



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2000 01138**

(22) Data de depozit: **04.08.1998**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28.02.2008** BOPi nr. 2/2008

(30) Prioritate:
22.05.1998 US 09/083,597

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **US 98/16128 04.08.1998**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 99/61002 02.12.1999**

(73) Titular:
• **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY,**
P.O. BOX 4000, PRINCETON,
NEW JERSEY, US

(72) Inventatori:
• **ULLAH ISMAT, 2 MOCKINGBIRD COURT,**
CRANBURY, NEW JERSEY, US;
• **WILEY GARY J., 72 TUSCANY DRIVE,**
JACKSON, NEW JERSEY, US

(74) Mandatar:
ROMINVENT S.A.,
STR. ERMIL PANGRATTI, NR. 35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 5556839; 5326570

(54) **COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ ÎNCORPORATĂ ÎNTR-O
ANVELOPĂ ENTEROSOLUBILĂ ȘI PROCEDEU DE
PREPARARE A ACESTEIA**

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică încorporată într-o capsulă enterosolubilă, formată dintr-un medicament acidolabil, cu o înaltă încărcare cu substanță activă, care este sensibil la un pH al mediului mai scăzut de 3, și la un procedeu de preparare a

acestei compoziții farmaceutice.

Revendicări: 45

Figuri: 1



RO 121674 B1

1 Prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică încorporată într-o capsulă
2 enterosolubilă și la un procedeu de preparare a compoziției farmaceutice menționate.

3 Este cunoscut faptul că anvelopele enterosolubile sunt utilizate de mulți ani, pentru
4 a împiedica eliberarea substanței active din formele dozate pentru ingestie orală. În funcție
5 de compoziție și/sau grosime, anvelopele enterosolubile sunt rezistente la aciditatea din
6 stomac, anumite perioade de timp, înainte de a începe să se dezintegreze și permit
7 eliberarea în timp a substanței active în partea inferioară a stomacului sau în partea
8 superioară a intestinului subțire. Câteva exemple de anvelope enterosolubile sunt descrise
9 în brevetul **US 5225202**, care este încorporat aici în întregime ca referință. După cum s-a
10 expus în brevetul **US 15225202**, câteva exemple de anvelope utilizate anterior sunt ceara
11 de albine și monostearatul glicerolului, ceară de albine, șelac și celuloză; și alcoolul cetilic,
12 mastic și șelac, de asemenea șelac și acid stearic (**US 2809918**); acetatul polivinilic și etil
13 celuloza (**US 3835221**); și copolimerul neutru al esterilor acidului polimetacrilic (Eudragit
14 L30D) (F. W. Goodhart și colab., *Pharm. Tech.*, pag. 64-71, aprilie 1984); copolimerii acidului
15 metacrilic și esterul metilic al acidului metacrilic (Eudragiturile) sau un copolimer neutru al
16 esterilor acidului polimetacrilic conținând stearați metalici (Metha și colab., **US 4728512** și
17 **4794001**).

18 Cele mai multe anvelope polimerice încep să se solubilizeze la un pH de 5,5 sau unul
19 superior, cu viteze de solubilitate la pH-uri mai mari de 6,5.

20 Numeroase anvelope enterosolubile și/sau compoziții farmaceutice cu eliberare
21 îndelungată și metode de fabricare a acestora au fost descrise în domeniu. Deși unele dintre
22 aceste compoziții descrise anterior sunt în formă de mici granule fine sau pilule, acestea
23 cuprind adesea numeroase extraingrediente adăugate la medicamente, cum ar fi agenți de
24 umplere, agenți de tamponare, lianți și agenți de umectare, toate acestea fiind adăugate în
25 compoziție, reducând astfel procentul de medicament activ care poate fi conținut în
26 compoziție. Procedeu de preparare a compozițiilor farmaceutice susmenționate necesită
27 multe etape consumatoare de timp, incluzând etape de realizare a învelișului interior și al
28 celui exterior. Mai mult, multe dintre aceste compoziții farmaceutice se intenționează să fie
29 eliberate în tractul inferior al tractului gastrointestinal, adică în colon, invers decât în intestinul
30 superior, adică în duodenul din intestinul subțire.

31 Brevetul **US 5225202** descrie compoziții farmaceutice încorporate într-o capsulă
32 enterosolubilă, care utilizează anvelopa polimerică din ftalat de hidroxipropil metilceluloză
33 neutralizată (HPMCP). Compozițiile farmaceutice descrise sunt formate dintr-un miez
34 medicamentos acidolabil, un dezintegrant, unul sau mai mulți agenți de tamponare, pentru
35 a furniza protecție gastrică adițională în adaos la anvelopa enterosolubilă, și un plastifiant.
36 Compoziția farmaceutică poate de asemenea include unul sau mai mulți agenți de umplere,
37 cum ar fi lactoza, zahărul sau amidonul. În conformitate cu invenția adusă la cunoștință în
38 această referință, când miezul include o substanță activă care este incompatibilă cu stratul
39 anvelopei enterosolubile, se introduce un strat adițional sub anvelopa exterioară, care se
40 comportă ca o barieră fizică între miez și stratul exterior al anvelopei enterosolubile, pentru
41 a preveni interacțiunea dintre substanța activă acidolabilă și anvelopa acidă enterosolubilă.
42 Anvelopa enterosolubilă din HPMCP începe să se dizolve la pH 5,0. Procedeu de preparare
43 a acestei compoziții farmaceutice necesită numeroase etape de acoperire, pentru aplicarea
44 anvelopei interioare și apoi a anvelopei exterioare.

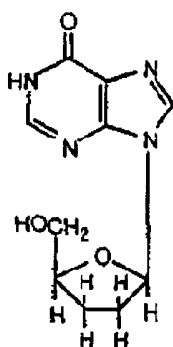
45 Brevetul **US 5026560** aduce la cunoștință o compoziție farmaceutică și o metodă
46 pentru fabricarea compoziției farmaceutice menționate, în care compoziția farmaceutică este
47 formată dintr-un miez sămânță Nonpareil, produs prin acoperirea zaharozei cu amidon de
48 porumb, pulverizarea miezului cu un liant apos într-o soluție de apă sau etanol și cu o
49 pulbere care conține o substanță activă și o hidroxipropilceluloză puțin substituită, urmată
de aplicarea unui înveliș enterosolubil.

RO 121674 B1

Brevetul **US 4524060** descrie o compoziție farmaceutică cu eliberare încetinită, care furnizează o compoziție cu eliberare susținută, pentru tratarea pacienților hipertensivi, și care cuprinde un amestec de indoramină micronizată sau o sare a acesteia acceptabilă farmaceutic, un agent de transport al apei, un agent de umectare, un dezintegrant, amestecul prezentându-se sub formă de pilule necomprimate și având o anvelopă enterosolubilă sau o anvelopă pentru eliberare susținută, permeabilă, pentru sucurile gastrointestinale.

Compozițiile farmaceutice care includ un medicament care este instabil într-un mediu acid, cum ar fi cel stomacal și care nu este tamponat adecvat, va necesita o anvelopă protectoare, enterosolubilă, pentru a preveni eliberarea unui astfel de medicament înainte ca acesta să ajungă în intestine.

Ddl (cunoscută, de asemenea, ca didanozină sau 2',3'-dideoxiinozină și care este comercializată de către Bristol-Myers Squibb Co. sub numele Videx®) este o substanță activă, acidolabilă, care prezintă formula:



și care s-a demonstrat că este eficientă în tratamentul pacienților care prezintă virusul HIV care cauzează SIDA. Compoziția și metoda de inhibare a replicării HIV cu 2',3'-dideoxiinozină au fost deja descrise. Vezi brevetele **US 4861759**, **5254539** și **5616566**, care sunt încorporate aici prin referință. Mai recent, Videx® a devenit utilizat pe larg ca și componentă a combinațiilor de medicamente utilizate pentru tratarea SIDA. Aceasta este, de asemenea, un medicament acidolabil, sensibil la un mediu cu pH scăzut și care se va degrada în stomac.

