

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2000.04.20	(73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A. 122, BOULEVARD DE LA PÉTRUSSE 2330 LUXEMBOURG	LU
(30) Prioridade(s): 1999.04.22 DE 19918325		
(43) Data de publicação do pedido: 2002.01.16	(72) Inventor(es): HUBERT REIN KLAUS-JÜRGEN STEFFENS	DE DE
(45) Data e BPI da concessão: 2007.03.14 011/2007	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UMA MATRIZ DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA, AMORFA OU PARCIALMENTE AMORFA, INSOLÚVEL EM ÁGUA.**

(57) Resumo:
PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UMA MATRIZ DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA, AMORFA OU PARCIALMENTE AMORFA, INSOLÚVEL EM ÁGUA.

Resumo

"Processo para a produção de uma matriz de libertação prolongada, amorfa ou parcialmente amorfa, insolúvel em água"

A invenção é relativa a um processo para a produção por extrusão de formas farmacêuticas ou dos seus precursores em que a forma farmacêutica apresenta uma matriz que, no essencial, contém a substância activa, cujas propriedades essenciais são determinadas pela extrusão, e que compreende como um constituinte essencial da matriz um polissacárido e/ou um seu derivado e/ou um seu complexo e/ou uma qualquer mistura das substâncias anteriormente mencionadas com outras substâncias e/ou sacáridos e/ou seus derivados, e que compreende, ainda, pelo menos uma substância activa farmacêutica. A invenção é, ainda, relativa a uma forma farmacêutica que possui uma matriz que, no essencial, contém a substância activa, cujas propriedades essenciais são determinadas pela extrusão, e que compreende como um constituinte essencial da matriz um polissacárido e/ou um seu derivado e/ou um seu complexo e/ou uma qualquer mistura das substâncias anteriormente mencionadas com outras substâncias e/ou sacáridos e/ou seus derivados, e que compreende, ainda, pelo menos uma substância activa farmacêutica. A invenção é, ainda, relativa à utilização da forma farmacêutica para a produção de granulados para compressão e para enchimento de cápsulas, para processamento adicional utilizando técnicas de moldagem por injeção, como adjuvante na compressão directa e/ou para a produção de formas farmacêuticas em monobloco.

Descrição

"Processo para a produção de uma matriz de libertação prolongada, amorfa ou parcialmente amorfa, insolúvel em água"

A invenção é relativa a um processo para a produção de formas farmacêuticas ou dos seus precursores por extrusão, de acordo com a reivindicação 1.

A invenção é, ainda, relativa a uma forma farmacêutica produzida por um processo de extrusão, de acordo com a reivindicação 8.

A extrusão é um processo amplamente aplicado para a modificação de polissacáridos, em especial de amidos, particularmente na indústria de colas ou também no processamento de plásticos. Da tecnologia alimentar, a extrusão é conhecida para a produção de preparados, contendo amido, como massas, os chamados "Erdnussflips" ou diversas guloseimas. No entanto, em todos estes produtos as condições de produção são escolhidas de modo a que sejam produzidos produtos com formação de espumas.

Na tecnologia farmacêutica a extrusão é aplicada para a transformação de ceras, álcoois gordos, gorduras bem como de diversos termoplásticos e duroplásticos. São, por exemplo, descritas matrizes extrudidas de diversos compostos plásticos em EP-A2 0 240 904, EP-A2 0 240 906 e em EP-A2 0 358 105. A transformação de misturas contendo amido em produtos farmacêuticos (invólucros de cápsulas) através de uma técnica de moldagem por injeção é descrita em EP-B2 0 118 240. Neste contexto, são pouco conhecidas as alterações sofridas pelos polissacáridos utilizados, ao longo da extrusão.

Da EP-A 0 580 860 são conhecidos processos de extrusão para a produção de dispersões sólidas de uma substância

activa num veículo polimérico. Entre as matérias-primas utilizáveis são, também, geralmente mencionados amido e derivados do amido. Para preparados com amido como componente principal, o processo aí descrito não é adequado.

Na tecnologia farmacêutica, as formas farmacêuticas para administração oral, ou seja por exemplo comprimidos, comprimidos revestidos ou cápsulas, são de longe as mais significativas. Nestas contam-se também as formas farmacêuticas designadas como de libertação prolongada, que contêm uma dose de substância activa relativamente elevada que libertam de forma controlada e distribuída por um período de tempo longo. Isto significa para o doente, que a frequência das tomas pode ser claramente reduzida. Sob um ponto de vista farmacológico e clínico a vantagem das formas de libertação controlada situa-se numa concentração de substância activa no sangue muito uniforme, que conduz a uma acção continuada duradoura e a poucos efeitos secundários. Na formulação de formas farmacêuticas de libertação prolongada, a chamada forma da matriz tem um significado importante. Por matriz entende-se um corpo moldado, por exemplo um comprimido ou um comprimido revestido, de quaisquer adjuvantes, da qual as substâncias activas são libertadas no tracto gastrointestinal de um modo controlado. A libertação das substâncias activas ocorre, em geral, em parte por difusão e em parte pela lenta degradação da matriz.

Na tecnologia farmacêutica, tais matrizes são produzidas a partir de polímeros sintéticos, tais como poliacrilato ou polietileno. Neste contexto, também são conhecidos processos de extrusão para a produção de formas

de libertação prolongada a partir de matérias-primas sintéticas.

