



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

(11) BR 122020013726-6 B1



(22) Data do Depósito: 29/10/2013

(45) Data de Concessão: 01/11/2022

(54) Título: FORMULAÇÃO DE DROGA DE LIBERAÇÃO RETARDADA

(51) Int.Cl.: A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 9/24; A61K 9/48.

(73) Titular(es): TILLOTTS PHARMA AG.

(72) Inventor(es): FELIPE JOSÉ OLIVERIA VARUM; ROBERTO CARLOS BRAVO GONZÁLEZ; THOMAS BUSER; ABDUL WASEH BASIT; ANA CRISTINA FREIRE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2013072648 de 29/10/2013

(87) Publicação PCT: WO 2015/062640 de 07/05/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 03/07/2020

(62) Pedido Original do Dividido: BR112016004863-6 - 29/10/2013

(57) Resumo: Em uma formulação de liberação retardada compreendendo um núcleo contendo uma droga e um revestimento de liberação retardada para assegurar a liberação intestinal, a liberação da droga no cólon é acelerada por inclusão de uma camada isolante entre o núcleo e o revestimento de liberação retardada. O revestimento de liberação retardada compreende uma camada interna e uma camada externa. A camada externa compreende um material polimérico solúvel de modo dependente do pH que tem um limiar de pH a cerca de pH 5 ou acima. A camada interna compreende um material polimérico solúvel que é solúvel no fluido intestinal ou fluido gastrointestinal, dito material polimérico solúvel sendo selecionado dentre o grupo consistindo de um polímero de ácido policarboxílico que é pelo menos parcialmente neutralizado, e um polímero não iônico, desde que, onde dito material polimérico solúvel é um polímero não iônico, dita camada interna compreenda pelo menos um aditivo selecionado entre um agente tampão e uma base.

FORMULAÇÃO DE DROGA DE LIBERAÇÃO RETARDADA
DIVIDIDO DO BR112016004863-6 DE 29/10/2013

[001] A presente invenção refere-se a uma formulação de liberação retardada com um núcleo compreendendo uma droga e um revestimento para assegurar retardo da liberação da droga até o cólon. Em particular, refere-se ao uso de uma camada isolante para acelerar liberação inicial da droga uma vez alcançado o intestino.

[002] A obtenção de drogas tendo por alvo o intestino é bem lembrada e já é conhecido por mais de uma centena de anos. Comumente, o alvo das drogas é o intestino delgado embora o cólon possa ser utilizado como um meio de alcançar terapia local ou tratamento sistêmico. As exigências para os revestimentos nas drogas são diferentes dependendo do sítio alvo. A fim de alcançar o cólon, é necessário para as drogas passar através do intestino delgado e, portanto, é uma exigência que um revestimento de liberação retardada destinado para liberar a droga no cólon não libere a droga no intestino delgado.

[003] Produtos revestidos para liberação no intestino delgado comumente usam revestimentos de polímero que dissolvem ou desintegram em um modo dependente de pH. No ambiente de pH baixo do estômago, o revestimento do polímero é insolúvel. No entanto, ao alcançar o intestino delgado, o pH eleva-se para 5 e acima e o revestimento polimérico dissolve ou desintegra. Um revestimento comumente usado é um contendo grupos carboxílicos ionizáveis. Em níveis de pH maiores, os grupos carboxílicos ionizam, permitindo aos revestimentos de polímero desintegrar ou dissolver. Polímeros comuns desse tipo que são usados incluem Eudragit® L e Eudragit® S.

[004] Vários métodos para melhorar a liberação no intestino delgado assegurando uma liberação mais precoce da droga são conhecidos. US2008/0200482 é uma dentre várias referências que descrevem parcialmente

neutralizar os grupos carboxílicos a fim de reduzir o pH em que ocorre desintegração. WO2008/135090 descreve um comprimido com um revestimento interno de material parcialmente neutralizado e um revestimento externo com menor ou nenhuma neutralização. Isso é dito para resultar em desintegração em um ponto de tempo mais cedo quando transferido do estômago.

[005] Liberação de drogas no cólon tipicamente requer uma abordagem alternativa. O cólon é suscetível a vários estados doentes, incluindo doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino irritável, constipação, diarreia, infecção e carcinoma. Em tais condições, droga tendo por alvo o cólon maximizaria a efetividade terapêutica do tratamento. O cólon também pode ser utilizado como um portal para a entrada de drogas na circulação sistêmica. Várias formulações foram desenvolvidas para distribuição colônica de droga, incluindo pró-drogas bem como formas de dosagem formuladas, com a última sendo mais popular uma vez que o conceito uma vez provado pode ser aplicado a outras drogas.

[006] A população bacteriana maior no cólon também foi explorada em desenvolvimento de formas de dosagem de distribuição colônica de droga através do uso, como materiais carreadores, de polissacarídeos de ocorrência natural que constituem substratos para as numerosas enzimas das bactérias colônicas residentes. Esses materiais estão aptos a passar através das regiões gastrointestinais superiores intactos, mas são digeridos quando da entrada no cólon. Os que foram estudados até agora incluem amilose, pectina, quitosana e galactomanano.

[007] Uma atração principal de usar polissacarídeos nessa abordagem de enzima bacteriana para liberação de droga colônico é que os materiais usados são de tipo alimentício e assim seriam seguros para uso em humanos. Eles são geralmente aplicados como revestimentos ou incorporados no material de núcleo como um carreador de matriz, e sua digestão em

entrada no cólon pelas enzimas bacterianas de cólon leva à liberação da carga de droga. Um exemplo de tal formulação, que emprega um revestimento de amilose, é descrito em EP0343993A (BTG International Limited).

[008] EP0502032A (British Technology Group Ltd) ensina o uso de um revestimento externo compreendendo um material polímero de celulose ou acrilato formador de filme e amilose amorfa para um comprimido compreendendo um composto ativo. O material polímero usado é um material polímero de liberação independente de pH.

[009] Um artigo em Journal of Controlled Release (Milojevic *et al*; 38; (1996); 75-84) relata os resultados de investigações com relação à incorporação de uma faixa de polímeros insolúveis em um revestimento de amilose a fim de controlar o intumescimento de amilose. Uma faixa de copolímeros à base de celulose e acrilato é avaliada, e um etil celulose comercialmente disponível (Ethocel[®]) é verificado para controlar o intumescimento mais efetivamente. Um revestimento solúvel dependente de pH de Eudragit[®] L100 é empregado, mas apenas em um sistema multicamada compreendendo um bioativo revestido com um revestimento interno de amilose e, então, um revestimento externo de Eudragit[®] L100.

[0010] Outra composição de revestimento baseado em amilose é descrita em WO99/21536A (BTG International Limited). A composição de revestimento compreende uma mistura de amilose e um polímero formador de filme insolúvel em água independente de pH que é formado de um material polímero celulósico ou de acrilato insolúvel em água.

[0011] WO99/25325A (BTG International Limited) também descreve um revestimento de liberação retardada compreendendo amilose e (preferivelmente) etil celulose ou alternativamente um polímero de acrilato insolúvel. A composição de revestimento também inclui um plastificante e o método encontra aplicação particular na preparação de formas de dosagem compreendendo materiais ativos que são instáveis em temperaturas em

excesso de 60°C, como a composição é formada em menores temperaturas que essa.

[0012] WO03/068196A (Alizyme Therapeutics Ltd) descreve um revestimento específico de liberação retardada para o bioativo prednisolona metassulfobenzoato sódico compreendendo amilose vítrea, etil celulose e sebaçato de dibutila.

[0013] O uso de polissacarídeos diferentes de amilose amorfa em um revestimento de liberação retardada é descrito em GB2367002 (British Sugar PLC). Exemplos incluem goma de guar, goma de caraia, goma de tragacanto e goma de xantano. Micropartículas desses polissacarídeos são dispersas em uma matriz de polímero formador de filme insolúvel em água formada, por exemplo, de um derivado de celulose, um polímero acrílico ou uma lignina.

[0014] WO01/76562A (Tampereen Patenttitoimisto Oy) descreve uma formulação farmacêutica por via oral contendo uma droga e uma quitosana (um polissacarídeo obtido a partir de quitina) para controlar sua liberação. A droga e a quitosana são misturados em uma mistura em pó homogênea mecânica que é granulada e, então, opcionalmente comprimida. A granulação pode ser efetuada com um polímero entérico (como um copolímero de ácido metacrílico) ou os grânulos podem ser previstos com um revestimento entérico poroso.

[0015] WO2004/052339A (Salvona LLC) descreve um sistema de liberação de droga dependente de pH que é um pó de livre escoamento de nanoesferas hidrofóbicas sólidas compreendendo uma droga encapsulado em uma microesfera sensível ao pH. As nanoesferas são formadas a partir da droga em combinação com um material de cera, e a microesfera sensível ao pH formada a partir de um polímero sensível a pH (como um polímero de Eudragit®) em combinação com um material sensível à água, como um polissacarídeo.

[0016] Um artigo no European Journal of Pharmaceutical Sciences

(Akhgari *et al*; 28; Março 2006; 307-314) relata os resultados de investigações sobre o uso de certos polímeros de polimetacrilato para, *inter alia*, controlar o intumescimento de inulina. Os polímeros de polimetacrilato testados foram Eudragit® RS; Eudragit® RL; 1:1 misturas de Eudragit® RS e Eudragit® RL; Eudragit® FS; e 1:1 misturas de Eudragit® RS e Eudragit® S.

[0017] US5422121 (Röhm GmbH) descreve uma forma de dose oral tendo um núcleo contendo pelo menos um ingrediente ativo fechado dentro de um material de envoltório que compreende um polissacarídeo que decompõe no cólon em mistura com um polímero formador de filme. A razão em peso de polissacarídeo para polímero formador de filme é de 1:2 a 5:1, preferivelmente de 1:1 a 4:1. Difusão prematura do ingrediente ativo do núcleo pode ser suprimida usando uma camada isolante resistente gástrica. A referência exemplifica comprimidos *inter alia* tendo uma camada isolante interna de Eudragit® L30D com uma camada externa compreendendo Eudragit® L30D e goma de guar (Exemplo 2).

[0018] WO96/36321A descreve uma forma de dosagem oral compreendendo um núcleo contendo bisacodil, e um revestimento do polímero entérico para o núcleo, o revestimento compreendendo, pelo menos, uma camada de revestimento interno e uma camada de revestimento externo. A ou cada camada de revestimento interno é um polímero entérico que começa a dissolver em um meio aquoso em um pH de cerca de 5 a cerca de 6,3, e a camada de revestimento externo é um polímero entérico que começa a dissolver em um meio aquoso em um pH de cerca de 6,8 a cerca de 7,2. Os polímeros entéricos de revestimento do material para a(s) camada(s) interna(s) são selecionados do grupo consistindo de ftalato acetato de celulose; acetato trimelitato de celulose; ftalato de hidroxipropil metilcelulose; acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose; ftalato acetato de polivinila; metacrilato de metila de ácido poli(metacrílico) 1:1; etil metacrilato de ácido poli(metacrílico) 1:1; e misturas compatíveis dos

mesmos.

[0019] Um resumo intitulado “*An investigation of combined pH- and bacterially-triggered oral colon targeted drug delivery system*” por Heini Kari do Department of Pharmaceutical Technology na Faculty of Pharmacy - University de Helsinki, datado em 2 de Setembro de 2009, descreve formulações de comprimido tendo um revestimento de polissacarídeo /Eudragit® S tratado com calor para liberação colônica e um sub-revestimento de HPMC. Poucos detalhes das formulações são dados no resumo. Por exemplo, a identidade do polissacarídeo, as proporções do polissacarídeo e Eudragit® S no revestimento e a identidade e proporções de quaisquer excipientes não são apresentados. No entanto, descreve que comprimidos com revestimentos tratados com calor, e especialmente com sub-revestimentos de HPMC, apresentaram “melhores” perfis de liberação de droga que revestimentos completamente orgânicos nos testes de dissolução convencional na presença de uma enzima. Não foram dados detalhes de como ou porque o perfil de liberação de droga é melhor, embora o autor especule que a razão pode ser devido à estrutura de revestimento mais uniforme em que grânulos de polissacarídeo não estão presente.

[0020] Em um documento intitulado “*A novel concept in enteric coating: A double-coating system providing rapid drug release in the proximal small intestine*” por Liu *et al* (J. Cont. Rel. 133 (2009) 119-124), é descrito que a liberação de prednisolona a partir de comprimidos tendo um sistema de revestimento duplo compreendendo um revestimento interno de Eudragit® L 30 D-55 parcialmente neutralizado e ácido orgânico, e um revestimento externo de Eudragit® padrão L 30 D-55 foi acelerada em condições assemelhando-se ao intestino delgado superior. O revestimento interno foi neutralizado a pH 5,6 na presença de ácido cítrico a 10% ou ácido adípico. Os comprimidos não tinham uma camada isolante.

