



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

(21) PI 0717425-0 A2



(22) Data de Depósito: 24/09/2007
(43) Data da Publicação: 12/11/2013
(RPI 2236)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/50
A61K 31/426
A61K 47/30

(54) Título: PROCESSO PARA ESTABILIZAÇÃO DE
FAMOTIDINA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 25/09/2006 MX PA/A/2006/010972

(73) Titular(es): World-Trade Import-Export, Wtie AG

(72) Inventor(es): Josefina Santos Murillo, Maria Elena García
Armenta, Victor Guillermo Álvarez Ochoa

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT MX2007000108 de
24/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/039052de
03/04/2008

PROCESSO PARA ESTABILIZAÇÃO DE FAMOTIDINA

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica, mais especificamente com a indústria farmacêutica fabricante de produtos a partir da famotidina. A presente invenção descreve um método para estabilizar em pH alcalino um inibidor de receptores H2 tal como é a Famotidina mediante um processo de microencapsulamento utilizando como materiais formadores da película produzidos em cera ou de natureza polimérica, tal como a cera micro cristalina, cera montânica, cera ozoquerita, quitosana ou alginato de sódio.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Atualmente muitas pessoas se queixam ou padecem de problemas gastrointestinais que vão desde problemas de enfermidade ácido péptico, gastrites, colites, até problemas mais graves como úlceras gastroduodenais até o câncer no aparelho digestivo.

Um dos principais medicamentos empregados para o tratamento da gastrite, e seus principais sintomas tais como acidez, ardor e acidez estomacal é a Famotidina. Tal produto tem pouca estabilidade em pH alcalino não sendo compatível seu uso com a maioria de antiácidos, que tendem a ter pH superior a 8.

A presente invenção provê um método alternativo para estabilizar famotidina mediante microencapsulamento com a finalidade de fabricar composições líquidas de pH alcalino (por si mesmas ou combinação com algum antiácido, por exemplo Magaldrato) que contenham nas mesmas Famotidina.

O microemcapsulamento de medicamentos, do ponto de

vista tecnológico, poderia definir-se como o processo de revestimento de medicamentos, sob a forma de moléculas, partículas sólidas ou glóbulos líquidos, com materiais de natureza diferente, para dar lugar a partículas de tamanho micrométrico. O produto resultante deste processo tecnológico recebe a denominação de "micropartículas", "microcápsulas" ou "microesfera" dependendo do sistema de microencapsulamento que se utilize, sistemas que se diferenciam em sua morfologia e estrutura interna, sendo que todos eles apresentam como característica comum seu tamanho de partícula, o qual é sempre inferior a 1mm.

O produto resultante do microencapsulamento tem recebido diferentes denominações que atendem a sua morfologia e estrutura interna, existindo como fator comum o tamanho micrométrico. As microesferas se diferenciam das micropartículas pela forma esférica das primeiras. É importante destacar que as micropartículas podem constituir por si mesmas uma forma farmacêutica secundária. Deste modo, as micropartículas podem administrar-se sob a forma de suspensão ou incluídas em uma cápsula ou em um comprimido. Obviamente, a forma farmacêutica final estará condicionada pela via de administração do produto microencapsulado. Neste sentido, é importante ressaltar que a maioria das microcápsulas presentes atualmente no mercado estão destinadas a sua administração por via oral; não obstante, existe um número limitado, mas previsivelmente crescente, de microcápsulas administráveis por via parenteral (intramuscular ou subcutânea).

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção é aplicada no campo da indústria

farmacêutica e tem a finalidade de oferecer um método para estabilizar a Famotidina mediante o microencapsulamento.

O uso do microencapsulamento na presente invenção reside na proteção (mediante uma capa cerosa do princípio ativo) do pH alcalino que se encontra exposto dentro de uma
5 formulação contendo um anti-ácido, tal como o Magaldrato.

