



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0722042-1 B1



(22) Data do Depósito: 25/09/2007

(45) Data de Concessão: 10/12/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DEPENDENTE DO PH PARA NÃO-OPIOIDES COM RESISTÊNCIA CONTRA A INFLUÊNCIA DO ETANOL

(51) Int.Cl.: A61K 9/50.

(30) Prioridade Unionista: 21/09/2007 IN 2136/CHE/2007.

(73) Titular(es): EVONIK RÖHM GMBH.

(72) Inventor(es): HANS-ULRICH PETEREIT; HEMA RAVISHANKAR; ASHWINI SAMEL.

(86) Pedido PCT: PCT EP2007060130 de 25/09/2007

(87) Publicação PCT: WO 2009/036811 de 26/03/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/03/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DEPENDENTE DO PH PARA NÃO-OPIOIDES COM RESISTÊNCIA CONTRA A INFLUÊNCIA DO ETANOL A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica de liberação controlada dependente do pH, compreendendo pelo menos um ingrediente ativo farmacêutico, com a exceção dos opioides, em que o núcleo é revestido ao menos por uma camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica, em que a camada de revestimento compreende uma mistura polimérica de i) 40 a 95% em peso, com base no peso seco da mistura polimérica, de pelo menos um polímero ou copolímero de vinila essencialmente neutro, insolúvel em água, e ii) 5 a 60% em peso, com base no peso seco da mistura polimérica, de pelo menos um polímero ou copolímero aniônico, o qual é insolúvel em um meio tamponado abaixo de pH 4,0 e solúvel pelo menos na faixa de pH 7,0 a pH 8,0, caracterizada pelo fato de que a camada de revestimento adicionalmente contém 110 a 250% em peso, calculados sobre o peso seco da mistura polimérica, de um lubrificante inerte não-poroso e está presente em uma quantidade de pelo menos 60% em peso calculada sobre o peso do núcleo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DEPENDENTE DO PH PARA NÃO-OPIOIDES COM RESISTÊNCIA CONTRA A INFLUÊNCIA DO ETANOL**".

5 Campo da invenção

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica de liberação controlada dependente do pH, para fármacos que não sejam opioides, com suscetibilidade diminuída à influência do etanol sobre a liberação do composto ativo.

10 Antecedente técnico

A US 2003/0118641 A1 descreve um procedimento para reduzir a possibilidade de mau uso das formas farmacêuticas orais que contêm opioides extraíveis. Neste procedimento, deve-se promover, em particular, a resistência à extração do composto ativo por meio de solventes domésticos usuais, tais como o álcool isopropílico, a vodka, o vinagre de vinho branco, a água quente ou os peróxidos, o HCl a 0,01 em álcool diluído. Propõe-se formular o composto ativo com um polímero formador de matriz e um material de troca iônica, por exemplo, os polímeros de estireno-divinilbenzeno, na forma micronizada. O material de troca iônica é crucial para a função de resistência aumentada à extração do composto ativo. O polímero formador de matriz obviamente serve como um agente que confere estrutura para o núcleo farmacêutico. Especifica-se uma longa lista de substâncias possíveis para os polímeros formadores de matriz que, entre muitas outras substâncias, também compreende os polimetacrilatos. Os agentes formadores de matriz preferidos são as C₁-C₆-hidroxialquilceluloses.

A US 2004/0052731 A1 descreve uma forma farmacêutica, em particular adequada para os compostos ativos opioides, que deve contribuir para a redução da possibilidade de mau uso como resultado da administração inadequada. Propõe-se combinar uma variante de composto ativo lipofílica com um aditivo insolúvel em água, tal como, por exemplo, um ácido graxo ou polissacarídeos solúveis em água, reticulados.

A US 2005/0163856 A1 descreve um procedimento terapêutico

para o tratamento de pacientes que sofrem de dor com uma forma farmacêutica contendo oxicodona que tem a possibilidade de mau uso reduzida como resultado da dissolução em um solvente e da administração inadequada subsequente. Para esta finalidade, o composto ativo deve ser formulado com um polímero formador de matriz selecionado a partir do grupo que consiste em hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou hidroxietilcelulose.

O WO 2006/002884 A1 descreve formas de administração oral protegidas contra o mau uso, que contêm um polímero, em particular um óxido de polialquilenos, tendo uma resistência à fratura de pelo menos 500 N.

O WO 2006/094083 A1 descreve uma forma farmacêutica tendo características de liberação controlada de venlafaxina. Para a redução da possibilidade de mau uso por adição de etanol, o composto ativo é integrado em uma matriz de um polímero reticulado, formador de gel, por exemplo, a xantana. Os polímeros hidrofóbicos adicionais, inter alia também os polimetacrilatos, podem ser adicionados como aditivos.

O WO 2006/125483 descreve o uso de uma mistura polimérica para a produção de formulações farmacêuticas revestidas e formulações farmacêuticas com revestimentos de polímeros mistos. As misturas poliméricas são pretendidas proporcionar perfis modificados de liberação, adaptados para certas exigências terapêuticas de diferentes ingredientes farmacêuticos, que não podem ser obtidas usando polímeros-padrão. Não há nenhuma indicação sobre as formas farmacêuticas resistentes ao etanol. Nos exemplos, descrevem-se formas farmacêuticas revestidas com misturas de Eudragit® NE e Eudragit® FS em razões de 5 a 50 % em peso de Eudragit® FS. Entretanto, não se utiliza nos exemplos ou recomenda-se na descrição nenhum talco em altas quantidades, conforme usado na presente invenção. A espessura adequada dos revestimentos de 2 - 20 % em peso, com base no peso do núcleo, é muito menor do que as espessuras requeridas para a presente invenção.

O WO 1994/0022431 A1 descreve uma preparação farmacêutica oral que contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de morfina para a administração. Ela consiste em pelo menos 50 partículas individuais, com

um tamanho de partícula individual na faixa de 0,7 a 1,4 mm. Cada partícula tem um núcleo contendo um sal de morfina revestido com uma camada de barreira. A camada de barreira contém pelo menos um componente insolúvel em água, selecionado a partir do grupo de etil celulose, copolímeros sintetizados a partir de ésteres acrílicos ou metacrílicos e ceras naturais, e um plasticizante, para proporcionar a liberação do fármaco através da camada de barreira de revestimento, a qual é substancialmente independente do pH na faixa de 1,0 a 7,0. A concentração de morfina resultante no soro obtida é pelo menos 50% da concentração máxima no soro durante pelo menos 12 horas após a administração de uma única dose da dita preparação.

A US 2007/053698 descreve métodos de administração de opioides com liberação sustentada, incluindo, porém não limitados à hidromorfona e oxicodona, que exibem propriedades melhoradas em relação à coingestão com álcool aquoso.

Definições

Uma composição farmacêutica de liberação controlada dependente do pH

Uma composição farmacêutica de liberação controlada dependente do pH significa uma composição farmacêutica que inclui um ingrediente farmacêutico que é formulado com polímeros formadores de filmes farmacêuticamente aceitáveis e opcionalmente com outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis, onde a composição farmacêutica mostra uma liberação controlada dependente do pH do ingrediente farmacêutico.

Ingredientes ativos farmacêuticos com a exceção dos opioides

A composição farmacêutica de liberação controlada dependente do pH compreende um núcleo, compreendendo pelo menos um ingrediente ativo farmacêutico, com a exceção dos opioides. As composições farmacêuticas contendo um ou mais opioides (agonistas de opioides) estão explicitamente excluídas da presente invenção.

Preferem-se os ingredientes ativos farmacêuticos que sejam normalmente formulados nas formas de dosagem de liberação controlada ou formas de liberação sustentada.

Um ingrediente ativo farmacêutico adequado é, por exemplo, o metoprolol.

5 As substâncias medicinais em uso podem ser encontradas em trabalhos de referência, tais como, por exemplo, a Rote Liste ou o Merck Index.

Os componentes ativos ou as substâncias medicinais empregadas para os propósitos da invenção são pretendidas para serem usadas sobre o, ou dentro do, corpo humano ou animal para

- 10 1. curar, aliviar, prevenir ou diagnosticar distúrbios, doenças, dano físico ou sintomas patológicos;
2. revelar a condição, a situação ou as funções do corpo ou estados mentais;
3. substituir as substâncias ativas ou os fluidos corpóreos produzidos pelo corpo humano ou animal;
- 15 4. prevenir, eliminar ou tornar inofensivos os patógenos, os parasitas ou as substâncias exógenas, ou
5. influenciar a condição, a situação ou as funções do corpo ou estados mentais.

Estas substâncias farmacologicamente ativas podem pertencer a

20 uma ou mais classes de ingredientes ativos, tais como os inibidores de ACE, os adrenérgicos, os adrenocorticoides, os agentes terapêuticos para acne, os inibidores da aldose redutase, os antagonistas de aldosterona, os inibidores da alfa-glicosidase, os antagonistas alfa 1, os medicamentos para o uso abusivo de álcool, os aminoácidos, os amebicidas, os anabólicos, os analépticos,

25 as adições anestésicas, os anestésicos (sem inalação), os anestésicos (locais), os analgésicos, correspondentemente os analgéticos (com a exceção dos opioides), os andrógenos, os agentes terapêuticos de angina, os antagonistas, os antialérgicos, os antialérgicos tais como os inibidores de PDE, os antialérgicos para o tratamento da asma, os antialérgicos adicionais

30 (por exemplo, os antagonistas de leucotrienos, os antianêmicos, os antianrógenos, os antiansiolíticos, os antiartríticos, os antiarrítmicos, os antiateroscleróticos, os antibióticos, os anticolinérgicos, os anticonvulsivos, o anti-

depressivos, os antidiabéticos, os antidiarréicos, os antidiuréticos, os antídotos, os antieméticos, os antiepilépticos, os antifibrinolíticos, os antiepilépticos, os anti-helmínticos, as anti-histaminas, os anti-hipotensivos, os anti-hipertensivos, os anti-hipertensivos, os anti-hipotensivos, os anticoagulantes, os antimicóticos, os antiestrogênios, os antiestrogênios (não-esteroidais), os agentes antiparkinson, os agentes anti-inflamatórios, os ingredientes ativos antiproliferativos, os ingredientes ativos antiprotozoários, os antirreumáticos, os antiesquistossomicidas, os antiespasmolíticos, os antitrombóticos, os antitussivos, os supressores do apetite, os medicamentos para arteriosclerose, os bacteriostáticos, os bloqueadores beta, os bloqueadores do receptor beta, os broncodilatadores, os inibidores da carbônico anidrase, os agentes quimioterápicos, os coleréticos, os colinérgicos, os agonistas colinérgicos, os inibidores da colinesterase, os agentes para o tratamento de colite ulcerativa, os diuréticos inibidores da ciclo-oxigenase, os ectoparasiticidas, os eméticos, as enzimas, os inibidores de enzimas, os inibidores de enzima, os ingredientes ativos para agir contra o vômito, os fibrinolíticos, os fungistáticos, os medicamentos para gota, os agentes terapêuticos de glaucoma, os glicocorticoides, os glicocorticosteroides, os hemostáticos, os glicosídeos cardíacos, os antagonistas de histamina H2, os hormônios e os seus inibidores, os agentes imunoterapêuticos, os cardiotônicos, os coccidiostatos, os laxativos, os agentes redutores de lipídio, os agentes terapêuticos gastrointestinais, os agentes terapêuticos de malária, os medicamentos para enxaqueca, os microbiocidas, a doença de Crohn, os inibidores da metástase, os medicamentos para enxaqueca, as preparações minerais, os ingredientes ativos que aumentam a motilidade, os relaxantes musculares, os neurolépticos, os ingredientes ativos para o tratamento de estrogênios, a osteoporose, os otológicos, os agentes antiparkinson, os fitofarmacêuticos, os inibidores da bomba de prótons, as prostaglandinas, os ingredientes ativos para o tratamento de hiperplasia da próstata benigna, os ingredientes ativos para o tratamento de prurido, os ingredientes ativos para psoríase, os fármacos psicoativos, os expulsadores de radicais livres, os antagonistas de renina, os agentes terapêuticos da tireoide, os ingredientes ativos para tratar a seborreia, os ingre-

dientes ativos para agir contra o enjôo do mar, os espasmolíticos, os simpato-
 miméticos alfa e beta, os inibidores da agregação de plaquetas, os tranqui-
 lizantes, os agentes terapêuticos para úlcera, os agentes terapêuticos para
 úlcera adicionais, os agentes para o tratamento de urolitíase, os virustáticos,
 5 as vitaminas, as citocinas, os ingredientes ativos para a terapia de combina-
 ção com citostáticos.

