimento entérico compreende entre 20% e 30% em peso, de um modo mais preferido, entre 22% e 26% em peso, de um modo ainda mais preferido, entre 22,5% e 25% em peso da composição total da forma de dosagem oral ou CRPC com revestimento entérico.

A frase "substancialmente isento de óleos sintéticos" significa que os processos de fabricação aqui descritos e utilizados para preparar o revestimento entérico ou as formas de dosagem oral, com revestimento entérico, de fármacos instáveis em ácido, quando aplicáveis, não utilizam um ou mais óleos sintéticos como um excipiente, apesar de óleos sintéticos poderem estar presentes como contaminantes vestigiais farmacologicamente aceitáveis no API, agente(s) ligante(s), constituintes de revestimento entérico, solventes orgânicos e/ou excipientes que são utilizados para fabricar o revestimento entérico e/ou as formas de dosagem oral, com revestimento entérico, de fármacos instáveis em ácido aqui descritos.

A frase "substancialmente isento de ésteres de ácido ftálico monoméricos" significa que os processos de fabricação aqui descritos e utiliza-

dos para preparar o revestimento entérico ou as formas de dosagem oral com revestimento entérico de fármacos instáveis em ácido, quando aplicáveis, não utilizam um ou mais ésteres de ácido ftálico monoméricos (por exemplo, ftalato de dibutila) como um excipiente apesar de que ésteres de ácido ftálico monoméricos podem estar presentes como contaminantes vestigiais farmacologicamente aceitáveis no API, agente(s) ligante(s), constituintes de revestimento entérico, solventes orgânicos e/ou excipientes que são utilizados para fabricar o revestimento entérico e/ou as formas de dosagem oral com revestimento entérico de fármacos instáveis em ácido aqui descritos.

Exemplos de fármacos instáveis em ácido adequados que podem estar presentes em uma forma de dosagem oral a ser revestida com o revestimento entérico, como aqui descrito, são, por exemplo, (+)-N-{3-[3-(4-fluorofenóxi)fenil]-2-ciclopenten-1-il}-N-hidroxiuréia, amilase, aureomicina, bacitracina, betacaroteno, cefalosporinas, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, clorazepato, deramciclano, didanosina, glicosídeos digitálicos, dihidroestreptomicina, eritromicina, etoposídeo, famotidina, hormônios (em particular, estrogênios, insulina, adrenalina e heparina), lipase, milamelina, novobiocina, pancreatina, sais de penicilina, polimixina, pravastatina, progabide, protease, quinapril, ácido quinoxalino-2-carboxílico, [4-(R)-carbamoil-1-(S-3-fluorobenzil-2-(S),7-di-hidróxi-7-metil-octil]amida, ácido quinoxalino-2-carboxílico de [1-benzil-4-(4,4-difluoro-1-hidróxi-ciclohexil)-2-hidróxi-4-hidroxicarbamoil-butil]-amida, ranitidina, estreptomicina, subtilina, sulfanilamida ou inibidores de bomba de prótons instáveis em ácido como esomeprazol, lansoprazol, minoprazol, omeprazol, pantoprazol ou rabeprazol. A amilase, lipase e protease podem estar revestidas em conjunto ou separadamente. São preferidas as amilases, lipases e proteases que são adequadas como suplemento de enzima digestiva ou substituto de enzima digestiva em mamíferos, em particular, seres humanos. A amilase, lipase e/ou protease podem ser derivadas de fontes microbiana ou animal, em particular, de mamífero. A pancreatina é o fármaco instável em ácido preferido. A lista anterior de fármacos instáveis em ácido adequados não pretende ser exaustiva, mas me-

ramente ilustrativa como um versado na técnica entenderia que muitos outros fármacos instáveis em ácido ou combinação de fármacos instáveis em ácido também poderiam ser utilizados.

5 A pancreatina é uma mistura de diferentes ingredientes endógenos fisiologicamente ativos, que deriva de glândulas pancreáticas de mamífero e compreende, como principais constituintes, diferentes enzimas digestivas como lipases, amilases e proteases. A lipase pancreática de mamífero é, tipicamente, utilizada como um suplemento ou substituto de enzima digestiva para o tratamento de PEI mas as proteases e amilases pancreáticas
10 também contribuem para a importância terapêutica da pancreatina. A pancreatina para utilização farmacêutica é, tipicamente, de origem bovina ou de porcino. A pancreatina de porcino é preferida.

A forma de dosagem oral contendo o fármaco ou API instável em ácido pode estar na forma de, por exemplo, cápsulas, grânulos, granulados, micropéletes, microesferas, microcomprimidos, péletes, pílulas, pós
15 e/ou comprimidos. Para os propósitos desta invenção, o prefixo "micro" é utilizado para descrever uma forma de dosagem oral se o diâmetro da forma de dosagem oral, ou todas as suas dimensões (comprimento, altura, largura), iguais ou inferiores a 5 mm.

20 Se desejado, os grânulos, granulados, micropéletes, microesferas, péletes, pílulas ou pós revestidos de modo entérico, podem ser enchidos em cápsulas ou sachês ou podem ser comprimidos para formar microcomprimidos ou comprimidos. Do mesmo modo, os grânulos, granulados, micropéletes, microesferas, péletes, pílulas ou pós podem ser, revestidos em
25 primeiro lugar, prensado para formar microcomprimidos ou comprimidos, os quais podem, então, ser revestidos com o revestimento entérico, como proporcionado, de acordo com a invenção. Os microcomprimidos ou comprimidos podem, de igual modo, ser enchidos em cápsulas.

30 Os grânulos são aglomerados assimétricos de partículas de pó agregadas em conjunto e não tendo forma geométrica regular. A superfície do grânulo pode ser esférica, em forma de vareta ou cilíndrica e é, normalmente, irregular e com arestas. Os grânulos são produzidos, de um modo

preferido, por granulação por fusão ou úmida. Os granulados são normalmente definidos como sendo aglomerados de grânulos sedimentados. Os comprimidos são normalmente preparados a partir de pó ou de grânulos.

Os péletes e micropéletes podem ser produzidos tanto por exploração das propriedades termoplásticas dos excipientes em um misturador de elevado cisalhamento (peletização por fusão) ou por outros métodos, tais como extrusão (por exemplo, extrusão por fusão ou extrusão úmida) e esferonização. Os micropéletes e microesferas podem ser produzidos, em particular, por extrusão e esferonização. Os péletes, micropéletes e microesferas farmacêuticas são, normalmente, de uma forma geométrica definida e têm uma superfície geralmente lisa. Os métodos específicos para produzir micropéletes ou microesferas estão aqui descritos. Os péletes, microesferas e micropéletes são as formas de dosagem oral preferidas aqui descritas. As mais preferidas, são microesferas e micropéletes em que a pancreatina é o fármaco instável em ácido. Os micropéletes de pancreatina sem um revestimento entérico são, por vezes, referidos como "núcleos de micropélete de pancreatina".

Em uma modalidade preferida, a forma de dosagem oral é um micropélete de pancreatina ou microesfera de pancreatina que compreende 10% a 95% em peso de pancreatina, 5% a 90% em peso de, pelo menos, um agente ligante farmacologicamente aceitável e 0% a 10% em peso de, pelo menos, um excipiente farmacologicamente aceitável. De um modo mais específico, os micropéletes de pancreatina podem ser produzidos pelo processo descrito a seguir que compreende 70% a 90% em peso de pancreatina, 10% a 30% em peso de, pelo menos, um agente ligante farmacologicamente aceitável e 0% a 5% em peso de, pelo menos, um excipiente farmacologicamente aceitável. Em uma modalidade, os micropéletes de pancreatina podem ser produzidos, compreendendo 70% a 90% em peso de pancreatina e 10% a 30% em peso de, pelo menos, um agente ligante farmacologicamente aceitável, somando os constituintes 100% em peso, em cada caso. em uma modalidade, o micropélete de pancreatina ou microesfera de pancreatina é aproximadamente esférica e tem um diâmetro entre 0,5 mm e 2,0 mm (limi-

tes da faixa incluídos).

Exemplos de agentes ligantes farmacologicamente aceitáveis incluem polietilenoglicol 1500, polietilenoglicol 2000, polietilenoglicol 3000, polietilenoglicol 4000, polietilenoglicol 6000, polietilenoglicol 8000, polietilenoglicol 10000, hidroxipropilmetilcelulose, polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno e misturas dos referidos polímeros orgânicos. A lista anterior de agentes ligantes farmacologicamente aceitáveis não pretende ser exaustiva mas meramente ilustrativa como um versado na técnica entenderia que muitos outros agentes ligantes farmacologicamente aceitáveis ou combinação de agentes ligantes também poderiam ser utilizados. O polietilenoglicol 4000 é o agente ligante farmacologicamente aceitável preferido.

