



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 548448 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
A61K009/50 A A61K009/54 B

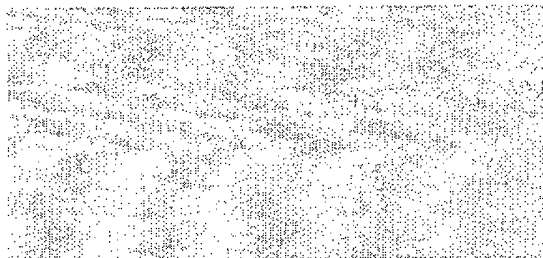
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1992.04.15	(73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A. 122 BOULEVARD DE LA PETRUSSE LUXEMBURG LU
(30) Prioridade: 1991.12.24 US 814111	
(43) Data de publicação do pedido: 1993.06.30	(72) Inventor(es): BENJAMIN OSHLACK US MARK CHASIN US FRANK PEDI US
(45) Data e BPI da concessão: 2000.09.06	(74) Mandatário(s): JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) Epígrafe: SUBSTRATO ESTABILIZADO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA POSSUINDO UM REVESTIMENTO DERIVADO DE UMA DISPERSÃO AQUOSA DE POLÍMERO HIDROFÓBICO

(57) Resumo:

SUBSTRATO ESTABILIZADO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA POSSUINDO
UM REVESTIMENTO DERIVADO DE UMA DISPERSÃO AQUOSA DE POLÍMERO
HIDROFÓBICO



DESCRIÇÃO

"SUBSTRATO ESTABILIZADO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA POSSUINDO UM REVESTIMENTO DERIVADO DE UMA DISPERSÃO AQUOSA DE POLÍMERO HIDROFÓBICO"

É objectivo de todas as preparações de libertação controlada proporcionar uma duração mais longa da resposta farmacológica após a administração da forma de dosagem que é normalmente observada após a administração de uma forma de dosagem de libertação imediata. Tais períodos de resposta mais extensos proporcionam muitos benefícios terapêuticos inerentes que não são obtidos com produtos de libertação imediata de actuação rápida.

Formulações de libertação controlada conhecidas na arte incluem especialmente drageias ou pastilhas revestidas, comprimidos revestidos e resinas de troca iónica, em que a libertação lenta do fármaco activo é conseguida através da decomposição selectiva de, ou permeabilidade através do revestimento da preparação ou através da formulação com uma matriz especial para afectar a libertação do fármaco.

Um aspecto importante de todas as formas de libertação controlada está relacionado com a estabilidade da mesma. A estabilidade de uma forma de dosagem farmacêutica está relacionada com a manutenção das suas propriedades físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas, farmacêuticas e toxicológicas quando armazenada, isto é, num recipiente e ambiente particulares. Os requisitos para os estudos de estabilidade estão cobertos, por exemplo, nas Good Manufacturing Practices (GMP's), nas U.S.P., assim como nas New Drugs Applications (NDAs) e Investigational New Drug Applications (INDs).

f L A

Os ingredientes utilizados em formulações de dosagem de libertação sustentada apresentam frequentemente problemas especiais relacionados com a sua estabilidade física durante o armazenamento. Por exemplo, ceras que foram utilizadas em tais formulações são conhecidas por sofrer alterações físicas em armazenamentos prolongados, assim são tomadas precauções para os estabilizar na altura do fabrico ou para impedir que ocorram alterações. Materiais gordos e cerosos quando utilizados em estados purificados são conhecidos por cristalizarem em formas instáveis, causando variações imprevisíveis nas taxas de disponibilidade durante os testes de estabilidade na altura do fabrico e durante armazenamento posterior.

É conhecido que certas estratégias podem ser efectuadas para obter formulações estabilizadas de libertação controlada em muitos casos, tais como assegurar que os ingredientes individuais estão numa forma estável antes de serem incorporadas no produto, e que o processamento não altera esta condição, retardar a instabilidade incluindo aditivos adicionais e induzir os ingredientes individuais da forma de dosagem para alcançar um estado estável antes do produto ser finalmente acabado.

É também reconhecido que o conteúdo em humidade do produto pode também influenciar a estabilidade do produto. Alterações na porosidade e/ou nível de hidratação de um filme polimérico, tal como as etilceluloses, podem alterar a taxa de permeabilidade da água e disponibilidade do fármaco. Também ligantes tais como acácia são conhecidos por se tornarem menos solúveis quando expostos à humidade e calor. Tais problemas foram tratados através de controlos no método de processamento e embalagem apropriada do produto.

f l A

Polímeros hidrofóbicos tais como certos derivados de celulose, zeína, resinas acrílicas, ceras, álcoois alifáticos superiores, e ácidos polilácticos e poliglicólicos têm sido utilizados até agora para desenvolver formas de dosagem de libertação controlada. Métodos de utilização destes polímeros para desenvolver formas de dosagem de libertação controlada tais como comprimidos, cápsulas, supositórios, esferoides, drageias ou microsferas revestem as unidades individuais de dosagem com estes polímeros hidrofóbicos. É conhecido das técnicas anteriores que os revestimentos hidrofóbicos podem ser aplicados tanto a partir de uma solução, como de uma suspensão ou secos. Uma vez que a maior parte destes polímeros possui uma baixa solubilidade em água, são geralmente aplicados por dissolução do polímero num solvente orgânico e aspergindo a solução sobre as formas individuais do fármaco (tais como drageias ou comprimidos) e evaporando o solvente.

Têm sido utilizadas dispersões aquosas de polímeros hidrofóbicos em técnicas anteriores para revestir formas de dosagem farmacêutica por razões estéticas tais como filmes de revestimento de comprimidos ou drageias, ou para disfarçar paladares. No entanto, estas formas de dosagem são utilizadas para administração de libertação imediata do fármaco activo contido na forma de dosagem.

A utilização de solventes orgânicos na preparação de revestimentos de polímero é considerada problemática uma vez que as formulações possuem problemas inerentes relacionados com inflamabilidade, carcinogenicidade e segurança em geral. Adicionalmente, a utilização de solventes orgânicos é desfavorecida devido a preocupações ambientais.

Deste modo, é desejável preparar uma formulação de libertação controlada preparada a partir de uma dispersão aquosa de um

f L A

polímero hidrofóbico. No entanto, até à data, não tiveram sucesso as tentativas de preparar formulações farmacêuticas de libertação controlada estáveis devido a problemas de estabilidade. Em particular, quando se revestem estas formas farmacêuticas utilizando dispersões aquosas poliméricas para obter um perfil de libertação desejado do(s) fármaco(s) activo(s) durante algumas horas ou mais, é conhecido na arte que o perfil de dissolução da libertação se altera com o envelhecimento. É também conhecido que este problema de instabilidade não existe quando os polímeros são aplicados a partir de solução de solvente orgânico.

Por exemplo, Dressman et al. *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 18 (1991), p. 654-655, Controlled Release Society, Inc. relataram testes realizados que mostraram que pastilhas de fenilpropanolamina HCl revestidas com um filme à base de etilcelulose só são estáveis à temperatura ambiente sob condições de humidade ambiente. Nestas experiências, fenilpropanolamina HCl foi polvilhada com açúcar com uma carga de 76%, e revestida com etilcelulose a 10% aplicados a partir de uma dispersão aquosa. Uma segunda amostra consistiu de fenilpropanolamina esferonizada com celulose microcristalina numa razão 70:30, depois revestida com etilcelulose a 15% aplicada a partir de uma dispersão aquosa. Amostras de cada conjunto foram armazenadas até quatro semanas sob condições de temperatura ambiente/humidade ambiente; temperatura ambiente/humidade alta (75% RH); 37°C/humidade ambiente; e 37°C/humidade alta. Os resultados para os perfis de dissolução indicaram que o tempo de retardamento e a percentagem de fármaco libertada em 8 horas eram instáveis em todas as condições à excepção das condições temperatura ambiente/humidade ambiente.

Embora os autores considerassem que as pastilhas não eram afectadas pelas condições de armazenamento, concluíram que o

f L A

mecanismo de libertação das pastilhas fenilpropanolamina HCl revestidas com filmes baseados em etilcelulose parecem depender da composição da pastilha, e que sob armazenamento em humidade relativa elevada, a taxa de libertação pode ser afectada, especialmente se as amostras foram armazenadas a elevada temperatura.

Munday *et al.* *Drug Devel. and Indus. Phar.*, 17 (15) 2135-2143 (1991) relataram que mini-comprimidos de teofilina revestidos com filme de etilcelulose revestidos com filme de PEG (2:1), e etilcelulose com Eudragit L (2:1) provaram impedir a dissolução após armazenamento sob condições de stress, sendo o grau de abrandamento da libertação directamente proporcional à temperatura, enquanto o efeito da humidade relativa (RH) pareceu ser insignificante.

Os autores concluíram aí que o decréscimo da taxa de libertação foi devido ao abrandamento na taxa de difusão molecular do fármaco através do material polimérico de revestimento, e sugeriram que a alteração era devida a alterações significativas na permeabilidade do polímero que ocorreram durante o armazenamento experimental.

As dispersões poliméricas aquosas foram utilizadas para produzir formas de dosagem de libertação controlada estáveis, mas isto só foi possível por outros métodos tais como a incorporação do mesmo na matriz da forma de dosagem, em vez da utilização de um revestimento da dispersão aquosa polimérica para obter propriedades retardantes.

OBJECTIVOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É deste modo objectivo da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem de libertação controlada para administração oral que compreende um revestimento de uma dispersão aquosa de um polímero hidrofóbico que é substancialmente estável apesar da exposição a elevadas temperaturas e/ou níveis de humidade elevada durante o armazenamento.

É ainda objecto da presente invenção proporcionar uma forma de dosagem de libertação controlada preparada com um revestimento à superfície de uma dispersão aquosa de um polímero hidrofóbico que é substancialmente estável sob condições de stress, incluindo mesmo períodos extensos de alta temperatura e humidade alta.

Estes objectivos e outros foram conseguidos pela presente invenção, que se refere a uma forma de dosagem sólida que possui um revestimento de superfície de libertação controlada derivada de uma dispersão aquosa de um polímero hidrofóbico que proporciona um padrão de libertação substancialmente estável de um agente(s) terapêuticamente activo(s) nela contido(s).

A presente invenção refere-se ainda à surpreendente descoberta de que quando a formulação revestida é exposta a certas condições elevadas ou de "stress" de temperatura e humidade durante um certo tempo, pode ser conseguido um ponto final desejado em que a taxa de libertação do agente terapêuticamente activo não se altera substancialmente após envelhecimento sob uma vasta gama de condições de temperatura e/ou humidade. Esta surpreendente descoberta torna possível utilizar dispersões aquosas de polímeros hidrofóbicos para revestir formas de dosagem farmacêuticas para produzir produtos farmacêuticos de libertação controlada estáveis.

A presente invenção refere-se também a uma forma de dosagem sólida obtida de acordo com o método aqui descrito, compreendendo um núcleo compreendendo um agente terapeuticamente activo e um revestimento derivado de uma dispersão aquosa de etilcelulose numa quantidade suficiente para obter uma libertação controlada do agente terapeuticamente activo quando a forma de dosagem é exposta a soluções aquosas, por exemplo, fluido gástrico. A forma de dosagem sólida é tratada após ser aplicado o revestimento de modo que a libertação do agente terapeuticamente activo não é substancialmente afectado por exposição a temperatura e/ou humidade elevados.