A variedade de materiais que podem ser empregados em microencapsulamento vai se ampliando gradualmente na medida em que surgem novos biomateriais e se apresentam novas
10 aplicações do microencapsulamento. De um modo geral, os materiais capazes de constituir-se em micropartícula se classificam em três categorias:

GORDURAS, PROTEÍNAS E POLÍMEROS.

Dentro das gorduras se encontram a cera de carnaúba, o
15 álcool estearílico, o ácido esteárico, a cera microcristalina, a cera montânica e a cera ozoquerita.

A cera microcristalina é um produto derivado do petróleo, formado por misturas complexas de hidrocarbonetos, incluindo parafinas normais, assim como
20 compostos monocíclicos e policíclicos, que são componentes de estrutura molecular ramificada com cadeias que vão desde C41 até C57. As ceras Microcristalinas tem peso molecular médio muito elevado (580-700), com cadeias de longitude entre 40 e 50 átomos de carbono, resultando em uma alta
25 viscosidade. A cera microcristalina é inodora e sem sabor com um ponto de fusão que vai de 54 até 102°C, solúvel em solventes orgânicos insolúveis em pH ácido e superiores a 8. As ceras microcristalinas são compostas de cristais muito pequenos e flexíveis, gerando uma maior afinidade
30 pelos óleos (o óleo fica literalmente "preso" na estrutura

microcristalina e não pode migrar para a superfície).

A cera montânica ou montana, também conhecida como cera lignita, é obtida pela extração de lignita, de cor café escuro ou branca quando clareada, insolúvel em água e
5 solúvel em solventes orgânicos. Sua composição consiste em ésteres de cadeia grande (C24-C30) nos glicerídeos do ácido carboxílico (62-68 peso %), os ácidos orgânicos de cadeia grande livres (22-26%), álcoois, cetonas e os hidrocarbonetos (7-15%) e resinas de cadeia grande; seu
10 ponto de fusão é 79-90° C.

A cera de Carnaúba é uma cera derivada das folhas da palmeira de carnaúba (*Copernicia cerífera*). Apresenta-se geralmente em forma de escamas amarelo-marrons duras. A cera de carnaúba contém principalmente ésteres de ácidos
15 graxos (80-85%), álcoois graxos (10-15%), hidroxiácidos-ácidos (3-6%) e hidrocarbonetos (1-3%). É específico para a cera de carnaúba o conteúdo dos dióis graxos esterificados (cerca de 20%), dos ácidos graxos hidroxilados (cerca de 6%) e do ácido cinâmico (cerca de 10%) compostos em cadeias
20 de diversos tamanhos sendo predominante as C26 e C32. Possui um ponto de fusão entre 80 até 88° C, solúvel em solventes orgânicos.

Dentro das proteínas e polímeros, encontramos proteínas como a albumina. Dentro dos polímeros e devido a
25 sua grande diversidade, está a família de materiais mais utilizados em microencapsulamento. Dentro desta grande família podemos distinguir entre polímeros naturais, semi-sintéticos, e sintéticos. Os polímeros naturais são principalmente de natureza polissacarídica, de origem
30 animal e vegetal; se destaca o alginato, o dextran, a goma

arábica (goma acácia) e o quitosano (Quitosana). Os polímeros semi-sintéticos englobam os derivados celulósicos, dos quais existem uma ampla variedade no mercado com diferentes características de solubilidade; a etilcelulose e o acetobutirato de celulose, por exemplo, são polímeros insolúveis, enquanto que o acetoftalato de celulose apresenta solubilidade dependendo do pH. Os polímeros sintéticos mais destacados são os derivados acrílicos e os poliésteres.

Os métodos para microencapsulamento são variados e podem agrupar-se nos seguintes grupos: Coacervação (separação de fases), Polimerização interfacial; Extração/evaporação dissolvente, Atomização e atomização-congelamento, Suspensão no ar e Gelificação iônica.

