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

(21) **PI0610980-2 A2**

BRPI0610980A2

(22) Data de Depósito: 27/04/2006
(43) Data da Publicação: 10/08/2010
(RPI 2066)

(51) Int.Cl.:
A61K 47/14
A61K 47/44
A61K 9/02
A61K 9/16
A61K 9/20

(54) Título: **FORMAS DE DOSAGEM FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UMA FASE LIPÍDICA**

(30) Prioridade Unionista: 28/04/2005 SE 0500966-7

(73) Titular(es): GALENICA TECHNOLOGY AB

(72) Inventor(es): Bengt Herslöf, Henri Hansson, Per Tingvall

(74) Procurador(es): ANDRÉA GAMA POSSINHAS TARDIN

(86) Pedido Internacional: PCT SE2006050102 de 27/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/115463de 02/11/2006

(57) Resumo: Um tablete para administração oral compreende uma fase lipídica compreendida de 80% em peso ou mais de uma mistura de (a) triglicerídeo, (b) mono- e/ou diglicerídeo e (c) lipídio da membrana celular; (d) um ou mais agentes farmacologicamente ativos dissolvidos ou dispersos na fase lipídica; (e) água e/ou etanol; (f) uma quantidade para controle de absorção de excipiente farmacêutico em partícula. Também são divulgados grânulos, um supositório para administração retal e uma cápsula enchida com os grânulos. Métodos para preparo do tablete, do supositório e dos grânulos são também divulgados, bem como usos dos grânulos e um método para revestimento dos mesmos.

FORMAS DE DOSAGEM FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UMA FASE LIPÍDICA

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a um tablete farmacêutico compreendendo uma fase lipídica, grânulos lipídicos para a fabricação do tablete e de uso independente, tal como para enchimento de cápsulas, e processos para o preparo do tablete e dos grânulos e para revestimento dos grânulos. A presente invenção também se refere a um supositório farmacêutico e a um método para seu preparo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Há uma necessidade por melhor controle de absorção gastrintestinal de fármacos, em particular fármacos administrados em tabletes ou supositórios compreendendo uma fase lipídica.

Tabletes compreendendo uma fase lipídica são conhecidos na técnica. O WO 03/061627 A1 divulga um processo para o preparo de um tablete de auto-dispersão ou auto-emulsificação compreendendo as etapas de mistura de um meio de granulação contendo uma substância lipofílica ativa com enchedores não intumescíveis e opcionalmente aglutinantes, granulação da mistura, secagem dos grânulos obtidos, peneiramento dos grânulos para um tamanho abaixo de 1 mm, mistura dos grânulos com auxiliares de tableteamento e compressão da mistura em tabletes. O meio de granulação do WO 03/061627 A1 compreende um óleo, um tensoativo, em particular ésteres de ácido graxo de glicerol e de polietileno glicol. Se o teor de óleo (gordura) da formulação de tablete excede a 20%, um

aglutinante, tal como polivinil pirrolidona, tem de ser usado.

OBJETIVOS DA INVENÇÃO

É um objetivo da presente invenção proporcionar um tablete farmacêutico ou um supositório farmacêutico compreendendo uma fase lipídica e um agente farmacologicamente ativo, a absorção gastrintestinal do qual pode ser controlada sobre uma ampla faixa, de modo a obter uma concentração desejada do agente ativo e/ou metabólitos do mesmo no plasma.

É outro objetivo da invenção proporcionar grânulos lipídicos para fabricação do tablete ou do supositório.

É um objetivo adicional da invenção proporcionar um tablete ou supositório farmacêutico compreendendo uma fase lipídica, no qual um agente farmacologicamente ativo que não é solúvel na fase lipídica pode ser integrado e proporcionar grânulos correspondentes que podem ser comprimidos para formar o tablete.

Outros objetivos da invenção incluem processos para fabricação dos tabletes, supositórios e grânulos da invenção.