Os exemplos de componentes ativos adequados, exceto pelos
 opioides, são, por exemplo, a acarbose, ácido acetilsalicílico, abacavir, ace-
 clofenac, aclarubicina, aciclovir, actinomicina, adalimumab, adefovir, adefo-
 10 virdipivoxil, adenosilmetionina, adrenalina e derivados de adrenalina, agalsi-
 dase-alfa, agalsidase-beta, alemtuzumab, almotriptano, alfacept, alopurinol,
 almotriptano, alosetrona, alprostadil, amantadina, ambroxol, amisulprida,
 amlodipina, amoxicilina, ácido 5 aminossalicílico, amitriptilina, amlodipina,
 amoxicilina, amprenavir, anaquinra, anastrozol, androgênio e derivados de
 15 androgênio, apomorfina, aripiprazol, trióxido arsênico, artemether, atenolol,
 atorvastatina, atosibano, azatioprina, ácido azelaico, derivados de ácido bār-
 bitúrico, balsalazida, basiliximab, beclapermina, beclometasona, bemiparina,
 benzodiazepinas, betaistina, bexaroteno, bezafibrato, bicalutamida, bimoto-
 prost, bosentano, toxina botulinus, brimonidina, brinzolamida, budesonida,
 20 budipina, bufexamac, bumetanida, bupropiona, butizina, calcitonina, antago-
 nistas de cálcio, sais de cálcio, candesartano, capecitabina, captopril, car-
 bamazepina, carifenacina, carvedilol, caspofungina, cefaclor, cefadroxil, ce-
 falexina cefalosporinas, cefditoreno, cefprozil, celecoxib, cepecitabina, ceri-
 vastatim, cetirizina, cetorelix, cetuximab, ácido quenodeoxicólico, gonado-
 25 tropina coriônica, ciclosporina, cidofovir, cimetidina, ciprofloxacina, cisplatina,
 cladribina, claritromicina, ácido clavulânico, clindamicina, clobutinol, clonidi-
 na, clopidogrel, cafeína, colestiramina, ácido cromoglicólico, cotrimoxazol, cu-
 marina e derivados de cumarina, darbepoetina, cisteamina, cisteína, citara-
 bina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, daclizumab, dalfopristina, dana-
 30 paroide, dapiprazol, darbepoetina, defepripona, desipramina, desirudina,
 desloaratadina, desmopressina, desogestrel, desonida, dexibuprofem, dex-
 cetoprofem, disoproxil, diazepam e derivados de diazepam, di-hidralazina,

diltiazém, dimenidrinato, sulfóxido de dimetila, dimeticona, dipivoxil, dipiridamoi, dolasetrona, domperidona, e derivados de domperidano, donepzil, dopamina, doxazosina, doxorubizina, doxilamina, diclofenac, divalproex, dronabinol, drospirenona, drotrecogina-alfa, dutasterida, ebastina, econazol,

5 efavirenz, eletripano, emidastina, emtricitabina, enalapril, encephur, entacapon, enfurvitida, efedrina, epinefrina, eplerenona, epoetina e derivados de epoetina, eprosartano, eptifibatida, ertapenem, esomeprazol, estrogênio e derivados de estrogênio, etanercept, etenzamida, etinestradiol, etofenamato, etofibrato, etofilina, etonogestrel, etoposida, exemestano, exetimib, famciclo-

10 vir, famotidina, daloxato de faropenano, felodipina, fenofibrato, fenticonazol, fexofenadina, finasterida, fluconazol, fludarabina, flunarizina, fluorouracil, fluoxetina, flurbiprofeno, flupirtina, flutamida, fluvastatina, folitropina, fomivirseno, fondaparinux, formoterol, fosfomicina, frovatriptano, furosemida, ácido fusídico, gadobenato, galantamina, galopamil, ganciclovir, ganirelix, gatiflo-

15 xacina, gefitinib, gemfibrozil, gentamicina, gepirona, progestogênio e derivados de progestogênio, ginkgo, glatirâmero, glibenclamida, glipizida, glucagon, glucitol e derivados de glucitol, glicosamina e derivados de glicosamina, antibióticos de glicosídeos, glutathione, glicerol e derivados de glicerol, hormônios do hipotálamo, goserelina, grepafloxacin, inibidores da girase, guanetidina, inibidores da girase, hemina, halofantrina, haloperidol, derivados de

20 ureia como antidiabéticos orais, heparina e derivados de heparina, glicosídeos cardíacos, ácido hialurônico, hidralazina, hidroclorotiazida e derivados de hidroclorotiazida, hidroxiomeprazol, hidroxizina, ibritumomab, ibuprofem, idarubicina, ifliximab, ifosfamida, iloprost, imatinib, imidapril, imiglucerase,

25 imipramina, imiquimod, imidapril, indometacina, indoramina, infliximab, insulina, insulina glargina, interferons, irbesartano, irinotecano, isoconazol, isoprenalina, itraconazol, ivabradina, iodo e derivados de iodo, erva-de-são-jão, sais de potássio, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, lacidipina, lansoprazol, laronidase, latanoprost, leflunomida, lepirudina, lercanidipina, let-

30 prinim, letrozol, levacetilmetadol, levetiracetam, levocetirizina, levodopa, licofelona, linezolid, liponavir, ácido lipoico e derivados de ácido lipoico, lisinopril, lisurida, lofepramina, lodoxamida, lomefloxacin, lomustina, loperamida,

lopinavir, loratadina, lornoxicam, losartano, lumefantrina, lutropina, sais de
 magnésio, antibióticos de macrolídeo, mangafodipir, maprotilina, mebenda-
 zol, mebeverina, meclozina, ácido mefenâmico, mefloquina, meloxicam,
 memantina, mepindolol, meprobamato, meropenem, mesalazina, mesuximi-
 5 da, metamizol, metformina, metotrexato, 5-amino-4-oxopentanoato de metila,
 metilnaloxona, metilnaloxona, metilnaltrexonas, metilfenidato, metilpredniso-
 lona, metixeno, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, mibe-
 fradil, miconazol, mifepristona, miglitol, miglustad, minociclina, minoxidil, mi-
 soprostol, mitomicina, mizolastina, modafinil, moexipril, montelukast, moroc-
 10 toco, moxifloxacina, alcaloides de ergotina, naloxona, naproxeno, naratrip-
 tano, narcotina, natamicina, nateglinida, nebivolol, nefazodona, nelfinavir,
 neostigmina, neramexano, nevirapina, nicergolina, nicetamida, nifedipina,
 ácido niflúmico, nimodipina, nimorazol, nimustina, nesiritida, nisoldipina, nor-
 floxacina, novamina sulfona, noscapina, nistatina, ofloxacina, oktotrida, olan-
 15 zapina, olmessartano, olsalazina, oseltamivir, omeprazol, omoconazol, on-
 dansetrona, orlistat, oseltamivir, oxaceprol, oxacilina, oxaliplatina, oxaprozi-
 na, oxcarbacepina, oxiconazol, oximetazolina, palivizumab, palanosetrona,
 pantoprazol, paracetamol, parecoxib, paroxetina, pegaspargase, peginterfe-
 ron, pegfilgrastrim, penciclovir, penicilinas orais, pentifilina, pentoxifilina, an-
 20 tibióticos de peptídeos, perindopril, perfenazina, petidina, extratos de plan-
 tas, fenazona, feniramina, ácido fenilbutírico, fenitoína, fenotiazinas, fenseri-
 na, fenilbutazona, fenitoína, pimecrolimus, pimoza, pindolol, pioglitazona,
 piperazina, piracetam, pirenzepina, piribedil, pirlindol, piroxicam, pramipexol,
 pramlintida, pravastatina, prazosina, procaína, promazina, propiverina, pro-
 25 pranolol, derivados de ácido propiônico, propifenazona, prostaglandinas, pro-
 tionamida, proxifilina, quetiapina, quinapril, quinaprilato, quinupristina, rami-
 pril, ranitidina, rabeprazol, raloxifeno, ranolazina, rasburicase, reboxetina,
 repaclinidas, reproterol, reserpina, revofloxacina, ribavirina, rifampicina, rilu-
 zóis, rimexolona, risedronato, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastimeno,
 30 risatriptano, rofecoxib, ropinirol, ropivacaína, rosiglitazona, roxatidina, roxi-
 tromicina, ruscoquina, rosuvastatina, rutosida e derivados de rutosida, sa-
 badila, salbutamol, salicilatos, salmeterol, saperconazóis, hormônios da tire-

oide, escopolamina, selegilina, sertaconazol, sertindol, sertralina, sevelâme-
 ro, sibutramina, sildenafil, silicatos, simvastatina, sirolimus, sitosterol, sotalol,
 ácido espaglúmico, esparfloxacina, espectinomicina, espiramicina, espirapril,
 espironolactona, estavudina, estreptomicina, sucralfato, sulbactam, sulfona-
 5 midas, sulfassalazina, sulpirida, sultamicilina, sultiam, sumatriptano, cloreto
 de suxametônio, tacrina, tacrolimus, tadalafil, taliolol, talsaclidina, tamoxife-
 no, tasonermina, tazaroteno, tegafur, tegaserod, telitromicina, telmisartano,
 temoporquina, temozolomida, tenatoprazol, tenecteplase, teniposida, tenofovir,
 tenoxicam, teriparatida, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, teri-
 10 paratida, terlipressina, tertatolol, testosterona e derivados de testosterona,
 tetraciclina, tetrizolina, tezoseptano, teobromina, teofilina, derivados de teo-
 filina, tiamazol, tiotepa, fatores do crescimento de thr., tiagabina, tiaprida,
 tibolona, ticlopidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tiotrópio, tioxo-
 lona, tirazetam, tiopramida, trofibano, tizanidina, tolazolina, tolbutamida, tol-
 15 capona, tolnaftato, tolperisona, tolterodina, topiramato, topotecano, torase-
 mida, trandolapril, tranilcipromina, trapidil, trastuzumab, travoprost, trazodo-
 na, trepostinil, triancinolona e derivados de triancinolona, triantereno, triflupe-
 ridol, trifluridina, trimetazidina, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, tri-
 prolidina, trifosfamida, tromantadina, trometamol, tropalmina, trovafloxacina,
 20 troxerutina, tulobuterol, tripsinas, tiramina, tirotricina, urapidil, ácido ursode-
 soxicólico, ácido teofilina ursodesoxicólico, valaciclovir, valdecoxib, valganci-
 clovir, ácido valproico, valsartano, vancomicina, vardenafil, cloreto de vecu-
 rônio, venlafaxina, verapamil, verteporfina, vidarabina, vigabatrina, viloxazi-
 na, vimblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vimpocetina,
 25 viquidil, vitamina D e derivados de vitamina D, voriconazol, varfarina, nicoti-
 nato de xantinol, ximelagatran, xipamida, zafirlukast, zalcitabina, zaleplona,
 zanamivir, zidovudina, ziprasidona, ácido zoledrônico, zolmitriptano, zolpi-
 dem, zoplicona, zotepina.