[0021] Em um documento intitulado “*SEM/EDX and confocal*

microscopy analysis of novel and conventional enteric-coated systems” por Liu *et al* (Int. J. Pharm. 369 (2009) 72-78), é descrito que prednisolona foi liberada mais rapidamente de comprimidos revestidos com um revestimento interno de Eudragit® L 30 D-55 parcialmente neutralizado e ácido orgânico, e um revestimento externo de Eudragit® padrão L 30 D-55, que de comprimidos revestidos com Eudragit® L 30 D-55 sozinho com ou sem um sub-revestimento de HPMC. Os comprimidos revestidos duplos não tinham um sub-revestimento de HPMC, embora os autores do documento tenham observado que a liberação de droga a partir dos comprimidos tendo o revestimento entérico apenas com o sub-revestimento de HPMC foi mais rápida do que com comprimidos de revestimento entérico apenas sem o sub-revestimento.

[0022] É também relatado em um documento intitulado “*A novel double-coating approach for improved pH-triggered delivery to the ileo-colonic region of the gastrointestinal tract*” por Liu *et al* (Eur. J. Pharm. Biopharm. 74 (2010) 311-315), que liberação inicial *in vitro* (em tampão Krebs (pH 7,4) após 2 h em 0,1 M HCl) de prednisolona foi mais rápida a partir de comprimidos revestidos com um sistema de revestimento compreendendo uma camada interna de Eudragit S parcialmente neutralizado e agente tampão e uma camada externa de Eudragit S padrão, que a partir de comprimidos sem a camada interna. Nenhum dos comprimidos descritos nesse trabalho tinha uma camada isolante.

[0023] WO2007/122374A descreve uma formulação de distribuição colônica de droga em que uma mistura de um material polimérico formador de filme dependente de pH e um polissacarídeo tal como amido é usado. Embora seja conhecido que essa formulação mostre liberação retardada seguida por uma liberação relativamente rápida da droga, seria preferido se a liberação de droga fosse ainda mais rápida no cólon, após os gatilhos terem sido iniciados.

[0024] De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, provê-se uma camada isolante para uso em acelerar a liberação de droga no intestino de um indivíduo a partir de uma formulação de droga de liberação retardada para administração oral ao dito indivíduo, dita formulação compreendendo:

um núcleo compreendendo dita droga;

dita camada isolante revestindo dito núcleo; e

um revestimento externo para assegurar liberação intestinal de dita droga, dito revestimento externo compreendendo uma camada externa e uma camada interna,

em que dita camada externa compreende um material polimérico solúvel de modo dependente de pH que tem um limiar de pH em cerca de pH 5 ou acima, e

em que a camada interna compreende um material polimérico solúvel que é solúvel em fluido intestinal ou fluido gastrointestinal, dito material polimérico solúvel sendo selecionado dentre o grupo consistindo de um polímero de ácido policarboxílico que é pelo menos parcialmente neutralizado, e um polímero não iônico, desde que, onde dito material polimérico solúvel é um polímero não iônico, dita camada interna compreenda, pelo menos, um aditivo selecionado dentre um agente tampão e uma base.

[0025] Os inventores descobriram que o uso de uma camada isolante em tais formulações acelera a liberação inicial da droga uma vez que as formulações são expostas a condições de pH encontradas no cólon. Esse resultado foi completamente inesperado. Os inventores introduziram o isolante com o propósito de evitar a corrosão nas bordas dos comprimidos antes do revestimento. Eles plenamente esperavam que a camada adicional retardasse ainda a liberação em linha com o conhecimento convencional. No entanto, eles foram surpreendidos ao observar que, em vez de atrasar a

liberação inicial, a camada isolante realmente acelerou no início, uma vez que os comprimidos revestidos foram expostos ao pH colônico. Os inventores não estão cientes sobre qualquer referência na literatura que poderia ter previsto tal resultado.

[0026] A camada isolante também melhora a estabilidade das formulações durante armazenamento evitando a desaceleração de liberação inicial ao longo do tempo.

[0027] Em modalidades preferidas, a camada isolante compreende um polímero não iônico formador de filme, como HPMC ou PVA, e tipicamente tem uma espessura de cerca de 1 mg polímero/cm² a cerca de 5 mg polímero/cm².

[0028] Em algumas modalidades preferidas, o material polimérico solúvel de modo dependente de pH é o único polímero formador de filme na camada externa. No entanto, em outras modalidades preferidas, a camada externa tem uma mistura de um material polimérico digestível (ou “primeiro”) susceptível ao ataque por bactérias colônicas, por exemplo um polissacarídeo, e o material polimérico solúvel de modo dependente de pH (ou “segundo”).

[0029] O material polímero solúvel (ou “terceiro”) que é solúvel em fluido intestinal ou fluido gastrointestinal é tipicamente um polímero de ácido policarboxílico parcialmente ou completamente neutralizado. Nessas modalidades, o material polímero solúvel de modo dependente de pH (ou segundo) é tipicamente um polímero de ácido policarboxílico do mesmo tipo como o polímero da camada interna, mas nem não neutralizado ou parcialmente neutralizado em uma menor extensão que o material polimérico solúvel (ou terceiro).

[0030] Formulações, de acordo com modalidades da presente invenção, têm propriedades de liberação colônica superiores sobre revestimentos comparativos projetados para liberação específica de sítio no cólon. Nessa conexão, liberação de droga de formulações de acordo com

modalidades da presente invenção parece ser acelerada no cólon quando comparada com as formulações de liberação colônica comparativas. Os inventores estão confiantes que outras formulações dentro do escopo da invenção também devem ter propriedades superiores de liberação sobre revestimentos comparativos projetados para liberação específica de sítio no intestino delgado, e intestino delgado proximal, em particular. Em termos amplos, a região do intestino em que liberação inicial ocorre pode ser controlada pela escolha de material polimérico solúvel de modo dependente de pH.

[0031] Sem desejar estar limitado por qualquer teoria particular, os inventores acreditam que, uma vez que o fluido intestinal ou fluido gastrointestinal penetra na camada externa, a camada interna começa a dissolver antes da camada externa para formar uma região de fluido entre o núcleo e a camada externa. A região de fluido não apenas facilita dissolução e/ou desintegração da camada externa da interna, mas também amolece e começa a romper o núcleo de modo que, quando a camada externa degrada, a droga é liberado do núcleo mais rapidamente.

[0032] Em algumas modalidades preferidas, a outra aceleração assegurada pela camada isolante é muito provavelmente devido ao efeito de barreira entre um núcleo ácido (por exemplo, um núcleo contendo 5ASA) e uma camada interna alcalina. Nessas modalidades, os inventores acreditam que a camada isolante previne ou limita o efeito da droga ácido na camada interna alcalina, não comprometendo e/ou competindo para a alcalinidade que promove a dissolução acelerada da camada externa.

[0033] Prefere-se que o material polimérico digestível (ou primeiro) compreenda, pelo menos, um polissacarídeo selecionado do grupo consistindo de amido; amilose; amilopectina; quitosana; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pululano; carragenana; escleroglucano; quitina; curdulano e levano. É particularmente preferido que o material polimérico

digestível (ou primeiro) seja amido.

[0034] Em modalidades preferidas, o material polimérico solúvel de modo dependente de pH (ou segundo) é um material polimérico aniônico, e mais preferivelmente um copolímero aniônico de um ácido (met)acrílico e um alquil éster de ácido (met)acrílico.

[0035] O material polimérico solúvel (ou terceiro) da camada interna é preferivelmente um material polimérico aniônico e mais preferivelmente um copolímero de um ácido (met)acrílico e um alquil éster de ácido (met)acrílico pelo menos parcialmente neutralizado, preferivelmente completamente neutralizado.

[0036] Em uma modalidade preferida, o segundo material polimérico é o mesmo tipo de copolímero de um ácido (met)acrílico e um alquil éster de ácido (met)acrílico como o terceiro material polimérico antes de neutralização.

[0037] Em uma modalidade particularmente favorável, a presente invenção refere-se a uma formulação de droga de liberação retardada compreendendo um núcleo compreendendo uma droga, uma camada isolante para o núcleo e um revestimento de liberação retardada para o núcleo isolado, o revestimento de liberação retardada compreendendo uma camada externa e uma camada interna, em que a camada externa compreende uma mistura de amido e um copolímero de um ácido (met)acrílico e um C₁₋₄ alquil éster de ácido (met)acrílico; e a camada interna compreende um copolímero completamente neutralizado de um ácido (met)acrílico e um C₁₋₄ alquil éster de ácido (met)acrílico.

[0038] Alguns materiais que são susceptíveis ao ataque por bactérias colônicas, por exemplo amilose, intumescem quando expostos a fluido aquoso, por exemplo fluido gastrointestinal. Tal intumescimento é indesejável uma vez que resulta tipicamente em liberação prematura da droga. O intumescimento é controlado pela inclusão de um material dependente de pH

tendo um limiar de pH de pH 5 ou acima.

[0039] Outra vantagem técnica da presente invenção (comparada, por exemplo, com a formulação descrita em WO01/76562A) é que substancialmente nenhuma droga é liberado durante um período estendido (isto é, enquanto o revestimento está intacto e está sendo dissolvido/desintegrado), depois do que a droga é liberado relativamente rapidamente. Isso está em contraste com comprimidos homogêneos cujo perfil de liberação de droga é gradual desde o início em vez de ser retardado então pulsátil.

[0040] Ainda outra vantagem técnica da presente invenção comparada a WO2007/122374A é a liberação acelerada da droga uma vez que a formulação é exposta às condições do ambiente colônico.

Camada isolante

[0041] A camada isolante tipicamente acelera liberação inicial da droga no intestino da presente formulação comparada a uma formulação equivalente sem a camada isolante.

[0042] Por “acelerar liberação”, os inventores significam reduzir o atraso antes da liberação inicial da droga uma vez exposto às condições intestinais. Esse atraso é dito como o intervalo ou $T_{\text{intervalo}}$.

[0043] A presente invenção tem aplicação particular em acelerar liberação no cólon. De acordo com essas modalidades da presente invenção, o intervalo ($T_{\text{intervalo}}$) *in vitro* em tampão Krebs a pH 7,4 após 2 h a 0,1M HCl é tipicamente reduzido por pelo menos 10%, preferivelmente por pelo menos 20%, mais preferivelmente por pelo menos 30% e mais preferivelmente por pelo menos 40%. Em termos absolutos, o intervalo ($T_{\text{intervalo}}$) *in vitro* em tampão Krebs a pH 7,4 após 2 h a 0,1M HCl é tipicamente reduzido por pelo menos 10 minutos, preferivelmente por pelo menos 20 minutos, mais preferivelmente por pelo menos 30 minutos, e mais preferivelmente por pelo menos 45 minutos.

[0044] Em outras modalidades, a camada isolante é para uso em acelerar liberação de droga no intestino delgado, e particularmente no intestino delgado proximal, do indivíduo. De acordo com essas modalidades da presente invenção, o intervalo ($T_{\text{intervalo}}$) *in vitro* em uma solução tamponada em um pH apropriado (por exemplo, pH 5,5 para o intestino delgado proximal ou pH 6,8 a 7,2 para o ílio) após 2 h a 0,1M HCl é tipicamente similar ao indicado acima a pH 7,4.

[0045] O material polimérico da camada isolante está preferivelmente presente na camada isolante em uma quantidade total de cerca de 1 mg polímero/cm² a cerca de 5 mg polímero/cm², preferivelmente de cerca de 2 mg polímero/cm² a cerca de 4 mg polímero/cm², mais preferivelmente de cerca de 2,5 mg polímero/cm² a cerca de 3,5 mg polímero/cm², e mais preferivelmente de cerca de 3 mg polímero/cm², como tal quantidade de revestimentos tendem a proporcionar uma melhoria ótima em aceleração de liberação inicial.

[0046] A espessura da camada isolante é tipicamente de cerca de 5 µm a cerca de 100 µm, preferivelmente de cerca de 10 µm a cerca de 60 µm, e mais preferivelmente de cerca de 20 µm a cerca de 40 µm. Tais espessuras de revestimento tipicamente proporcionam uma melhoria ótima em aceleração de liberação inicial.

[0047] Por “espessura” de uma camada ou revestimento, os inventores fazem referência à dimensão perpendicular entre as superfícies internas e externas da camada ou revestimento em questão. Os valores providos aqui com relação à camada ou espessura de revestimento são uma média média da espessura medida em diferentes pontos de uma seção transversal da forma de dosagem revestida, incluindo nas bordas onde a camada ou revestimento é tipicamente mais fina.

