



**Assinado
Digitalmente**

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0307319-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0307319-0

(22) Data do Depósito: 12/02/2003

(43) Data da Publicação do Pedido: 21/08/2003

(51) Classificação Internacional: A61K 9/44; A61P 3/06; A61P 3/10; A61P 9/12

(30) Prioridade Unionista: GB 0203296.9 de 12/02/2002; GB 0203297.7 de 12/02/2002; GB 0203298.5 de 12/02/2002

(54) Título: FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGA E PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO

(73) Titular: GLAXO GROUP LIMITED, Sociedade Britânica. Endereço: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, REINO UNIDO(GB)

(72) Inventor: LUIGI MARTINI; VINCENZO RE; CHI LEUNG LI; HELEN ANNE WILLY

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 02/05/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 02/05/2018

Assinado digitalmente por:

Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patente

15 de Novembro

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

de 1889

“FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGA E PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO”

Campo da Invenção

[001] A invenção refere-se a uma forma de dosagem oral que provê liberação controlada de um agente farmacêutico ativo em diferentes ambientes de corpo, a um processo para preparação de uma tal forma de dosagem e ao uso de uma tal forma de dosagem em medicina.

Antecedentes da Invenção

[002] O uso de um revestimento para controlar a taxa de liberação de um agente ativo recebeu considerável atenção e muitos dispositivos diferentes foram desenvolvidos para tal propósito. Por exemplo, pedido de patente internacional, publicação número WO 01/05430 descreve um dispositivo de liberação de droga que permite a distribuição de drogas que exibe solubilidade dependente de pH, em particular compostos que são mais solúveis em baixos níveis de pH (menos que pH 2) que em níveis próximos de neutro (maior que cerca de pH 5). Tais dispositivos de distribuição são caracterizados pela presença de um revestimento que é impermeável e insolúvel no fluido do ambiente de uso.

[003] O pedido de patente internacional, publicação número WO95/30422 descreve uma série de formas de dosagem de liberação controlada de azitromicina. Em particular, é descrita uma série de formas de dosagem que reduzem a exposição do trato GI superior (por exemplo, o estômago) a altas concentrações de azitromicina, através do uso de um revestimento dependente de pH. Tais formas de dosagem não caracterizam aberturas através das quais liberação da droga pode ocorrer.

[004] A patente US 6 099 859 descreve um comprimido de liberação controlada para a distribuição de uma droga anti-hiperglicêmica, que compreende um núcleo contendo droga osmoticamente ativo e uma membrana semipermeável, onde

a membrana semipermeável é permeável à passagem de água e fluidos biológicos e é impermeável à passagem da droga. A membrana semipermeável contém pelo menos uma passagem para a liberação da droga anti-hiperglicêmica.

[005] Dispositivos adicionais que utilizam um revestimento para controlar a taxa de liberação de um agente ativo são discutidos na patente US 5 004 614. Esta patente descreve um núcleo de comprimido provido com um revestimento externo que é substancialmente impermeável a fluido ambiente. O dito revestimento externo pode ser preparado a partir de materiais que são insolúveis ou solúveis nos fluidos ambientais. Onde um material solúvel é usado, o revestimento é de suficiente espessura de modo que o núcleo não é exposto a fluido ambiental antes que a desejada duração da liberação controlada do agente ativo tenha passado. Através deste revestimento externo impermeável, uma ou mais aberturas foram criadas, de modo a prover-se fluidos ambientais com uma rota de acesso para o núcleo. Por isso, com ingestão do comprimido revestido, fluido gastrointestinal pode penetrar na(s) abertura(s) e contatar ou penetrar o núcleo, para liberar o agente ativo. O resultado é que o agente ativo é liberado em uma maneira controlada somente para fora da(s) abertura(s). A geometria preferida é tal que exista um orifício circular na face superior e inferior do comprimido revestido. A(s) abertura(s) em questão têm uma área de cerca de 10 a 60 por cento da área facial do comprimido revestido. A taxa de liberação de droga é verificada estar diretamente relacionada ao diâmetro da(s) abertura(s) e à solubilidade do núcleo da matriz e agente ativo, permitindo a possibilidade de uma variedade de perfis de liberação de droga seja ela liberação de ordem zero, ou liberação de primeira ordem.

[006] Esta invenção é baseada na verificação de que revestimentos substancialmente impermeáveis de US 5 004 614 não apropriados para a liberação controlada de todos os agentes ativos, especialmente bases fracas farmacologicamente ativas ou seus sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis. Tais agentes

ativos exibem uma acentuada solubilidade dependente de pH, isto é, eles são mais solúveis ao redor de pH 2, associado com regiões encontradas no estômago, comparados a sua solubilidade nas condições genericamente neutras do intestino delgado, ao redor de pH 7.

[007] Nós verificamos que para administração de uma base fraca farmacologicamente ativa ou um sal ou solvato seu farmacologicamente aceitável, onde é desejável que liberação do composto ativo ocorra em mais de um ambiente de pH, é benéfico para o revestimento poder sofrer erosão ou solúvel em uma maneira dependente de pH.