Os componentes ativos podem, se desejado, também ser usa-
 30 dos na forma de seus sais ou derivados farmacologicamente aceitáveis e, no
 caso dos ingredientes ativos quirais, é possível empregar tanto os isômeros
 opticamente ativos quanto os racematos ou as misturas de diastereoisôme-

ros. Se desejado, as composições da invenção podem também compreender dois ou mais ingredientes farmacêuticos ativos.

liberação controlada dependente do pH

5 A liberação controlada dependente do pH do ingrediente farmacêutico significa que, quando a composição farmacêutica for exposta, em um teste de dissolução in vitro, aos meios USP tamponados com diferentes valores de pH de incremento de pH de cerca de 1 na faixa de cerca de pH 1 a cerca de pH 7, a quantidade de ingrediente farmacêutico que é liberada ou dissolvida no meio, em certo intervalo de tempo, difere significativamente
10 nos meios com os diferentes valores de pH.

Os meios USP tamponados com diferentes valores de pH são conhecidos para a pessoa versada na técnica. Os meios USP com diferentes valores de pH podem ter valores de pH, por exemplo, de pH 1,2, pH 2,0, pH 5,8, pH 6,8 e pH 7,4. Um teste de dissolução in vitro pode ser realizado
15 em um aparelho de dissolução da USP, por exemplo, o aparelho N^o II (pá), 37°C, agitação da dissolução 50 rpm. O certo intervalo de tempo pode ser, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 horas ou mesmo mais horas.

A taxa de dissolução nos meios com diferentes valores de pH difere significativamente quando testados nos meios com diferentes valores
20 de pH de pH 1,2, 2,0, 4,5, 6,8 e 7,4.

Para ilustração, em contraste com o comportamento de liberação controlada dependente do pH da presente invenção, um comportamento de liberação controlada tipicamente independente do pH é mostrado, por exemplo, no WO1994/022431A1 (vide especialmente a p. 13, tabela 5).

25 Especialmente, o comportamento de liberação do pH da composição farmacêutica da presente invenção é dependente do pH por causa de sua resistência gástrica, o que significa que em um meio USP de pH 1,2, há não mais do que 10 % do ingrediente farmacêutico liberado dentro de 2 horas, enquanto que em valores de pH mais elevados, por exemplo, em pH
30 7,4, há significativamente mais do que 10% do ingrediente farmacêutico liberado dentro de 2 horas. Em contraste, a forma de liberação controlada independente do pH do WO1994/022431A1 (vide a p. 13, tabela 5) pode mostrar

uma taxa de liberação idêntica de 15% após 2 horas em um meio tamponado de pH 1,2 ou pH 7,4.

Lubrificante não-poroso inerte

5 A camada de revestimento pode conter adicionalmente 110 a 250, preferivelmente 140 - 220 % em peso, calculado sobre o peso seco da mistura polimérica, de um lubrificante inerte não-poroso.

Os lubrificantes (algumas vezes também chamados deslizantes) são substâncias farmacologicamente aceitáveis que auxiliam na prevenção da aglomeração de polímeros, durante o processo de revestimento.

10 Os lubrificantes porosos, como os pós de sílica, não são adequados para os propósitos da presente invenção. As estruturas porosas podem causar possivelmente efeitos capilares que promovam a penetração aumentada do revestimento pelos meios contendo o álcool aquoso (etanol), correspondentemente os meios contendo o etanol aquoso.

15 Inerte significa que o lubrificante normalmente não interage quimicamente com as outras substâncias e não é solúvel ou é somente fracamente solúvel em água e/ou etanol. Não solúvel ou somente fracamente solúvel significa mais do que 10 partes em peso de solvente requeridas por 1 parte em peso de soluto. Além disso, os lubrificantes não-porosos inertes
20 essencialmente não influenciam a temperatura de transição vítrea da mistura polimérica do revestimento.

Os lubrificantes, como o monoestearato de glicerol (GMS), que não possam ser aplicados em quantidades suficientes à camada de revestimento para transmitir resistência contra os meios aquosos contendo o etanol, não são por si adequados no sentido da invenção. Desse modo, o monoestearato de glicerol (GMS) não é inerte no sentido da invenção.
25

O lubrificante inerte não-poroso pode ser um componente de sílica em camadas, um pigmento ou um composto de estearato.

O lubrificante inerte pode ser o estearato de Ca ou Mg. O lubrificante inerte pode ser o TiO_2 .
30

O lubrificante inerte não-poroso mais preferido é o talco.

Formulações farmacêuticas resistentes ao etanol

As formulações farmacêuticas resistentes ao etanol são formulações com a cinética de liberação não-afetada significativamente na presença do etanol. A resistência ao etanol pode ser uma exigência de registro importante no futuro próximo. Os revestimentos farmacêuticos convencionais, particularmente sobre os péletes, não são suficientemente resistentes ao álcool. Surpreendentemente, verificou-se que os revestimentos que combinam um formador de filme insolúvel e solúvel proporcionam uma maior resistência ao álcool.

Uma formulação resistente ao etanol ou, algumas vezes, também chamada forte, é definida comparando-se os dados de liberação in vitro a partir do teste em pH 6,8 nos meios sem álcool e nos meios equivalentes contendo 40 % de etanol (detalhes, ver anexo) e mantendo-se uma diferença nos perfis de liberação de menos do que 15%, se a liberação nos meios sem álcool for menos do que 20 % da dose total, e uma diferença de menos do que 30% de diferença, se a liberação da dose total for entre 20 % e 80%.

Objetivo e realização

A presente invenção origina-se das formas farmacêuticas de liberação controlada para a administração oral. Este tipo de forma farmacêutica é pretendido para mais liberação, ou uma liberação de duração mais longa, de composto ativo, normalmente durante a passagem intestinal. Procura-se atingi-lo por meio de formulação apropriada da forma farmacêutica que, após um aumento inicial da concentração do composto ativo no nível sanguíneo, o nível sanguíneo permanecerá na faixa terapeuticamente ótima enquanto possível. As concentrações do composto ativo no nível sanguíneo especialmente muito altas, que podem ter efeitos tóxicos, devem ser evitadas.

No caso das formulações de formas farmacêuticas orais com retardo da liberação, a influência do suco gástrico e dos sucos intestinais, em particular a resistência iônica e o pH ambiental, é substancialmente para ser levada em consideração em um modo conhecido por si. Existe um problema em que as razões ideais assumidas aqui para a liberação de composto ativo podem ser alteradas pelos hábitos de viver gerais, pela negligência

ou pelo comportamento que vicia dos pacientes em relação ao uso de etanol ou bebidas contendo etanol. Nestes casos, a forma farmacêutica que é na verdade projetada para um meio exclusivamente aquoso é adicionalmente exposta a um meio contendo etanol de resistência maior ou menor.

5 Por causa da dissolução das formas farmacêuticas orais com liberação retardada nas bebidas alcoólicas ou o seu consumo simultâneo ou coincidente com as bebidas alcoólicas, pode ocorrer uma aceleração ou desaceleração indesejada, ou mesmo crítica, da liberação do composto ativo. Na maioria dos casos, a presença de etanol leva a uma aceleração da libe-
10 ração do ingrediente. Desse modo, a aceleração é o problema principal, enquanto que a desaceleração é normalmente menos crítica. Uma aceleração ou uma adição de mais do que 30 % da liberação do ingrediente ativo farmacêutico completamente até a liberação em % sem a presença de 40 % de etanol deve ser considerada criticamente.

15 Visto que nem todos os pacientes estão cientes do risco do consumo simultâneo de uma forma farmacêutica de liberação controlada e bebidas contendo etanol ou não seguem ou não são capazes de seguir as advertências, os conselhos ou as recomendações apropriadas, o objetivo é projetar formas farmacêuticas de liberação retardada, orais, de modo tal que o
20 seu modo de ação seja afetado o menos possível pela presença de etanol.

O objetivo da presente invenção é expressivamente não estimular, promover ou tornar possível o consumo de bebidas contendo etanol juntamente com as formas farmacêuticas de liberação retardada, porém minorar ou evitar as consequências possivelmente fatais do uso errado ou do
25 mau uso intencional ou inadvertido.

Objetivo da invenção

Por causa da não-previsibilidade dos efeitos in vivo, a presente invenção é baseada nas condições in vitro como bases de medição objetivamente abrangíveis. Como uma condição de teste severa, pode-se escó-
30 lher as condições in vitro de acordo com o Método 1 USP (cesto), 100 rpm tamponados em pH 6,8 (Farmacopeia Europeia (EP)), em um meio com e sem a adição de 40% (v/v) de etanol.

Um objetivo da invenção é resolvido quando a composição farmacêutica de liberação controlada satisfizer as seguintes condições:

- sob as condições de acordo com o Método 1 USP (cesto), 100 rpm tamponados em pH 6,8 (Farmacopeia Europeia), onde o ingrediente ativo farmacêutico for liberado até um grau de menos do que 20% sem a adição de 40% (v/v) de etanol, a diferença na taxa de liberação com a adição de 40% (v/v) de etanol não será mais do que mais ou menos 15% do valor de liberação correspondente sem 40% (v/v) de etanol. Por exemplo, sob as condições onde o ingrediente ativo farmacêutico for liberado até um grau de 18% sem a adição de 40% (v/v) de etanol, a taxa de liberação com a adição de 40% (v/v) de etanol não diferirá até mais do que mais ou menos 15% do valor de liberação sem 40% (v/v) de etanol, o que significa que pode estar na faixa de 3 a 33%.

- sob as condições de acordo com o Método 1 USP (cesto), 100 rpm tamponados em pH 6,8 (Farmacopeia Europeia), onde o ingrediente ativo farmacêutico for liberado até um grau de 20 - 80% sem a adição de 40% (v/v) de etanol, a diferença na taxa de liberação com a adição de 40% (v/v) de etanol não será mais do que mais ou menos 30% do valor de liberação correspondente sem 40 % (v/v) de etanol. Por exemplo, sob as condições onde o ingrediente ativo farmacêutico for liberado até um grau de 50% sem a adição de 40% (v/v) de etanol, a taxa de liberação com a adição de 40% (v/v) de etanol não diferirá até mais do que mais ou menos 30% do valor de liberação sem 40% (v/v) de etanol, o que significa que pode estar na faixa de 20 a 80%.

Uma composição farmacêutica de liberação controlada que satisfizer esta condição pode ser considerada ser resistente contra a liberação criticamente acelerada do composto ativo, por negligência ou por comportamento que vicia dos pacientes em relação ao uso de etanol ou de bebidas contendo etanol.

Esta situação refere-se essencialmente ao consumo simultâneo ou subsequente de uma bebida alcoólica juntamente com o consumo da forma farmacêutica de liberação controlada, tal que a forma farmacêutica

esteja exposta a um meio contendo etanol forte no estômago ou no intestino.

Métodos de medição

5 A medição da porcentagem de quantidade de composto ativo liberado pode ser realizada, por exemplo, através de espectroscopia de UV em linha, em um comprimento de ondas adequado para o composto ativo respectivo. A metodologia é conhecida para uma pessoa versada na técnica.

A liberação do composto ativo pode ser determinada de acordo com a USP, em particular USP 28-NF23, Capítulo Geral <711>, *Dissolução*, Aparelho 2 (pá), Método <724> "Delayed Release (Enteric Coated) Articles-
10 General General Drug Release Standard" (trecho correto é necessário!), Método B (100 rpm, 37°C), cesto tipo I, com a seguinte modificação: As formas farmacêuticas são primeiramente testadas em pH 6,8 usando um tampão de fosfato (Farmacopeia Europeia (EP)), o que corresponde a um meio intestinal artificial. A medição no meio aquoso contendo etanol é realizada usando
15 a quantidade apropriada de 30 ou, preferivelmente, 40% de etanol (v/v) no meio.