[0048] A espessura de uma camada ou revestimento em uma forma de dose oral tal como um comprimido, é geralmente medida submetendo a seção

transversal da forma de dosagem para microscopia eletrônica de varredura (SEM) e, então, usando o *software* de medição do instrumento de SEM (isto é *software* de medição de SEM Phenom) ou qualquer outro *software* de medição como MeasureIT de Olympus Soft Imaging Solutions GmbH. No entanto, SEM pode não ser específica o suficiente em alguns casos, incluindo em casos onde camadas adjacentes podem ser distinguidas apropriadamente, ou onde a margem típica de erro em SEM (cerca de 5 a 10%) não é aceitável. Em tais casos, a espessura do revestimento ou camada a ser distinguida pode ser determinada precisamente usando microscopia de força atômica (AFM) ou espectroscopia pulsada terahertz e formação de imagem (TPI). Um método de usar TPI para medir a espessura de uma camada em um comprimido é descrito no Journal of Pharmacy and Pharmacology (2007), 59: 209–223.

[0049] Como indicado acima, a camada isolante tipicamente compreende, pelo menos, um polímero não iônico. Polímeros apropriados incluem pelo menos um polímero selecionado dentre o grupo consistindo de metilcelulose (MC); hidroxipropil celulose (HPC); hidroxipropil metilcelulose (HPMC); óxido de poli (etileno) – enxerto - álcool polivinílico; polivinilpirrolidona (PVP); e álcool polivinílico (PVA).

[0050] Em algumas modalidades, a camada isolante não precisa incluir um plastificante. No entanto, em outras modalidades, a camada isolante pode adicionalmente compreender pelo menos um plastificante para proporcionar uma melhor qualidade de filme. Quaisquer plastificantes apropriados podem ser usados, incluindo citrato de trietila (TEC) e polietileno glicol (PEG). A quantidade total de plastificante(s) na camada é tipicamente de cerca de 5% em peso a cerca de 50% em peso, por exemplo, de cerca de 10% em peso a cerca de 30% em peso. Em algumas modalidades, a quantidade total de plastificante pode ser cerca de 20% em peso.

[0051] Em algumas modalidades preferidas, a camada isolante compreende HPMC. Em outras modalidades preferidas, a camada isolante

compreende PVA.

[0052] O polímero não iônico está tipicamente presente na camada isolante como o único material polimérico formador de filme.

Material polimérico digestível (ou primeiro)

[0053] O material polimérico digestível (ou primeiro) tipicamente compreende um polissacarídeo, preferivelmente contendo uma pluralidade de unidades hexose. Em uma modalidade preferida, o polissacarídeo é pelo menos um polissacarídeo selecionado do grupo consistindo de amido; amilose; amilopectina; quitosana; sulfato de condroitina; ciclodextrina; dextrano; pululano; carragenana; escleroglucano; quitina; curdulano e levano. É ainda preferido que o polissacarídeo seja amido, amilose ou amilopectina, mais preferivelmente amido.

[0054] O versado na técnica é capaz de determinar se um material polimérico é suscetível ao ataque por bactérias colônicas usando técnicas compreendendo parte do conhecimento geral comum. Por exemplo, uma quantidade pré-determinada de um dado material poderia ser exposta a um teste contendo uma enzima de uma bactéria encontrado no cólon e a mudança em peso do material durante tempo pode ser medida.

[0055] O polissacarídeo é preferivelmente amido. Amidos são geralmente extraídos de fontes naturais tais como cereais; pulsos; e tubérculos. Amidos apropriados para uso na presente invenção são tipicamente amidos de grau alimentício e incluem amido de arroz; amido de trigo; amido de milho (ou milho); amido de ervilha; amido de batata; amido de batata-doce; amido de tapioca; amido de sorgo; amido de sagu; e amido de araruta. O uso de amido de milho é exemplificado abaixo.

[0056] Amido é tipicamente uma mistura de dois diferentes polissacarídeos, isto é, amilose e amilopectina. Diferentes amidos podem ter diferentes proporções desses dois polissacarídeos. Amidos de milho mais naturais (não modificados) têm de cerca de 20% em peso a cerca de 30% em

peso amilose com o restante sendo pelo menos substancialmente feito a partir de amilopectina. Amidos apropriados para uso na presente invenção tipicamente têm pelo menos 0,1% em peso, por exemplo pelo menos 10% ou 15%, preferivelmente pelo menos 35% em peso, amilose.

[0057] Amidos de "alto teor de amilose ", isto é, amidos tendo pelo menos 50% em peso amilose, são apropriados. Os amidos particularmente apropriados têm de cerca de 55% em peso a cerca de 75% em peso, por exemplo, cerca de 60% em peso ou cerca de 70% em peso amilose. Em particular, amidos tendo de cerca de 50% em peso a cerca de 60% em peso amilose são também apropriados.

[0058] Amidos apropriados para uso na presente invenção podem ter até 100% amilopectina, mais tipicamente de cerca de 0,1% em peso a cerca de 99,9% em peso amilopectina. Amidos de "baixo teor de amilose", isto é, amidos tendo não mais do que 50% em peso amilose e pelo menos 50% em peso amilopectina, por exemplo, até 75% em peso amilopectina e ainda tanto quanto até 99% em peso amilopectina, são ainda apropriados. O amido pode ser, por exemplo, amido de milho ceroso modificado. Ele tipicamente compreende cerca de 100% amilopectina.

[0059] Amidos preferidos não têm mais do que 50% em peso de amilopectina. Como indicado acima, amidos particularmente apropriados são amidos de "de alto teor de amilose" que têm de cerca de 25% em peso a cerca de 45% em peso amilopectina, por exemplo, cerca de 30% em peso ou cerca de 40% em peso amilopectina. Em particular, amidos tendo de cerca de 40% em peso a cerca de 50% em peso de amilopectina são também apropriados.

[0060] O versado na técnica é capaz de determinar as proporções relativas de amilose e amilopectina em qualquer amido dado. Por exemplo, espectroscopia no infravermelho próximo ("NIR") poderia ser usada para determinar os teores de amilose e amilopectina de um amido usando curvas de calibração obtidas por misturas produzidas em laboratório usando NIR de

quantidades conhecidas desses dois componentes. Adicionalmente, amido poderia ser hidrolisado em glicose usando amiloglucosidase. Uma série de reações de fosforilação e oxidação catalisadas por enzimas resultam na formação de fosfato de dinucleotídeo reduzido de nicotinamida e adenina (“NADPH”). A quantidade de NADPH formada é estequiométrica com o teor de glicose original. Kits de teste apropriados para esse procedimento estão disponíveis (por exemplo, R-Biopharm GmbH, Alemanha). Outro método que poderia ser usado envolve submeter o revestimento à digestão por enzimas bacterianas, por exemplo α -amilase, para produzir ácidos graxos de cadeia curta (“SCFA”) que podem ser quantificados por cromatografia de gás-líquido usando uma coluna capilar.

[0061] Amidos preferidos têm amilose em sua forma vítrea embora amilose em sua forma amorfa possa também ser usada em conjunto com a presente invenção.

[0062] Amidos preferidos são amidos “fora de prateleira”, isto é, amidos que não requerem processamento antes de uso no contexto da presente invenção. Exemplos de amidos de “teor elevado de amilose” particularmente apropriados incluem Hylon™ VII (National Starch, Alemanha), Eurylon™ 6 (ou VI) ou Amylo NI-460 ou Amylo N-400 (Roquette, Lestrem, França), ou Amylogel 03003 (Cargill, Minneapolis, USA) todos sendo exemplos de um amido de milho tendo de cerca de 50% em peso a cerca de 75% em peso de amilose.

Material polimérico solúvel de modo dependente de pH (ou segundo)

[0063] A presente invenção envolve o uso de um material polimérico solúvel de modo dependente de pH (ou segundo) que dissolve em um modo dependente de pH. O segundo material é um polímero formador de filme que é sensível a pH, isto é, tem um “limiar de pH” que é o pH abaixo do qual ele é insolúvel em meios aquosos e em ou acima do qual ele solúvel em meios aquosos. Assim, o pH do meio circundante dispara a dissolução do segundo

material polimérico e nenhum (ou essencialmente nenhum) do segundo material polimérico dissolve abaixo do limiar de pH. Uma vez que o pH do meio circundante alcança (ou excede) o limiar de pH, o segundo material polimérico torna-se solúvel.

[0064] Em todo o relatório, o termo "insolúvel" é usado para significar que 1 g de um material polimérico requer mais do que 10.000 ml de solvente ou “meio circundante” para dissolver em um dado pH. Além disso, o termo "solúvel" é usado para significar que 1 g de um material polimérico requer menos que 10.000 ml, preferivelmente menos que 5.000 ml, mais preferivelmente menos que 1000 ml, ainda mais preferivelmente menos que 100 ml ou 10 ml de solvente ou meio circundante para dissolver em um dado pH.

[0065] Por “meio circundante”, os inventores dão o significado de fluido gástrico e fluido intestinal, ou uma solução aquosa projetada para recriar fluido gástrico ou fluido intestinal *in vitro*.

[0066] O pH normal de suco gástrico está geralmente na faixa de pH 1 a 3. O segundo material polimérico é insolúvel abaixo de pH 5 e solúvel em cerca de pH 5 ou acima e, deste modo, é geralmente insolúvel em suco gástrico. Tal material pode ser dito como um material gastro-resistente ou um material “entérico”.

[0067] O segundo material polimérico tem um limiar de pH de pH 5 ou acima, por exemplo cerca de pH 5,5 ou acima, preferivelmente cerca de pH 6 ou acima e mais preferivelmente cerca de pH 6,5 ou acima. O segundo material polimérico tipicamente tem um limiar de pH de não mais do que cerca de pH 8, por exemplo não mais do que cerca de pH 7,5 e preferivelmente não mais do que cerca de pH 7,2. Preferivelmente, o segundo material polimérico tem um limiar de pH dentro da faixa de pH encontrado em fluido intestinal. O pH de fluido intestinal pode variar de uma pessoa para o seguinte, mas em humanos saudáveis é geralmente de cerca de pH 5 a 6 no

duedeno, de cerca de 6 a 8 no jejuno, de cerca de 7 a 8 no íleo, e de cerca de 6 a 8 no cólon.

[0068] Para as modalidades em que liberação inicial é pretendida para o intestino delgado, o segundo material polimérico preferivelmente tem um limiar de pH de cerca de pH 5,5, e mais preferivelmente tem um limiar de pH de cerca de pH 6. Para as modalidades em que liberação inicial é pretendida para o cólon, o segundo material polimérico preferivelmente tem um limiar de pH de cerca de pH 6,5, e mais preferivelmente tem um limiar de pH de cerca de pH 7.

[0069] O limiar de pH em que um material se torna solúvel pode ser determinado por uma técnica de titulação singular, que seria parte do conhecimento geral comum do versado na técnica.

[0070] O segundo material polimérico é tipicamente um material polimérico formador de filme tal como um polímero de polimetacrilato, um polímero de celulose ou um polímero à base de polivinila. Exemplos de polímeros de celulose apropriados incluem ftalato acetato de celulose (CAP); acetato trimelitato de celulose (CAT); ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP) e acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC-AS). Exemplos de polímeros apropriados à base de polivinila incluem ftalato acetato de polivinila (PVAP).

[0071] O segundo material é preferivelmente um material polimérico “aniônico”, isto é, um material polimérico contendo grupos que são ionizáveis em meios aquosos para formar ânions (ver abaixo), e mais preferivelmente um copolímero de um ácido (met)acrílico e um C₁₋₄ alquil éster de ácido (met)acrílico, por exemplo, um copolímero de ácido metacrílico e metil éster de ácido metacrílico. Tal polímero é conhecido como copolímero de ácido poli(metacrílico)/metacrilato de metila. Exemplos apropriados de tais copolímeros são geralmente polimetacrilatos aniônicos e sem liberação sustentada. A razão de grupos de ácido carboxílico para grupos de metil éster

(a “razão de ácido:éster”) nesses copolímeros determina o pH em que o copolímero é solúvel. A razão de ácido:éster pode ser de cerca de 2:1 a cerca de 1:3, por exemplo cerca de 1:1 ou, preferivelmente, cerca de 1:2. O peso molecular (“MW”) de copolímeros aniônicos preferidos é geralmente de cerca de 120.000 a 150.000 g/mol, preferivelmente cerca de 125.000 g/mol ou cerca de 135.000 g/mol.