Um inconveniente de princípio das formas farmacêuticas até aqui produzidas por processos de extrusão encontra-se na utilização de veículos de substância activa como polímeros, ceras ou também álcoois gordos. Estes adjuvantes não biodegradáveis e em parte nocivos para o ambiente, tais como monómeros residuais nos polímeros utilizados são, até hoje, indispensáveis para as formas farmacêuticas produzidas por um processo de extrusão que permita uma libertação controlada e lenta da substância activa. Para além disso não é conhecido qualquer processo de extrusão para a produção de formas farmacêuticas que permitam uma rápida libertação da substância activa.

Daí decorre uma forte necessidade de disponibilizar um processo de extrusão para a produção de formas farmacêuticas com libertação de substâncias activas regulada, isto é, à escolha prolongada ou também rápida, que ultrapassem os inconvenientes do estado da técnica, e em especial evitem a utilização de veículos não biodegradáveis e até parcialmente nocivos ao ambiente. Outros problemas a resolver decorrem da descrição da invenção, seguinte.

A solução dos problemas referentes ao processo encontra-se nas características da reivindicação 1.

Características vantajosas do processo de acordo com a invenção encontram-se definidas nas reivindicações relativas ao processo.

De acordo com a invenção, é agora proposto um processo para a produção de formas farmacêuticas ou precursores das mesmas por extrusão, que se caracteriza por a forma farmacêutica possuir uma matriz que, no essencial, contém a substância activa, cujas propriedades essenciais são determinadas pela extrusão, e que compreende, como constituinte da matriz, amido e/ou um seu derivado e/ou um seu complexo, e pelo menos uma substância activa farmacêutica.

A libertação da substância activa a partir da forma farmacêutica é regulada por variação dos parâmetros do processo de extrusão tais como temperatura, geometria do bico e/ou velocidade de extrusão.

A matriz da forma farmacêutica produzida de acordo com a invenção é amorfa.

Numa forma de apresentação particularmente preferida a invenção é relativa a um processo de produção no qual a forma farmacêutica compreende uma matriz insolúvel em água e que, de preferência, incha por absorção de água.

Numa forma de apresentação preferida trata-se de uma matriz para libertação prolongada, numa forma farmacêutica produzida de acordo com a invenção.

Outras formas de apresentação preferidas encontram-se numa forma farmacêutica produzida de acordo com a invenção, cuja libertação de substância activa segue, no essencial, a função de Lapidus e que de modo particularmente preferido apresenta uma libertação da substância activa ajustável para 24 h ou mais.

Uma outra tarefa essencial da invenção é relativa à preparação de uma forma farmacêutica que no essencial possa ser produzida sem substâncias activas não biodegradáveis.

Esta tarefa é resolvida de acordo com a invenção através de uma forma farmacêutica que possui uma matriz que, no essencial, contém a substância activa, cujas propriedades essenciais são produzidas por extrusão, e que compreende, como um constituinte essencial da matriz, amido e/ou um seu derivado e/ou um seu complexo, e que compreende pelo menos uma substância activa farmacêutica.

Durante o processo de extrusão, isto é sob utilização ou aplicação de calor, de forças de cisalhamento e de pressão, é gerada uma matriz amorfa a partir do amido cristalino ou parcialmente cristalino ou dos seus derivados. As condições da extrusão, como temperatura, geometria do bico e/ou velocidade de extrusão, têm uma importância fundamental na produção reprodutível de formas farmacêuticas que se baseiam na extrusão de polissacáridos e nos seus derivados. Por exemplo, o amido nativo pode em condições de extrusão apropriadas ser completamente plastificado ou vitrificado, de modo a que se dê origem a corpos moldados sintéticos homogêneos.

Na extrusão de amido apenas é necessário aquecimento no início do processo. No restante decurso do processo, o calor gerado pelo forte cisalhamento ou fricção é de preferência retirado por arrefecimento, para que a temperatura possa ser mantida constante. As formulações utilizadas nos processos de acordo com a invenção são constituídas por uma mistura de amido e/ou de derivados do amido, em que diversos tipos de amido são adequados. Além disso a mistura contém pelo menos uma substância activa

farmacêutica em quantidades até 50% e de preferência até 30% em relação ao peso total da formulação, e pode conter, ainda, outras substâncias. À formulação a seco, bem misturada, deve adicionar-se água em concentrações de até 15%. Com a utilização de uma extrusora com compressão é suficiente uma parte de água inferior a 15%.

Após uma boa mistura e a adição de água, a pré-mistura obtida deveria, de preferência, ser peneirada para ficar isenta de grumos, para garantir uma passagem correcta através do sem-fim vertical. O arranque e a limpeza do extrusor podem ser realizados, por exemplo, com sêmola de milho. Ao gerar uma matriz segundo o processo de acordo com invenção, a temperatura à saída da extrusora, sob pressão normal, não deveria ultrapassar 100°C, já que para temperaturas superiores a 100°C a formação de uma matriz sem poros só muito dificilmente seria possível. A energia total fornecida ao processo, sob a forma de forças de cisalhamento, temperatura, calor ou pressão, deveria ser se possível constante e ser suficiente para alcançar a transição para vidro. O número de rotações do sem-fim óptimo, em cada caso, e a geometria dos bicos podem ser determinados na mistura de veículos, de acordo com a invenção, e de água. Para temperaturas de extrusão inferiores a 100°C e um número de rotações do sem-fim apropriado obtêm-se, geralmente, produtos transparentes e totalmente amorfos. O grau de plastificação das misturas substância activa / amido encontra-se intimamente associado ao número de rotações do sem-fim. Enquanto abaixo do valor mais baixo da rotação já não é possível uma extrusão, um número de rotações do sem-fim demasiadamente elevado conduz ao "inchaço" parcial da forma farmacêutica.