Detalhes da invenção

A invenção refere-se a

20 Uma composição farmacêutica de liberação controlada dependente do pH, compreendendo

um núcleo, compreendendo pelo menos um ingrediente ativo farmacêutico, com a exceção dos opioides, onde o núcleo é revestido ao menos por uma camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica,

25 onde a camada de revestimento compreende uma mistura polimérica de

- 30 i) 40 - 95, preferivelmente 50 - 80% em peso, com base no peso seco da mistura polimérica, de pelo menos um polímero ou copolímero de vinila essencialmente neutro, insolúvel em água, e
- ii) 5 - 60, preferivelmente 20 - 50% em peso, com base no peso seco da mistura polimérica, de pelo menos um polí-

mero ou copolímero aniônico, o qual é insolúvel em um meio tamponado abaixo de pH 4,0 e solúvel pelo menos na faixa de pH 7,0 a pH 8,0.

caracterizada pelo fato de que

- 5 a camada de revestimento adicionalmente contém 110 a 250, preferivelmente 140 - 220% em peso, calculados sobre o peso seco da mistura polimérica, de um lubrificante inerte não-poroso e o revestimento está presente em uma quantidade de pelo menos 60 % em peso calculada sobre o peso do núcleo.

10 **O Núcleo**

- Em um modo conhecido por si, os núcleos contendo o ingrediente ativo ou os núcleos de péletes formam a base para os revestimentos de (co)polímeros de vinila. A peletização pode ser realizada sobre as esferas sem ingrediente ativo (nonpareills) ou os péletes sem núcleo, núcleos de
- 15 péletes, podem ser produzidos. Primeiro, produz-se um substrato contendo ingrediente ativo, arredondado, com ou sem um núcleo. Por meio de um processo de leito fluidizado, o líquido pode ser aplicado às péletes de placebo ou a outros materiais veículos adequados, o solvente ou o agente de suspensão sendo evaporado. De acordo com o processo de preparação,
- 20 pode ser adicionada uma etapa de secagem. A etapa de pulverização e subsequentemente a secagem podem ser repetidas diversas vezes até a quantidade pretendida de ingrediente ativo farmacêutico ser inteiramente aplicada.

- O ingrediente ativo é, em geral, absorvido em um solvente orgânico ou em água e misturado. Para garantir a capacidade satisfatória de pulverização da mistura, normalmente é necessário formular uma mistura com viscosidade relativamente baixa. A adição de um detergente, por exemplo, o Tween, em concentrações de 0,1 a 20, preferivelmente 0,5 a 10% em peso, pode ser vantajosa para a redução da tensão superficial. Além do ingrediente
- 25 ativo, eles podem conter excipientes farmacêuticos adicionais: os aglutinantes, tais como a celulose e os seus derivados, a polivinilpirrolidona (PVP), os agentes de retenção da umidade, os promotores da desintegra-
- 30

ção, os desintegrantes, os (met)acrilatos, o amido e os seus derivados, os solubilizantes de açúcar ou outros.

Os processos de aplicação apropriados são conhecidos, por exemplo, de Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen" [Formas Farmacêuticas Revestidas] Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Cap. 7, pp. 165-196.

Os detalhes são adicionalmente conhecidos para a pessoa versada na técnica a partir de livros-textos. Ver, por exemplo:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Livro-Texto de Tecnologia Farmacêutica]; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Flórida - Basle.

- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie [Tecnologia Farmacêutica], George Thieme Verlag Stuttgart (1991), em particular os capítulos 15 e 16, pp.626 -642.

- Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Capítulo 88, pp.1567-1573.

- List, P. H. (1982): Arzneiformenlehre [Teoria sobre Formas Farmacêuticas], Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

Os núcleos de péletes podem ser arredondados por processos tais como os processos de aglomeração com rotor, precipitação ou pulverização, em particular os processos de pulverização por vórtice ultrassônico, para dar núcleos ou núcleos de péletes ainda não-revestidos de tamanho definido, por exemplo, 50 a 1000 μm . Isto tem a vantagem que o volume inteiro do núcleo está disponível para a carga de ingrediente ativo. A carga de ingrediente ativo pode, com isso, novamente ser aumentada em relação à modalidade tendo um núcleo inerte.

Pode ser usado um processo de compactação direta para produzir os núcleos para os minicomprimidos.

Além do ingrediente ativo farmacêutico, o núcleo pode compreender excipientes farmacêuticos adicionais: os aglutinantes, tais como a celulose e os seus derivados, a polivinilpirrolidona (PVP), os umectantes, os

promotores da desintegração, os desintegrantes, o amido e os seus derivados, os solubilizantes de açúcar ou outros.

Camada de revestimento que controla a liberação da composição farmacêutica

5 O núcleo é revestido ao menos por uma, preferivelmente por uma ou mais, preferivelmente por somente uma, camada de revestimento, que controla a liberação da composição farmacêutica. A camada de revestimento transmite o efeito de resistência do perfil de liberação contra os meios aquosos contendo etanol. A camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica, pode também ser chamada uma camada de revestimento externa porque ela circunda o núcleo.

A camada de revestimento (externa) controla a liberação da composição farmacêutica. A camada de revestimento transmite o efeito de resistência do perfil de liberação contra os meios aquosos contendo o etanol.

15 No caso de incompatibilidades entre os ingredientes do núcleo e os ingredientes do revestimento, pode ser aplicada uma subcobertura isolante entre o núcleo e a camada de revestimento (externa).

A camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica, pode ser adicionalmente coberta com uma cobertura de topo não-funcional, preferivelmente solúvel em água, que não tem essencialmente nenhuma influência sobre as características de liberação.

20 Após a preparação dos núcleos contendo o ingrediente ativo ou núcleos de péletes, estes são proporcionados nos processos de pulverização com a camada de revestimento, de modo tal que sejam obtidos núcleos revestidos ou péletes revestidas, respectivamente. O revestimento é preparado por meio de aplicação por pulverização a partir de solução orgânica, ou preferivelmente a partir de dispersões aquosas. Para a execução, é aqui crucial que resultem revestimentos sem poros, uniformes. Em geral, os péletes revestidos são adicional e subsequentemente secadas por alguns minutos após a aplicação de pulverização, antes do processo de condicionamento ser iniciado. Normalmente, os revestimentos de polímeros contêm excipientes farmacêuticamente usuais, tais como, por exemplo, os agentes de li-

beração ou os plasticizantes.

A camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica, está presente em uma quantidade de pelo menos 60 % em peso, calculada sobre o peso do núcleo. O revestimento está preferivelmente presente em uma quantidade de 60 - 230, preferivelmente 80 - 180, mais preferivelmente 120 - 180% em peso, calculada sobre o peso do núcleo.

A quantidade do revestimento pode corresponder a uma espessura média da camada de revestimento na faixa de cerca de 75 - 200, preferivelmente na faixa de 100 - 150 μm .

Péletes

A composição farmacêutica de liberação controlada pode preferivelmente estar presente na forma de péletes revestidas, com um diâmetro médio global de 100 a 2000, preferivelmente 300 a 1000 μm .

A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção pode estar presente na forma de péletes revestidas ou minicomprimidos, com um diâmetro médio global na faixa de 100 a 3000 μm .

A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção pode estar presente na forma de péletes revestidas, com um diâmetro médio global na faixa entre 100 a 700 μm .

A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção pode estar presente na forma de péletes revestidas ou minicomprimidos, com um diâmetro médio global na faixa entre 1400 a 3000 μm .

Minicomprimidos

A composição farmacêutica de liberação controlada pode preferivelmente estar presente na forma de minicomprimidos revestidos, onde os minicomprimidos têm um diâmetro médio de 1 a 3 mm.

Polímeros ou copolímeros de vinila essencialmente neutros, insolúveis em água

Os polímeros ou copolímeros de vinila essencialmente neutros, insolúveis em água, são entendidos significar os polímeros ou copolímeros que são insolúveis em água sobre a faixa inteira de pHs de 1 a 14 e somente

intumescíveis em água.

Um polímero de vinila origina-se da polimerização de monômeros com grupos vinila, tais como os monômeros (met)acrílicos.

5 Essencialmente neutros é pretendido no sentido em que os polímeros, se algum, podem conter somente pequenas quantidades de grupos iônicos. Mesmo se as pequenas quantidades de grupos iônicos estiverem presentes, o comportamento físico-químico de tais polímeros é quase o mesmo que o físico-químico dos polímeros sem nenhum grupo iônico. Essencialmente neutros é especialmente pretendido no sentido em que os polímeros contêm menos do que 5, menos do que 4, menos do que 3, menos do que 2 ou menos do que 1% em peso de resíduos de monômeros com grupos laterais aniônicos ou catiônicos. De preferência, os polímeros ou os copolímeros de vinila neutros, insolúveis em água, não contêm nenhum grupo catiônico. Mais preferivelmente, os polímeros ou os copolímeros essencialmente neutros insolúveis em água não contêm de modo algum nenhum grupo iônico e, assim, são polímeros de vinila insolúveis em água, neutros (100% neutros).

20 Especialmente os polímeros (met)acrílicos insolúveis em água compostos de 5 ou 10 %, em peso, de resíduos de monômeros contendo grupos amônio quaternário catiônicos, por exemplo, do tipo EUDRAGIT® RS ou EUDRAGIT® RL, não são adequados para os propósitos da presente invenção, visto que as composições farmacêuticas resultantes não são suficientemente resistentes contra a influência de 40 % de etanol.

25 Em geral, somente um ou um tipo de polímero ou copolímero de vinila essencialmente neutro, insolúvel em água, está presente na composição farmacêutica. Entretanto, também é possível, se apropriado, para dois ou mais polímeros ou copolímeros insolúveis em água ou tipos de tais polímeros ou copolímeros estarem presentes lado a lado um com outro ou em uma mistura.

30 **Polímeros insolúveis em água do tipo de poli acetato de vinila**

Os polímeros insolúveis em água adequados são do tipo de polímeros de poliacetato de vinila ou copolímeros derivados deles.

Os exemplos de polímeros ou copolímeros do tipo de poli acetato de vinila, insolúveis em água, são o poliacetato de vinila (PVAc, Kollicoat), o copolímero de acetato de vinila-vinilpirrolidona (Kollidon® VA64).

Copolímeros (met)acrílicos insolúveis em água

5 Entre os copolímeros (met)acrílicos insolúveis em água, os copolímeros de metacrilato neutros ou essencialmente neutros são adequados para os propósitos da presente invenção.

Copolímeros de (met)acrilato neutros (tipo EUDRAGIT® NE, tipo EUDRAGIT® NM)

10 Os copolímeros de metacrilato neutros ou essencialmente neutros consistem pelo menos em até uma proporção em mais do que 95% em peso, em particular, até uma proporção, em pelo menos 98% em peso, preferivelmente, até uma proporção, em pelo menos 99% em peso, em particular, até uma proporção, em pelo menos 99% em peso, mais preferivelmente,
15 até uma proporção, em 100% em peso, de monômeros de (met)acrilato com radicais neutros, especialmente os radicais de C₁-C₄-alquila.

 Os monômeros de (met)acrilato com radicais neutros adequados são, por exemplo, o metacrilato de metila, o metacrilato de etila, o metacrilato de butila, o acrilato de metila, o acrilato de etila, o acrilato de butila. É da
20 preferência ao metacrilato de metila, ao acrilato de etila e ao acrilato de metila.

 Os monômeros de metacrilato com radicais aniônicos, por exemplo, o ácido acrílico e/ou o ácido metacrílico, podem estar presentes em pequenas quantidades de menos do que 5% em peso, preferivelmente não
25 mais do que 2% em peso, mais preferivelmente não mais do que 1 ou 0,05 a 1% em peso.

 Os exemplos adequados são os copolímeros de (met)acrilato neutros ou quase neutros compostos de 20 a 40% em peso de acrilato de etila, 60 a 80% em peso de metacrilato de metila e 0 a menos do que 5% em
30 peso, preferivelmente 0 a 2 ou 0,05 a 1% em peso de ácido acrílico ou ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® NE ou Eudragit® NM).

 O EUDRAGIT® NE e o Eudragit® NM são copolímeros compos-

tos de unidades polimerizadas radicalmente livres de 30% em peso de acrilato de etila e 70% em peso de metacrilato de metila.

5 Dá-se preferência aos copolímeros de acrilato de metila neutros ou essencialmente neutros que, de acordo com o WO 01/68767, tenham sido preparados como dispersões usando 1 - 10% em peso de um emulsificante não-iônico tendo um valor de HLB de 15,2 a 17,3. Estes oferecem a vantagem que não há nenhuma separação de fases com a formação das estruturas de cristais pelo emulsificante (tipo Eudragit® NM).