[0072] Os copolímeros aniônicos de ácido poli(metacrílico)/metacrilato de metila preferidos têm um peso molecular de cerca de 125.000 g/mol. Exemplos apropriados de tais polímeros têm uma razão de ácido:éster de cerca de 1:1 e um limiar de pH de cerca de pH 6, ou têm uma razão de ácido:éster de cerca de 1:2 e um limiar de pH de cerca de pH 7.

[0073] Um exemplo específico de um copolímero aniônico de ácido de poli(metacrílico)/metacrilato de metila) apropriado tendo um peso molecular de cerca de 125.000 g/mol, uma razão de ácido:éster de cerca de 1:1 e um limiar de pH de cerca de pH 6 é vendido sob o nome comercial Eudragit[®] L. Esse polímero está disponível na forma de um pó (Eudragit[®] L 100), ou como uma solução orgânica (12,5%) (Eudragit[®] L 12,5).

[0074] Um exemplo específico de um copolímero aniônico de ácido de poli(metacrílico)/metacrilato de metila) apropriado tendo um peso molecular de cerca de 125.000 g/mol, uma razão de ácido:éster de cerca de 1:2 e um limiar de pH de cerca de pH 7 é vendido sob o nome comercial Eudragit[®] S. Esse polímero está disponível na forma de um pó (Eudragit[®] S 100) ou como uma solução orgânica (12,5%) (Eudragit[®] S 12,5).

[0075] O segundo material polimérico pode ser um copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila. Os copolímeros de ácido poli(metacrílico)/acrilato de etila) preferidos têm um peso molecular de cerca de 300.000 a 350.000 g/mol, por exemplo cerca de 320.000 g/mol. Apropriados exemplos de tais copolímeros têm uma razão de ácido:éster de cerca de 1:1 e um limiar de pH de cerca de pH 5,5.

[0076] Um exemplo específico de um copolímero de aniônico de ácido poli(metacrílico)/acrilato de etila) apropriado está disponível na forma de um pó e vendido sob o nome comercial Eudragit® L 100-55, ou na forma de uma dispersão aquosa (30%) e vendido sob o nome comercial Eudragit® L 30 D-55.

[0077] O segundo material polimérico pode ser um copolímero de acrilato de metila, metacrilato de metila e ácido metacrílico. Copolímeros preferidos de poli(acrilato de metila/metacrilato de metila/ácido metacrílico) têm um peso molecular de cerca de 250.000 a cerca de 300.000 g/mol, por exemplo cerca de 280.000 g/mol. Os exemplos apropriados de tais copolímeros têm uma razão de acrilato de metila:metacrilato de metila:ácido metacrílico de cerca de 7:3:1, assim fornecendo uma razão de ácido:éster de cerca de 1:10 e um limiar de pH de cerca de pH 7.

[0078] Um exemplo específico de um copolímero aniônico de poli(acrilato de metila/metacrilato de metila/acrilato de etila) apropriado está disponível na forma de uma dispersão aquosa (30%) e é vendido sob o nome comercial Eudragit® FS 30 D.

[0079] Os copolímeros Eudragit® são fabricados e/ou distribuídos por Evonik GmbH, Darmstadt, Alemanha.

[0080] Misturas de materiais de polímero formador de filme podem ser usadas como apropriado. Por exemplo, o segundo material polimérico pode ser uma mistura de pelo menos dois diferentes polímeros tendo um limiar de pH de cerca de pH 5 e acima. Preferivelmente, os polímeros na mistura são polímeros de polimetacrilato diferentes. Em modalidades onde o segundo material polimérico é uma mistura de dois diferentes polímeros tendo um limiar de pH de cerca de pH 5 ou acima, os polímeros pode estar presentes na mistura em uma razão de peso de polímero de cerca de 1:99 a cerca de 99:1, por exemplo de cerca de 10:90 a cerca de 90:10, ou de 25:75 a cerca de 75:25, ou de cerca de 40:60 a cerca de 60:40, por exemplo cerca de 50:50,

[0081] Um exemplo de uma mistura apropriada pode incluir uma mistura, por exemplo uma mistura 1:1 de Eudragit® L e Eudragit® S. Um outro exemplo pode incluir uma mistura, por exemplo, uma mistura 50:50 de Eudragit S e Eudragit FS.

[0082] Para evitar dúvidas, os termos “mistura” e “blenda” no contexto de misturas ou blendas de polímeros formando o segundo material polimérico, são usados aqui de modo interpermutável.

[0083] No entanto, o uso de um material de polímero formador de filme particular, por exemplo, um copolímero de poli(ácido metacrílico)/metacrilato de metila, sozinho, é preferido. O uso de Eudragit® S sozinho como segundo material polimérico é particularmente preferido para formulações de liberação colônica.

Camada externa

[0084] Em algumas modalidades preferidas, o(s) material(ais) polimérico(s) solúvel(eis) dependentemente de pH (ou segundo) está/estão presentes na camada externa como o(s) único(s) material(is) polimérico(s) formador(es) de filme. Em outras modalidades preferidas, o(s) material(is) polimérico(s) solúvel(is) dependentemente de pH (ou segundo) está/estão presentes na camada externa em mistura com o(s) material(is) polimérico(s) digestível(is) (ou primeiro) que é suscetível ao ataque por bactérias colônicas.

[0085] Em modalidades em que a camada externa compreende uma mistura de primeiro e segundo materiais poliméricos, a proporção do primeiro material polimérico para o segundo material polimérico é tipicamente pelo menos 1:99, por exemplo pelo menos 10:90 e preferivelmente pelo menos 25:75. A proporção é tipicamente não mais do que 99:1, por exemplo não mais do que 75:25 e preferivelmente não mais do que 60:40. Em algumas modalidades, a proporção pode ser não mais do que 35:65. Em algumas modalidades preferidas, a proporção é de 10:90 a 75:25, por exemplo de 10:90 a 60:40 e preferivelmente de 25:75 a 60:40. Em algumas modalidades

particularmente preferidas, a proporção é de 15:85 a 35:65, por exemplo de 25:75 a 35:65 e preferivelmente cerca de 30:70. Em outras modalidades particularmente preferidas, a proporção é de 40:60 a cerca de 60:40, por exemplo cerca de 50:50,

[0086] A mistura de primeiro e segundo materiais poliméricos é preferivelmente substancialmente homogênea.

[0087] Opcionalmente, excipientes convencionais, como aqueles excipientes selecionados dentre plastificantes para formação de filme (por exemplo, citrato de trietila), agentes anti-aderentes (como monoestearato de glicerila ou GMS) e tensoativos (como Polysorbate 80), podem ser incluídos em quantidades de até 30% em peso da composição final da preparação de revestimento externo.

[0088] A espessura do revestimento externo do núcleo é tipicamente de cerca de 10 μm a cerca de 150 μm . A espessura de um revestimento específico, entretanto, dependerá na composição do revestimento. Por exemplo, espessura de revestimento é diretamente proporcional à quantidade de polissacarídeo no revestimento. Deste modo, em modalidades onde revestimento compreende amido de alto teor de amilose e Eudragit™ S em uma razão de cerca de 30:70, a espessura de revestimento pode ser de cerca de 70 μm a cerca de 130 μm , e preferivelmente de cerca de 90 μm a cerca de 110 μm .

[0089] A quantidade de revestimento do(s) material(ais) polimérico(s) no revestimento externo é tipicamente de cerca de 2 mg/cm^2 a cerca de 10 mg/cm^2 , preferivelmente de cerca de 2 mg/cm^2 a cerca de 8 mg/cm^2 , e mais preferivelmente de cerca de 4 mg/cm^2 a cerca de 8 mg/cm^2 , com base no peso seco do material polimérico total. Esses valores são particularmente apropriados para núcleos tendo um diâmetro de cerca de 5×10^{-4} m a cerca de 25 mm.

Material polimérico solúvel (ou terceiro)

[0090] A formulação de acordo com a presente invenção adicionalmente tem uma camada interna que está posicionada entre a camada isolante e a camada externa. A camada interna compreende um terceiro material polimérico que pode ser insolúvel em fluido gástrico e solúvel em fluido intestinal, mas preferivelmente é solúvel em ambos fluido gástrico e fluido intestinal (dito aqui como fluido gastrointestinal).

[0091] Por “fluido gástrico”, os inventores significam o fluido aquoso no estômago de um mamífero, particularmente um humano. O fluido contém até cerca de 0,1 N ácido clorídrico e quantidades substanciais de cloreto de potássio e cloreto de sódio, e desempenha um papel chave em digestão ativando enzimas digestivas e desnaturando proteína ingerida. Ácido gástrico é produzido por células revestindo o estômago e outras células produzem bicarbonato que age como um tampão para evitar o fluido gástrico de tornar-se muito ácido.

[0092] Por “fluido intestinal”, os inventores significam o fluido no lúmen do intestino de um mamífero, particularmente humano. Fluido intestinal é um fluido aquoso amarelo claro secretado de glândulas revestindo as paredes do intestino. Fluido intestinal inclui fluido encontrado no intestino delgado, isto é, fluido encontrado no duodeno (ou “fluido duodenal”), fluido encontrado no jejuno (ou “fluido jejunal”) e fluido encontrado no íleo (ou “fluido ileal”), e fluido encontrado no intestino grosso, por exemplo “fluido colônico”.

[0093] O versado pode prontamente determinar se um polímero é solúvel em fluido gástrico e/ou fluido intestinal. Se um polímero é solúvel em água (ou solução aquosa), por exemplo uma solução de tampão) em um pH de 1 a 3, então este polímero seria tipicamente solúvel em fluido gástrico. Similarmente se um polímero é solúvel em água (ou solução aquosa, por exemplo, uma solução de tampão) em um pH de 5 a 8, então este polímero seria tipicamente solúvel em fluido intestinal. Alternativamente, as

composições de fluido gástrico e fluido intestinal são conhecidas e podem ser replicadas *in vitro*. Se um polímero é solúvel em fluido gástrico artificial ou fluido intestinal *in vitro*, então seria tipicamente solúvel em fluido gástrico ou fluido intestinal respectivamente *in vivo*.

[0094] Quaisquer polímeros formadores de filme solúveis em água farmacologicamente aceitáveis são, em princípio, apropriados para uso como o terceiro material polimérico. A solubilidade dos polímeros solúveis em água pode ser dependente do pH, isto é, o terceiro material polimérico pode ser um polímero sensível a pH tendo um limiar de pH. Em tais modalidades, o limiar de pH do terceiro material polimérico é menos que, tipicamente pelo menos 0,5 unidades de pH menos que e preferivelmente de 0,5 a 3,5 unidades de pH menos que, o limiar de pH do segundo material polimérico. O limiar de pH do terceiro material polimérico é tipicamente de cerca de pH 4,5 a cerca de pH 7,5.

[0095] O terceiro material polimérico pode ser solúvel em pelo menos um fluido selecionado dentre fluido gástrico, fluido duodenal, fluido jejunal e fluido ileal. No entanto, em modalidades preferidas, a solubilidade do terceiro material polimérico em água não é dependente de pH; pelo menos não dentro da faixa de pH encontrado no intestino. Em modalidades preferidas, o terceiro material polimérico é solúvel em fluido em qualquer ponto no estômago e intestino, isto é, em fluido gastrointestinal.

[0096] Polímeros apropriados para uso como o terceiro material polimérico preferivelmente contêm grupos que são ionizáveis em meios aquosos para formar ânions. Tais polímeros são conhecidos na técnica como polímeros “aniônicos”. Os polímeros aniônicos apropriados incluem polímeros de ácido policarboxílicos, isto é, polímeros ou copolímeros que contêm uma pluralidade de grupos funcionais de ácido carboxílico que são ionizáveis em meios aquosos tal como fluido intestinal, para formar ânions carboxilato.

[0097] Em modalidades em que o terceiro material polimérico é um polímero de ácido policarboxílico, é preferido que o terceiro material polimérico seja pelo menos parcialmente neutralizado, isto é, que pelo menos uma porção, por exemplo, pelo menos 10%, preferivelmente pelo menos 25%, mais preferivelmente pelo menos 50%, e mais preferivelmente pelo menos 90%, dos grupos de ácido carboxílico em são formados de ânions carboxilato. Em particularmente modalidades preferidas, todos dos grupos de ácido carboxílico no terceiro material polimérico estão na forma de ânions carboxilato. Tais polímeros são ditos para aqui como “completamente neutralizado”.

