



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) PI 0803631-4 B1

(22) Data do Depósito: 25/09/2008

(45) Data de Concessão: 21/01/2025

(54) Título: FORMA GALÊNICA DIVISÍVEL QUE PERMITE A LIBERAÇÃO MODIFICADA DO INGREDIENTE ATIVO GLICLAZIDA

(51) Int.Cl.: A61K 9/22; A61K 31/64; A61P 3/10.

(30) Prioridade Unionista: 21/03/2008 FR 08 01561.

(73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER.

(72) Inventor(es): GILLES FONKNECHTEN; PATRICK GENTY; JEAN-MANUEL PEAN; PATRICK WUTHRICH.

(57) Resumo: FORMA GALÊNICA DIVISÍVEL QUE PERMITE A LIBERAÇÃO MODIFICADA DO INGREDIENTE ATIVO. A presente invenção refere-se a um forma galênica divisível para a liberação modificada de ingrediente ativo, em que a forma galênica não- subdividida e uma parte da dita forma obtida pela subdivisão possuem perfis de dissolução.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMA GALÊNICA DIVISÍVEL QUE PERMITE A LIBERAÇÃO MODIFICADA DO INGREDIENTE ATIVO GLICLAZIDA"**.

[0001] A presente invenção refere-se ao desenvolvimento de novas formas galênicas de preparações farmacêuticas.

[0002] A presente invenção também se refere a uma forma galênica divisível que permite a liberação modificada do ingrediente ativo.

[0003] As composições farmacêuticas tendo liberação modificada – por exemplo, liberação prolongada, liberação retardada ou liberação sequencial – da substância ativa têm sido conhecidas por um longo tempo. Em particular elas tornam possível evitar picos de ingrediente ativo no sangue e obtêm uma concentração constante no sangue em seres humanos. Isto inclui a redução dos efeitos indesejáveis que podem ocorrer como um resultado do "efeito de pico", que pode ser acompanhado pelos problemas do tipo hidroeletrolíticos e metabólicos associados com as variações dos níveis no plasma do ingrediente ativo. Uma forma de liberação modificada é especialmente vantajosa, comparada com uma forma de liberação imediata, em que em certos pacientes se evita as concentrações no sangue de ingrediente ativo que são elevadas e de curta duração e o efeito das quais pode se revelar deletério no tratamento de certas patologias.

[0004] Uma forma galênica divisível, tal como um comprimido divisível, possui aspectos tais como linhas quebradas que permitem dita forma galênica ser dividida e que resulta em partes de massa praticamente iguais que contêm quantidades praticamente iguais da substância ativa. A subdivisão de um comprimido constitui um problema tradicional, mas, contudo, recorrente na ciência galênica. Os comprimidos transportando ranhuras quebradiças as quais permitem fácil rompimento e as quais tornam possível obter doses divididas

contendo uma quantidade exata e igual de ingrediente ativo, são de uso comum.

[0005] O problema da presente invenção é fornecer uma e a mesma forma galênica com propriedades convencionais e ainda mutuamente antagonísticas, a saber, aquela de ser divisível e aquela de liberação modificada.

[0006] A diretiva CPMP/QWP/604/96 da EMEA, a European Medicines Agency, explicitamente adverte contra a combinação das propriedades da divisibilidade e da liberação prolongada dentro de uma mesma forma galênica: "É prática ruim subdividir as formas de dosagem de liberação controlada, mas pode ser justificada em casos excepcionais".

[0007] Embora seja o caso em que os comprimidos tendo ranhuras quebradiças relativamente profundas permitam quebras mais fáceis de ditos comprimidos e uma quantidade exata de substância ativa em cada dose dividida, aqueles comprimidos divisíveis que possuem ranhuras quebradiças profundas que são usados na forma de doses divididas têm um aumento substancial em sua área superficial, correspondendo à superfície de quebra, que pode alcançar 20 % da área superficial total. Este aumento significativo na área superficial no caso de doses divididas possui um efeito altamente disruptivo sobre as características de liberação de substância ativa. Consequentemente, no caso de uma área superficial total que foi consideravelmente aumentada como um resultado da subdivisão, a liberação modificada da substância ativa das doses divididas é modificada até o ponto que ditas doses divididas não mais possuem, ou possuem apenas em parte, as propriedades desejadas, em particular liberação modificada linear. Consequentemente, o uso de comprimidos divisíveis que possuem ranhuras quebradiças relativamente profundas dá origem a uma falta de certeza quanto as propriedades e eficácia que não é aceitável para o

paciente.

