



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

(11) PI 0314984-6 B1

(22) Data do Depósito: 09/10/2003

(45) Data de Concessão: 11/09/2018



(54) Título: PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDAS

(51) Int.Cl.: A61K 9/16; A61K 31/513; A61K 9/20; A61P 31/12; A61P 3/00

(30) Prioridade Unionista: 09/10/2002 DE 102 47 037.5

(73) Titular(es): ABBOTT GMBH & CO. KG

(72) Inventor(es): JÖRG ROSENBERG; GUNTHER BERNDL; MARKUS MÄGERLEIN

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/03/2005

“PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDAS”

A presente invenção refere-se a processo para a preparação de formas de dosagem sólidas de liberação rápida.

5 É conhecida a produção de formas de dosagem sólidas por extrusão da massa fundida, isto é, um processo em que é extrusada uma massa fundida de um aglutinante polimérico e de um ingrediente ativo e o extrudado é moldado até a forma da droga desejada, ver, por exemplo, a EP-A 240 904, a EP-A 240 906, a EP-A 337 256 e a EP-A 358 105. Este processo permite a
10 preparação de ingredientes ativos ligeiramente solúveis na forma de soluções sólidas. O ingrediente ativo está presente nas soluções sólidas em forma amorfa e pode portanto ser absorvido mais facilmente do que o ingrediente ativo cristalino. No entanto, a dissolução da forma de dosagem e a liberação do ingrediente ativo ocorre apenas na superfície da forma de dosagem. Em
15 muitos casos, entretanto, é desejada uma rápida desintegração da forma de dosagem.

A EP-B 0 078 430 divulga um processo para a produção de preparações farmacêuticas que compreendem dihidropiridina, polivinilpirrolidona e veículos insolúveis tal como polivinilpirrolidona
20 reticulada, em que o ingrediente ativo e a polivinilpirrolidona são dissolvidos em um solvente orgânico e a solução é granulada com o veículo. Este processo não pode, entretanto, ser aplicado diretamente a outros ingredientes ativos ligeiramente solúveis porque não existe um solvente fisiologicamente tolerado para todos os ingredientes ativos e/ou é impossível a remoção
25 completa do solvente ou possível apenas de uma maneira incômoda.

A GB 2 153 676 propõe o carregamento de polímeros insolúveis em água tal como a polivinilpirrolidona reticulada com um ingrediente ativo por misturação do polímero com o ingrediente ativo e aquecimento até o ponto de fusão do ingrediente ativo. Este procedimento tem

É um objetivo da invenção indicar um processo que possa ser aplicado universalmente que permite as formas de dosagem com rápida liberação em particular de ingredientes ativos ligeiramente solúveis a serem produzidos sem a necessidade de se usar solventes orgânicos ou de fundir o ingrediente ativo.

a) 50 a 99,4 % em peso, de preferência 60 a 80 % em peso, de pelo menos um veículo não termoplástico reticulado,

b) 0,5 até 30 % em peso, de preferência 5 até 20 % em peso, de pelo menos um adjuvante selecionado entre polímeros termoplásticos, lipídeos, açúcar álcoois, derivados de açúcar álcool e solubilizadores e

c) 0,1 até 49,5 % em peso, de preferência 5 até 25 % em peso, de pelo

menos um ingrediente ativo,

é formada a uma temperatura a ou acima do ponto de amolecimento do adjuvante, porém pelo menos 70°C, de preferência 100 até 180°C e subsequentemente resfriado.

5 Em modalidades preferidas, a composição compreende:

- a) 50 até 90 % em peso, de preferência 60 até 80 % em peso, de pelo menos um veículo não termoplástico reticulado,
- b1) 5 até 30 % em peso, de preferência 7 até 15 % em peso, de pelo menos um polímero termoplástico,
- 10 b2) 0,5 até 20 % em peso, de preferência 5 até 10 % em peso, de pelo menos um solubilizador,
- c) 0,1 até 45,5 % em peso, de preferência 5 até 25 % em peso, de pelo menos um ingrediente ativo.