Exemplos de excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados incluem agentes deslizantes, como estearato de magnésio ou estearato de cálcio, ácido esteárico, talco e/ou amido; enchimentos, como fosfato de cálcio, amido de milho, dextrans, dextrina, dióxido de silicone hidratado, celulose microcristalina, caulino, lactose, manitol, polivinilpirrolidona, carbonato de cálcio precipitado, sorbitol e/ou talco; agentes desagregantes, como Aerosil® (ácido silícico), ácido algínico, amilose, alginato de cálcio, carbonato de cálcio, formaldeído com gelatina, carbonato péptico, amido de sagu, bicarbonato de sódio e/ou amido; e/ou umectantes como glicerol e/ou amido. A lista anterior de excipientes farmacologicamente aceitáveis não pretende ser exaustiva mas meramente ilustrativa como um versado na técnica entenderia que muitos outros excipientes farmacologicamente aceitáveis ou combinação de excipientes também poderiam ser utilizados. Para os propósitos da presente descrição, os óleos sintéticos e ésteres de ácido ftálico monoméricos não devem ser considerados como excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados. em uma modalidade, os micropéletes de pancreatina ou microesferas de pancreatina não contém excipientes farmacologicamente aceitáveis, mas podem conter, de um modo opcional, uma maior quantidade de pancreatina.

Em uma modalidade, os micropéletes de pancreatina podem ser preparados por um processo de fabricação compreendendo as etapas de:

- (a) preparar uma mistura susceptível de extrusão compreendendo:
- i. 10% a 95% de pancreatina;
 - ii. 5% a 90% de, pelo menos, um agente ligante farmacologicamente aceitável;
 - iii. 0% a 10% de, pelo menos, um excipiente farmacologicamente aceitável; e
 - iv. um ou mais solventes orgânicos compatíveis com enzimas em uma quantidade suficiente para formar uma mistura susceptível de extrusão;

em que as percentagens de componentes são peso para peso dos micropéletes de pancreatina e os constituintes i.), ii.) e iii.) (se presentes) somam 100 % em peso;

- (b) criar micropéletes de pancreatina a partir da mistura susceptível de extrusão;
- (c) formar os micropéletes de pancreatina em forma aproximadamente esférica ou aproximadamente elipsoidal na presença de solvente orgânico compatível com enzimas adicional; e
- (d) remover um ou mais solventes orgânicos compatíveis com enzimas dos micropéletes de pancreatina de tal modo que os micropéletes de pancreatina estejam substancialmente isentos de um ou mais dos solventes orgânicos compatíveis com enzimas.

São preferidas as variações de processo em que os micropéletes de pancreatina estão substancialmente isentos de óleos sintéticos.

Além disso, são preferidas as variações de processo em que os excipientes farmacologicamente aceitáveis estão presentes em uma quantidade de 0%.

As quantidades de pancreatina, agente(s) ligante(s) farmacologicamente aceitável(eis), excipiente(s) farmacologicamente aceitável(eis) e/ou solvente orgânico compatível com enzimas podem ser variadas pelos versa-

dos na técnica para chegar aos micropéletes de pancreatina tendo a composição e características preferidas, como aqui indicado.

Os solventes orgânicos compatíveis com enzimas facilitam a mistura e outros procedimentos de processamento e podem, a seguir, ser removidos, por exemplo, por secagem. Tipicamente, após remoção dos solventes orgânicos compatíveis com enzimas, uma determinada quantidade de solvente permanece nos micropéletes de pancreatina. O solvente remanescente nos micropéletes pode compreender solventes orgânicos compatíveis com enzimas, água, ou uma mistura de solventes orgânicos compatíveis com enzimas com água. Se a água está presente como um solvente, esta terá estado tipicamente presente na pancreatina que foi utilizada como o material de partida. A quantidade de solvente presente nos micropéletes de pancreatina após remoção dos solventes orgânicos compatíveis com enzimas é, tipicamente, inferior a 5% e, normalmente, inferior a 3% em peso do micropélete de pancreatina.

Exemplos de solventes orgânicos compatíveis com enzimas adequados são acetona, clorofórmio, diclorometano ou álcoois-C₁₋₄ de cadeia linear ou ramificada, em particular, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 2-butanol, terc-butanol ou misturas dos referidos solventes. O 2-propanol é o solvente orgânico compatível com enzimas preferido. Para os propósitos da presente descrição, os óleos sintéticos não devem ser considerados como solventes orgânicos compatíveis com enzimas adequados. O solvente orgânico compatível com enzimas é tipicamente utilizado em uma quantidade de 15% a 35% em peso, de um modo preferido, de 20% a 30% em peso, relativamente à quantidade de pancreatina utilizada. A lista anterior de solventes orgânicos compatíveis com enzimas adequados não pretende ser exaustiva, mas meramente ilustrativa como um versado na técnica entenderia que muitos outros solventes orgânicos compatíveis com enzimas ou combinação de solventes também poderiam ser utilizados. As quantidades de pancreatina, agente(s) ligante(s) farmacologicamente aceitável(eis), excipiente(s) farmacologicamente aceitável(eis) e/ou solvente orgânico compatível com enzimas podem ser variadas pelos versados na técnica para chegar os micropéletes

de pancreatina tendo a composição preferida, como aqui indicado.

O termo "substancialmente isento de solventes orgânicos compatíveis com enzimas" significa que a quantidade de solventes orgânicos compatíveis com enzimas presente na forma de dosagem oral seria inferior a 5% em peso.

A remoção de um ou mais solventes orgânicos compatíveis com enzimas da forma de dosagem oral significa que a forma de dosagem oral é submetida a condições pelas quais se torna substancialmente isenta de solventes orgânicos compatíveis com enzimas. A remoção dos solventes orgânicos compatíveis com enzimas pode ser feita por qualquer método conhecido pelos versados na técnica. O método preferido é por secagem. A secagem pode ser realizada, por exemplo, a uma temperatura desde 25°C até 75°C, de um modo preferido, desde 30°C até 55°C. Além disso, a remoção de um ou mais dos solventes orgânicos compatíveis com enzimas também iria resultar tipicamente na forma de dosagem oral contendo uma quantidade de água que é inferior a 5% e tipicamente inferior a 3% em peso.

Em uma modalidade preferida do processo descrito para a fabricação de micropéletes de pancreatina, os núcleos de micropéletes de pancreatina são criados na etapa (b) do processo por extrusão. De um modo notável, uma mistura susceptível de extrusão é obtida até mesmo quando a mistura está substancialmente isenta de óleos sintéticos. Na etapa (b) do processo, se a criação dos núcleos de micropéletes a partir da mistura susceptível de extrusão é conseguida por meios de extrusão, então, a temperatura, de um modo preferido, não excede 70°C durante a extrusão, de um modo mais preferido, a temperatura não excede 50°C. Além disso, no caso de extrusão, são utilizados, de um modo preferido, moldes perfurantes que têm um diâmetro de orifício de 0,5 a 2,0 mm, de um modo preferido, de 0,7 a 1,5 mm e, de um modo mais preferido, 0,8 mm. De um modo preferido, o micropélete de pancreatina ou microesfera de pancreatina tem um diâmetro de 0,5 a 2,0 mm, em particular, de 0,7 a 1,5 mm, por exemplo, 0,8 mm. Se a mistura susceptível de extrusão sofre extrusão, então, os fragmentos extrudados são levados a um comprimento adequado para a etapa de formação.

Isto pode ser realizado, por exemplo, por meio de um dispositivo de corte colocado a jusante da prensa de extrusão, de um modo conhecido por um versado na técnica. A formação na etapa (c) do processo pode ser realizada, por exemplo, em um dispositivo de boleamento corrente. No dispositivo de boleamento, os fragmentos extrudados são, então, formados em uma forma aproximadamente esférica ou aproximadamente elipsoidal, na presença de solvente orgânico compatível com enzimas adicional que pode ser o mesmo ou diferente do solvente orgânico compatível com enzimas utilizado na etapa (a) do processo.