Videx® este în general disponibil într-o varietate de dozări orale, incluzând tablete masticabile/dispersabile, tamponate, care conțin 25, 50, 100 sau 150 mg de didanozină. Fiecare tabletă este tamponată cu carbonat de calciu și hidroxid de magneziu. Tabletele Videx® conțin, de asemenea, aspartam, sorbitol, celuloză microcristalină, Polyplasdone®, aromă de mandarine-portocale și stearat de magneziu. Pulberea tamponată pentru soluție orală Videx® este prezentată pentru administrare orală în pachete de doză unică, conținând 100, 167 sau 250 mg de didanozină. Pachetele cu fiecare cantitate de produs conțin, de asemenea, un tampon citrat-fosfat (compus în fosfat dibazic de sodiu, citrat de sodiu și acid citric) și zaharoză. Este disponibilă, de asemenea, o pudră pediatrică Videx®, pentru soluția orală și care este furnizată, pentru administrare orală, în recipiente de sticlă de 4 sau 8 uncii, conținând 2 sau respectiv 4 grame de didanozină și se va amesteca cu un antiacid comercial înainte de ingestia orală.

În special pentru tablete, dacă acestea sunt ingerate singure sau ca parte a unei combinații ("cocteil") de regim terapeutic, tabletele tamponate masticabile/dispersabile nu determină pentru un pacient facilități în ceea ce privește utilizarea. În timp ce alte produse, care sunt furnizate pentru administrare orală în recipiente de sticlă de 4 sau 8 uncii, conținând 2 sau respectiv 4 g de didanozină, se vor amesteca cu un antiacid comercial înainte de ingestia orală.

RO 121674 B1

În special pentru tablete, dacă acestea sunt ingerate singure sau ca parte a unei combinații ("cocteil") de regim terapeutic, tabletele tamponate masticabile/dispersabile nu prezintă pentru pacient facilități din punct de vedere al utilizării. În timp ce alte produse, care sunt parte a cocteilului terapeutic pentru tratarea SIDA, sunt capsule sau tablete care sunt înghițite ușor, tabletele tamponate masticabile/dispersabile Videx® (la care se face referire aici ca "ddl") trebuie mestecate bine, zdrobite manual sau dispersate uniform în apă, înainte de administrare. Deoarece ddl se degradează rapid la un pH acid, ddl, în forma sa masticabilă/dispersabilă și pulberea acesteia tamponată pentru soluție orală, conține agenți de tamponare și este administrată cu substanțe antiacide în formă de pulbere pediatrică. Cu toate acestea, prezența unor mari cantități de componente antiacide în formulare poate conduce la un dezechilibru semnificativ al tractului gastrointestinal, pus în evidență printr-o diaree severă. Mulți pacienți s-au plâns, de asemenea, de faptul că trebuie să mestece tablete mari de ddl (doza = 2 tablete de 2,1 g fiecare), de gustul ddl sau de timpul necesar pentru dispersarea tabletelor și de volumul de lichid (4 uncii) necesar pentru doză. Toți acești factori, împreună cu faptul că alte medicamente analoge nucleozidelor sunt comercializate într-o prezentare mai convenabilă a dozei (adică capsule sau tablete mai mici), au necesitat dezvoltarea unei forme dozate inovatoare a ddl, care este înghițită mai ușor și nu cauzează efecte secundare neplăcute.

Doza curentă pentru un adult, 200 mg de două ori pe zi sau dacă este posibil 400 mg pe zi, va necesita granule sau particule foarte mari, astfel încât să poată fi încapsulată doza de 400 mg într-o singură capsulă. O formulare cu încărcare scăzută în substanță activă va necesita multiple capsule/doze, care vor fi mai puțin convenabile, din punctul de vedere al dozării, pentru pacient.

În conformitate cu acestea, este furnizată o anvelopă care previne eliberarea medicamentului în stomac și permite eliberarea substanței active în intestinul subțire, prin aceasta eliminând necesitatea unui antiacid care poate cauza dezechilibrul tractului gastrointestinal după o utilizare cronică. Astfel, compozițiile farmaceutice care includ un medicament care este instabil într-un mediu acid, cum ar fi cel din stomac vor necesita un astfel de înveliș protector, pentru a preveni eliberarea unui astfel de medicament înaintea ajungerii în intestine.

Problema pe care o rezolvă invenția este o compoziție farmaceutică încorporată într-o anvelopă enterosolubilă, care prezintă o excelentă rezistență la dezintegrare la un pH mai mic de 3 și excelente proprietăți de eliberare a substanței active la un pH mai mare de 4,5 și la un procedeu pentru producerea compoziției farmaceutice.

Compoziția farmaceutică, conform invenției, cuprinde un miez și un înveliș enteric pentru numitul miez, miezul cuprinzând aproximativ 50 până la aproximativ 100% în greutate medicament sensibil la acid, care este 2',3'-dideoxiinozină, până la 10% în greutate dezintegrant și până la 10% în greutate liant ales din grupa formată de carboximetilceluloză sodică, hidroxipropilmetilceluloză, alginat de potasiu, alginat de sodiu și amidon de porumb parțial pregelatinizat, și respectiva acoperire enterică, care cuprinde un copolimer al acidului metacrilic cu acrilati de etil, respectiva compoziție fiind lipsită de acoperire de protecție între miez și acoperirea enterică.

Procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice cu înveliș enteric, conform invenției, cuprinde etapele de:

(a) preparare a amestecului uscat, cuprinzând un medicament, un liant și un dezintegrant și punere de-o parte a unei părți din amestecul uscat menționat;

(b) formare a unei mase umede din ce a rămas din amestecul uscat menționat care nu a fost pus de-o parte în etapa (a);

RO 121674 B1

(c) extrudare a masei umede menționate, pentru a forma un extrudat, și sferonizare a extrudatului menționat în granule fine cu o potență înaltă, prin pudrarea masei umede menționate a extrudatului cu partea menționată a amestecului uscat menționat pus de-o parte în etapa (a);	1 3
(d) acoperirea granulelor fine menționate cu un polimer de acoperire enteric și plastifiant într-un mediu apos; și	5
(e) amestecare a granulelor fine menționate cu un antiaderent.	7
Prin aplicarea invenției, se obține avantajul unei compoziții enterosolubile, rezistente la aciditatea din stomac anumite perioade de timp, înainte de a începe să se dezintegreze și permite eliberarea în timp a substanței active.	9
În conformitate cu prezenta invenție, este furnizată o compoziție farmaceutică cu o înaltă încărcare în substanță activă, încorporată într-o anvelopă enterosolubilă, și o metodă de fabricare a acestei compoziții farmaceutice, care include un medicament care se poate degrada la un pH scăzut al mediului, dar care este protejată de acest proces prin anvelopa enterosolubilă. Compoziția farmaceutică din invenție, care este avantajoasă când există sub formă de granule fine, pilule sau tablete, include un miez care este format dintr-un medicament care este sensibil la un pH scăzut al mediului, cum ar fi ddl și opțional un liant, un dezintegrant sau un agent de umflare și un agent de umplere. Miezul mai cuprinde o anvelopă enterosolubilă care înconjoară miezul, care include un copolimer al acidului metacrilic și un plastifiant. Compoziția farmaceutică mai poate cuprinde o anvelopă antiaderentă.	11 13 15 17 19 21
Noua substanță farmaceutică încorporată într-o anvelopă enterosolubilă din invenție va realiza protecția medicamentului sau a agentului terapeutic activ, cum ar fi ddl, la un pH mai scăzut de 3 (cum ar fi cel al alimentelor din stomac), dar va permite eliberarea substanței active la un pH de 4,5 sau mai mare (cum ar fi cel al alimentelor din intestinalele superioare).	23 25
În conformitate cu acestea, compoziția farmaceutică din invenție va include în mod uzual substanțe active care sunt chimic instabile în mediu acid. Compoziția farmaceutică din invenție furnizează o excelentă protecție în mediile foarte acide (pH<3) în paralel, neîntârziind eliberarea rapidă în regiunile cu pH mai mare de 4, dacă acestea sunt intestinul superior sau duodenul.	27 29
Cele mai multe dintre materialele anvelopelor enterosolubile, cunoscute în domeniu, sunt acide și de aceea pot cauza instabilitate chimică când sunt în contact cu ingredientele acidolabile. Aceasta este în mod special valabil la temperaturi ridicate și în condiții de umiditate care sunt caracteristice unui proces de învelire în mediu apos. Pentru a minimaliza această instabilitate cauzată de acid, se utilizează în mod uzual o anvelopă sau subanvelopă protectoare, aplicată între particule, granule fine, pilule etc, și anvelopa enterosolubilă. Această anvelopă protectoare separă fizic substanța activă acidolabilă de anvelopa acidă enterosolubilă și astfel îmbunătățește stabilitatea formulării.	31 33 35 37
Astfel este descris un procedeu, prin care tabletele, granulele fine, pilulele și/sau particulele conținând substanțe active acidolabile pot fi încorporate într-o anvelopă enterosolubilă în mediu apos, fără aplicarea anvelopei sau subanvelopei protectoare. Acest procedeu implică ridicarea pH-ului soluției de suspensie a anvelopei enterosolubile, prin utilizarea de agenți alcalinizanți. pH-ul suspensiei de anvelopă este ridicat sub punctul în care integritatea polimerului în interiorul intestinului poate fi pierdută. Procedul poate de asemenea implica includerea de agenți de legare, cum ar fi carboximetilceluloza sodică, de agenți de umplere, cum ar fi celuloza microcristalină, de dezintegratori, cum ar fi glicolatul de amidon sodic și de alți excipienți, cum ar fi oxidul de magneziu care sunt relativ alcalini în natură, în formulările intenționate pentru anvelopa enterosolubilă. Aceste etape furnizează o compoziție mai stabilă pentru substanța activă acidolabilă din miez.	39 41 43 45 47 49