10 De acordo com a EP 1 571 164 A2, os copolímeros de (met)acrilato quase neutros, correspondentes, com pequenas proporções de 0,05 a 1% em peso de ácidos C₃-C₈-carboxílicos mono olefinicamente insaturados, podem, entretanto, também ser preparados através de polimerização por emulsão na presença de quantidades comparativamente pequenas de emulsificantes aniônicos, por exemplo, 0,001 a 1% em peso.

15 Um polímero insolúvel em água adequado é um copolímero composto de unidades polimerizadas via radicais livres de mais do que 95 até 100 % em peso de ésteres C₁ a C₄-alquílicos de ácido acrílico ou metacrílico e menos do que 5% em peso de ácido acrílico ou metacrílico.

Polímeros aniônicos solúveis em água

20 Um polímero aniônico solúvel em água no sentido da presente invenção é um polímero que é insolúvel abaixo de pH 5,0 e solúvel pelo menos na faixa de pH 7,0 a pH 8,0, preferivelmente na faixa de pH 6,0 a 8,0, mais preferivelmente solúvel na faixa de 5,5 a 8,0 em um meio tamponado adequado, preferivelmente um meio tamponado de acordo com os padrões
25 da USP ou da Farmacopeia Europeia. A maior parte dos polímeros que são solúveis na faixa de pH 7,0 a pH 8,0 em um meio aquoso tamponado adequado não é solúvel em água pura ou água desmineralizada.

Derivados de celulose aniônicos solúveis em água

30 Os derivados de celulose aniônicos são baseados em uma cadeia de celulose natural e quimicamente modificados com compostos aniônicos. O polímero pode ser parcial ou totalmente neutralizado, preferivelmente com íons alcalinos. Os exemplos de derivados de celulose aniônicos são o

acetato ftalato de celulose (CAP), o ftalato de hidróxi propil metil celulose (HPMCP), a carbóxi metil celulose (CMC), o acetato succinato de hidroxil propil metil celulose (HPMCAS) ou o acetato succinato de celulose (CAS).

Copolímeros de (met)acrilato aniônicos solúveis em água

5 Um copolímero de (met)acrilato aniônico, solúvel em água, adequado, é composto de unidades polimerizadas via radicais livres de 25 a 95, preferivelmente 40 a 95, em particular 60 a 40, % em peso de ésteres C₁ a C₄-alquílicos de ácido acrílico ou metacrílico polimerizados via radicais livres, e 75 a 5, preferivelmente 60 a 5, em particular 40 a 60, % em peso de monômeros de (met)acrilato tendo um grupo aniônico.

As proporções mencionadas normalmente somam 100% em peso. Entretanto, também é possível, além disso, sem isto resultar em um dano ou uma alteração das propriedades essenciais da invenção, para as pequenas quantidades na região de até 10 ou 0 a 10, por exemplo, 1 a 5, % em peso de monômeros adicionais capazes de copolimerização vinílica, tais como, por exemplo, o metacrilato de hidroxietila ou o acrilato de hidroxietila, estarem presentes. Entretanto, prefere-se que nenhum monômero adicional capaz de copolimerização vinílica esteja presente. Geralmente prefere-se que nenhum monômero adicional, exceto a partir daqueles explicitamente mencionados, esteja presente nos copolímeros de (met)acrilato aniônicos solúveis em água.

Os ésteres C₁ a C₄-alquílicos de ácido acrílico ou metacrílico são, em particular, o metacrilato de metila, o metacrilato de etila, o metacrilato de butila, o acrilato de metila, o acrilato de etila e o acrilato de butila.

25 Um monômero de (met)acrilato tendo um grupo aniônico é, por exemplo, o ácido acrílico, com preferência pelo ácido metacrílico.

Os copolímeros de (met)acrilato aniônicos adequados são aqueles compostos de 40 a 60% em peso de ácido metacrílico e 60 a 40% em peso de metacrilato de metila ou 60 a 40% em peso de acrilato de etila (tipos EUDRAGIT[®] L ou EUDRAGIT[®] L 100-55).

O EUDRAGIT[®] L é um copolímero de 50% em peso de metacrilato de metila e 50% em peso de ácido metacrílico. O pH do início da libera-

ção de ingrediente ativo específico no suco intestinal ou no fluido intestinal simulado pode ser estabelecido ser um pH 6,0.

O EUDRAGIT® L 100-55 é um copolímero de 50% em peso de acrilato de etila e 50% em peso de ácido metacrílico. O EUDRAGIT® L 30 D-
5 55 é uma dispersão que compreende 30% em peso de EUDRAGIT® L 100-55. O pH do início da liberação do ingrediente ativo específico no suco intestinal ou no fluido intestinal simulado pode ser estabelecido ser um pH 5,5.

Também são adequados os copolímeros de (met)acrilato aniônicos compostos de 20 a 40% em peso de ácido metacrílico e 80 a 60% em
10 peso de metacrilato de metila (tipo EUDRAGIT® S). O pH do início da liberação do ingrediente ativo específico no suco intestinal ou no fluido intestinal simulado pode ser estabelecido ser um pH 7,0.

Os copolímeros de (met)acrilato adequados são aqueles consistindo em 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de
15 acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® FS). O pH do início da liberação do ingrediente ativo específico no suco intestinal ou no fluido intestinal simulado pode ser estabelecido ser um pH 7,0.

O EUDRAGIT® FS é um copolímero copolimerizado a partir de 25% em peso de metacrilato de metila, 65% em peso de acrilato de metila e
20 10% em peso de ácido metacrílico. O EUDRAGIT® FS 30 D é uma dispersão compreendendo 30% em peso de EUDRAGIT® FS.

É adicionalmente adequado um copolímero composto de
20 a 34% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico,
20 a 69% em peso de acrilato de metila e
25 0 a 40% em peso de acrilato de etila e/ou, onde apropriado,
0 a 10% em peso de monômeros adicionais capazes de copolimerização vinílica,

com a condição que a temperatura de transição vítrea do copolímero de acordo com ISO 11357-2, subseção 3.3.3, não seja mais do que
30 60°C. Este copolímero de (met)acrilato é particularmente adequado, por causa de suas boas propriedades de alongamento na ruptura, para comprimir os péletes até os comprimidos.

- É adicionalmente adequado um copolímero composto de
 20 a 33% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico,
 5 a 30% em peso de acrilato de metila e
 20 a 40% em peso de acrilato de etila e
 5 mais do que 10 a 30% em peso de metacrilato de butila e, onde
 apropriado,
 0 a 10% em peso de monômeros adicionais capazes de copoli-
 merização vinílica,
 onde as proporções dos monômeros somam 100% em peso,
 10 com a condição que a temperatura de transição vítrea do copo-
 límero de acordo com ISO 11357-2, subseção 3.3.3 (temperatura do ponto
 central T_{mg}), seja 55 a 70°C. Os copolímeros deste tipo são particularmente
 adequados, por causa de suas boas propriedades mecânicas, para compri-
 mir os péletes até os comprimidos.
- 15 O copolímero acima mencionado é composto, em particular, de
 unidades polimerizadas via radicais livres de
 20 a 33, preferivelmente 25 a 32, particular e preferivelmente 28
 a 31% em peso de ácido metacrílico ou ácido acrílico, com preferência pelo
 ácido metacrílico,
 20 5 a 30, preferivelmente 10 a 28, particular e preferivelmente 15 a
 25% em peso de acrilato de metila,
 20 a 40, preferivelmente 25 a 35, particular e preferivelmente 18
 a 22% em peso de acrilato de etila, e
 mais do que 10 a 30, preferivelmente 15 a 25, particular e prefe-
 25 rivelmente 18 a 22% em peso de metacrilato de butila,
 onde a composição do monômero é escolhida de modo que a
 temperatura de transição vítrea do copolímero seja de 55 a 70°C, preferivel-
 mente 59 a 66, particular e preferivelmente 60 a 65°C.
- A temperatura de transição vítrea significa, em relação a isto, em
 30 particular, a temperatura do ponto central T_{mg} de acordo com ISO 11357-2,
 subseção 3.3.3. A medição ocorre sem plasticizante adicionado, com teores
 de monômeros residuais (REMO) de menos do que 100 ppm, com uma taxa

de aquecimento de 10°C/min e sob uma atmosfera de nitrogênio.

O copolímero de preferência consiste essencial e exclusivamente em 90, 95 ou 99 a 100% em peso dos monômeros ácido metacrílico, acrilato de metila, acrilato de etila e metacrilato de butila, nas faixas das quantidades indicadas acima.

Entretanto, é possível, sem isto necessariamente resultar em um dano das propriedades essenciais, para as pequenas quantidades na faixa de 0 a 10, por exemplo, 1 a 5% em peso de monômeros adicionais, capazes de copolimerização vinílica, adicionalmente estarem presentes, tais como, por exemplo, o metacrilato de metila, o acrilato de butila, o metacrilato de hidroxietila, a vinilpirrolidona, o ácido vinilmalônico, o estireno, o álcool vinílico, o acetato de vinila e/ou os seus derivados.

Preparação dos copolímeros de (met)acrilato aniônicos

Os copolímeros de (met)acrilato aniônicos podem ser preparados em um modo conhecido por si, através de polimerização via radicais livres dos monômeros (vide, por exemplo, a EP 0 704 207 A2 e a EP 0 704 208 A2). O copolímero de acordo com a invenção pode ser preparado em um modo conhecido por si, através de polimerização por emulsão via radicais livres em fase aquosa, na presença de, preferivelmente, emulsificantes aniônicos, por exemplo, através do processo descrito em DE-C 2 135 073.

O copolímero pode ser preparado pelos processos convencionais de polimerização via radicais livres, de modo contínuo ou descontínuo (processos em batelada), na presença de iniciadores formadores de radicais livres e, onde apropriado, reguladores para ajustar o peso molecular, não diluídos, em solução, por polimerização de glóbulos ou em emulsão. O peso molecular médio M_w (média ponderal, determinada, por exemplo, através da medição da viscosidade da solução) pode estar, por exemplo, na faixa de 80.000 a 1.000.000 (g/mol). Prefere-se a polimerização em emulsão em fase aquosa, na presença de iniciadores solúveis em água e emulsificantes (preferivelmente aniônicos).

No caso da polimerização em massa, o copolímero pode ser obtido na forma sólida por moagem, extrusão, granulação ou corte a quente.

Os copolímeros de (met)acrilato são obtidos em um modo conhecido por si, através de polimerização em massa via radicais livres, em solução, de glóbulos ou em emulsão. Eles devem ser levados, antes do processamento, até a faixa de tamanhos das partículas da invenção por processos adequados de moagem, secagem ou pulverização. Isto pode ocorrer por simples moagem dos péletes extrudadas e esfriadas ou corte a quente.

O uso de pós pode ser vantajoso especialmente em mistura com outros pós ou líquidos. Os aparelhos adequados para produzir os pós são conhecidos para a pessoa versada, por exemplo, moinhos de jato de ar, moinhos de disco com pinos, moinhos de compartimentos. É possível, onde apropriado, incluir etapas apropriadas de peneiramento. Um moinho adequado para grandes quantidades industriais é, por exemplo, um moinho de jato oposto (Multi N^o 4200) operado com uma pressão manométrica de cerca de 600 kPa (6 bar).

15 **Neutralização parcial**

Os polímeros aniônicos podem ser parcial ou completamente neutralizados por bases. As bases adequadas são aquelas expressamente mencionadas em EP 0 088 951 A2 ou WO 2004/096185 ou deriváveis delas. Em particular: a solução de hidróxido de sódio, a solução de hidróxido de potássio (KOH), o hidróxido de amônio, ou as bases orgânicas, tais como, por exemplo, a trietanolamina, o carbonato de sódio, o carbonato de potássio, o bicarbonato de sódio, o fosfato de trissódio, o citrato de trissódio ou a amônia ou as aminas fisiologicamente toleradas, tais como a trietanolamina ou o tris(hidroximetil)aminometano. As bases orgânicas, catiônicas, adequadas, adicionais são os aminoácidos básicos histidina, arginina e/ou lisina.