Ainda outros objetivos da invenção serão concretizados através de estudo do sumário da invenção a seguir, da descrição de modalidades preferidas da mesma e das reivindicações em anexo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A absorção gastrintestinal de um fármaco em uma composição farmacêutica lipídica é controlada, i.a., pela natureza e quantidade de seus excipientes lipídicos. A presente invenção é baseada no *insight* de que, além de tal

controle, a absorção gastrintestinal de um fármaco, em particular um fármaco lipofílico, pode ser controlada variando-se a natureza e/ou quantidade de excipientes farmacêuticos em partículas compreendidos pela composição e os quais são insolúveis na composição. Tal controle é de interesse particular para adaptação do perfil de biodisponibilidade da composição àquele de composições não lipídicas tradicionais e para intensificação de absorção gastrintestinal em geral.

De acordo com a presente invenção, é divulgado um tablete para administração oral compreendendo uma fase lipídica, de preferência uma fase lipídica contínua, compreendida de até 80% em peso ou mais de uma mistura de (a) triglicerídeo, (b) mono- e/ou diglicerídeo e (c) lipídio da membrana celular; (d) um ou mais agentes farmacologicamente ativos dissolvidos ou dispersos, de preferência dispersos, na fase lipídica; (e) água e/ou etanol; (f) uma quantidade para controle de absorção de excipiente farmacêutico em partícula. O termo "dissolvido ou disperso na fase lipídica" inclui agentes ativos parcialmente dissolvidos e parcialmente dispersos na fase lipídica.

É preferido que o triglicerídeo tenha um teor de gordura sólida em temperatura corporal. É preferido que a fase lipídica consista essencialmente de triglicerídeo, de preferência triglicerídeo tendo um teor de gordura sólida em temperatura corporal, monoglicerídeo e lipídio da membrana celular. Deve ser compreendido que a composição da fase lipídica, conforme estabelecido no precedente, é exclusiva do(s) agente(s) farmacologicamente ativo(s)

dissolvido(s) ou dispersos(s) na mesma.

É preferido que a fase lipídica compreenda de 40% em peso a 95% em peso de triglicerídeo, de 1% em peso a 35% em peso de mono- e/ou diglicerídeo, de 0,5% em peso a 40% em peso de lipídio da membrana, contanto que os percentuais em peso desses componentes somem até 90% ou mais, de preferência cerca de 100% da fase lipídica.

O triglicerídeo (triacilglicerol) da invenção pode ser qualquer material de triglicerídeo. O teor de gordura sólida, se houver, pode ser determinado através de medições seriais por NMR, conforme descrito no método no. 2150 da IUPAC, 7ª edição. O triglicerídeo é, de preferência, selecionado de óleos ingeríveis de origem animal e/ou vegetal e/ou frações dos mesmos, tais como: óleo de soja, óleo de palma, óleo de semente de palma, óleo de milho, óleo de girassol, manteiga de cacau, banha, sebo e oleína de palma. Outros exemplos de triglicerídeo são: manteiga de illipe, óleo de shea, manteiga de kokum, manteiga de sal e outros óleos naturais ou frações dos mesmos. Outros exemplos de óleos de triglicerídeo incluem óleo de triglicerídeo hidrogenado ou parcialmente hidrogenado selecionado de óleo de soja, óleo de colza, óleo de algodão, óleo de girassol parcial ou totalmente hidrogenados e frações dos mesmos. O óleo de triglicerídeo pode ser sintético ou semi-sintético, tal como óleo de triglicerídeo de cadeia média (MCT). Deve ser compreendido que o triglicerídeo da invenção é um óleo ingerível ou uma mistura de dois ou mais óleos ingeríveis, em particular dos óleos antes mencionados. O triglicerídeo da invenção contém, de preferência, 95% em peso ou mais de

triacilglicerol, de preferência 98% ou mais, mais preferivelmente 99% ou mais.

O mono- e diglicerídeo da invenção é, de preferência, selecionado de éster de ácido graxo de glicerol e éster de ácido graxo de polietileno glicol e suas misturas. Particularmente preferido é mono- e/ou diglicerídeo selecionado de ésteres de C_8-C_{18} ácidos graxos de glicerol; também preferidos são macrogol ésteres de C_8-C_{18} ácidos graxos. Ainda mais preferido é mono- e glicerídeo e misturas de monoglicerídeo e/ou diglicerídeo selecionados de ésteres de C_{10} e C_{12} ácido graxo de glicerol, bem como misturas de mono- e/ou diglicerídeo compreendidas de ésteres de C_{10} e C_{12} ácido graxo de glicerol em mais de 50% em peso, de preferência mais de 80% em peso.