Quando preparados substancialmente isentos de óleos sintéticos, o processamento dos fragmentos extrudados no dispositivo de boleamento é melhorado relativamente a outros processos conhecidos que utilizam óleos sintéticos. Por exemplo, uma quantidade inferior de solvente orgânico compatível com enzimas necessita ser adicionada quando se formam os micropéletes de pancreatina em uma forma aproximadamente esférica ou aproximadamente elipsoidal, e poucos dos fragmentos extrudados aderem a partes do dispositivo de boleamento quando o processo é realizado com uma extrusora e dispositivo de boleamento.

A invenção proporciona ainda um processo para produzir uma CRPC que é uma forma de dosagem oral com revestimento entérico de um fármaco instável em ácido compreendendo as etapas de:

- a. proporcionar uma forma de dosagem oral de um fármaco instável em ácido;
- b. proporcionar uma solução para revestimento entérico compreendendo
 - i. pelo menos um agente filmogênico;
 - ii. pelo menos um plastificante em uma quantidade superior a 1,5% em peso relativamente a um ou mais agentes filmogênicos;
 - iii. opcionalmente, pelo menos, um agente antiaderente; e
 - iv. um ou mais solventes orgânicos compatíveis com enzimas;

- c. revestir a forma de dosagem oral com a solução para revestimento entérico, em que a temperatura do produto da forma de dosagem oral durante o revestimento é mantida a uma temperatura adequada para aplicar a solução para revestimento entérico;
- d. secar a forma de dosagem oral revestida.

5
10 No processo anterior para produzir uma forma de dosagem oral com revestimento entérico de um fármaco instável em ácido, a(s) forma(s) de dosagem oral, o(s) agente(s) filmogênico(s), o(s) plastificante(s), o(s) agente(s) antiaderente(s) e os solventes orgânicos compatíveis com enzimas têm geralmente os significados como apresentado acima.

15 A etapa b.) do processo pode ser realizado a uma temperatura entre 15°C e 60°C. É preferida a realização da etapa b.) do processo à temperatura ambiente (isto é, temperatura ambiente, aproximadamente entre 20°C e 30°C). Exemplos de solventes orgânicos compatíveis com enzimas adequados incluem acetona, 2-butanol, terc-butanol, clorofórmio, diclorometano, etanol, metanol, 1-propanol, 2-propanol e misturas dos referidos solventes. São preferidos a acetona, etanol e 2-propanol ou suas misturas como solventes orgânicos compatíveis com enzimas. A acetona é a mais preferida. A lista anterior de solventes orgânicos compatíveis com enzimas na etapa b.) do processo não pretende ser exaustiva mas meramente ilustrativa, como um versado na técnica entenderia que muitos outros solventes orgânicos compatíveis com enzimas ou combinação de solventes também poderiam ser utilizados.

25 O solvente orgânico compatível com enzimas é tipicamente utilizado em uma quantidade entre 6 e 10 vezes, de um modo preferido, entre 7 e 8 vezes, o peso dos constituintes de revestimento não solventes utilizados para preparar os micropéletes de pancreatina. Por exemplo, se os constituintes de revestimento não solventes perfazem um peso total de 1,5 g, então, 30 pode ser utilizado na etapa a.) do processo 9 g a 15 g de solvente orgânico compatível com enzimas.

O revestimento entérico compreende, opcionalmente, um agente

antiaderente. Agentes antiaderentes adequados incluem dimeticona e óleo de rícino. A dimeticona, em particular, dimeticona 1000, é o agente antiaderente preferido. O agente antiaderente está normalmente presente no revestimento entérico em uma quantidade entre 1,5% e 3% em peso relativamente ao agente filmogênico (limites da faixa incluídos). Os óleos sintéticos não devem ser considerados como agentes antiaderentes preferidos. A lista anterior de agentes antiaderentes não pretende ser exaustiva mas meramente ilustrativa, como um versado na técnica entenderia que muitos outros agentes antiaderentes ou combinação de agentes antiaderentes também poderiam ser utilizados.

Devido ao processo para produzir CRPC, precisamente. o processo de revestimento como aqui descrito, as quantidades residuais farmacologicamente aceitáveis do(s) solvente(s) orgânico(s) compatível(eis) com enzimas presente(s) na solução para revestimento entérico podem ainda estar presentes na forma de dosagem oral com revestimento entérico final. Entender-se-á que as CRPC compreendendo quantidades residuais farmacologicamente aceitáveis de solvente(s) orgânico(s) compatível(eis) com enzimas estão no âmbito da presente invenção.

Na etapa c.) do processo, a temperatura do produto da forma de dosagem oral, em uma modalidade é, normalmente, mantida entre 30°C e 60°C durante o revestimento, de um modo preferido, entre 32°C e 55°C, de um modo mais preferido, entre 35°C e 50°C, de um modo ainda mais preferido, entre 37°C e 49°C (todos os limites da faixa incluídos). Na etapa c) do processo, quando é utilizado álcool cetílico ou uma mistura de álcool cetílico e citrato de trietila, a temperatura do produto da forma de dosagem oral é, de um modo preferido, mantida entre 40°C e 46°C (limites da faixa incluídos). Mantendo a temperatura do produto da forma de dosagem oral dentro das faixas preferidas de temperatura durante o revestimento resulta em propriedades melhoradas de resistência ao ácido gástrico da CRPC, em particular, quando o revestimento entérico compreende álcool cetílico e citrato de trietila como plastificantes. O revestimento na etapa c.) do processo pode ser conseguido por qualquer processo ou método conhecido por um versado na

técnica. O revestimento por pulverização é preferido. Se o revestimento na etapa c.) do processo é realizado por revestimento por pulverização, a taxa de pulverização pode estar entre 97 kg/h e 115 kg/h. Normalmente, a etapa c.) do processo é realizado de um modo a que o revestimento entérico compreenda entre 20% e 30% em peso, de um modo preferido, entre 22% e 26% em peso e, de um modo mais preferido, entre 22,5% e 25% em peso da composição total da forma de dosagem oral ou CRPC com revestimento entérico. Os parâmetros exatos a serem aplicados na etapa c.) do processo para conseguir o revestimento entérico desejado irá depender da técnica de revestimento utilizada. O versado na técnica entende como conseguir películas de revestimento de uma espessura desejada quando utilizando diferentes técnicas de revestimento.

A secagem da forma de dosagem oral com revestimento entérico do fármaco instável em ácido na etapa d.) do processo é normalmente realizada entre 30°C e 90°C, de um modo preferido, entre 35°C e 50°C, e por um período de entre 1 hora e 60 horas, de um modo preferido, por um período de entre 6 horas e 36 horas.

Em uma modalidade do processo para produzir uma forma de dosagem oral com revestimento entérico de um fármaco instável em ácido, o fármaco instável em ácido é pancreatina. Aqui descrito está um processo para a fabricação de micropéletes de pancreatina com revestimento entérico, compreendendo as etapas de:

- aa. proporcionar micropéletes de pancreatina não revestidos;
- bb. proporcionar uma solução para revestimento entérico compreendendo
 - i. pelo menos um agente filmogênico;
 - ii. um plastificante em uma quantidade superior a 1,5% em peso relativamente a um ou mais agentes filmogênicos;
 - iii. opcionalmente, pelo menos um agente antiaderente, e
 - iv. um ou mais solvente(s) orgânico(s) compatível(eis)

com enzimas;

- 5 cc. revestir os micropéletes de pancreatina não revestidos com a solução para revestimento entérico em que a temperatura dos micropéletes de pancreatina durante o revestimento é mantida a uma temperatura adequada para aplicar a solução para revestimento entérico; e
- dd. secar os micropéletes de pancreatina revestidos.

No processo anterior para produzir micropéletes de pancreatina, o(s) agente(s) filmogênico(s), o(s) plastificante(s), o(s) agente(s) antiaderente(s) e os solventes orgânicos compatíveis com enzimas têm geralmente os significados como apresentados anteriormente. De um modo preferido, os micropéletes de pancreatina não revestidos que são proporcionados na etapa aa.) do processo e que estão substancialmente isentas de óleos sintéticos, são produzidas de acordo com o processo para a fabricação de micropéletes de pancreatina como descrito acima.

10

15

Devido ao processo para produzir micropéletes de pancreatina, precisamente, o processo de revestimento como aqui descrito, as quantidades residuais farmacologicamente aceitáveis do(s) solvente(s) orgânico(s) compatível(eis) com enzimas presentes na solução para revestimento entérico podem ainda estar presentes no micropélete de pancreatina após secagem. Entender-se-á que micropéletes de pancreatina compreendendo quantidades residuais farmacologicamente aceitáveis de solvente(s) orgânico(s) compatível(eis) com enzimas estão no âmbito da presente invenção.