A presente invenção refere-se também a uma forma de dosagem sólida de libertação controlada estabilizada, obtida de acordo com o método aqui descrito, para administração oral, compreendendo uma pluralidade de drageias inertes farmacêuticamente aceitáveis revestidas com um agente terapeuticamente activo, e um revestimento de etilcelulose de espessura adequada para obter uma libertação controlada do referido agente terapeuticamente activo quando a forma de dosagem sólida é exposta a soluções aquosas, sendo o revestimento de etilcelulose derivado de uma dispersão aquosa de etilcelulose com uma quantidade eficaz de um agente plastificante adequado. As drageias revestidas com etilcelulose são tratadas sob condições de stress, isto é, a uma temperatura maior do que a temperatura de transição vítrea da dispersão aquosa de etilcelulose e humidade relativa elevada a um nível adequado acima das condições ambiente para conseguir um produto acabado que tem um perfil de dissolução alterado que não é substancialmente afectado por exposição a condições de armazenamento de elevada temperatura e/ou humidade.

A presente invenção refere-se ainda a uma forma de dosagem controlada sólida estabilizada, obtida de acordo com o método aqui descrito, compreendendo um agente terapeuticamente activo revestido com uma dispersão aquosa de etilcelulose.

A presente invenção refere-se também a um método para obter uma formulação de libertação controlada estabilizada compreendendo um substrato revestido com uma dispersão aquosa de um polímero hidrofóbico, compreendendo a preparação de uma dispersão aquosa de etilcelulose, preparar um substrato compreendendo um agente terapeuticamente activo, revestir o substrato com uma quantidade suficiente de dispersão aquosa de etilcelulose para obter uma libertação controlada pré-determinada do agente terapeuticamente activo quando as partículas revestidas são expostas a soluções aquosas, e tratar o substrato revestido sob condições de stress sujeitando as referidas partículas revestidas a uma temperatura maior do que a temperatura de transição vítrea da dispersão aquosa de etilcelulose e a uma humidade relativa maior do que a ambiente e continuar o tratamento até que seja atingido um ponto final no qual o substrato revestido possui um perfil de dissolução alterado que não é substancialmente afectado por exposição a condições de armazenamento de elevada temperatura e/ou humidade.

Numa outra realização, o método inclui ainda o passo de determinação do ponto final para uma formulação particular por exposição da formulação a vários estágios do tratamento acima mencionado e obtendo perfis de dissolução para a formulação até que os perfis de dissolução da formulação estejam substancialmente estabilizados. A formulação é então modificada, se necessário, para obter um perfil de dissolução desejado do agente terapeuticamente activo baseado no ponto final.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A etilcelulose, que é um éter de celulose que é formado pela reacção de cloreto de etilo com celulose alcalina, é completamente insolúvel em água e sucos gastrointestinais, e não tem sido considerada até à data adequada por si só para revestimento de comprimidos. Tem sido, no entanto, normalmente utilizada em combinação com hidroxipropilmetilcelulose e outros formadores de filme para endurecer ou influenciar a taxa de dissolução do filme. Devido às características de solubilidade da etilcelulose, este polímero tem sido principalmente aplicado às formulações acima mencionadas a partir de soluções orgânicas.

Muitos polímeros foram investigados para utilização em revestimento de filme. A maior parte dos revestimentos de filme são preparados por deposição de um ou mais polímeros formadores de filme resultando em revestimentos que não representam normalmente mais do que cerca de 2-5% em peso do produto final revestido. O revestimento de filme tem sido utilizado em conjunto com a preparação de comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos e pós. As características do polímero utilizado no revestimento de filme são governadas pela estrutura, tamanho e propriedades das suas macromoléculas. Formadores de filme comuns utilizados em farmacêuticos como materiais não entéricos incluem hidroxipropilmetilcelulose, metilhidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e outros.

De modo a obter uma formulação de libertação controlada, é normalmente necessário revestir o substrato compreendendo o agente terapeuticamente activo com uma quantidade suficiente da dispersão aquosa de etilcelulose para obter um nível de ganho em peso de cerca de 5 a cerca de 15 por cento, embora o revestimento possa ser maior ou menor dependendo das propriedades físicas do

agente terapeuticamente activo e da taxa de libertação desejada, da inclusão do plastificante na dispersão aquosa de etilcelulose e da forma de incorporação da mesma, por exemplo.

Um exemplo de uma formulação de libertação controlada adequada de acordo com a presente invenção proporcionará uma taxa de dissolução *in vitro* da forma de dosagem, quando medida pelo Método de USP Padlle a 100 rpm em 900 ml de tampão aquoso (pH entre 1,6 e 7,2) a 37°C, está entre 12,5 e 42,5% (em peso) de agente terapeuticamente activo libertado após 1 hora, entre 25 e 55% (em peso) libertado após 2 horas, entre 45 e 75% (em peso) libertado após 4 horas e entre 55 e 85% (em peso) libertado após 6 horas. Este exemplo é, obviamente, não pretende de forma alguma ser limitante.

As dispersões aquosas de polímeros hidrofóbicos utilizados como revestimentos na presente invenção podem ser utilizados em conjunção com comprimidos, esferoides (ou drageias), microsferas, grânulos, pastilhas, contas de resina de troca iónica, e outros sistemas multiparticulados de modo a obter uma libertação controlada desejada do agente terapeuticamente activo. Grânulos, esferoides, ou pastilhas, etc., preparadas de acordo com a presente invenção podem ser apresentados numa cápsula ou qualquer outra forma de dosagem.

Porque a etilcelulose possui uma temperatura de transição vítrea relativamente alta e não forma filmes flexíveis sob condições de revestimento normais, é necessário plastificar a etilcelulose antes de utilizar a mesma como material de revestimento.

Uma dispersão aquosa de etilcelulose comercialmente disponível é Aquacoat® (FMC Corp., Filadélfia, Pensilvânia, EUA). Aquacoat® é preparado dissolvendo a etilcelulose num solvente orgânico imiscível com a água e emulsificando-a em água na presença de um

agente tensioactivo e um estabilizador. Após homogeneização para gerar gotas submicron, o solvente orgânico é evaporado sob vácuo para formar um pseudolatex. O plastificante não é incorporado no pseudolatex durante a fase de fabrico. Assim, antes de utilizar o mesmo como um revestimento, é necessário misturar intimamente o Aquacoat® com um plastificante adequado antes da utilização.

Em relação às condições de manipulação e armazenamento, a FMC declara que Aquacoat® sofrerá um aumento na viscosidade após exposição prolongada a temperaturas abaixo de 15°C ou acima de 35°C, e que a viscosidade pode ser reduzida para menos do que 100 cps aplicando cortes (por exemplo, misturador do tipo hélice). A FMC declara ainda que pode ser formado um filme contínuo através de um processo conhecido como coalescência gradual em que as partículas de látex individuais coalescem para formar um filme contínuo de polímero de etilcelulose plastificado. Após este período, diz-se que as propriedades permanecem constantes. É referido pela FMC que temperaturas de revestimento elevadas, ou um passo de "tratamento" a alta temperatura aceleram o processo. Se o processo de coalescência não é completo, a FMC declara que resultará variabilidade nas taxas de libertação.

No entanto, como será demonstrado pelos exemplos aqui fornecidos, foi verificado que tratando o revestimento de filme simplesmente por utilização de uma temperatura de revestimento superior ou de um passo de tratamento a temperatura alta não estabiliza eficazmente o perfil de dissolução do produto após armazenamento.

Outra dispersão aquosa de etilcelulose está comercialmente disponível como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pensilvânia, EUA). Este produto é preparado por incorporação de um plastificante na dispersão durante o processo de fabrico. Uma

fundição quente de um polímero, plastificante (sebacato de dibutilo), e estabilizador (ácido oleico) é preparada como uma mistura homogênea, que é então diluída com uma solução alcalina para obter uma dispersão aquosa que pode ser aplicada directamente nos substratos.

As formulações de revestimento da presente invenção devem ser capazes de produzir um filme forte, contínuo que é liso e elegante, capaz de suportar pigmentos e outros aditivos de revestimento, não tóxicos, inertes e sem rugosidades.

É preferido que a dispersão aquosa de etilcelulose utilizada na presente invenção inclua uma quantidade eficaz de um agente plastificante adequado, uma vez que se verificou que a utilização de um plastificante melhorará ainda mais as propriedades físicas do filme. A plastificação da etilcelulose pode ser conseguida ou por a denominada "plastificação interna" ou "plastificação externa".

A plastificação interna refere-se directamente a modificações moleculares do polímero durante o seu fabrico, por exemplo, por copolimerização, tal como alterando e/ou substituindo grupos funcionais, controlando o número de cadeias laterais, ou controlando o comprimento do polímero. Tais técnicas não são normalmente executadas pelo formulador da solução de revestimento. A plastificação externa envolve a adição de um material a uma solução de filme de modo que podem ser conseguidas alterações dos requisitos das propriedades do filme.

A adequabilidade de um plastificante depende da sua afinidade ou poder de solvatação para o polímero e sua eficácia na interferência com ligações polímero-polímero. Tal actividade confere a flexibilidade desejada por alívio da rigidez molecular. Geralmente, a quantidade de plastificante incluída

f. L. A.

numa solução de revestimento é baseada na concentração do formador de polímero, por exemplo, a maior parte das vezes de cerca de 1 a cerca de 50 por cento em peso do formador de filme. A concentração do plastificante, no entanto, pode apenas ser devidamente determinada após experimentação cuidada com a solução de revestimento particular e o método de aplicação.

Um parâmetro importante na determinação de um plastificante adequado para um polímero está relacionado com a temperatura de transição vítrea (T_g) do polímero. A temperatura de transição vítrea está relacionada com a temperatura ou intervalo de temperatura em que se verifica uma alteração fundamental nas propriedades físicas do polímero. Esta alteração não reflecte uma alteração no estado, mas sim uma alteração na mobilidade macromolecular do polímero.

Abaixo da T_g , a mobilidade da cadeia do polímero é severamente restringida. Assim, para um dado polímero, se a sua T_g está acima da temperatura ambiente, o polímero comportar-se-á como um vidro, sendo duro, não flexível e um pouco quebradiço, propriedades que podem ser de algum modo restritivas no revestimento por filme uma vez que a forma de dosagem revestida pode ser sujeita a uma certa quantidade de tensões externas.

A incorporação de plastificantes adequados na matriz do polímero reduz eficazmente a T_g , de modo que sob condições ambiente os filmes são mais macios, mais duros e frequentemente mais fortes, e assim mais capazes de resistir a tensões mecânicas.

Outros aspectos de plastificantes adequados incluem a capacidade do plastificante para actuar como um bom "agente de inchamento" para a etilcelulose, e a insolubilidade do plastificante em água.

f L A

Exemplos de plastificantes adequados incluem plastificantes insolúveis em água tais como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tibutilo, e triacetina, embora seja possível que outros plastificantes insolúveis em água (tais como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, óleo de castor, etc.) possam ser utilizados. O citrato de trietilo é um plastificante especialmente preferido para as dispersões aquosas de etilcelulose da presente invenção.

As formulações de libertação controlada estabilizadas da presente invenção libertam lentamente o agente terapeuticamente activo, por exemplo, quando ingerido e exposto aos fluidos gástricos, e depois aos fluidos intestinais. O perfil de libertação controlada das formulações da invenção pode ser alterado, por exemplo, variando a quantidade de revestimento com a dispersão aquosa de etilcelulose, alterando a maneira como o plastificante é adicionado à dispersão aquosa de etilcelulose, variando a quantidade de plastificante relativamente à etilcelulose, incluindo ingredientes adicionais ou excipientes, alterando o método de fabrico, etc.