O lipídio da membrana celular da invenção é, de preferência, selecionado de glicolipídio, fosfolipídio e esfingolipídio. Mais preferido é glicolipídio, em particular galactolipídio, mais preferivelmente digalactosil-diacilglicerol.

O agente farmacologicamente ativo da invenção pode ser qualquer agente que é suficientemente solúvel na fase lipídica contínua da invenção e/ou dispersível na mesma para proporcionar administração per-oral de uma quantidade farmacologicamente eficaz do mesmo em um tablete. No presente pedido, "excipiente farmacêutico em partícula" é um excipiente para tablete farmacêutico em partícula tradicional selecionado de enchedor, aglutinante, glidante, anti-aderente, lubrificante, desintegrante, anti-oxidante, colorante, flavorizante e suas misturas. Deve ser compreendido que o excipiente farmacêutico em partícula é

essencialmente insolúvel na fase lipídica contínua. É preferido que o excipiente farmacêutico em partícula compreenda ou consista de material de uma elevada proporção de superfície para peso, tal como dióxido de silício amorfo; a proporção de superfície para peso sendo, de preferência, de mais do que 0,5 m^2/g, mais preferivelmente 1 m^2/g, ainda mais preferivelmente mais do que 2 m^2/g. De preferência, o excipiente farmacêutico em partícula está na forma em pó e compreende um ou mais de dióxido de silício amorfo, o qual é mais preferido, dióxido de titânio, óxido de alumínio, óxido de alumínio básico, sulfato de cálcio, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, dihidrato de fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, celulose microcristalina, celulose em pó, ciclodextrinas, bentonita, caulim, lactose, silicato de alumínio magnésio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, tri-silicato de magnésio e talco.

"Forma em pó" significa um tamanho de partícula, de preferência, de menos de 400 μm, mais preferivelmente menos de 200 μm, ainda mais preferivelmente menos de 100 μm, de 80% ou mais em peso das partículas de excipiente, de preferência de 90% ou mais em peso das partículas de excipiente.

É preferido que a água e/ou etanol do tablete da invenção seja compreendida por, de preferência dissolvida, na fase lipídica.

O tablete da invenção pode ser formado, por exemplo, entornando-se a fase lipídica fundida, de preferência uma fase lipídica contínua fundida, em um molde e deixando-a solidificar no molde.

Alternativa e particularmente preferido, a fase lipídica fundida, em particular uma fase lipídica contínua fundida, é granulada e os grânulos lipídicos assim obtidos são comprimidos em tabletes com ou sem o uso de excipiente farmacêutico em pó não lipídico, em particular excipiente farmacêutico para tableteamento, tal como estearato de magnésio e sílica coloidal. O tablete ou supositório da invenção obtido através de compressão de uma mistura de grânulos lipídicos e tableteamento do excipiente consistirá de grânulos lipídicos deformados que aderem uns aos outros e excipiente para tableteamento não lipídico não homogeneamente distribuído dentro do tablete, em particular próximo dos limites entre os grânulos lipídicos deformados; opcionalmente, ele pode compreender um revestimento, tal como um revestimento de açúcar.

De acordo com a presente invenção, é também divulgado um método de preparo de um tablete para administração oral compreendendo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um fármaco dissolvido e/ou disperso, de preferência disperso, em uma fase lipídica, compreendendo:

- mistura de 40 partes em peso a 95 partes em peso de triglicerídeo, de 1 parte em peso a 35 partes em peso de mono- e/ou diglicerídeo, de 0,5 partes em peso a 40 partes em peso de lipídio da membrana em uma temperatura suficiente para fundir qualquer triglicerídeo sólido para obter uma fase lipídica contínua, contanto que as partes em peso somem até 100;

- dispersão de água e/ou etanol em uma quantidade de 1% em peso a 10% em peso da fase lipídica;

- dispersão de uma quantidade selecionada de agente

farmacologicamente ativo na fase lipídica;

- fornecimento, em um recipiente separado, de excipiente farmacêutico em pó;

- adição, durante um período de tempo selecionado, da fase lipídica contendo o agente ativo ao excipiente farmacêutico em pó sob agitação vigorosa;

- permitir que a massa esfrie para a temperatura ambiente sob agitação contínua para obter um produto granular;

- peneiramento do produto granular para obter uma fração de grânulo desejada;

- opcionalmente mistura da fração de grânulo com um excipiente farmacêutico para tableteamento;

- compressão de alíquotas da fração de grânulo ou da mistura de fração de grânulo e excipiente farmacêutico para tableteamento em tabletes.