A variação dos parâmetros do processo de extrusão permite a produção de formas farmacêuticas de acordo com o processo da invenção, que apresentam uma libertação regulada da substância activa. No sentido da presente invenção, "regulada" significa que pelo processo de extrusão de acordo com a invenção podem ser produzidas formas farmacêuticas de libertação rápida como também formas farmacêuticas de libertação retardada, designadas como formas farmacêuticas de libertação prolongada com tempos de libertação de até 24 horas ou mais. A par dos já mencionados parâmetros do processo, também a temperatura de transformação tem uma importância significativa no que se refere à regulação da libertação da substância activa. Formas farmacêuticas de libertação rápida podem ser obtidas, por exemplo, por extrusão abaixo da temperatura de gelatinização dos polissacáridos utilizados, em cada caso. Uma vez que a densidade da matriz influencia a libertação das substâncias activas incorporadas, podem produzir-se as correspondentes formas farmacêuticas de libertação prolongada por vitrificação parcial ou total, isto é por passagem da mistura, que contém polissacárido, ao estado amorfo, em condições de extrusão apropriadas. Ao contrário dos sistemas até agora descritos uma tal matriz amorfa, produzida de acordo com o processo da invenção, a partir de amido amorfo ou dos seus derivados ou de misturas destes componentes, é no essencial não solúvel em água, mas, de preferência, incha por absorção de água e é insolúvel em água. A substância activa farmacêutica ou as substâncias activas farmacêuticas podem existir na matriz sob forma de solução, sólida ou líquida.

Exemplos de amidos, que podem ser utilizados no âmbito do processo de produção, de acordo com a invenção, são amido de tapioca, amido de trigo, amido de batata, Starch

1500® (amido de milho, parcialmente gelatinizado / pré-gelatinizado, vendido pela empresa Colorcon), Waxylis® (amido de milho ceroso da empresa Roquette), Eurylon 7® (amido de milho amiloso da empresa Roquette), amido de milho, amido acetilado.

Segundo o processo de extrusão de acordo com a invenção podem ainda obter-se formas farmacêuticas que apresentem uma libertação da substância activa regulada pela adição de adjuvantes. Para a aceleração da libertação da substância activa por formação de poros na matriz podem, por exemplo, adicionar-se:

- sólidos hidrófilos ou anfifílicos, materiais solúveis em água como por exemplo cloreto de sódio, lactose, materiais tensioactivos como por exemplo laurilsulfato de sódio, dióxido de silício (dispersão coloidal e/ou como xerogel),
- líquidos hidrófilos ou anfifílicos, poliglicóis como por exemplo glicerina, polietilenoglicol, materiais tensioactivos como por exemplo polissorbatos,
- gases como por exemplo azoto, dióxido de carbono.

Uma diminuição da libertação da substância activa por inibição da difusão pode ser obtida por adição dos seguintes adjuvantes:

- adjuvantes lipofílicos ou anfifílicos de origem natural, sintética e/ou semi-sintética como por exemplo gorduras, ácidos gordos, ceras no estado sólido ou líquido,
- hidrocarbonetos saturados ou insaturados,
- sabões metálicos como por exemplo estearato de magnésio.

Além disso, uma diminuição da libertação da substância activa pode ser conseguida pela formação de complexos estequiométricos ou não estequiométricos como por exemplo complexo de iodo e amido, complexo de miltefosina e amilose.

Para além disso a libertação da substância activa incorporada pode ser influenciada pela utilização de misturas adequadas dos constituintes da matriz, de preferência por utilização de misturas de diversos amidos e/ou dos seus derivados. Outros factores, que podem influenciar, adicionalmente a libertação da substância activa, são a superfície do corpo moldado da forma farmacêutica e a sua dimensão de partícula ou a repartição da substância activa ou das substâncias activas no interior da partícula.

A verificação da evolução da libertação da substância activa mostra que a libertação da substância activa é de preferência controlada pela difusão e segue a chamada regra de Lapidus, como mostram os ensaios a seguir descritos. A evolução da libertação não se altera mesmo após diversos meses de armazenagem das formas farmacêuticas.

As formas farmacêuticas produzidas segundo o processo, de acordo com a invenção, são utilizadas para a produção de formas farmacêuticas monobloco, nas quais a formação do extrudado tem lugar através de uma peça adequada no bico da extrusora - à semelhança do que sucede na produção de sabão. O processo de acordo com a invenção permite a produção e a utilização de formas monobloco. Assim, forma-se um extrudado que só se encontra vitrificado à superfície e que no interior contém a mistura substância activa /

veículo em estado inalterado. Para alcançar as desejadas propriedades biofarmacêuticas da forma farmacêutica podem ser utilizados todos os adjuvantes conhecidos para o fabrico de formas sólidas.

A secagem da forma farmacêutica pode ocorrer apenas com o calor gerado pela fricção, de modo que não seja necessário qualquer passo final de secagem. Num extrusor de produção, de preferência num extrusor de sem-fim duplo, de especial preferência num extrusor de sem-fim duplo com compressão, todos os passos do processo como doseamento, humidificação, mistura, extrusão e moldagem podem decorrer em contínuo. O processo de acordo com a invenção pode unificar num único equipamento os processos de mistura, granulação e secagem para os quais não é necessário utilizar energia adicional.

De acordo com a invenção, também o número de possíveis incompatibilidades é reduzido, uma vez que a forma farmacêutica só compreende por exemplo um veículo, de preferência amido ou um seu derivado, e uma substância activa farmacêutica. A matriz produzida segundo o processo de acordo com a invenção evita, para além disso, uma possível e indesejável deterioração.