RO 121674 B1

1 Ca rezultat, nu există incompatibilitate și nu este necesară o subanvelopă între substanța
activă acidolubilă și anvelopa enterosolubilă. Acest procedeu nu numai că elimină etapa
3 adițională, costisitoare, de subînvelire, dar permite eliberarea mai rapidă a substanței active,
deoarece stratul de subanvelopă adițional întârzie eliberarea substanței active.

5 În mod normal, granulele de substanță activă se formează prin prepararea unei mase
umede care se extrudează în fire sau tăiței. Acestea sunt rotite pe o placă rotativă care le
7 rupe în bucăți mici și le rotunjește capetele, pentru a face particule sferice, prin intermediul
unui proces numit sferonizare. Această sferonizare generează o forță centrifugă. Sub
9 acțiunea acestor forțe, dacă particulele nu au absorbant de umiditate suficient, umiditatea
va fi extrasă din particule (trasă la suprafață), ceea ce va cauza aglutinarea. Celuloza
11 microcristalină este un bun absorbant pentru umiditate, și astfel este un excelent ajutor
pentru sferonizare. Adesea este necesar mai mult de 15%, și uzual mai mult de 30%, pentru
13 a obține caracteristici de sferonizare adecvate.

S-a observat că atunci când umiditatea este trasă la suprafață în timpul sferonizării,
15 pulberea uscată poate să fie împrăștiată pe particule, pentru a opri umiditatea și a preveni
aglomerarea. Se crede de către inventatorii prezentei invenții că acest procedeu poate fi
17 utilizat pentru eliminarea completă a utilizării absorbantului de umiditate în formulare, pentru
a prepara granule cu o înaltă încărcătură în substanță activă. Se mai crede de către
19 inventatori că pot fi combinate substanța activă cu liantul uscat (dacă este necesar) și
dezintegrantul opțional. O mare parte din această combinație uscată poate fi umețată,
21 extrudată, iar combinația uscată rămasă poate fi utilizată pentru îndepărtarea umidității care
iese la suprafață în timpul sferonizării. Această tehnică permite încărcături foarte mari în
23 substanță activă și nu schimbă compoziția granulei, fără referire la cantitatea de combinație
uscată utilizată pentru prăfuire.

25 Procedul din prezenta invenție permite formarea granulelor cu o foarte înaltă
încărcare în substanță activă (până la 100%) și în general implică prepararea unei combinații
27 uscate de substanță activă pulbere, cu sau fără o foarte mică cantitate de agent de legare
adecvat și opțional un dezintegrant. Substanța activă însăși, amestecul substanță activă/liant
29 uscat, sau amestecul substanță activă/liant uscat/dezintegrant ar trebui să fie capabil să
devină vâscos după umețare. O porțiune importantă (70...95%) din această combinație este
31 umețată, extrudată și sferonizată, așa cum se procedează în mod convențional în domeniu,
pentru formarea granulelor. O porțiune minoră (5...30%) din combinație este pusă de-o parte
33 pentru pudrare. Pe măsură ce continuă procesul de sferonizare, firele de extrudat se rup, iar
particulele sunt rotunjite. În timpul acestui proces, este extrasă umiditatea din aceste
35 particule. Porțiunea pusă de-o parte mai devreme este pulverizată pe deasupra particulelor
umede, pentru a opri umezeala de la suprafață. Aceasta duce la obținerea unor particule
37 relativ uscate și libere, pentru a se mișca în forma unei frânghii. În conformitate, sferonizarea
granulelor progresează fără aglomerare.

39 Adesea, particulele sau granulele cu eliberare modificată sau încorporate într-o
anvelopă enterosolubilă sunt preparate pentru punere în libertate, pe cale orală, a
41 substanțelor active, într-o formă dozată de capsulă. După ingestia orală, învelișul capsulei
se dizolvă, permițând conținutului capsulei să fie expus conținutului gastric. Datorită
43 prezenței fluidelor din stomac, particulele expuse devin umețate. Dacă particulele umede
nu se aglutinează, acestea se vor dispersa în conținutul gastric și pot începe să pătrundă în
45 duoden pe baza distribuției mărimii și a altor factori care controlează timpul de tranzit gastric.
Cu toate acestea, dacă particulele vor deveni vâscoase după umețare, acestea se pot
47 aglutina sub forma uneia sau mai multor grămezi. În acest caz, asemenea grămezi se pot
comporta ca particule mari, iar timpul lor de evacuare gastrică va fi variabil depinzând de

RO 121674 B1

mărime și de forță cu care acestea s-au lipit. În acest caz, o asemenea formă dozată nu se va comporta ca un sistem multiparticulat adevărat. Pentru a rezolva această problemă, în conformitate cu procedeul din prezenta invenție, tabletele, particulele, pilulele sau granulele fine încorporate într-o anvelopă enterisolubilă sunt acoperite cu un material hidrofob înaintea încapsulării. Cantitatea de anvelopă hidrofobă este menținută la un nivel care este îndeajuns pentru a preveni lipirea particulelor după ce cochilia capsulei s-a dizolvat, dar nu prea mult pentru a întârzia dizolvarea. Prin acest proces simplu, particulele se comportă ca particule individuale, iar timpul de tranzit gastric este mai apropiat de acela care este de așteptat pentru mărimea particulelor pentru care forma dozată a fost proiectată, astfel rezultând o formă dozată mai predictibilă și mai puțin variabilă.

Procedeul din prezenta invenție ilustrează prepararea granulelor (neacoperite) cu o înaltă potență (până la 100%), pentru substanțele active acidolabile, cum ar fi ddl, utilizând un procedeu în mediu apos. Nu este necesar un echipament specializat; echipamentul convențional de sferonizare și extrudere a fost găsit ca fiind adecvat pentru formarea granulelor. Utilizarea unui liant alcalin, cum ar fi carboximetilceluloza sodică, și pudrarea în timpul sferonizării cu un amestec format din medicament, și opțional un liant sau un dezintegrant, asigură stabilitatea chimică a medicamentului și încărcarea maximă în substanță activă. Procedeul din prezenta invenție are ca rezultat un randament ridicat (>90%) în particule cu dimensiuni mici.

Invenția este adaptată pentru compoziții farmaceutice cum ar fi granulele fine, pilulele sau tabletele, de preferință granulele fine, conținând ddl ca medicament, ddl va fi prezentă într-o cantitate de până la aproximativ 100% din compoziția granulelor acoperite.