15 O veículo não termoplástico reticulado age como um desintegrador que provoca uma desintegração aproximadamente rápida da forma de dosagem em um ambiente aquoso tal como o suco gástrico. É surpreendentemente possível produzir as formas de dosagem, que compreendem um veículo não termoplástico reticulado, na ausência de solventes através de um processo similar à extrusão no estado fundido se
20 forem usados adicionalmente adjuvantes especiais. “Adjuvante” ou “adjuvantes” significam excipientes que permanecem na forma de dosagem e não são meramente adicionados durante a produção e são removidos de novo em uma etapa posterior de processamento.

25 As formas de dosagem significam todas as formas adequadas para uso como medicamentos, em particular para administração oral, composições para tratamento de plantas, razões animais e suplementos dietéticos. Elas incluem, por exemplo, tabletes de qualquer formato, pelotas ou grânulos.

O veículo não termoplástico reticulado é um polímero natural,

semi-sintético ou completamente sintético que é reticulado até um grau de reticulação tal que ele não tenha propriedades termoplásticas. Ele é habitualmente insolúvel em água porém inflável em água. O veículo não termoplástico é de preferência selecionado entre a polivinilpirrolidona reticulada e a carboximetilcelulose de sódio reticulada. A polivinilpirrolidona reticulada é a mais preferida. Os produtos adequados são descritos por exemplo na US Pharmacopeia (USP NF).

Além do ingrediente ativo e do veículo não termoplástico reticulado, também é empregado no processo da invenção pelo menos um adjuvante selecionado entre polímeros termoplásticos, lipídeos, açúcar álcoois, derivados de açúcar álcool e solubilizadores.

Exemplos de polímeros termoplásticos adequados são polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona e acetato de vinila ou propionato de vinila, copolímeros de acetato de vinila e ácido crotônico, acetato de polivinila parcialmente hidrolisado, álcool polivinílico, acrilatos de polihidroxicelulose, metacrilatos de polihidroxicelulose, poli acrilatos e polimetacrilatos (tipos Eudragit), copolímeros de metacrilato de metila e ácido acrílico, polietileno glicóis, alquilceluloses, especialmente metilcelulose e etilcelulose hidroxialquilceluloses, especialmente hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxialquilceluloses, especialmente hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), ésteres de celulose tais como ftalatos de celulose, em particular acetato ftalato de celulose e acetato succinato de hidroxipropilmetil celulose (HPMCAS). Destes, os homo- ou os copolímeros de vinilpirrolidona são particularmente preferidos, por exemplo, polivinilpirrolidona com valores de K de Fikentscher de desde 12 até 100, de preferência de 17 até 30 ou copolímeros de 30 até 70 % em peso de N-vinilpirrolidona (VP) e 70 até 30 % em peso de acetato de vinila (VA), tal como, por exemplo, um copolímero de 60 % em peso de VP e 40 % em peso de VA.

Os polímeros termoplásticos de preferência têm uma temperatura de amolecimento de desde 60 até 180°C, em particular de desde 70 até 130°C.

5 Açúcar álcoois adequados são sorbitol, xilitol, manitol, maltitol; um derivado de açúcar álcool adequado é o isomalte.

Os lipídeos adequados são ácidos graxos como ácido esteárico; álcoois graxos tais como álcool cetílico ou estearílico; gorduras tais como gorduras animais ou vegetais; ceras tal como cera de carnaúba ou mono e/ou diglicerídeos ou fosfatídeos, especialmente lecitina. As gorduras de preferência têm um ponto de fusão de pelo menos 50°C. Os triglicerídeos de ácidos graxos C₁₂, C₁₄, C₁₆ e C₁₈ são preferidos.