Uma vasta variedade de agentes terapeuticamente activos podem ser utilizados em conjunção com a presente invenção. Os agentes terapeuticamente activos (por exemplo, agentes farmacêuticos) que podem ser utilizados nas composições da presente invenção incluem tanto fármacos solúveis em água como insolúveis em água. Exemplos de tais agentes terapeuticamente activos incluem antihistaminas (por exemplo, dimenidrinato, difenidramina, clorfeniramina e maleato de dexclorfeniramina), analgésicos (por exemplo, aspirina, codeína, morfina, dihidromorfona, oxicodona, etc.), agentes anti-inflamatórios (por exemplo, naproxin, diclofenac, indometacina, ibuprofen, acetaminofen, aspirina, sulindac), gastro-intestinais e anti-eméticos (por exemplo, metoclopramida), anti-epilécticos (por exemplo, fenitoína,

meprobamato e nitrezepam), vasodilatadores (por exemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem e nicardirina), agentes anti-tússicos e expectorantes (por exemplo, fosfato de codeína), anti-asmáticos (por exemplo, teofilina), anti-espasmódicos (por exemplo, atropina, escopolamina), hormonas (por exemplo, insulina, leparina), diuréticos (por exemplo, ácido eltacrímico, bendrofluazida), anti-hipotensivos (por exemplo, propranolol, clonidina), broncodilatadores (por exemplo, albuterol), esteroides anti-inflamatórios (por exemplo, hidrocortizona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por exemplo, tetraciclina), anti-hemorroidais, hipnóticos, psicotrópicos, anti-diarreicos, mucolíticos, sedativos, descongestionantes, laxantes, antiácidos, vitaminas, estimulantes (incluindo supressores de apetite tais como fenilpropanolamina). A lista acima não pretende ser exclusiva.

Em certas realizações preferidas, o agente terapeuticamente activo compreende hidromorfona, oxicodona, dihidrocodeína, codeína, dihidromorfina, morfina, buprenorfina, sais de qualquer dos anteriores, e misturas de qualquer dos citados, e afins.

Quando a dispersão aquosa de etilcelulose é utilizada para revestir drageias farmacêuticas inertes tais como drageias "nu pariel" 18/20, uma pluralidade das drageias de libertação controlada sólidas estabilizadas resultantes pode deste modo ser colocada numa cápsula de gelatina numa quantidade suficiente para proporcionar uma dose de libertação controlada eficaz quando ingerida e colocada em contacto com o fluido gástrico. Nesta realização, são preparadas drageias revestidas com um agente terapeuticamente activo, por exemplo, dissolvendo o agente terapeuticamente activo em água e aspergindo depois a solução sobre um substrato, por exemplo, drageias "nu pariel" de 18/20, utilizando uma inserção de Wurster. Opcionalmente, são também adicionados posteriormente ingredientes adicionais antes

do revestimento das drageias de modo a contribuir para a ligação de hidromorfona às drageias, e/ou para colorir a solução, etc. Por exemplo, pode ser adicionado à solução um produto que inclui hidroxipropilmetilcelulose, etc. com ou sem corante, e a solução misturada (por exemplo, durante uma hora) antes da aplicação da mesma sobre as drageias. O substrato revestido resultante, neste exemplo as drageias, pode então ser recoberto com um agente de barreira, para separar o agente terapeuticamente activo do revestimento de celulose. Um exemplo de um agente de barreira adequado é um que compreenda hidroxipropilmetilcelulose. No entanto, qualquer formador de filme conhecido na arte pode ser utilizado. É preferido que o agente de barreira não afecte a taxa de dissolução do produto final.

As drageias de hidromorfona, protegidas com HPMC (opcional) podem ser então recobertas com um agente de dispersão de etilcelulose. A dispersão aquosa de etilcelulose inclui ainda mais preferencialmente uma quantidade eficaz de plastificante, por exemplo, citrato de trietilo. Dispersões aquosas de etilcelulose pré-formuladas, tais como Aquacoat® ou Surelease®, podem ser utilizadas. Se for utilizada Surelease®, não é necessário adicionar um plastificante separadamente.

As soluções de revestimento da presente invenção contêm preferencialmente, em adição ao formador de filme, plastificante, e sistema de solvente (isto é, água), um corante para proporcionar elegância e distinção do produto. A cor pode ser adicionada à solução do agente terapeuticamente activo em vez de, ou adicionalmente à dispersão aquosa de etilcelulose. Por exemplo, a cor pode ser adicionada a Aquacoat® através da utilização de álcool ou dispersões com base em propilenoglicol, lacas de alumínio moído e opacificantes tais como dióxido de titânio por adição de cor à solução de polímero solúvel em água e então utilizando fragmentação lenta do Aquacoat® plastificado.

Alternativamente, pode ser utilizado qualquer método adequado de proporcionar cor às formulações da presente invenção.

A dispersão aquosa de etilcelulose plastificada pode ser aplicada sobre o substrato compreendendo o agente terapeuticamente activo por aspersão utilizando qualquer equipamento de aspersão adequado conhecido na arte. Uma quantidade suficiente da dispersão aquosa de etilcelulose para obter uma libertação controlada pré-determinada do referido agente terapeuticamente activo quando o referido substrato revestido é exposto a soluções aquosas, por exemplo, fluido gástrico, é preferencialmente aplicável, tomando em conta as características físicas do agente terapeuticamente activo, a maneira de incorporação do plastificante, etc. após revestimento com Aquacoat®, um outro revestimento com um formador de filme, tal como Opadry®, é opcionalmente aplicado às drageias. Este revestimento é fornecido, se o for, de modo a reduzir substancialmente a aglomeração das drageias.

Seguidamente, as drageias revestidas são tratadas de modo a obter uma taxa de libertação controlada do agente terapeuticamente activo. O tratamento é tradicionalmente efectuado, caso o seja, através de um forno de ar forçado a 60°C durante 2-24 horas. Este tratamento padrão não estabiliza o perfil de dissolução da formulação, como será demonstrado pelos exemplos aqui descritos.

O passo de tratamento conforme a presente invenção é conseguido sujeitando as drageias revestidas a "condições de tensão", sujeitando o referido substrato revestido a uma temperatura maior do que a temperatura de transição vítrea da dispersão aquosa de etilcelulose e a uma humidade relativa maior do que a ambiente, e continuando o tratamento até que seja atingido o ponto final no qual as drageias revestidas alcançam um perfil de

dissolução alterado que não é substancialmente afectado por exposição adicional a condições de armazenamento de elevada temperatura e/ou humidade.

Um mecanismo possível para a alteração no perfil de dissolução de produtos de técnicas anteriores tratados pelos métodos padrão, isto é, tratamento durante 2 horas ou mais a 60°C em calor seco, é que estes produtos continuam o tratamento durante o armazenamento, e podem nunca atingir um ponto final estabilizado no qual o produto proporciona um perfil de dissolução substancialmente constante. Em contraste, os produtos tratados da presente invenção proporcionam uma taxa de libertação do agente terapeuticamente activo que não é substancialmente afectado durante o armazenamento por elevações na temperatura e humidade.

Em realizações preferidas da presente invenção, o produto estabilizado é obtido sujeitando o substrato revestido a tratamento no forno a níveis elevados de temperatura/humidade durante o período de tempo necessário, sendo os valores para a temperatura, humidade e tempo determinados experimentalmente para a formulação particular.

Em certas realizações da presente invenção, o produto estabilizado é obtido através de um tratamento em forno conduzido a uma temperatura de cerca de 60°C e uma humidade relativa de cerca de 60% a cerca de 100% durante um período de tempo de cerca de 48 horas a cerca de 72 horas. Este é o caso para as drageias de hidromorfona descritas nos exemplos fornecidos abaixo. No entanto, um especialista na técnica reconhecerá que as condições de tratamento necessárias poderão ser alteradas de algum modo, e podem de facto ser maiores os intervalos acima mencionados de temperatura, humidade e tempo,

dependendo da formulação particular, de modo a obter um produto estabilizado.

Quando o revestimento de libertação controlada da presente invenção é aplicado a comprimidos, o núcleo do comprimido (por exemplo, o substrato) pode compreender o agente activo conjuntamente com qualquer material de enchimento farmacêutico (diluente) inerte farmacêuticamente aceitável, incluindo mas não se limitando a sacarose, dextrose, lactose, celulose microcristalina, xilitol, frutose, sorbitol, misturas destes e afins. Também uma quantidade eficaz de qualquer lubrificante farmacêutico geralmente aceite, incluindo os sabões de cálcio e magnésio, podem ser adicionados aos ingredientes acima mencionados do excipiente antes da compressão dos ingredientes do núcleo do comprimido. O estearato de magnésio é o mais preferido numa quantidade de cerca de 0,5-3% em peso da forma de dosagem sólida. Os comprimidos revestidos com uma quantidade suficiente de dispersões aquosas de etilcelulose para conseguir uma formulação de libertação controlada de acordo com a presente, podem ser preparados e tratados de uma forma semelhante à explicada acima no que diz respeito à preparação das drageias. Um técnico da especialidade reconhecerá que as condições de tratamento necessárias no que diz respeito à temperatura elevada particular, humidade elevada e intervalos de tempo necessários para obter um produto estabilizado dependerão da formulação particular.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS REALIZAÇÕES PREFERIDAS

Os seguintes exemplos ilustram vários aspectos da presente invenção. Estes não pretendem limitar de qualquer modo as reivindicações.

f L A

EXEMPLO I

As drageias de hidromorfona foram preparadas por dissolução de hidromorfona HCl em água, adicionando Opadry® Y-5-1442, cor de rosa claro (um produto comercialmente disponível de Coloron, West Point, Pensilvânia, que contém hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio, polietilenoglicol e Laca de Alumínio D&C Red N° 30), 20% p/p, e misturando durante cerca de 1 hora, e depois aspergindo em drageias "nu pariel" 18/20 utilizando uma inserção de Wurster. As drageias revestidas resultantes foram então revestidas de novo com Opadry® Y-5-1442 rosa claro (15% p/p). A preparação resultante possuía a fórmula apresentada na Tabela 1 abaixo:

TABELA 1

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Qtd/Unidade</u>
Hidromorfona HCl	4,75%	4 mg
Nu pariel 18/20	87,9%	74 mg
Opadry® Rosa Claro Y-5-1442	2,4%	2 mg
Opadry® (revestimento)	<u>5,0%</u>	<u>4,2 mg</u>
	100%	84,2 mg

As drageias de hidromorfona protegidas com HPMC foram então revestidas com Aquacoat® a 15% p/p (incluindo citrato de trietilo), e então revestidas com Opadry® rosa claro a 100% p/p após tratamento (ver Tabela 2). As drageias tratadas com humidade alta foram secas num leito de fluido antes do revestimento final.

TABELA 2 - Composição Após Revestimento

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentagem</u>
Drageias de hidromorfona	80,57%
Aquacoat® ECD 30	12,06%
Citrato de trietilo	2,39%
Opadry® Rosa Claro	<u>4,98%</u>
Y-5-1442 (revestimento)	<u>100%</u>

O produto foi então dividido em quatro porções. No Exemplo 1, as drageias revestidas foram colocadas em frasco de vidro âmbar de 30 cc e tratadas num forno durante 72 horas a 60°C/85% humidade relativa. No Exemplo Comparativo 1A, as drageias revestidas foram tratadas durante 24 horas a 60°C sob condições secas. No Exemplo Comparativo 1B, as drageias revestidas foram tratadas durante 72 horas a 60°C sob condições secas. No Exemplo Comparativo 1C, as drageias revestidas foram tratadas durante 24 horas a 60°C a 85% de humidade relativa.

Todos os produtos tratados nas quatro condições diferentes acima mencionadas foram então testados quanto à estabilidade sob as seguintes condições: Temperatura Ambiente; 37°C secos, 37°C/80% Humidade Relativa (RH); 50°C secos; 60°C secos; e 60°C/85%RH.

A humidade relativa num excicador cheio de água num forno de 60°C foi determinada como se segue. Primeiro, foram vertidos num excicador de plástico cerca de 500 gramas de água purificada e foi inserida a guarda metálica. Um higrómetro/indicador de temperatura foi colocado no topo da guarda e o excicador coberto e colocado no forno durante 24 horas. Após 24 horas a humidade relativa no excicador era de 85% enquanto a temperatura era ainda de 60°C. Colocando o higrómetro sozinho no forno a 60°C durante 24 horas, a humidade relativa era de 9% a 60°C.

f L A

Os testes de dissolução foram efectuados através do Método Basket USP, 37°C, 100 RPM, primeira hora 700 ml de fluido gástrico a pH 1,2, depois alterado para 900 ml a 7,5. De cada vez, a dissolução foi conduzida colocando num recipiente uma cápsula aberta contendo a quantidade específica de drageias tratadas (8 mg de hidromorfona HCl, 209 mg de drageias $\pm 10\%$).