Sumário da Invenção

[008] Da mesma maneira, em seu aspecto mais amplo a presente invenção provê uma forma de dosagem oral compreendendo um núcleo que pode sofrer erosão que contém uma base fraca farmacologicamente ativa ou seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, o núcleo tendo um revestimento com uma ou mais aberturas conduzindo ao núcleo, caracterizado pelo fato de que o revestimento sofre erosão sob condições de pH pré-determinadas.

[009] A presente invenção ainda provê uma forma de dosagem oral compreendendo, (i) um núcleo que pode sofrer erosão, cujo núcleo compreende uma base fraca farmacologicamente ativa ou um sal ou solvato seu farmacologicamente aceitável; e (ii) um revestimento de pode sofrer erosão ao redor do dito núcleo, cujo revestimento compreende uma ou mais aberturas estendendo-se substancialmente completamente através do dito revestimento mas não penetrando o dito núcleo e comunicando a partir do ambiente de uso ao dito núcleo;

caracterizada pelo fato de que a liberação da base fraca farmacologicamente ativa ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável a partir do núcleo que sofre erosão ocorre substancialmente através da(s) dita(s) abertura(s) e através de

erosão do dito revestimento que sofre erosão sob condições pré-determinadas de pH.

[0010] Para evitar dúvidas, como aqui usado o termo “base fraca” deve significar qualquer base, o ácido conjugado da qual tem um pKa menor que 11,5; de acordo com The Pharmaceutical Handbook, 19th Edition, 1980. O termo “base fraca farmaceuticamente aceitável” deve ser interpretado da mesma maneira. Apropriadamente, bases fracas farmaceuticamente aceitáveis ou seus sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis para uso na presente invenção exibem uma acentuada solubilidade dependente de pH. Preferivelmente, bases fracas farmaceuticamente aceitáveis ou seus sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis para uso na presente invenção são mais solúveis na faixa de pH de 1 a 3 comparado a sua solubilidade na faixa de pH de 4,5 a 8. Bases fracas farmaceuticamente aceitáveis ou seus sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis preferidos para uso na presente invenção são mais solúveis nas condições ácidas encontradas no estômago de mamíferos que nas condições próximas da neutralidade dos intestinos de mamíferos.

[0011] Bases fracas farmaceuticamente ativas apropriadas para uso na presente invenção incluem 1-(3-cloro fenil)-2-[(1,1-dimetil etil) amino]-1-propanona (“bupropiona”), 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il) metil]-4H-carbazol-4-ona (“ondansetrone”), (3S-trans)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi) metil]-4-(4-flúor fenil) piperidina (“paroxetina”), α^1 -[[1,1-dimetil etil) amino] metil]-4-hidróxi-1,3-benzeno dimetanol (“salbutamol”) e seus sais e/ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

[0012] O pedido de patente europeu, publicação número 0 306 228 A1 refere-se a certos derivados tiazolidinodiona mostrados como tendo atividade anti-hiperglicêmica e hipolipidêmica. Uma tiazolidinodiona particular mostrada em EP 0 306 228 A1 é 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil) amino) etoxi] benzil] tiazolidino-2,4-diona (daqui por diante ‘Composto A’). Pedido de patente internacional, publicação número

WO94/05659 mostra certos sais de Composto A incluindo o sal maleato em seu Exemplo 1.

[0013] Composto A e seus sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis têm propriedades farmacêuticas úteis. Em particular composto A ou um seu sal ou solvato é indicado ser útil para o tratamento e/ou profilaxia de diabetes mellitus, condições associadas com diabetes mellitus e certas complicações do mesmo.

[0014] Uma base fraca farmaceuticamente ativa preferida para uso na presente invenção é Composto A ou seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável. Uma base fraca farmaceuticamente ativa particularmente preferida para uso na presente invenção é o sal maleato do Composto A.

[0015] Ainda uma base fraca farmaceuticamente ativa preferida para uso na presente invenção é valaciclovir ou um sal seu farmaceuticamente aceitável. Valaciclovir é o éster de L-valina do aciclovir, e é nomeado L-valinato de 2-[(2-amino-1,6-diidro-6-oxo-9H-purin-9-il) metoxi] etila. Um sal preferido deste composto é o sal cloridrato, conhecido como cloridrato de valaciclovir. Valaciclovir e o seu sal cloridrato são divulgados na patente US 4 957 924 (ver particularmente Exemplo IB), patente EP 0 308 065 B1 (ver particularmente Exemplo IB), e L.M. Beauchamp et al, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 3(3), 157-164 (1992)(ver particularmente página 162 coluna 1), todas as quais são aqui incorporadas por referência como inteiramente mostradas. Uma forma cristalina anidra preferida de cloridrato de valaciclovir é divulgada no pedido de patente internacional, publicação número WO 96/22291 (aqui incorporada por referência como inteiramente mostrada); esta forma cristalina anidra pode, por exemplo, ser definida como tendo substancialmente o padrão de difração de raio-x de pó de uma ou mais das Figuras 1 a 3 de WO96/22291. Algumas sínteses de valaciclovir e seu sal cloridrato são dadas em WO96/22291, por exemplo, ver Exemplos 1A/B e 2A/B e páginas 4-7 neste.