[0098] Em modalidades preferidas, o segundo e terceiro materiais poliméricos são baseados no mesmo polímero de ácido policarboxílico com o terceiro material polimérico tendo um maior grau de neutralização que o segundo material polimérico. Por exemplo, para um polímero particular de ácido policarboxílico, o segundo material polimérico pode estar em forma não neutralizada com o terceiro material polimérico em forma parcialmente ou completamente neutralizada. Alternativamente, o segundo material polimérico pode estar em forma parcialmente neutralizada, com o terceiro material polimérico também em forma parcialmente neutralizada (embora parcialmente neutralizado para uma maior extensão), ou em forma completamente neutralizada.

[0099] Exemplos de polímeros de ácido policarboxílicos apropriados incluem ftalato acetato de celulose (CAP), ftalato acetato de polivinila (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose (HPMC-AS), acetato trimelitato de celulose (CAT), goma de xantano, alginatos e goma-laca. No entanto, o polímero de ácido policarboxílico é preferivelmente selecionado dentre copolímeros de um ácido (met)acrílico e um alquil ácido (met)acrílico, por exemplo C₁₋₄ alquil, éster e um copolímero de ácido metacrílico e metil éster de ácido metacrílico

é particularmente apropriado. Tal polímero é conhecido como um copolímero de ácido poli(metacrílico)/metacrilato de metila) ou um “polimetacrilato”. A razão de grupos de ácido carboxílico para grupos de metil éster (a “razão de ácido:éster”) nesses copolímeros determina o pH em que o copolímero é solúvel. A razão de ácido:éster pode ser de cerca de 2:1 a cerca de 1:3, por exemplo cerca de 1:1 ou, preferivelmente, cerca de 1:2. O peso molecular (“MW”) de copolímeros aniônicos preferidos é geralmente de cerca de 120.000 a 150.000, preferivelmente cerca de 125.000 ou cerca de 135.000.

[00100] Copolímeros preferidos para o terceiro material polimérico são discutidos em detalhes na seção acima relacionando-se ao segundo material polimérico, e incluem Eudragit® L; Eudragit® S; Eudragit® FS 30 D; Eudragit® L30D-55; e Eudragit® L100-55.

[00101] Os polímeros exemplares podem ser usados como o terceiro material polimérico em forma não neutralizada (desde que o limiar de pH do polímero seja menor que o limiar de pH do segundo material polimérico – ver acima) ou pode ser usado em pelo menos forma parcialmente, mais preferivelmente completamente, neutralizada.

[00102] Polímeros parcialmente neutralizados apropriados para uso como o terceiro material polimérico, e seus métodos de produção, são conhecidos na técnica, por exemplo de US2008/0200482A e WO2008/135090A. Esses polímeros podem ser completamente neutralizados pela adição de outra base para as soluções de revestimento.

[00103] Em modalidades preferidas, o terceiro material polimérico é um copolímero pelo menos parcialmente, preferivelmente completamente, neutralizado, de ácido (met)acrílico e um C₁₋₄ alquil éster de ácido (met)acrílico. Em modalidades particularmente preferidas, o terceiro material polimérico é um copolímero completamente neutralizado de ácido (met)acrílico e metil éster de ácido (met)acrílico, particularmente Eudragit® S.

[00104] Os inventores observaram que Eudragit® S completamente

neutralizado é capaz de formar um filme e é prontamente e completamente solúvel em água independentemente de pelo menos a faixa de pH encontrada no intestino, por exemplo, cerca de pH 5 a cerca de pH 8. Eudragit® S completamente neutralizado é particularmente preferido para uso como o terceiro material polimérico na presente invenção.

[00105] Outros polímeros apropriados para uso como o terceiro material polimérico incluem polímeros não iônicos farmacologicamente aceitáveis, isto é, polímeros farmacologicamente aceitáveis que não ionizam em meios aquosos. Nessas modalidades, a camada interna adicionalmente compreende, pelo menos, um aditivo selecionado dentre um agente tampão e uma base. Em particular, a camada interna dessas modalidades preferivelmente compreende uma base e, opcionalmente, um agente tampão. Em modalidades preferidas, a camada interna compreende ambos, um agente tampão e uma base. Apropriados exemplos de agentes tampões e bases são discutidas abaixo.

[00106] Exemplos de polímeros não iônicos apropriados incluem metilcelulose (MC), hidroxipropil celulose (HPC), hidroxipropil metilcelulose (HPMC), poli(óxido de etileno)-enxerto-álcool polivinílico, polivinilpirrolidina (PVP) e álcool polivinílico (PVA).

[00107] Misturas de materiais de polímero formador de filme podem ser usadas, como apropriado. Os componentes de polímero em tais misturas podem ser polímeros aniônicos, polímeros não iônicos, ou uma mistura de polímeros aniônicos e não iônicos. Um exemplo de uma mistura apropriada pode incluir uma mistura, por exemplo uma mistura de 1:1, de Eudragit® L e Eudragit® S, e uma mistura, por exemplo, uma mistura de 1:1, de Eudragit® S e HPMC. No entanto, o uso de um material polimérico formador de filme particular sozinho, por exemplo um copolímero de ácido poli(metacrílico)/metacrilato de metila) e Eudragit® S em particular, é preferido.

Base

[00108] Em modalidades preferidas, a camada interna compreende, pelo menos, uma base. O propósito da base é fornecer um ambiente alcalino no lado inferior da camada externa uma vez que fluido intestinal começa a penetrar a camada externa. Sem ser limitado por qualquer teoria particular, os inventores acreditam que o ambiente alcalino facilita a dissolução da camada externa e assim também desintegração da camada externa uma vez que o pH do ambiente alcalino está acima do limiar de pH do segundo material polimérico, assim acelerando liberação da droga a partir da formulação.

[00109] Em princípio, qualquer base farmacologicamente aceitável pode ser usada. A base é tipicamente um composto não polimérico. As bases apropriadas incluem bases inorgânicas tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de amônio, e bases orgânicas tais como trietanolamina, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, fosfato de trisódio, citrato de trisódio ou aminas fisiologicamente toleradas, como trietilamina. Bases de hidróxido no geral, e hidróxido de sódio em particular, são preferidas.

[00110] Em modalidades em que o terceiro material polimérico é um polímero de ácido policarboxílico completamente neutralizado, a base aprisionada dentro da camada interna é geralmente uma base que foi usada para neutralizar o polímero e para ajustar o pH da preparação de revestimento interno a um pH de cerca de pH 5,5 a cerca de pH 10, por exemplo cerca de pH 7,5 a cerca de pH 10 (ver abaixo).

[00111] Em modalidades em que o terceiro material polimérico é um polímero não iônico, a camada interna geralmente compreende quer uma base, ou mais tipicamente uma combinação de uma base e um agente tampão.

[00112] A quantidade de base presente na camada interna dependeria pelo menos em parte do pH final da preparação de revestimento interno antes do revestimento um dado lote de núcleos; o número de núcleos a serem

revestidos no lote; a quantidade da preparação de revestimento interno usado no processo de revestimento do lote; e a eficiência do processo de revestimento em termos da quantidade de preparação de revestimento de refugo.

Agente tampão

[00113] O revestimento interno preferivelmente compreende, pelo menos, um agente tampão. O propósito do agente tampão é fornecer ou aumentar a capacidade tampão/pH no lado inferior da camada externa uma vez que o fluido intestinal começa a penetrar a camada externa. Sem desejar estar limitado por qualquer teoria particular, os inventores acreditam que o agente tampão aumenta a capacidade tampão na camada interna de dissolução e auxilia a ionização e dissolução do(s) polímero(s) na camada externa. Acredita-se que, para um dado pH, quanto maior a capacidade tampão, mais rápida a taxa de dissolução de polímero. Em modalidades onde há uma base na camada interna, o agente tampão ajuda a manter o ambiente alcalino sob a camada externa uma vez que o fluido intestinal penetra a camada externa.

[00114] O agente tampão pode ser um ácido orgânico tal como um ácido carboxílico não polimérico farmacologicamente aceitável, por exemplo, um ácido carboxílico tendo de 1 a 16, preferivelmente 1 a 3, átomos de carbono. Os ácidos carboxílicos apropriados são descritos em WO2008/135090A. Ácido cítrico é um exemplo de tal ácido carboxílico. Os ácidos carboxílicos podem ser usados em forma de sal de carboxilato, e misturas de ácidos carboxílicos, sais de carboxilato ou ambos podem também ser usados.

[00115] O agente tampão pode também estar em um sal inorgânico como um sal de metal alcalino, um sal de metal alcalino terroso, um sal de amônio, e um sal de metal solúvel. Como metais para o sal de metais solúveis, manganês, ferro, cobre, zinco e molibdênio podem ser mencionados. Ainda preferido, o sal inorgânico é selecionado dentre cloreto, fluoreto, brometo,

iodeto, fosfato, nitrato, nitrito, sulfato e borato. Fosfatos como di-hidrogeno fosfato de potássio são preferidos sobre outros sais tampão inorgânico e tampões de ácido orgânico devido à sua maior capacidade tampão no pH da solução de revestimento, por exemplo pH 8.

[00116] O(s) agente(s) tampão está geralmente presente na camada interna em uma quantidade de cerca de 0,1% em peso a cerca de 50% em peso. Em modalidades em que o material polimérico solúvel (ou terceiro) é um ácido policarboxílico pelo menos parcialmente neutralizado, o(s) agente(s) tampão está(estão) geralmente presente na camada interna em uma quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 20% em peso, por exemplo, de cerca de 0,1 a cerca de 4% em peso, preferivelmente de cerca de 0,1 a cerca de 3% em peso, e mais preferivelmente cerca de 1% em peso, com base no peso seco do terceiro material polimérico. Em modalidades em que o material polimérico solúvel (ou terceiro) é um polímero não iônico, o(s) agente(s) tampão está(estão) geralmente presente(s) em uma quantidade de cerca de 10% em peso a 30% em peso, com base no peso seco do terceiro material polimérico.

Camada interna

[00117] Além do agente tampão e/ou da base, a camada interna pode compreender excipientes convencionais para filmes de polímero, incluindo os excipientes selecionados dentre plastificantes (como citrato de trietila), agentes anti-aderentes (como GMS), e tensoativos (como Polysorbate 80).

[00118] A espessura do revestimento interno do núcleo é tipicamente de cerca de 10 µm a cerca de 150 µm. A camada interna tipicamente tem uma quantidade de revestimento de polímero de cerca de 2 mg/cm² a cerca de 10 mg/cm², preferivelmente de cerca de 2 mg/cm² a cerca de 8 mg/cm², e mais preferivelmente de cerca de 3 mg/cm² a cerca de 7 mg/cm², com base no peso seco do terceiro material polimérico, particularmente para núcleos tendo um diâmetro de cerca de 0,2 mm a cerca de 30 mm.

Camadas adicionais opcionais

[00119] A formulação da presente invenção pode ter uma camada de revestimento de topo revestindo a camada externa. A formulação pode também compreender uma camada intermediária entre as camadas externas e internas, desde que a camada intermediária não afete adversamente as características de liberação da formulação. No entanto, a camada externa é geralmente fornecida em contato com a camada interna, ou seja, a camada externa é geralmente aplicada diretamente para a camada interna, isto é, não há geralmente camada intermediária separando as camadas internas e externas.

O núcleo

[00120] O “núcleo” é o corpo sólido em que a camada interna é aplicada. O núcleo pode ser qualquer forma de dosagem apropriada, por exemplo, um comprimido, uma pastilha, um grânulo, uma micropartícula, uma cápsula dura ou mole, ou uma microcápsula. Em modalidades preferidas, o núcleo é um comprimido ou uma cápsula.

[00121] A invenção tem aplicação em modalidades em que o núcleo é compatível com a camada interna que é tipicamente alcalina, ou proporciona um ambiente alcalino em exposição à umidade. Tais modalidades são prováveis de incluir casos onde núcleo é neutro, ou está em pH neutro. No entanto, a invenção tem aplicação particular em modalidades em que o núcleo ou componentes dentro do núcleo são incompatíveis com a camada interna. Tais modalidades são prováveis de incluir casos onde o núcleo é ácido, ou está em um pH ácido. Tal núcleo ácido não seria compatível com uma camada interna alcalina e a camada isolante teria o benefício adicionado de prevenir interação não desejada entre o núcleo e a camada interna.

[00122] O núcleo compreende droga(s). O(s) droga(s) pode(m) estar contido(s) dentro do corpo do núcleo, por exemplo dentro da matriz de um comprimido ou grânulo, ou dentro dos conteúdos encapsulados dentro de uma

cápsula. Alternativamente, a droga pode estar em um revestimento aplicado ao núcleo, por exemplo, onde núcleo é uma esfera de material comestível, como açúcar, por exemplo, onde núcleo está na forma de uma esfera ou drágea não comparáveis. O núcleo pode ser “acídico” porque a droga ou qualquer componente dentro do núcleo compreende, pelo menos, um grupo acídico.