Os exemplos seguintes mostram que o grau de retardação da substância activa é bem regulado pelo processo ou pelos parâmetros do processo, pelo tipo de polissacárido ou pela adição de outros adjuvantes. Os exemplos destinam-se a ilustrar a invenção e não estabelecem quaisquer limitações a determinadas formas de apresentação ou campos de aplicação. Pelo contrário, no âmbito da protecção definida pelas reivindicações da patente, anexas, podem imaginar-se outras formas de apresentação.

Exemplos

Para os exemplos seguintes, que foram executados segundo o processo de acordo com a invenção, utilizaram-se diversos polissacáridos com adição de cafeína, como modelo de substância activa. Os ensaios de extrusão foram executados com um extrusor Brabender com sem-fim do tipo 811201. O aparelho possui três segmentos, cuja temperatura pode ser ajustada independentemente, a zona de alimentação, a zona do sem-fim e o bico. Utilizou-se um sem-fim para alimentação, sem compressão, com um comprimento do sem-fim de 22 cm, um diâmetro de sem-fim de 19 mm, um diâmetro central de 16 mm e um espaçamento axial entre voltas de 15 mm. Foram utilizados bicos com diferentes diâmetros, entre 2,5 e 7 mm.

A dimensão do lote situou-se, nos ensaios, entre 350 e 600 gramas. A substância activa e o amido foram bem misturados num misturador Stephan, foram humedecidos com 15% de água e esta pré-mistura foi passada por peneira para ficar isenta de grumos.

Temperaturas de cerca de 65°C na zona de alimentação da extrusora, de cerca de 80°C na zona do sem-fim e de cerca de 98°C no bico, revelaram-se como uma escolha adequada de temperaturas para a execução do processo de acordo com a invenção.

A confirmação da transição das estruturas cristalinas ou parcialmente cristalinas dos polissacáridos em estruturas amorfas ou parcialmente amorfas pode ser confirmada com o auxílio de diversos processos.

Através de calorimetria diferencial de varrimento (DSC) pode detectar-se a transição do amido cristalino ou parcialmente cristalino para o estado amorfo. Em condições de extrusão adequadas o amido é completamente vitrificado, isto é, passa ao estado amorfo. Exemplarmente foi conduzido um ensaio com amido de tapioca como polissacárido e cafeína como substância activa. O termograma, apresentado na Figura 1a, da pré-mistura constituída por 90% de amido de tapioca e 10% de cafeína, com adição de água, mostra ainda os típicos picos endotérmicos na zona de cerca de 65°C.

Depois da extrusão conduzida de acordo com a invenção não são observados quaisquer picos na zona determinante de temperaturas. Daí se conclui que o amido foi completamente vitrificado, isto é que fez a transição para o estado amorfo (ver Figura 1b).

A transição do estado cristalino ou parcialmente cristalino para o estado amorfo ou parcialmente amorfo pode também ser confirmada com recurso à difractometria de raios X. Para o ensaio seguinte foi utilizada uma amostra constituída por 80% de amido de batata e 20% de cafeína. O difractograma de raios X da pré-mistura de amido de batata / cafeína, apresentado na Figura 2, mostra os sinais da parte cristalina do amido na região de 20°. Após utilização do processo de acordo com a invenção, o difractograma de raios X do correspondente extrudado já não mostra quaisquer sinais, que apontem no sentido da existência de uma parte cristalina do amido.

Neste contexto faz-se de novo referência ao facto de que o grau de destruição para vidro é determinante para a cinética da libertação das substâncias activas. A verificação da libertação da substância activa teve lugar

num agitador do modelo com pás de acordo com as USP nos líquidos ácido clorídrico 0,1 N (suco gástrico artificial com um valor de pH de 1) e tampão de fosfato pH 7,2 (suco intestinal artificial). Neste contexto faz-se de novo referência ao facto de os extrudados não se dissolverem durante o ensaio, mas se observar um inchar por absorção de água dos extrudados. Para o seguinte ensaio exemplar, para determinação da libertação quantitativa de substância activa, utilizou-se uma amostra constituída pelo amido, disponível comercialmente, Eurylon 7[®] (amido de milho amiloso da empresa Roquette) e uma parte de 30% de cafeína. O diagrama da Figura 3 mostra a evolução quantitativa da libertação da substância activa. Para comparação, mostra-se também a libertação de cafeína pura, não retardada, colocada numa cápsula.

Reconhece-se que a inserção da cafeína na matriz de polissacárido tem um efeito considerável de retardamento da libertação, neste caso a partir de 15 minutos até cerca de 8 a 10 horas para a dose total de 25 mg.

A representação da quantidade libertada versus a raiz quadrada do tempo, correspondente à regra de Lapidus, permite identificar um traçado de curva muito próximo de uma recta, e mostra assim que a libertação da substância activa é regulada pela difusão (ver Figura 4).

Como já descrito, a velocidade de libertação da substância activa pode ser também regulada pelo tipo de polissacárido ou pela mistura de polissacáridos. No exemplo seguinte utilizou-se uma pré-mistura, constituída por amido de batata e 10% de cafeína, para um ensaio quantitativo da libertação da substância activa. A alteração do tipo de amido, em conjunto com a baixa dose de substância activa,

conduz a uma nítido retardamento da libertação da substância activa. O diagrama representado na Figura 5 mostra que o extrudado, produzido de acordo com a invenção, produz uma libertação da substância activa num período de tempo de 24 horas.

A representação apresentada na Figura 6, correspondente à regra de Lapidus, mostra que a libertação da substância activa é regulada pela difusão.