Granulele acoperite trec întâi prin stomac. Timpul de tranzit al stomacului este de aproximativ două ore, iar pH-ul acestei regiuni este aproximativ de la 1 la 3. Componenta anvelopă enterosolubilă permite miezului medicamentos să rămână în cea mai mare parte intact și astfel se previne eliberarea substanței farmacologic active în această regiune sau penetrarea acidului în miezul granulei. Granulele trec apoi prin intestinul subțire, timp în care majoritatea componentei anvelopă enterosolubilă se va dizolva și va elibera substanța activă farmacologic în acesta. În cazul direcției de curgere a unui flux normal prin acesta, intestinul subțire constă din duoden, jejun și ileon. Timpul de tranzit prin intestinul subțire este de aproximativ 2...4 h iar pH-ul acestor regiuni este de la aproximativ 5 la aproximativ 7,2.

După cum este utilizat aici, termenul "anvelopă enterosolubilă" desemnează un material sau niște materiale polimerice care închid miezul medicamentos. Materialul anvelopei enterosolubile polimerice din prezenta invenție nu conține nici un component activ, adică nici un agent terapeutic activ din prezenta invenție. De preferință, o cantitate substanțială sau toată cantitatea de material polimeric al anvelopei enterosolubile se dizolvă înainte ca medicamentul sau agentul activ terapeutic să fie eliberat din forma dozată, astfel încât să se atingă dizolvarea întârziată a miezului medicamentos. Un polimer adecvat, sensibil la variațiile de pH, este acela care se va dizolva în sucurile intestinale la niveluri ale pH-ului mai ridicate (un pH mai mare de 4,5), cum este acela din intestinul subțire, și de aceea permite eliberarea substanței active farmacologic în regiunile intestinului subțire și nu în porțiunile superioare ale tractului gastrointestinal, cum ar fi stomacul.

Materialul polimeric al anvelopei este selectat astfel încât agentul activ terapeutic va fi eliberat când forma dozată ajunge în intestinul subțire sau într-o regiune în care pH-ul este mai mare de 4,5. Materialele sensibile la pH, ale anvelopei, care sunt de preferat, sunt cele care rămân intacte în mediile cu pH scăzut din stomac, dar care se dezintegrează sau se dizolvă la pH-ul care există în mod obișnuit în intestinul subțire al pacientului. Materialul anvelopei polimerice enterosolubile începe să se dizolve într-o soluție apoasă la un pH între

RO 121674 B1

aproximativ 4,5 și aproximativ 5,5. pH-ul la care se solubilizează polimerii enterosolubili din prezenta invenție este astfel încât dizolvarea semnificativă a anvelopei polimerice enterosolubile nu se va produce până când forma dozată nu a fost evacuată din stomac. pH-ul intestinului subțire crește gradat de la aproximativ 4,5 la aproximativ 6,5, în duoden, la aproximativ 7,2, în porțiunile distale ale intestinului subțire, (ileonului). Pentru a asigura o dizolvare predictibilă, corespunzătoare timpului de tranzit prin intestinul subțire de aproximativ 3 h, și pentru a permite o eliberare reproductibilă în acesta, anvelopa ar trebui să înceapă să se dizolve în domeniul de pH din duoden și să continue să se dizolve în domeniul de pH din intestinul subțire. De aceea, cantitatea de anvelopă polimerică enterosolubilă ar trebui să fie astfel încât aceasta să fie substanțial dizolvată pe parcursul celor trei ore ale timpului de tranzit al intestinului subțire.

Medicamentul farmaceutic prezent în miez va fi o substanță activă acidolabilă, cum ar fi ddl, pravastatina, eritromicina, digoxina, pancreatina, ddA, ddC și altele asemenea. Prezenta invenție nu se limitează la aceste substanțe active, ci pot fi utilizate la fel de bine și alte asemenea substanțe active.

Pot fi prezenți în miez unul sau mai mulți lianți, într-o cantitate care se află în domeniul cuprins între aproximativ 0 și aproximativ 10% și de preferință aproximativ 1% din greutatea compoziției. Se preferă carboximetilceluloza sodică, liantul cel mai adecvat pentru utilizare în acest caz. Exemple de lianți care pot fi utilizați includ Avicel™ pH101, Avicel™ CL-611, (FMC Corp.), Methocel™ E-5 (Dow Corp.), Starch 1500 (Colocron, Ltd), hidroxipropil metilceluloza (HPMC) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd), polivinilpirolidona, alginatul de potasiu și alginatul de sodiu.

Miezul compoziției din invenție poate include, de asemenea, unul sau mai mulți dezintegranți sau agenți de umflare, într-o cantitate în domeniul cuprins între aproximativ 1 și aproximativ 4% din greutatea compoziției, cum ar fi glicolatul de amidon sodic, comercializat sub marca comercială înregistrată EXPLOTAB (Edward Mendell Co.), Ac-Di-Sol (carboximetilceluloza sodică legată transversal) (FMC Corp.), croscarmeloză sodică, amidon de porumb, sau polivinilpirolidona legată transversal.

Miezul utilizat în compoziția farmaceutică din invenție poate fi în formă de granulă sau pilulă, având un diametru de la aproximativ 0,5 la aproximativ 5 mm, și de preferință, de la aproximativ 1 la aproximativ 2 mm. Miezul, de preferință, va fi în formă de granulă fină sau pilulă.

În formarea compoziției farmaceutice încorporate într-o anvelopă enterosolubilă din invenție, se va utiliza o soluție de anvelopă enterosolubilă de Eudragit L-30-D-55. Eudragitul L-30-D-55 este o dispersie de rășină acrilică apoasă, un copolimer anionic derivat de la acidul metacrilic și de la acrilatul de etil cu o proporție de grupe carboxilice libere: ester de aproximativ 1:1, și o greutate moleculară medie de aproximativ 250000, care este furnizat ca dispersie apoasă conținând 30% g/g substanță lac uscată, și este comercializată de către Rohm-pHarma Co., Germania. Deoarece anvelopa are la baza compoziției sale apa, nu se utilizează solvenți organici dăunători pentru mediu sau chiar periculoși.

Deși Eudragitul este polimerul de acoperire preferat, invenția nu este limitată la acesta, ci pot fi utilizați și alți polimeri pentru fabricarea anvelopei, cunoscuți în domeniu, cum ar fi ftalatul de hidroxipropilmetilceluloză HP50 (HPMCP-HP50) (USP/NF 220824), HP55 (HPMCP-HP55) (USP/NF tip 200731) și HP55S disponibili de la Shin Etsu Chemical, Coateric™ (ftalat acetat polivinilic) (Colocron, Ltd), Sureteric™ (ftalat acetat polivinilic) sau Aquateric™ (acetat ftalat celulozic) (FMC Corp.) și alții asemenea.

Anvelopa enterosolubilă va conține de asemenea un plastifiant, care este de preferință ftalatul dietilic, deși invenția nu se limitează la aceștia și pot fi utilizați și alți plastifianți, cum

RO 121674 B1

ar fi citratul trietilic (Citroflex-2), triacetina, sebecatul tributilic, sau polietilen glicolul. Opțional, un antiadent (antiaglomerant), care este un material hidrofobic avantajos, cum ar fi talcul, stearatul de magneziu sau silicea afumată, fiind de preferință talc, poate fi aplicat după învelirea granulei fine sau pilulei.

Anvelopa enterosolubilă utilizată este în mod substanțial mai ușor de prelucrat decât sistemele anterioare de acoperire, și este în special avantajoasă pentru acoperirea diametrelor mici ale particulelor cu masă mică (granulele fine), existând probleme minime de prelucrare (aglomerare), fără a exista necesitatea pentru solvenți organici.

Anvelopa enterosolubilă de mai sus va include copolimerul acidului metacrilic într-o cantitate de aproximativ 5...30%, și de preferință 10...20% din greutate, bazată pe conținuturile solide ale soluției anvelopei enterosolubile, și plastifiant într-o cantitate de aproximativ 1...6%, și de preferință 2...3% din greutate.

Toate greutatele de mai sus sunt bazate pe concentrația totală a solidelor din soluția/suspensia de anvelopă enterosolubilă.

Anvelopa enterosolubilă va conține astfel de la aproximativ 5 până la aproximativ 35% din greutate solide și de la aproximativ 65 până la aproximativ 95% din greutate apă.