[0008] De modo a remediar os problemas associados com a subdivisão das formas galênicas de liberação modificada, soluções galênicas têm sido consideradas. Em particular, uma nova forma de comprimidos divisíveis de liberação modificada foi desenvolvida de modo que o aumento na área superficial total devido às superfícies quebradiças seria tão pequeno quanto possível na subdivisão (FR 2 462 908). Estes comprimidos de forma alongada possui propriedades relativas precisas de comprimento/largura/altura de 2,5 a 5 / 0,9 a 2 / 1. Além disso, a largura constitui não mais do que $\frac{2}{3}$ do comprimento, e a profundidade total das ranhuras é ajustada entre $\frac{1}{3}$ e $\frac{1}{2}$ da altura de modo que o produto da área de uma superfície quebradiça e o número de possíveis fragmentos constitua não mais do que 15 % da área superficial externa do comprimido não-subdividido. No entanto, por causa da facilidade de aumento com que estes comprimidos divisíveis são quebrados, devido à pequena área das superfícies quebradiças, ditos comprimidos possuem uma tendência de se quebrar na barra divisória, que é um efeito vantajoso no curso do processo industrial.

[0009] O problema da presente invenção é consequentemente propor uma estratégia alternativa que torna possível evitar os problemas inerentes no desenvolvimento de comprimidos divisíveis de liberação modificada já disponíveis, com uma visão para superar, pelo menos em parte, as desvantagens associadas com a subdivisão dos comprimidos em doses divididas. Esta estratégia alternativa se baseia na originalidade da composição farmacêutica da forma galênica.

[00010] A presente invenção se refere a uma forma galênica divisível, por exemplo, um comprimido divisível, tendo liberação modificada e compreendendo um ou mais ingredientes ativos e os seguintes excipientes: um polímero derivado de celulose e um aglutinante. Esta nova forma galênica é caracterizada pelo fato de que

possui um perfil de dissolução idêntica, quer seja subdividido quer não. Por exemplo, o comprimido divisível de liberação prolongada em sua forma não-subdividida e uma parte de dita forma obtida pela subdivisão possuem perfis de dissolução idênticos.

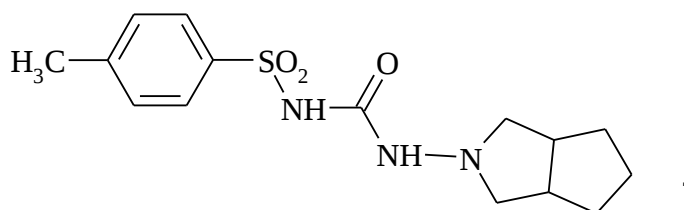
[00011] No contexto da invenção, "perfis de dissolução idênticos" são entendidos por significar cinéticos de dissolução tendo coeficientes de variação sem diferenças estatisticamente significativas. Os cinéticos de dissolução *in vitro* idênticos de acordo com a invenção resultam em cinéticos de plasma idênticos.

[00012] A expressão "ingrediente ativo" de acordo com a invenção inclui o ingrediente ativo como tal ou um de seus hidratos, formas cristalinas e sais de adição de qualquer um destes com um ácido farmaceuticamente aceitável.

[00013] De acordo com a invenção, a expressão "substância ativa" ou "ingrediente ativo" se refere, de maneira não-limitativa, às seguintes famílias terapêuticas: antibióticos, agentes cardiovasculares, analgésicos, anticoagulantes, antitrombóticos, vasoconstritores, vasodilatadores, agentes antitumor, agentes hiperglicêmicos e hipoglicêmicos, antiinflamatórios, agentes antiarritmias, agentes anticolesterolêmicos, vitaminas, minerais, sendo possível para cada um destes ingredientes ativos estarem em associação um com o outro.

[00014] Preferivelmente, o ingrediente ativo de acordo com a invenção é um agente hipoglicêmico, especialmente um agente antidiabético. Mais preferivelmente, o ingrediente ativo é um composto de sulfoniluréia.

[00015] Preferência é dada ao ingrediente ativo usado na invenção sendo gliclazida de fórmula (I):



[00016] A gliclazida é um composto de sulfoniluréia reconhecido pelas suas propriedades antidiabéticas.