Tal como já descrito acima, a duração e a evolução da libertação da totalidade da substância activa podem ser regulados. Tempos de libertação da substância activa muito longos, como cerca de 24 horas no exemplo precedente, têm que ser considerados vantajosos com vista ao desenvolvimento de um novo princípio de retardamento, uma vez que assim se têm "reservas" para substâncias activas com muito boa solubilidade na água. A libertação da substância activa pode ser influenciada de forma direccionada, como já se referiu por diversas vezes, pelos polissacáridos utilizados ou pelos seus correspondentes derivados e misturas, pela adição dos correspondentes adjuvantes e/ou pelos parâmetros do processo de extrusão.

Segundo o processo de acordo com a invenção podem também alcançar-se tempos de libertação da substância activa mais curtos. A tabela apresentada abaixo mostra exemplarmente que, por alteração dos parâmetros do processo, como por exemplo se é conduzido a uma vitrificação incompleta, se podem regular os tempos de libertação da substância activa num intervalo amplo.

Tabela

Polissacárido	Substância activa	Concentração de substância activa	Intervalo de tempo em que é libertada 50% da quantidade de substância activa [min]	Intervalo de tempo em que, teoricamente a substância activa é libertada [h]
Amido de tapioca	Cafeína	10% (50 mg)	240	16
Amido de tapioca	Cafeína	10% (50 mg)	120	8
Amido de milho	Cafeína	30% (50 mg)	195	13
Amido de milho	Cafeína	30% (50 mg)	55	3,7

Como se pode observar por esta tabela, para os mesmos tipos de amido podem obter-se quer tempos de libertação da substância activa relativamente curtos quer tempos de libertação da substância activa que se situam no intervalo das formas farmacêuticas de libertação prolongada, apenas por variação dos parâmetros do processo.

Lisboa, 29 de Maio de 2007

Reivindicações

1. Processo para a produção de formas farmacêuticas ou dos seus precursores por extrusão, em que a forma farmacêutica tem uma matriz amorfa, cujas propriedades essenciais são determinadas pela extrusão, e que contém como constituinte amido e/ou derivados de amido e/ou complexos de amido, bem como pelo menos uma substância activa farmacêutica, em que a libertação da forma farmacêutica é regulada por variação dos parâmetros do processo de extrusão e em que o processo compreende os seguintes passos:
 - a) Produção de uma formulação seca por mistura de até 50% em peso, baseado na formulação, de pelo menos uma substância activa com amido, derivados de amido e/ou complexos de amido, e
 - b) Produção de uma matriz para, por extrusão da formulação, se obter um corpo moldado, em que a temperatura à saída da extrusora não ultrapassa 100°C, sob pressão normal.
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a libertação da substância activa da forma farmacêutica ser, adicionalmente, regulada pela adição de adjuvantes.
3. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado por a matriz ser insolúvel em água.
4. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado por a matriz ser uma matriz de libertação prolongada.

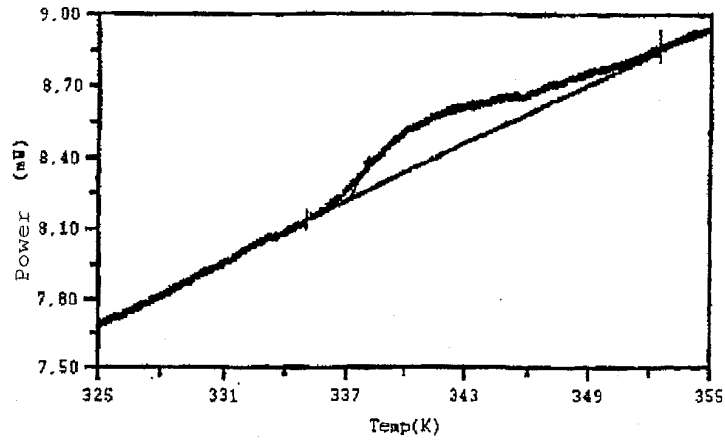
5. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado por a libertação da substância activa da forma farmacêutica seguir, no essencial, a função de Lapidus.
6. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado por a libertação da substância activa da forma farmacêutica poder ser ajustada para um período de até 24 h ou mais.
7. Processo de acordo com uma das reivindicações precedentes, caracterizado por pelo menos uma substância activa se encontrar presente na matriz sob uma forma dissolvida, sólida ou líquida.
8. Forma farmacêutica, compreendendo uma matriz amorfa, produzida por extrusão, que compreende como constituinte essencial da matriz amido e/ou derivados de amido e/ou complexos de amido bem como pelo menos uma substância activa e que pode ser obtida segundo o processo para a produção de formas farmacêuticas de acordo como uma das reivindicações 1 a 7, em que a libertação da substância activa da forma farmacêutica é regulada fazendo variar os parâmetros do processo de extrusão.
9. Forma farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por a libertação da substância activa ser, adicionalmente, regulada pela adição de adjuvantes.

10. Forma farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 8 a 9, caracterizada por a matriz ser insolúvel em água.
11. Forma farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 8 a 10, caracterizada por a matriz ser uma matriz de libertação prolongada.
12. Forma farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 8 a 11, caracterizada por a libertação da substância activa seguir, no essencial, a função de Lapidus.
13. Forma farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 8 a 12, caracterizada por a libertação da substância activa ser ajustada para um período de até 24 h ou mais.
14. Forma farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 8 a 13, caracterizada por pelo menos uma substância activa se encontrar presente na matriz sob uma forma dissolvida, sólida ou líquida.