Deve ser compreendido que as etapas de dispersão de água e/ou etanol, de dispersão do agente farmacologicamente ativo e de adição de fase lipídica contendo o agente ativo ao excipiente farmacêutico em pó são realizadas em uma temperatura na qual o triglicerídeo sólido está em um estado fundido; se necessário, a água e/ou etanol e/ou o agente ativo e/ou o excipiente farmacêutico em pó são levados para uma determinada temperatura antes de dispersão ou adição, respectivamente.

Alternativamente, um agente farmacologicamente ativo lipofílico pode ser dissolvido na fase lipídica antes de formação da dispersão.

É preferido que a mistura dos componentes lipídicos seja realizada em uma temperatura de 50°C ou mais, de

preferência em uma temperatura de 60°C a 75°C.

De acordo com um aspecto preferido da invenção, o método de preparo de um tablete oral pode ser terminado no estágio de fração de grânulo, assim, proporcionando um processo para produção de grânulos lipídicos. Os grânulos lipídicos da invenção, os quais compartilham os componentes do tablete da invenção exceto quanto, se presente, ao(s) excipiente(s) de tableteamento, podem ser separadamente transformados em tabletes para administração oral, usados para enchimento de cápsulas de gelatina ou de outro tipo, ser revestidos, ser transformados em supositórios e semelhantes. Deve ser compreendido que as características dos constituintes do tablete da invenção tais como, por exemplo, a natureza do material de triglicerídeo, a natureza do material de mono- e/ou diglicerídeo, a natureza do lipídio da membrana celular, a natureza do excipiente farmacêutico em pó, também se aplicam aos constituintes correspondentes usados no processo da invenção para produção de um tablete ou grânulos.

Assim, de acordo com um aspecto preferido da invenção, são também divulgados grânulos compreendendo uma fase lipídica, de preferência uma fase lipídica contínua, compreendida de 80% em peso ou mais de uma mistura de (a) triglicerídeo, (b) mono- e/ou diglicerídeo e (c) lipídio da membrana celular; (d) um ou mais agentes farmacologicamente ativos dissolvidos ou dispersos, de preferência dispersos, na fase lipídica; (e) água e/ou etanol; (f) uma quantidade para controle de absorção de excipiente farmacêutico em partícula. A fase lipídica dos grânulos compartilha as características vantajosas do tablete da invenção, as quais

não precisam ser repetidas aqui.

Os grânulos da invenção podem, vantajosamente, ser revestidos, por exemplo, através de revestimento em prensagem ou revestimento por pulverização. O revestimento assim produzido pode compreender uma camada entérica.

Além disso, é divulgado aqui o uso dos grânulos de acordo com a invenção para formação de um supositório. No presente pedido, temperatura ambiente é uma temperatura de cerca de 18°C a cerca de 24°C, temperatura corporal é uma temperatura de cerca de 37°C.

A invenção será agora explicada em maiores detalhes através de referência a uma série de modalidades preferidas. Os exemplos são proporcionados apenas para fins de ilustração e não deverão ser compreendidos como limitando a invenção de qualquer forma.

DESCRIÇÃO DE MODALIDADES PREFERIDAS

EXEMPLO 1

Preparo de misturas lipídicas. Dez misturas lipídicas (10 g cada) foram preparadas a partir dos ingredientes listados abaixo através de mistura e agitação dos componentes em um béquer de vidro em uma temperatura de cerca de 50°C.