Foi observado que a dissolução do Exemplo 1 não se alterou sob estas condições aceleradas, excepto que foram observadas alterações respeitantes às condições extremas de 60°C/80%RH. Os resultados para o Exemplo 1 estão apresentados nas Tabelas 3-8 abaixo:

TABELA 3- TEMPERATURA AMBIENTE

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	Dissolução						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	7,95 mg	0	5,1	30,3	55,0	67,4	79,8	88,9
4	7,80 mg	1,3	8,2	33,5	57,4	70,0	82,8	90,9
8	7,78 mg	0,7	6,0	30,5	54,0	66,4	78,0	88,2

TABELA 4 - 37°C SECOS

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	Dissolução						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	7,96 mg	0	6,0	30,8	55,3	68,0	81,6	89,7
4	7,91 mg	2	8,1	33,2	56,6	70,2	82,0	91,3
8	7,73 mg	1	5,8	31,3	57,5	64,6	82,7	91,6

f L A

TABELA 5 - 37°C/80%RH

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	Dissolução						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,19 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	7,85 mg	0	5,6	31,0	55,1	68,5	80,3	89,1
4	8,16 mg	2,4	7,6	32,3	52,8	64,4	75,4	82,7
8	8,22 mg	2,9	7,9	33,5	53,3	64,5	73,6	81,3

TABELA 6 - 50°C (secos)

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	Dissolução						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	8,14 mg	0	6,3	32,7	56,3	68,3	80,8	89
4	7,81 mg	2,3	10	37,0	59,6	72,0	84,5	92
8	7,74 mg	2	10,4	35,8	59,2	71,3	82,3	90,5

TABELA 7 - 60°C (seco)

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	Dissolução						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	8,13 mg	0	6,7	34,6	57,8	70,3	82,1	90,5
4	8,30 mg	2,7	10,6	36,6	56,8	68,7	80,4	85,6
8	7,94 mg	3,6	11,9	37,4	58,4	71,1	80,6	89,3

TABELA 8 - 60°C/100%RH

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	Dissolução						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	7,26 mg	6,1	9,9	23,4	42,4	53,3	63,1	72,5
4	6,64 mg	19	23,7	32,5	41,4	46,7	53,0	51,7
8	5,38 mg	25,1	28,4	33,2	40,0	44,1	47,7	52.

f l A

Em contraste, os perfis de dissolução dos Exemplos Comparativos 1A, 1B e 1 C continuaram a abrandar (por exemplo, tratamento) em todas as condições aceleradas. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 9, 10 e 11, respectivamente.

TABELA 9 - Exemplo Comparativo 1A

Condições/ Tempo	Hidromorfona HCl (Quantidade)	Dissolução						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	9,03 mg	17,8	43,6	63,6	78,8	86,7	94,7	94,2
<u>Temperatura Ambiente</u>								
8 semanas	8,79 mg	18,4	35,9	58,2	76,3	88,7	97	*
<u>37°C (seco)</u>								
8 semanas	8,50 mg	14,3	6,5	59,1	81,1	91,4	99,4	*
<u>37°C/80%RH</u>								
8 semanas	8,15 mg	6,6	23,6	41,2	60,7	72,3	83,1	*
<u>50°C (seco)</u>								
8 semanas	8,45 mg	17,3	36	56,1	78,1	89,1	97,1	102,6
<u>60°C (seco)</u>								
8 semanas	8,65 mg	7,3	28,5	48,9	64,4	82	92,3	99,1
<u>60°C/100%RH</u>								
<u>8 semanas</u>	5,81 mg	17,5	22,6	28,8	36,5	41,7	46,5	50,3

f. L. A.

TABELA 10 - Exemplo Comparativo 1B

Condições/ Tempo	Hidromorfona HCl (Quantidade)	Dissolução						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,82 mg	4,7	35,5	58,3	75,6	87,3	96,0	8,2
Temperatura Ambiente								
8 semanas	8,29 mg	8,7	34,6	59,3	80,8	92,1	99,2	105,7
<u>37°C (seco)</u>								
8 semanas	8,34 mg	8,3	36,1	55,9	77,4	87,3	97,8	103,1
<u>37°C/80%RH</u>								
8 semanas	8,86 mg	4,9	25,4	43,6	61,7	70	80	87,2
<u>50°C (seco)</u>								
8 semanas	8,71 mg	10,8	35,4	55,9	77,2	88,9	99,5	103,2
<u>60°C (seco)</u>								
8 semanas	8,30 mg	5,3	32	32	54,1	76,6	99,8	105,5
<u>60°C/100%RH</u>								
8 semanas	6,22 mg	16,3	21,2	27,4	35,9	40,5	46,2	49,4

TABELA 11 - Exemplo Comparativo 1C

Condições/ Tempo	Hidromorfona HCl (Quantidade)	Dissolução						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,71 mg	0,7	15,3	41,9	60,7	71,2	82,4	86,7
Temperatura Ambiente								
8 semanas	8,40 mg	1	14,2	39,8	58,8	69,1	79,1	87,2
<u>37°C (seco)</u>								
8 semanas	8,84 mg	2,7	14,5	40,5	60,4	71	81,3	89,8
<u>37°C/80%RH</u>								
8 semanas	8,78 mg	2,5	12,4	37,8	54,6	63,8	73,3	*
<u>50°C (seco)</u>								
8 semanas	8,71 mg	3,2	17,5	42,3	61,1	70,8	81	87,9
<u>60°C (seco)</u>								
8 semanas	8,57 mg	2,9	18,2	43,4	62,5	73,6	84,3	*
<u>60°C/100%RH</u>								
8 semanas	6,10 mg	15,7	20,3	26,4	33,8	38,3	43,1	46,7

A Figura 1 é uma representação gráfica dos resultados da dissolução obtidos com o Exemplo 1, comparando o perfil de dissolução inicial com o perfil de dissolução após 8 semanas de armazenamento a 37°C/80%RH.

A Figura 2 é uma representação gráfica do perfil de dissolução do Exemplo Comparativo 1A, comparando o perfil de dissolução inicial com o perfil de dissolução após 8 semanas de armazenamento a 37°C/80%RH.

A Figura 3 é uma representação gráfica do perfil de dissolução do Exemplo Comparativo 1B, comparando o perfil de dissolução inicial com o perfil de dissolução após 8 semanas de armazenamento a 37°C/80%RH.

A Figura 4 é uma representação gráfica do perfil de dissolução do Exemplo Comparativo 1C, comparando o perfil de dissolução inicial com o perfil de dissolução após 8 semanas de armazenamento a 37°C/80%RH.

Comparando os resultados apresentados na Figura 1 (Exemplo 1) com os resultados apresentados nas Figuras 2-4 (os exemplos comparativos), é prontamente visível que apenas no Exemplo 1 o perfil de dissolução inicial e de 8 semanas são substancialmente idênticos sob condições de armazenamento de 37°C/80%RH.

A Figura 5 é uma representação gráfica dos perfis de dissolução do Exemplo 1, comparando o perfil de dissolução inicial com os perfis de dissolução obtidos após 8 semanas de armazenamento sob várias condições (temperatura ambiente; 37°C/80%RH; e 60°C secos). Os perfis de dissolução do Exemplo 1 após 8 semanas sob estas várias condições parecem ser substancialmente idênticos.

f l A

Finalmente, a Figura 6 é uma representação gráfica dos perfis de dissolução inicial obtidos após várias condições de tratamento (tratamento de 2 horas a 60°C secos (técnica anterior); 72 horas a 60°C/85%RH (Exemplo Comparativo 1); 24 horas a 60°C/85%RH (Exemplo Comparativo 1A); 24 horas a 60°C secos (Exemplo Comparativo 1B); e 72 horas a 60°C secos (Exemplo Comparativo 1C)).

EXEMPLO 2 - Tratamento a 60°C Calor Seco - Secagem mais Longa
No Exemplo 2, as drageias de hidromorfona HCl foram preparadas de acordo com o Exemplo 1 de modo a determinar se a dissolução inicial estabilizada conseguida após tratamento a 60°C/85%RH podia ser alternativamente conseguida por um período mais longo de secagem sem humidade. Após revestimento com Aquacoat®, foi aplicado às drageias um revestimento adicional de Opadry® Y-5-1442, rosa claro. O produto revestido possuía a composição apresentada na Tabela 12 abaixo:

TABELA 12 - Composição Após Revestimento

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Qtd/Unidade</u>
Drageias de hidromorfona	80,57%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	12,06%	12,6 mg
Acetato de trietilo	2,39%	2,5 mg
Opadry® Rosa Claro	4,98%	5,2 mg
(Revestimento)		
	100%	99,3 mg

As drageias de hidromorfona HCl revestidas com Aquacoat® foram então tratadas num forno seco a 60°C, e armazenadas a 60°C calor seco. As drageias tratadas foram colocadas em cápsulas de gelatina abertas contendo a quantidade especificada de 35 drageias tratadas (cerca de 8 mg de hidromorfona HCl), e foram

f L A

então conduzidos estudos de dissolução da forma estabelecida no Exemplo 1, em três amostras nos seguintes tempos: inicial, 1 dia, 2 dias, 7 dias, e 21 dias de modo a determinar a estabilidade do perfil de dissolução. Os estudos de dissolução foram conduzidos como acima detalhado nas três amostras. Os resultados médios estão apresentados na Tabela 13 abaixo:

TABELA 13

Tempo (Dias)	Peso (mg)	Tempo de Dissolução						
		1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h
Inicial	196,7	15,6	43,8	68,7	89,9	101,0	109,2	113,8
1	196,3	3,7	37,5	63,5	84,9	97,5	107,2	112,3
2	196,3	4,8	37,0	62,9	84,8	95,1	104,7	111,8
7	197,3	13,5	37,8	63,3	84,9	98,8	108,6	115,9
21	197,3	17,4	36,5	58,4	77,9	88,9	98,2	103,1

A partir dos resultados apresentados na Tabela 13 acima, parece ocorrer um profundo abrandamento na taxa de libertação das amostras do Exemplo 2, quando comparado com a condição de alta temperatura/alta humidade do Exemplo 1. Por outras palavras, não foi atingido um ponto final no qual o perfil de dissolução baixa até ao nível base do Exemplo 1.

Exemplo 3 - Tempo de Mistura Aumentado

No Exemplo 3, foi feita outra tentativa de estabilizar drageias de hidromorfona HCl revestidas com Aquacoat® utilizando a premissa de que temperatura alta não é suficiente para assegurar a completa coalescência do filme de etilcelulose. O tempo normal de mistura (e ligação) do plastificante e Aquacoat® é recomendado pela FMC como sendo de 30 minutos. No Exemplo 3, o tempo de contacto do plastificante (citrato de trietilo) com a

f l A

dispersão do polímero de etilcelulose (Aquacoat®) foi aumentado para 24 horas.

As drageias revestidas foram preparadas de acordo com o Exemplo 1 e então colocadas num frasco de vidro âmbar de 30 cc e tratados num forno seco a 60°C. Os estudos de dissolução foram então conduzidos em três amostras nos seguintes tempos: 1 dia, 2 dias, 7 dias, e 11 dias. Os resultados médios estão apresentados na Tabela 14 abaixo:

TABELA 14

Tempo (Dias)	Peso (mg)	Dissolução (Tempo)						
		1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h
1	210,7	27,7	53,3	77,3	95,7	103,4	108,2	110,4
2	209,7	25,9	50,3	74,3	94,2	101,9	106,4	110,2
7	209,7	24,8	48,3	73,1	95,2	102,7	108,5	112,6
11	210,3	24,0	45,4	70,5	94,9	103,9	113,3	115,9

A partir dos resultados estabelecidos na Tabela 14 acima, é visível que ocorreu um profundo abrandamento na taxa de libertação das amostras do Exemplo 2, quando comparado com a condição de alta temperatura/alta humidade do Exemplo 1. Noutras palavras, não foi atingido um ponto final no qual o perfil de dissolução diminui ao nível base do Exemplo 1.