Lisboa, 29 de Maio de 2007

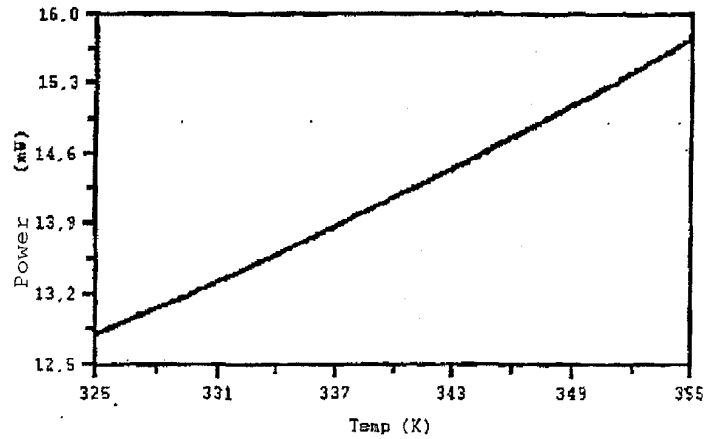
Dados DSC da mistura a extrudar
com 90% amido de tapioca e 10% cafeína

Fig. 1a



Dados DSC do extrudado
com 90% amido de tapioca e 10% cafeína

Fig. 1b



Difractograma de raios X da pré-mistura e do extrudado com 80% amido de batata e 20% cafeína

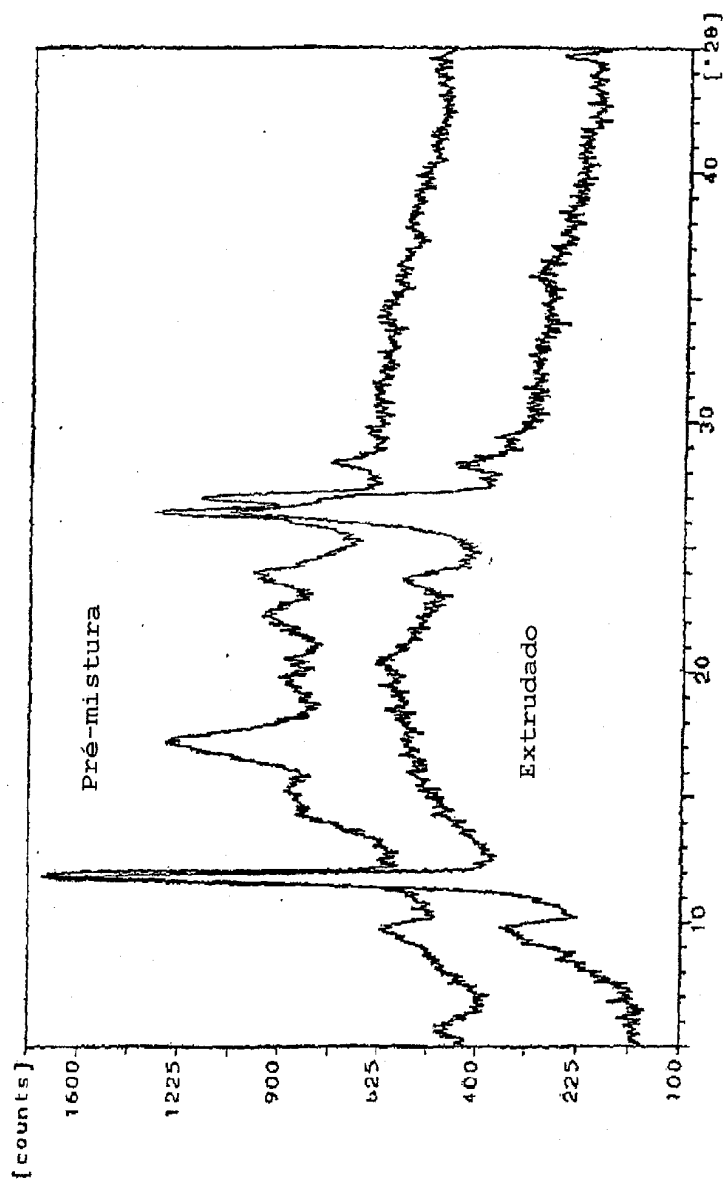


Fig. 2

Evolução quantitativa da libertação de substância activa de um extrudado com Eurylon 7 e 30% de Cafeína