[00017] A dose unitária de gliclazida pode variar de acordo com a idade e peso do paciente, e a natureza e gravidade dos diabetes. Geralmente varia de 30 a 120 mg, na forma de uma administração única, durante um tratamento diário. A percentagem de gliclazida dentro de uma forma galênica é de 12 a 40 % do peso total do comprimido.

[00018] Até agora as formulações existentes têm consistido em:

- um comprimido de liberação imediata contendo 80 mg; e
- um comprimido matriz contendo 30 mg de gliclazida. Este

comprimido torna possível aderir ao regime de dose unitária, que varia de 30 a 120 mg na forma de uma administração diária única, correspondendo tomar de 1 a 4 comprimidos de 30 mg. Este comprimido de gliclazida, administrado na forma de uma matriz hidrófila descrita no relatório descritivo de patente EP 1 148 871, torna possível a liberação prolongada e controlada do ingrediente ativo sem os cinéticos de dissolução *in vitro* de dita matriz serem influenciados pelo pH. Esta forma de liberação prolongada de gliclazida torna possível garantir níveis no plasma constantes e variações baixas de C_{max} - C_{min} .

[00019] O esquema de dosagem recomendado para a gliclazida compreende a administração de gliclazida em uma dose de 30 mg durante um primeiro período e depois, para um segundo período, gliclazida em uma dose de 60 mg, que é a dose de tratamento administrada para a maioria dos pacientes. Além disso, os pacientes mais gravemente afetados pela doença devem ser tratados em doses de 90 mg, ou ainda de 120 mg, de gliclazida.

[00020] De maneira altamente vantajosa comparada com as formulações existentes, a presente invenção consistindo em um comprimido matriz de liberação prolongada divisível contendo 60 mg de gliclazida garante melhor flexibilidade de tratamento mediante a limitação do número de comprimidos a ser tomado pelo paciente e também permite a fabricação dos medicamentos a serem otimizado em uma linha de produção única.

[00021] Na fórmula, o polímero derivado de celulose possui a função de formar a matriz, que garante, *inter alia*, a liberação modificada do ingrediente ativo. A liberação do ingrediente ativo ocorre tanto por meio de difusão quanto por meio de erosão da matriz e, em particular, permite a liberação prolongada do ingrediente ativo.

[00022] Como explícitos pela invenção, os derivados de celulose, ou polímeros de celulose, são, por exemplo, etilcelulose, metilcelulose, acetato de celulose, acetato ftalato de celulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxipropil metilcelulose.

[00023] Os derivados de celulose que são preferíveis de acordo com a invenção são: hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxipropil metilcelulose.

[00024] Preferência é dada ao comprimido de acordo com a invenção que compreende um derivado de celulose de baixa viscosidade. Ainda preferência é dada ao comprimido de acordo com a invenção que compreende hidroxipropil metilcelulose, ou HPMC.

[00025] As HPMCs são polímeros comercialmente disponíveis conhecidos da pessoa versada na técnica e habitualmente usados no campo de formulação de medicamento. Deve ser observado que estes polímeros são fabricados especialmente sob as marcas comerciais Methocel® e Metolose®.

[00026] Uma HPMC de viscosidade elevada pode ser selecionada de Methocel K15M® e Methocel K100M®, 2 % em peso de soluções

aquosas das quais possuem viscosidades de 15000 e 100000 cP, respectivamente.

[00027] Uma HPMC de viscosidade média pode ser selecionada de Methocel E4M[®], Methocel K4M[®] e Methocel K4MCR[®], 2 % em peso de soluções aquosas das quais possuem uma viscosidade de 4000 cP.

[00028] Uma HPMC de viscosidade baixa pode ser selecionada de Methocel E5[®], Methocel E5 LV[®], Methocel E15 LV[®], Methocel E50 LV[®], Methocel K100 LV[®] e Metolose 90SH100[®], 2 % em peso de soluções aquosas das quais possuem viscosidades de 5, 5, 15, 50, 100 e 100cP, respectivamente.

[00029] Na composição farmacêutica de acordo com a invenção, o aglutinante serve para ligar entre si as partículas que não podem ser ligadas em conjunto sozinhas pela ação de pressão.