[0016] Valaciclovir ou um seu sal pode ser usado no tratamento e/ou supressão de uma infecção viral em um mamífero tal como humano, particularmente uma infecção viral causada pelo grupo herpes de vírus, por exemplo, herpes zoster e/ou vírus de herpes simplex tipos 1 e 2. Os seguintes regimes de dosagem, onde as doses são calculadas como a base livre de valaciclovir, são dados para orientação:

(a) tratamento de episódios de infecção de vírus de herpes simplex tipos 1 e 2:- dose diária total de cerca de 1 ou 2 g administrados em 500 mg duas vezes por dia ou 1 g duas vezes por dia por 5 a 10 dias; (b) supressão de recorrências de infecções de vírus herpes simplex tipos 1 e 2 (por exemplo, herpes genital):- dose diária total de cerca de 250 a 1 g (por exemplo, 500 mg duas vezes por dia) por cerca de um mês a dez anos, dependendo do paciente. Como mostrado em WO97/25989 (aqui incorporada por referência), valaciclovir ou um sal seu pode ser usado na supressão de herpes genital recorrente em um humano em uma dose diária de cerca de 200 mg a cerca de 1000 mg (por exemplo, 250 mg, 500 mg ou 1000 mg) de valaciclovir ou um sal seu (calculado como a base livre)para um período de tratamento efetivo, por exemplo, por aproximadamente 2 meses até aproximadamente 10 anos; (c) tratamento de infecções por vírus varicella zoster (herpes zoster, por exemplo, cobreiro):- dose diária total de cerca de 3 g administrados em 1 g três vezes por dia por 7 dias; (d) supressão de infecções por citomegalovírus:- dose diária total de cerca de 8 g administrados em 2 g 4 vezes por dia; para pacientes de transplante esta dose diária é administrada por três a seis meses pelo período de risco; e para pacientes HIV positivos a dose diária é administrada como usualmente indicado para aperfeiçoamento da qualidade de vida, por exemplo, por dois anos ou mais.

[0017] Apropriadamente, a base fraca farmacologicamente aceitável é selecionada do grupo consistindo em 1-(3-cloro fenil)-2-[(1,1-dimetil etil) amino]-1-

propanona (“bupropiona”), 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il) metil]-4H-carbazol-4-ona (“ondansetrone”) e (3S-trans)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi) metil]-4-(4-flúor fenil) piperidina (“paroxetina”), L-valinato de 2-[(2-amino-1,6-diidro-6-oxo-9H-purin-9-il) metóxi] etila (“valaciclovir”), Composto A e seus sais e/ou solvatos farmacologicamente aceitáveis (daqui por diante “os compostos primários da invenção”). Apropriadamente, a base fraca farmacologicamente aceitável é 1-(3-cloro fenil)-2-[(1,1-dimetil etil) amino]-1-propanona (“bupropiona”) ou um sal ou solvato seu farmacologicamente aceitável. Apropriadamente, a base fraca farmacologicamente aceitável é 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il) metil]-4H-carbazol-4-ona (“ondansetrone”) ou um sal ou solvato seu farmacologicamente aceitável. Apropriadamente, a base fraca farmacologicamente aceitável é (3S-trans)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi) metil]-4-(4-flúor fenil) piperidina (“paroxetina” ou um sal ou solvato seu farmacologicamente aceitável. Mais apropriadamente, a base fraca farmacologicamente aceitável é L-valinato de 2-[(2-amino-1,6-diidro-6-oxo-9H-purin-9-il) metóxi] etila (“valaciclovir”). Mais apropriadamente, a base fraca farmacologicamente aceitável é Composto A ou um sal ou solvato seu farmacologicamente aceitável.

Breve Descrição dos Desenhos

[0018] A Figura 1 é um gráfico de dissolução contra tempo para duas formulações de forma de dosagem oral de acordo com a invenção.

Descrição Detalhada da Invenção

[0019] Bases fracas farmacologicamente ativas típicas para uso na presente invenção são os compostos primários da invenção, em particular composto A ou um sal ou solvato seu farmacologicamente aceitável. Tais compostos e seus sais farmacologicamente aceitáveis exibem uma acentuada solubilidade dependente de pH, isto é, eles são mais solúveis ao redor de pH 2, associado com regiões encontradas no estômago, comparado a sua solubilidade nas condições genericamente neutras do intestino delgado, ao redor de pH 7.

[0020] Os compostos primários da invenção e seus sais e solvatos farmacologicamente aceitáveis têm propriedades farmacêuticas úteis que são bem documentadas (por exemplo, as farmacopéias de US e British, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press)).

[0021] A forma de dosagem oral desta invenção também pode ser usada para administrar outras bases fracas farmacologicamente ativas com similares propriedades de dissolução aos compostos primários da invenção, para tratamento de distúrbios para os quais a base fraca é conhecida ser indicada.