[00123] O núcleo pode consistir da droga(s) sozinho, ou mais geralmente pode consistir do(s) droga(s) e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável. Nessa conexão, o núcleo é tipicamente um comprimido ou grânulo e consiste de uma mistura do(s) droga(s) com uma carga ou material diluente, por exemplo, lactose ou material de celulose como celulose microcristalina; um aglutinante, por exemplo, polivinilpirrolidona (“PVP”) ou hidroxipropil metilcelulose (HPMC); um desintegrante, por exemplo, croscarmelose sódica (por exemplo, , Ac-Di-Sol™) e glicolato de amido sódico (por exemplo, Explotab™); e/ou um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio e talco. O núcleo pode ser um granulado comprimido compreendendo, pelo menos, um pouco desses materiais.

[00124] O diâmetro mínimo de cada núcleo é tipicamente pelo menos cerca de 10^{-4} m, geralmente pelo menos cerca de 5×10^{-4} m e, preferivelmente, pelo menos cerca de 10^{-3} m. O diâmetro máximo é geralmente não mais do que 30 mm, tipicamente não mais do que 25 mm e, preferivelmente, não mais do que 20 mm. Em modalidades preferidas, o núcleo tem um diâmetro de cerca de 0,2 mm a cerca de 25 mm, e preferivelmente de cerca de 0,2 mm a cerca de 4 mm (por exemplo, pastilhas ou mini-comprimidos) ou de cerca de 15 mm a cerca de 25 mm (por exemplo, para certos comprimidos ou cápsulas). O termo “diâmetro” refere-se à maior dimensão linear através do núcleo.

[00125] A formulação pode compreender uma pluralidade de núcleos revestidos a fim de prover uma dose única do(s) droga(s), particularmente em

modalidades em que o núcleo é “pequeno”, por exemplo, tendo um diâmetro de menos que 5 mm. Formas de dosagem de múltiplas unidades compreendendo núcleos revestidos tendo um diâmetro de menos que 3 mm podem ser preferidas.

[00126] A presente invenção tem aplicação em uma formulação de liberação multifásica de drogas compreendendo, pelo menos, duas pluralidades de núcleos revestidos, por exemplo, pastilhas revestidas, na mesma forma de dosagem, por exemplo uma cápsula, em que os núcleos revestidos de uma pluralidade são diferenciados dos núcleos revestidos do ou de cada outra pluralidade pelo revestimento. Os revestimentos podem diferir de uma pluralidade para a seguinte em termos de espessura de revestimento ou composição, por exemplo, a razão e/ou identidade de componentes. Formulações de liberação multifásica de fármacos seriam particularmente apropriadas para pacientes sofrendo de doença de Crohn afetando diferentes regiões ao longo do intestino.

[00127] Liberações a partir das formulações de acordo com a presente invenção são tipicamente retardadas até o intestino delgado proximal, geralmente pelo menos o íleo distal e, preferivelmente, o cólon. Liberação de certas formulações também pode ser sustentada. No entanto, em formulações preferidas, a liberação é pulsátil.

[00128] O tempo entre exposição inicial a condições apropriadas para liberação de droga e o início de liberação de droga é conhecido como o “intervalo”. O intervalo depende de um número de fatores incluindo espessura de revestimento e composição e pode variar de um paciente ao seguinte. Formulações de acordo com a presente invenção geralmente exibem um intervalo em condições colônicas de, pelo menos, 10 minutos. Na maioria das modalidades, o intervalo é de cerca de 10 minutos a cerca de 8 horas. Por exemplo, o intervalo em pasta fluida fecal a pH 6,8 pode ser de cerca de 10 minutos a cerca de 2 horas, por exemplo, de cerca de 30 minutos a cerca de

1,5 horas. Liberação completa da droga pode ser alcançada em não mais do que 5 horas, por exemplo, não mais do que 4 horas, após exposição a essas condições.

[00129] Uma formulação é geralmente definida como resistente gástrica se há menos que 10% em peso de liberação de droga em meios acídicos após 2 horas. Formulações de acordo com a presente invenção tipicamente exibem muito menos que 10% em peso de liberação de droga em meios acídicos e podem ser consideradas como sendo resistentes gástricas. As formulações geralmente exibem menos que 1% em peso liberação de droga em meios acídicos e, tipicamente, exibem substancialmente nenhuma liberação de droga em meios acídicos. Quando amido é combinado com um material formador de filme de acrilato para formar a camada externa do revestimento para o núcleo, tipicamente uma liberação menor do que 5% de droga ocorre durante 5 horas em condições simulando o estômago e intestino delgado.

[00130] Em uma modalidade, o núcleo é um comprimido tendo um diâmetro de 15-25 mm. A camada externa preferivelmente compreende uma mistura de amido de alto teor de amilose de 30:70, por exemplo Eurylon™ VII ou VI, e um polímero de polimetacrilato, por exemplo Eudragit™ S, e a camada interna preferivelmente compreende um polímero de polimetacrilato completamente neutralizado, por exemplo Eudragit™ S, aplicado a partir de uma preparação de revestimento interno tendo um pH de cerca de 8. O núcleo é preferivelmente revestido com a camada interna a uma espessura de cerca de 3 a cerca de 7 mg/cm² (com base em peso seco do polímero de polimetacrilato) para formar um núcleo revestido de camada interna, que é então revestido com a camada externa a uma espessura de cerca de 4 a cerca de 8 mg/cm² (com base em peso seco de polímero de polimetacrilato).

Aspectos diferentes

[00131] Liberação de uma droga no cólon pode ser considerada como

sendo um método médico sob uma definição ampla do termo. No entanto, na ausência de tratamento de uma indicação particular, aceleração de liberação inicial de droga no cólon pode ser vista como um efeito técnico não médico. Conseqüentemente, provê-se, por meio de um segundo aspecto da presente invenção, um uso não médico de uma camada isolante para acelerar a liberação de droga no intestino de um indivíduo a partir de uma formulação de droga de liberação retardada para administração oral ao dito indivíduo, dita formulação compreendendo:

um núcleo compreendendo dita droga;

dita camada isolante revestindo dito núcleo; e

um revestimento externo para assegurar liberação intestinal de dita droga, dito revestimento externo compreendendo uma camada externa e uma camada interna,

em que a camada externa compreende um material polimérico solúvel de modo dependente de pH que tem um limiar de pH em cerca de pH 5 ou acima, e

em que a camada interna compreende um material polimérico solúvel que é solúvel em fluido intestinal ou fluido gastrointestinal, dito material polimérico solúvel sendo selecionado dentre o grupo consistindo de um polímero de ácido policarboxílico que é pelo menos parcialmente neutralizado, e um polímero não iônico, desde que, onde dito material polimérico solúvel é um polímero não iônico, dita camada interna compreenda, pelo menos, um aditivo selecionado dentre um agente tampão e uma base.

[00132] De acordo com um terceiro aspecto da presente invenção, provê-se um método de acelerar a liberação de droga no cólon de um indivíduo a partir de uma formulação de droga de liberação retardada para administração oral ao dito indivíduo, dita formulação compreendendo:

um núcleo compreendendo dita droga; e

um revestimento externo para assegurar liberação intestinal de dita droga, dito revestimento externo compreendendo uma camada externa e uma camada interna,

em que a camada externa compreende um material polimérico solúvel de modo dependente de pH que tem um limiar de pH em cerca de pH 5 ou acima, e

em que a camada interna compreende um material polimérico solúvel que é solúvel em fluido intestinal ou fluido gastrointestinal, dito material polimérico solúvel sendo selecionado dentre o grupo consistindo de um polímero de ácido policarboxílico que é pelo menos parcialmente neutralizado, e um polímero não iônico, desde que, onde dito material polimérico solúvel é um polímero não iônico, dita camada interna compreenda, pelo menos, um aditivo selecionado dentre um agente tampão e uma base,

dito método compreendendo fornecer uma camada isolante entre dito núcleo e dito revestimento externo.

[00133] De acordo com um quarto aspecto da presente invenção, provê-se um método de produzir uma formulação de droga de liberação retardada para administração oral, em que dita formulação assegura a liberação acelerada de uma droga no intestino de um indivíduo, dito método compreendendo:

fornecer um núcleo compreendendo dita droga; revestir dito núcleo com uma camada isolante para produzir um núcleo revestido de camada isolante; e

revestir dito núcleo revestido de camada isolante com um revestimento externo para assegurar liberação intestinal de dita droga, dito revestimento externo compreendendo uma camada externa e uma camada interna,

em que a camada externa compreende um material polimérico

solúvel de modo dependente de pH que tem um limiar de pH em cerca de pH 5 ou acima, e

em que a camada interna compreende um material polimérico solúvel que é solúvel em fluido intestinal ou fluido gastrointestinal, dito material polimérico solúvel sendo selecionado dentre o grupo consistindo de um polímero de ácido policarboxílico que é pelo menos parcialmente neutralizado, e um polímero não iônico, desde que, onde dito material polimérico solúvel é um polímero não iônico, dita camada interna compreenda, pelo menos, um aditivo selecionado dentre um agente tampão e uma base,

[00134] Os inventores desenvolveram algumas novas formulações que não são descritas na técnica e que demonstram aceleração inesperada de liberação inicial de droga após exposição às condições típicas de pH do cólon. As formulações em questão usam o material polimérico solúvel de modo dependente de pH (ou segundo) como um material formador de filme único na camada externa. Deste modo, de acordo com um quinto aspecto da presente invenção, provê-se uma formulação de droga de liberação retardada para administração oral para distribuir uma droga no intestino de um indivíduo, dita formulação compreendendo:

um núcleo compreendendo dita droga;

dita camada isolante revestindo dito núcleo; e

um revestimento externo para assegurar liberação intestinal de dita droga, dito revestimento externo compreendendo uma camada externa e uma camada interna,

em que a camada externa compreende um material polimérico formador de filme consistindo de um material polimérico solúvel de modo dependente de pH que tem um limiar de pH em cerca de pH 5 ou acima,

em que a camada interna compreende um material polimérico solúvel que é solúvel em fluido intestinal ou fluido gastrointestinal, dito

material polimérico solúvel sendo selecionado dentre o grupo consistindo de um polímero de ácido policarboxílico que é pelo menos parcialmente neutralizado, e um polímero não iônico, desde que, onde dito material polimérico solúvel é um polímero não iônico, dita camada interna compreenda, pelo menos, um aditivo selecionado dentre um agente tampão e uma base. Liberação da droga no cólon a partir dessas formulações é tipicamente acelerada como descrito acima.

[00135] Além disso, de acordo com um sexto aspecto da presente invenção, provê-se uma formulação de droga de liberação retardada para administração oral para distribuir uma droga no intestino de um indivíduo, dita formulação compreendendo:

um núcleo compreendendo dita droga;

dita camada isolante revestindo dito núcleo; e

um revestimento externo para assegurar liberação intestinal de dita droga, dito revestimento externo compreendendo uma camada externa e uma camada interna,

em que a camada externa compreende um material polimérico solúvel de modo dependente de pH que tem um limiar de pH em cerca de pH 5 ou acima,

em que a camada interna compreende um material polimérico solúvel que é solúvel em fluido intestinal ou fluido gastrointestinal, dito material polimérico solúvel sendo selecionado dentre o grupo consistindo de um polímero de ácido policarboxílico que é pelo menos parcialmente neutralizado, e um polímero não iônico, desde que, onde dito material polimérico solúvel é um polímero não iônico, dita camada interna compreenda, pelo menos, um aditivo selecionado dentre um agente tampão e uma base, e

em que liberação de dita droga no intestino é acelerada.

[00136] Como descrito acima, os inventores descobriram que o uso de

uma camada isolante também melhora a estabilidade da formulação durante armazenamento. Nesse respeito, de acordo com um sétimo aspecto da presente invenção, provê-se uso de uma camada isolante para evitar desaceleração de liberação de droga no intestino de um indivíduo a partir de uma formulação de droga de liberação retardada para administração oral ao dito indivíduo após armazenamento, dita formulação compreendendo:

um núcleo compreendendo dita droga;

dita camada isolante revestindo dito núcleo; e

um revestimento externo para assegurar liberação intestinal de dita droga, dito revestimento externo compreendendo uma camada externa e uma camada interna,

em que a camada externa compreende um material polimérico solúvel de modo dependente de pH que tem um limiar de pH em cerca de pH 5 ou acima, e

em que a camada interna compreende um material polimérico solúvel que é solúvel em fluido intestinal ou fluido gastrointestinal, dito material polimérico solúvel sendo selecionado dentre o grupo consistindo de um polímero de ácido policarboxílico que é pelo menos parcialmente neutralizado, e um polímero não iônico, desde que, onde dito material polimérico solúvel é um polímero não iônico, dita camada interna compreenda, pelo menos, um aditivo selecionado dentre um agente tampão e uma base.