Ingredientes: CPL galactolipídio, LTP Lipid Technologies Provider AB, Karlshamn, Suécia; galactolecitina (óleo de aveia fracionado), LTP Lipid Technologies Provider AB, Karlshamn, Suécia; Akoline MCM (monoglicerídeo de cadeia média), Karlshamns AB, Karlshamn, Suécia; MCM (monoglicerídeo de cadeia média fracionado), LTP Lipid Technologies Provider AB, Karlshamn, Suécia; óleos de triglicerídeo; Karlshamns AB, Karlshamn, Suécia.

Tabela 1. Misturas lipídicas exemplificativas da invenção (todos os componentes fornecidos em % em peso)

Mistura lipídica #	Akoline MCM*)	MCM	CPL galactolipídio**)	Galactolecitina***)	Óleo de triglicerídeo
G1	50			50	
G2		50		50	
G3	66,7			33,3	
G4		66,7		33,3	
G5	15		20		65 (estearina de semente de palma)
G6		80	20		
G7		22,9		77,1	
G8				100	
G9		10	50		40 (óleo de palma)
G10		10	50		40 (óleo MCT)

*) Contém diglicerídeo. **) Descrito no WO 95/20943; contém cerca de 50% em peso de triglicerídeo. ***) Descrito no WO 97/11141.

Preparo de mistura lipídica G5. Uma mistura lipídica de estoque (10 kg) foi preparada a partir de 20% em peso de galactolipídio (CPL galactolipídio, LTP Lipid Technologies Provider AB, Karlshamn, Suécia), 15% em peso de monoglicerídeo de cadeia média (Alkoline MCM, Karlshamns AB, Karlshamn, Suécia) e triglicerídeo (estearina de semente de palma, Karlshamns AB) através de mistura e agitação dos componentes em um vaso de vidro em uma temperatura de cerca de 50°C. As outras misturas lipídicas

exemplificativas na Tabela 1 também foram preparadas através desse método.

EXEMPLO 2

Preparo de grânulos contendo um único excipiente farmacêutico. Mistura lipídica G5 (10 g) a 40°C foi adicionada a 10 g de isomalte em um béquer de vidro sob agitação. Após término de adição, os conteúdos foram deixados esfriar para a temperatura ambiente sob agitação contínua. Os grânulos solidificados foram passados através de uma peneira de 710 μm.

Esse processo foi repetido com sucesso para cada um dos seguintes excipientes: isomalte; manitol; lactose; amido pré-gelatinizado; amido nativo; talco; estearato de magnésio; sílica amorfa; polivinilpirrolidona; croscarmelose de sódio; MCC PH-102, exceto quanto à quantidade de sílica amorfa sendo de 5 g.

Preparo de grânulos contendo dois excipientes farmacêuticos a partir das misturas lipídicas G1 a G10. Cada uma das misturas lipídicas G1 a G10 (10 g) a 40°C foi adicionada separadamente, sob agitação, a 10 g de um pó pré-misturado consistindo de 75% em peso de celulose microcristalina (MCC PH102, FMC Corporation, Cork, Irlanda) e 25% em peso de dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200; Degussa, Frankfurt, Alemanha). Após término de adição, os conteúdos foram deixados esfriar para a temperatura ambiente sob agitação contínua. Os grânulos solidificados foram passados através de uma peneira de 710 μm.

Preparo de grânulos usados para fabricação de tabletes GT1 e GT2. À mistura lipídica G5 (950 g) a 70°C em um béquer de vidro, foram adicionados aproximadamente 5% em

peso de água sob mistura durante 4 min, seguido pela adição de 0,7 g de vitamina B12 (cianocobolamina) enquanto se agitava até dissolução. Em outro béquer, 164 g de celulose microcristalina (MCC PH102, FMC Corporation, Cork, Irlanda) e 55 g de dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200; Degussa, Frankfurt, Alemanha) [GT1] ou 164 g de celulose microcristalina [GT2] foram pré-misturados durante 3 min para decompor os aglomerados. A mistura lipídica foi esfriada para 40°C e lentamente adicionada, sob agitação, ao pó de MCC/SiO_2 [GT1] ou MCC [GT2] pré-misturado. Após término de adição, os conteúdos foram deixados esfriar para a temperatura ambiente sob agitação contínua. Os grânulos solidificados foram passados através de uma peneira de 710 μm.