[00030] A invenção se refere preferivelmente aos aglutinantes incluídos na seguinte lista: solução de sacarose, solução de glicose, solução de sorbitol, xarope de glicose, preferivelmente maltodextrina, goma arábica, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose, gelatina, amidos, PEG 4000 e 6000, polividona (PVP) e HPMC de viscosidade muito baixa.

[00031] O comprimido de acordo com a invenção preferivelmente compreende maltodextrina, polividona ou um HPMC de peso molecular muito baixo como aglutinante para a presente forma galênica.

[00032] A presente invenção consequentemente se refere preferivelmente a um comprimido de liberação prolongada divisível compreendendo: a) gliclazida, um derivado de celulose e maltodextrina ou b) gliclazida, um derivado de celulose e polividona ou c) gliclazida, um derivado de celulose e uma HPMC de peso molecular baixo a muito baixo.

[00033] Em uma forma de realização preferida, o comprimido de acordo com a invenção também compreende um agente hidrofílico.

De acordo com o uso comercial, um agente hidrofílizante é entendido de ser qualquer substância capaz de facilitar a penetração da matriz por água a fim de rapidamente formar um gel. No contexto da invenção, os agentes hidrofílizantes são aqueles incluídos na seguinte lista: sílica coloidal, polissorbato, éster de sorbitol. Vantajosamente, o comprimido de acordo com a invenção compreende sílica coloidal com agente hidrofílizante da presente forma galênica. O teor percentual de sílica coloidal com agente hidrofílizante no comprimido de acordo com a invenção é de 0,1 % a 5 % do peso total do comprimido.

[00034] A presente invenção refere-se especialmente a um comprimido de liberação prolongada divisível que compreende gliclazida, um derivado de celulose, maltodextrina e sílica coloidal.

[00035] A presente invenção também se refere a um comprimido compreendendo, além dos ingredientes ativos e excipiente já descrito,

- pelo menos um diluente ou carga tal como monidrato de lactose, manitol, um poliol, celulose não-substituída ou alternativamente um amido e um sal mineral, fosfato de dicálcio; e/ou

- pelo menos um lubrificante, especialmente um lubrificante de compressão, tal como estearato de magnésio ou alternativamente estearato de cálcio, estearato de zinco, estearato de alumínio, estearil fumarato de sódio; e/ou

- pelo menos um agente de fluxo tal como sílica coloidal anídrica.

[00036] Preferivelmente, a invenção se refere a um comprimido de liberação modificada divisível que compreende de 12 % a 40 % de ingrediente ativo em relação ao peso total do comprimido. Preferivelmente, o comprimido divisível de acordo com a invenção também compreende de 10 % a 60 % de derivados de celulose em relação ao peso total do comprimido. Muito especialmente, o comprimido divisível de acordo com a invenção compreende de 2 % a

15 % de aglutinante em relação ao peso total do comprimido.

[00037] Além disso, o comprimido divisível de acordo com a invenção transporta uma ou mais ranhuras quebradiças dispostas em uma face ou em ambas as faces perpendiculares às direções de altura e comprimento do comprimido. As ranhuras quebradiças fornecidas em ambas as faces são preferivelmente opostas uma a outra ou então alternadas, e, além disso, da mesma profundidade ou profundidades diferentes. O comprimido divisível pode consequentemente ser dividido em dois ou várias partes predeterminadas. Isto dá origem de ser possível para a dose do medicamento a ser combinada com o regime de dosagem específica associado com a patologia ou o paciente.

[00038] A invenção se refere preferivelmente a um comprimido divisível em que de 13 a 27 % da quantidade total de substância ativa são liberados dentro de 2 horas, de 32 a 52 % da quantidade total de substância ativa são liberados dentro de 4 horas e mais do que 85 % da quantidade total de substância ativa são liberados dentro de 12 horas.