20

A etapa bb) do processo pode ser realizado a uma temperatura entre 15°C e 60°C. É preferida a realização da etapa bb) do processo à temperatura ambiente (isto é, temperatura ambiente, aproximadamente entre 20°C e 30°C). Exemplos de solventes orgânicos compatíveis com enzimas adequadas incluem acetona, 2-butanol, terc-butanol, clorofórmio, diclorometano, etanol, metanol, 1-propanol, 2-propanol e misturas dos referidos solventes. São preferidos a acetona, etanol e 2-propanol ou suas misturas como solventes orgânicos compatíveis com enzimas. A acetona é mais preferida. A lista anterior de solventes orgânicos compatíveis com enzimas na eta-

25

30

pa bb.) do processo não pretende ser exaustiva mas meramente ilustrativa, como um versado na técnica entenderia que muitos outros solventes orgânicos compatíveis com enzimas ou combinações de solventes também poderiam ser utilizados.

5 O solvente orgânico compatível com enzimas é, tipicamente, utilizado em uma quantidade entre 6 e 10 vezes, de um modo preferido, entre 7 e 8 vezes, o peso dos constituintes de revestimento não solventes utilizados para preparar os micropéletes de pancreatina. Por exemplo, se os constituintes de revestimento não solventes perfazem um peso total de 1,5 g,
10 então pode ser utilizado 9 g a 15 g de solvente orgânico compatível com enzimas na etapa bb) do processo.

Na etapa cc.) do processo, a temperatura do produto da micropélete de pancreatina, em uma modalidade, é normalmente mantida entre 30°C e 60°C durante o revestimento, de um modo preferido, entre 32°C e
15 55°C, de um modo mais preferido, entre 35°C e 50°C, de um modo ainda mais preferido, entre 37°C e 49°C. Na etapa cc) do processo, quando é utilizado álcool cetílico ou uma mistura de álcool cetílico e citrato de trietila, a temperatura do núcleo do micropélete de pancreatina é mantida entre 40°C e 46°C (limites da faixa incluídos). Mantendo a temperatura dos núcleos do
20 micropélete de pancreatina dentro das faixas preferidas de temperatura durante o revestimento resulta em propriedades melhoradas de resistência ao ácido gástrico dos micropéletes de pancreatina, em particular, quando o revestimento entérico compreende álcool cetílico e citrato de trietila como plastificantes. O revestimento na etapa cc.) do processo pode ser conseguido
25 por qualquer processo ou método conhecido por um versado na técnica. O revestimento por pulverização é preferido. Normalmente, a etapa cc.) do processo é realizado de um modo que o revestimento entérico compreenda entre 20% e 30% em peso, de um modo preferido, entre 22% e 26% em peso e, de um modo mais preferido, entre 22,5% e 25% em peso da composição total do micropélete de pancreatina. Os parâmetros exatos a serem aplicados na etapa cc.) do processo para conseguir o revestimento entérico de-
30 sejado irá depender da técnica de revestimento utilizada. O versado na téc-

nica entende como conseguir películas de revestimento de uma espessura desejada quando utilizando diferentes técnicas de revestimento.

A secagem dos micropéletes de pancreatina com revestimento entérico na etapa dd) do processo é normalmente realizada entre 30°C e 75°C, de um modo preferido, entre 30°C e 55°C, de um modo mais preferido, entre 35°C e 50°C, e por um período de entre 6 horas e 60 horas, de um modo preferido, por um período de entre 10 horas e 36 horas.

A invenção proporciona ainda uma CRPC que é uma forma de dosagem oral com revestimento entérico de um fármaco instável em ácido, em particular, de pancreatina, que se pode obter pelo processo, ou suas variantes, aqui descrito. Se a CRPC é um micropélete de pancreatina ou microesfera de pancreatina, o diâmetro preferido é 0,6 a 2,1 mm, de um modo mais preferido, entre 0,7 mm e 1,6 mm.

Em uma modalidade, são descritas CRPC orais em que a pancreatina é o fármaco instável em ácido para administração em uma zona do trato GI tendo um pH superior ao pH do estômago, especificamente, no intestino delgado, normalmente, no duodeno de mamíferos, tal como humanos. As CRPC orais compreendendo pancreatina são particularmente adequadas para a profilaxia e/ou tratamento de distúrbios digestivos de diferentes origens, como má digestão e/ou para a profilaxia e/ou tratamento de pancreatite, fibrose cística, diabetes do tipo I, diabetes do tipo II e/ou outras condições que resultam de insuficiência pancreática exócrina em mamíferos e seres humanos.

A má digestão em mamíferos, tal como seres humanos é normalmente baseada em uma deficiência de enzimas digestivas, em particular, em uma deficiência da lipase endógena, mas também de protease e/ou amilase. A causa da referida deficiência de enzimas digestivas é freqüentemente uma hipofunção do pâncreas (por exemplo, insuficiência pancreática, normalmente conhecida como insuficiência pancreática exócrina), o órgão que produz a maior quantidade e as mais importantes enzimas digestivas endógenas. Se a insuficiência pancreática é patológica, pode ser congênita ou adquirida. A insuficiência pancreática crônica adquirida pode, por exem-

plo, resultar de alcoolismo. A insuficiência pancreática congênita pode, por exemplo, resultar de doença, tal como fibrose cística. As consequências da deficiência de enzimas digestivas podem ser sintomas graves de subnutrição e má nutrição, que podem ser acompanhados por susceptibilidade acrescida a doenças secundárias. Assim, em uma modalidade específica, os micropéletes de pancreatina de acordo com a invenção são particularmente adequadas para tratar insuficiência pancreática exócrina de qualquer origem.

Em uma outra modalidade, é proporcionada uma forma de dosagem oral de pancreatina com revestimento entérico, como anteriormente descrito, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de patologias médicas, tais como distúrbios digestivos, insuficiência pancreática exócrina, pancreatite, fibrose cística, diabetes do tipo I e/ou diabetes do tipo II.

Ainda em uma outra modalidade, é proporcionado um método para o tratamento de uma condição médica, tais como distúrbios digestivos, insuficiência pancreática exócrina, pancreatite, fibrose cística, diabetes do tipo I e/ou diabetes do tipo II, por administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma forma de dosagem oral de pancreatina com revestimento entérico a uma pessoa que necessita do referido tratamento.

O revestimento entérico, como aqui descrito, irá ser aplicado, normalmente, a formas de dosagem oral selecionadas de grânulos, granulados, micropéletes, microesferas, microcomprimidos, péletes, pílulas, pós e/ou comprimidos e as referidas formas de dosagem oral revestidas podem, então, ser incorporadas em cápsulas não revestidas. No entanto, em uma modalidade alternativa, a invenção também compreende cápsulas com revestimento entérico que contêm formas de dosagem oral revestidas ou, mais freqüentemente, não revestidas selecionadas de grânulos, granulados, micropéletes, microesferas, microcomprimidos, péletes, pílulas, pós e/ou comprimidos.

As formas de dosagem oral revestidas do fármaco instável em ácido selecionadas de grânulos, granulados, micropéletes, microesferas, microcomprimidos, péletes, pílulas, pós e/ou comprimidos ou as cápsulas podem ainda ser incorporadas em, pelo menos, uma embalagem externa,

por exemplo, selecionada de ampolas ou frascos. Nas modalidades da invenção, é proporcionado um pacote ou kit farmacêutico compreendendo um ou mais compartimentos enchidos com os ingredientes de uma composição farmacêutica da invenção. Podem estar materiais escritos, associados com o(s) referido(s) recipiente(s), tais como instruções para utilização, ou um aviso na forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, utilização ou venda de produtos farmacêuticos, cujo aviso reflecte a aprovação, pela agência, da fabricação, utilização, ou venda para administração humana ou veterinária.

10 As CRPC como aqui descritas estão substancialmente isentas de plastificantes de éster de ácido ftálico monoméricos, tais como ftalato de dibutila e óleos sintéticos, tais como parafinas ou óleos minerais enquanto proporciona o desempenho desejado em termos de liberação localizada e estabilidade de armazenamento. Além disso, as CRPC presentemente descritas, em particular, nas suas formas de realização preferidas, possuem propriedades superiores de resistência e protecção ao ácido gástrico, por exemplo, propriedades superiores de resistência e protecção em um meio ácido, de um modo específico, a pH 1 e/ou pH 5. O revestimento entérico, como proposto para as CPRC presentemente descritas, proporcionam ainda 15 propriedades benéficas como perfis de dissolução. Neste contexto, são preferidas as CRPC como aqui descritas, em que o plastificante é constituído por álcool cetílico e citrato de trietila (Composições CA/TEC). Além disso, as composições CA/TEC preservam, em geral, um teor em lipase superior quando a pancreatina é o fármaco instável em ácido e possuem, normalmente, um teor inferior em água quando comparado às CRPC quando são 20 utilizados outros plastificantes.