Sob a denominação de "coacervação" ou "separação" de fases se agrupa uma série de técnicas de microencapsulamento que se baseiam na indução por algum procedimento da dessolvatação do polímero que, em seguida, se deposita em forma de gotículas de coacervado ao redor do medicamento que será encapsulado. O termo "Coacervação" foi introduzido na química dos colóides por Bugenberg de Jong e Kruyt em 1929 para descrever o fenômeno de agregação macromolecular ou separação de fases líquidas que tem lugar no seio de um sistema coloidal. Obtém-se duas fases líquidas, uma rica (Coacervado) e outra pobre em colóides (superficial). A coacervação é uma etapa intermediária entre a dissolução e o precipitado; ou seja, suporta uma dessolvatação parcial associada ao processo de precipitação diferente da dessolvatação exaustiva associada ao processo de precipitação. Qualquer fator que induza a dessolvatação

do polímero produzirá o fenômeno de coacervação. Entre os procedimentos indutores da coacervação se pode destacar uma troca da temperatura, uma modificação do pH e a adição de "não solvente", um sal ou um polímero incompatível.

5 O processo de microencapsulamento por coacervação, de modo geral consta das seguintes etapas:

1. Dispersão mediante agitação adequada do composto que será encapsulado (líquido ou partículas sólidas) em uma solução do polímeros formadores de cobertura.

10 2. Indução da coacervação.

3. Deposição (adsorção) das gotículas de coacervado ao redor dos núcleos que serão encapsulados.

4. Coalescência das gotículas de coacervado para formar uma cobertura contínua ao redor dos núcleos.

15 5. Endurecimento da cobertura de coacervado.

O procedimento de microencapsulamento-Coacervação por troca de temperatura implica na utilização de um polímero que é solúvel em um solvente orgânico a uma temperatura elevada e insolúvel no mesmo solvente na temperatura ambiente.

20 Os métodos de microencapsulamento por atomização e atomização-congelamento, que transcorrem em uma etapa única, apresentam a vantagem de sua extraordinária rapidez e simplicidade, o que os converte em muito úteis para a produção industrial de micropartículas. Durante a Atomização o princípio ativo se dissolve ou dispersa em uma solução do polímero em um solvente adequado e o resultado se pulveriza em uma câmara em cujo interior circula ar quente (150-200 °C) capaz de fornecer a temperatura de vaporização necessária para eliminar o solvente do material

30

de cobertura, com o que se obtém o produto microencapsulado. O procedimento de atomização congelamento se diferencia do anterior já que, no lugar de atomizar o material formador de cobertura dissolvido, este é submetido a um processo de fusão, pulverizando-se continuamente (a uma temperatura suficientemente elevada) a massa fundida em uma câmara na qual circula uma corrente de ar frio (20 °C) ou um gás previamente resfriado. O princípio ativo é incorporado na massa fundida, dissolvido ou dispersado na mesma. Os materiais utilizados para formar a cobertura são produtos de baixo ponto de fusão entre os que se destacam as ceras, as gorduras e os ácidos graxos, os quais, quando sólidos a temperatura ambiente, se fundem a uma temperatura relativamente baixa (40-50 °C).

O método utilizado na presente invenção, por coacervação, consta das seguintes etapas para microencapsulamento: suspende-se o material a microencapsular, Famotidina, em uma suspensão de material formador de película em uma centrífuga (fase contínua) adequada. O material suspenso pode ser água, materiais não polares, ou simeticona; preferindo-se para a mesma a simeticona em concentrações que vão desde o 40 até 90%, preferindo-se do 70 ao 80%, preferencialmente 75%. O material formador da película, que pode ser qualquer um do seguinte grupo: etilcelulose, cera microcristalina, cera de carnaúba, cera Montana, alginato, dextran, a goma arábica (goma acácia) e o quitosano (Quitosana); preferindo-se a cera microcristalina em concentrações que vão desde 5.0-6.0%. preferencialmente do 10 a 20%, mais exatamente 17%.