În general, unde miezul include o substanță activă care este incompatibilă cu stratul anvelopei enterosolubile, se va aplica un strat sub anvelopă, care poate fi format dintr-una sau mai multe substanțe care formează film sau plastifianți și care se comportă ca o barieră fizică între miez și stratul exterior al anvelopei enterosolubile. Cu toate acestea, spre deosebire de anvelopele descrise anterior, cum ar fi cea adusă la cunoștință în brevetul **US 5225202**, compoziția farmaceutică nouă din invenție, ca rezultat al noului procedeu utilizat în fabricarea compoziției din prezenta invenție și ajutorii pH-ului anvelopei, nu necesită o subanvelopă, deoarece necesitatea pentru un astfel de strat izolator este eliminată, prin stabilizarea granulelor fine cu un agent alcalinizant și prin acoperirea în mediu apos la pH 5. Deoarece anvelopa este proiectată pentru a se distruge la pH 5,5, anvelopa enterosolubilă aplicată la pH 5 permite distrugerea relativ rapidă în intestin astfel încât este necesară doar o mică cantitate de alcalinitate adițională pentru a aduce pH-ul la 5,5.

Anvelopa enterosolubilă va fi prezentă într-un raport de masă la miez situat într-un domeniu de la aproximativ 5 până la aproximativ 30%, în scopul eliberării în intestinul subțire, dar poate fi crescut la aproximativ 60% în scopul eliberării în colon.

Mai jos este expusă o formulare preferată a granulei fine încorporată într-o anvelopă enterosolubilă.

Materialul	domeniul posibil %	Totalul compoziției preferate %
Miezul		
Substanța activă (didanozina)	50...100	9500
NaCMC	0...10,0	100
Glicolat de amidon sodic	0...10,0	400
Anvelopa		
Eudragit L-30-D 55	5,0...30,0	10...20
Ftalat de dietil	0,5...6,0	1,5...3,0
Antiaderentul		
Talc	0,1...4,0	0,2...0,5

RO 121674 B1

1 Compoziția farmaceutică, încorporată într-o anvelopă enterosolubilă, în formă de
granule fine sau pilule, poate fi preparată printr-un procedeu care cuprinde etapele care
3 implică întâi prepararea granulelor fine, neacoperite, prin prepararea unui amestec uscat,
format dintr-un medicament acidolabil, un liant, cum ar fi Na CMC, și un dezintegrant, cum
5 ar fi glicolatul de amidon sodic, utilizând un amestecător de tip basculant, un amestecător
planetar, sau un amestecător cu viteză mare. Se pune de-o parte o porțiune într-o cantitate
7 de aproximativ 5...30% și de preferință de aproximativ 10...20% din amestecul uscat, în
scopul pudrării ulterioare din timpul sferonizării. Este adăugată apoi apă 70...95% ames-
9 tecului uscat rămas, pentru realizarea unei mase de granulare umedă, utilizând un
amestecător planetar sau cu viteză mare. Masa umedă este extrudată, de exemplu prin
11 utilizarea unui extruder de tip Nica sau de alt tip, pentru a forma un extrudat, care este apoi
plasat într-un sferonizator, cum ar fi Caleva, Nica sau un alt tip, pentru a forma granule fine
13 umede, care sunt pudrate în timpul sferonizării cu cele 5...30% din amestecul uscat pus de-o
parte anterior. Granulele fine sunt apoi sortate prin site, pentru a obține mărimile dorite ale
15 granulelor. Granulele fine pot fi apoi uscate prin uscare pe tăvi sau prin uscare în pat
fluidizat. Procedeul general din prezenta invenție, care utilizează ddl ca medicament
17 acidolabil, este ilustrat printr-o diagramă în fig. 1.

Granulele fine sau pilulele uscate pot fi apoi acoperite cu o suspensie a anvelopei
19 enterosolubile, care este formată din Eudragit L-30-D și un plastifiant (ftalat de dietil),
utilizând un acoperitor în pat fluidizat, cum ar fi un sistem de acoperire prin pulverizare
21 Wurster sau un alt sistem adecvat de acoperire, iar apoi sunt uscate. În timpul pregătirii
suspensiei de acoperire cu film, se adaugă o soluție de NaOH la suspensie, până la
23 obținerea unui pH de $5,0 \pm 0,1$. Stabilizarea granulelor fine cu un liant și ajustarea pH-ului
suspensiei, pentru realizarea filmului de anvelopă enterosolubilă la valoarea 5, elimină
25 necesitatea unei subanvelope sau strat izolator. Avantajul este că o anvelopă enterosolubilă
la pH 5 permite dezintegrarea relativ rapidă în intestin, deoarece este necesară numai o
27 cantitate mică de alcalinitate, pentru a aduce pH-ul la 5,5.

Pentru a preveni agregarea granulelor acoperite cu film, se adaugă un antiaderent
29 hidrofof (talc) la granulele acoperite cu film și se amestecă.

Astfel, formatele granule fine sau pilule pot fi introduse în capsule cu cochilie dură,
31 cum ar fi capsulele de gelatină de mărimi variate, depinzând de doza de medicament dorită.

Exemplele reprezintă structurările preferate ale prezentei invenții. Exemplele
33 următoare descriu în continuare materialele și metodele utilizate pentru desfășurarea
invenției și sunt intenționate doar cu scop ilustrativ, ele nu sunt intenționate pentru a limita
35 scopul sau spiritul acestei invenții sau revendicările în vreun fel. Toate temperaturile sunt
exprimate în grade Centigrade, dacă nu se dau alte indicații, iar mărimea ochiurilor sitei este
37 conform standardului S.U.A. ASTM.

În continuare, se prezintă 2 exemple de realizare a invenției în conformitate cu fig.
39 1, care reprezintă o hartă a fluxului, care ilustrează procesul de fabricare a compoziției
farmaceutice încorporate într-o capsulă enterosolubilă din prezenta invenție.

41 **Exemplul 1.** A fost preparată, conform descrierii de mai jos, o formulare a ddl în
formă de granule încorporate într-o anvelopă enterosolubilă, având următoarea compoziție.

RO 121674 B1

Compoziția	Masa componentului %	Masa formulării finale%	
A: Miezu granulei			1
Ddl	95	77744	3
NaCMC	1	818	5
Glicolat de amidon sodic	4	3273	
B: Anvelopa			7
Eudragit L-30-D 55 (bază uscată)	87	15621	
Ftalat de dietil (pH-ul ajustat la 5,0+0,1)	13	2343	9
C: Antiaderentul			
Talc	100	200	11
D: Capsula Cu cap și corp transparente de mărime 0			13

Prepararea granulelor fine de ddl a început cu trecerea printr-o sită și combinarea cu un amestec de ddl, glicolat de amidon sodic și carboximetilceluloză. Amestecul rezultat a fost apoi trecut din nou prin sită și reamestecat. Aproximativ 10...20% din cel de-al doilea amestec a fost apoi îndepărtat și pus de-o parte pentru pudrare în timpul sferonizării. Amestecul rămas a fost apoi granulat la un punct final adecvat al masei umede, utilizând un amestecător planetar sau un amestecător cu viteză mare. În timpul amestecării au fost adăugate aproximativ 200...360 g de apă per 1 kg amestec uscat, până când a fost atinsă o masă umedă adecvată pentru extrudare. Masa umedă a fost extrudată printr-o sită adecvată, utilizând un extruder (Nuca Model E140, viteza alimentatorului 1, viteza agitatorului 1), care ajunge la o fracție de granule de 10/18. Extrudatul a fost transferat într-un sferonizator adecvat (Caleva Model 15 la 500 rpm, sau Q-400 Marumerizer™ la 700 rpm) și sferonizat la viteză medie, utilizând o placă cu creștături transversale medie sau o placă cu elemente radiare, timp de aproximativ 1...5 min. 10...20% din amestecul preparat anterior, care a fost pus de-o parte, a fost apoi utilizat pentru pudrarea granulelor pentru prevenirea aglomerării. După trecerea timpului de sferonizare adecvat, produsul a fost descărcat într-un recipient adecvat.