[00039] Preferivelmente, o comprimido de acordo com a invenção possui a seguinte fórmula unitária (em mg/comprimido) e a seguinte fórmula percentual:

L0014022:

- gliclazida 60,00 18,7 %
- monoidrato de lactose 71,36 22,3 %
- HPMC 100 cP 160,00 50 %
- maltodextrina 22,00 6,9 %
- sílica coloidal anídrica 5,04 1,6 %
- estearato de magnésio 1,60 0,5 %

Peso total: 320,00

[00040] A seguinte formulação do comprimido de acordo com a invenção é dada como uma função de, por um lado, a quantidade em termos de mg/peso total de cada composto e, por outro lado, a

localização de dito composto na fase interna ou fase externa:

L0014022:

Fase interna:

Gliclazida 60,00

Lactose 71,36

HPMC 100 cP 64

Maltodextrina 22

Sílica coloidal anídrica 4,4

Fase externa:

HPMC 100 cP 96

Estearato de magnésio 1,6

Sílica coloidal anídrica 0,64

Peso total: 320

[00041] A invenção refere-se a um processo para a preparação, por meio da granulação úmida, de um comprimido divisível como descrito mais acima, compreendendo pelo menos as seguintes etapas:

a) a mistura de gliclazida, maltodextrina, monoidrato de lactose, uma parte do derivado de celulose e uma parte da sílica coloidal;

b) após a mistura, o umedecimento é realizado; a massa úmida desse modo obtida é depois granulada, secada e classificada;

c) o granulado obtido na etapa b) constitui uma fase interna e é misturado com a parte remanescente do derivado de celulose de baixa viscosidade;

d) lubrificação do granulado obtido na etapa c), por meio de sílica coloidal e estearato de magnésio;

e) compressão da mistura lubrificada usando punções que permitem as ranhuras quebradiças serem produzidas no comprimido.

[00042] A invenção se refere a um processo para a preparação, por meio de compressão direta, de um comprimido divisível como descrito

mais acima, compreendendo pelo menos as seguintes etapas:

a) a mistura de gliclazida, maltodextrina, monoidrato de lactose, derivados de lactose e uma parte da sílica coloidal;

b) lubrificação da mistura obtida na etapa a), por meio de sílica coloidal e estearato de magnésio;

c) compressão da mistura lubrificada usando punções que permitem as ranhuras quebradiças serem produzidas no comprimido.

[00043] Finalmente, a invenção se refere a um processo para a preparação, por meio da granulação de compactação ou pela granulação seca, de um comprimido divisível como descrito mais acima, compreendendo pelo menos as seguintes etapas

a) a mistura de gliclazida, maltodextrina, monoidrato de lactose, uma parte do derivado de celulose e uma parte da sílica coloidal;

b) após a mistura, a compactação é realizada e depois a classificação;

c) o granulado obtido na etapa b) constitui uma fase interna e é misturado com a parte remanescente do derivado de celulose de baixa viscosidade;

d) lubrificação do granulado obtido na etapa c), por meio de sílica coloidal e estearato de magnésio;

e) compressão da mistura lubrificada usando punções que permitem as ranhuras quebradiças serem produzidas no comprimido.

[00044] Preferivelmente, no final do processo são obtidos comprimidos cuja resistência, medida pelo esmagamento sobre o diâmetro, a cerca de 60 a 120 N e a divisão dos quais por meio das ranhuras quebradiças facilita a flexibilidade do tratamento.

[00045] Preferivelmente, as formas galênicas divisíveis para a liberação modificada de gliclazida de acordo com a invenção são usadas na produção de medicamentos para o tratamento de diabetes.

[00046] A presente invenção é ilustrada pelas seguintes Figuras e Exemplos, sem ser limitada desse modo:

Figura 1: cinéticos de dissolução comparativos para um comprimido completo e uma metade de comprimido da composição L0014022;

Figura 2: cinéticos de dissolução comparativos para um comprimido completo e uma metade de comprimido da composição L0023844;

Figura 3: cinéticos de dissolução comparativos para um comprimido completo e uma metade de comprimido da composição L0023845;

Figura 4: cinéticos de dissolução comparativos para um comprimido completo e uma metade de comprimido da composição L0023849.

Exemplos de 1 a 4: comparação dos cinéticos de dissolução

[00047] Os Exemplos de 1 a 4 comparam os cinéticos de liberação *in vitro* de comprimidos não-subdivididos com os cinéticos de liberação *in vitro* das doses divididas. Os perfis de dissolução são comparados usando o fator de similaridade (f_2). Dois perfis de dissolução são considerados serem similares quando o valor de (f_2) for maior do que ou igual a 50. As diretivas do EMEA e do FDA aconselham o cálculo do fator de similaridade (f_2) de modo a comparar os dois perfis de dissolução e de modo a decidir se ditos perfis de dissolução são idênticos.