EXEMPLO 3

Preparo de tabletes. A partir dos grânulos peneirados do Exemplo 2, tabletes denominados GT1 e GT2 foram preparados. Para o preparo de tabletes GT1, grânulos do Exemplo 3 foram misturados com isomalte DC-100 (mistura estequiométrica de 6-O-α-D-glicopiranosil-D-sorbitol e dihidrato de 1-O-α-glicopiranosil-D-manitol; Palatinit GmbH, Mannheim, Alemanha), HPMC (hipromelose; Shin- Etsu Chemical Comp., Ltda., Tóquio, Japão), estearato de magnésio (Peter Greven Nederland CV. , Venloo, Paises Baixos) e Aerosil® 200 (Degussa AB, Frankfurt, Alemanha) nas proporções fornecidas na Tabela 2. Para o preparo de tabletes GT2, os grânulos do Exemplo 3 foram usados sem aditivos.

As misturas em partícula GT1 e GT2 foram enchidas em um depósito alimentador de uma máquina de tablete com um

único perfurador para produzir tabletes convexos com um diâmetro de 13 mm e um peso total de 700 mg (GT1) e 507,5 mg (GT2).

Tabela 2. Composição de preparados de tablete GT1 e GT2

	GT1		GT2	
Componente	Quantidade por tablete		Quantidade por tablete	
	(mg)	(%)		
Cianocobolamina	0,5	0,07	0,5	0,1
Mistura lipídica G5	119,7	17,1	198,5	39,1
Água purificada	6,3	0,9	9,9	2,0
	126,5		*208,9*	
MCC PH102	115,1	16,4	298,6	58,8
Aerosil 200	38,4	5,5	-	-
	280,0		*298,6*	
Isomalte DC-100	379,6	54,2	-	-
HPMC	35,0	5,0	-	-
Estearato de mg	3,5	0,5	-	-
Aerosil 200	1,9	0,3	-	-
	700,0	99,97	507,5	99,9

Na Tabela 2, os componentes de grânulos são mostrados em estilo normal, enquanto que os excipientes de tableteamento são mostrados no estilo em itálico.

EXEMPLO 4

Absorção gastrintestinal em seres humanos. A cinco homens voluntários saudáveis que tinham sido submetidos a jejum durante 10 horas foi fornecido um preparado comercial de vitamina B12 (Behepan®; Pharmacia; 2 mg de substância ativa) como uma administração de referência. A concentração no soro de vitamina B12 obtida pela composição de

referência foi comparada com administrações correspondentes nas quais os mesmos voluntários tinham recebido 2,0 mg de vitamina B12 na forma de tabletes GT1 ou GT2. Assim, cada indivíduo se tornou seu próprio controle.

Amostras de sangue foram coletadas dos voluntários antes de administração e a 1, 2, 3, 4 e 8 horas após administração. As concentrações no soro de vitamina B12 foram determinadas no Laboratory of Clinical Chemistry, Karolinska University Hospital, Huddinge (Tabela 3).

Os valores pré-administração são considerados como a linha de base. O valor de linha de base para cada indivíduo foi subtraído de cada um dos pontos de amostragem. A área sob a curva (AUC) foi calculada através do método trapezoidal linear para a última concentração no sangue. Para cada indivíduo, a AUC de referência do tablete foi comparada com a AUC dos tabletes da invenção (GT1 e GT2).

Tabela 3. Concentração no plasma de vitamina B12 obtida através de administração de tabletes GT1, GT2 e de referência

Tempo (h)	Indivíduo A			Indivíduo B			Indivíduo C		Indivíduo D		Indivíduo E	
	Ref.	GT1	GT2	Ref.	GT1	GT2	Ref.	GT1	Ref.	GT2	Ref.	GT2
0	271	381	430	233	262	276	188	154	183	226	352	387
1	286	410	503	262	334	464	349	234	239	556	425	704
2	322	373	519	303	383	383	404	281	295	639	451	701
3	313	347	576	317	380	364	449	320	293	567	462	816
4	324	357	565	317	257	386	377	312	311	545	481	85
6	329	351	612	311	277	390	410	299	285	506	461	940
8	337	384	635	254	408	408	428	218	288	487	460	892

AUC % da ref.		9	292		71	134		75		306		426

REIVINDICAÇÕES

1. Tablete para administração oral **caracterizado** por compreender uma fase lipídica compreendida de 80% em peso ou mais de uma mistura de (a) triglicerídeo, (b) mono- e/ou diglicerídeo e (c) lipídio da membrana celular; (d) um ou mais agentes farmacologicamente ativos dissolvidos e/ou dispersos, na fase lipídica; (e) água e/ou etanol; (f) uma quantidade para controle de absorção de excipiente farmacêutico em partícula.