EXEMPLO 4 - Tratamento Recomendado (técnica anterior)

As drageias de hidromorfona foram preparadas por dissolução de hidromorfona HCl em água, adicionando Opadry® e misturando durante cerca de 1 hora, e depois aspergindo em drageias com nu pariel 18/20 utilizando uma inserção de Wurster. As drageias revestidas resultantes foram então revestidas de novo com Opadry® Y-5-1442 rosa claro (15% p/p). As drageias foram então

f L A

recobertas com uma dispersão aquosa de Aquacoat® até um ganho em peso de 15% de acordo com a Tabela 15 abaixo:

TABELA 15

Ingrediente	Percentagem (peso)	Qtd/Unidade
Drageias de hidromorfona	84,7	80 mg
Aquacoat® CD 30	12,7	12 mg
Citroflex® 2A (Citrato de trietilo)	2,5	2,4 mg
	99,9	94,4 mg

Após ter sido aplicada a resina às drageias, as drageias foram tratadas num leito de fluido durante cerca de 2 horas a 60°C, como sugerido na literatura e como recomendado pela FMC, uma vez que está acima da Tg para sólidos plastificados com Aquacoat® com citrato de trietilo a um nível de 20%.

As drageias tratadas foram então armazenadas à temperatura ambiente, sendo os estudos de dissolução conduzidos inicialmente e aos 3 meses. As amostras foram também armazenadas a 37°C/80%RH. Os resultados médios são apresentados na Tabela 16:

TABELA 16

Tempo	Peso médio	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>4 h</u>	<u>8 h</u>	<u>12 h</u>	<u>18 h</u>	<u>24 h</u>
Inicial	283,2	30,4	44	70,2	89,1	97,0	101,3	102,1
3 meses	282,3	36,2	57,8	76,9	89,0	93,4	96,6	98,5
<u>37°C/80%RH</u>								
1 mês	288,4	0,5	26,7	50,5	69,6	80,7	90,7	97,0
2 meses	287,3	0,6	25,1	50,7	70,3	81,6	92,2	98,8
3 meses	293,7	1,2	23,7	48,6	65,6	74,5	80,2	83,5

f L A

Dos resultados fornecidos pela Tabela 16 acima, pode ser observado que o perfil de dissolução das amostras armazenadas à temperatura ambiente era aceitável. No entanto, a dissolução das amostras abrandou dramaticamente quando armazenadas a 37°C/80%RH.

As amostras do conjunto do Exemplo 4 foram reempacotadas, armazenadas e depois sujeitas ao calor sob condições secas a 37°C e humidade (37°C/80%RH). Os resultados da dissolução são apresentados na Tabela 17 abaixo:

<u>TABELA 17</u>								
Tempo	Peso médio	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>4 h</u>	<u>8 h</u>	<u>12 h</u>	<u>18 h</u>	<u>24 h</u>
Inicial	283,2	30,4	49,0	70,3	89,1	97,0	101,3	102,1
37°C secos								
2 semanas	283,2	25,0	44,4	65,0	84,5	92,9	100,7	104,4
4 semanas	280,7	21,5	28,0	63,5	84,3	95,6	-	-
<u>37°C/80%RH</u>								
2 semanas	283,2	16,6	39,1	60,5	80,1	89,8	99,8	103,4
4 semanas	281,3	4,6	26,6	53,7	71,4	82,1	-	-

A partir dos resultados apresentados acima, é visível que sob condições secas a 37°C, a dissolução do Exemplo 4 não atingiu o mesmo ponto final que a 37°C/80%RH. Assim, a combinação de ambos, humidade e calor, foi necessária para completar o tratamento.

EXEMPLOS 5-7

Para testar a eficácia da alta temperatura (60°C), tratamento de alta humidade como um processo eficaz de estabilizar filmes de libertação controlada de etilcelulose plastificados, os Exemplos 5-7 foram fabricados a diferentes níveis de carga de Aquacoat®.

f. L. A.

Em cada um dos Exemplos 5-7, as drageias de hidromorfona foram feitas de acordo com o Exemplo 1. Daí em diante, os revestimentos de 5% p/p, 10% p/p, e 15% p/p foram aplicados nos Exemplos 5-7 respectivamente, de acordo com as fórmulas apresentadas nas Tabelas 18-20:

TABELA 18 - Composição do Ex. 5 Após Revestimento

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Qtd/Unidade</u>
Drageias de hidromorfona	84,2%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	4,7%	4,2 mg
Citrato de trietilo	0,9%	0,84 mg
	100%	89,24 mg

TABELA 19 - Composição do Ex. 6 Após Revestimento

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Qtd/Unidade</u>
Drageias de hidromorfona	89,3%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	8,9%	8,4 mg
Citrato de trietilo	1,8%	1,7 mg
	100%	94,3 mg

TABELA 20 - Composição do Ex. 7 Após Revestimento

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Qtd/Unidade</u>
Drageias de hidromorfona	84,8%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	12,7%	12,6 mg
Citrato de trietilo	0,9%	2,5 mg
	100%	99,3 mg

Todos os três conjuntos foram tratados em excicadores carregados com água num forno a 60°C. Estes conjuntos foram colocados em tabuleiros de rede nestes excicadores após o filme Aquacoat® ter sido aplicado às drageias de hidromorfona HCl revestidas com

f L A

HPMC. Os excicadores contendo as drageias revestidas com Aquacoat® foram então colocadas num forno a 60°C durante 72 horas. Posteriormente, os conjuntos foram retirados dos fornos. As drageias apareceram húmidas e por isso foram secas numa linha laboratorial de secador em leito de fluido durante 1 hora. Estas foram então revestidas com 5% p/p de Opadry® Y-5-1442 rosa claro numa inserção de Wurster.

Os estudos de estabilidade nos Exemplos 5-7 mostram que as dissoluções iniciais eram as mesmas que as dissoluções feitas em amostras colocadas a condições de 37°C/80%RH. Os resultados são fornecidos nas Tabelas 21-23 abaixo:

TABELA 21

		<u>Dissolução (Tempo) - 5% Aquacoat®</u>						
<u>Tempo (Dias)</u>	<u>Peso (mg)</u>	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>4 h</u>	<u>8 h</u>	<u>12 h</u>	<u>18 h</u>	<u>24 h</u>
Inicial	190	39,8	57,4	73,0	88,0	93,8	98,0	95,6
28	191	33,4	54,6	71,9	84,2	89,8	94,6	96,4

TABELA 22

		<u>Dissolução (Tempo) - 10% Aquacoat®</u>						
<u>Tempo (Dias)</u>	<u>Peso (mg)</u>	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>4 h</u>	<u>8 h</u>	<u>12 h</u>	<u>18 h</u>	<u>24 h</u>
Inicial	200,3	7,5	27,9	48,5	68,1	76,2	90,3	88,9
28	210	9,9	32,4	52,6	67,8	77,9	85,9	90,9

TABELA 23

		<u>Dissolução (Tempo) - 15% Aquacoat®</u>						
<u>Tempo (Dias)</u>	<u>Peso (mg)</u>	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>4 h</u>	<u>8 h</u>	<u>12 h</u>	<u>18 h</u>	<u>24 h</u>
Inicial	210	5,4	13,9	38,0	57,8	68,4	78,6	81,3
28	207,3	9,5	23,8	43,4	58,8	67,8	77,0	81,3

f L A

EXEMPLO 8

No Exemplo 8, as drageias de hidromorfona revestidas com 10% de Aquacoat® são preparadas de acordo com o Exemplo 6. As drageias de hidromorfona do Exemplo 8 possuem a seguinte fórmula apresentada na Tabela 24 abaixo:

TABELA 24

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Qtd/Unidade</u>
Drageias de hidromorfona	89,3%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	8,9%	8,4 mg
Citrato de trietilo	1,8%	1,7 mg
	100%	94,3 mg

Para testar a eficácia de tratamento a umidade relativa inferior comparada com o Exemplo 6, as drageias acima foram tratadas durante 72 horas a 60°C a 60% de umidade relativa (em vez de 85%RH). Foram obtidos resultados iniciais semelhantes para o Exemplo 8 comparado com o Exemplo 6, indicando assim que o passo de tratamento pode também ser completado a uma mais baixa umidade relativa. Os resultados são apresentados na Tabela 25 abaixo:

TABELA 25

<u>Exemplo</u>	<u>Dissolução (Tempo) - 10% Aquacoat®</u>						
	<u>1 h</u>	<u>2 h</u>	<u>4 h</u>	<u>8 h</u>	<u>12 h</u>	<u>18 h</u>	<u>24 h</u>
Ex. 8	7,5	27,9	48,5	68,1	76,2	90,3	88,9
Ex. 6	1,1	18,9	45,0	65,0	76,0	85,8	91,5

EXEMPLOS 9-10

As drageias de hidromorfona HCl foram preparadas por aspersão de uma suspensão de hidromorfona HCl e Opadry® Y-5-1442 rosa claro

f L A

(20% p/p) em drageias de nu pariel 18/20, de acordo com o método estabelecido no Exemplo 1. Estas drageias foram então adicionalmente revestidas com Opadry® Y-5-1442 rosa claro (15% p/p). Estas drageias foram então revestidas com a Surelease® a um nível de 10% de ganho em peso. A fórmula da drageia revestida é apresentada na Tabela 26:

TABELA 26

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/dose</u>	<u>Percentagem</u>
Hidromorfona HCl	4,0 mg	4,32%
Drageias Nu pariel 18/20	74,0 mg	79,91%
Opadry® rosa claro	6,2 mg	6,70%
Surelease	8,4 mg	9,07%
	92,6 mg	100%

O conjunto foi então dividido em duas porções. O Exemplo 9 foi tratado a 60°C/85%RH durante 3 dias (72 horas), e depois secas num secador de leito de fluido durante 30 minutos a 60°C para secar totalmente o excesso de humidade. Estas drageias foram então revestidas com 5% de Opadry® rosa claro. O Exemplo 10 foi mantido não tratado.

Ambos os Exemplos 9 e 10 foram então introduzidos em cápsulas de gelatina dura a uma carga de 4 mg de hidromorfona por cápsula e armazenados durante 3 meses a 37°C/80%RH. Foram conduzidos estudos de dissolução (de acordo com o método apresentado no Exemplo 1), inicialmente para ambos os Exemplos 9 e 10 e de novo após os 3 meses de armazenamento a 37°C/80%RH. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 27 e 28 abaixo:

f L A

TABELA 27 - Exemplo 9

<u>Tempo</u>	<u>Inicial</u>	<u>3 Meses a</u> <u>37°C/80%RH</u>
1	4,7	6,5
4	42,3	56,0
8	64,9	75,0
12	77,2	83,19

TABELA 28 - Exemplo 10

<u>Tempo</u>	<u>Inicial</u>	<u>3 Meses a</u> <u>37°C/80%RH</u>
1	1,6	4,5
4	12,0	61,9
8	47,8	79,0
12	66,7	87,7

Os resultados indicam que apesar das diferenças esperadas nas taxas de libertação iniciais causadas pela utilização de uma dispersão aquosa de etilcelulose diferente (Surelease® comparada com Aquacoat®), o passo de tratamento como descrito no Exemplo 9 estabilizava ainda significativamente o produto em comparação com o produto não tratado do Exemplo 10. A taxa de libertação controlada relativamente mais rápida dos Exemplos utilizando Aquacoat® comparado com Surelease® pode ser devida ao menor grau de plastificação durante a preparação da formulação de revestimento. No entanto, os produtos utilizando qualquer dos revestimentos podem ser modificados para obter resultados satisfatórios.

f L A

EXEMPLO 11

O exemplo seguinte ilustra a estabilização de drageias de morfina de acordo com a presente invenção.