10 Solubilizadores significam compostos tensoativos não iônicos farmacêuticamente aceitáveis. Os solubilizadores adequados incluem ésteres de ácido graxo de sorbitano, ésteres de ácido graxo polialcoxilados tais como, por exemplo, glicerídeos polialcoxilados, ésteres de ácido graxo de sorbitano polialcoxilados ou ésteres de ácido graxo de polialquileno glicóis ou éteres de álcoois graxos polialcoxilados. Uma cadeia de ácido graxo nestes compostos habitualmente compreende 8 até 22 átomos de carbono. Os blocos de óxido de polialquileno compreendem em média desde 4 até 50 unidades de óxido de alquileno, de preferência unidades de óxido de etileno, por molécula.

20 Os ésteres de ácido graxo de sorbitano adequados são monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano ou monooleato de sorbitano.

25 Exemplos de ésteres de ácido graxo de sorbitano polialcoxilados adequados são monolaurato de polioxietileno (20) sorbitano, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitano, monoestearato de polioxietileno (20) sorbitano, monooleato de polioxietileno (20) sorbitano,

triestearato de polioxietileno (20) sorbitano, trioleato de polioxietileno (20) sorbitano, monoestearato de polioxietileno (4) sorbitano, monolaurato de sorbitano ou monooleato de polioxietileno (4) sorbitano ou monooleato de polioxietileno (4) sorbitano.

5 Os glicerídeos polialcoxilados adequados são obtidos, por exemplo, por alcoxilação de glicerídeos naturais ou hidrogenados ou por transesterificação de glicerídeos naturais ou hidrogenados com polialquilenoglicóis. Exemplos comercialmente disponíveis são ricinoleato 35 de polioxietileno glicerol, trihidroxiestearato 40 de polioxietileno glicerol (Cremophor[®] RH40, BASF AG) e glicerídeos polialcoxilados que podem ser obtidos sob os nomes patenteados Gelucire[®] e Labrafil[®] de Gattefosse, por exemplo, Gelucire[®] 44/14 (lauroil macrogol 32 glicerídeos preparados por transesterificação de óleo de palma hidrogenado com PEG 1500), Gelucire[®] 50/13 (estearoil macrogol 32 glicerídeos preparados por transesterificação de
10 óleo de dendê hidrogenado com PEG 1500) ou Labrafil M1944 CS (oleoil macrogol 6 glicerídeos preparados por transesterificação de óleo de semente de abricó com PEG 300).

Um éster de ácido graxo adequado de polialquilenoglicóis é, por exemplo, ácido PEG 660 hidroxisteárico (poliglicol éster do ácido 12-
20 hidroxisteárico (70 % molar) com 30 % molar de etileno glicol).

Os éteres de álcoois graxos polialcoxilados adequados são, por exemplo, macrogol 6 cetilestearil éter ou macrogol 25 cetilestearil éter.

Além destes, é possível usar adicionalmente excipientes farmacêuticos convencionais, cuja quantidade total pode ser até 20 % em peso
25 baseado na forma de dosagem. Estes incluem:

diluentes ou cargas tais como lactose, celulose, silicatos ou sílica,

lubrificantes tais como estearato de magnésio e estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio,

colorantes tais como corantes azo, pigmentos orgânicos ou inorgânicos ou colorantes de origem natural,

estabilizadores tais como antioxidantes, estabilizadores à luz, destruidores de hidroperóxido, removedores de radicais, estabilizadores
5 contra ataque microbiano.