2. Tablete, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por compreender de 1% a 10% em peso de água e/ou etanol.

3. Tablete, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato do triglicerídeo ter um teor de gordura sólida em temperatura corporal.

4. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato da fase lipídica compreender de 40% em peso a 95% em peso de triglicerídeo, de 1% em peso a 35% em peso de mono- e/ou diglicerídeo, de 0,5% em peso a 40% em peso de lipídio de membrana, contanto que os percentuais em peso desses componentes somem até 90% ou mais.

5. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato da fase lipídica consistir de triglicerídeo, mono- e/ou diglicerídeo e lipídio da membrana celular.

6. Tablete, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** pelo fato da fase lipídica compreender de 40% em peso a 95% em peso de triglicerídeo, de 1% em peso a 35% em peso de mono- e/ou diglicerídeo, de 0,5% em peso a 40%

em peso de lipídio da membrana, contanto que os percentuais em peso desses componentes somem até 100%.

7. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, **caracterizado** pelo fato do triglicerídeo ser selecionado de óleos ingeríveis de origem animal e/ou vegetal e/ou frações dos mesmos.

8. Tablete, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato do triglicerídeo ser selecionado de óleo de soja, óleo de palma, óleo de semente de palma, óleo de girassol, manteiga da cacau, banha, sebo, oleína de palma, manteiga de illipe, manteiga de shea, manteiga de kokum, manteiga de sal e outros óleos naturais ou frações dos mesmos, bem como suas misturas.

9. Tablete, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato do triglicerídeo ser selecionado de óleo de triglicerídeo hidrogenado ou parcialmente hidrogenado.

10. Tablete, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato do triglicerídeo ser selecionado de óleo de soja, óleo de colza, óleo de milho, óleo de algodão, óleo de girassol hidrogenados ou parcialmente hidrogenados e frações dos mesmos.

11. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, **caracterizado** pelo fato do mono- e/ou diglicerídeo da invenção ser selecionado de éster de ácido graxo de glicerol e éster de ácido graxo de polietileno glicol.

12. Tablete, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, **caracterizado** pelo fato do mono- e/ou diglicerídeo ser selecionado de ésteres de C_8-C_{18} ácidos graxos de glicerol.

13. Tablete, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, **caracterizado** pelo fato do mono- e/ou diglicerídeo ser selecionado de ésteres de C_{10} e C_{12} ácido graxo de glicerol, bem como misturas de mono- e/ou diglicerídeo compreendidas de ésteres de C_{10} e C_{12} ácido graxo de glicerol em mais de 50% em peso.

14. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, **caracterizado** pelo fato do lipídio da membrana celular ser, de preferência, de glicolipídio, fosfolipídio e esfingolipídio.

15. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, **caracterizado** pelo fato da membrana celular ser glicolipídio.

16. Tablete, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato do glicolipídio compreender galactolipídio.

17. Tablete, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato do galactolipídio compreender digalactosil-diacilglicerol.

18. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13, 14, 15, 16 ou 17, **caracterizado** pelo fato do excipiente farmacêutico em partícula ser um excipiente farmacêutico para tablete em partícula tradicional essencialmente insolúvel na fase lipídica selecionado de enchedor, aglutinante, glidante, anti-aderente, lubrificante, desintegrante, anti-oxidante, colorante, flavorizante e suas misturas.

19. Tablete, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato do excipiente farmacêutico em partícula estar na forma em pó e compreender um ou mais de dióxido de silício amorfo, dióxido de titânio, óxido de alumínio, óxido de alumínio básico, sulfato de cálcio, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, dihidrato de fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, celulose microcristalina, celulose em pó, ciclodextrinas, bentonita, caulim, lactose, silicato de alumínio magnésio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, tri-silicato de magnésio e talco.