[0022] A referência acima ao revestimento sendo capaz de sofrer erosão inclui a situação onde o revestimento desintegra parcial ou totalmente, ou dissolve, ou torna-se poroso, em contato com um fluido ambiental de modo a permitir o fluido contatar o núcleo. Apropriadamente o revestimento desintegra parcialmente. Apropriadamente o revestimento desintegra-se inteiramente. Apropriadamente o revestimento dissolve. Apropriadamente o revestimento torna-se poroso.

[0023] Similarmente as referências ao núcleo sendo capaz de sofrer erosão a situação onde núcleo desintegra parcialmente ou inteiramente, ou dissolve, ou torna-se poroso, em contato com um fluido ambiental de modo a permitir que o fluido contate o agente ativo. Apropriadamente, o núcleo desintegra-se parcialmente. Apropriadamente o núcleo desintegra-se inteiramente. Apropriadamente o núcleo dissolve. Apropriadamente o núcleo torna-se poroso.

[0024] Embora esta invenção estipule que erosão do revestimento é dependente de pH, o núcleo pode liberar a base fraca farmacologicamente ativa ou um sal ou solvato seu farmacologicamente aceitável através de erosão em uma maneira não dependente de pH. Entretanto para convir a específica demanda, o núcleo pode ser um material que permita erosão dependente de pH ou desintegração do núcleo

para liberar a base fraca farmaceuticamente ativa ou um sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável a partir de sua matriz.

[0025] Mais apropriadamente, embora a base fraca farmaceuticamente ativa ou um sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável seja mais solúvel no estômago que nos intestinos, o núcleo é formulado de modo a ser capaz de sofrer erosão para substancialmente a mesma extensão sob ambas condições.

[0026] De modo que a(s) abertura(s) no revestimento mantenham sua integridade e controle de taxa de liberação, é desejável que a erosão dependente de pH do revestimento tenha um limite definido, isto é, o revestimento substancialmente não sofre erosão exceto nos intestinos. Assim, é previsto que a erosão do revestimento tenha um limite de pH pré-determinado, definido no qual ele dissolve. Preferivelmente, o revestimento sofre erosão em $\text{pH} > 4,5$. Mais preferivelmente, o revestimento sofre erosão na faixa de pH de 4,5 a 8. Mais preferivelmente, o revestimento sofre erosão na faixa de pH de 5 a 7.

[0027] A presente invenção encontra particular uso na situação onde o revestimento sofre erosão nas condições de pH dos intestinos. Da mesma maneira, a presente invenção também provê uma forma de dosagem oral compreendendo um núcleo que pode sofrer erosão que contém uma base fraca farmaceuticamente ativa ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, o núcleo tendo um revestimento com uma ou mais aberturas conduzindo ao núcleo, caracterizado pelo fato de que o revestimento pode sofrer erosão sob as condições de pH predominantes em um intestino de mamífero.

[0028] Será apreciado que o uso de um revestimento que sofre erosão em um $\text{pH} > 4,5$ irá restringir a quantidade de droga liberada nas condições ácidas associadas com o estômago, uma vez que liberação é em níveis de baixo pH é substancialmente limitada a difusão do agente ativo através das aberturas no revestimento que pode sofrer erosão. Assim, a presente invenção é indicada para tratar o pro-

blema de “descarregamento de dose” no estômago para compostos que são mais solúveis na faixa de pH de 1 a 3 que na faixa de pH de 4,5 a 8. Quando a forma de dosagem deixa um ambiente de baixo pH e então encontra um maior pH ambiental, por exemplo, move-se do estômago no intestino, o revestimento começará a dissolver e sofrer erosão para expor todo o núcleo do comprimido. Durante erosão de revestimento, a área superficial disponível é aumentada. A diminuição na solubilidade da droga e por isso taxa de adsorção de droga no intestino podem ser compensadas pelo aumento na área superficial devido a todas as faces do núcleo do comprimido estarem expostas a erosão. O resultado é um perfil de liberação mais balanceado da droga em ambos ambientes.

[0029] Na aplicação dos conceitos desta invenção, a base fraca farmacologicamente ativa ou um sal ou solvato seu farmacologicamente aceitável pode ser incorporada em um comprimido oral convencional ou matriz de liberação controlada (incluindo ambos sistemas intumescíveis e não-intumescíveis). A matriz é formada em núcleos que são então revestidos com um material com uma capacidade de erosão dependente de pH, por exemplo, um revestimento solúvel em $\text{pH} > 4,5$, tal como um copolímero de polimetacrilato. Uma ou mais aberturas podem ser então perfuradas através dos revestimentos usando técnicas convencionais como mostrado em US 5 004 614.