A simeticona é aquecida a uma temperatura entre 70 e

120 °C, preferivelmente entre 80 a 90 °C; separadamente aquecer a cera microcristalina a uma temperatura entre 75 e 125 °C, preferivelmente entre 85 e 95 °C quando se adiciona a famotidina e se mistura a uma velocidade entre 1 a 1000 rpm; começa-se a agitar a simeticona a uma velocidade entre 1 e 2000 rpm, preferivelmente 1500 rpm e se adiciona a mistura que contém a cera e a famotidina e se agita para homogeneizar. Uma vez realizado, se resfria a mistura rapidamente a uma temperatura entre 20-35 °C, preferivelmente 30 °C para a obtenção das partículas microencapsuladas.

Um primeiro método alternativo consiste em microencapsulamento por atomização-congelamento, no qual se funde a cera a 80 °C e se dispersa a famotidina; posteriormente se pulveriza (a uma temperatura suficientemente elevada) a massa fundida em uma câmara na qual circule uma corrente de ar frio (20-30 °C) ou um gás previamente resfriado, podendo ser o nitrogênio ou os freons. O princípio ativo é incorporado na massa fundida dispersado na mesma que finalmente se ressuspende na simeticona.

Um último método alternativo pode ser a cobertura em micropartículas com leito fluido utilizando como material formador de película, as ceras e ressuspensão final em simeticona.

A presente invenção também descreve o uso da suspensão com micropartículas resultantes para a obtenção de uma forma farmacêutica de administração oral para o tratamento da produção excessiva de ácido no estômago, além de contribuir na cicatrização ulcerativa, assim como prevenir

as recidivas das erosões ou ulcerações esofágicas sintomáticas e complicações manifestadas durante o decorrer da enfermidade. Tal produto consistiria na mistura dos princípios ativos: Magaldrato gel, Semiticona e Famotidina.

5 O produto obtido com a preparação anterior consistiria de: Magaldrato, Semiticona e Famotidina em microcápsulas. Além disso contém os seguintes ingredientes funcionais: um agente edulcorante ou edulcorante que pode ser sorbitol, frutose, sucralose, aspartame, sacarose, dextrose, 10 sacarina, sacarose, preferivelmente a sacarose em proporções de 5 a 50%, preferivelmente de 10 a 20%, por exemplo 15%. Outro ingrediente funcional da mesma deve ajudar a diminuir a tensão superficial e com o mesmo ajudar a estabilizar a suspensão formada com as microcápsulas, 15 para o mesmo podem empregar-se por exemplo a lecitina, polisorbatos, ceras emulsificantes, mono-oleato de sorbitano, mono-oleato de glicerilaa, poloxâmeros, preferindo-se os poloxâmeros, principalmente o Plixamero 188 em uma proporção de 0.01 a 3%, preferivelmente de 0.1 a 20 1%, POR EXEMPLO 0.5%. Assim mesmo, e para manter suspendidas as microcápsulas deve adicionar-se um agente espessante ou suspensor podendo ser a carboxipropilcelulose sódica ou cálcica, gomas como a goma acácia, goma xantana ou goma guar, hidroxipropilcelulose, 25 hidroxietilmetilcelulose, hipromelosa, preferindo-se hipromelosa em proporções de 0.01 a 3%, preferivelmente de 0.1 a 1%, por exemplo 0.5%. Finalmente pode conter um agente saborizante.

Finalmente se requer um método analítico que permita 30 separar os componentes da formulação para sua

quantificação, tal método inclui a neutralização ácida do Magaldrato para posterior extração da famotidina da microcápsula com um solvente adequado podendo ser o clorofórmio ou hexano ou por ação enzimática da lipase.