Ingredientes ativos significam para as finalidades da invenção todas as substâncias com um efeito fisiológico desejado sobre o corpo humano ou de animal ou de plantas. Eles são em particular ingredientes ativos farmacêuticos. A quantidade de ingrediente ativo por unidade de dose pode
10 variar dentro de amplos limites. Ela é habitualmente escolhida de modo que seja suficiente para se conseguir o efeito desejado. Também podem ser empregadas combinações de ingredientes ativos. Os ingredientes ativos para as finalidades da invenção são também vitaminas e minerais. As vitaminas incluem as vitaminas do grupo A ou do grupo B, pela qual entendem-se além
15 de B₁, B₂, B₆ e B₁₂ e ácido nicotínico e nicotinamida também compostos que tenham propriedades de vitamina B tais como, por exemplo, adenina, colina, ácido pantotênico, biotina, ácido adenílico, ácido fólico, ácido oorrótico, ácido pangâmico, carnitina, ácido p-aminobenzóico, mio-inositol e ácido lipóico e vitamina C, vitaminas do grupo D, do grupo E, do grupo F, do grupo H, do
20 grupo I e dos grupos J, do grupo K e do grupo P. Os ingredientes ativos para as finalidades da invenção também incluem terapêuticos peptídeos e proteínas. Os agentes de tratamento para vegetais incluem, por exemplo, vinclozolina, epoxiconazol e quinmerac.

O processo da invenção é adequado, por exemplo, para o
25 processamento dos seguintes ingredientes ativos:

acebutolol, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, aciclovir, albrazolam, alfalcidol, alantoína, alopurinol, ambroxol, amicacina, amiloride, ácido aminoacético, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, ampicilina, ácido ascórbico, aspartame, astemizol, atenolol,

beclometasona, benserazida, cloridreto de benzalcônio, benzocaína, ácido benzóico, betametasona, bezafibrato, biotina, biperideno, bisoprolol, bromazepam, bromexina, bromocriptina, budesonide, bufexamac, buflomedil, buspirona, cafeína, cânfora, captopril, carbamazepina, carbidopa, 5 carboplatina, cefaclor, cefalexina, cefatroxil, cefazolina, cefixima, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, celedilina, cloranfenicol, clorhexidina, clorfeniramina, clortalidona, colina, ciclosporina, cilastatina, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatina, claritromicina, ácido clevulânico, clomibramina, clonazepam, clonidina, clotrimazol, codeína, 10 colestiramina, ácido cromoglicico, cianocobalaamina, ciproterona, desogestrel, dexametasona, dexpanthenol, dextrometorfan, dextro-propoxifen, diazepam, diclofenac, digoxina, dihidrocodeína, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, difenidramina, dipiridamol, dipirona, disopiramida, domperidona, dopamina, doxiciclina, enalapril, efedrina, 15 epinefrina, ergocalciferol, ergotamina, eritromicina, estradiol, etinilestradiol, etoposide, Eucalyptus Globulus, famotidina, felodipina, fenofibrato, ácido fenofibrico, fenoterol, fentanil, flavina mononucleotídeo, fluconazol, flunarizina, fluorouracila, fluoxetina, flurbiprofen, furosemida, galopamil, gemfibrozil, gentamicina, Gingko Biloba, glibenclamida, glipizida, clozapina, 20 Glycyrrhiza glabra, griseofulvina, guaifenesina, haloperidol, heparina, ácido hialurônico, hidroclorotiazida, hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidróxido de ipratrópio, ibuprofen, imipenem, indometacina, insulina, iohexol, iopamidol, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, isotretinoína, cetotifen, cetoconazol, cetoprofen, cetorolac, labatalon, 25 lactulose, lecitina, levocarnitina, levodopa, levoglutamida, levonorgestrel, levotiroxina, lidocaína, lipase, lipramina, lisinopril, loperamida, lorazepam, lovastatina, medróxi-progesterona, mentol, metotrexato, metildopa, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, miconazol, midazolam, minociclina, minoxidil, miso-prostol, morfina, misturas ou combinações de