[0030] Ainda, de acordo com um aspecto da presente invenção, é provido um processo para a preparação de uma forma de dosagem oral de acordo com a presente invenção, cujo processo compreende:

- (a) preparação de um núcleo de comprimido capaz de sofrer erosão;
- (b) revestimento de núcleo com um material com capacidade de erosão dependente de pH; e
- (c) criação de uma ou mais aberturas no revestimento, as ditas aberturas estendendo-se substancialmente completamente através do dito revestimento,

mas não penetrando no dito núcleo e comunicando a partir do ambiente de uso ao dito núcleo.

[0031] O núcleo pode ser preparado por compressão de ingredientes apropriados para formação de uma massa compactada que compreende o núcleo da forma de dosagem (também aqui referido como “núcleo do comprimido”). Este pode ser preparado usando convencionais excipientes de comprimido e processos de compressão de formulação. Assim, o núcleo tipicamente compreende o agente ativo ou agentes junto com excipientes que proporcionam satisfatórias características de processamento e compressão tais como diluentes, ligantes e lubrificantes. Excipientes adicionais que podem formar parte do núcleo do dispositivo incluem desintegrantes, flavorizantes, corantes, agentes de modificação de liberação, e/ou agentes solubilizantes tais como tensoativos, modificadores de pH e veículos de complexação.

[0032] Tais materiais para o núcleo incluem resinas de polimetilmetacrilato séries Eudragit, por exemplo, Eudragit L30D, sacaroses, por exemplo, lactose e maltose, e ésteres de celulose, por exemplo, metil celulose, hidróxi propil metil celulose (HPMC) e hidróxi propil celulose. Apropriadamente, o núcleo é predominantemente hidróxi propil metil celulose e lactose. Mais apropriadamente, o núcleo consiste essencialmente em hidróxi propil metil celulose, lactose, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio.

[0033] Tipicamente o agente ativo e excipientes são inteiramente misturados antes de compressão em um núcleo sólido. O núcleo do dispositivo pode ser formado por processos de granulação úmida, processos de granulação seca ou através de compressão direta. O núcleo pode ser produzido de acordo com qualquer forma pré-selecionada desejada, tal como biconvexa, hemi-esférica, próxima de hemi-esférica, redonda, oval, genericamente elipsoidal, oblonga, genericamente cilíndrica ou poliédrica, por exemplo, uma forma de prisma triangular. O termo “próxima

de hemi-esférica” é pretendido ser construído na maneira descrita em US 5 004 614. Apropriadamente o núcleo é formulado em uma forma biconvexa, por exemplo, tendo duas superfícies opostas em forma de domo. Em adição, o núcleo pode ser produzido em uma forma multicamadas (por exemplo, bi- ou tri-camadas).

[0034] A quantidade da base fraca farmaceuticamente ativa ou um sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável presente dentro do núcleo é uma questão a ser determinada com base em típicas considerações farmacêuticas, por exemplo, dosagens conhecidas para a base fraca farmaceuticamente ativa ou um sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável, e não é limitada pelos processos desta invenção.

[0035] Em particular, onde o Composto A ou um sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável é usado de acordo com a presente invenção, uma faixa de dosagem apropriada é 2 a 12 mg. Assim, formas de dosagem apropriadas compreendem 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12 mg de Composto A ou um sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável.

[0036] Formas de dosagem particulares compreendem 2 a 4 mg de Composto A ou um sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável.

[0037] Formas de dosagem particulares compreendem 4 a 8 mg de Composto A ou um sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável.

[0038] Formas de dosagem particulares compreendem 8 a 12 mg de Composto A ou um sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável.

[0039] Uma forma de dosagem compreende 2 mg de Composto A ou um sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável.

[0040] Formas de dosagem preferidas compreendem 4 mg de Composto A ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

[0041] Formas de dosagem preferidas compreendem 8 mg de Composto A ou um seu sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável.

[0042] O núcleo pode ser revestido com um material apropriado capaz de sofrer erosão dependente de pH através de qualquer processo de revestimento farmacologicamente aceitável. Exemplos incluem processos de revestimento mostrados em US 5 004 614 e revestimento de filme, revestimento com açúcar, revestimento por pulverização, revestimento por imersão, revestimento por compressão, revestimento eletrostático. Processos típicos incluem pulverizar o revestimento sobre o núcleo do comprimido em um revestidor de panela rotatória ou em um revestidor de leito fluidizado até a desejada espessura de revestimento ser obtida. Apropriadamente o revestimento é provido para adicionar cerca de 4 a 8 mg/cm² ou 5-7 mg/cm² de polímero seco ao redor da área superficial do comprimido. Tipicamente, isto resulta em um aumento em peso (em relação ao núcleo) de 3-10% ou 5-10% em peso. Apropriadamente, o revestimento tem uma espessura na faixa de 0,05 a 0,5 mm.

[0043] Materiais e suas combinações apropriados para uso como material de revestimento erosível dependente de pH nesta invenção incluem polímeros de polimetacrilato, ftalato de polivinilacetato co-processado, acetato trimelitato de celulose, acetato ftalato de celulose, goma-laca (shellac), polímeros de ftalato de hidróxi propil metil celulose e seus copolímeros.