[00048] O fator de similaridade (f_2) possui a fórmula:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

em que f_2 é o fator de similaridade, n é o número de pontos padronizados, $R(t)$ é a porcentagem média de ingrediente ativo

dissolvido a partir do comprimido não-subdividido e $T(t)$ é a porcentagem média de ingrediente ativo dissolvido de uma dose dividida de dito comprimido. Nos Exemplos de 1 a 4, os pontos padronizados estão em $t = 2$ horas, $t = 4$ horas e $t = 12$ horas.

[00049] Os comprimidos avaliados possuem formulações diferentes: estas formulações variam especialmente na natureza dos derivados de celulose e na natureza dos aglutinantes usados. Os comprimidos são produzidos de acordo com o processo da invenção mais acima descrito.

Exemplo 1:

L0014022	Quantidade Mg
Gliclazida	60
HPMC 100 cP	64
HPMC 100 cP (fase externa)	96
Povidona	22
Monoidrato de lactose	71,36
Sílica Coloidal Anídrica	0,64
Sílica Coloidal Anídrica (fase externa)	4,4
Estearato de Magnésio (fase externa)	1,6

Tempo (horas)	L0014022	L0014022	L0014022	L0014022	L0014022
	$\frac{1}{2}$ comprimido	$\frac{1}{2}$ comprimido	Comprimido completo	Comprimido completo	Comprimido completo / $\frac{1}{2}$ comprimido
	% de A.I. liberado	Desvio Padrão	% de A.I. liberado	Desvio padrão	f_2
0	0	0	0	0	75 %
0,5	4,34	0,33	3,61	0,95	
1	9,93	0,57	8,68	1,05	
2	22,38	1,07	20,25	2,09	
4	47,8	1,78	43,77	3,54	
8	90,17	2,87	84,64	3,26	
12	98,58	2,93	99,1	0,8	

Exemplo 2:

L0023844	Mg
Gliclazida	60
HPMC 100 cP	64
HPMC 100 cP (fase externa)	96
Povidona	22
Monoidrato de lactose	71,36
Sílica Coloidal Anídrica	0,64
Sílica Coloidal Anídrica (fase externa)	4,4
Estearato de Magnésio (fase externa)	1,6

Tempo (horas)	L0023844	L0023844	L0023844	L0023844	L0023844
	½ comprimido	½ comprimido	Comprimido completo	Comprimido completo	Comprimido completo / ½ comprimido
	% de A.I. liberado	Desvio Padrão	% de A.I. liberado	Desvio padrão	f ₂
0	0,00	0,00	0,00	0,00	52,8 %
0,5	3,17	0,24	2,79	0,48	
1	8,94	0,44	7,04	0,59	
2	22,11	1,04	17,65	1,19	
4	51,10	1,36	41,04	1,63	
8	102,52	2,42	84,31	1,52	
12	107,17	2,32	106,48	1,91	

Exemplo 3:

L0023845	Mg
Gliclazida	60
HPMC 100 cP	64
HPMC 100 cP (fase externa)	96
Monoidrato de lactose	71,36
Sílica Coloidal Anídrica	0,64

Sílica Coloidal Anídrica (fase externa)	4,4
Estearato de Magnésio (fase externa)	1,6
HPMC de peso molecular baixo	22

Tempo (horas)	L0023845	L0023845	L0023845	L0023845	L0023845
	½ comprimido	½ comprimido	Comprimido completo	Comprimido completo	Comprimido completo / ½ comprimido
	% de A.I. liberado	Desvio Padrão	% de A.I. liberado	Desvio padrão	f ₂
0	0,00	0,00	0,00	0,00	62,2 %
0,5	3,53	0,68	2,97	0,05	
1	8,06	0,71	6,86	0,12	
2	19,15	0,88	15,87	0,61	
4	43,17	0,94	35,74	1,14	
8	84,60	1,58	73,65	1,49	
12	98,11	2,75	97,37	2,03	

Exemplo 4:

L0023849	Mg
Maltodextrina	22
Hidroxietilcelulose	64
Hidroxietilcelulose (fase externa)	96
Gliclazida	60
Monoidrato de lactose	71,36
Sílica Coloidal Anídrica	0,64
Sílica Coloidal Anídrica (fase externa)	4,4
Estearato de Magnésio (fase externa)	1,6