Uma suspensão de sulfato de morfina e HPMC (Opadry® Clear Y-5-7095) foi aplicada em drageias "Nu-pariel" de malha 18/20 num granulador de leito de fluido com uma inserção de coluna de Wurster, a 60°C. Uma suspensão de cor púrpura HPMC (Opadry® lavender YS-1-4729) foi então aplicada como um revestimento à mesma temperatura. As drageias foram então revestidas com Aquacoat® e citrato de trietilo como plastificante até um ganho em peso de 5% a 60°C. As drageias foram então tratadas num forno a 60°C/100% de humidade relativa durante três dias. As drageias foram então secas num granulador de leito de fluido a 60°C, e foi então aplicado um revestimento de HPMC com cor púrpura utilizando a coluna Wurster.

As drageias foram então introduzidas em cápsulas de gelatina dura a uma carga de 30 mg de sulfato de morfina por cápsula. A fórmula final, apresentada na Tabela 29 torna-se assim:

TABELA 29

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/cápsula</u>	<u>Percentagem</u>
Sulfato de morfina 5H ₂ O	30,0	8,51%
Drageias Nu pariel 18/20	255,0	72,36%
Opadry® Clear Y-5-7095	15,0	4,26%
Opadry® Lavender YS-1-4729	15,8	4,48%
Aquacoat® ECD30 (sólidos)	15,8	4,48%
Citrato de trietilo	3,2	0,91%
Opadry® Lavender Y-S-1-4729	17,6	4,99%
	352,4	100%

f L A

Uma dissolução inicial das cápsulas foi conduzida utilizando o método de pá USP a 100 rpm em 900 ml de água, e de novo após armazenamento a 37°C/80% humidade relativa, e a 60°C secos durante um mês. Foi observado que tinha sido feito um produto estável. Os resultados são apresentados na Tabela 30:

<u>TABELA 30</u>			
<u>Percentagem de Morfina Dissolvida</u>			
<u>Tempo (horas)</u>	<u>Inicial</u>	<u>37°C/80%RH</u> <u>após 1 Mês</u>	<u>60°C após 1 Mês</u>
1	15,7	16,6	15,3
4	53,0	51,4	54,9
8	84,4	83,3	90,4
12	96,5	94,4	96,9

Foi conduzida uma segunda experiência com morfina como descrito no Exemplo 11; no entanto, a camada de Aquacoat® retardante foi aplicada a 15% de ganho em peso para desenvolver um produto de libertação lenta de morfina. A formulação final é apresentada na Tabela 31:

<u>TABELA 31</u>		
<u>Ingrediente</u>	<u>Mg/cápsula</u>	<u>Percentagem</u>
Sulfato de morfina 5H ₂ O	30,0	7,65%
Drageias Nu pariel 18/20	255,0	65,0%
Opadry® Clear Y-5-7095	15,0	3,82%
Opadry® Lavender YS-1-4729	15,8	4,03%
Aquacoat® ECD30 (sólidos)	47,4	12,08%
Citrato de trietilo	9,5	2,42%
Opadry® Lavender Y-S-1-4729	19,6	5,00%
	<u>392,3</u>	<u>100%</u>

f L A

Uma dissolução inicial das cápsulas de 30 mg de sulfato de morfina foi conduzida como descrito no Exemplo 10 e de novo após armazenamento a 37°C/100% de humidade relativa, e a 60°C secos durante um mês. Foi de novo observado que tinha sido feito um produto estável. Os resultados são apresentados na Tabela 32:

<u>TABELA 32</u>			
<u>Percentagem de Morfina Dissolvida</u>			
<u>Tempo (horas)</u>	<u>Inicial</u>	<u>37°C/80%RH</u> <u>após 1 Mês</u>	<u>60°C após 1 Mês</u>
1	0	3,1	0
4	18,1	19,4	17,8
8	49,2	49,4	45,7
12	66,3	68,2	65,9

EXEMPLOS 13-14

No Exemplo 13, é demonstrada a aplicabilidade de outro medicamento, teofilina, possuindo propriedades físicas muito diferentes comparado com hidromorfona.

A teofilina hidratada e dióxido de sílica coloidal foram primeiro misturados num misturador de elevada fragmentação, e então peneirados utilizando uma peneira JET para melhorar a capacidade de fluxo. Utilizando um granulador de leito de fluido equipado com um processador de rotor, foram aplicadas camadas da mistura teofilina/dióxido de sílica coloidal e esferas de açúcar utilizando uma solução PVP(C30). A aplicação das camadas foi continuada até ter sido obtida uma carga de 78%.

A fórmula das drageias de 400 mg de teofilina quando introduzidas em cápsulas é apresentada na Tabela 33 como se segue:

f L A

TABELA 33

	<u>Mg/cápsula unitária</u>
Teofilina hidratada	440
(equivalente a 400 mg de teofilina anidro)	
Dióxido de sílica coloidal	0,4
Esferas de açúcar de malha 30/35	110,0
PVP (C30)	13,5
	563,9

Estas esferas foram então revestidas com Aquacoat® plastificado com um sebecato de dibutilo retardante a 5% de ganho em peso numa coluna de Wurster num granulador de leito de fluido. Uma porção das esferas não foi tratada, e outra porção foi armazenada a 60°C e 100% de humidade relativa durante 72 horas. Foram obtidos os seguintes resultados apresentados na Tabela 34:

TABELA 34

	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	24 h
Inicial	9,0	92,8	94,6	95,4	97,8	98,0	100,0
(não tratado)							
60°C/85%RH	3,2	5,3	7,0	7,9	11,0	14,1	35,8

Do exposto acima, foi determinado que os esferoides de teofilina revestidos com Aquacoat® também não estavam estáveis e necessitavam de ser tratados. Após armazenamento a 72 horas a 60°C e 85% de humidade relativa, ocorreu uma queda dramática na taxa de dissolução; no entanto, tais condições podem, nalguns casos, representar as condições de tratamento "ideais" para formar um produto estável. Nesta perspectiva, os dados de dissolução após 72 horas a 60°C/85%RH fornecem um perfil de dissolução muito lento para a teofilina.

Assim, foi preparado o Exemplo 14 de modo a tentar melhorar o perfil de dissolução da formulação através da incorporação deste novo passo de tratamento, e o revestimento foi alterado de modo a aumentar a taxa de dissolução para 100% de teofilina dissolvida em 12 horas.

O Exemplo 14 foi preparado como se segue. As drageias de camadas de teofilina em pó foram feitas como descrito no Exemplo 13 e foram então revestidas com um Aquacoat® ECD 30 plastificado retardante, que para este exemplo, incluiu HPMC (hidroxipropilmetilcelulose) a 10%. Isto foi realizado para que a libertação de teofilina fosse mais rápida do que no Exemplo 13. A inclusão de HPMC para aumentar a velocidade de dissolução é conhecida na técnica anterior. A camada de retardante foi também revestida até um ganho em peso de 6% na coluna de Wurster do granulador de cama de fluido.

As drageias revestidas foram então tratadas durante 72 horas a 60°C/85% de humidade relativa. Um estudo de dissolução foi conduzido inicialmente, e mais uma vez após as drageias terem sido armazenadas a 37°C/80% de humidade relativa durante três meses. Foi observado que a estabilidade da dissolução da teofilina da formulação do Exemplo 14 melhorou dramaticamente comparada com o Exemplo 13. Foi ainda observado que por inclusão de HPMC na camada de retardante nas proporções de Aquacoat® ECD 30 (sólido): HPMC de 9:1, revestido até 6% de ganho em peso, a taxa de dissolução da formulação foi aumentada para 100% de teofilina dissolvida em 12 horas. Os resultados estão apresentados em detalhe na Tabela 35 abaixo:

TABELA 35

	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
Inicial tratado	17	38	68	97	100
Armazenamento a 37°C/80%RH durante três meses durante 3 meses	13	31	60	94	100

Os exemplos fornecidos acima não pretendem ser exclusivos. Muitas outras variações da presente invenção serão óbvias para os especialistas da técnica.

Por exemplo, embora a presente invenção seja descrita em relação ao polímero hidrofóbico mais preferido, etilcelulose, é contemplado que outros polímeros hidrofóbicos, tais como derivados de celulose, possam ser também úteis em conjunção com a presente invenção. Os tais outros polímeros hidrofóbicos são considerados estar dentro do âmbito das reivindicações em anexo.

Do mesmo modo, como previamente explicado, um técnico da especialidade reconhecerá que podem ser alteradas de alguma forma as condições de tratamento dependendo da formulação particular (incluindo a quantidade de revestimento, as propriedades do agente terapeuticamente activo, etc.), de modo que é obtido um produto estabilizado através de um intervalo modificado respeitante a temperatura, humidade e tempo. Tais variações estão contempladas no âmbito das reivindicações em anexo.

Lisboa, 4 de Dezembro de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



f L A

REIVINDICAÇÕES

1. Método para obter uma formulação de libertação controlada estabilizada compreendendo um substrato revestido com uma dispersão aquosa de etilcelulose, compreendendo
 - preparar um substrato sólido compreendendo um agente terapeuticamente activo,
 - revestir o referido substrato com uma quantidade suficiente de uma dispersão aquosa de etilcelulose plastificada para obter uma libertação controlada pré-determinada do referido agente terapeuticamente activo, quando o referido substrato revestido é exposto a soluções aquosas tais como o fluido gástrico, sujeitando o referido substrato revestido a uma temperatura superior à temperatura de transição vítrea da dispersão aquosa de etilcelulose e a uma humidade relativa maior do que a ambiente, e continuando o tratamento até que seja atingido um ponto final no qual o referido substrato apresenta um perfil de dissolução alterado que não é substancialmente afectado por exposição adicional a condições de armazenamento de elevada temperatura e/ou humidade.
2. Método de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda a determinação do ponto final para a formulação expondo a formulação que não está tratada ou substancialmente não tratada a condições de tensão de armazenamento e obtendo os perfis de dissolução para a formulação até que os perfis de dissolução da formulação estejam substancialmente estabilizados.
3. Método de acordo com as reivindicações 1 ou 2, compreendendo ainda a modificação da formulação para obter um perfil de dissolução desejado do referido agente terapeuticamente activo com base no referido ponto final.

f. L. A.

4. Método de acordo com as reivindicações 1 a 3, compreendendo ainda a preparação do referido substrato para administração oral por revestimento do agente terapeuticamente activo na superfície de drageias farmacêuticamente aceitáveis, e a preparação de uma forma de dosagem oral colocando uma quantidade suficiente de drageias revestidas tratadas numa cápsula.
5. Método de acordo com as reivindicações 1 a 4, compreendendo ainda a preparação do referido substrato para administração oral por incorporação do referido agente terapeuticamente activo num comprimido.
6. Método de acordo com as reivindicações 1 a 5, compreendendo ainda o revestimento do referido substrato compreendendo o referido agente terapeuticamente activo com um agente de barreira antes do revestimento com a referida dispersão aquosa de etilcelulose.
7. Método de acordo com as reivindicações 1 a 6, em que o referido agente de barreira compreende hidroxipropilmetilcelulose.
8. Método de acordo com as reivindicações 1 a 7, em que as referidas partículas revestidas são tratadas de cerca de 60% a cerca de 100% de humidade relativa a uma temperatura elevada acima da temperatura de transição vítrea do revestimento durante cerca de 48 a cerca de 72 horas, até que o ponto final seja atingido.
9. Método de acordo com as reivindicações 1 a 8, em que o agente terapeuticamente activo é seleccionado do grupo consistindo de anti-histaminas, analgésicos, agentes anti-

f L A

inflamatórios, gastro-intestinais, anti-eméticos, anti-epilépticos, vasodilatadores, agentes anti-tússicos, expectorantes, anti-asmáticos, anti-espasmódicos, hormonas, diuréticos, anti-hipotensivos, broncodilatadores, esteróides anti-inflamatórios, antibióticos, anti-hemorroidais, hipnóticos, psicotrópicos, anti-diarreicos, mucolíticos, sedativos, descongestionantes, laxantes, antiácidos, vitaminas e estimulantes.