[00137] Para formulações de liberação colônica, intervalo ($T_{\text{intervalo}}$) *in vitro* em tampão Krebs a pH 7,4 após 2 h a 0,1M HCl é tipicamente aumentado após armazenamento por não mais que 5%. Em termos absolutos, intervalo ($T_{\text{intervalo}}$) *in vitro* em tampão Krebs a pH 7,4 após 2 h a 0,1M HCl é tipicamente aumentado após armazenamento por não mais que 10 minutos e preferivelmente por não mais que 5 minutos.

[00138] O efeito tipicamente resulta após armazenamento em

recipientes fechados de polietileno de alta densidade (HDPE) por pelo menos 1 mês a 40°C/75% UR e/ou após armazenamento em recipientes de HDPE fechados por pelo menos 3 meses a 25°C/60% UR, sendo particularmente significativa quando a camada isolante compreende HPMC. Adicionalmente ou alternativamente, a camada externa preferivelmente compreende o material polimérico solúvel de modo dependente de pH em mistura com um material polimérico digestível suscetível ao ataque por bactérias colônicas.

[00139] No segundo a sétimo aspectos da presente invenção, a formulação pode ser como definida em qualquer uma das modalidades definidas com relação do primeiro aspecto.

[00140] De acordo com um outro aspecto da presente invenção, provê-se uma formulação de acordo com qualquer aspecto prévio para uso em um método de tratamento médico do corpo humano ou animal por terapia.

[00141] O núcleo compreende, pelo menos, uma droga. A formulação é geralmente usada para administrar uma droga sozinho como o componente terapeuticamente ativo sozinho. No entanto, mais do que uma droga pode ser administrado em uma formulação única.

[00142] A formulação da presente invenção é projetada para administrar uma ampla faixa de drogas. As drogas apropriados incluem as drogas que são conhecidos para administração intestinal usando formulações orais conhecidas de liberação retardada. A presente invenção pode ser usada para administrar drogas tendo um efeito local ou sistêmico.

[00143] A formulação da presente invenção tem aplicação particular na administração intestinal de uma droga compreendendo, pelo menos, um grupo ácido como um grupo ácido carboxílico. Tais drogas podem ser drogas ácidos ou drogas zwitteriônicos. Um exemplo de tal droga é ácido 5-aminosalicílico (5ASA ou mesalazina).

[00144] A identidade do(s) droga(s) na formulação obviamente depende da condição a ser tratada. Nessa conexão, a formulação tem

aplicação particular no tratamento de IBD (incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa); IBS; constipação; diarreia; infecção; e carcinoma, particularmente câncer de cólon ou colorretal.

[00145] Para o tratamento ou prevenção de IBD, a formulação pode compreender pelo menos uma droga selecionada do grupo consistindo de agente anti-inflamatórios (por exemplo, 5ASA (de outra forma conhecido como mesalazina ou mesalamina), 4ASA, sulfasalazina e balsalazida); agentes anti-inflamatórios não esteroides (por exemplo, ibuprofeno e diclofenaco); esteroides (por exemplo, prednisolona; budesonida ou fluticasona); imunossuppressores (por exemplo, azatioprina; ciclosporina; e metotrexato); antibióticos; e agentes biológicos incluindo peptídeos, proteínas e fragmentos de anticorpo. Os exemplos apropriados de agentes biológicos incluem fosfatase alcalina e anticorpos anti-TNF tal como infliximab, adalimumab, certulizumab pegol, golimumab e ustekinumab.

[00146] Para o tratamento ou prevenção de câncer, a formulação pode compreender pelo menos um agente antineoplásico. Os agentes antineoplásicos apropriados incluem fluorouracil; metotrexato; dactinomicina; bleomicina; etoposida; taxol; vincristina; doxorubicina; cisplatina; daunorubicina; VP-16; raltitrexed; oxaliplatina; e derivados farmacologicamente aceitáveis e sais dos mesmos. Para a prevenção de câncer de cólon ou colorretal, primariamente em pacientes sofrendo de colite, a formulação pode compreender o agente anti-inflamatório, 5ASA.

[00147] Para o tratamento ou prevenção de IBS, constipação, diarreia ou infecção, a formulação pode compreender pelo menos um agente ativo apropriado para o tratamento ou prevenção dessas condições.

[00148] Derivados farmacologicamente aceitáveis e/ou sais das drogas também podem ser usados na formulação. Um exemplo de um apropriado sal de prednisolona é succinato de metil prednisolona sódico. Um outro exemplo é propionato de fluticasona.

[00149] A presente invenção tem aplicação particular no tratamento de IBD (particularmente, colite ulcerativa) ou na prevenção de câncer de cólon ou colorretal (primariamente em pacientes de colite), ambos usando 5ASA. Também tem aplicação como um portal de entrada de drogas na circulação sistêmica via o cólon. Isso é particularmente vantajoso para drogas de peptídeos e proteínas que são instáveis no trato gastrointestinal superior. A presente invenção pode também ser utilizada para o propósito de cronoterapia.

[00150] Em outro aspecto da invenção, provê-se um método de alvomarcar uma droga no cólon compreendendo administrar a um paciente uma formulação como definido acima.

[00151] Em ainda outro aspecto da invenção, provê-se o uso de uma formulação como definido acima na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de IBD (particularmente colite ulcerativa); IBS; constipação; diarreia; infecção; e câncer.

[00152] Provê-se, também, o uso de pelo menos uma droga selecionada dentre agentes anti-inflamatórios e esteroides na fabricação de um medicamento compreendendo uma formulação como definida acima para uso no tratamento de IBD. Além disso, provê-se, também, o uso de pelo menos um agente antineoplásico na fabricação de um medicamento compreendendo uma formulação como definido acima para uso no tratamento de carcinoma. Adicionalmente, provê-se, também, uso de 5ASA na fabricação de um medicamento compreendendo uma formulação como definido acima para uso na prevenção de câncer de cólon ou colorretal.

[00153] De acordo com ainda outro aspecto da presente invenção, provê-se um método de tratamento médico ou prevenção de IBD ou carcinoma compreende administrar a um paciente uma quantidade terapêutica de uma formulação como definido acima.

[00154] A formulação tipicamente compreenderá uma quantidade

terapeuticamente efetiva do ou cada droga que pode ser de cerca de 0,01% em peso a cerca de 99% em peso, com base no peso total da formulação. A dosagem real seria determinada pela versado usando seu conhecimento geral comum. No entanto, por via de exemplo, formulações de dose “baixa” tipicamente compreendem não mais do que cerca de 20% em peso da droga, e preferivelmente compreendem de cerca de 1% em peso a cerca de 10% em peso, por exemplo cerca de 5% em peso, da droga. Formulações dose “alta” tipicamente compreendem pelo menos 40% em peso da droga, e preferivelmente de cerca de 45% em peso a cerca de 85% em peso, por exemplo cerca de 50% em peso ou cerca de 80% em peso.

Método

[00155] Em modalidades preferidas, o método de produzir uma formulação de droga de liberação retardada para administração oral para distribuir uma droga para o cólon tipicamente compreende:

formar um núcleo compreendendo uma droga;

revestir o núcleo com uma camada isolante para formar um núcleo isolado;

revestir o núcleo isolado usando uma preparação de revestimento interno compreendendo o material polimérico solúvel (ou terceiro) como definido acima, em um sistema solvente para formar um núcleo revestido interno;

revestir o núcleo revestido interno com uma preparação de revestimento externo compreendendo um material polimérico solúvel de modo dependente de pH (ou segundo) que tem um limiar de pH de cerca de pH 5 ou acima em um sistema solvente, para formar um núcleo revestido no camada externa,

em que, onde o material polimérico solúvel (ou terceiro) é um polímero não iônico, a preparação de revestimento interno compreende, pelo menos, um aditivo selecionado dentre o grupo consistindo de um agente

tampão e uma base.

[00156] A camada de preparação de revestimento externo preferivelmente inclui um material polimérico digestível (ou primeiro) e o sistema solvente da preparação de revestimento interno é preferivelmente aquoso.

[00157] Em modalidades onde o terceiro material polimérico é um polímero de ácido policarboxílico pelo menos parcialmente neutralizado, dito método tipicamente compreende dispersar um polímero de ácido policarboxílico em um solvente, opcionalmente com um agente tampão, e adicionar base para neutralizar pelo menos parcialmente o polímero de ácido policarboxílico para formar a preparação de revestimento interno. Em modalidades preferidas, a quantidade de base adicionada é pelo menos suficiente para completamente neutralizar o polímero de ácido policarboxílico.

[00158] Em modalidades onde o terceiro material polimérico é um polímero não iônico, o pH da preparação de revestimento interno é preferivelmente ajustado antes do revestimento para ser pelo menos 0,5 unidade de pH maior que o limiar de pH do segundo material polimérico.

[00159] O pH da preparação de revestimento interno é preferivelmente ajustado para ser de cerca de pH 5,5 a cerca de pH 10, por exemplo, de cerca de pH 7,5 a cerca de pH 8,5, preferivelmente de cerca de pH 7,8 a cerca de pH 8,2, e mais preferivelmente cerca de pH 8.

[00160] O revestimento externo pode ser aplicado usando o método descrito em WO2007/122374A.

Exemplos

[00161] Modalidades preferidas da presente invenção serão agora descritas com referência aos desenhos, em que:

Figura 1 é um gráfico comparando liberação de droga em 0,1N HCl (2 horas) seguido por tampão Krebs pH 7,4 como uma função de tempo,

de comprimidos de 5ASA 400 mg, revestidos com (a) uma camada isolante de HPMC, uma camada interna de Eudragit S neutralizado e uma camada externa de Eudragit® S (Exemplo 1), (b) revestidos com uma camada interna de Eudragit S neutralizado e uma camada externa de Eudragit® S (Exemplo comparativo 1) e (c) revestidos com uma camada simples de Eudragit S (Exemplo comparativo 2);

Figura 2 é um gráfico comparando liberação de droga em 0,1N HCl (2 h) seguido por tampão Krebs pH 7,4, como uma função de tempo, de comprimidos de 5ASA 400 mg revestidos com uma camada isolante de HPMC, uma camada interna de Eudragit® S neutralizado e uma camada externa de Eudragit® S (Exemplo 1) após armazenamento a 40°C/75% UR por (a) 0 dias, (b) 15 dias e (c) 45 dias;

Figura 3 é um gráfico comparando liberação de droga em 0,1N HCl (2 h) seguido por tampão Krebs pH 7,4, como uma função de tempo, de comprimidos de 5ASA 400 mg revestidos com uma camada interna de Eudragit® S neutralizado e uma camada externa de Eudragit® S (Exemplo comparativo 1) após armazenamento a 40°C/75% UR por (a) 0 dias, (b) 15 dias e (c) 45 dias;

Figura 4 é um gráfico comparando liberação de droga em 0,1N HCl (2 h) seguido por tampão Krebs pH 7,4, como uma função de tempo, de comprimidos de 5ASA 800 mg revestidos com (a) uma camada isolante de HPMC, uma camada interna de Eudragit® S neutralizado e uma camada externa de mistura de 30:70 de amido:Eudragit® S (Exemplo 2), (b) uma camada isolante de PVA (Opadry AMB), uma camada interna de Eudragit® S neutralizado e uma camada externa de mistura de 30:70 de amido:Eudragit® S (Exemplo 3), (c) uma camada interna de Eudragit® S neutralizado e uma camada externa de mistura de 30:70 de amido:Eudragit® S (Exemplo comparativo 3), (d) uma camada isolante de HPMC e uma camada externa de mistura de 30:70 de amido:Eudragit® S (Exemplo comparativo 4), (e) uma

camada externa de mistura de 30:70 de amido:Eudragit[®] S (Exemplo comparativo 5);

Figura 5 é um gráfico comparando liberação de droga em 0,1N HCl (2 h) seguido por tampão Krebs pH 7,4, como uma função de tempo, de comprimidos de 5ASA 1200 mg revestidos com uma camada isolante de HPMC, uma camada interna de Eudragit[®] S neutralizado e uma camada externa de mistura de 30:70 de amido:Eudragit[®] S, em que a camada isolante tem uma espessura de (a) 1 mg/cm² (Exemplo comparativo 6) (b) 3 mg/cm² (Exemplo 4), ou (c) 5 mg/cm² (Exemplo comparativo 7);