multivitamina e sais minerais, N-metilefedrina, naftidrofurila, naproxen, neomicina, nicardipina, nicer-golina, nicotinamida, nicotina, ácido nicotínico, nifedipina, nimodipina, nitrazepam, nitrendipina, niza-tidina, noretisterona, norfloxacin, norgestrel, nortriptilina, nistatina, ofloxacin, omeprazol, 5 ondansetron, pancreatina, pantenol, ácido pantotênico, paracetamol, penicilina G, penicilina V, fenobarbital, fenoxifilina, fenoximetilpenicilina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína, piroxicam, polimixina B, povidona-iodo, pravastatina, prazepam, prazosina, prednisolona, prednisona, promocriptina, propafenona, propranolol, proxifilina, pseudoefedrina, piridoxina, quinidina, 10 ramipril, ranitidina, reserpina, retinol, riboflavina, rifampicina, rutoside, sacarina, salbutamol, salcatonina, ácido salicílico, simvastatina, somatropina, sotalol, espironolactona, sucralfato, sulbactam, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulpirida, tamoxifeno, tegafur, teprenona, terazosina, terbutalina, terfenadina, tetraciclina, teofilina, tiamina, ticlopidina, timolol, ácido tranexâmico, 15 tretinoína, triamcinolona acetonide, triamteren, trimetoprim, troxerutin, uracila, ácido valpróico, vancomicina, verapamil, vitamina E, ácido volínico, zidovudina.

O processo é particularmente adequado para ingredientes ativos que têm uma solubilidade em água a 25°C menor do que 1 mg/ml. Tais 20 ingredientes ativos também são citados de acordo com a USP XXII, página 8, como pouquíssimo solúvel ou praticamente insolúvel.

As formas de dosagem sólidas são produzidas pela obtenção, a uma temperatura elevada, isto é, a uma temperatura a ou acima do ponto de amolecimento do adjuvante, porém pelo menos a 70°C, uma composição 25 coesiva moldável dos componentes, que é subsequente resfriada, quando apropriado após uma etapa de moldagem. O período de tempo pelo qual são expostos os componentes à temperatura elevada é de preferência menor do que 5 minutos, em particular menor do que 3 minutos, para cada um dos componentes.

A misturação dos componentes e a formação da composição moldável podem ocorrer de várias maneiras. A misturação pode ocorrer antes, durante e/ou após o aquecimento de um ou de todos os componentes da composição, embora não seja conveniente aquecer o veículo não termoplástico reticulado na ausência dos componentes termoplásticos da composição. Por exemplo, os componentes podem ser primeiro misturados e então aquecidos para formar a composição moldável. No entanto, eles também podem ser misturados e aquecidos simultaneamente. A composição moldável é freqüentemente também homogeneizada para se obter uma distribuição altamente dispersa do ingrediente ativo. No caso de ingredientes ativos sensíveis, de preferência o(s) adjuvante(s) é(são) inicialmente fundidos na presença do veículo não termoplástico e então é misturado o ingrediente ativo.

O aquecimento ocorre em uma aparelhagem habitual para esta finalidade. Extrusoras ou amassadeiras que podem ser aquecidas são particularmente adequadas, tais como reatores misturadores / amassadeiras (por exemplo, ORP, CRP, AP, DTB fornecidas pela List ou Reactotherm fornecidos por Krauss-Maffei ou Ko-kneader fornecido por Buss), misturadores de cuba e misturadores internos ou sistemas de rotor/estator (por exemplo, Dispax fornecido por IKA). O tempo de residência da composição na extrusora é de preferência menor do que 5 minutos, em particular menor do que 3 minutos.

As extrusoras que podem ser empregadas são máquinas de parafuso simples, máquinas de parafuso entremeados ou então extrusoras de multi-parafusos, especialmente extrusoras de parafuso duplo em co-rotação ou em contra-rotação e, quando apropriado, equipado com discos para amassar. Extrusoras de parafuso duplo da série ZSK da Werner & Pfleiderer são particularmente preferidas.