[0044] O material de revestimento é apropriadamente selecionado de modo que seja insolúvel em ácido de estômago, isto é, em pH 1,5-2, e seja solúvel ou sofra erosão no intestino delgado, isto é, ao redor de pH 5,5, ou no intestino grosso, isto é, ao redor de pH 7. Para obter isto, tipicamente o material do revestimento sofre erosão em pH de 4,5 ou acima.

[0045] Apropriadamente, o material de revestimento é selecionado de:

Acetato trimelitato de celulose (CAT) dissolvendo a pH 4,8,

Acetato ftalato de polivinila dissolvendo a pH 5,0,

Ftalato de hidróxi propil metil celulose 50 dissolvendo a pH 5,2,

Ftalato de hidróxi propil metil celulose 55 dissolvendo a pH 5,4,

Acryl-eze® dissolvendo a pH 5,5,
Aquateric® dissolvendo a pH 5,8,
Acetato ftalato de celulose dissolvendo a pH 6,0,
Eudragit® L30 D dissolvendo a pH 5,5,
Eudragit® L dissolvendo a pH 6,0,
Eudragit® S dissolvendo a pH 6,8, e
Goma-laca® dissolvendo a pH 7,2.

[0046] Quando necessário, o revestimento capaz de sofrer erosão pode ser modificado pela adição de plastificantes ou agentes anti-pegajosidade. Materiais apropriados para este propósito incluem materiais cerosos tais como glicerídeos, por exemplo, monoestearato de glicerila.

[0047] Tamanhos típicos para a(s) abertura(s), quando circulares, a serem formadas no revestimento estão na faixa de 0,5 mm – 8 mm em diâmetro, tal como 1, 2 ou 4 mm de diâmetro, dependendo do tamanho total do comprimido e da taxa desejada de liberação. As aberturas podem ter qualquer forma geométrica conveniente, mas uma forma arredondada, por exemplo, substancialmente circular ou elíptica, é geralmente preferida. Formas mais elaboradas, tais como caracteres de texto ou gráficos, também podem ser formados, contanto que a taxa de liberação possa ser feita uniforme em formas de dosagem individuais. Tamanhos típicos de aberturas não-circulares são equivalentes em área aos tamanhos mencionados acima para aberturas circulares, assim na faixa de cerca de 0,19 a cerca de 50,3 mm².

[0048] Para os propósitos da presente invenção, o termo “abertura” é sinônimo de furo, abertura, orifício, passagem, saída, etc.

[0049] As aberturas podem ser formadas através de processos mostrados em US 5 004 614. Tipicamente abertura(s) pode(m) ser formada(s) por perfuração, por exemplo, usando broca de furadeira mecânica ou feixes de laser, ou através de punções que removem a área de corte. A formação das aberturas pode por default

remover uma pequena porção do núcleo exposto. É também possível formar propositalmente uma cavidade abaixo da abertura como um dispositivo de controle de taxa de liberação, a cavidade expondo uma maior área de superfície inicial de núcleo do que uma superfície plana. Apropriadamente, a(s) abertura(s) estendem-se através do revestimento erosível inteiro de modo que há imediata exposição do núcleo ao fluido ambiental quando o dispositivo é colocado no ambiente de uso desejado.

[0050] Também é possível formar as aberturas *in situ* quando a forma de dosagem é administrada, através de formação de um revestimento contendo agentes de formação de poros, isto é, material que dissolverá no estômago para criar poros no revestimento. Da mesma maneira, é também provida uma forma de dosagem oral compreendendo,

- (i) um núcleo erosível, cujo núcleo compreende uma base fraca farmacologicamente ativa ou um sal ou solvato seu farmacologicamente aceitável; e
- (ii) um revestimento capaz de sofrer erosão circundando o dito núcleo, cujo revestimento compreende um agente de formação de poros que sofre erosão na faixa de pH de 1 a 3 para formar uma ou mais aberturas estendendo-se, substancialmente, completamente através do dito revestimento mas não penetrando o dito núcleo e comunicando a partir do ambiente de uso ao dito núcleo;

caracterizado pelo fato da liberação da base fraca farmacologicamente ativa ou um sal ou solvato seu farmacologicamente aceitável a partir da forma de dosagem ocorre através das ditas aberturas através de erosão do dito núcleo capaz de sofrer erosão e através de erosão do dito revestimento capaz de sofrer erosão sob condições de pH pré-determinadas.

[0051] Em US 5 004 614, as aberturas preferivelmente compreendem cerca de 10-60% da área de face total do comprimido, isto é, as superfícies superior e inferior de um comprimido biconvexo. Na presente invenção, as aberturas podem compreender 0,25 a 70%, tal como 10-70% da área de face total.

[0052] Alternativamente, pode ser útil caracterizar a taxa que controla o efeito da(s) abertura(s) com referência à área da(s) abertura(s) em relação à área de superfície total do comprimido revestido. Adicionalmente, especialmente em casos onde o núcleo sofre erosão através de recorte por debaixo das bordas da(s) abertura(s), a taxa que controla o efeito pode ser relacionada à circunferência total da(s) abertura(s).