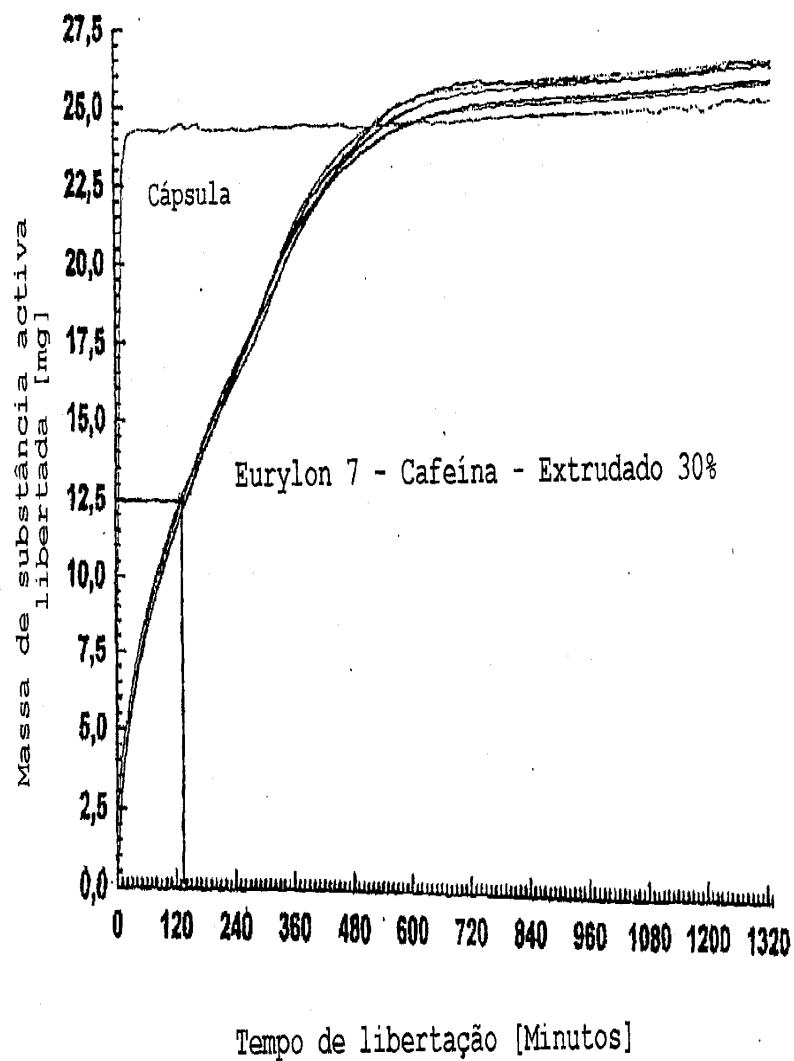


Fig. 3

Representação Lapidus da liberação da substância activa de um extrudado com Eurolyn 7 e 30% de Cafeína

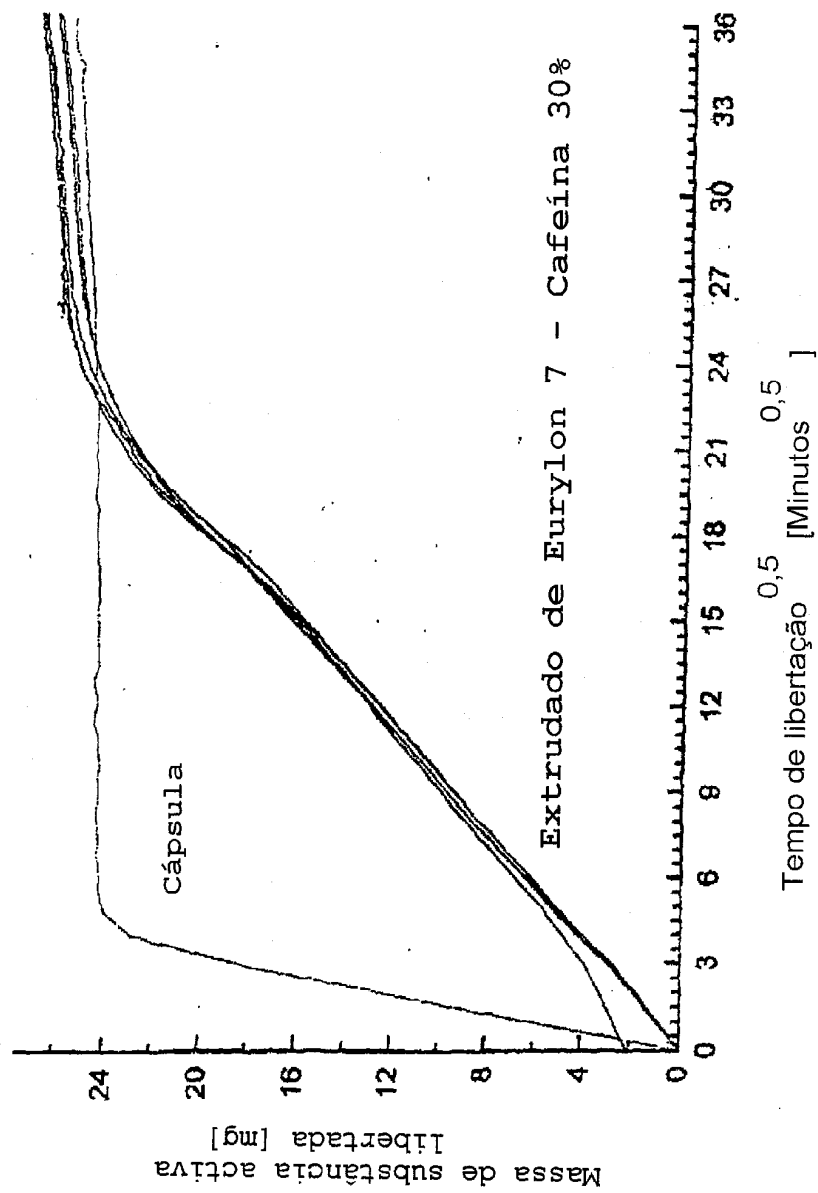


Fig. 4

Evolução quantitativa da libertação de substância activa de um extrudado com Amido de Batata e 10% de Cafeína

