



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 89276 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

A61K031/55 A

A61K009/20 B

A61K009/22 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.12.20	(73) <i>Titular(es):</i> SYNHELABO SA. 22, AVANUE GALILÉE F-92350 LE PLESSIS-ROBINSON FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.12.21 FR 87 17855	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.12.29	(72) <i>Inventor(es):</i> HOWARD STEVENS GB MARYVONNE CHARIOT FR FRANÇOISE ARNOLD FR GARETH LEWIS FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 06/93 1993.06.21	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA CONSTITUÍDA POR MICROGRANULOS REVESTIDOS COM ETILCELULOSE E EUDRAGIT RS (RESINA ACRÍLICA, POLIMERIZADO DE ÉSTERES DOS ÁCIDOS ACRÍLICO E METACRÍLICO)

(57) *Resumo:*

[Fig.]

P.N. n.º 89.276

4.

SYNTHÉLABO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO
FARMACEUTICA DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de libertação prolongada.

A preparação de formulações farmacêuticas de libertação prolongada é muito importante para a indústria farmacêutica: estas formulações permitem uma libertação progressiva do ingrediente activo no organismo e o fornecimento a este último do ingrediente activo durante longo tempo; além disso, evitam ao doente a absorção repetida de comprimidos ou gélulas.

Várias formulações farmacêuticas de libertação prolongada foram já propostas na literatura:
comprimidos, gélulas de microgrânulos revestidos.

A presente invenção tem por objectivo formulações farmacêuticas de libertação prolongada que permitam uma dissolução controlada do ingrediente activo, durante um longo intervalo de tempo, independentemente do pH.

As formulações farmacêuticas de acordo com a presente invenção são constituídas por microgrânulos contendo o ingrediente activo e, eventualmente, excipientes, e revestidos por uma mistura de polímeros, sendo os microgrânulos em seguida introduzidos em uma gélula. A mistura de polímeros que constitui o revestimento é característico da presente invenção:

é uma mistura de etilcelulose e de Eudragit[®], mais especificamente uma mistura de etilcelulose e de Eudragit RS em proporções compreendidas entre 60/40 e 40/60.

Os microgrânulos não revestidos são constituídos por uma mistura do ingrediente activo, um diluente e um ligante.

O ingrediente activo pode constituir 40 a 99% em peso do microgrânulo, mais particularmente 80%.

O diluente é, por exemplo, a celulose microcristalina.

O ligante é, por exemplo, a polivinilpirrolidona, a metil-hidroxipropilcelulose e, de preferência, a carboximetilcelulose.

O revestimento do microgrânulo é constituído por uma mistura de polímeros que pode, além disso, conter um plastificante e aplica-se aos microgrânulos no seio de um dissolvente ou uma mistura de dissolventes.

A mistura de polímeros que permite a dissolução controlada do ingrediente activo, independentemente do pH, é uma mistura de etilcelulose (40 a 60% em peso) e de Eudragit RS (60 a 40% em peso).

O Eudragit RS é uma resina acrílica, polimerizado de ésteres



dos ácidos acrílico e metilacrílico, fabricada por Röhm Pharma GmbH.

Este composto é insolúvel em água, sucos gastrointestinais naturais e artificiais e soluções tamponadas, mas incha e torna-se permeável nestes líquidos.

A mistura de revestimento contém de preferência 45% de etilcelulose e 55% de Eudragit RS.

O plastificante pode ser o ftalato de dietilo, o ftalato de dibutilo, um monoglicérido acetilado, propilenoglicol, o sebacato de dibutilo, o triacetato de glicerol, um éster do ácido cítrico tal como o citrato de trietilo, o acetilcitrato de trietilo, o citrato de tributilo, o acetilcitrato de tributilo, o acetilcitrato de tri-(2-etil-hexilo).

Utiliza-se de preferência um monoglicérido acetilado.

A libertação do ingrediente activo pode ser modulada de acordo com as proporções dos dois constituintes da mistura e com a espessura da película de revestimento.

Os dissolventes utilizados para aplicar o revestimento sobre os microgrânulos são a água ou, de preferência, dissolventes orgânicos tais como a acetona, o acetato de etilo, o cloreto de metileno, o álcool isopropílico.

Pode-se igualmente utilizar uma mistura de dissolventes, tal como uma mistura de álcool isopropílico e de acetona nas proporções compreendidas entre 10/90 e 90/10.