20. Tablete, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19, **caracterizado** pelo fato de consistir grânulos de fase lipídica deformada e excipiente de tableteamento não lipídico distribuído não homogeneamente dentro do tablete e, opcionalmente, um revestimento.

21. Método de preparo de um tablete para administração oral compreendendo uma quantidade farmaceuticamente efetiva de um fármaco dissolvido e/ou dispersado em uma fase lipídica **caracterizado** por compreender:

- misturar de 40 partes em peso a 95 partes em peso de triglicerídeo, de 1 parte em peso a 35 partes em peso de mono- e/ou diglicerídeo, de 0,5 partes em peso a 40 partes em peso de lipídio de membrana em uma temperatura suficiente para fundir qualquer triglicerídeo sólido para obter uma fase lipídica contínua, contanto que as partes em peso somem até 100%;

- dispersar água e/ou etanol em uma quantidade de 1%

em peso a 10% em peso da fase lipídica sob agitação;

- dispersão de uma quantidade selecionada de agente farmacologicamente ativo na fase lipídica;

- fornecimento, em um recipiente separado, de excipiente farmacêutico em pó;

- adição, durante um período de tempo selecionado, da fase lipídica contendo o agente farmacologicamente ativo ao excipiente farmacêutico em pó sob agitação vigorosa;

- permitir que a massa esfrie para a temperatura ambiente sob agitação contínua para obter um produto granular;

- peneiramento do produto granular para obter uma fração de grânulo desejada;

- opcionalmente mistura da fração de grânulo com um excipiente farmacêutico para tableteamento;

- compressão de alíquotas da fração de grânulo ou da mistura de fração de grânulo e excipiente farmacêutico para tableteamento.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de, alternativamente, o agente farmacologicamente ativo ser um agente lipofílico e estar dissolvido na fase lipídica antes de formação da dispersão.

23. Método, de acordo com a reivindicação 21 ou 22, **caracterizado** pelo fato da mistura dos componentes lipídicos ser realizada em uma temperatura de 50°C ou mais.

24. Método, de acordo com a reivindicação 21 ou 22, **caracterizado** pelo fato da mistura dos componentes lipídicos ser realizada em uma temperatura de 60°C a 75°C.

25. Método para a produção de grânulos lipídicos **caracterizado** por compreender o método de acordo com

qualquer uma das reivindicações 21, 22, 23 ou 24 terminado no estágio de grânulos ou após peneiramento dos grânulos.

26. Uso de grânulos preparados de acordo com o método da reivindicação 25 **caracterizado** por ser para a produção de tabletes.

27. Uso de grânulos preparados através do acordo com o método da reivindicação 25 **caracterizado** por ser para enchimento de cápsulas de gelatina ou similares capazes de desintegração no fluido gastrintestinal.

28. Cápsula de gelatina ou outra capaz de desintegração no fluido gastrintestinal **caracterizada** por ser enchida com os grânulos preparados pelo método da reivindicação 25.

29. Método de revestimento de grânulos preparados pelo método da reivindicação 25 **caracterizado** por compreender revestimento por prensagem ou revestimento por pulverização.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** pelo fato do revestimento compreender uma camada entérica.

31. Uso de grânulos preparados através do método da reivindicação 25 **caracterizado** pelo fato de ser para formação de um supositório.

PI0610980-2

FORMAS DE DOSAGEM FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UMA FASE LIPÍDICA

Um tablete para administração oral compreende uma fase lipídica compreendida de 80% em peso ou mais de uma mistura de (a) triglicerídeo, (b) mono- e/ou diglicerídeo e (c) lipídio da membrana celular; (d) um ou mais agentes farmacologicamente ativos dissolvidos ou dispersos na fase lipídica; (e) água e/ou etanol; (f) uma quantidade para controle de absorção de excipiente farmacêutico em partícula. Também são divulgados grânulos, um supositório para administração retal e uma cápsula enchida com os grânulos. Métodos para preparo do tablete, do supositório e dos grânulos são também divulgados, bem como usos dos grânulos e um método para revestimento dos mesmos.