25 **Formas farmacêuticas multiparticuladas**

A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção pode ter a forma de péletes, as quais estão contidas em uma forma farmacêutica multiparticulada, por exemplo, na forma de um comprimido prensado, cápsulas, sachês, comprimidos efervescentes ou pós que podem ser reconstituídos.

Cobertura de Topo e Subcoberturas

A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção pode ser adicionalmente revestida com uma subcobertura e/ou uma cobertura de topo.

5 Uma subcobertura pode estar localizada entre o núcleo e o revestimento que controla a liberação da substância ativa farmacêutica (camada de controle). Uma subcobertura pode ter a função de separar as substâncias do núcleo das substâncias da camada de controle, as quais podem ser incompatíveis uma com a outra. A subcobertura não tem essencialmente nenhuma influência sobre as características de liberação. Uma subcobertura
10 é preferível e essencialmente solúvel em água, por exemplo, ela pode consistir em substâncias como a hidroxil propil metil celulose (HPMC) como um formador de filme. A espessura média da camada de subcobertura é muito fina, por exemplo, não mais do que 15 μm , preferivelmente não mais do que 10 μm .

15 Uma cobertura de topo é também preferível e essencialmente solúvel em água. Uma cobertura de topo pode ter a função de colorir a forma farmacêutica ou proteger das influências ambientais, por exemplo, da umidade durante a armazenagem. A cobertura de topo pode consistir em um aglutinante, por exemplo, um polímero solúvel em água como um polissacárido ou a HPMC, ou um composto de açúcar, como a sacarose. A cobertura
20 de topo pode adicionalmente conter excipientes farmacêuticos como os pigmentos ou os lubrificantes, em pequenas quantidades. A cobertura de topo não tem essencialmente nenhuma influência sobre as características de liberação.

25 As expressões subcobertura e cobertura de topo são bastante conhecidas para a pessoa versada na técnica.

Processo para produzir uma forma farmacêutica de acordo com a invenção

30 A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção pode ser produzida em um modo conhecido por si, por processos farmacêuticamente usuais, tais como a compressão direta, a compressão de grânulos secos, úmidos ou sinterizados e o arredondamento

subsequente, a granulação a úmido ou a seco ou a peletização direta ou por ligação dos pós (acamação dos pós) aos glóbulos sem ingrediente ativo ou núcleos neutros (nonpareilles) ou partículas contendo ingrediente ativo e por aplicação do revestimento de polímero em um processo de pulverização ou
5 por granulação em leito fluidizado.

Excipientes/Aditivos usuais

O núcleo pode adicionalmente conter, além do ingrediente ativo farmacêutico, excipientes ou aditivos usuais, correspondentemente, em um modo conhecido para a pessoa versada na técnica.

10 A camada de revestimento pode também, além da mistura polimérica e do lubrificante inerte não-poroso como ingredientes essenciais, adicionalmente conter excipientes ou aditivos usuais, correspondentemente, em um modo conhecido para a pessoa versada na técnica.

Os excipientes ou os aditivos usuais, correspondentemente, se-
15 rão adicionados somente em quantidades que não influenciem negativamente a função do núcleo e da camada de revestimento externa de acordo com a invenção, conforme descrito aqui. Como uma orientação, os excipientes ou os aditivos usuais podem ser, por exemplo, usados em um modo similar ou idêntico aos exemplos de trabalho divulgados aqui.

20 Os excipientes usuais na farmácia, ocasionalmente também referidos como aditivos usuais, são adicionados à formulação da invenção, preferivelmente durante a produção dos grânulos ou pós. É, obviamente, sempre necessário para todos os excipientes ou aditivos usuais empregados serem toxicologicamente aceitáveis e utilizáveis, em particular, nos medica-
25 mentos, sem um risco para os pacientes.

As quantidades empregadas e o uso dos excipientes usuais na farmácia para os revestimentos dos medicamentos ou as acamações são conhecidos para o trabalhador versado. Os exemplos de excipientes ou aditivos possíveis, usuais na farmácia, são os agentes de liberação, os pigmentos, os estabilizadores, os antioxidantes, os formadores de poros, os promo-
30 tores da penetração, os agentes de brilho, as substâncias que aromatizam ou os aromatizantes. Eles servem como auxiliares de processamento e são

pretendidos para assegurar um processo de produção seguro e reproduzível e uma estabilidade de armazenagem de longa duração boa ou eles atingem propriedades vantajosas adicionais na forma farmacêutica. Eles são adicionados às preparações de polímeros antes do processamento e podem influenciar a permeabilidade dos revestimentos, sendo possível utilizar isto, onde apropriado, como parâmetro de controle adicional.

Pigmentos:

Se os pigmentos estiverem adicionalmente presentes, eles são preferivelmente adicionados à cobertura de topo. Os pigmentos incompatíveis com o agente de revestimento são, em particular, aqueles pigmentos que, podem ser adicionados diretamente a uma dispersão, por exemplo, por agitação, nas quantidades comuns usadas de, por exemplo, 20 a 400% em peso, com base no peso seco do copolímero de (met)acrilato, resultam na desestabilização da dispersão, na coagulação, em sinais de não-homogeneidade ou efeitos similarmente indesejados. Os pigmentos a serem usados são, além disso, obviamente, não-tóxicos e adequados para propósitos farmacêuticos. No que diz respeito a isso, vide também, por exemplo: Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Farbstoffe für Lebensmittel*, Harald, Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nº 4, p. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV de 25.08.1980.

Os pigmentos incompatíveis com o agente de revestimento podem ser, por exemplo, os pigmentos de alumina. Os exemplos de pigmentos incompatíveis são o amarelo alaranjado, o pigmento carmim de cochonila, os pigmentos coloridos baseados em corantes de alumina ou azo, os corantes de ácido sulfônico, o amarelo alaranjado S (E110, C.I. 15985, FD&C Yellow 6), o índigo solúvel (E132, C.I. 73015, FD&C Blue 2), a tartrazina (E 102, C.I. 19140, FD&C Yellow 5), o Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Red A), o amarelo quinolina (E 104, C.I. 47005, FD&C Yellow 10), a eritrosina (E127, C.I. 45430, FD&C Red 3), a azorubina (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisine), a púrpura (E 123, C.I. 16185, FD&C Red 2), o verde brilhante ácido (E 142, C.I. 44090, FD&C Green S).

Os números E indicados para os pigmentos referem-se a uma

numeração da EU. No que diz respeito a isso, ver também “Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe fur Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, Nº 4, p. 156 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV de 25.08.1980. Os números da

5 FD&C referem-se à aprovação em alimento, fármacos e cosméticos pela U.S. food and drug administration (FDA), descrito em: U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations - Title 21 Color Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications (CFR 21 Part 82).

10

Plasticizantes

Os aditivos adicionais podem também ser plasticizantes. Os plasticizantes podem ser favoravelmente adicionados à camada de revestimento. As quantidades usuais são entre 0 e 50, preferivelmente 5 a 20, %

15 em peso, com base, por exemplo, no copolímero de (met)acrilato da camada de revestimento.

Os plasticizantes podem influenciar a funcionalidade da camada de polímero, dependendo do tipo (lipofílico ou hidrofílico) e da quantidade adicionada. Os plasticizantes atingem, através de interação física com os

20 polímeros, uma redução na temperatura de transição vítrea e promovem a formação de filme, dependendo da quantidade adicionada. As substâncias adequadas normalmente têm um peso molecular de entre 100 e 20.000 e compreendem um ou mais grupos hidrofílicos na molécula, por exemplo, grupos hidroxila, éster ou amino.

Os exemplos de plasticizantes adequados são os citratos de alquila, os ésteres de glicerol, os ftalatos de alquila, os sebacatos de alquila, os ésteres de sacarose, os ésteres de sorbitan, o sebacato de dietila, o sebacato de dibutila e os polietilenos glicóis 200 a 12.000. Os plasticizantes preferidos são o citrato de trietila (TEC), o citrato de acetil trietila (ATEC) e o

25 sebacato de dibutila (DBS). Deve ser feita menção adicionalmente aos ésteres que são normalmente líquidos à temperatura ambiente, tais como os citratos, os ftalatos, os sebacatos ou o óleo de rícino. Os ésteres de ácido cí-

30

trico e ácido sebacínico são preferivelmente usados.

A adição dos plasticizantes à formulação pode ser realizada em um modo conhecido, diretamente, em solução aquosa ou após o pré-tratamento térmico da mistura. Também é possível empregar as misturas de plasticizantes.

Uso

A composição farmacêutica de liberação controlada dependente do pH, de acordo com a invenção, pode ser usada para reduzir o risco de liberação aumentada do ingrediente ativo farmacêutico incluído após a ingestão oral por consumo simultâneo ou subsequente de bebidas contendo o etanol (uso errado).

Exemplos

Fármaco de modelo

Os estudos foram conduzidos usando o succinato de Metoprolol como um fármaco de modelo. O talco micronizado foi usado como um excipiente.

Estudos de dissolução

Os péletes revestidos foram testados de acordo com USP 28-NF24, Capítulo Geral <711>, *Dissolução*.

Parâmetros de dissolução:

Aparelho: USP Tipo-I (Cesto)

RPM: 100/min

Temperatura: $37,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Volume de dissolução: 900 ml

Volume de retirada: 10 ml retirados manualmente usando pipeta, sem reabastecimento do meio.

Intervalo de retirada: 1,0 h, 2,0 h, 3,0 h, 4,0 h, 5,0 h, 6,0 h, 7,0 h, 8,0 h, 9,0 h, 10,0 h, 11,0 h e 12,0 h.

Modo de detecção: espectrofotômetro de UV a 274,5 nm.

Meio de dissolução 1:

Solução salina tamponada com fosfato pH 6,8 (Farmacopeia Europeia = FE)

Meio de dissolução 2:

Solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE com 30% v/v de álcool - 0,9 g de KH_2PO_4 , 1,8 g de K_2HPO_4 , 7,65 g de NaCl com 630 ml de água D.M e 270 ml de álcool.

5 Meio de dissolução 3:

Solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE com 40% v/v de álcool - 0,9 g de KH_2PO_4 , 1,8 g de K_2HPO_4 , 7,65 g de NaCl com 540 ml de água D.M e 360 ml de álcool.

Copolímeros

- 10 O EUDRAGIT[®] NE é um copolímero composto de unidades polimerizadas radicalmente livres de 30% em peso de acrilato de etila e 70% em peso de metacrilato de metila.

- O EUDRAGIT[®] FS é um copolímero composto de unidades polimerizadas radicalmente livres de 25% em peso de metacrilato de metila, 65% em peso de acrilato de metila e 10% em peso de ácido metacrílico.

O EUDRAGIT[®] L 100-55 é um copolímero composto de unidades polimerizadas radicalmente livres de 50% em peso de acrilato de etila e 50% em peso de ácido metacrílico.

Detalhes da formulação**20 Núcleos:**

500 g de sementes não semelhantes (600 microns) foram aplicadas com 942 g de succinato de Metoprolol em uma caçarola de revestimento convencional, usando uma solução aquosa de polivinil pirrolidona como um aglutinante.

25 Preparação da suspensão de revestimento:

As dispersões de EUDRAGIT[®] são despejadas ou misturadas em um vaso adequado, aplicando agitação suave. Os lubrificantes e os diferentes polímeros são dissolvidos ou dispersos em água, aplicando forças de cisalhamento altas.

- 30 A suspensão de lubrificante é vertida na dispersão de EUDRAGIT[®], aplicando agitação suave. A agitação é continuada através do processo inteiro de revestimento.