Granulele sferonizate umede au fost apoi ușor trecute prin site cu mărime a ochiurilor #10 și #18, pentru a colecta fracția de produs de mărime 10/18. Frațiile de peste 10 și sub 18 au fost returnate în extruder, pentru resferonizare și reextrudare. Acest proces a continuat până când s-a obținut o fracție de produs de cel puțin 90%. Frația de produs cu dimensiunea 10/18 a fost uscată, utilizând un uscător cu tăvi cu aer fierbinte sau un uscător tip pat fluidizat, pentru a realiza un conținut în umiditate prespecificat predeterminat. Granulele uscate au fost cernute prin site cu ochiuri de mărime #10 și #20, pentru îndepărtarea oricăror grămezi sau particule care sunt sub mărimea corespunzătoare. Produsul format din fracția de granule uscate cu dimensiunile 10/20 a fost transferat într-un recipient adecvat, care era prevăzut cu doi saci de polietilenă. A fost determinată greutatea netă și au fost calculate randamentul în % și eficiența procesului de fabricare.

Pentru a prepara cantități suficiente de suspensie de anvelopă pentru acoperire cu film, pentru învelirea șarjei de granule, a fost filtrat Eudragitul L-30-D 55 printr-o sită cu dimensiunea #60 a ochiurilor, pentru îndepărtarea oricăror grămezi prezente aici. Eudragitul filtrat a fost cântărit, iar apoi adăugat sub agitare într-un vas tarat conținând o jumătate din

RO 121674 B1

1 cantitatea de apă necesară. Amestecul a fost agitat continuu timp de 5 min sau până când
a fost vizual evident un amestec omogen. Continuând agitarea, a fost adăugat în vas fitalat
3 de dietil, iar agitarea a continuat timp de 20 de min până când a fost vizual evident un
amestec uniform. A fost calibrat un pH-metru, utilizând tamponi cu pH 4 și pH 7.
5 Continuând agitarea, a fost adăugată o soluție de NaOH în vas, până când s-a obținut un pH
cuprins între 5,0±0,1. Greutatea formulei suspensiei de acoperire a fost ajustată, utilizând
7 apă, iar agitarea a continuat încă 10 min.

În procedura de acoperire a granulelor, a fost montat un procesor în pat fluidizat,
9 pentru un sistem de acoperire prin pulverizare Wurster sau pentru alt sistem de acoperire
adecvat. Parametrii ideali pentru sistemul de acoperire prin pulverizare includ un Aeromatic
11 STREA-1, încărcare 300 g, capăt de 0,8 mm, rată de pulverizare 8 g/min, presiunea de
pulverizare 1,0 bari, temperatura de admisie 64°C, temperatura de evacuare 42°C; Glatt
13 GPCG-5 cu coloană Wurster, 1500 g, capăt de 1,2 mm, rată de pulverizare 20 g/min,
presiunea de pulverizare 1,0 bari, temperatura de admisie 65°C, temperatura produsului
15 48°C, temperatura de evacuare 42°C.

Înainte începerii aplicării suspensiei de film de acoperire, granulele pot fi opțional
17 preîncălzite la 50°C, timp de aproximativ 5 min. A fost aplicat un procent de 16...20% film de
acoperire, utilizând parametri descriși anterior. După ce acoperirea cu film a fost încheiată,
19 temperatura de admisie a fost redusă, pentru a menține temperatura produsului la
aproximativ 50°C, iar granulele au fost apoi uscate, timp de 25±10 min.

21 A fost determinată greutatea netă a granulelor acoperite cu film. A fost calculat
procentul de acoperire a granulelor. A fost determinată greutatea talcului de adăugat pe baza
23 masei nete a granulelor. Surplusul real în procente datorat filmului de anvelopă depinde de
eficiența operației de acoperire. Cantitatea de anvelopă aplicată poate fi ajustată, pentru a
25 atinge surplusul de greutate urmărit datorat acoperirii. Masa de talc determinată a fost apoi
împărțită. Granulele acoperite cu film au fost plasate într-un combinator de tip rotativ,
27 împreună cu talcul și amestecate timp de 15±5 min. Granulele au fost apoi transferate într-un
recipient(e) adecvat(e), echipate cu două pungi de polietilenă și a fost determinată greutatea
29 netă.

Granulele fine astfel formate pot fi apoi introduse în capsule sau membrane, cum ar
31 fi capsulele de gelatină, pentru a facilita deglutiția.

Produsul ddl încorporat într-o anvelopă enterosolubilă astfel format s-a găsit că
33 furnizează o excelentă protecție împotriva acidității gastrice (la un pH de 3) și prezintă o
eliberare excelentă a ddl la pH-uri deasupra lui 5.

35 **Exemplul 2.** A fost preparată o formulare preferată a ddl în formă de granule fine,
încorporate într-o anvelopă enterosolubilă, după descrierea de mai jos. S-au introdus ddl
37 (0,7774 kg), glicolat de amidon sodic (0,0327 kg) și NaCMC (0,0082 kg) într-un
amestecător/combinator adecvat. Dacă s-a utilizat un combinator de tip basculant, amestecul
39 a fost amestecat timp de 10±2 min. Dacă s-a utilizat un amestecător planetar, amestecul a
fost amestecat timp de 10±2 min. Dacă s-a utilizat un amestecător cu viteză mare, amestecul
41 a fost amestecat timp de 5±2 min. Dacă s-a utilizat un combinator de tip basculant sau un
amestecător de tip planetar, amestecul a fost măcinat printr-o moară Fitz echipată cu
43 ciocane, placă #1, și reglată la viteză medie. Acest material măcinat a fost apoi plasat într-un
amestecător de tip basculant sau un amestecător planetar și a fost amestecat timp de
45 1±2 min. Înainte de amestecare, dacă vreunul dintre ingrediente necesita dezlipirea, a fost
trecut printr-o sită de oțel inoxidabil cu ochiuri de #20.

47 A fost apoi îndepărtat un procent de 10...20% din cel de-al doilea amestec și a fost
pus de-o parte pentru sferonizare. Amestecul rămas a fost apoi granulat, obținându-se în

RO 121674 B1

final masa umedă dorită utilizând un amestecător planetar sau un amestecător cu viteză mare. Au fost adăugate aproximativ 200...360 g apă per 1 kg amestec uscat, timp în care s-a	1
continuat amestecarea până la obținerea masei umede adecvate pentru extrudare. Masa	3
umedă a fost extrudată printr-o sită adecvată, utilizând un extruder Nica, Model E140, viteza	5
alimentatorului 1, viteza agitatorului 1, care a obținut o fracție de granule de dimensiune	7
10/18. Extrudatul a fost transferat într-un sferonizator adecvat, fie un Caleva Model 15 la	9
500 rpm, sau un Q-400 Marumerizer™ la 700 rpm, și a fost sferonizat la o viteză medie,	11
utilizând o placă cu linii paralele transversale (0,3...0,4 mm) sau o placă radiară, timp de	
aproximativ 1...3 min. O cantitate de 10...20% din amestecul uscat, preparat anterior, care	
a fost pus de-o parte mai înainte, a fost apoi utilizat pentru pudrarea granulelor, pentru a	
preveni aglomerarea. După scurgerea timpului necesar sferonizării, produsul a fost descărcat	
într-un recipient adecvat.	
Granulele sferonizate umede au fost apoi ușor trecute prin site cu mărime a ochiurilor	13
#10 și #18, pentru a colecta fracția de produs de mărime 10/18. Frațiile de peste 10 și sub	15
18 au fost returnate în extruder, pentru resferonizare și reextrudare. Acest proces a continuat	17
până când s-a obținut o fracție de produs de cel puțin 90%. Frația de produs cu	19
dimensiunea 10/18 a fost uscată, utilizând un uscător cu tăvi cu aer fierbinte sau un uscător	21
tip pat fluidizat, pentru a realiza un conținut în umiditate prespecificat predeterminat.	23
Granulele uscate au fost cernute prin site cu ochiuri de mărime #10 și #20, pentru	
îndepărtarea oricăror grămezi sau particule care sunt sub mărimea corespunzătoare.	
Produsul format din fracția de granule uscate cu dimensiunile 10/20 a fost transferat într-un	
recipient adecvat, care era prevăzut cu doi saci de polietilenă. A fost determinată greutatea	
netă, și au fost calculate randamentul în % și eficiența procesului de fabricare.	
Pentru a prepara cantități suficiente de suspensie de anvelopă de acoperire, pentru	25
a acoperi 1 kg de șarjă de granule, cantitățile solide de Eudragit, depozitate pe 1 kg de	27
granule fine, a fost de 0,1562 kg. Cantitățile de ftalat de dietil, depozitate pe 1 kg de granule	29
fine a fost de 0,0234 kg. Eudragitul L-30-D a fost filtrat printr-o sită cu dimensiunea #60 a	31
ochiurilor, pentru îndepărtarea oricăror grămezi prezente aici. Eudragitul filtrat (0,1562 kg,	33
greutate uscată) a fost apoi adăugat sub agitare într-un vas tarat conținând o jumătate din	35
cantitatea de apă necesară. Amestecul a fost agitat continuu timp de 5 min sau până când	
a fost vizual evident un amestec omogen. Continuând agitarea, a fost adăugat în vas ftalat	
de dietil (0,0234 kg), iar agitarea a continuat timp de 20 de min, până când a fost vizual	
evident un amestec uniform. A fost calibrat un pH-metru, utilizând tamponi cu pH 4 și pH 7.	
Continuând agitarea, a fost adăugată o soluție de NaOH în vas până când s-a obținut un pH	
cuprins între 5,0±0,1. Greutatea formulei suspensiei de acoperire a fost ajustată, utilizând	
apă, iar agitarea a continuat încă 10 min.	
Granulele fine au fost apoi acoperite, utilizând un sistem de acoperire prin pulverizare	37
Wurster. Parametrii ideali pentru sistemul de acoperire prin pulverizare includ un Aeromatic	39
STREA-1, încărcare 300 g, capăt de 0,8 mm, rată de pulverizare 8 g/min, presiunea de	41
pulverizare 1,0 bari, temperatura de admisie 64°C, temperatura de evacuare 42°C; Glatt	43
GPCG-5 cu coloană Wurster, 1500 g, capăt de 1,2 mm, rată de pulverizare 20 g/min,	
presiunea de pulverizare 1,0 bari, temperatura de admisie 65°C, temperatura produsului	
48°C, temperatura de evacuare 42°C.	
Înainte de începerea aplicării suspensiei de film de acoperire, granulele pot fi opțional	45
preîncălzite la 50°C, și uscate timp de 25±10 min. A fost aplicat un procent de 16...20% g/g	47
film de acoperire, utilizând parametri descriși anterior. După ce acoperirea cu film a fost	49
încheiată, temperatura de admisie a fost redusă pentru a menține temperatura produsului	
la aproximativ 50°C, iar granulele au fost apoi uscate timp de 25±10 min. A fost determinată	
greutatea netă a granulelor acoperite cu film.	