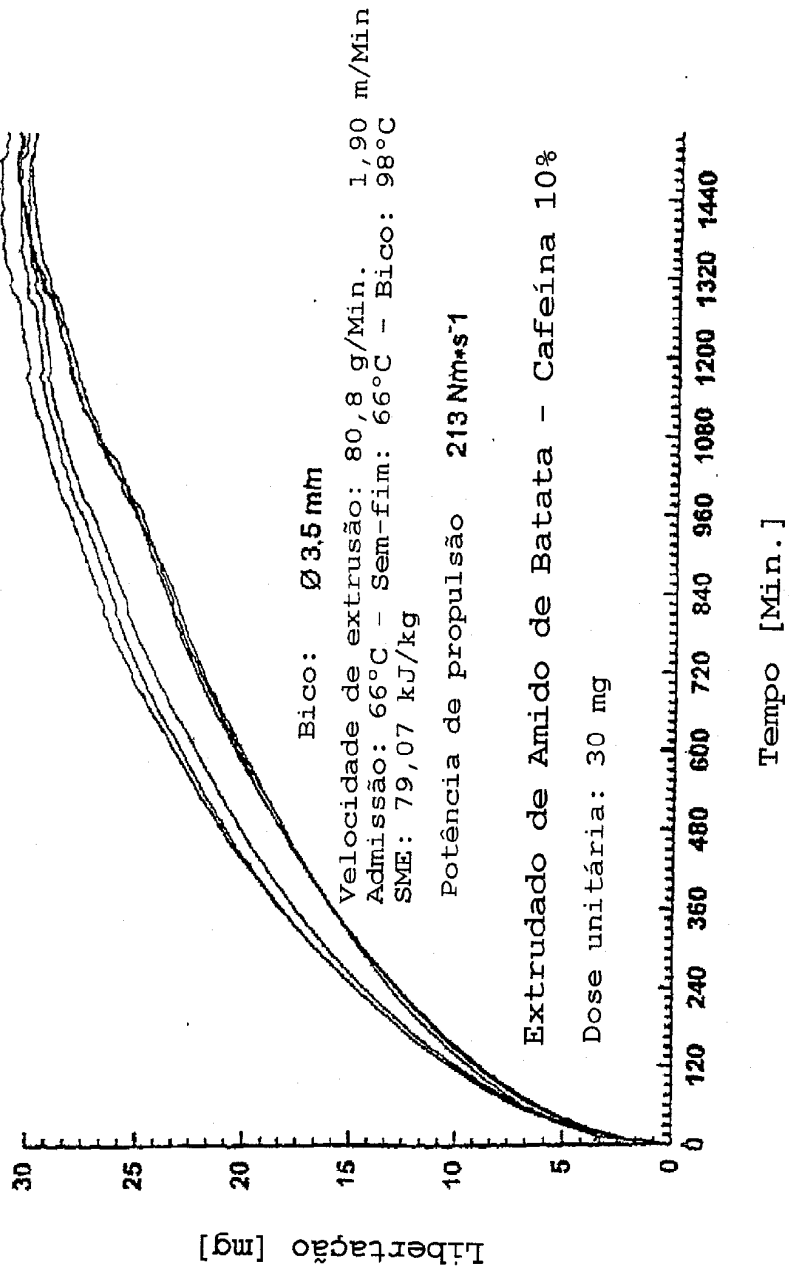


Fig. 5

Representação Lapidus da libertação de substância activa de um extrudado com Amido de Batata e 10% de Cafeína

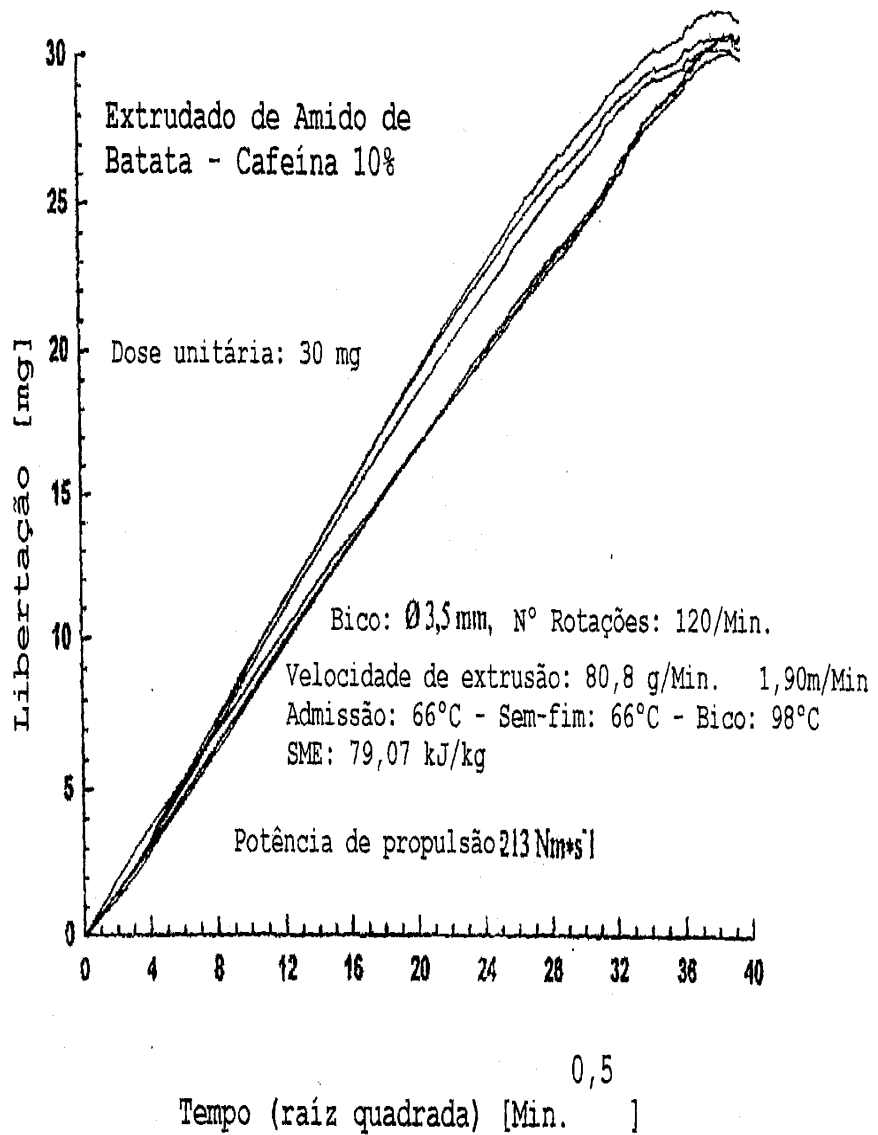


Fig. 6

9/9