O carregamento da extrusora ou da amassadeira ocorre

continuamente ou em bateladas de acordo com o projeto das mesmas de uma maneira convencional. Os componentes em pó podem ser alimentados livremente, por exemplo, por um alimentador com pesagem. As composições de plástico podem ser alimentadas diretamente de uma extrusora ou alimentadas por meio de uma bomba de engrenagem, o que é particularmente vantajoso para altas viscosidades e altas pressões. Os meios líquidos podem ser medidos por meio de uma unidade de bombeamento adequada.

A composição resultante é massuda ou pastosa. Esta é habitualmente sujeita a uma moldagem. É possível desta maneira produzir um grande número de formatos, dependendo da ferramenta e do modo de moldagem. Por exemplo, pelo uso de uma extrusora o extrudado pode ser moldado entre uma correia e um rolo, entre duas correias ou entre dois rolos, como descrito na EP-A-358 105 ou por calandragem em uma calandra com dois cilindros de moldagem, ver, por exemplo, a EP-A-240.904. Podem ser obtidos pequenos grânulos de partícula, por exemplo, extrusão e corte a quente ou a frio do extrudado. As composições resfriadas podem então ser moídas a um pó e subseqüentemente comprimidas a tabletes de uma maneira convencional. É possível neste caso também usar auxiliares de formação de tabletes tais como sílica coloidal, bifosfato de cálcio, lactose, celulose microcristalina, amido ou estearato de magnésio. A invenção é ilustrada com mais detalhes pelos exemplos a seguir:

Exemplos

Exemplo 1

Foi processada uma mistura de 20,83 % em peso de ingrediente ativo (lopinavir), 68,17 % em peso de polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon CL), 7,00 % em peso de trihidroxiestearato de polioxietileno glicerol 40 (Cremophor[®] RH-40) e 1,00 em peso de Aerosil 200, em uma extrusora de parafuso duplo (diâmetro do parafuso de 18 mm) a uma temperatura do material de 120°C. O Cremophor[®] RH-40 tinha sido

misturado anteriormente à temperatura ambiente com o Kollidon CL em pó com agitação ou amassamento para fornecer grânulos de escoamento livre, aos quais foram então misturados o ingrediente ativo e o Aerosil 200. 1,5 kg/h desta mistura foi alimentado por meio de um alimentador com pesagem para a extrusora. Uma composição moldável a quente na forma de um extrudado branco emergiu da câmara da extrusora e então endureceu após o resfriamento. Os extrudados resfriados (com uma espessura de aproximadamente 100 mm) se desintegraram em água dentro de alguns minutos.

10

Exemplo 2

Os pedaços do extrudado obtidos no exemplo 1 foram moídos em um moinho de laboratório (de Retsch) e, após a adição de 12 % em peso de bifosfato de cálcio e 1 % em peso de Aerosil 200 (sílica coloidal), comprimidos em uma prensa excêntrica (Fette E 1) a tabletes oblongos. Os tabletes apresentaram um tempo de desintegração de alguns minutos em um teste de desintegração (de acordo com DAB) em ácido clorídrico 0,1 M a 37°C.

15

Exemplo 3 (exemplo comparativo)

O Exemplo 1 foi repetido porém com o uso de um copolímero de 60 % em peso de N-vinilpirrolidona e 40 % em peso de acetato de vinila (Kollidon VA-64) em vez Kollidon CL. Um extrudado translúcido emergiu da câmara da extrusora e formou uma composição dura quebradiça após resfriamento. Os extrudados dissolvidos em água somente após várias horas.

20

Exemplo 4 (exemplo comparativo)

Pedaços do extrudado obtidos no exemplo 3 foram moídos em analogia ao exemplo 2 e comprimidos com os excipientes citados a tabletes oblongos. O tempo de desintegração dos tabletes em um teste de desintegração (de acordo com DAB) era maior do que 3 horas.