RO 121674 B1

A fost determinată cantitatea de talc (la un nivel de 0,2%) pentru adăugare pe baza greutății nete a granulelor. Masa de talc determinată a fost apoi împărțită. Granulele acoperite cu film au fost plasate într-un combinator de tip rotativ, împreună cu talcul, și amestecate timp de 15± 5 min. Granulele au fost apoi transferate într-un recipient(e) adecvat(e) echipate cu două pungi de polietilenă și a fost determinată greutatea netă.

Granulele fine astfel formate pot fi apoi introduse în capsule sau membrane, cum ar fi capsulele de gelatină, pentru a facilita deglutiția.

Produsul ddl, încorporat într-o anvelopă enterosolubilă, astfel format, s-a găsit că furnizează o excelentă protecție împotriva acidității gastrice (la un pH de 3) și prezintă o eliberare excelentă a ddl la pH-uri deasupra lui 4,5.

Revendicări

1. Compoziție farmaceutică care cuprinde un miez și o acoperire enterică pentru acesta, miezul cuprinzând 50 până la 100%, în greutate, medicament sensibil la acid, care este 2',3'-dideoxiinozină, până la 10%, în greutate, dezintegrant și până la 10%, în greutate, liant ales din grupul format de carboximetilceluloză sodică, hidroxipropilmetilceluloză, alginat de potasiu, alginat de sodiu și amidon de porumb parțial pregelatinizat și acoperirea enterică care cuprinde un copolimer al acidului metacrilic cu acilați de etil, compoziția fiind lipsită de acoperire de protecție între miez și acoperirea enterică.

2. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, mai cuprinde o acoperire antiaderentă, dispusă pe exteriorul numitei acoperiri enterice.

3. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** miezul este sub forma unei granule fine.

4. Compoziție farmaceutică, conform revendicărilor 1-2, **caracterizată prin aceea că** acoperirea enterică cuprinde un polimer și un plastifiant.

5. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 4, **caracterizată prin aceea că** polimerul este ales din grupul format din copolimer al acidului metacrilic, ftalat de hidroxipropilmetilceluloză, ftalat de polivinilacetat și ftalat de acetat de celuloză.

6. Compoziție farmaceutică, conform revendicărilor 4 și 5, **caracterizată prin aceea că** raportul în greutate dintre acoperirea enterică și miez este între 0,05:1 și 0,6:1.

7. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** polimerul cuprinde un copolimer de acid metacrilic.

8. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 7, **caracterizată prin aceea că** anvelopa enterosolubilă menționată include copolimerul acidului metacrilic într-o cantitate în domeniul de la 5 la 30%, în greutate, iar plastifiantului menționat într-o cantitate în domeniul de la 0,5 la 6% din greutate, toate procente de mai sus fiind bazate pe conținutul în solide al anvelopei enterosolubile menționate.

9. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 8, **caracterizată prin aceea că**, copolimerul metacrilic este copolimer de acid metacrilic, Tip C.

10. Compoziție farmaceutică, conform revendicărilor 4 și 5, **caracterizată prin aceea că** plastifiantul este dietil ftalat, trietil citrat, triacetin, tributil sebecat sau polietilen glicol.

11. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 10, **caracterizată prin aceea că** plastifiantul este dietil ftalat.

12. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 10, **caracterizată prin aceea că** acoperirea enterică include copolimer de acid metacrilic și dietil ftalat.

13. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** acoperirea antiaderentă este un material hidrofob.

RO 121674 B1

14. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 13, caracterizată prin aceea că acoperirea anti-aderentă este constituită din talc, stearat de magneziu sau silice fume.	1
15. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 14, caracterizată prin aceea că acoperirea anti-aderentă este din talc.	3
16. Compoziție farmaceutică, conform revendicărilor 8 și 15, caracterizată prin aceea că antiaderentul este prezent într-o cantitate în intervalul de la 0,1% la 4,0%, în greutate, toate procente de mai sus fiind bazate pe conținutul solid al anvelopei enterosolubile menționate.	5 7
17. Compoziție farmaceutică, conform revendicărilor 1-2, caracterizată prin aceea că dezintegrantul este amidon glicolat de sodiu, carboximetilceluloza sodică reticulată, croscarmeloză sodică, amidon de porumb sau polivinilpirolidonă reticulată.	9 11
18. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 17, caracterizată prin aceea că dezintegrantul este un amidon glicolat de sodiu.	13
19. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că liantul este de natură alcalină.	15
20. Compoziție farmaceutică, conform revendicărilor 1-2 și 19, caracterizată prin aceea că liantul este carboximetilceluloza sodică.	17
21. Compoziție farmaceutică conform revendicării 1, caracterizată prin aceea că miezul cuprinde aproximativ 95% în greutate 2',3'-dideoxiinozina, 1%, în greutate, carboximetilceluloză sodică și 4%, în greutate, amidon glicolat de sodiu.	19
22. Compoziție farmaceutică, care cuprinde:	21
(a) o capsulă solubilă; și	
(b) compoziție farmaceutică, conform revendicării 1, 2 sau 21, care este încapsulată în capsula solubilă.	23
23. Compoziție farmaceutică, conform revendicărilor 1, 2 și 21, caracterizată prin aceea că o multitudine din granulele fine sunt încapsulate pentru administrare orală.	25
24. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 23, caracterizată prin aceea că , capsula este umplută cu o multitudine de granule fine, într-o cantitate echivalentă pentru a atinge un dozaj de 2', 3'-dideoxiinozina necesară pentru administrare de două ori pe zi.	27 29
25. Compoziție farmaceutică, conform revendicării 23, caracterizată prin aceea că , capsula este umplută cu o multitudine de granule fine, într-o cantitate echivalentă pentru a atinge un dozaj de 2', 3'-dideoxiinozina necesară pentru administrare o singură dată de zi.	31
26. Procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice cu acoperire enterică, definită în revendicarea 1, caracterizat prin aceea că , cuprinde etapele de :	33
(a) preparare a amestecului uscat cuprinzând un medicament, un liant și un dezintegrant și punere de-o parte a unei părți din amestecul uscat menționat;	35
(b) formare a unei mase umede din ce a rămas din amestecul uscat menționat care nu a fost pus de-o parte în etapa (a);	37
(c) extrudare a masei umede menționate, pentru a forma un extrudat și sferonizare a extrudatului menționat în granule fine cu o potență înaltă, prin pudrarea masei umede menționate a extrudatului cu partea menționată a amestecului uscat menționat pus de-o parte în etapa (a);	39 41
(d) acoperire a granulelor fine menționate cu un polimer de acoperire enteric și plastifiant într-un mediu apos; și	43
(e) amestecare a granulelor fine menționate cu un antiaderent.	45
27. Procedeu conform revendicării 26, caracterizat prin aceea că proporțiile componentelor în masa umedă sunt între 80 și 100%, în greutate, medicament, care este 2',3'-dideoxiinozină, până la 10%, în greutate, dezintegrant și până la 10%, în greutate, liant, formând granule fine cu potență ridicată.	47 49

RO 121674 B1

28. Procedeu conform revendicărilor 26 și 27, **caracterizat prin aceea că** medicamentul este un medicament sensibil la acid.