Tempo (horas)	L0023849	L0023849	L0023849	L0023849	L0023849
	½ comprimido	½ comprimido	Comprimido completo	Comprimido completo	Comprimido completo / ½ comprimido
	% de A.I. liberado	Desvio Padrão	% de A.I. liberado	Desvio padrão	f ₂
0	0,00	0,00	0,00	0,00	53,4 %
0,5	4,63	0,29	3,80	0,10	
1	8,91	0,31	7,27	0,25	
2	19,32	0,62	15,78	0,58	
4	41,34	1,04	37,47	2,02	
8	86,61	2,62	67,37	3,10	
12	95,71	2,76	95,00	1,92	

[00050] As composições farmacêuticas avaliadas nos Exemplos de 1 a 5 possuem perfis de dissolução similares para a forma não-subdividida e para a parte da forma obtida pela subdivisão.

REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido de liberação prolongada divisível, caracterizado pelo fato de que compreende (i) gliclazida, (ii) hidroxopropil metilcelulose (HPMC) com uma viscosidade de 100cP em uma quantidade de 50% a 60% do peso total do comprimido; (iii) e um aglutinante, em que o comprimido não-subdividido e uma parte do dito comprimido obtido por subdivisão apresentam perfis de dissolução similares.

2. Comprimido de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o aglutinante é maltodextrina, polividona ou uma hidroxipropil metilcelulose.

3. Comprimido de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que compreende um agente hidrofílico, em que tal agente hidrofílico é preferivelmente sílica coloidal.

4. Comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que ainda compreende maltodextrina e sílica coloidal anódrica.

5. Comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a porcentagem de substância ativa é de 12% a 40% do peso total do comprimido.

6. Comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a porcentagem de aglutinante é de 2% a 15% do peso total do comprimido.

7. Comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que compreende uma quantidade total de gliclazida de 60 mg.

8. Comprimido de liberação modificada divisível, caracterizado pelo fato de que compreende 18,7% de gliclazida, 22,3% de monidrato de lactose, 6,9% de maltodextrina, 50% de hidroxipropil metilcelulose substituída inferior com uma viscosidade de 100cP, 0,5%

de estearato de magnésio e 1,6% de sílica coloidal anídrica.

9. Comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que transporta uma ou mais ranhuras quebradiças perpendiculares à altura e ao comprimento do comprimido.

10. Comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que de 13 a 27% da quantidade total de substância ativa são liberados dentro de 2 horas, de 32 a 52% da quantidade total de substância ativa são liberados dentro de 4 horas e mais do que 85% da quantidade total de substância ativa são liberados dentro de 12 horas.

11. Comprimido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para uso na produção de um medicamento para o tratamento de diabetes.

12. Processo para a preparação de um comprimido como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser por meio de granulação úmida, granulação de compactação ou compressão direta.