10. Método de acordo com as reivindicações 1 a 9, em que o referido agente terapêuticamente activo é seleccionado do grupo consistindo de hidromorfona, oxicodona, dihidrocodeína, codeína, dihidromorfina, morfina, buprenorfina, sais de quaisquer dos anteriores, e misturas de quaisquer dos anteriores.
11. Método de acordo com as reivindicações 1 a 10, em que o referido agente terapêuticamente activo é teofilina.
12. Produto preparado de acordo com o método das reivindicações 1 a 11.
13. Forma de dosagem de libertação controlada sólida estabilizada obtida de acordo com o método das reivindicações 1 a 11, compreendendo um substrato compreendendo um agente terapêuticamente activo, o referido substrato revestido com uma dispersão aquosa de etilcelulose plastificada.
14. Forma de dosagem de libertação controlada sólida estabilizada de acordo com a reivindicação 13, em que o referido agente terapêuticamente activo é revestido com a referida dispersão aquosa de etilcelulose a um nível de ganho em peso de cerca de 5 a 15 por cento.

15. Forma de dosagem de libertação controlada sólida estabilizada de acordo com a reivindicação 14, compreendendo ainda uma drageia inerte farmacologicamente aceitável que é revestida pelo referido agente terapêuticamente activo.
16. Forma de dosagem de libertação controlada sólida estabilizada de acordo com a reivindicação 15, em que uma pluralidade das referidas drageias revestidas e tratadas são colocadas numa cápsula numa quantidade suficiente para proporcionar uma dose de libertação controlada eficaz quando em contacto com uma solução aquosa.
17. Forma de dosagem de libertação controlada sólida estabilizada de acordo com a reivindicação 13, em que o referido agente terapêuticamente activo é seleccionado do grupo de acordo com as reivindicações 9 a 11.
18. Forma de dosagem de libertação controlada sólida estabilizada obtida de acordo com o método das reivindicações 1 a 11, para administração oral, compreendendo uma pluralidade de drageias inertes adequadas farmacologicamente aceitáveis com um agente terapêuticamente activo, e um revestimento de etilcelulose com uma espessura adequada para obter uma libertação controlada do referido agente terapêuticamente activo quando a referida forma de dosagem sólida é exposta a soluções aquosas, sendo o referido revestimento de etilcelulose derivado de uma dispersão aquosa de etilcelulose com uma quantidade eficaz de um agente plastificante adequado.
19. Forma de dosagem de libertação controlada sólida estabilizada de acordo com a reivindicação 18 que é tratada

f l A

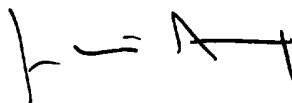
a uma temperatura acima da temperatura de transição vítrea do revestimento de etilcelulose plastificado e a uma humidade relativa de cerca de 60% a cerca de 100 por cento durante cerca de 48 a cerca de 72 horas.

20. Forma de dosagem de libertação controlada sólida estabilizada de acordo com a reivindicação 18, em que uma pluralidade das referidas drageias revestidas e tratadas são colocadas numa cápsula numa quantidade suficiente para proporcionar uma dose de libertação controlada eficaz quando em contacto com uma solução aquosa.
21. Forma de dosagem de libertação controlada sólida estabilizada de acordo com a reivindicação 18, em que o referido agente terapeuticamente activo é seleccionado do grupo de acordo com as reivindicações 9 a 11.
22. Forma de dosagem de libertação controlada sólida estabilizada obtida de acordo com o método das reivindicações 1 a 11, compreendendo um agente terapeuticamente activo e um revestimento derivado de uma dispersão aquosa de etilcelulose numa quantidade suficiente para obter uma libertação controlada do referido agente terapeuticamente activo quando a referida forma de dosagem é exposta a soluções aquosas, sendo a referida forma de dosagem sólida tratada após ter sido aplicado o revestimento de modo que a libertação do referido agente terapeuticamente activo não seja substancialmente afectada por exposição a elevada temperatura e/ou humidade.
23. Forma de dosagem de libertação controlada sólida estabilizada obtida de acordo com o método das reivindicações 1 a 11, compreendendo um substrato compreendendo um agente terapeuticamente activo, sendo o

referido substrato revestido com um revestimento de libertação controlada derivado de uma dispersão aquosa de etilcelulose que foi estabilizada por tratamento a uma temperatura e humidade relativa elevadas a um nível adequado acima das condições ambientais durante um período de tempo necessário para obter um produto final que exhibe uma libertação *in vitro* do referido agente terapêuticamente activo que não é substancialmente afectada por exposição a elevada temperatura e/ou elevada humidade relativa.

Lisboa, 4 de Dezembro de 2000

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

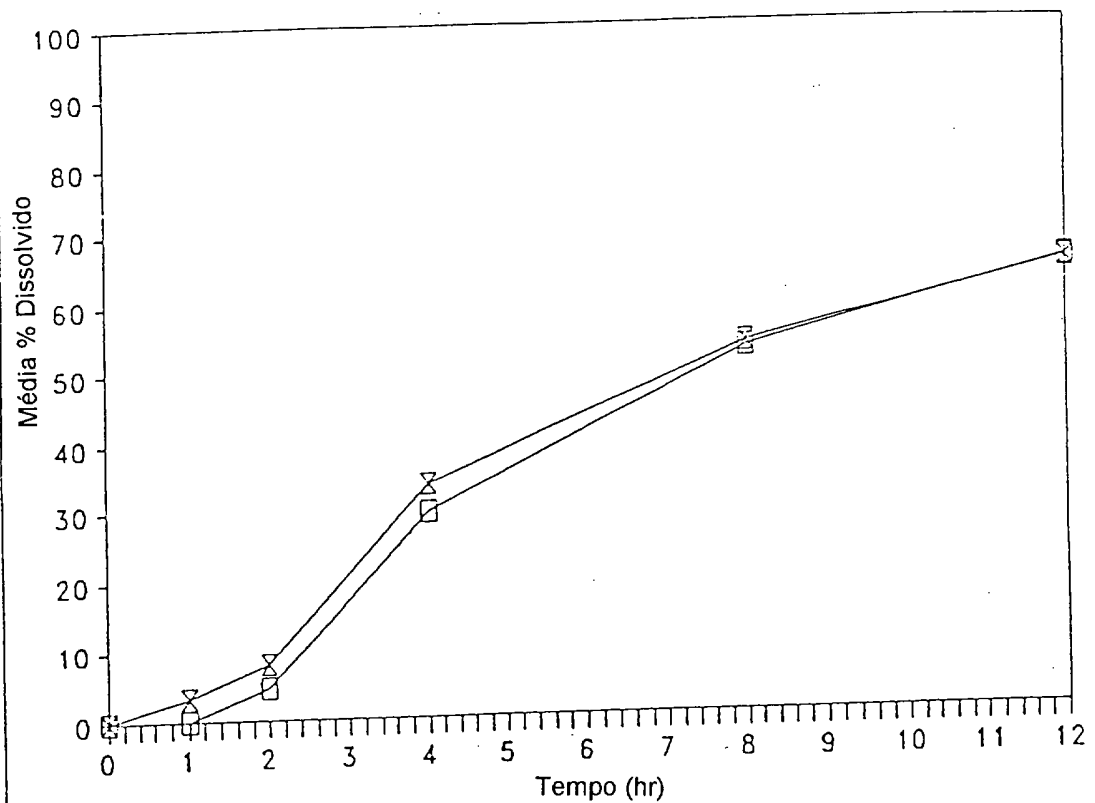
A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'L' followed by a horizontal line and a capital 'A'.