Processo de revestimento:

- 500 g de péletes de fármaco em camadas foram revestidos com diferentes suspensões de revestimento, em um aparelho de leito fluidizado, sob condições apropriadas, isto é, uma taxa de pulverização de aproximadamente 20 g/min de suspensão de revestimento por kg de núcleos e uma temperatura do leito de aproximadamente 25 – 30°C. Depois do revestimento, os péletes foram secados a 40°C sobre bandejas por pelo menos 2 horas, em um forno.

Exemplo 1 (Exemplo comparativo)

- 10 **EUDRAGIT® NE 30 D / Lubrificante: Talco (200% p/p do polímero) / 90% p/p de revestimento/núcleo**

Detalhes de formulação da suspensão de revestimento para 500 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	500	150
Polímero solúvel	--	--	--
Lubrificante	Talco	300	300
Diluyente	Água, purificada	2200	--

Procedimento:

- 15 500 g de péletes de succinato de Metoprolol foram revestidos com EUDRAGIT® NE 30 D em nível de 30% p/p com 200% p/p de talco como um lubrificante na suspensão de revestimento. O revestimento foi aplicado no processador de leito fluido usando parâmetros normais de processo.

Resultados da dissolução (exemplo 1):

- 20 Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 30% v/v de álcool.

Tempo em (horas)	Liberação do Fármaco em %	
	sem EtOH	com 30% (v/v) de EtOH
0	0,0	0,0
1	0,2	5,4
2	1,8	12,2
3	3,6	28,0
4	6,3	36,4
5	11,2	46,0
6	20,3	54,2

Continuação

Tempo em (horas)	Liberação do Fármaco em %	
	sem EtOH	com 30% (v/v) de EtOH
7	30,9	62,9
8	41,5	75,5
9	51,2	76,0
10	62,3	79,9
11	68,0	82,7
12	74,7	87,9

Conclusão:

Os péletes revestidos não conseguiram mostrar resistência no nível mesmo de 30% v/v de álcool e não são, portanto, esperados serem
 5 resistentes contra 40% etanol, por isso não foi aplicada nenhuma combinação inventiva de polímero.

Exemplo 2 (Exemplo comparativo)

**EUDRAGIT® NE 30D / Hidroxipropil metil celulose (95 : 5) / Lubrificante:
 Talco (200% p/p do polímero) / 165 % p/p de revestimento/núcleo**

10 **Detalhes de formulação da suspensão de revestimento para 500 g de núcleos**

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	870	261
Polímero solúvel	HPMC, 5 cps	14	14
Lubrificante	Talco	550	550
Diluyente	Água, purificada	4066	- -

Procedimento:

Os péletes de succinato de Metoprolol foram revestidos com a hidroxipropil metil celulose (HPMC), 5 cps, em combinação com o EUDRAGIT® NE 30D. A razão de EUDRAGIT® NE 30D para hidroxipropil metil celulose foi 9,5: 0,5 com 200% p/p de talco como um lubrificante. O revestimento foi aplicado no processador de leito fluido usando os parâmetros normais de processo.

Resultados da dissolução (exemplo 2):

20 Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 30% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 30 % (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	1,25	7,65
2,00	3,12	8,50
3,00	3,61	14,57
4,00	4,52	24,57
5,00	8,79	30,14
6,00	20,30	44,95
7,00	25,51	55,91
8,00	35,61	66,47
9,00	44,07	73,13
10,00	52,31	78,12
11,00	60,55	83,33
12,00	67,99	86,77

Conclusão:

Os péletes revestidos não conseguiram mostrar resistência no nível mesmo de 30% v/v de álcool e não são, portanto, esperadas serem resistentes contra 40 % etanol, por isso não foi aplicada nenhuma combinação inventiva de polímero.

Exemplo 3 (Exemplo comparativo)

EUDRAGIT® NE 30D/ EUDRAGIT® FS 30D, 1:9 / Lubrificante: Talco (200% p/p do polímero) / 165 % p/p de revestimento/núcleo

Detalhes de formulação da suspensão de revestimento para 500 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	92	27,5
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	825	247,5
Lubrificante	Talco	550	550
Diluyente	Água, purificada	4033	--

Procedimento:

Os péletes de succinato de Metoprolol foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D em uma razão de 1: 9, usando 200% p/p de talco como um lubrificante na suspensão de revestimento. O revestimento foi aplicado no processador de leito fluido usando os parâmetros normais de processo.

Resultados da dissolução (exemplo 3):

Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada

com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 30% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 30 % (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	2,03	4,00
2,00	1,75	55,21
3,00	3,46	87,41
4,00	22,86	97,82
5,00	50,78	99,89
6,00	72,83	100,00
7,00	84,90	
8,00	92,89	
9,00	96,27	
10,00	97,40	
11,00	99,20	
12,00	100,00	

Conclusão:

- Os péletes revestidos não conseguiram mostrar resistência no nível mesmo de 30% v/v de álcool e não são, portanto, esperados serem resistentes contra 40% de etanol, por isso não foi aplicada nenhuma combinação inventiva de polímero.

Exemplo 4 (Exemplo comparativo)

- EUDRAGIT® NE 30D/ EUDRAGIT® FS 30D, 7:3 / Lubrificante: Talco (100% p/p do polímero) / 110 % p/p de revestimento/núcleo**

Detalhes de formulação da suspensão de revestimento para 500 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	642	192,5
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	275	82,5
Lubrificante	Talco	275	275
Diluyente	Água, purificada	2475	-

Procedimento:

- Os péletes de succinato de Metoprolol foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D em uma razão de 7: 3, usando 100% p/p de talco como um lubrificante na suspensão de revestimento. O revestimento foi aplicado no processador de leito fluido usando os parâmetros normais de processo.

Resultados da dissolução (exemplo 4):

Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40 % (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	0,95	1,67
2,00	7,75	23,23
3,00	19,41	52,53
4,00	30,07	71,58
5,00	42,02	85,54
6,00	53,28	93,70
7,00	65,40	96,66
8,00	70,63	98,88
9,00	76,29	100,00
10,00	80,84	
11,00	84,22	
12,00	86,92	

Conclusão:

- 5 Os péletes revestidos não conseguiram mostrar resistência no nível de 40% v/v de álcool, por isso o nível do lubrificante inerte não-poroso era muito baixo.

Exemplo 5 (Exemplo comparativo)

- 10 **EUDRAGIT® NE 30D/ EUDRAGIT® FS 30D, 7:3/Lubrificante: Monoestearato de glicerila (GMS) (50% p/p do polímero)/94% p/p de revestimento/núcleo**

Detalhes de formulação de 94 % p/p de suspensão de revestimento para 500 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	642	192,5
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	275	82,5
Lubrificante	GMS	138	138
Emulsificante	Tween 80	5,5	5,5
Diluyente	Água, purificada	2007	-

Procedimento:

- 15 Os péletes de succinato de Metoprolol eram esperados serem revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D em uma razão de 7: 3, usando 50% p/p de Monoestearato de glicerila como

um lubrificante na suspensão de revestimento. O revestimento era pretendido ser aplicado no processador de leite fluido, usando parâmetros normais de processo.

Observação:

- 5 O revestimento dos péletes carregados com o fármaco usando a combinação de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D com 50% p/p de GMS como um lubrificante em uma suspensão de revestimento não foi viável de um ponto de vista prático por causa do bloqueio do bocal.

Exemplo 6 (inventivo)

- 10 **EUDRAGIT® NE 30D/ EUDRAGIT® FS 30D, 6:4/Lubrificante: Talco (200% p/p do polímero) / 165% p/p de revestimento/núcleo**

Detalhes de formulação de 165% p/p de suspensão de revestimento para 500 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	550	165
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	367	110
Lubrificante	Talco	550	550
Diluyente	Água, purificada	4033	- -

Procedimento:

- 15 Os péletes de succinato de Metoprolol foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D em uma razão de 6: 4, usando 200% p/p de talco como um lubrificante na suspensão de revestimento. O revestimento foi aplicado no processador de leite fluido usando os parâmetros normais de processo.

- 20 **Resultados da dissolução (exemplo 6):**

Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 30% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 30 % (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	8,31	4,77
2,00	19,13	22,52
3,00	38,55	49,35
4,00	57,87	72,38

Continuação

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 30 % (v/v) de EtOH
5,00	72,81	86,91
6,00	83,15	95,19
7,00	90,12	99,21
8,00	94,06	101,14
9,00	97,10	
10,00	98,44	
11,00	99,88	
12,00	100,04	

Conclusão:

- Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 30% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

Resultados da dissolução (exemplo 6):

- Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	8,31	6,96
2,00	19,13	34,01
3,00	38,55	66,55
4,00	57,87	87,07
5,00	72,81	99,95
6,00	83,15	100,00
7,00	90,12	
8,00	94,06	
9,00	97,10	
10,00	98,44	
11,00	99,88	
12,00	100,04	

Conclusão:

- Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

Exemplo 7 (inventivo)

EUDRAGIT® NE 30D/ EUDRAGIT® FS 30D, 7:3/Lubrificante: Talco (200% p/p do polímero) / 165% p/p de revestimento/núcleo

Detalhes de formulação da suspensão de revestimento para

5 500 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	642	192,5
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	275	82,5
Lubrificante	Talco	550	550
Diluyente	Água, purificada	4033	- -

Procedimento:

Os péletes de succinato de Metoprolol foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D em uma razão de 7: 3, usando 200% p/p de talco como um lubrificante na suspensão de revestimento. O revestimento foi aplicado no processador de leito fluido usando os parâmetros normais de processo.

Resultados da dissolução (exemplo 7):

Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 30% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 30% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	2,36	1,94
2,00	16,63	9,39
3,00	33,61	19,48
4,00	49,98	32,38
5,00	64,33	45,29
6,00	73,41	57,75
7,00	82,34	66,10
8,00	87,66	73,87
9,00	95,45	82,94
10,00	98,29	87,41
11,00	100,10	91,23
12,00	101,08	94,08

Conclusão:

Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 30% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes

quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

5

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	3,36	2,18
2,00	16,63	13,88
3,00	33,61	31,25
4,00	49,98	50,22
5,00	64,33	66,90
6,00	73,41	77,03
7,00	82,34	84,73
8,00	87,66	89,35
9,00	95,45	92,39
10,00	98,29	92,84
11,00	100,10	94,06
12,00	101,08	95,66

Conclusão:

Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

10

Estudos de dissolução para mostrar a dependência do pH

A dependência no pH da formulação de resistência ao álcool e a sua resistência em meio de dissolução alcoólico com pH diferente serão demonstradas.

15

(1) A formulação no **exemplo 7** foi analisada em HCl a 0,1 N, USP (pH = 1,2), por 2 horas, e seu meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00
0,50	0,00	0,01

Continuação

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,75	0,03	0,21
1,00	0,03	0,41
1,50	0,04	2,45
2,00	0,04	4,21

Conclusão:

- Os péletes revestidos provam ser dependentes do pH.
- Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

(2) A formulação no **Exemplo 7** foi analisada em HCl a 0,01 N, USP (pH = 2,0), por 2 horas, e seu meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40 % (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00
0,50	0,00	0,00
0,75	0,00	0,00
1,00	0,00	0,00
1,50	0,02	1,21
2,00	0,05	2,51

Conclusão:

- Os péletes revestidos provam ser dependentes do pH.
- Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

(3) A formulação no **Exemplo 7** foi analisada em pH 4,5, meio de dissolução USP, por 2 horas, e seu meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40 % (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00

Continuação

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,50	0,00	0,00
0,75	0,00	0,00
1,00	0,00	0,00
1,50	0,00	6,58
2,00	0,00	13,11

Conclusão:

- Os péletes revestidos provam ser dependentes do pH.
- Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

(4) A formulação no **exemplo 7** foi analisada em **pH 6,8**, meio de dissolução USP, por 12 horas, e seu meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	0,00	1,06
2,00	6,61	16,42
3,00	25,04	33,73
4,00	41,46	53,31
5,00	56,62	78,29
6,00	68,62	82,46
7,00	77,22	88,01
8,00	83,06	92,82
9,00	85,65	96,54
10,00	88,32	99,54
11,00	90,36	100,00
12,00	91,91	100,00

Conclusão:

- Os péletes revestidos provam ser dependentes do pH.
- Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

(5) A formulação no **exemplo 7** foi analisada em **pH 7,4**, meio de

dissolução USP, por 12 horas, e seu meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	0,00	4,41
2,00	25,30	25,39
3,00	59,52	49,71
4,00	78,58	68,87
5,00	91,24	82,92
6,00	95,37	87,91
7,00	97,85	92,02
8,00	99,65	94,91
9,00	100,00	97,90
10,00		98,10
11,00		99,17
12,00		100,00

Conclusão:

- Os péletes revestidos provam ser dependentes do pH.
- Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

Exemplo 8 (inventivo)

- 10 **EUDRAGIT® NE 30D/ EUDRAGIT® FS 30D, 7:3/Lubrificante: Talco (150% p/p do polímero) / 138% p/p de revestimento/núcleo**

Detalhes de formulação da suspensão de revestimento para 500 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	642	192,5
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	275	82,5
Lubrificante	Talco	412,5	412,5
Diluyente	Água, purificada	3254	-

Procedimento:

- 15 Os péletes de succinato de Metoprolol foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D em uma razão de 7: 3, usando 150% p/p de talco como um lubrificante na suspensão de revestimento. O revestimento foi aplicado no processador de leite fluido u-

sando os parâmetros normais de processo.