[0053] Uma inesperada verificação é que duas aberturas, por exemplo, uma em cada superfície primária de um comprimido biconvexo, liberam um agente ativo do núcleo a uma taxa marginalmente maior que aquela de uma única abertura da mesma área total. Entretanto, a variabilidade da taxa de liberação a partir das duas aberturas é menor que a variabilidade de taxa de liberação a partir da correspondente abertura única. Por isso, na realização preferida da presente invenção, o revestimento do núcleo é provido com duas, ou mais de duas, aberturas conduzindo ao núcleo. Mais preferivelmente, o revestimento erosível circundando o núcleo é provido com duas, ou mais de duas, aberturas estendendo-se substancialmente completamente através do dito revestimento mas não penetrando o dito núcleo e comunicando a partir do ambiente de uso ao dito núcleo.

[0054] Onde mais de uma abertura é provida, as aberturas podem estar localizadas sobre a mesma superfície da forma de dosagem oral, ou sobre faces diferentes. Apropriadamente, a forma de dosagem oral tem duas aberturas, uma sobre cada face oposta. Apropriadamente, a forma de dosagem oral é um comprimido tendo duas superfícies primárias opostas, cada superfície tendo uma abertura através de revestimento.

[0055] Como uma proteção para o material de núcleo, para prevenir contaminação via a(s) abertura(s) antes de uso, pode ser desejável prover-se um revestimento selante convencional para o núcleo, ou para a forma de dosagem após for-

mação da(s) abertura(s). O revestimento selante pode ser um sub-revestimento ou sobre-revestimento para o revestimento de erosão.

[0056] Através de ajuste das variáveis acima e a área de superfície do núcleo exposto, as taxas de liberação nas diferentes condições ambientes podem ser harmonizadas para obtenção de taxas de liberação comparáveis sob diferentes ambientes de corpo, e assim obter dosagem mais constante para um paciente.

[0057] Preferivelmente as taxas de dissolução das formas de dosagem oral desta invenção são arranjadas, por exemplo, através de ajuste de rotina do revestimento erosível e dimensões da(s) abertura(s), de modo que a taxa de liberação seja substancialmente uniforme nos diferentes ambientes de pH experimentados pela forma de dosagem na administração. Taxas de dissolução podem ser avaliadas através de testes *in vitro* em soluções de pHs apropriados. Por exemplo, quando comparando dissolução no estômago e intestino, testes podem ser realizados inicialmente em pH 1,5 com uma transferência para pH 6,8 após 2 horas ou 4 horas, como um tempo assumido para residência no estômago antes de esvaziamento nos intestinos de um paciente imaginário em respectivamente, condições em jejum e alimentado.

[0058] A presente invenção ainda provê um processo para o tratamento e/ou profilaxia de desordens em um mamífero humano ou não-humano suscetível a tratamento através de uma base fraca farmaceuticamente aceitável, que compreende administração de uma forma de dosagem oral desta invenção compreendendo uma base fraca farmaceuticamente aceitável ou um sal ou solvato seu farmaceuticamente aceitável a um mamífero humano ou não-humano em sua necessidade.

[0059] Em uma realização preferida a presente invenção provê um método para o tratamento e/ou profilaxia de diabetes mellitus, condições associadas com diabetes mellitus e certas complicações suas, cujo processo compreende administração de uma forma de dosagem oral desta invenção compreendendo Composto A

ou um sal ou solvato seu farmacêuticamente aceitável, a um mamífero humano ou não-humano em sua necessidade.

[0060] Como aqui usado, o termo “farmacêuticamente aceitável” abrange compostos, composições e ingredientes para ambos usos humano e veterinário. Por exemplo, o termo “sal farmacêuticamente aceitável” abrange um sal veterinariamente aceitável. Em particular, formas de sal farmacêuticamente aceitáveis apropriadas de Composto A incluem aquelas descritas na patente EP 0 306 228 e pedido de patente internacional, WO94/05659.

[0061] Solvatos farmacêuticamente aceitáveis apropriados incluem hidratos.

[0062] Nenhum efeito toxicológico adverso é indicado nos tratamentos mencionados acima.

[0063] Todas as publicações, incluindo mas não limitado a patentes e pedidos de patentes, citadas neste relatório descritivo são aqui incorporadas por referência como se cada publicação individual fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada por referência aqui como pensado inteiramente mostrado.

[0064] Nos exemplos que se seguem, núcleos de comprimidos foram formados através de meios convencionais, misturando juntos os ingredientes ativos com excipientes e comprimindo para formar o núcleo do comprimido. Estes exemplos são pretendidos serem ilustração antes que limitação da presente invenção, e Composto A é usado simplesmente como um exemplo de uma base fraca apropriada para uso com a presente invenção.

Exemplo 1

[0065] Um núcleo foi formado a partir da seguinte formulação:

	% peso / peso
Composto A (como sal maleato)	7,1
HPMC	30,0

Lactose	60,9
Dióxido de silício coloidal	0,5
Estearato de magnésio	1,5

pela compressão para formar comprimidos côncavos normais de 7 mm de 150 mg.