f L A

FIGURA 1

Exemplo 1

Dissolução de Hidromorfona HCl
Tratamento de 72 horas 60°C/85% RH



□
Inicial

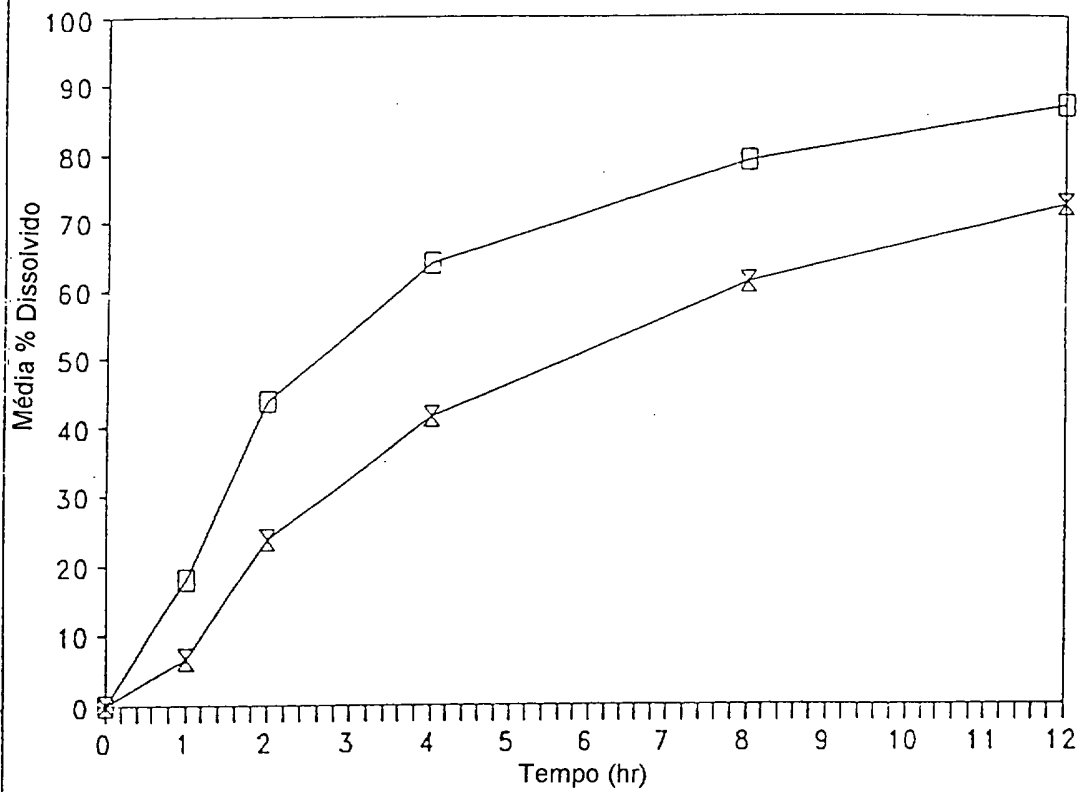
×
8 semanas
37°C/80% RH

f l A

FIGURA 2

Exemplo 1A

Dissolução de Hidromorfona HCl
Tratamento de 24 horas 60°C Seco



□
Inicial

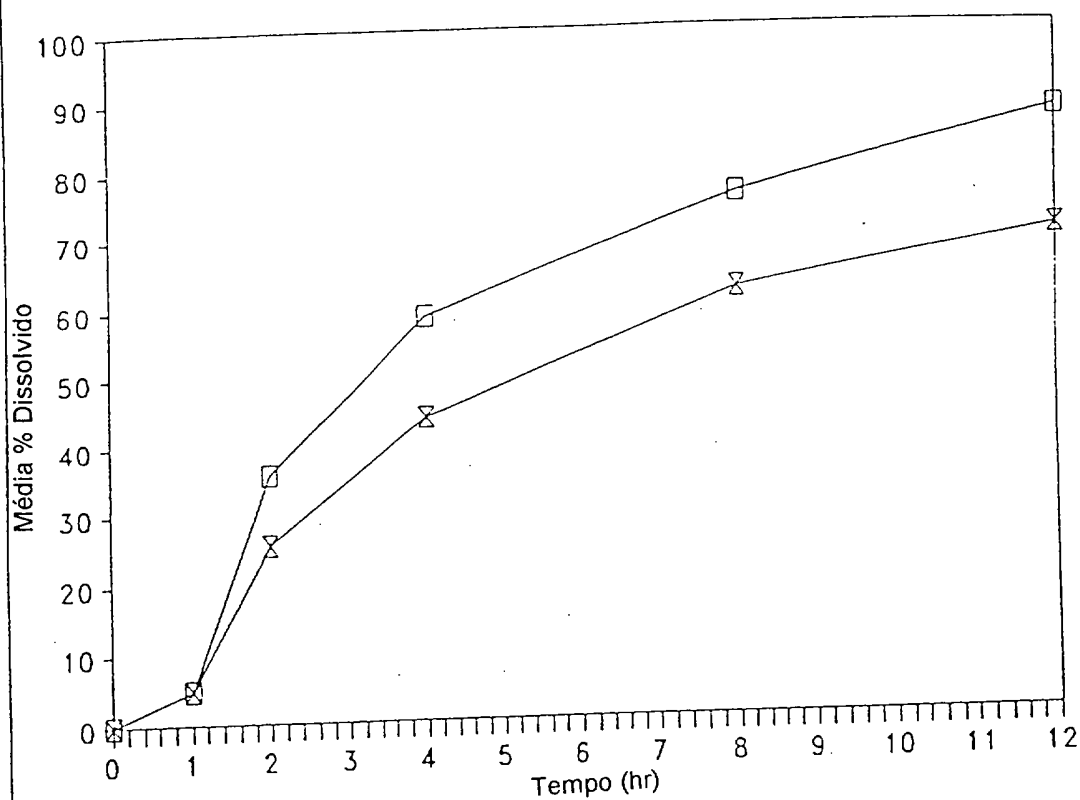
×
8 semanas
37°C/80% RH

f L A

FIGURA 3

Exemplo 1B

Dissolução de Hidromorfona HCl
Tratamento de 72 horas 60°C Seco



□
Inicial

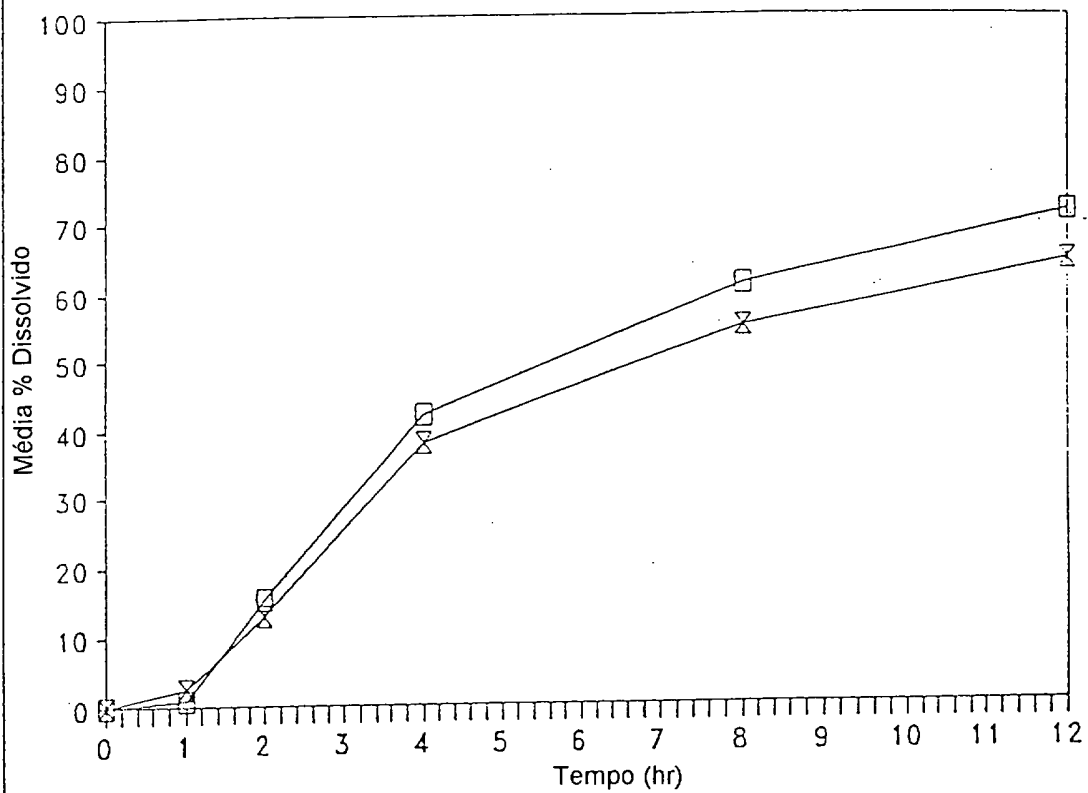
×
8 semanas
37°C/80% RH

f. L. A.

FIGURA 4

Exemplo 1C

Dissolução de Hidromorfona HCl
Tratamento de 24 horas 60°C/85% RH



□

Inicial

×

8 semanas

37°C/80% RH

f l a

FIGURA 5
Exemplo 1
Dissolução de Hidromorfona HCl
Após 8 semanas de armazenamento
em diferentes condições

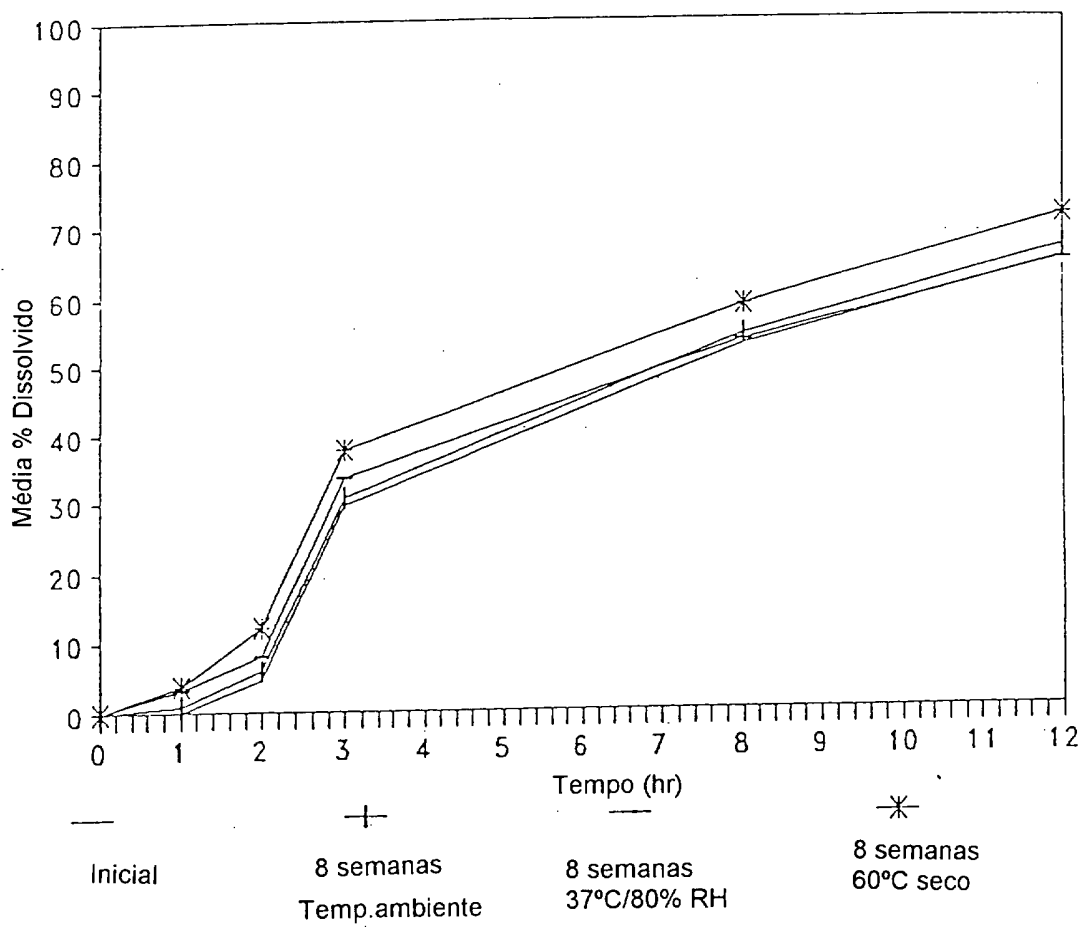
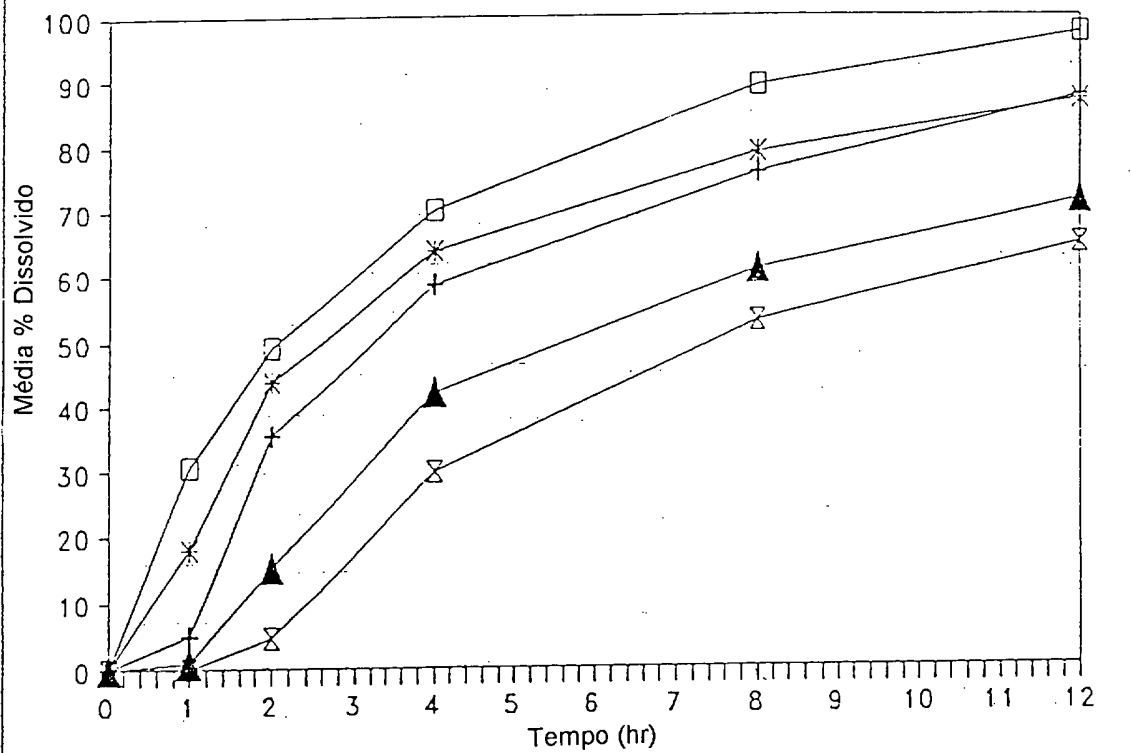


Fig. 6

FIGURA 6

Exemplo 1

Dissolução de Hidromorfona HCl inicial
Após várias condições de tratamento



Técnica anterior
 2 horas 60°C seco

Exemplo 1
 72 horas 60°C/85% RH

Exemplo 1A
 24 horas 60°C/85% RH

Exemplo 1B
 24 horas 60°C seco

Exemplo 1C
 72 horas 60°C seco