Resultados da dissolução (exemplo 8):

Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 30% v/v de álcool.

5

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 30% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	1,65	0,00
2,00	12,19	6,94
3,00	26,51	15,32
4,00	40,03	23,82
5,00	53,18	37,18
6,00	63,35	51,35
7,00	73,87	61,19
8,00	79,15	71,20
9,00	85,87	78,65
10,00	89,57	83,25
11,00	92,11	86,95
12,00	99,01	90,12

Conclusão:

Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 30% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

10

Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	3,36	3,68
2,00	16,63	15,34
3,00	33,61	34,78
4,00	49,98	52,21
5,00	64,33	69,65
6,00	73,41	79,32
7,00	82,34	87,32
8,00	87,66	96,00
9,00	95,45	100,00
10,00	98,29	
11,00	100,10	
12,00	101,08	

Conclusão:

- Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

Exemplo 9 (inventivo)

EUDRAGIT® NE 30D/ EUDRAGIT® FS 30D, 8:2/Lubrificante: Talco (200% p/p do polímero) / 165% p/p de revestimento/núcleo

- Detalhes de formulação da suspensão de revestimento para 500 g de núcleos**

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	733,33	220
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	183,33	55
Lubrificante	Talco	550	550
Diluyente	Água, purificada	4033	- -

Procedimento:

- Os péletes de succinato de Metoprolol foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D em uma razão de 8: 2, usando 200% p/p de talco como um lubrificante. O revestimento foi aplicado no processador de leito fluido usando os parâmetros normais de processo.

Resultados da dissolução (exemplo 9):

- Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 30% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 30% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	1,85	0,88
2,00	9,62	5,95
3,00	23,79	13,55
4,00	39,03	22,28
5,00	52,61	32,57
6,00	65,48	44,26
7,00	74,48	52,18
8,00	82,31	61,38

Continuação

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 30% (v/v) de EtOH
9,00	86,53	67,70
10,00	90,63	74,00
11,00	93,38	80,56
12,00	95,83	84,86

Conclusão:

- Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 30% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	1,85	0,16
2,00	9,62	3,33
3,00	23,79	10,69
4,00	39,03	19,26
5,00	52,61	29,15
6,00	65,48	41,48
7,00	74,48	52,90
8,00	82,31	61,83
9,00	86,53	70,80
10,00	90,63	77,33
11,00	93,38	82,71
12,00	95,83	87,01

10 **Conclusão:**

Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

15 **Exemplo 10 (inventivo)**

EUDRAGIT® NE 30D/EUDRAGIT® L 30D- 55, 9:1/Lubrificante: Talco (200% p/p do polímero)/165% p/p de revestimento/núcleo

Detalhes de formulação da suspensão de revestimento para

500 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	825	247,5
Polímero solúvel	EUDRAGIT® L 30D55	92	27,5
Lubrificante	Talco	550	550
Diluyente	Água, purificada	4033	-

Procedimento:

- Os péletes de succinato de Metoprolol foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® L30D 55 em uma razão de 9: 1, usando 200% p/p de talco como um lubrificante. O revestimento foi aplicado no processador de leito fluido usando os parâmetros normais de processo.

Resultados da dissolução (exemplo 10):

- Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	1,26	6,23
2,00	8,56	5,68
3,00	19,06	6,91
4,00	31,19	13,14
5,00	42,98	23,92
6,00	51,81	36,42
7,00	58,77	50,15
8,00	68,21	61,71
9,00	75,01	71,73
10,00	82,18	79,80
11,00	85,02	86,46
12,00	88,02	91,50

Conclusão:

- Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

Exemplo 11 (inventivo)

EUDRAGIT® NE 30D/ EUDRAGIT® L 30D- 55, 9 : 1/Lubrificante: Talco

(125% p/p do polímero) / 124% p/p de revestimento/núcleo

Detalhes de formulação da suspensão de revestimento para 500 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	825	247,5
Polímero solúvel	EUDRAGIT® L 30D 55	92	27,5
Lubrificante	Talco	344	344,0
Diluyente	Água, purificada	2865	--

Procedimento:

- 5 Os péletes de succinato de Metoprolol foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® L30D 55 em uma razão de 9: 1, usando 125% p/p de talco como um lubrificante. O revestimento foi aplicado no processador de leito fluido usando os parâmetros normais de processo.

10 Resultados da dissolução (exemplo 11):

Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	0,77	7,15
2,00	2,27	14,00
3,00	8,59	23,52
4,00	18,66	33,06
5,00	28,20	46,05
6,00	39,63	60,64
7,00	52,02	71,79
8,00	60,40	80,41
9,00	67,46	86,78
10,00	75,52	89,90
11,00	79,92	95,95
12,00	84,04	96,10

Conclusão:

- 15 Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, tes-

tados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

Exemplo 12 (inventivo)

EUDRAGIT® NE 30D/ EUDRAGIT® FS 30D, 7:3/Lubrificante: Dióxido de titânio (200% p/p do polímero)/165% p/p de revestimento/núcleo

5 Detalhes de formulação da suspensão de revestimento para 500 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	642	192,5
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	275	82,5
Lubrificante	Dióxido de titânio	550	550,0
Diluyente	Água, purificada	4033	- -

Procedimento:

Os péletes de succinato de Metoprolol foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D em uma razão de 7 : 3, usando 200% p/p de dióxido de titânio como um lubrificante na suspensão de revestimento. O revestimento foi aplicado no processador de leito fluido usando os parâmetros normais de processo.

Resultados da dissolução (exemplo 12):

Perfis de liberação comparativos na solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, FE e meio alcoólico correspondente com 40% v/v de álcool.

Tempo em h	% de Liberação do Fármaco	
	sem EtOH	com 40% (v/v) de EtOH
0,00	0,00	0,00
1,00	38,53	65,22
2,00	89,71	99,21
3,00	96,38	100,00
4,00	100,00	

Conclusão:

Os valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos, testados em 40% v/v de meio de dissolução hidroalcoólico, eram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos, testados no meio de dissolução sem o álcool, para todos os pontos de tempo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de liberação controlada dependente do pH, compreendendo

5 um núcleo, compreendendo pelo menos um ingrediente ativo farmacêutico, com a exceção dos opioides, em que o núcleo é revestido ao menos por uma camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica,

em que a camada de revestimento compreende uma mistura polimérica de

- 10 i) 40 a 95% em peso, com base no peso seco da mistura polimérica, de pelo menos um polímero ou copolímero de vinila essencialmente neutro, insolúvel em água, e
- 15 ii) 5 a 60% em peso, com base no peso seco da mistura polimérica, de pelo menos um polímero ou copolímero aniônico, o qual é insolúvel em um meio tamponado abaixo de pH 4,0 e solúvel pelo menos na faixa de pH 7,0 a pH 8,0,

caracterizada pelo fato de que

a camada de revestimento adicionalmente contém 110 a 250% em peso, calculados sobre o peso seco da mistura polimérica, de um lubrificante inerte não-poroso e a camada de revestimento está presente em uma

20 quantidade de pelo menos 60% em peso calculada sobre o peso do núcleo.

2. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o lubrificante inerte não-poroso é um componente de sílica em camadas, um pigmento ou um

25 composto de estearato.

3. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o lubrificante inerte é o talco.

4. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o lubrificante inerte é um estearato de Ca ou Mg.

30

5. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo

com uma ou mais reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o polímero ou o copolímero de vinila essencialmente neutro, insolúvel em água, é um copolímero composto de unidades polimerizadas através de radicais livres de mais do que 95 até 100% em peso de ésteres C₁ a C₄-alquílicos de ácido acrílico ou metacrílico e menos do que 5% em peso de ácido acrílico ou metacrílico.

6. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com uma ou mais reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o polímero essencialmente neutro, insolúvel em água, é um polímero ou copolímero do tipo poli(acetato de vinila).

7. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com uma ou mais reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o polímero aniônico solúvel em água é um copolímero de (met)acrilato composto de unidades polimerizadas através de radicais livres de 25 a 95% em peso de ésteres C₁ a C₄-alquílicos de ácido acrílico ou metacrílico e 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato tendo um grupo aniônico.

8. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com uma ou mais reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que sob condições *in vitro* de acordo com USP, pá, 100 rpm, tamponado em pH 6,8 em um meio com e sem a adição de 40% (v/v) de etanol, tem as seguintes propriedades:

- Quando o ingrediente ativo farmacêutico for liberado até um grau de menos do que 20% sem a adição de 40% (v/v) de etanol, a diferença na taxa de liberação com a adição de 40% (v/v) de etanol não é mais do que mais ou menos 15% do valor de liberação correspondente sem 40% (v/v) de etanol.

- Quando o ingrediente ativo farmacêutico for liberado até um grau de 20 a 80% sem a adição de 40% (v/v) de etanol, a diferença na taxa de liberação com a adição de 40% (v/v) de etanol não é mais do que mais ou menos 30% do valor de liberação correspondente sem 40% (v/v) de etanol.

9. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com uma ou mais reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o in-

grediente ativo farmacêutico é o metoprolol ou um sal farmaceuticamente aceitável de metoprolol.

5 10. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com uma ou mais reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que está na forma de péletes contidos em uma forma farmacêutica multiparticulada, por exemplo, na forma de um comprimido prensado, cápsulas, sachês, comprimidos efervescentes ou pós que podem ser reconstituídos.

10 11. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com uma ou mais reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que está equipada com uma subcobertura e/ou uma cobertura de topo.

12. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que está presente na forma de péletes revestidos ou minicomprimidos com um diâmetro médio global na faixa de 100 a 3000 μm .

15 13. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os péletes revestidos têm um diâmetro médio global na faixa entre 100 a 700 μm .

20 14. Composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os péletes revestidos ou os minicomprimidos têm um diâmetro médio global na faixa entre 1400 a 3000 μm .

25 15. Processo para preparar uma composição farmacêutica de liberação controlada como definido em uma ou mais reivindicações 1 a 14 em um modo conhecido por compressão direta, compressão de grânulos secos, úmidos ou sinterizados e arredondamento subsequente, granulação a úmido ou a seco ou peletização direta ou por ligação dos pós (acamação dos pós) aos glóbulos sem ingrediente ativo ou núcleos neutros dissimilares (nonpareilles) ou partículas contendo ingrediente ativo e por aplicação do revestimento de polímero em um processo de pulverização ou por granulação em leito fluidizado.

30 16. Uso de uma composição farmacêutica de liberação controlada como definida em uma ou mais reivindicações 1 a 14, para reduzir o risco

de liberação aumentada ou reduzida do ingrediente ativo farmacêutico incluído após a ingestão oral por consumo simultâneo ou subsequente de bebidas contendo etanol.