29. Procedeu conform revendicărilor 26 și 27, **caracterizat prin aceea că** dezintegrantul este ales din grupul format din amidon glicolat de sodiu, carboximetilceluloză sodică reticulată, croscarmeloză sodică, amidon de porumb și polivinilpirolidonă reticulată.

30. Procedeu conform revendicării 29, **caracterizat prin aceea că** dezintegrantul este amidon glicolat de sodiu.

31. Procedeu conform revendicărilor 26 și 27, **caracterizat prin aceea că** liantul este ales din grupul format din carboximetilceluloză sodică, hidroxipropilmetilceluloză, alginat de potasiu, alginat de sodiu și amidon de porumb parțial pregelatinizat.

32. Procedeu conform revendicării 31, **caracterizat prin aceea că** liantul este carboximetilceluloza sodică.

33. Procedeu conform revendicărilor 26 și 27, **caracterizat prin aceea că** solventul de granulare este apa.

34. Procedeu conform revendicării 27, **caracterizat prin aceea că** mai cuprinde etapa de separare a granulelor fine cu potență înaltă, sferonizate, formate în etapa (c), utilizând o sită cu ochiuri de mărime #10 și #18, pentru a forma un produs format dintr-o fracție de granule fine de dimensiunea 10/18, înaintea etapei de acoperire (d).

35. Procedeu conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** acoperirea enterică este formată dintr-un polimer și un plastifiant.

36. Procedeu conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că** plastifiantul este ales din grupul format din dietil ftalat, trietil citrat, triacetin, tributil sebecat și polietilen glicol.

37. Procedeu conform revendicării 36, **caracterizat prin aceea că** plastifiantul este dietil ftalatul.

38. Procedeu conform revendicării 35, **caracterizat prin aceea că** polimerul este ales din grupa formată din copolimer de acid metacrilic, ftalat de hidroxipropil metilceluloză, ftalat de polivinilacetat și ftalat de acetat de celuloză.

39. Procedeu conform revendicării 38, **caracterizat prin aceea că** acoperirea enterică include copolimer de acid metacrilic și dietil ftalat.

40. Procedeu conform revendicării 39, **caracterizat prin aceea că** polimerul de acid metacrilic este copolimer de acid metacrilic Tip C.

41. Procedeu conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că**, mai cuprinde etapa de acoperire a granulelor fine acoperite enteric cu un antiaderent, pentru a forma granule fine cu acoperire antiaderentă.

42. Procedeu conform revendicării 41, **caracterizat prin aceea că** antiaderentul este ales din grupa de talc, stearat de magneziu și silice afumată.

43. Procedeu conform revendicării 42, **caracterizat prin aceea că** antiaderentul este talcul.

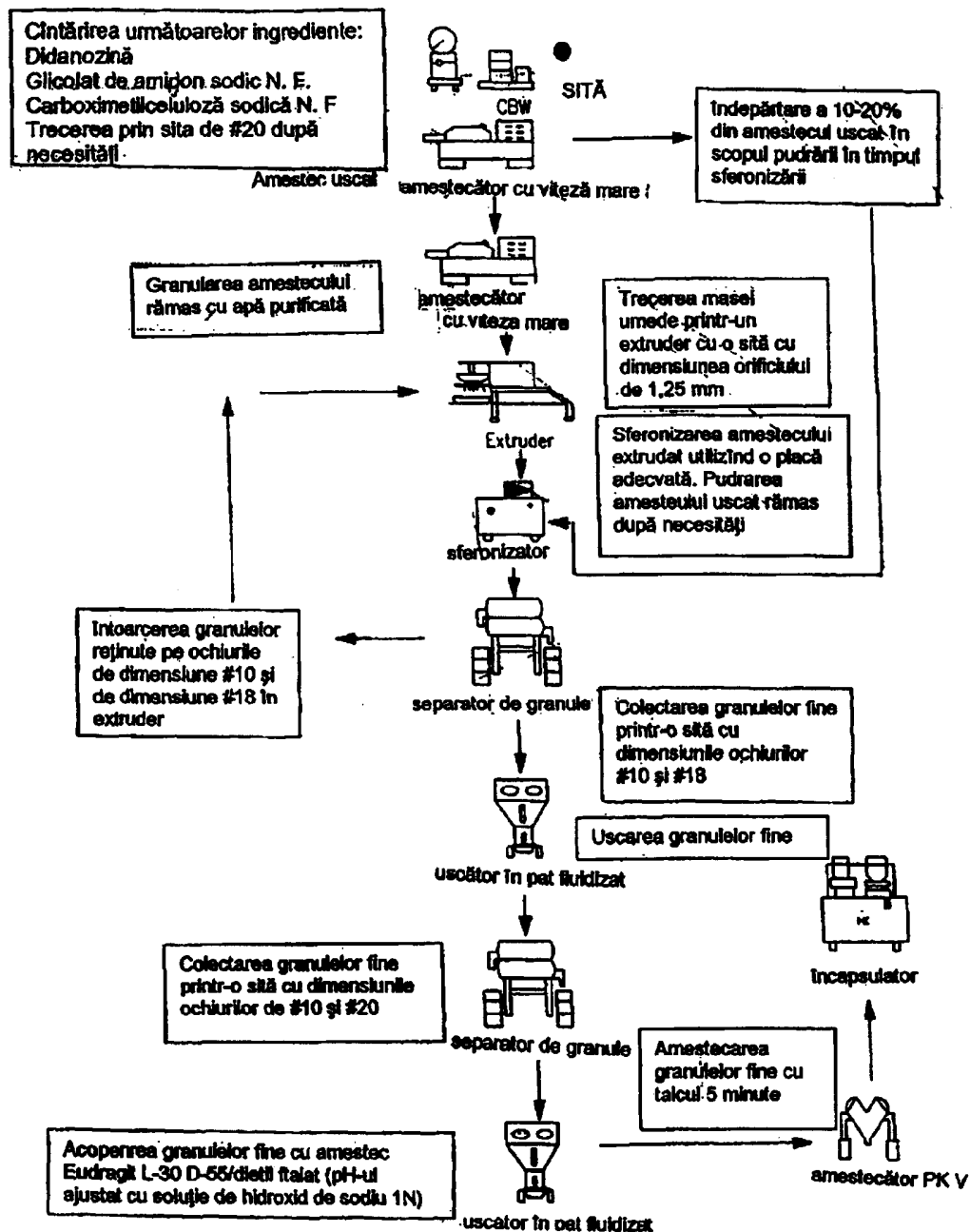
44. Procedeu conform revendicărilor 26 și 41, **caracterizat prin aceea că**, cuprinde etapa de încapsulare a granulelor fine acoperite într-o capsulă.

45. Procedeu conform revendicării 27, **caracterizat prin aceea că**
(a) medicamentul este 2',3'-dideoxiinozină;
(b) dezintegrantul este amidon glicolat de sodiu; și
(c) liantul este carboximetilceluloza sodică.

(51) Int.Cl.

A61K 9/16 (2006.01);

A61K 9/54 (2006.01)



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
 Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci