



(11) *Número de Publicação:* PT 726765 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/16 A B01J002/18 B

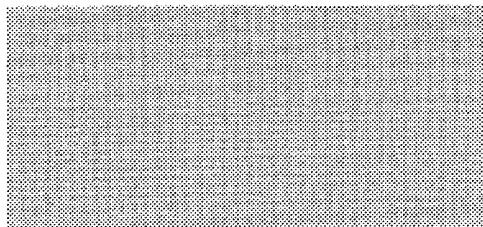
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.04.06	(73) <i>Titular(es):</i> SAITEC S.R.L. VIA MEDESANO, 36 I-40023 CASTEL GUELFO BOLOGNA IT
(30) <i>Prioridade:</i> 1994.08.03 IT BO940379	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1996.08.21	(72) <i>Inventor(es):</i> LORENZO RODRIGUEZ IT MAURIZIO CINI IT CRISTINA CAVALLARI IT GIUSEPPE MOTTA IT
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.06.20	(74) <i>Mandatário(s):</i> MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO 50, 5ª AND. 1269-163 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* DISPOSITIVO E MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE FORMAS SÓLIDAS COM LIBERTAÇÃO CONTROLADA DO INGREDIENTE ACTIVO

(57) *Resumo:*

DISPOSITIVO E MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE FORMAS SÓLIDAS COM LIBERTAÇÃO CONTROLADA DO INGREDIENTE ACTIVO



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA
 Telef.: 21 881 81 00
 Linha azul: 808 200 689
 Fax: 21 887 53 08 - 21 886 00 66
 E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



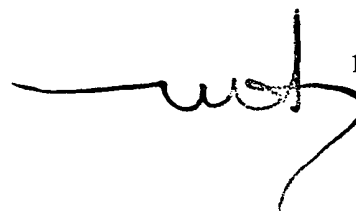
INSTITUTO NACIONAL
 DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. <input checked="" type="checkbox"/>		MOD. UTI. <input type="checkbox"/>		MOD. IND. <input type="checkbox"/>		DES. IND. <input type="checkbox"/>		TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>		CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º 726765		(11)		N.º Objectos <input type="checkbox"/>		N.º Desenhos <input type="checkbox"/>		DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22)		
REQUERENTE (71) (NOME E MORADA) SAITEC S.R.L., italiana, industrial e comercial, com sede em Via Medesano, 36, I-40023 Castel Guelfo di Bologna, Itália CÓDIGO POSTAL										
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) LORENZO RODRIGUEZ, MAURIZIO CINI, CRISTINA CAVALLARI, GIUSEPPE MOTTA										
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)						FIGURA (para interpretação do resumo)				
DATA DO PEDIDO		PAÍS DE ORIGEM		N.º DO PEDIDO						
03-08-94		ITÁLIA		BO940379						
EPÍGRAFE (54) "DISPOSITIVO E MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE FORMAS SÓLIDAS COM LIBERTAÇÃO CONTROLADA DO INGREDIENTE ACTIVO"										
RESUMO (max. 150 palavras) (57)										

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

INPI - INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 Av. da República, 120 - 1200-000 Lisboa
 Tel. 21 881 81 00 - Fax 21 887 53 08
 E-mail: inpi@mail.telepac.pt



DESCRIÇÃO

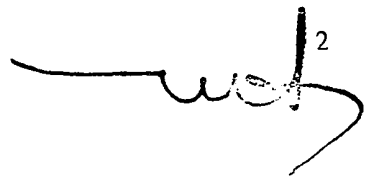
“DISPOSITIVO E MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE FORMAS SÓLIDAS COM LIBERTAÇÃO CONTROLADA DO INGREDIENTE ACTIVO”

Campo Técnico

A presente invenção refere-se a um dispositivo e a um método para a preparação de formas sólidas com libertação controlada do ingrediente activo. Mais particularmente, ela refere-se a um dispositivo para preparar formas sólidas com uma libertação controlada do ingrediente activo, que utiliza a bem conhecida técnica de secagem por aspersão e de aglutinação por aspersão e um método para preparar as referidas formas sólidas empregando o referido dispositivo. As formas sólidas assim obtidas podem ser usadas no campo da farmacopeia para administração oral, sob a forma de pós com uma libertação controlada, ou como intermediárias para se obterem outras formas, tais como cápsulas, comprimidos, suspensões e semelhantes, ou podem ser usadas nos campos da cosmética, perfumes, conservantes, alimentar bem como no campo da veterinária ou, quando para libertar hormonas vegetais, pesticidas ou fertilizantes, também no campo agro-económico.

Técnica Anterior

A libertação controlada de um ingrediente activo a partir de uma forma sólida que o contém é bem conhecida da técnica. Genericamente, os referidos sistemas contêm a) um ou mais excipientes, que modulam a libertação, os quais actuam como agentes de desintegração ou como solubilizantes, agentes humectantes, etc, e/ou b) um ou mais materiais polimérico ou lipídicos, que actuam como barreiras, as quais limitam a libertação e são capazes de controlar a taxa de libertação do agente terapêutico. Os referidos excipientes deverão ser logicamente compatíveis com os ingredientes activos e o ponto de administração, estáveis no ponto de actuação, capazes de interagir com o ingrediente activo e com os líquidos biológicos de modo a proporcionarem o desejado controlo de libertação. Deverão também ser fáceis de obter e não ser caros. É portanto



evidente que a procura de excipientes cada vez mais sofisticados e adaptáveis a diferentes necessidades ainda não está actualmente terminada.

Assim, na US-A-2.828.206 são descritas partículas separadas, que fluem livremente, as quais compreendem pelo menos um núcleo interno de material vitamínico solúvel na gordura, estando o referido núcleo revestido de uma concha de uma substância insolúvel na gordura seleccionada de um grupo constituído por proteínas, gomas, hidratos de carbono e pectinas, que por sua vez é revestida com um membro do grupo constituído pelas gorduras e ceras que possuem um ponto de fusão entre 45° e 95° C.

A GB-A-1 044 572 reivindica uma composição farmacêutica que proporciona uma libertação prolongada de um medicamento no tracto gastrointestinal, a qual compreende uma quantidade de pílulas medicinais aleatoriamente revestidas com um revestimento de ácido gordo, que compreende um ácido gordo saturado ou uma mistura de ácidos gordos saturados possuindo entre 12 e 22 átomos de carbono por molécula, sendo o referido revestimento modificado por um pó de pulverização, que serve para formar canais ou poros através do revestimento que de outro modo seria contínuo.

Na US-A-4 341 759 são descritos grânulos contendo um material farmacologicamente activo e pelo menos um componente de controlo da libertação farmacologicamente inactivo, em que os referidos grânulos possuem um núcleo e uma camada exterior, que compreende pelo menos um composto activo e pelo menos uma substância inactiva de controlo da libertação ao longo de um período de tempo suficiente para fazer com que a referida camada unitária se forme em cada um dos núcleos para dar grânulos de tamanho 0,3 – 2 mm.

A US-A-4 572 833 refere-se a um método para a preparação de uma composição farmacêutica oral de libertação controlada, em que unidades individuais compreendem unidades de uma substância activa que sujeita a libertação controlada em resultado de unidades de revestimento com um revestimento de libertação controlada substancialmente insolúvel na água mas que se pode difundir na água, que compreende a aplicação, às unidades que compreendem a substância activa, de uma substância de

revestimento que forma uma película, dissolvida no solvente e uma substância hidrófoba substancialmente microdispersa na mistura de película de revestimento, num estado fundido mas não dissolvido, sendo a mistura de película de revestimento aplicada a uma temperatura acima do ponto de fusão da substância hidrófoba.

A US-A-3 078 216 descreve uma preparação farmacêutica oral que possui uma libertação prolongada, que compreende uma pluralidade de grânulos de medicamento, que são todos substancialmente de calibre 12 a calibre 80, cada um deles revestido com uma camada de material hidrófobo insolúvel na água, parcialmente digerível, variando a espessura do revestimento directamente com o tamanho da partícula, pelo que na utilização oral, os grânulos muito finos libertam rapidamente o seu medicamento e os grânulos de tamanhos crescentes libertam o seu medicamento cada vez mais lentamente. Na US-A-3 922 339 é descrito um processo para a preparação de um preparado farmacêutico de libertação sustentada de um medicamento, o qual compreende (1) a mistura de um medicamento com os desejados materiais inertes, (2) o humedecimento da mistura com suficiente material líquido de modo a actuar como ligante na compactação, (3) a compactação da mistura húmida por meio de extrusão para formar um material semelhante ao espaguete, (4) a secagem, corte e peneiração do material extrudido para o desejado tamanho de partícula, (5) a aspersão das partículas com uma solução de um material que forma uma película, (6) a pulverização das partículas aspergidas com um pó e a secagem para formar uma selagem nas partículas, e (7) o revestimento das partículas seladas com uma solução de um excipiente, de forma a formar um revestimento entericamente solúvel na partícula impermeabilizada.

Da US-A-3 432 593 é conhecido um grânulo, cápsula ou comprimido, que possui um medicamento activo adsorvido num complexo colóide de silicato de magnésio alumínio. Os grânulos individuais podem ser ainda providos de um ou mais revestimentos retardadores apropriados, cada um dos quais proporciona um período predeterminado de contenção.

Da WO-A-90/13780 é conhecido um processo para a preparação de microsferas para medicamentos. O processo refere-se a uma técnica de aglutinação que utiliza um agente

activo e um solvente. O processo compreende um passo de atomização para atomizar os ingredientes e formar as microsferas num não solvente a uma temperatura muito fria. O solvente é então lentamente extraído no não solvente.

Da EP-A-0 438 359 é conhecido um processo para a preparação de medicamentos em forma de pérolas. O processo utiliza ingredientes activos com um ponto de cristalização indefinido e excipientes que contêm um adjuvante de cristalização. As pérolas são formadas pulverizando-se os ingredientes através de um bico sujeito a vibrações eléctricas com frequências numa gama de variação entre 500 e 10000 hertz. As pérolas caem então numa corrente em contracorrente de um gás e são recuperadas na base da torre.

No que foi dito acima, torna-se claro que a técnica de libertação controlada tem sido vastamente utilizada e estudada, mas as tentativas para efectuar novos aperfeiçoamentos nela continuam incessantemente. Em regra, pode dizer-se que existem diversas e diferentes razões para revestir ou encapsular um ingrediente activo com uma matriz particular. São elas: a) protecção dos agentes ambientais, b) conversão de líquido para sólido, c) redução da irritação gástrica, d) mascarar o gosto e o cheiro, e) separação de substâncias incompatíveis, f) libertação controlada, g) redução e remoção de poeiras e cargas electrostáticas.

Actualmente, as técnicas mais utilizadas para se obterem formas sólidas, particularmente pós, são aquelas que utilizam a solidificação da matriz, ou seja as chamadas técnicas de secagem de pulverização e aglutinação por pulverização.

A técnica da secagem por pulverização compreende essencialmente os seguintes passos:

- solubilização do ingrediente activo ou dispersão do mesmo como núcleo numa solução de um material de encapsulamento a uma temperatura adequada;
- pulverização da mistura sob a forma de gotículas minúsculas (atomização) por meio de um atomizador rotativo ou de um bico numa câmara de secagem;

- introdução simultânea na câmara de secagem, além da referida mistura, de uma corrente de ar quente, que pode ser introduzida em corrente de sentido igual ou em contracorrente com a mistura. No entanto é necessária uma boa mistura das gotículas com a corrente de ar.

-
Dado que a vaporização na câmara de secagem do(s) solvente(s) das gotículas é rápida, devido à grande superfície de evaporação disponível, a referida vaporização permite manter a temperatura das gotículas num nível baixo e minimizar o tempo de aquecimento;

- recolher o produto seco no fundo da câmara de secagem ou enviá-lo para um ciclone.

Com esta técnica, são obtidas frequentemente microsferas porosas, adequadas, por exemplo, para mascarar o gosto mas não bem adaptadas para preparar medicamentos de libertação controlada.

A aglutinação por pulverização é muito semelhante à secagem por pulverização, mas difere da primeira por o material de revestimento não necessitar de um solvente para a sua utilização. O referido material de revestimento deverá ser fundido a uma temperatura adequada e, quando pulverizado em pulverizador – secador, necessita de ar frio em vez de ar quente para ter as gotículas solidificadas. Na referida técnica são muito importantes os aditivos empregues juntamente com o material que forma a matriz. Eles são capazes de acelerar ou abrandar a libertação de um medicamento ou a adsorção intestinal, por exemplo de uma vitamina.

Seja qual for a técnica empregue daquelas duas, deverão logicamente ser tomadas em consideração as grandes dimensões do equipamento utilizado. Num trabalho experimental para examinar os efeitos de agentes de superfície activos em formulações de sulfa-etil-tiadiazolã com ceras como material de revestimento, um dispositivo de laboratório tinha, por exemplo, uma câmara de recolha com aproximadamente 274,3 cm (9 pés) de altura (*Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 57, nº 4, Abril 1968, páginas 584-589). O diâmetro dessa câmara deve ser quase metade da sua altura, de outro modo as paredes são demasiadamente sujas


6

pelo material fundido. Uma redução do tamanho da câmara é impossível, porque é sempre conseguido um jacto de atomização considerável.

É assim também evidente que as referidas técnicas bastante avançadas, bem como outras destinadas a conseguir composições de libertação controlada, por exemplo compactação, extrusão, formação de películas, etc., não estão livres de problemas e desvantagens.

Têm sido feitas tentativas para resolver, pelo menos parcialmente, todos estes problemas com o emprego de energia ultra-sónica. Assim, na EP-A-0 467 743 é descrito um processo para compactar uma mistura em pó, no qual um produto não termoplástico é misturado com um termoplástico e a mistura assim obtida é submetida à energia ultra-sónica com pressão. É assim formado um comprimido adsorvente que pode ser imbuído de um perfume e aplicado na pele, ou uma tira adsorvente que pode ser imbuída com o medicamento.

Na US-A-4 657 543 é descrito um processo para administrar conforme as necessidades uma substância biologicamente activa, compreendendo o referido processo os passos de combinar uma substância biologicamente activa com uma composição polimérica biocompatível como mistura, formar a referida mistura numa matriz polimérica sólida formatada, implantar a referida matriz polimérica sólida *in vivo* num ponto previamente escolhido, de tal modo que a referida matriz sólida implantada fique num ambiente líquido, e expor a referida matriz polimérica sólida implantada à energia ultra-sónica durante um período de tempo predeterminado, para efectuar a cavitação da referida matriz polimérica sólida, por meio de rápida compressão com subsequente expansão do líquido ou sólido que rodeia a referida matriz polimérica sólida, para assim controlar o ritmo de libertação da referida substância biológica activa da referida matriz, ao longo de um período de tempo específico, em que a taxa de libertação é modificada durante o referido período de tempo.



Da US-A-4 779 806 é finalmente conhecido um processo para a administração conforme as necessidades de uma composição, o qual compreende a incorporação da referida composição no interior de uma matriz polimérica, o envolvimento da referida composição e da matriz polimérica com um meio líquido, e a exposição da referida matriz polimérica a energia ultra-sónica durante um tempo predeterminado e a uma frequência para efectuar a cavitação da referida matriz polimérica a fim de libertar a referida composição da referida matriz, de uma maneira controlada, ao longo de um período específico de tempo.

Na JP-9091084 é descrita a preparação de um medicamento de libertação controlada, o qual é obtido por meio de emulsão com ultra-sons de uma solução aquosa do medicamento, num solvente orgânico que contém material polimérico biocompatível.

Na JP-47020327 é descrita a soldadura por meio de ultra-sons de uma sanduíche, que compreende duas folhas de polímero iguais ou diferentes que envolvem o ingrediente activo.

Na JP-60094403 são finalmente descritas misturas de ciclodextrina e alfa-tocoferol, obtidas por meio de mistura íntima por agitação com a ajuda de ultra-sons.

Em toda a literatura acima referida, com libertação controlada de um medicamento quer-se significar uma libertação retardada, que é uma libertação que permite que o medicamento seja libertado lentamente no corpo. Em ambas as patentes US mencionadas em último lugar foi feito uso de energia ultra-sónica para se obter a cavitação de um matriz polimérica, mas também neste caso se consegue uma libertação retardada e é necessário implantar a matriz *in vivo* e degradar a matriz para se obter a libertação desejada. Sabe-se também que a cavitação apresenta algumas desvantagens, a principal das quais é uma perda de eficácia e o risco para a saúde.

Descrição da Invenção

Foi assim objecto da presente invenção ultrapassar as desvantagens acima mencionadas e proporcionar dispositivo e método para a obtenção de formas sólidas com libertação controlada do ingrediente activo, por meio da utilização das técnicas de secagem por aspersão e aglutinação por aspersão. Foi portanto objecto da presente invenção minimizar as dimensões gerais do equipamento necessário para se utilizarem as referidas técnicas e também evitar as desvantagens associadas com a recuperação do solvente e o perigo de explosões. Ao mesmo tempo foi ainda objecto da presente invenção proporcionar formas sólidas, das quais o ingrediente activo pudesse ser libertado de uma maneira retardada ou rápida, mas controlada, com base na escolha dos excipientes e que pudesse ser empregue com a maior parte dos ingredientes activos actualmente usados, em composições com libertação controlada, nos campos da farmacologia, cosmética, alimentação e agricultura.

Essa meta pode surpreendentemente ser atingida por meio de um dispositivo que funciona essencialmente de acordo com o esquema clássico de um processo de secagem por aspersão ou aglutinação por aspersão, mas com a utilização de um atomizador ultra-sónico em vez dos normalmente empregues, isto é com ar comprimido, a vácuo ou centrífugos.

Consequentemente, a presente invenção proporciona um dispositivo aperfeiçoado para a preparação de formas sólidas com libertação controlada do ingrediente activo, de acordo com conteúdo da reivindicação 1.

O atomizador a) emprega a vibração de elementos de metal ressonantes para fornecer gotículas que têm um diâmetro de entre 5 e 500 μm , conforme a intensidade e frequência mecânica, bem como a geometria do dispositivo mecânico e as características físico - químicas dos líquidos tratados, como sejam a viscosidade, a tensão de superfície, a densidade de peso, etc. Com o termo vibrações mecânicas conforme aqui utilizado, na descrição acima e seguinte, quer-se sempre significar vibrações ultra-sónicas, sónicas ou infra-sónicas.

Como elementos metálicos ressonantes podem ser usados sonótrodos adequadamente formatados ou com elementos vibrantes, por exemplo placas finas, ou com um bico. Quando se emprega um bico, o seu diâmetro dependerá logicamente do líquido usado para se obter o correspondente pó.

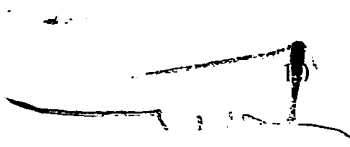
Na fig. estão ilustrados três tipos de sonótrodos, e com a seta a cheio a alimentação em líquido a ser tratada, enquanto que a linha fina se indicam as pequenas gotículas assim obtidas e em particular A) com um bico axialmente perfurado, B) sem bico com uma extremidade em ângulo, C) com uma placa plana vibratória. Com D) é ilustrada outra forma particular de uma placa vibratória, em forma de cúspide que possui uma melhor reflexão do produto a ser tratado.

A placa fina empregue pode ser feita de aço ou outro material passível de ser trabalhado para fornecer placas finas, resistentes, não atacáveis pelos líquidos ou fusões que entrem em contacto com elas. Como materiais para placas finas podem também ser usados titânio e Avional 2024 e 2018 (marca registada para uma liga de alumínio).

A câmara conforme indicada em b) pode fornecer circulação de ar frio ou quente, em corrente concorrente ou em contracorrente com o percurso de queda do pó, de modo a facilitar o processo de secagem ou solidificação. Para isso, pode estar munido com meios capazes de remover o pó do ar, por exemplo ciclones, filtros, etc.

Quanto ao dispositivo que executa a presente invenção e as vantagens atingidas, é necessário salientar-se o seguinte.

A forma do jacto atomizado e líquido (particularmente o seu comprimento, geralmente de 25-30 cm) permite manter num limite máximo de 1 metro o diâmetro da câmara de atomização sem se correr o risco de manchar as paredes e a altura da referida câmara pode ser inferior a 2 metros, devido à grande finura com que o pó pode ser obtido, a qual abranda a sua queda, intensificando o ritmo da secagem.



Estas duas características (diâmetro e altura) não podem ser atingidas com os equipamentos conhecidos. Se fosse empregue um bico convencional, com a mesma carga, observar-se-iam jactos de alguns metros e não de 25-30 cm como na presente invenção.

Operando com uma frequência de alguns kHz, o dispositivo ultra-sónico de atomização é capaz de dissipar uma energia relativamente elevada e de atomizar quantidades substanciais de líquido (50 l/h), obtendo assim grandes quantidades de pó. Devido ao seu próprio funcionamento é, além disso, auto-limpante, de modo que não é necessária qualquer manutenção durante a operação e é possível atomizar também facilmente líquidos tais como ceras, glicéridos, polietileno glicóis fundidos que, devido às suas características físico-químicas desfavoráveis (em particular viscosidade e tensão de superfície), são difíceis de atomizar com bicos convencionais. De facto, sabe-se que a tensão de superfície de uma gota com uma superfície plana depende do material e da temperatura, enquanto que se gota for convexa, a tensão de superfície está em relação inversa com o raio de curvatura da gota. Gotículas muito pequenas têm, por isso, ritmos de secagem muito elevados.

Como o dispositivo atomizador ultra-sónico funciona sem empregar ar comprimido, permite trabalhar a uma pressão reduzida, limitando ou impedindo completamente assim a introdução de ar no dispositivo e permitindo uma recuperação completa dos solventes voláteis eventualmente empregues. Eles podem ser facilmente condensados por meio de uma simples compressão à temperatura ambiente do seu vapor, com compressores sem lubrificação. O conjunto do dispositivo pode, além disso, funcionar simplesmente na ausência de oxigénio ou fora dos limites de inflamabilidade e explosividade dos solventes empregues.

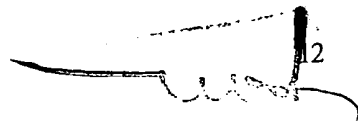
Outro objecto da presente invenção é também um método para a preparação de formas sólidas com libertação controlada do ingrediente activo de acordo com a reivindicação 11.

A frequência utilizada para levar a efeito a presente invenção é de entre 20 kHz e 150 kHz.

Exemplos ilustrativos de substâncias biologicamente activas que podem ser atomizadas para dar pós de acordo com a presente invenção são: vitaminas, enzimas, antibióticos (como sejam tetraciclina, penicilinas, cefalosporinas), diuréticos, sedativos, analgésicos, broncodilatadores, carotenóides, bloqueadores β , anti-inflamatórios, antidepressivos, antidiabéticos, lípidos, anti-hipertensivos, vasodilatadores, vasoconstritores, hormonas, esteróides, anti-histamínicos, antitússicos, alcalóides, aminoácidos, antipiréticos, agentes antibacterianos, anfetaminas, hipnóticos, tranquilizantes, simpatomiméticos, barbitúricos, agentes anti-Parkinson, antimaláricos, antiespasmódicos, diversos medicamentos ópticos de aplicação tópica etc. Também interferon, anticorpos, polissacaridos, factores de crescimento, agentes anticancerígenos, fito-hormonas, pesticidas, feromonas, fragrâncias, conservantes, etc.

Exemplos típicos de medicamentos adequados incluem: dexametasona, prednisolona, isoproterenol, propanolol, codeína, atropina, hiosciamina, estreptomina, cortisona, isosorbato-5-mononitrato, amobarbital, escopolamina, teofilina, efedrina, urapidil, cetoprofeno, paracetamol, indometacina, diltiazem, diacarina, fenilpropanolamina e ácidos biliares. Também interferon, anticorpos, antígenos, polissacaridos, factores de crescimento, drogas anticancerígenas, fito-hormonas, pesticidas, feromonas, fragrâncias, perfumes, etc.

Os polímeros ou copolímeros úteis para a preparação da matriz ou para terem um revestimento, que podem ser utilizados sós ou em qualquer mistura dos mesmos, compreendem todos os já empregues nas composições farmacêuticas, cosméticas ou agrícolas de libertação controlada, por exemplo celulose e os seus derivados, poliamidas, polímeros acrílicos, poliésteres, polivinilpirrolidona, amido, polietileno glicóis, polistireno, álcool polivinílico, álcool miristílico e polímeros de álcool estearílico, acetato de polivinilo, polibutadieno, formal polivinilo, polivinilbutiral, copolímero de cloreto de vinilo-acetato de vinilo, copolímero de etileno-acetato de



vinilo, copolímero de cloreto de vinilo-propileno-acetato de vinilo e qualquer mistura dos mesmos. A presente invenção não se restringe aos polímeros ou agentes activos empregues.

Solventes que podem ser eventualmente usados na presente invenção compreendem, por exemplo, acetona, álcool isopropílico, cloreto de metileno. Podem também ser usados plastificadores tais como ftalato de dibutilo e citrato de trimetilo. Podem também ser usadas soluções aquosas.

Os pós assim obtidos podem ser perfeitamente gastroresistentes mas rapidamente solúveis a um pH neutro ou básico, no caso de composições farmacêuticas (empregando, por exemplo Eudragit S 100), ou podem conseguir garantir a libertação com cinestias muito próximas da ordem zero e numa grande variação de constantes de libertação (empregando, por exemplo, Eudragit RS, RL ou uma sua mistura ou esteres de celulose).

Os pós assim obtidos podem ser empregues tanto directamente, como pós orais com libertação controlada, como no papel de intermediários para a produção de outras formas de libertação controlada, como sejam comprimidos, cápsulas, suspensões e semelhantes.

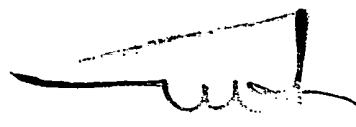
A fim de se avaliar a eficácia do novo dispositivo e método objecto da presente invenção, foram preparados pós a partir de alguns ingredientes activos e a sua libertação em função do tempo foi avaliada. Os resultados estão resumidos nos desenhos juntos, nos quais:

A fig 2 mostra a taxa de libertação do ibuprofeno, primeiro em meio ácido e depois em meio básico;

A fig. 3 mostra a libertação de cetopofeno nas mesmas condições;

A fig. 4 mostra a libertação de cetopofeno nas mesmas condições, mas em presença de diversos excipientes;

A fig. 5 mostra a libertação do naproxeno nas mesmas condições e



A fig. 6 mostra, para fins de comparação, a libertação de um ingrediente activo de uma forma farmacêutica obtida de acordo com o pedido co-pendente WO 94/14421, por meio de compactação de cetoprofeno com talco, Eudragit S 100 e estearato de magnésio, com a ajuda de ultra-sons.

A explicação das outras figuras será deduzida dos exemplos que se seguem. As formas obtidas com o dispositivo da presente invenção estão também ilustradas nos exemplos. Como os exemplos apenas são fornecidos a título ilustrativo, não devem ser considerados como limitativos da presente invenção.

É também evidente que qualquer técnico do ramo poderá modificar a presente invenção, utilizando outro medicamento ou substâncias diferentes para obter os pós. Parece assim ser supérfluo salientar como essas modificações pertencem na sua totalidade à invenção conforme descrita acima e por essa razão não poderão ser consideradas como diferentes das reivindicações, conforme descritas abaixo.

Exemplo 1

Foi preparada uma solução constituída por 1,5 kg de cetoprofeno, 1,5 g de Eudragit S 100 (marca registada), 0,15 g de Eudraflex (marca registada) e 20 g de uma mistura a 2:1 de acetona e cloreto de metileno. Esta mistura foi transferida ao ritmo de 50 l/h para um atomizador que vibrava a 40 kHz. Foram obtidas gotículas muito pequenas que, devido à evaporação dos solventes, ao caírem no ar após um percurso de 1,5 m, foram transformadas em partículas perfeitamente esféricas e essencialmente não porosas. A avaliação da libertação do ingrediente activo por meio de um suco gástrico e entérico simulado mostra a tendência apresentada na figura 4.

Exemplo 2

O processo descrito no Exemplo 1 foi repetido, com a diferença de que foram usadas 1,5 partes de naproxeno em vez do cetoprofeno. Os resultados dos testes de libertação em suco gástrico e entérico simulados forneceram a curva de tendência apresentada na figura 5.

Exemplo 3

O Exemplo 1 foi repetido, mas foi usado isoprofeno como ingrediente activo em vez de cetoprofeno. Os resultados da taxa de libertação estão relatados na figura 2.

Exemplo 4

Seguindo o processo do Exemplo 1, foram obtidas microsferas contendo 45% de óleo de castor hidrogenado (Cutina HR, marca registada), 30% de manteiga de karité, pigmento de óxido de ferro 25%. Uma fotografia das referidas esferas (ampliação 100 X; aqui e nas seguintes a ampliação das microfotografias é entendida como referindo-se ao slide de 34x36 mm) é fornecida nas figuras 7 e 8. O produto pode ser usado como ingrediente para composições cosméticas.

Exemplo 5

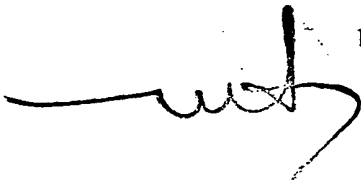
Seguindo o processo do Exemplo 1, foram obtidas microsferas contendo 45% de óleo de castor hidrogenado (Cutina HR), 30% de manteiga de karité, 25% de β -caroteno. Fotografias (ampliação 100 x) nas figuras 9 e 10. Utilização como no Exemplo 4.

Exemplo 6

A Figura 11 é uma microfotografia (65 x) de cacau solúvel actualmente comercializado, enquanto que microfotografias (65 x) de pós de cacau solúvel preparado de acordo com a presente invenção de acordo com a técnica de aglutinação por aspersão são mostradas nas figuras 12 e 13. O referido pó compreende: 27,5% de óleo de castor hidrogenado (Cutina HR), 12,5% de lecitina de soja dispersável na água, 5% de sacarose, 50% de pós de cacau puro. Nas figuras 14 e 15 é mostrada uma outra microfotografia de cacau solúvel, que compreende: 2,5% de óleo de castor hidrogenado (Cutina HR), 22,5% de lecitina de soja, 5% de sacarose, 50% de pó de cacau puro. A técnica usada foi a aglutinação por aspersão: atomização com ultra-sons.

Exemplo 7

Seguindo o processo da aglutinação por aspersão e atomização com ultra-sons de acordo com a presente invenção, foram obtidas microsferas contendo: 24% de BRIJ



72 (marca registada), 56% de óleo de castor hidrogenado (Cutina HR), 20% de carbaril malation. O produto é mostrado nas figuras 16 e 17. Utilização como parasiticida agrícola.

Exemplo 8

Nas figuras 18 e 19 são mostradas microsferas (65 x) contendo 16% de BRIJ 72, 64% de óleo de castor hidrogenado (Cutina HR), 29% de carbaril malation.

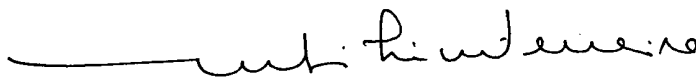
Exemplo 9

Na figura 20 e 21 são mostradas fotografias de leite em pó inteiro (65 x), obtido por meio da técnica de secagem por pulverização e atomização ultra-sónica.

Exemplo 10

Fotografias de microsferas (65 x) contendo 50% de óleo de castor hidrogenado (Cutina HR), 15% de estearina, 20% de banha de porco, 15% de 3-alfa-acetonil-benzil-4-hidroxi-cumarina, são mostradas na figura 22 e 23. Preparação por meio da técnica de aglutinação por aspersão, atomização ultra-sónica. Utilização como veneno para ratos.

Lisboa, 20 SET. 2001



Dra. Maria Silvana Ferreira
Agente Oficial de Registo Industrial
R. Castilho, 50 - 1.º - 1750-165 LISBOA
Telefs. 213 851 339 - 21 381 50 50



REIVINDICAÇÕES

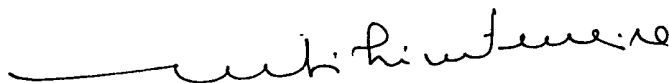
1. Dispositivo para a preparação de formas sólidas com libertação controlada do ingrediente activo de acordo com as técnicas da secagem por aspersão e da aglutinação por aspersão, que compreende:
 - a) um dispositivo de atomização, que nebuliza em gotículas muito pequenas um líquido constituído por uma solução, suspensão ou emulsão de um ou mais ingredientes activos e/ou excipientes, num ou mais solventes de diferente polaridade ou de um ou mais ingredientes activos num ou mais excipientes cerosos fundidos; e
 - b) uma câmara cilíndrica com o eixo na vertical, dentro da qual as gotículas assim obtidas em a) caem, para darem partículas esféricas de pó devido à evaporação dos solventes contidos ou à solidificação devida ao arrefecimento brusco dos componentes cerosos fundidos, caracterizado por o dispositivo de atomização utilizar vibrações mecânicas de elementos metálicos ressonantes a frequências ultra-sónicas, sendo o líquido dirigido contra e entrando em contacto com os referidos elementos metálicos ressonantes, para se obterem as referidas gotículas, e por o aparelho compreender um dispositivo para recuperar os solventes voláteis eventualmente empregues.
2. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por as frequências ultra-sónicas se situarem dentro dos limites dos 20 kHz aos 150 kHz.
3. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o comprimento do jacto de fluido atomizado ser de entre 25 e 30 cms.
4. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os elementos metálicos ressonantes compreenderem sonótrodos adequadamente formatados com aplicação de elementos vibratórios.

5. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o elemento vibratório ser uma placa vibratória plana.
6. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o elemento vibratório ser uma placa vibratória em forma de cúspide.
7. Dispositivo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o elemento vibratório ser um sonótrodo reflector com a extremidade em ângulo.
8. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o diâmetro das gotículas obtidas em a) ser de entre 5 e 500 microns.
9. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o ritmo do fluxo do jacto de fluído atomizado ser de 50 l/h.
10. Dispositivo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a altura da câmara de atomização b) ser inferior a 2 m e o diâmetro ser de 1 metro.
11. Método para a preparação de formas sólidas com libertação controlada de ingrediente activo, que compreende os passos de:
 - enviar para elementos metálicos ressonantes uma suspensão, solução ou emulsão de um ou mais ingredientes activos e/ou excipientes, num ou mais solventes de diferente polaridade ou um ou mais ingredientes activos num ou mais excipientes cerosos fundidos, a fim de se obterem gotículas muito pequenas; e
 - secar ou aglutinar as referidas gotículas numa câmara cilíndrica com o eixo vertical, caindo as gotículas no interior da referida câmara para fornecerem partículas esféricas de pó, caracterizado por o passo de introdução da referida solução, suspensão ou emulsão consistir em dirigir a referida solução, suspensão ou emulsão contra e para contacto com os referidos elementos metálicos ressonantes sujeitos a frequências ultra-sónicas e por o método

compreender ainda um passo de recuperação dos solventes eventualmente empregues.

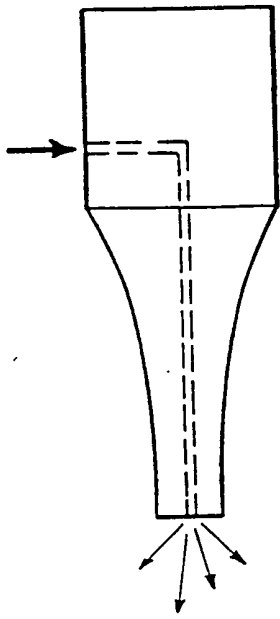
- 12. Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por a solução, suspensão ou emulsão enviada para os elementos metálicos ressonantes ser uma composição aquosa.
- 13. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a solução, suspensão ou emulsão ser enviada para os elementos metálicos ressonantes num volume de pelo menos 50 l/h.
- 14. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 12, caracterizado por serem empregues como elementos metálicos ressonantes, sonótrodos adequadamente formatados com a aplicação de placas vibratórias finas ou uma extremidade reflectora em ângulo.

Lisboa, 20 SET. 2001

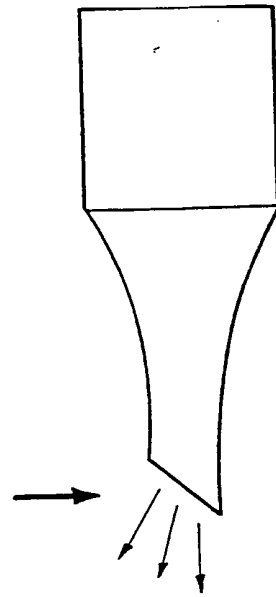


Dra. Maria Silvana Ferreira
Agente Oficial do Instituto Nacional de Propriedade Industrial
R. Castilho, 50 - 1200-000 LISBOA
Telefs. 213 851539 - 2138150 50

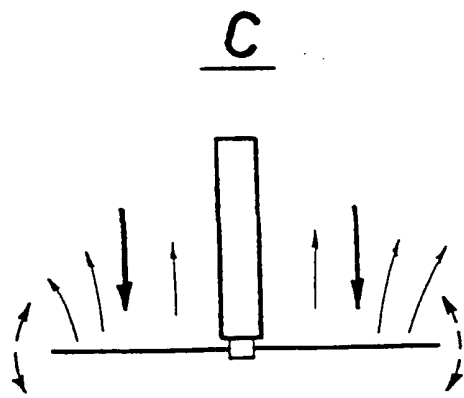
FIG 1



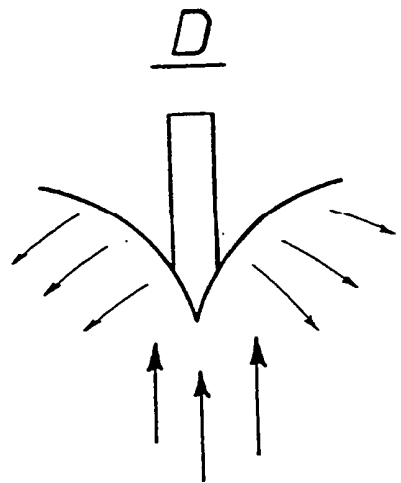
A



B



C



D

FIG 2

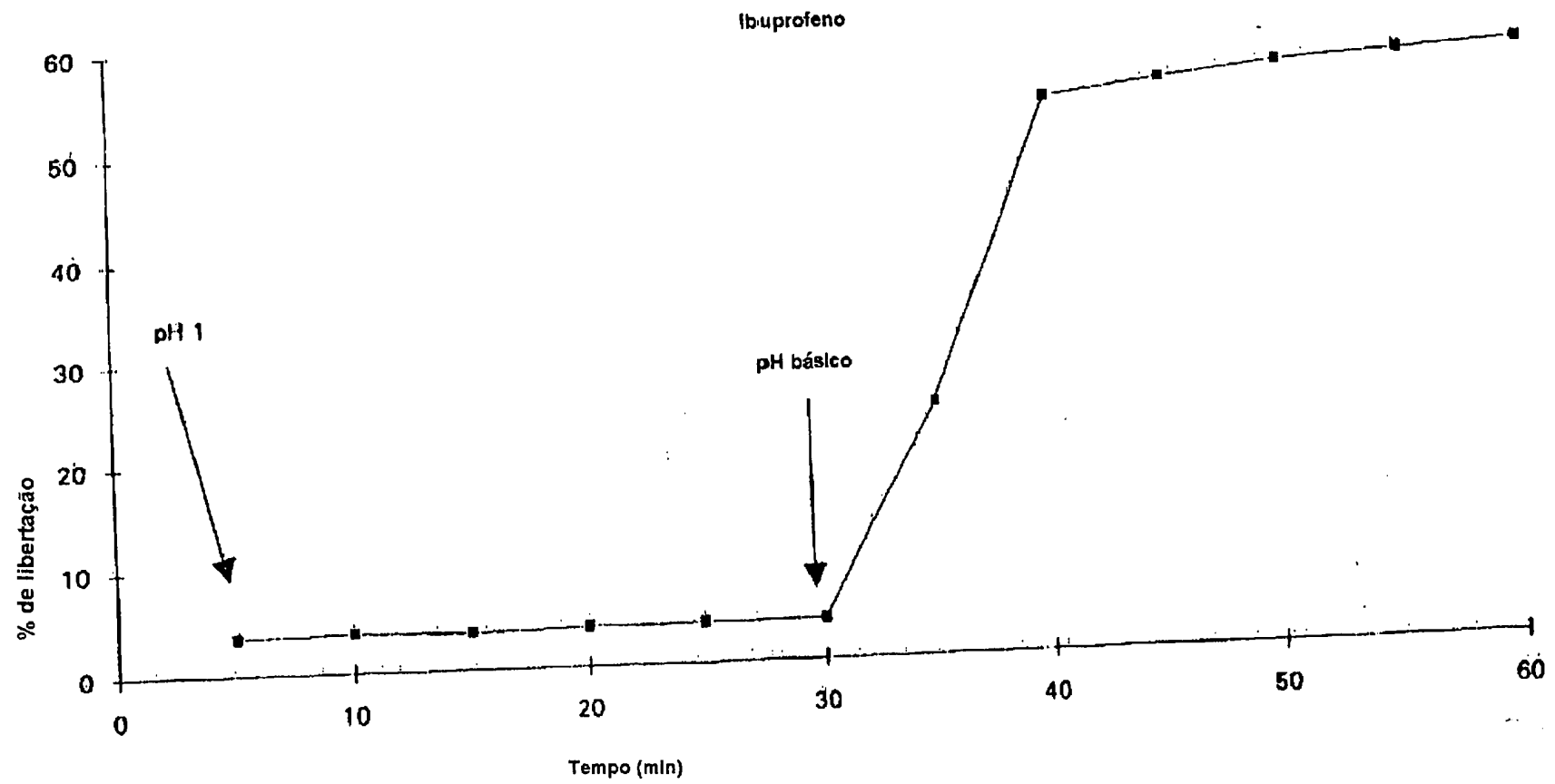


FIG 3

Cetoprofeno

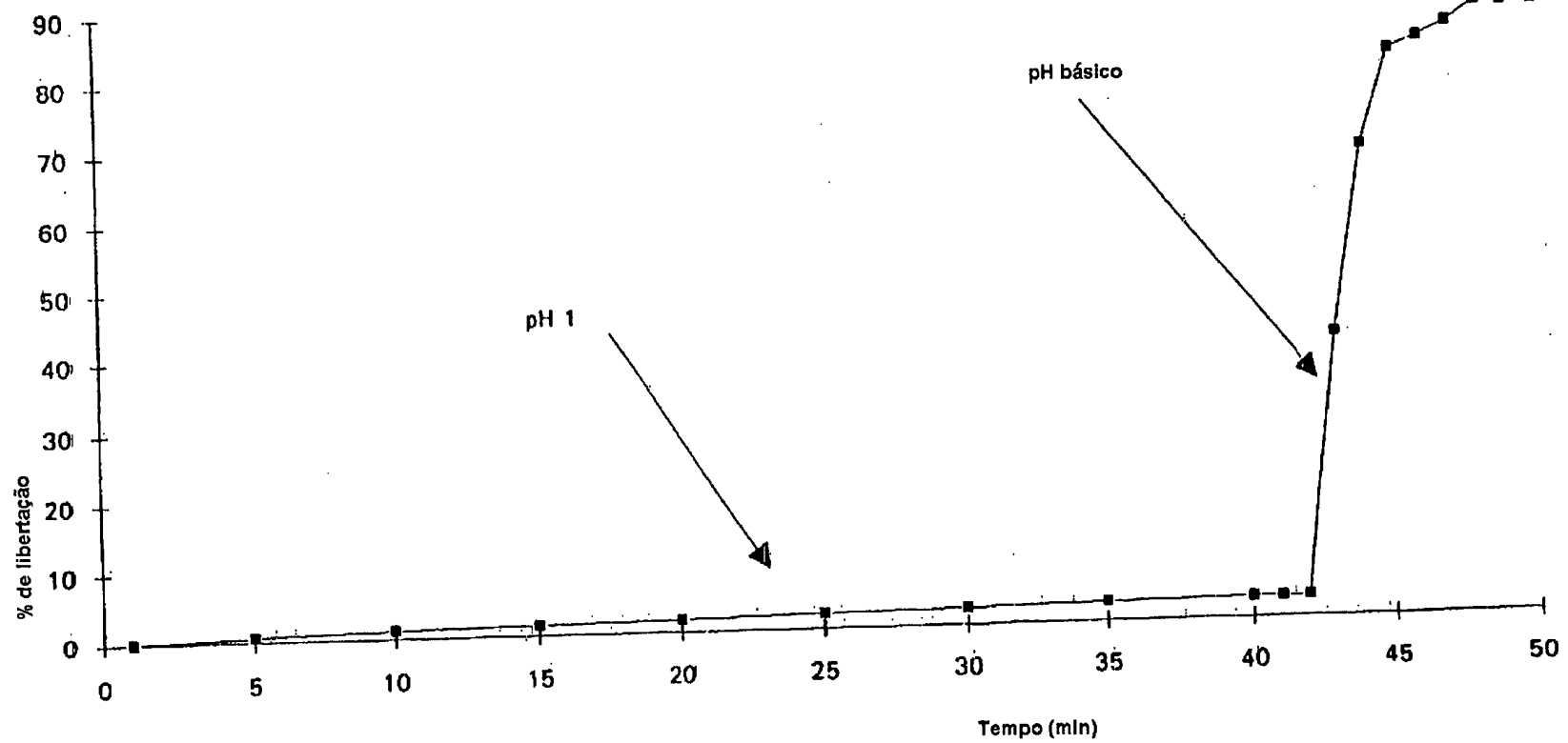


FIG 4

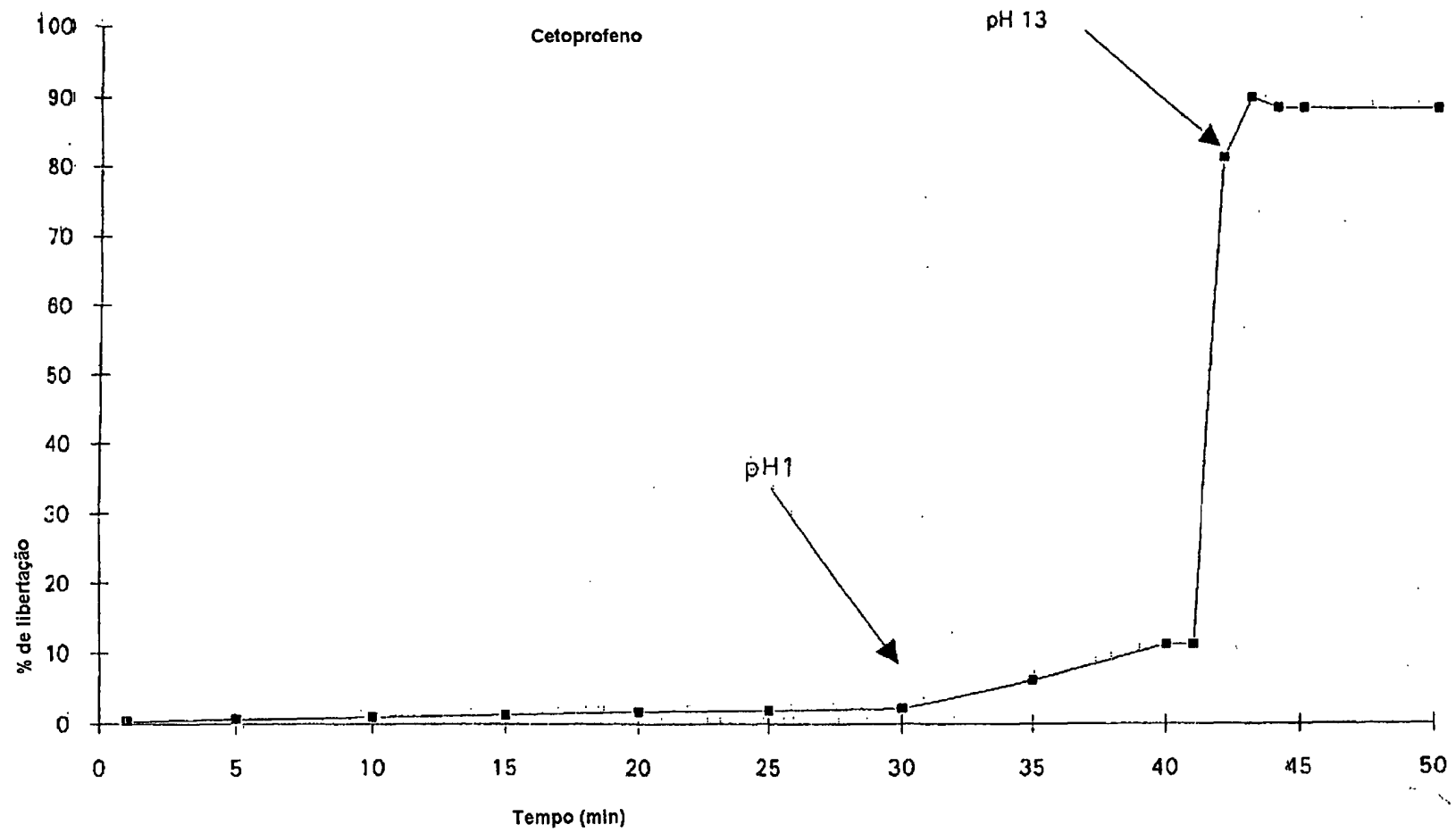


FIG 4

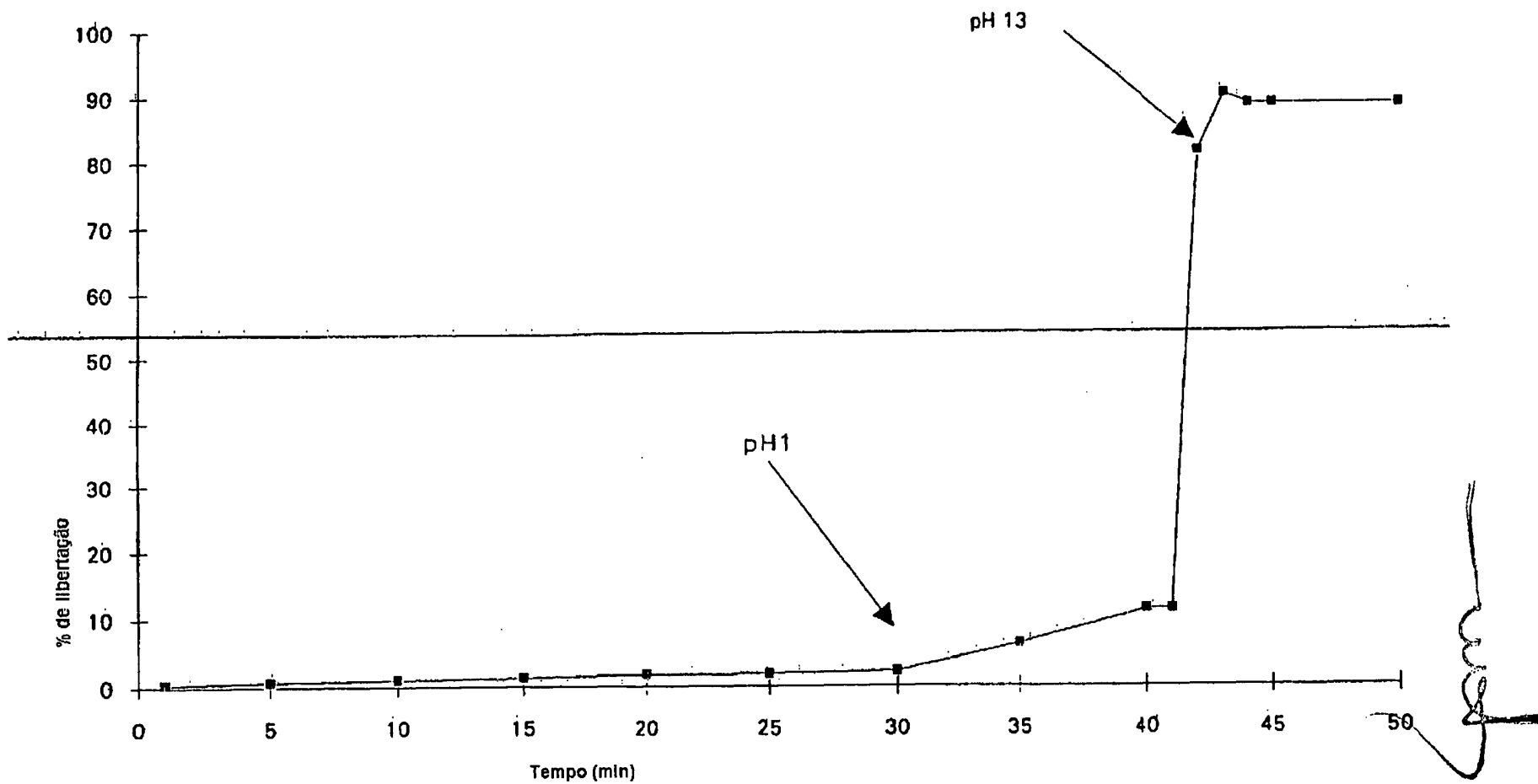


FIG 5

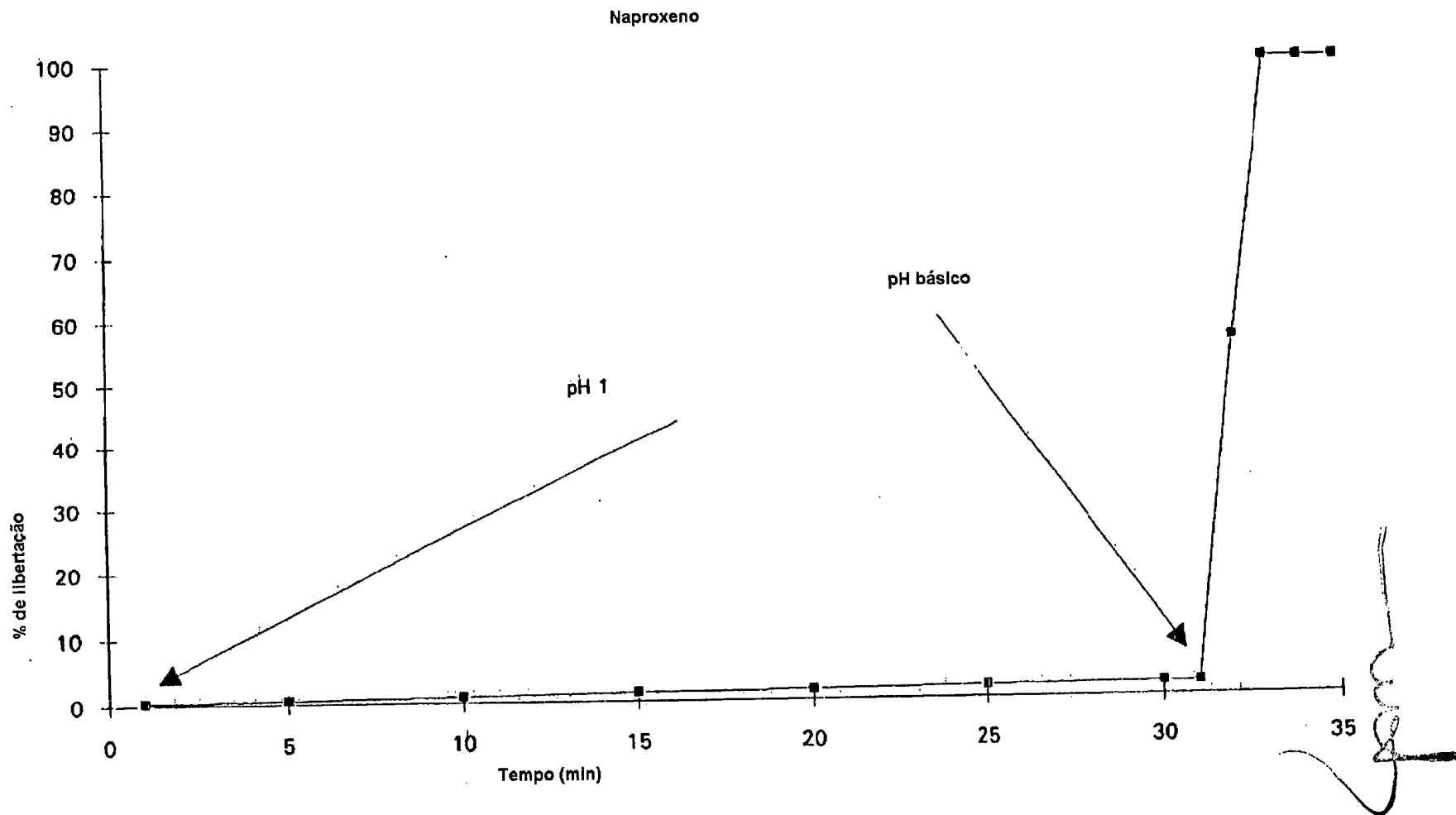


FIG 6

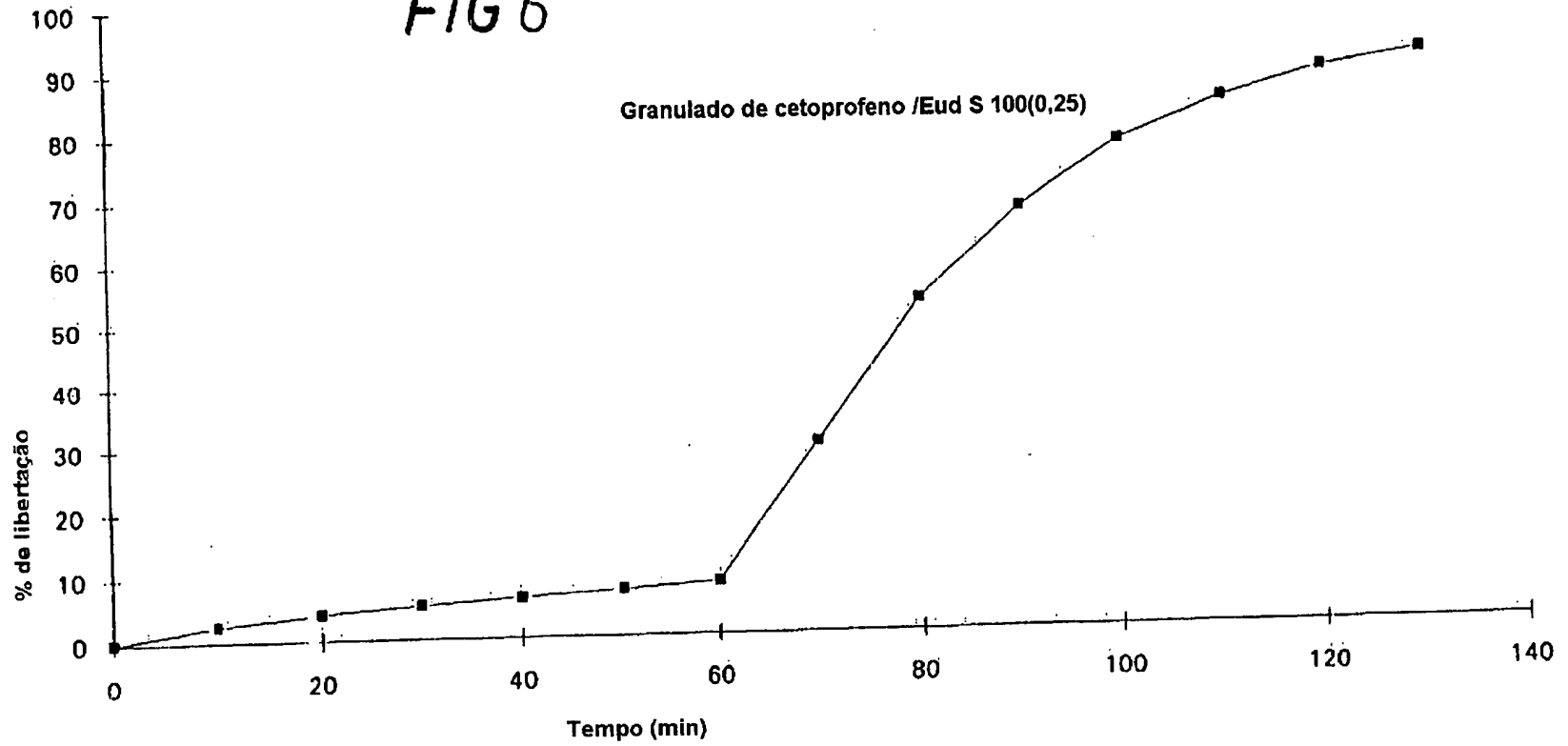


FIG 7

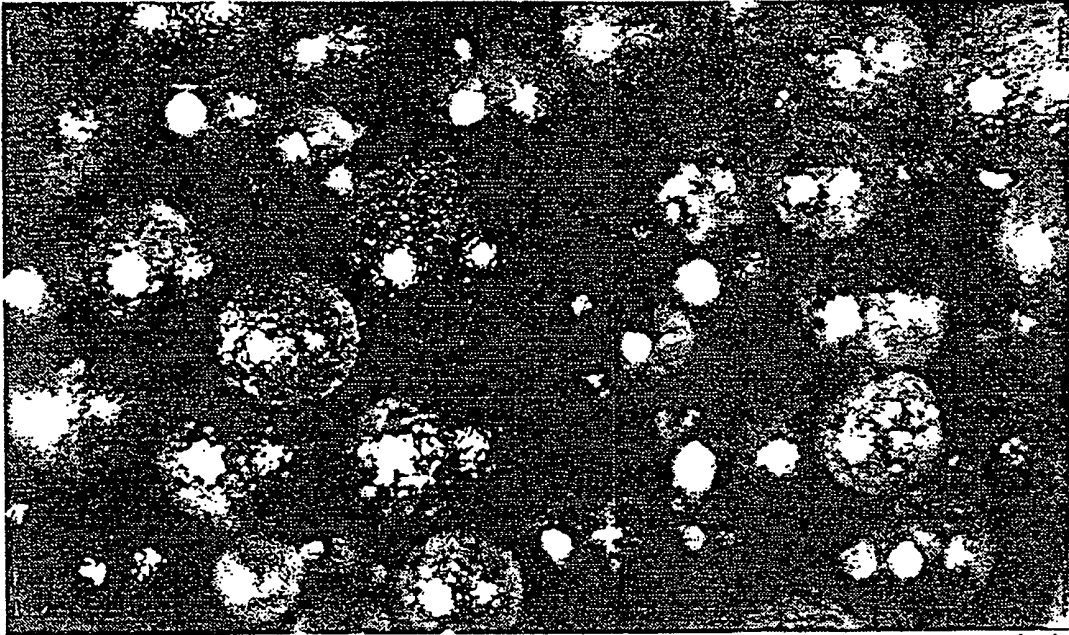
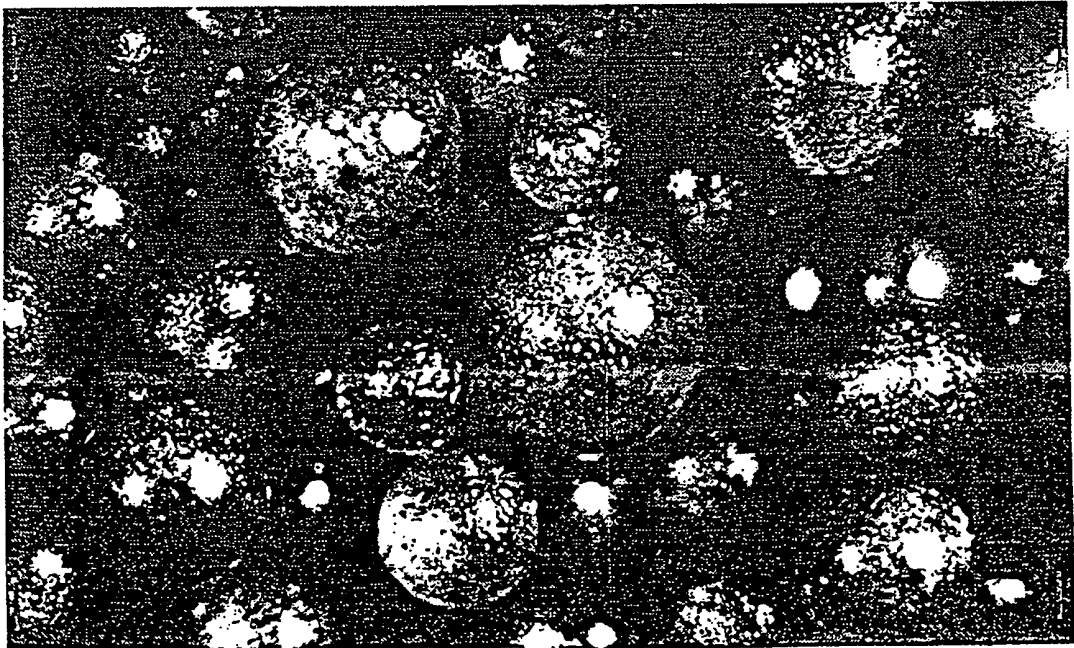


FIG 8



Handwritten signature or mark

FIG 9

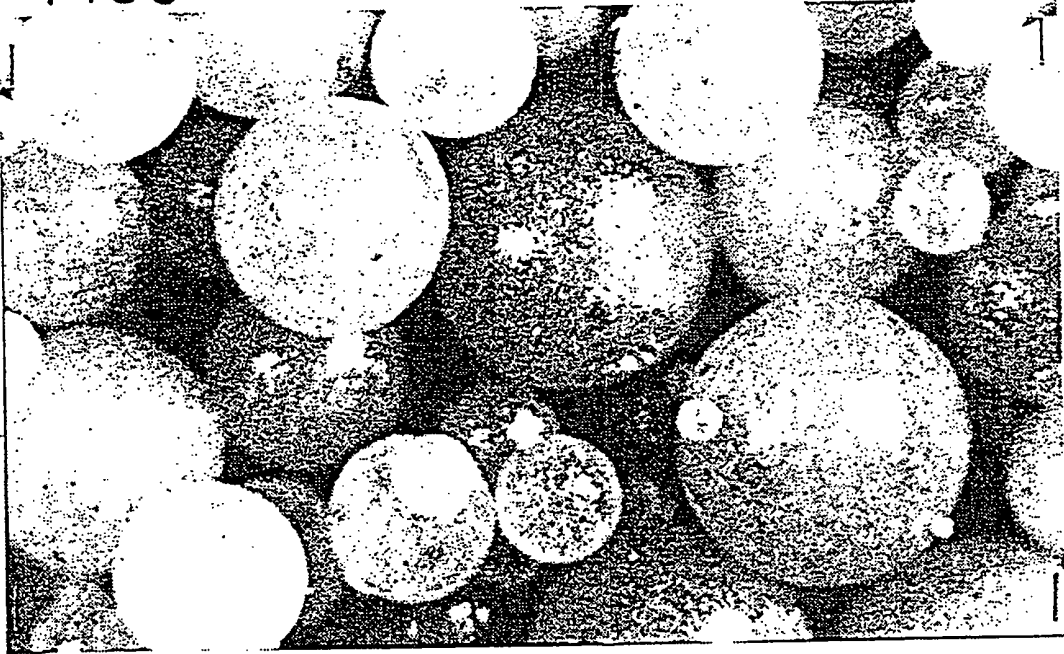
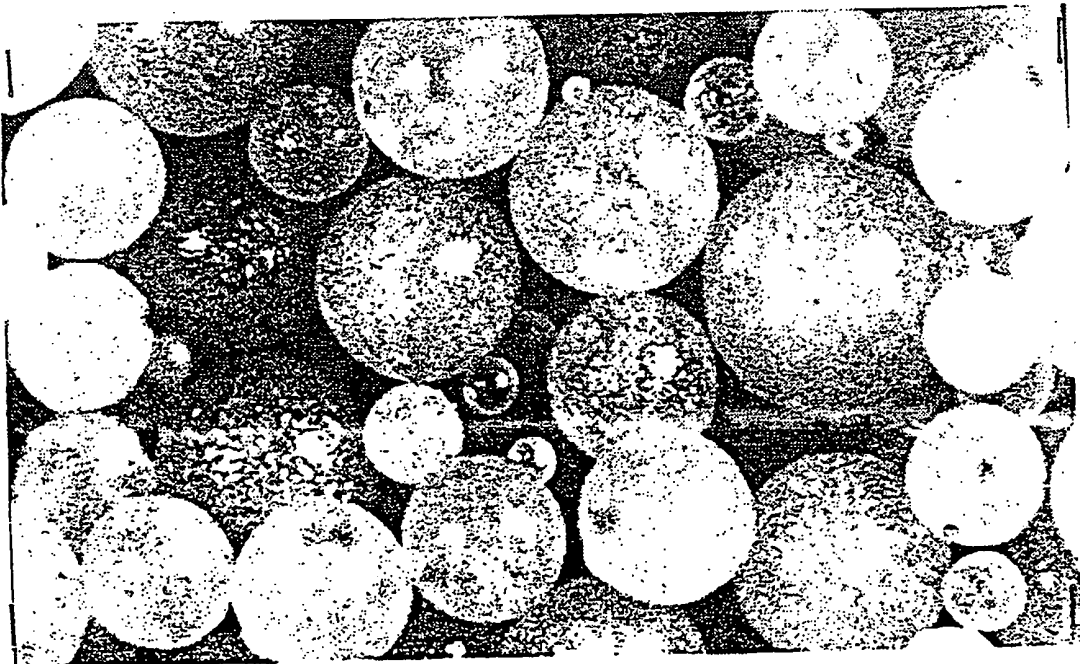
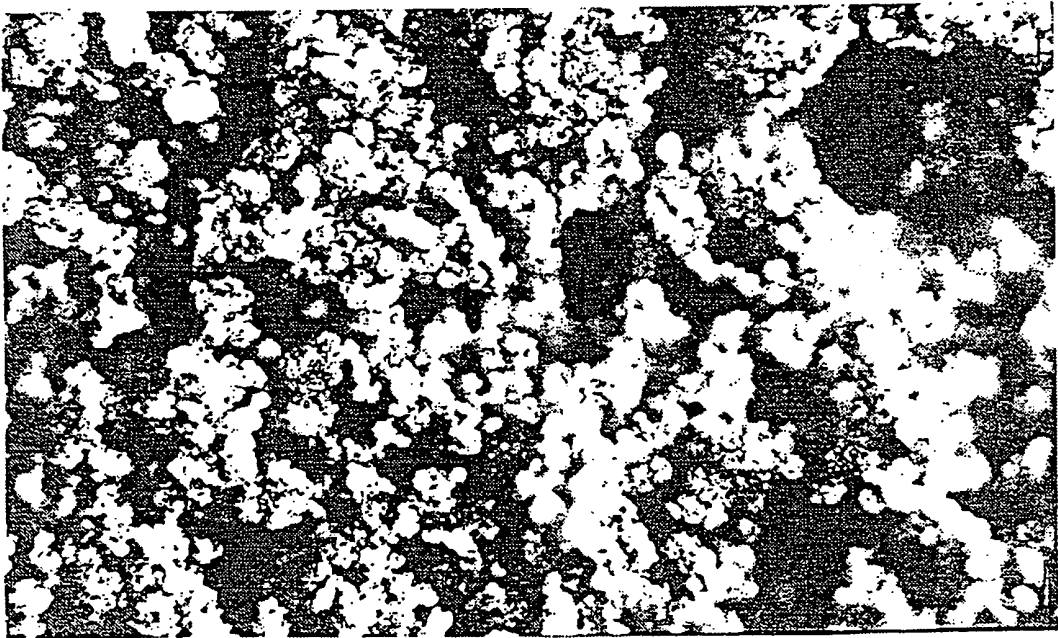


FIG 10



Wet

FIG 11



Handwritten signature or mark

FIG12

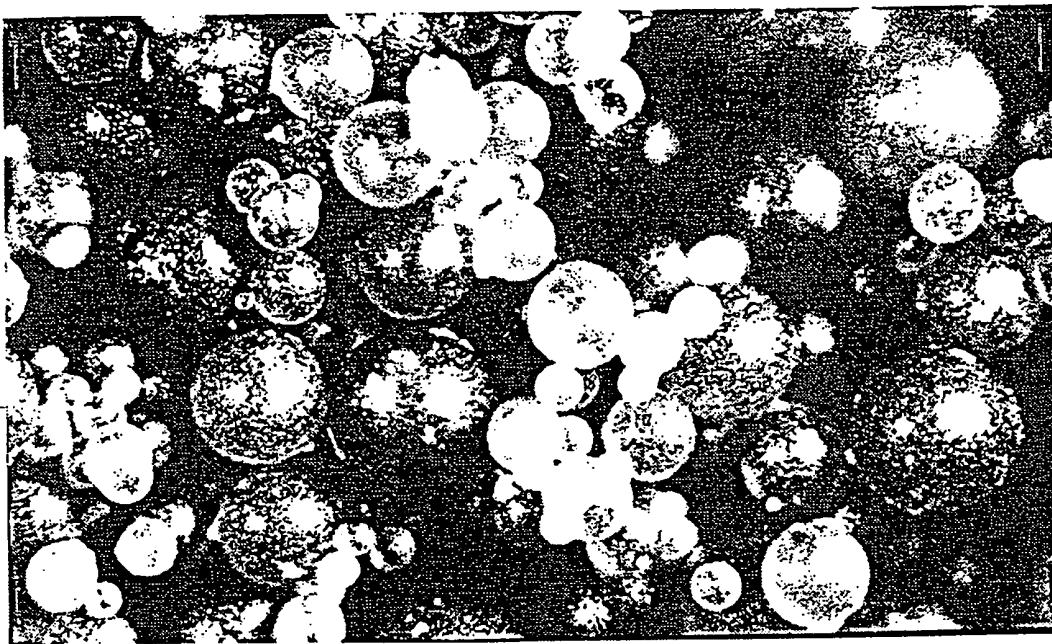
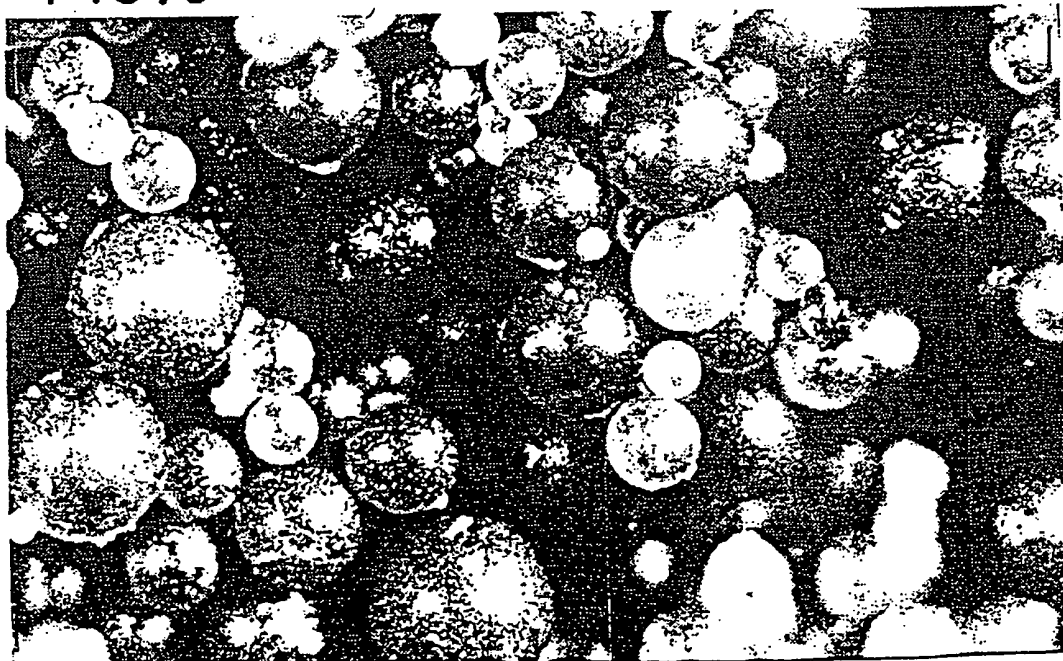


FIG13



Handwritten signature

FIG 14

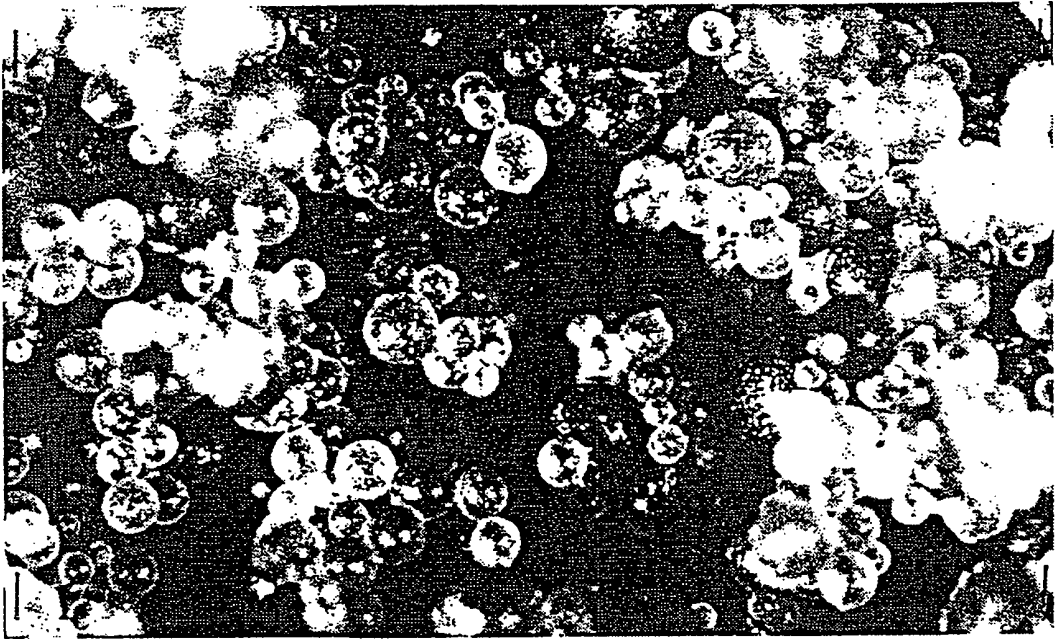
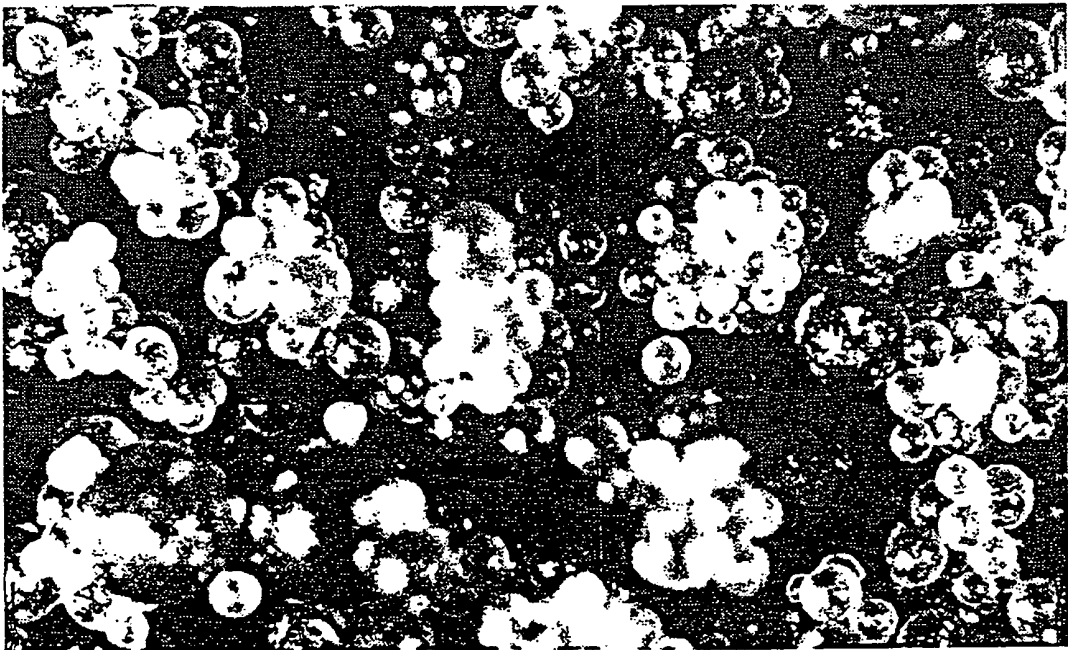


FIG 15



Handwritten signature or mark

FIG 16

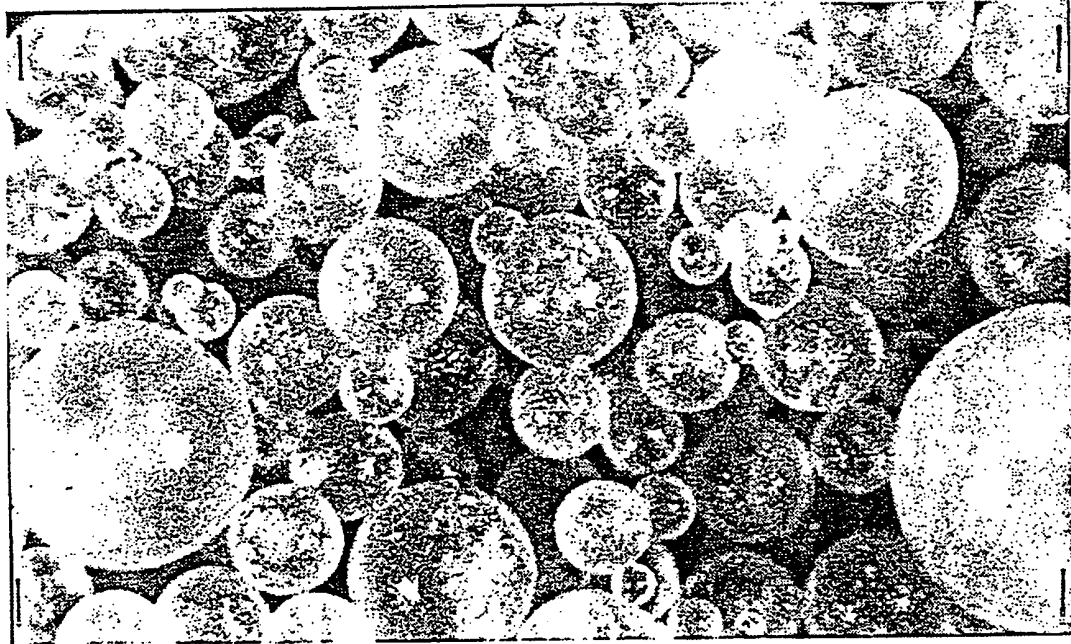
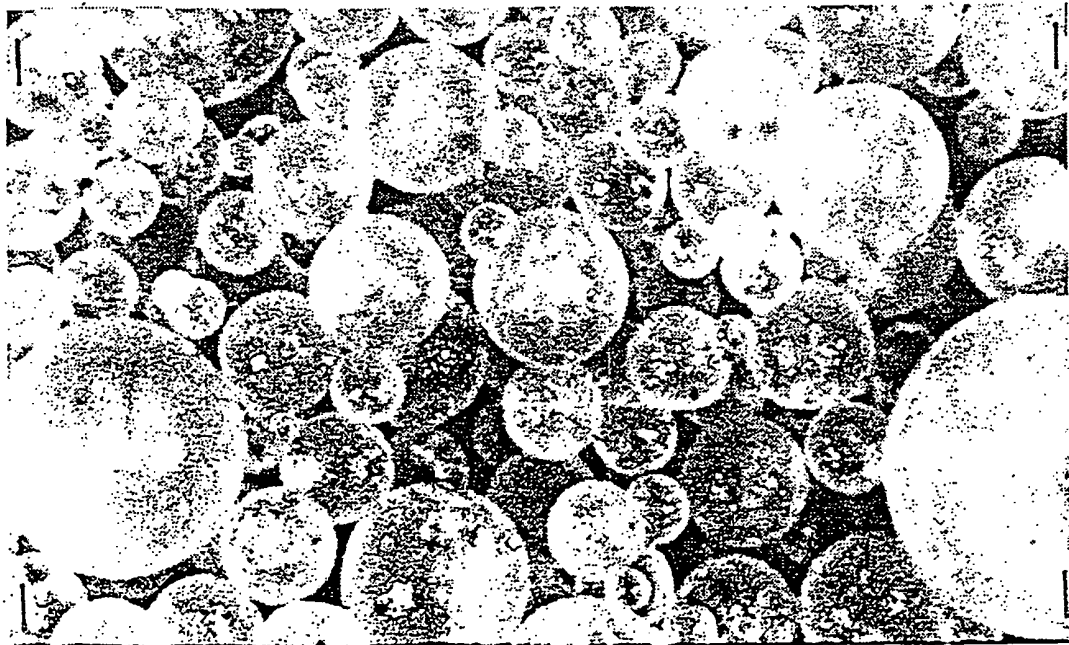


FIG 17



Handwritten signature or mark

FIG 18

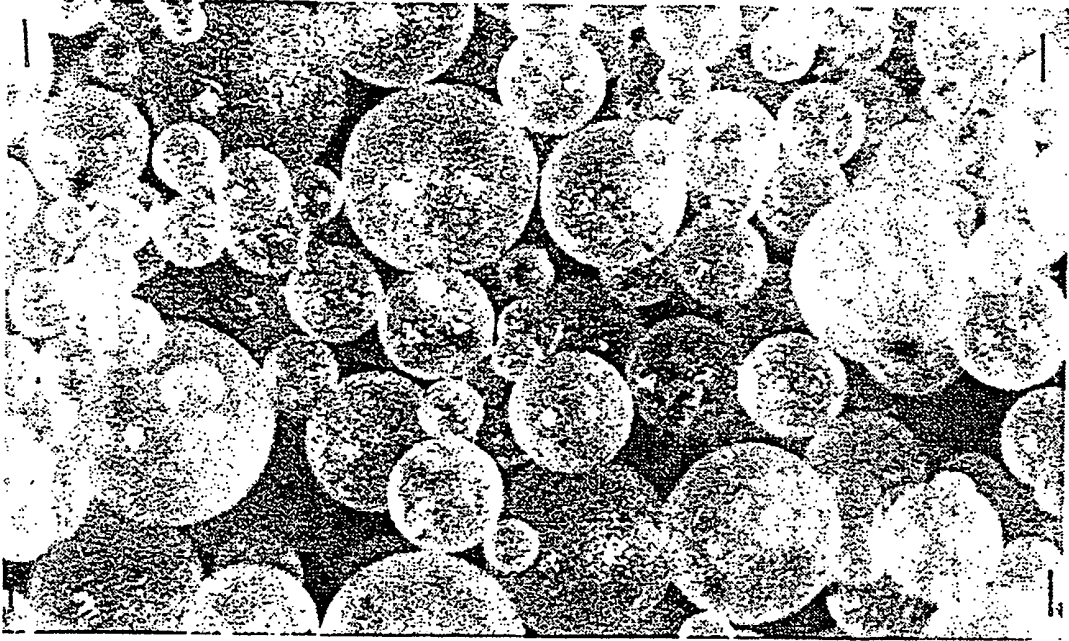
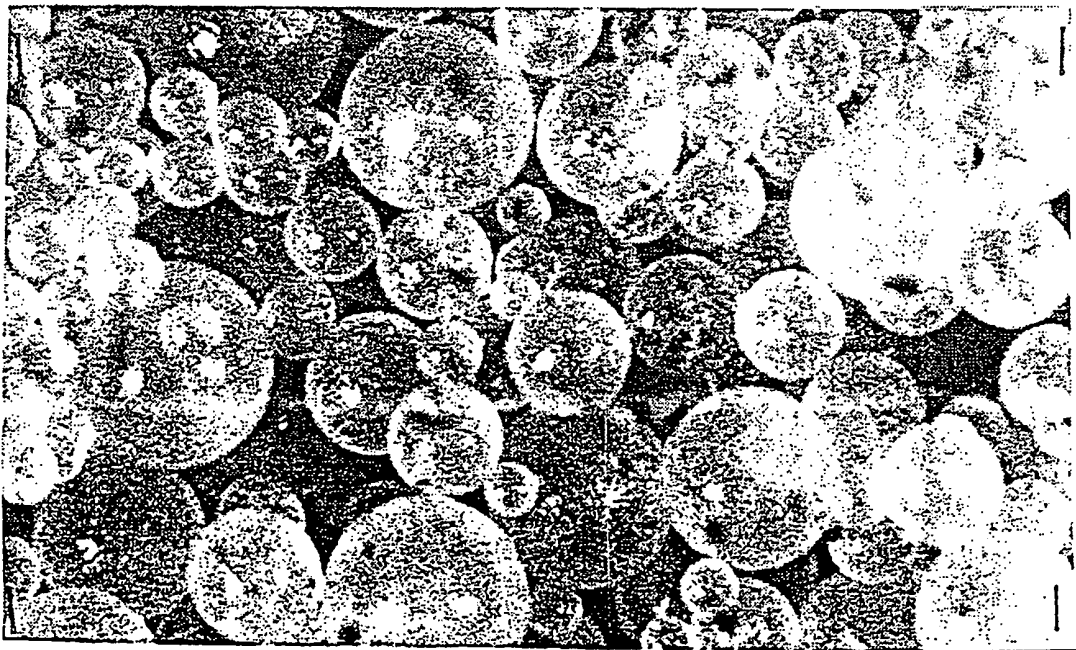


FIG 19



Handwritten signature or mark

FIG 20

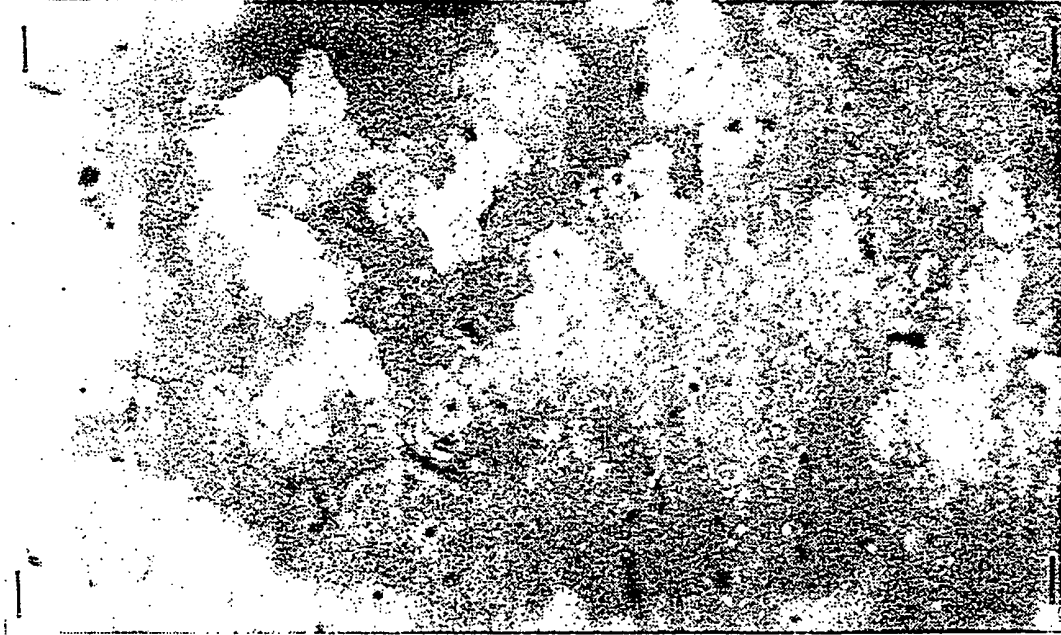
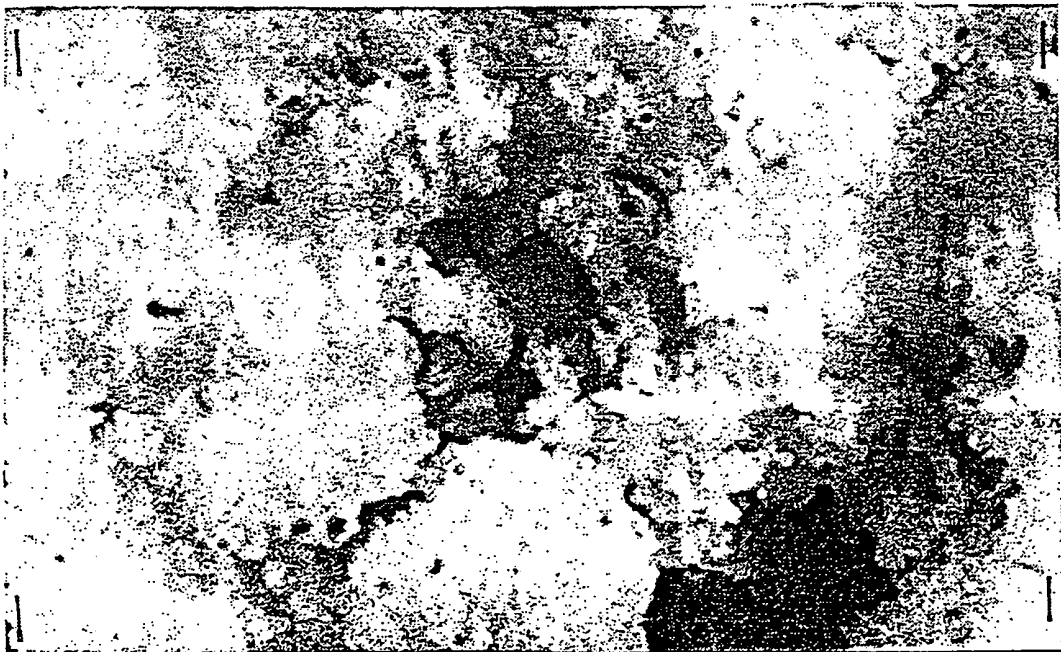


FIG 21



Handwritten signature or mark

FIG 22

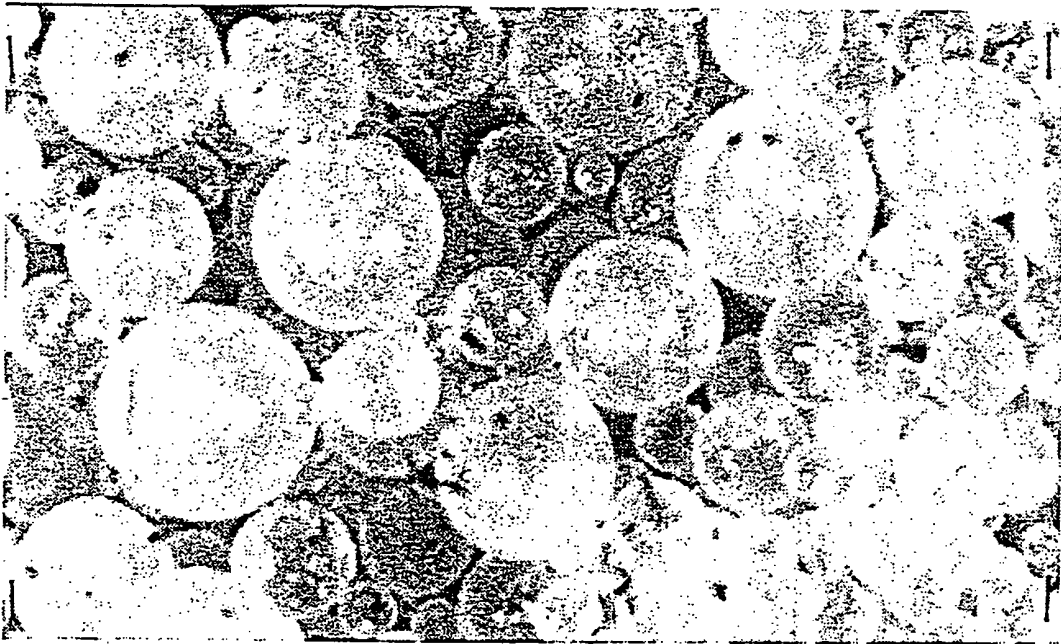


FIG 23