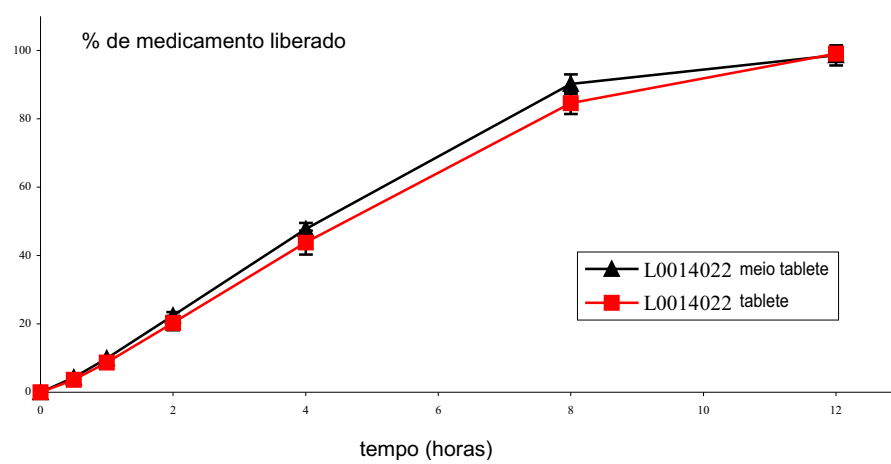


FIG. 1

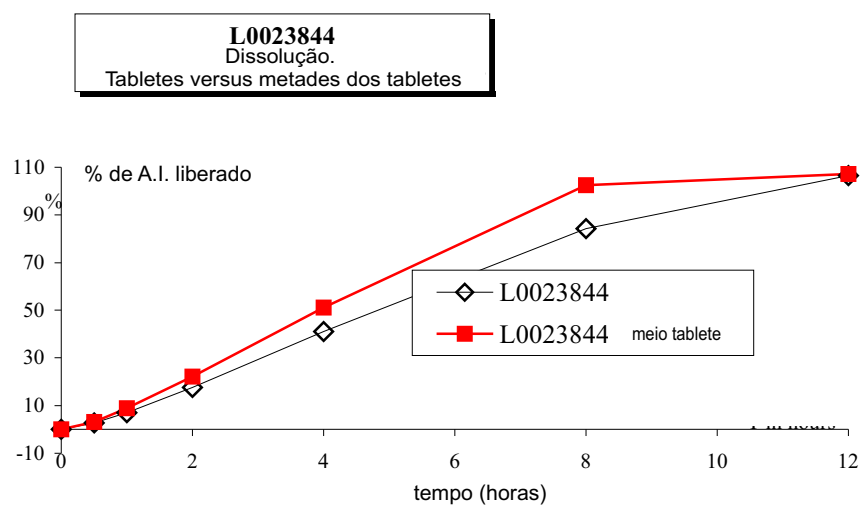


FIG. 2

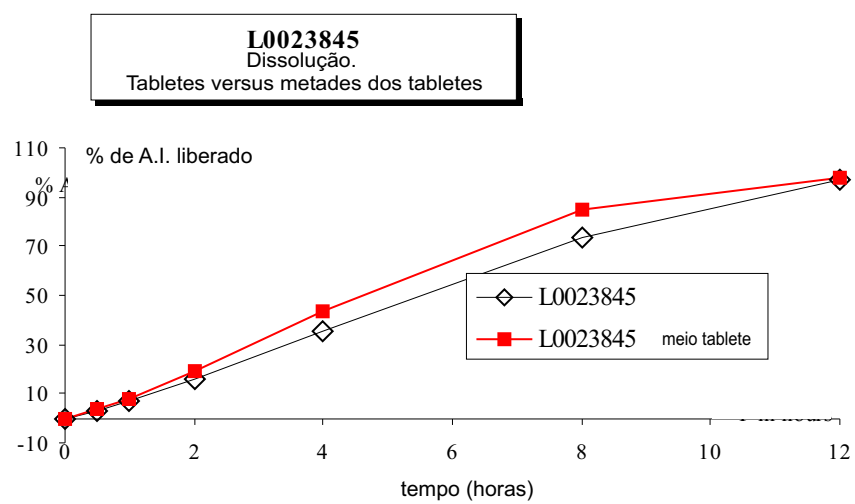


FIG. 3

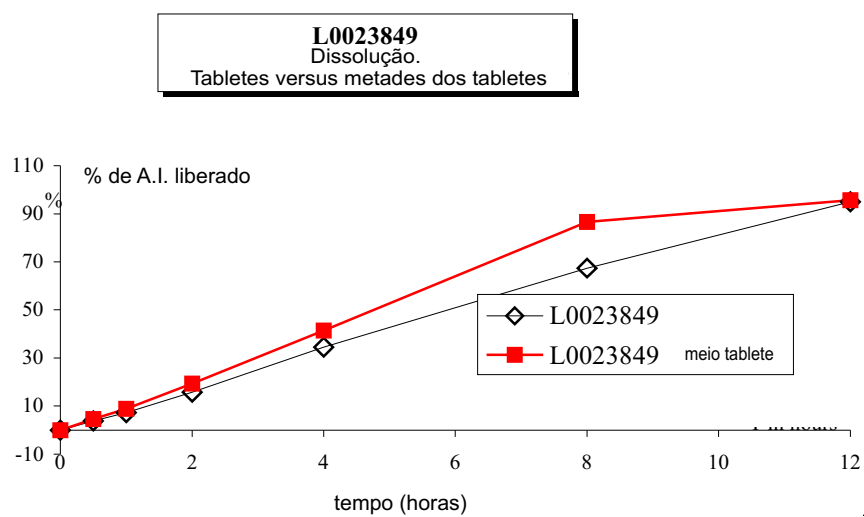


FIG. 4