5 Assim mesmo inclui a certificação de simeticona e Magaldrato por técnicas analíticas convencionais.

A presente invenção proporciona um método para obter formulações de pH alcalino ou em mistura de anti-ácidos nas quais a famotidina seja estável já que é bem conhecido que
10 a famotidina sofre degradação em pH gástrico. Além disso, se menciona em bibliografia, não administrar a famotidina com anti-ácidos (por degradação alcalina). Desta forma, ao proteger a famotidina da degradação por pH com microencapsulamento, se poderia estar aumentando a
15 concentração no duodeno de Famotidina já que ao passar intacta pelo estômago chega sem degradação ao duodeno para ser liberada então pela enzima lipase.

EXEMPLO:

Neste processo se colocou 1.0 kg de simeticona em um
20 processador e se aqueceu a 86 °C, em um dos tanques acessórios se colocaram 250 g de cera microcristalina e se aqueceram a 89 °C até sua fundição, uma vez fundida se adicionaram 100 g de famotidina e se misturou até a completa incorporação a uma velocidade de 300-800 rpm. Uma
25 vez incorporada se aplicou vácuo no processador para retirar o ar e começou-se a adicionar a mistura Famotidina-cera à simeticona com uma velocidade de agitação de 1500 rpm por 3 minutos. Finalmente, se diminuiu a velocidade de agitação para 30 rpm e se procedeu ao resfriamento da
30 mistura a uma temperatura de 22 °C para acelerar o processo

de microencapsulamento.

Tal mistura foi utilizada para a fabricação de uma suspensão oral cujo processo de fabricação foi o seguinte: aqueceu-se 35 L de água a 65 °C à qual foram adicionados
5 500 g de Poloxâmero 188 para dissolver. Uma vez dissolvidos se agregaram 500 g de Hipromelosa e se diminuiu a temperatura em 25 °C para agregar então o total de suspensão microcápsulas preparadas. A esta solução foi agregado 40 kg de Magaldrato para incorporar-se, uma vez
10 incorporado se agregaram ao mesmo o sabor e 15 kg de açúcar dissolvidos em 10 L de água e filtrados previamente e finalmente se adicionou água suficiente para 100 L.

O invento foi descrito suficientemente para que uma pessoa com conhecimentos médios na matéria possa reproduzir
15 e obter os resultados que mencionamos na presente invenção. Sem dúvida, qualquer pessoa habilitada no campo da técnica que compete o presente invento pode ser capaz de fazer modificações não descritas na presente solicitação, não obstante, para a aplicação destas modificações em uma
20 composição determinada ou no processo de manufatura do mesmo, se requer da matéria reclamada nas seguintes reivindicações, tais estruturas deverão ser compreendidas dentro do alcance da invenção.

NOVIDADES DA INVENÇÃO

25 Havendo descrito a presente invenção, se considera como novidade e, portanto, se relaciona como propriedade o contido nas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de estabilização da Famotidina caracterizado pelo fato de que se faz em meios alcalinos com um pH superior a 8 mediante um processo de microencapsulamento.

5 2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o método utilizado é a coacervação.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o método utilizado é a
10 atomização-congelamento.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o método utilizado é o revestimento com cera em leito fluido.

5. Método, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que utiliza como agente
15 suspensor a Simeticona, e como agente formador da película uma graxa ou polímero.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o agente formador da
20 película é um polímero natural, sintético ou semissintético do seguinte grupo: alginato de sódio, dextran, goma arábica (goma acácia), quitosano (Quitosana), derivados celulósicos como a etilcelulose, acetobutirato de celulose e o acetoftalato de celulose, e derivados acrílicos e assim
25 como poliésteres.

7. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o agente formador da
película é uma graxa do seguinte grupo: cera de carnaúba, álcool estearílico, ácido esteárico, cera microcristalina,
30 cera montânica e cera de ozoquerita.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o agente formador de película é a cera microcristalina em uma porcentagem dentro do complexo de microencapsulamento de 5.0 a 60%,
5 preferindo-se de 10 a 20%.

9. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que na qual o agente formador da película é a cera microcristalina e se encontra presente na porcentagem de 17%.

10 10. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o agente suspensor é a semiticona em uma porcentagem dentro do complexo de microencapsulamento de 50 a 90.0%, preferindo-se de 70 a 80%.

15 11. Método, de acordo com a reivindicação 2 ou 5, caracterizado pelo fato de que o ingrediente a microencapsular é a Famotidina a qual se encontra presente dentro do complexo de microencapsulamento em uma porcentagem de 1 a 20%, preferivelmente de 15 a 18%.

20 12. Método, de acordo com a reivindicação 2 ou 5, caracterizado pelo fato de que consiste em aquecer a Semiticona a uma temperatura entre 70 e 120 °C, preferivelmente entre 80 a 90 °C; aquecer em separado a cera microcristalina a uma temperatura entre 75 e 125 °C,
25 preferivelmente entre 85 e 95 °C quando se agrega a famotidina e se mistura a uma velocidade entre 1 e 1000 rpm; Posteriormente se agita a simeticona a uma velocidade entre 1 e 2000 rpm, preferivelmente 1500 rpm e se agrega a mistura que contém a cera e a famotidina e se homogeniza.
30 Uma vez realizado, se resfria a suspensão rapidamente a uma

temperatura entre 20-35 °C, preferivelmente 30 °C para a obtenção das partículas microencapsuladas.

13. Uso da suspensão obtida a partir dos métodos qualquer uma das reivindicações 2, 3, 4 ou 12 caracterizado
5 pelo fato de ser junto com Magaldrato para obter um produto para o tratamento da enfermidade ácido péptica e sintomas relacionados com a produção excessiva de ácido no estômago.

14. Produto formulado, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de conter uma suspensão de
10 microcápsulas de famotidina revestidas com cera microcristalina em simeticona, além de um agente edulcorante, um agente tensoativo, um agente suspensor, e um agente saborizante.

15. Produto formulado, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o agente endulzante pode
15 ser sorbitol, fructose, sacarose, aspartame, sacarose, dextrose, sacarina, sacarose, em proporções de 5 a 50%, preferivelmente de 10 a 20%, por exemplo, 15%.

16. Produto formulado, de acordo com a reivindicação 20 15, caracterizado pelo fato de que o agente edulcorante é a sacarose.

17. Produto formulado, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o agente tensoativo pode
25 ser lecitina, polisorbatos, ceras emulsificantes, mono-oleato de sorbitano, mono-oleato de glicerila, poloxâmeros, em proporções de 0.01 a 3%, preferivelmente de 0.1 a 1%, por exemplo, 0.5%

18. Produto formulado, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o agente tensoativo é o
30 Poloxâmero 188.

19. Produto formulado, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o agente suspensor pode ser a carboximetilcelulose sódica ou cálcica, gomas como a goma acácia, goma xantana ou goma de guar, 5 hidroxipropilcelulose, hidroxietilmetilcelulose, hipromelose em proporções de 0.1 a 3%. Preferivelmente de 0,01 a 1%, por exemplo, 0.5%.

20. Produto formulado, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o agente suspensor é a 10 Hipromelose.

RESUMO**PROCESSO PARA ESTABILIZAÇÃO DE FAMOTIDINA**

A presente invenção está relacionada com a indústria farmacêutica, e mais especificamente com a indústria farmacêutica fabricante de produtos a partir da famotidina. A presente invenção descreve um método para estabilizar em pH alcalino um inibidor de receptores H₂, tal como a Famotidina, mediante um processo de microencapsulamento, utilizando como materiais formadores da película produzidos em cera ou de natureza polimérica, tal como a cera microcristalina, cera montânica, cera ozoquerita, quitosana ou alginato de sódio. As vantagens da presente invenção em relação aos procedimentos do estado da técnica são que esta aplicação torna possível a produção da composição de famotidina mais resistente ao meio da composição em que se encontra, e aos efeitos que a composição possa sofrer no trato digestivo. Sobretudo quando esta substância é incluída em uma composição contendo antiácido alcalino.