EXEMPLOS

Os seguintes exemplos pretendem ser ilustrativos e não limitar a presente descrição. Outras modificações e adaptações adequadas são variedades normalmente encontradas pelos versados na técnica e estão inteiramente no espírito e âmbito da presente descrição.

A. Preparação de uma forma de dosagem oral com revestimento entérico

de um fármaco instável em ácido

1. Preparação de micropéletes de pancreatina não revestidos

15 15,9 kg de pancreatina foi misturado com 3,975 kg de polietileno-
glicol 4000 em um misturador comercialmente disponível de elevado cis-
alhamento e cuidadosamente umedecido com 3,975 kg de 2-propanol. A mis-
tura resultante sofreu extrusão por meio de uma prensa de extrusão comer-
cialmente disponível que foi equipada com um molde perfurante tendo perfu-
rações com um diâmetro interno de 0,8 mm e um dispositivo de corte colo-
cado a jusante. A temperatura foi inferior a 50°C durante a prensagem. A
10 massa submetida a extrusão foi cortada em fragmentos extrudados de, a-
proximadamente, 5 mm de comprimento por meio do dispositivo de corte.

Os 14,64 kg de fragmentos extrudados resultantes foram trans-
feridos em quatro porções de tamanho aproximadamente igual para um dis-
positivo de boleamento comercialmente disponível e boleados para dar mi-
cropéletes moldados de modo aproximadamente elíptico ou aproxima-
15 damente esférico. Foi adicionado 135 g de 2-propanol adicional durante o bo-
leamento.

Após secagem em um secador sob vácuo contínuo comercial-
mente disponível (tipo Vötsch) a uma temperatura em uma faixa de entre
20 35°C e 50°C durante 12 horas, os micropéletes de pancreatina foram gradu-
ados, primeiro com um peneiro de 3,15 mm (peneiração de grãos com ta-
manho acima do normal > 3,15 mm) e, em seguida, com um peneiro de 0,7
mm (peneiração de grãos com tamanho abaixo do normal < 0,7 mm) e, a
seguir, com um peneiro de 1,25 mm (peneiração de grãos com tamanho a-
25 cima do normal > 1,25 mm) para dar 11,98 kg de micropéletes de pancreati-
na (não revestidos) tendo um teor em pancreatina de 80% e uma densidade
aparente de 0,67 g/mL.

2. Revestimento entérico de micropéletes de pancreatina

Uma solução para revestimento foi preparada por adição, sob
30 agitação, de 1623,2 g de ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HP 55), 90,2 g
de citrato de trietila, 34,3 g de álcool cetílico e 38,9 g de dimeticona 1.000 a
140.30 g de acetona à temperatura ambiente.

5025 g de micropéletes de pancreatina não revestidos (preparadas de um modo análogo ao processo aqui descrito) foram fornecidas a uma máquina de revestimento de leito fluidizado comercialmente disponível e foram revestidas por pulverização a uma taxa de pulverização de 97-101 kg/h e uma pressão de ar de 17 kPa (1,7 bar) com a solução para revestimento, como preparada acima, até se ter conseguido a espessura de película do revestimento desejada. A temperatura do produto dos micropéletes de pancreatina foi monitorizada com um sensor de temperatura adequado e mantida na faixa entre 37°C e 43°C (limites da faixa incluídos) durante o revestimento. Em seguida, os micropéletes de pancreatina resultantes foram secos em um secador sob vácuo comercialmente disponível (tipo Vötsch) a uma temperatura na faixa entre 35°C e 50°C durante 12 horas. Em seguida, os micropéletes de pancreatina secos foram graduados, primeiro com uma peneira de 0,7 (peneiração de grãos com tamanho abaixo do normal < 0,7 mm) e, em seguida, com uma peneira de 1,6 mm (peneiração de grãos com tamanho acima do normal > 1,6 mm) para dar 6532 g de micropéletes de pancreatina com revestimento entérico tendo um teor em pancreatina de 60%. A densidade aparente dos micropéletes de pancreatina foi de 0,69 g/mL.

Foram preparadas outros micropéletes de pancreatina de acordo com o processo descrito acima e foram aplicados diferentes revestimentos de um modo similar ao processo de revestimento apresentado acima para dar outras CRPC. As composições de outras CRPC e outras composições são apresentadas na Tabela 1 em conjunto com determinados parâmetros do processo a partir dos seus respectivos processos de revestimento. A composição G pode ser produzida de acordo com processos como descritos na Pat. U.S. Nº 5378462. A composição comparativa H foi preparada de acordo com um processo que inclui ftalato de dibutila utilizado como um plastificante no revestimento. Todos os lotes foram produzidos à escala laboratorial, a não ser que de outro modo indicado.

Tabela 1: Composições contendo pancreatina

Ingredientes mg/cápsula	Composição												
	A	B	C	D	1	2	3	4	5	6*	7	8	
Núcleos de Micro-pélete													
Pancreatina	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
PEG 4000	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50
HP 55	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60
Dimeticona	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
TEC	0	0	3,0	4,10	5,00	0	0	0	0	0	0	0	0
CA	0	0,40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,00
Soma	237,40	237,75	240,35	241,45	242,4	238,35	237,40	237,75	240,35	241,45	242,4	238,35	238,35
Parâmetros do processo													
Temperatura da pastilha durante o revestimento	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C
Ingredientes mg/cápsula													
Núcleos de Micro-pélete													
Pancreatina	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
PEG 4000	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50
HP 55	52,60	48,60	48,60	52,25	52,25	52,25	52,25	48,60	48,60	52,25	52,25	52,25	52,25
Dimeticona	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
TEC	0	3,60	3,00	2,90	2,90	2,90	0	3,60	3,00	2,90	2,90	2,90	2,90
CA	1,15	0,40	1,00	1,10	1,10	1,10	1,15	0,40	1,00	1,10	1,10	1,10	1,10
Soma	242,50	241,35	241,35	245,00	245,00	245,00	242,50	241,35	241,35	245,00	245,00	245,00	245,00
Parâmetros do processo													
Temperatura da pastilha durante o revestimento	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	30°C	35°C	35°C

Continuação

Ingredientes mg/cápsula		Composição						
		9	10	11	12	13	14	
Núcleos de Micro-pélete	Pancreatina	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	
	PEG 4000	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	
Revestimento Entérico (película)	HP 55	56,34	56,34	56,34	52,25	52,25	56,34	
	Dimeticona	1,35	1,35	1,35	1,25	1,25	1,35	
	TEC	3,13	3,13	3,13	2,90	2,90	3,13	
	CA	1,19	1,19	1,19	1,10	1,10	1,19	
	Soma	249,51	249,51	249,51	245,00	245,00	249,51	
Parâmetros do processo	Temperatura da pastilha durante o revestimento	37°C	40°C	43°C	49°C	40°C	46°C	
Ingredientes mg/cápsula		Composição						
		15	E	F	G	H		
Núcleos de Micro-pélete	Pancreatina	128,06	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	
	PEG 4000	32,01	37,50	37,50	37,50	37,50	37,50	
Revestimento Entérico (película)	Óleo mineral leve	0	0	0	3,75	0	0	
	HP 55	48,10	48,60	48,60	48,60	48,60	48,60	
	Dimeticona	1,15	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	
	TEC	2,67	1,00	2,00	0	0	0	
	CA	1,01	0	0	0	0	0	
Parâmetros do processo	DBP	0	0	0	4,10	4,10	4,10	
	Óleo mineral leve	0	0	0	3,30	0	0	
	Soma	213,00	238,35	239,35	248,50	241,50	241,50	
Temperatura da pastilha durante o revestimento	n.a.	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	40°C	

PEG = polietilenoglicol; TEC = citrato de trietilã; CA = álcool cetílico; HP 55 = ftalato de hidroxipropilmetilcelulose; Temperatura = temperatura; DBP = ftalato de dibutilã; * = escala de produção; n.a: dados não disponíveis.

A composição G é uma composição farmacêutica de elevada qualidade atualmente disponível compreendendo pancreatina e óleo mineral leve.

As composições Nº 5, 6, 10, 13, 14 e 15 são exemplos preferidos de composições contendo CA/TEC como o plastificante.

A composição Nº 3 é um exemplo de uma composição preferida compreendendo álcool cetílico como o único plastificante.

B. Determinação da resistência ao ácido gástrico de micropéletes de pancreatina com revestimento entérico a pH 1 e pH 5

Foi determinada a resistência ao suco gástrico (pH 1) das diferentes micropéletes de pancreatina da Tabela 1 por imersão dos micropéletes de pancrelipase, durante 2 horas, em 0,1 mol/L de ácido clorídrico em um aparelho de verificação de desintegração de acordo com a Farmacopéia Européia (Ph. Eur.). Em seguida, a porção não dissolvida dos péletes foi separada da solução e a sua atividade da lipase residual foi determinada de acordo com o ensaio de lipase de Ph. Eur./The International Pharmaceutical Federation" (FIP), PO Box 84200; 2508 AE Haia; Holanda. Os resultados destes ensaios, para a resistência gástrica do revestimento entérico, são apresentados na Tabela 2 ("estabilidade a pH 1").

Além disso, foi realizado um ensaio similar a pH 5 utilizando as mesmas condições como apresentado acima, com a exceção de que foi utilizado um tampão fosfato a pH 5,0 (2,0 g de cloreto de sódio e 9,2 g de dihidrogenofosfato de sódio monohidratado por litro, ajustado a pH 5,0) como um solvente em vez de 0,1 mol/L de ácido clorídrico. Os resultados destes ensaios para a resistência gástrica também são apresentados a seguir na Tabela 2 ("estabilidade a pH 5").

As resistências ao ácido gástrico das composições da Tabela 1 (ver acima) são dadas, cada uma delas, na Tabela 2 como percentagens da atividade lipolítica residual após a incubação relativamente à atividade lipolítica atual das amostras ensaiadas antes da incubação (resistência ao ácido gástrico relativa). A atividade lipolítica é determinada de acordo com o ensaio de lipase descrito na monografia da USP "pancrelipase delayed-release capsules". Em princípio, qualquer amostra de pancreatina padronizada e caracterizada pode ser utilizada como o padrão de referência da lipase. Por exemplo, uma atividade lipolítica padrão predeterminada pode ser obtida da "International Pharmaceutical Federation" (FIP), PO Box 84200; 2508 AE Haia; Holanda. Para os propósitos da presente invenção, foi utilizado um padrão interno de pancreatina, o qual está disponível mediante pedido à Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hans-Boeckler-Allee 20, 30173 Hannover,

Alemanha.

Tabela 2: Resistências ao ácido gástrico relativas (estabilidades) de composições na Tabela 1 a pH 1 e pH 5

Composição	Estabilidade a pH 5 [%]	Estabilidade a pH 1 [%]
A	15,3	15,9
B	63,2	53,8
C	71,6	84,2
D	52,0	93,6
1	87,0	96,0
2	76,4	92,6
3	92,1	94,5
4	85,3	93,7
5	92,0	93,0
6	94,9	99,4
7	67,4	89,8
8	80,5	95,2
9	83,8	90,8
10	97,9	99,6
11	89,0	93,5
12	83,7	94,8
13	100,2	102,7
14	93,6	98,7
E	48,6	65,0
F	36,5	75,0
G	98,6	100,6

5 As CRPC preferidas têm uma resistência ao ácido gástrico (estabilidade) a pH 1 de, pelo menos, 75%, em particular, de pelo menos 85%, de um modo preferido, de pelo menos 90%, de um modo mais preferido, de pelo menos 95%, relativamente a um padrão de atividade lipolítica de pancreatina predeterminado.

10 Outras CRPC preferidas, como aqui descritas, têm uma resistência ao ácido gástrico a pH 5 de, pelo menos, 75%, em particular, de pelo menos 85%, de um modo preferido, de pelo menos 90%, de um modo mais preferido de, pelo menos, 95%, relativamente a um padrão de atividade lipolítica de pancreatina predeterminado.

15 As CRPC que são mais preferidas têm uma resistência ao ácido gástrico a pH 1 de, pelo menos, 90% e uma resistência ao ácido gástrico adicional a pH 5 de, pelo menos, 90% relativamente a um padrão de atividade lipolítica de pancreatina predeterminado.

C. Determinação do perfil de dissolução de micropéletes de pancreatina com revestimento entérico

O perfil de dissolução de diferentes composições da Tabela 1 (ver acima) foi determinado de acordo com um procedimento de ensaio como descrito na monografia da Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) "pancrelipase delayed-release capsules" com fase de resistência gástrica acrescida que é aqui incorporado por referência.

A determinação da resistência ao fluido gástrico foi realizada utilizando suco gástrico sem enzimas de acordo com a USP sob condições padronizadas (37°C, 100 rpm) durante 2 horas no dispositivo de dissolução (dispositivo de cesto USP). Em seguida, a porção não dissolvida dos micropéletes de pancreatina com revestimento entérico foi separada da solução e transferida para o dispositivo de pás de acordo com a USP, enchida com solução de tampão fosfato a pH 6,0 para determinar a dissolução de enzimas. Os micropéletes de pancreatina com revestimento entérico foram agitados em um aparelho de verificação de dissolução sob condições padronizadas durante, normalmente, 90 minutos (ver intervalos de tempo exatos na Tabela 3 a seguir) a 37°C e 50 rpm.

A atividade da lipase foi determinada após intervalos de tempo selecionados (ver Tabela 3) de acordo com o ensaio de lipase descrito na monografia da USP "pancrelipase delayed-release capsules".

Além disso, foi realizado um ensaio similar ao descrito acima com um "tampão McIlvain" (pH 6,0; para preparação, misturar solução A: 7,098 g de Na_2HPO_4 anidro e 4 g de sais biliares em 1000 mL de água com solução B: 5,25 g de $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e 4 g de sais biliares em 100 mL de água) em vez de um tampão fosfato de acordo com a USP. Todas as outras condições permaneceram como descrito acima para o tampão fosfato de acordo com a USP.

Os resultados dos ensaios de perfil de dissolução são apresentados a seguir como "% da atividade da lipase residual face à atividade da lipase real" para a série de ensaios realizada com tampão fosfato de acordo com a USP (ver Tabela 3a) e para a série de ensaios realizada com tampão

Mcllvain (ver Tabela 3b).

Tabela 3a: Perfis de dissolução dos micropéletes de pancreatina com revestimento entérico em tampão fosfato

Intervalos de tempo [minuto]	% da atividade da lipase residual face à atividade real inicial para cada composição Nº						
	G	2	3	4	5	13	14
5	0,0	--	3,0	--	0,0	4,6	n.a.
10	0,0	--	4,9	--	6,2	4,6	15,37
15	11,9	--	16,4	--	37,8	17,6	34,38
20	48,0	--	39,3	--	63,5	40,8	n.a.
25	62,3	--	59,0	--	72,4	59,8	n.a.
30	73,5	--	67,8	--	80,0	66,2	73,86
45	77,1	--	80,5	--	84,0	76,6	84,45
60	79,9	--	77,8	--	84,2	81,9	81,25
75	78,4	--	77,1	--	78,9	79,8	80,40
90	78,2	--	72,3	--	77,2	77,4	n.a.

5 n.a: dados não disponíveis

Tabela 3b: Perfis de dissolução do micropélete de pancreatina com revestimento entérico em tampão Mcllvain

Intervalos de tempo [min]	% da atividade da lipase residual face à atividade real inicial para cada composição Nº					
	G	2	3	4	5	13
5	0,0	1,0	0,5	0,4	0,0	0,7
10	0,5	8,8	1,7	7,7	4,5	1,2
15	6,3	39,6	9,8	39,1	30,2	8,1
20	23,6	60,5	24,3	62,7	65,6	24,6
25	47,2	68,7	40,6	79,6	79,3	43,1
30	66,3	75,2	58,3	84,7	85,2	58,9
45	88,1	76,9	75,4	86,3	87,5	83,7
60	91,0	74,0	80,9	84,5	85,4	87,1
75	88,4	73,9	81,4	80,2	--	87,1
90	-	71,2	80,6	--	--	85,4
105	-	--	77,7	--	--	--

10 Para os resultados do ensaio de perfil de dissolução, como apresentado nas tabelas 3a e 3b, foi realizada uma comparação das composições nº 2, 3, 4, 5 e 13, em cada caso, com a composição "G" de referência. A referida comparação foi baseada no "Guidance for Industry", SUPAC-MR, *Modified Release Solid Oral Dosage Forms* (Setembro de 1997) por

cálculo do fator de semelhança (f_2). Os dois limites de aceitação para determinar a semelhança de duas curvas comparadas foram (i) um fator (f_2) > 50 e (ii) o desvio médio em qualquer ponto de amostragem de dissolução não deve ser superior a 15%.

5 Ao aplicar os limites de aceitação acima referidos para determinar a semelhança, constatou-se que os perfis de dissolução das CRPC de micropélete de pancreatina nº 2, 4 e 5 (ver Tabela 1) não puderam ser considerados como sendo similares ao perfil de dissolução do micropélete de pancreatina "G" de referência (ver Tabela 1). No entanto, quando da aplicação dos limites de aceitação acima referidos para determinar a semelhança, constatou-se que os perfis de dissolução das CRPC de micropélete de pancreatina nº 3 e 13 (ver Tabela 1) puderam ser considerados similares ao perfil de dissolução do micropélete de pancreatina "G" de referência (ver Tabela 1).

15 D. Estudos de estabilidade de armazenamento para CPRC de micropélete de pancreatina com revestimento entérico

 Para determinar a estabilidade de armazenamento de diferentes micropéletes de pancreatina da Tabela 1 (ver acima), foram enchidas cápsulas duras de gelatina de tamanho 0 com aproximadamente 497 mg de micropéletes de pancreatina (ver Tabela 1) e embaladas em frascos de HDPE de 30 mL para realizar a seguinte série de ensaios.

 Os micropéletes de pancreatina embalados foram, então, armazenados durante 5 meses sob condições de armazenamento normal ou duas diferentes agravadas (ver a seguir para pormenores) e foi determinada a atividade da lipase residual em cada caso, de um modo análogo, às instruções de Ph. Eur.

 Os resultados destes ensaios de estabilidade de armazenamento das CPRC, após períodos de armazenamento de 5 meses, são apresentados a seguir nas tabelas 4a e 4b, respectivamente ("Lipase").

30 Também foi determinada a resistência ao suco gástrico (pH 1) dos diferentes micropéletes de pancreatina da tabela 1, após um período total de armazenamento de 5 meses, por imersão de péletes de liberação

retardada de pancrelipase, durante 2 horas, em 0,1 mol/L de ácido clorídrico em um equipamento de desintegração de acordo com a Ph. Eur. (Seção 2.9.1. "desintegração"). Em seguida, a porção não dissolvida dos péletes foi separada da solução e a sua atividade da lipase residual foi determinada de acordo com o ensaio de lipase de Ph. Eur. (monografia "pâncreas pulverizado"). Os resultados destes ensaios para a resistência gástrica do revestimento entérico, após períodos de armazenamento de 5 meses sob condições de armazenamento normal ou duas diferentes agravadas, são apresentados nas tabelas 4a e 4b, respectivamente ("resistência gástrica a pH 1").

Além disso, foi realizado um ensaio similar a pH 5 utilizando as mesmas condições, como apresentado no parágrafo anterior, com a exceção de que foi utilizado um tampão fosfato a pH 5,0 (2,0 g de cloreto de sódio e 9,2 g de di-hidrogenofosfato de sódio mono-hidratado por litro ajustado a pH 5,0) como um solvente em vez de 0,1 mol/L de ácido clorídrico. Os resultados destes ensaios para a resistência gástrica do revestimento entérico após períodos de armazenamento de 5 meses são apresentados a seguir nas tabelas 4a e 4b, respectivamente ("resistência gástrica a pH 5").

Tabela 4a: Resultados de estabilidade para composições selecionadas da Tabela 1 a 30°C e 65% de umidade rel. (condições de armazenamento ligeiramente agravadas)

Condições	CPRC Nº	% atividade da lipase face à atividade inicial	
		Meses	
		0	5
Lipase (atividade inicial)	G	100	92
	3	100	88
	13	100	94
Resistência gástrica a pH 1 (atividade real)	G	101	91
	3	95	95
	13	103	99
Resistência gástrica a pH 5 (atividade real)	G	99	92
	3	92	86
	13	100	95

Tabela 4b: Resultados de estabilidade para composições selecionadas da Tabela 1 a 40°C e 75% de umidade rel. (condições de armazenamento agravadas)

Condições	CPRC Nº	% atividade da lipase face à atividade inicial					
		Meses					
		0	1	2	3	4	5
Lipase (atividade inicial)	G	100	90	80	77	69	64
	3	100	87	79	69	64	61
	13	100	97	87	81	73	67
Resistência gástrica a pH 1 (atividade real)	G	101	96	101	94	96	96
	3	95	94	94	96	87	86
	13	103	95	97	97	96	89
Resistência gástrica a pH 5 (atividade real)	G	99	92	95	76	87	40
	3	92	86	78	63	51	22
	13	100	90	83	73	43	15

A partir dos dados apresentados nas tabelas 4a e 4b, pode concluir-se que as composições ensaiadas Nº G, 3 e 13 (ver Tabela 1) são de estabilidade de armazenamento satisfatória sob condições de armazenamento normal e ligeiramente agravada durante um período de armazenamento de 5 meses. O teor em lipase da composição Nº 13, apesar de similar às duas composições comparativas, foi melhor conservado durante os períodos observados de 5 meses sob condições de armazenamento ligeiramente agravada e agravada.

Sob condições de armazenamento ligeiramente agravadas, que são as mais importantes na prática, a composição Nº 13 teve um melhor desempenho em termos de resistência gástrica a pH 1 e pH 5 durante os períodos observados de 5 meses.

Todas as referências, incluindo publicações, pedidos de patente, e patentes, aqui citadas são aqui incorporadas por referência na mesma extensão, como se cada referência individualmente e especificamente indicada para ser incorporada por referência, fossem aqui apresentadas na sua totalidade.

Na presente descrição, onde os valores numéricos são indicados como faixas, os respectivos limites da faixa pretendem geralmente estar incluídos e ser parte das faixas dadas, a não ser que de outro modo expres-

samente indicado.

A utilização dos termos "um" e "o" e referências similares no contexto desta descrição (em especial no contexto das seguintes reivindicações) devem ser considerados como abrangendo ambos o singular e o plural, a não ser que de outro modo aqui indicado ou claramente contrariado pelo contexto. Todos os métodos aqui descritos podem ser realizados em qualquer ordem adequada, a não ser que de outro modo aqui indicado ou de outro modo claramente contrariado pelo contexto. A utilização de qualquer e todos os exemplos, ou linguagem exemplificativa (por exemplo, tais como, preferido, de um modo preferido) aqui proporcionados, pretende apenas ilustrar ainda mais o teor da descrição e não constitui uma limitação no âmbito das reivindicações. Nenhuma linguagem na especificação deve ser entendida como indicativo de qualquer elemento não reivindicado como essencial à realização da invenção.

Em conformidade, esta invenção inclui todas as modificações e equivalentes do assunto da matéria referidas nas reivindicações aqui em anexo, como permitido por lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos descritos acima em todas as variações possíveis está no âmbito da invenção reivindicada, a não ser que de outro modo aqui indicado, ou de outro modo claramente contrariado pelo contexto.

REIVINDICAÇÕES

1. Revestimento entérico compreendendo

- 5 a) pelo menos um agente filmogênico selecionado do grupo consistindo em agar, polímeros de carbopol[®], carboximetilcelulose, carboximetiletilcelulose, carragenina, acetato ftalato de celulose, acetato succinato de celulose, acetato trimeliato de celulose, quitina, extrato de proteína de milho, etilcelulose, goma arábica, hidroxipropilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetila, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de etila, metilcelulose, pectina, acetato ftalato de polivinila, álcool polivinílico, goma-laca, alginato de sódio, acetato ftalato de amido, copolímero de estireno/ácido maléico e misturas dos referidos agentes filmogênicos;
- 10 b) pelo menos um plastificante em uma quantidade superior a 1,5% em peso relativamente a, pelo menos, um agente filmogênico, cujo plastificante é selecionado do grupo consistindo em citrato de trietila, álcool cetílico e misturas de álcool cetílico e citrato de trietila; e
- 15 c) de um modo opcional, pelo menos um agente antiaderente.

20 2. Revestimento entérico de acordo com a reivindicação 1, em que o plastificante está presente em uma quantidade de 2% a 20% em peso relativamente ao agente filmogênico.