A mistura de revestimento está contida no seio do dissolvente ou da mistura de dissolventes à razão de 4 a 8%.

De acordo com o processo da presente invenção, prepara-se as formulações farmacêuticas em dois tempos: prepara-se inicialmente os microgrânulos e revestem-se depois.

A preparação dos microgrânulos pode ser efectuada de acordo com diferentes métodos:

- montagem tradicional
- rotogranulação
- compactação
- extrusão-esferonização.

O último método é o método preferido.

Aplica-se o revestimento mediante pulverização com um aparelho de revestimento que pode ser uma turbina tradicional, uma turbina ventilada, uma camada de ar fluidificado (pulverização em "Top-Spray" ou "Sotton-Spray" com ou sem coluna) ou um rotagranulador (pulverização tangencial).

De acordo com a presente invenção, o revestimento realiza-se de preferência em camada de ar fluidificado, mediante pulverização "Botton-Spray" com coluna.

As formulações farmacêuticas de libertação prolongada de acordo com a presente invenção podem conter diversos ingredientes activos e em particular o diltiazem.

Um exemplo de formulação é o seguinte:

- Microgrânulos

Cloridrato de diltiazem	80% em peso
Celulose microcristalina	19% " "
Carboximetilcelulose	1% " "

- Revestimento

Etilcelulose	41% em peso
Eudragit RS	50% " "
Monoglicérido acetilado Mivacet 9-40	9% " "

Sob a forma de uma solução a 6% em uma mistura a 65/35 de acetona/álcool isopropílico que se pulveriza até que o revestimento apresente cerca de 4% do peso seco do microgrânulo.

As formulações de libertação prolongada de acordo com a presente invenção, são constituídas por microgrânulos revestidos contendo entre 70 e 80% de ingrediente activo. Nestas condições, as gélulas podem conter entre 90 e 400 mg de ingrediente activo.

A requerente fez estudos comparativos de dissolução de microgrânulos revestidos diferentemente ou não

- a dissolução de microgrânulos não revestidos (contendo apenas o ingrediente activo, em particular o diltiazem) está dependente do pH,

- a dissolução de microgrânulos revestidos com etilcelulose está dependente do pH,

- a dissolução de microgrânulos revestidos com Eudragit RS está dependente do pH,

- a dissolução de microgrânulos revestidos com uma mistura de etilcelulose/Eudragit RS, nas proporções fixadas entre 40/60 e 60/40, é independente do pH.

O facto de a dissolução das formulações farmacêuticas de libertação prolongada de acordo com a presente invenção ser independente do pH é muito importante: a libertação do ingrediente activo é independente do meio ao longo de todo o tracto gastrointestinal e pode fazer-se regularmente.

R e i v i n d i c a ç õ e s

1.- Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de libertação prolongada, que permite a dissolução controlada do ingrediente activo, independentemente do pH, caracterizado pelo facto de se preparar microgrânulas contendo o ingrediente activo mediante montagem tradicional, roto-granulação, compactação ou, de preferência, extrusão-formação de esferas e de se promover o seu revestimento com uma mistura de etilcelulose e de Eudragit RS.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a mistura de revestimento ser constituída por 60 a 40% em peso de etilcelulose e 40 a 60% em peso de Eudragit RS.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo facto de a mistura de revestimento ser constituída por 45% em peso de etilcelulose e 55% em peso de Eudragit RS.

4.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de a mistura de revestimento conter igualmente um plastificante.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de a mistura de revestimento conter um monoglicerido acetilado.

6.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo facto de microgrânulas conterem o ingrediente activo em associação com um diluente e um ligante.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de o diluente ser celulose microcristalina.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizado pelo facto de o ligante ser a carboximetilcelulose.

9.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo facto de o ingrediente activo ser o cloridrato de diltiazem,

Lisboa, 20 de Dezembro de 1988
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

R E S U M O

"Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de libertação prolongada"

Descreve-se um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de libertação prolongada, que permite a dissolução controlada do ingrediente activo, independentemente do pH, caracterizado pelo facto de se preparar microgrânulas contendo o ingrediente activo mediante montagem tradicional, roto-granulação, compactação ou, de preferência, extrusão-formação de esferas e de se promover o seu revestimento com uma mistura de etilcelulose e de Eudragit RS.

Aplicação em terapêutica.

Lisboa, 20 de Dezembro de 1988
O Agente Oficial da Propriedade Industrial