25

Exemplo 5

Foi processada uma mistura de 20,83 % em peso de ingrediente ativo (lopinavir), 61,17 % em peso de polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon CL), 10,00 % em peso de copolímero de N-vinilpirrolidona / acetato de vinila 60/40 (Kollidon VA-64), 7,00 % em peso de Cremophor RH-40 e 1,00 em peso de Aerosil 200 em analogia ao exemplo 1. Uma composição moldável a quente na forma de um extrudado branco emergiu da câmara da extrusora e então endureceu após o resfriamento. Os extrudados resfriados se desintegraram em água dentro de alguns minutos.

Exemplo 6

Foi processada uma mistura de 20,83 % em peso de ingrediente ativo (lopinavir), 51,17 % em peso de polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon CL), 20,00 % em peso de copolímero de N-vinilpirrolidona / acetato de vinila 60/40 (Kollidon VA-64), 7,00 % em peso de Cremophor RH-40 e 1,00 em peso de Aerosil 200 em analogia ao exemplo 1. Uma composição moldável a quente na forma de um extrudado branco amarelado emergiu da câmara da extrusora e então endureceu após o resfriamento. Os extrudados resfriados se desintegraram em água dentro de alguns minutos.

Exemplo 7

Foi processada uma mistura de 20,83 % em peso de ingrediente ativo (lopinavir), 61,17 % em peso de polivinilpirrolidona reticulada (Kollidon CL), 10,00 % em peso de copolímero de N-vinilpirrolidona / acetato de vinila 60/40 (Kollidon VA-64), 7,00 % em peso de monopalmitato de sorbitano (Span 40) e 1,0 % em peso de Aerosil 200 em analogia ao exemplo 1. Uma composição moldável a quente na forma de um extrudado branco amarelado emergiu da câmara da extrusora e endureceu após o resfriamento. Os extrudados resfriados se desintegraram em água dentro de alguns minutos.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de formas de dosagem sólidas, caracterizado pelo fato de que uma composição coesiva moldável que compreende

- 5 a) 50 até 99,4 % em peso de um veículo não termoplástico reticulado, selecionado entre a polivinilpirrolidona reticulada e a carboximetilcelulose de sódio reticulada;
- b1) 5 até 30 % em peso de pelo menos um polímero termoplástico, selecionado entre homopolímeros termoplásticos de vinilpirrolidona e copolímeros termoplásticos de vinilpirrolidona, o polímero termoplástico tendo uma temperatura de amolecimento de 70 a 180°C;
- 10 b2) 0,5 a 20% em peso de pelo menos um solubilizante, selecionado entre ésteres de ácido graxo sorbitano, ésteres de ácido graxo polialcoxilados e ésteres de álcoois graxos polialcoxilados;
- 15 c) 0,1 até 49,5 % em peso de um ingrediente farmacêuticamente ativo em que o ingrediente ativo farmacêutico tem uma solubilidade em água a 25°C menor do que 1 mg/ml

 é formada a uma temperatura a ou acima da temperatura de amolecimento do polímero termoplástico, e subsequentemente resfriada para formar a forma de dosagem.

20

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição resfriada é moída e comprimida à forma de dosagem.

25 3. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo fato de que a formação da composição coesiva moldável é realizada em uma extrusora multi-parafuso.

RESUMO“PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDAS”

A invenção refere-se a um processo para a produção de formulações galênicas sólidas que consiste de: formar uma pasta processável que compreende a) 50 até 99,4 % em peso de pelo menos um veículo não termoplástico reticulado; b) 0,5 até 30 % em peso de pelo menos um adjuvante selecionado entre polímeros termoplásticos, lipídeos, açúcar álcoois e agentes solubilizadores, c) 0,1 até 49,5 % em peso de pelo menos um princípio ativo a uma temperatura não menor do que a temperatura de amolecimento do adjuvante porém que se eleva até pelo menos 70°C; então resfriamento da pasta resultante. As ditas formulações galênicas rapidamente se desintegram em um meio aquoso.