25 3. Revestimento entérico de acordo com a reivindicação 1, compreendendo um agente antiaderente que está presente em uma quantidade de 1,5% a 3% em peso relativamente ao agente filmogênico.

4. Revestimento entérico de acordo com a reivindicação 3, em que o agente antiaderente é dimeticona.

30 5. Revestimento entérico de acordo com a reivindicação 1, em que o plastificante é constituído por álcool cetílico e citrato de trietila, os quais estão coletivamente presentes em uma quantidade superior a 3% em

peso relativamente ao agente filmogênico.

6. Revestimento entérico de acordo com a reivindicação 1, em que o plastificante é constituído por álcool cetílico e citrato de trietila, os quais estão coletivamente presentes em uma quantidade de 4% a 20% em peso relativamente ao agente filmogênico.

7. Revestimento entérico de acordo com a reivindicação 5, em que a razão peso para peso de álcool cetílico para citrato de trietila é desde 0,05:1 até 1:1.

8. Revestimento entérico de acordo com a reivindicação 1, em que o agente filmogênico é ftalato de hidroxipropilmetilcelulose.

9. Composição farmacêutica de liberação controlada compreendendo uma forma de dosagem oral de um fármaco instável em ácido e um revestimento entérico como definido na reivindicação 1.

10. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 9, em que o fármaco instável em ácido é selecionado do grupo consistindo em (+)-N-{3-[3-(4-fluorofenóxi)fenil]-2-ciclopenten-1-il}-N-hidroxiuréia, amilase, aureomicina, bacitracina, betacaroteno, cefalosporinas, cloromicetina, cimetidina, cisaprida, cladribina, clorazepato, deramciclano, didanosina, glicosídeos digitálicos, dihidroestreptomicina, eritromicina, etoposídeo, famotidina, hormônios (em particular, estrogênios, insulina, adrenalina e heparina), milamelina, lipase, novobiocina, pancreatina, sais de penicilina, polimixina, pravastatina, progabide, protease, quinapril, ácido quinoxalino-2-carboxílico, [4-(R)-carbamoil-1-(S-3-fluorobenzil-2-(S),7-di-hidróxi-7-metil-octil]amida, ácido quinoxalino-2-carboxílico de [1-benzil-4-(4,4-difluoro-1-hidróxi-ciclohexil)-2-hidróxi-4-hidroxicarbamoil-butil]-amida, ranitidina, estreptomicina, subtilina, sulfanilamida e inibidores de bomba de prótons instáveis em ácido como esomeprazol, lansoprazol, minoprazol, omeprazol, pantoprazol ou rabeprazol.

11. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 9, em que o fármaco instável em ácido é pancreatina.

12. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 9, em que a forma de dosagem oral é selecionada do

grupo consistindo em grânulos, granulados, microcomprimidos, micropéletes, microesferas, péletes, pílulas, pós e comprimidos.

5 13. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 11 ou reivindicação 12, em que a forma de dosagem oral é micropéletes ou microesferas.

14. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 12 ou reivindicação 13, sendo a composição farmacêutica ainda incorporada em, pelo menos, uma embalagem externa selecionada de cápsulas, sachês, ampolas ou frascos.

10 15. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 9, em que o revestimento entérico é entre 20% e 30% em peso da composição total da composição farmacêutica de liberação controlada.

15 16. Processo para produzir uma composição farmacêutica de liberação controlada, o processo compreendendo as etapas de

- a. proporcionar uma forma de dosagem oral de um fármaco instável em ácido;
- b. proporcionar uma solução para revestimento entérico compreendendo
 - 20 i. pelo menos um agente filmogênico selecionado do grupo consistindo em agar, polímeros de Carbopol®, carboximetilcelulose, carboximetiletilcelulose, carragenina, acetato ftalato de celulose, acetato succinato de celulose, acetato trimeliato de celulose, quitina, ex-
25 trato de proteína de milho, etilcelulose, goma arábica, hidroxipropilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetila, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de etila, metilcelulose,
30 se, pectina, acetato ftalato de polivinila, álcool polivinílico, goma-laca, alginato de sódio, acetato ftalato de amido, copolímero de estireno/ácido maléico e mistu-

- ras dos referidos agentes filmogênicos;
- 5 ii. pelo menos um plastificante em uma quantidade superior a 1,5% em peso relativamente a pelo menos um agente filmogênico, cujo plastificante é selecionado do grupo consistindo em citrato de trietila, álcool cetílico e misturas de álcool cetílico e citrato de trietila;
- iii. opcionalmente, pelo menos, um agente antiaderente;
- e
- 10 iv. um ou mais solvente(s) orgânico(s) compatível(eis) com enzimas;
- c. revestir a forma de dosagem oral com a solução para revestimento entérico, em que a temperatura do produto da forma de dosagem oral durante o revestimento é mantida a uma temperatura adequada para aplicar a solução para revestimento entérico; e
- 15 d. secar a forma de dosagem oral revestida.
17. Processo de acordo com a reivindicação 16, em que o fármaco instável em ácido é pancreatina.
18. Processo de acordo com a reivindicação 16, em que o agente filmogênico é ftalato de hidroxipropilmetilcelulose.
- 20 19. Processo de acordo com a reivindicação 16, em que o plastificante é constituído por álcool cetílico e citrato de trietila, os quais estão coletivamente presentes em uma quantidade superior a 3% em peso relativamente ao agente filmogênico.
- 25 20. Processo de acordo com a reivindicação 19, em que a razão peso para peso de álcool cetílico para citrato de trietila é desde 0,05:1 até 1:1.
21. Processo de acordo com a reivindicação 16, em que a forma de dosagem oral do fármaco instável em ácido é selecionada do grupo que
- 30 consiste em grânulos, granulados, microcomprimidos, micropéletes, microesferas, péletes, pílulas, pós e comprimidos.
22. Processo de acordo com a reivindicação 17, em que a forma

de dosagem oral de pancreatina é micropéletes ou microesferas.

23. Processo de acordo com a reivindicação 16, em que na etapa c.) do processo a temperatura do produto da forma de dosagem oral é mantida entre 30°C e 60°C durante o revestimento.

5 24. Processo de acordo com a reivindicação 16, em que na etapa c.) do processo a temperatura do produto da forma de dosagem oral é mantida entre 32°C e 55°C durante o revestimento.

25. Forma de dosagem oral com revestimento entérico de um fármaco instável em ácido obtível por um processo como definido na reivindicação 16.

10 26. Forma de dosagem oral com revestimento entérico de acordo com a reivindicação 25, em que o fármaco instável em ácido é pancreatina.

15 27. Utilização de uma forma de dosagem oral com revestimento entérico de pancreatina, como definida na reivindicação 26, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios digestivos, insuficiência pancreática exócrina, pancreatite, fibrose cística, diabetes do tipo I e/ou diabetes do tipo II.

28. Solução para revestimento, compreendendo

20 i. pelo menos um agente filmogênico selecionado do grupo consistindo em agar, polímeros de Carbopol®, carboximetilcelulose, carboximetiletilcelulose, carragenina, acetato ftalato de celulose, acetato succinato de celulose, acetato trimeliato de celulose, quitina, extrato de proteína de milho, 25 etilcelulose, goma arábica, hidroxipropilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilmetila, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de etila, metilcelulose, pectina, acetato ftalato de polivinila, álcool 30 polivinílico, goma-laca, alginato de sódio, acetato ftalato de amido, copolímero de estireno/ácido maléico e misturas dos referidos agentes filmogênicos;

- ii. pelo menos um plastificante em uma quantidade superior a 1,5% em peso relativamente ao pelo menos um agente fil-mogênico, que é selecionado do grupo consistindo em ci-trato de trietila, álcool cetílico e misturas de álcool cetílico e citrato de trietila;
- iii. opcionalmente, pelo menos, um agente antiaderente; e
- iv. um ou mais solvente(s) orgânico(s) compatível(eis) com enzimas.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA FÁRMACOS INSTÁVEIS EM ÁCIDO**".

5 A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem oral com revestimento entérico compreendendo um ingrediente farmacêutico ativo instável em ácido, em que a composição está substancialmente isenta de ésteres de ácido ftálico monoméricos e óleos sintéticos como aqui descrita. Também são proporcionados métodos para preparar e utilizar a forma de dosagem oral com revestimento entérico. As composições farmacêuticas
10 descritas compreendem um revestimento entérico que inclui, pelo menos, um plastificante, pelo menos, um agente filmogênico e, opcionalmente, pelo menos, um agente antiaderente.