[0066] Os núcleos dos comprimidos foram revestidos com uma resina de polimetacrilato solúvel em pH 5,5 para um peso total de 160 mg.

[0067] Uma abertura de 3,0 mm de diâmetro foi perfurada através do revestimento em cada uma das duas superfícies primárias dos núcleos revestidos para expor a superfície do núcleo.

Exemplo 2

[0068] Um núcleo foi formado a partir da seguinte formulação:

	% peso / peso
Composto A (como sal maleato)	7,1
HPMC	20,0
Lactose	70,9
Dióxido de silício coloidal	0,5
Estearato de magnésio	1,5

pela compressão para formar comprimidos côncavos normais de 7 mm de 150 mg.

[0069] Os núcleos dos comprimidos foram revestidos com uma resina de polimetacrilato solúvel em pH 5,5 para um peso total de 160 mg.

[0070] Uma abertura de 3,5 mm de diâmetro foi perfurada através do revestimento em cada uma das duas superfícies primárias dos núcleos revestidos para expor a superfície do núcleo.

[0071] Devido às maiores aberturas e menor teor de HPMC, as formas de dosagem do exemplo 2 exibiram uma liberação mais rápida de Composto A em pH 1,5 e pH 6,8.

Testes de Dissolução

[0072] A Figura 1 mostra taxas de dissolução para as formulações de Exemplos 1 e 2 partindo em um pH 1,5 com uma transferência para pH 6,8 após 4 horas, como um tempo assumido para residência no estômago alimentado antes de esvaziamento nos intestinos. O meio para este teste de dissolução é inicialmente uma solução aquosa de cloreto de sódio e ácido clorídrico, pH 1,5 para imitar o pH encontrado no ambiente do estômago. Este meio é então titulado para pH 6,8 pela adição de dodecil sulfato de sódio aquoso e uma solução aquosa de acetato de sódio e tris(hidróxi metil) metil amina após 4 horas para imitar o pH encontrado no intestino. A Figura 1 mostra que com um revestimento erosível, a liberação é substancialmente completa, isto é, acima de 90% de liberação é obtida, após cerca de 8 horas para a formulação do exemplo 2, e 12 horas para a formulação do exemplo 1. Durante este período, a taxa de liberação é substancialmente uniforme para ambos pHs, para ambas formulações.

[0073] Testes nas mesmas soluções com transferência em 2 horas para imitar esvaziamento gástrico na condição jejuada, renderam resultados similares.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem oral compreendendo:

(i) um núcleo erosível, cujo núcleo compreende uma base fraca farmacologicamente ativa ou um sal farmacologicamente aceitável deste; e

(ii) um revestimento erosível ao redor do dito núcleo, cujo revestimento compreende uma ou mais aberturas que se estendem substancialmente completamente através do dito revestimento, mas não penetram o dito núcleo, e se comunicam do ambiente de uso ao dito núcleo;

CARACTERIZADA pelo fato de que a liberação da base fraca farmacologicamente ativa ou de um sal farmacologicamente aceitável deste a partir da forma de dosagem ocorre através das ditas aberturas pela erosão do dito núcleo erosível e através da erosão do dito revestimento erosível sob condições de pH pré-determinadas.

2. Forma de dosagem oral, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o revestimento erosível sofre erosão em pH > 4,5.

3. Forma de dosagem oral, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o material de revestimento erosível é selecionado a partir de polímeros de polimetacrilato, ftalato de polivinilacetato coprocessado, acetato trimelitato de celulose, acetato ftalato de celulose, goma-laca, polímeros de ftalato hidróxi-propil-metil celulose e seus copolímeros, e suas combinações.

4. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o revestimento erosível tem uma espessura na faixa de 0,05 a 0,5 mm.

5. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o(s) tamanho(s) da(s) abertura(s) estão na faixa de 0,5 mm a 8 mm.

6. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o revestimento erosível compreende duas aberturas.

7. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o núcleo erosível está em uma forma de multicamadas.

8. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a(s) abertura(s) no revestimento erosível compreendem cerca de 10 a 70% da área de face total da forma de dosagem.

9. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o núcleo é predominantemente hidróxi-propil-metil celulose e lactose.

10. Forma de dosagem oral, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a base fraca farmaceuticamente aceitável é selecionada a partir dos compostos primários da invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável destes.

11. Forma de dosagem oral, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a base fraca farmaceuticamente aceitável é 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]benzil]tiazolidina-2,4-diona ('Composto A') ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

12. Processo para a preparação de uma forma de dosagem oral, conforme definida na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

(a) preparar um núcleo de comprimido erosível;

(b) revestir o núcleo com um material com capacidade de erosão dependente do pH; e

(c) criar uma ou mais aberturas no revestimento, as ditas aberturas se estendendo, substancialmente, completamente, através do dito revestimento, mas não penetrando o dito núcleo, e se comunicando do ambiente de uso ao dito núcleo.