Figura 6 é um gráfico comparando liberação de droga em 0,1N HCl (2 h) seguido por tampão Krebs pH 7,4, como uma função de tempo, de comprimidos de 5ASA 800 mg revestidos com uma camada interna de Eudragit[®] S neutralizado e uma camada externa de mistura de 30:70 de amido:Eudragit[®] S (Exemplo comparativo 3) antes de armazenamento (inicial) e após armazenamento em uma garrafa de HDPE fechada a 40°C/75% UR durante 1 mês e 3 meses;

Figura 7 é um gráfico comparando liberação de droga em 0,1N HCl (2 h) seguido por tampão Krebs pH 7,4, como uma função de tempo, de comprimidos de 5ASA 800 mg revestidos com uma camada isolante de HPMC, uma camada interna de Eudragit[®] S neutralizado e uma camada externa de mistura de 30:70 de amido:Eudragit[®] S (Exemplo 2) antes de armazenamento (inicial) e após armazenamento em uma garrafa de HDPE fechada a 40°C/75% UR durante 1 mês e 3 meses;

Figura 8 é um gráfico comparando liberação de droga em 0,1N HCl (2 h) seguido por tampão Krebs pH 7,4, como uma função de tempo, de comprimidos de 5ASA 800 mg revestidos com uma camada isolante de HPMC, uma camada interna de Eudragit[®] S neutralizado e uma camada externa de 50:50 mistura de amido:Eudragit[®] S (Exemplo 5) antes de armazenamento (inicial) e após armazenamento em uma garrafa de HDPE

fechada a 40°C/75% UR durante 1 mês e 3 meses;

Figura 9 é um gráfico descrevendo liberação de droga em 0,1N HCl (2 h) seguido por tampão Krebs pH 7,4, como uma função de tempo, de comprimidos de 5ASA 800 mg revestidos com uma camada interna de Eudragit® S neutralizado e uma camada externa de mistura de 30:70 de amido:Eudragit® S (Exemplo comparativo 3) antes de armazenamento (inicial) e após armazenamento em uma garrafa de HDPE aberta a 25°C/60% UR durante 1 mês e for 3 meses;

Figura 10 é um gráfico descrevendo liberação de droga em 0,1N HCl (2 h) seguido por tampão Krebs pH 7,4, como uma função de tempo, de comprimidos de 5ASA 800 mg revestidos com uma camada isolante de HPMC, uma camada interna de Eudragit® S neutralizado e uma camada externa de mistura de 30:70 de amido:Eudragit® S (Exemplo 2) antes de armazenamento (inicial) e após armazenamento em uma garrafa de HDPE aberta a 25°C/60% UR durante 1 mês e 3 meses;

Figura 11 é um gráfico comparando liberação de droga em 0,1N HCl (2 h) seguido por tampão Krebs pH 7,4, como uma função de tempo, de comprimidos de 5ASA 800 mg revestidos com uma camada isolante de HPMC, uma camada interna de Eudragit® S neutralizado e uma camada externa de mistura de 50:50 de amido:Eudragit® S (Exemplo 5) antes de armazenamento (inicial) e após armazenamento em uma garrafa de HDPE aberta a 25°C/60% UR durante 1 mês e 3 meses.

Materiais

[00162] Ácido 5-aminossalicílico (mesalazina EP) foi adquirido de Cambrex Karlskoga AB, Karlskoga, Suécia. Lactose (Tablettose 80) foi adquirida de Meggle, Hamburg, Alemanha. Glicolato de amido sódico (Explotab™) foi adquirido de JRS Pharma, Rosenberg, Alemanha. Talco foi adquirido de Luzenac Deutschland GmbH, Düsseldorf, Alemanha. polivinilpirrolidona (PVP) foi adquirido de ISP Global Technologies, Köln,

Alemanha. Estearato de magnésio foi adquirido de Peter Greven GmbH, Bad Münstereifel, Alemanha. Eudragit® S 100, Eudragit® L 30 D-55 e Eudragit® FS 30 D foram todos comprados de Evonik GmbH, Darmstadt, Alemanha. Amido de milho (NI-460 e Eurylon VI ou 6) foi adquirido de Roquette, Lestrem, França. Polysorbate 80, butan-1-ol e hidróxido de sódio foram todos adquiridos de Sigma-Aldrich, Buchs, Suíça. Soluções de di-hidrogenofosfato de potássio, monoestearato de glicerila (GMS), citrato de trietila (TEC) e amônia (25%) foram todas adquiridas de VWR International LTD, Poole, UK.

Preparação de núcleos de comprimidos de 5ASA 400 mg

[00163] Núcleos de formato retangular de comprimidos de 5ASA 400 mg com dimensões 14,5 x 5,7 mm foram preparados por granulação de leito de fluido seguido por mistura e compressão. Cada comprimido continha 76,9% em peso 5ASA (400 mg; droga); 14,7% em peso lactose (carga); 1,7% em peso PVP (aglutinante); 3,5% em peso glicolato de amido sódico (desintegrante); e 2% em peso talco e 1,2% em peso estearato de magnésio (lubrificantes).

[00164] Os núcleos de comprimido obtidos foram revestidos como discutido abaixo em Exemplos 1 e 2 e em Exemplo comparativos 1 a 5.

Preparação de núcleos de comprimidos de 5ASA 800 mg

[00165] Comprimidos de 800 mg de formato retangular com dimensões 8 x 17 mm foram preparados por granulação seguida por mistura e compressão. Cada comprimido continha 800 mg 5ASA (droga) e excipientes adicionais, incluindo lactose (carga); PVP (aglutinante); glicolato de amido sódico (desintegrante); e talco e estearato de magnésio (lubrificantes).

[00166] Os núcleos de comprimido obtidos foram revestidos como discutido abaixo em Exemplos 8 a 11 e em Exemplo comparativos 7a 11.

Preparação de núcleos de comprimidos de 5ASA 1200 mg

[00167] Núcleos de comprimido de 5ASA 1200 mg de formato

retangular (tendo dimensões 21 x 10 mm) foram preparados por granulação úmida. Cada comprimido continha 85,7% em peso 5ASA (1200 mg), 9,2% em peso microcristalina celulose, 1,7% em peso HPMC, 2,9% em peso glicolato de amido sódico, e 0,5% em peso estearato de magnésio.

[00168] Os núcleos de comprimido obtidos foram revestidos como discutido abaixo em Exemplos 3 a 7 e em Exemplo comparativo 6.

EXEMPLO 1 (comprimidos de 5ASA 400 mg com camada isolante de HPMC/camada interna de Eudragit[®] S neutralizado/camada externa de Eudragit[®] S)

Camada isolante

[00169] A camada isolante foi formada a partir de uma mistura de HPMC e 10% citrato de trietila (TEC), com base em peso de polímero seco.

[00170] O HPMC foi dissolvido em água sob agitação magnética e, então, TEC foi adicionado para formar uma preparação de revestimento. A preparação de revestimento foi pulverizada sobre núcleos de 5ASA 400 mg usando uma máquina de revestimento por pulverização de leito de fluido para obter uma quantidade de revestimento de 3 mg polímero/cm².

[00171] Os parâmetros de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 3,1 g/min/kg núcleos de comprimido, pressão atomizante 20 kPa (0,2 bar), e temperatura de ar de entrada 40°C.

Camada interna

[00172] A camada interna foi aplicada aos comprimidos revestidos de camada isolante de uma preparação aquosa de Eudragit[®] S 100, onde o pH foi ajustado a pH 8. A composição da camada interna também incluiu 50% de citrato de trietila (com base em peso de polímero seco), 10% di-hidrogenofosfato de potássio (com base em peso de polímero seco), 10% monoestearato de glicerila (com base em peso de polímero seco) e 40% Polysorbate 80 (com base em peso de GMS). O pH foi ajustado usando 1M NaOH até o pH 8 ser obtido.

[00173] Di-hidrogenofosfato de potássio e citrato de trietila foram dissolvidos em água destilada, após o que uma dispersão de Eudragit® S 100 foi adicionada sob agitação mecânica. O pH foi então ajustado a pH 8 com 1M NaOH e a solução foi deixada misturando durante 1 hora.

[00174] Uma emulsão de GMS foi preparada em uma concentração de 10% em peso. Polysorbate 80 (40% com base em peso de GMS) foi dissolvido em água destilada seguido por dispersão de GMS. Essa preparação foi então aquecida para 75°C durante 15 minutos sob agitação magnética forte a fim de formar a emulsão. A emulsão foi resfriada para temperatura ambiente sob agitação.

[00175] A emulsão de GMS foi adicionada à solução neutralizada de Eudragit® S para formar uma preparação de revestimento de camada interna que foi revestida nos comprimidos revestidos de camada isolante usando uma máquina de revestimento por pulverização de leito de fluido até a quantidade de revestimento alcançar 5 mg polímero/cm² para formar comprimidos revestidos de camada interna.

[00176] Os parâmetros de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 20 ml/min/kg comprimido, pressão atomizante 0,2 bar e temperatura de ar de entrada 40°C.

Camada externa

[00177] Uma camada de revestimento externo foi aplicada a partir de uma solução orgânica de Eudragit® S 100. A solução de revestimento contém 20% citrato de trietila (com base em peso de polímero seco), 10% monoestearato de glicerila (com base em peso de polímero seco) e 40% Polysorbate 80 (com base em peso de GMS).

[00178] Citrato de trietila foi dissolvido em 96% etanol seguido por Eudragit® S 100 sob agitação mecânico e mistura foi continuada durante 1 hora.

[00179] Uma emulsão de GMS foi preparada em uma concentração de

10% em peso. Polysorbate 80 (40% com base em peso de GMS) foi dissolvido em água destilada seguido por dispersão do GMS. Essa dispersão foi então aquecida para 75°C por 15 minutos sob agitação magnética forte a fim de formar a emulsão. A emulsão foi resfriada para temperatura ambiente sob agitação.

[00180] A preparação de GMS foi adicionada à solução de Eudragit® S 100 e a solução final de revestimento foi revestida nos comprimidos revestidos de camada interna usando uma máquina de revestimento por pulverização de leito de fluido para obter uma quantidade de revestimento de 5 mg de Eudragit® S polímero/cm².

[00181] Os parâmetros de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 16 ml/min/kg de comprimidos, pressão atomizante 20 kPa (0,2 bar) e temperatura de ar de entrada 40°C.

EXEMPLO 2 (comprimidos de 5ASA 800 mg com camada isolante de HPMC/camada interna de Eudragit® S neutralizado/camada externa de mistura de 30:70 de amido: Eudragit® S)

Camada isolante

[00182] A camada isolante foi formada a partir de uma mistura de HPMC e 20% PEG 6000 (com base em peso de polímero seco).

[00183] O polímero foi dissolvido em água sob agitação magnética e, então, o PEG 6000 foi adicionado. A preparação final foi pulverizada sobre núcleos de 5ASA 800 mg usando um revestidor de panela perfurada para obter uma quantidade de revestimento de 3 mg polímero/cm² de modo a formar comprimidos revestidos de camada isolante. Os parâmetros de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 2,4 g/min/kg núcleo de comprimido, pressão atomizante 70 kPa (0,7 bar), e volume de ar de entrada 15 m³/h/kg de comprimidos e temperatura de produto 34°C.

Camada interna

[00184] A camada interna foi aplicada usando uma preparação aquosa

de Eudragit® S 100, onde o pH foi ajustado a pH 8. A composição da camada média também inclui 70% citrato de trietila (com base em peso de polímero seco), 1% di-hidrogenofosfato de potássio (com base em peso de polímero seco), 10% monoestearato de glicerila (com base em peso de polímero seco) e 40% Polysorbate 80 (com base em peso de GMS). O pH foi ajustado usando 1M NaOH até pH 8 ser obtido.

[00185] Di-hidrogenofosfato de potássio e citrato de trietila foram dissolvidos em água destilada, seguido por dispersão do Eudragit® S 100 sob agitação mecânica. O pH foi então ajustado a pH 8 com 1M NaOH e deixado misturando por 1 h.

[00186] Uma emulsão de GMS foi preparada em uma concentração de 10% em peso. Polysorbate 80 (40% com base em peso de GMS) foi dissolvido em água destilada seguido por dispersão de GMS. Essa preparação foi então aquecida a 75°C durante 15 minutos sob agitação magnética forte a fim de formar uma emulsão. A emulsão foi resfriada para temperatura ambiente sob agitação.

[00187] A emulsão de GMS foi adicionada à solução neutralizada de Eudragit® S e a preparação final foi revestida nos comprimidos revestidos de camada isolante usando um revestidor de panela perfurado até a quantidade de revestimento alcançar 5 mg polímero/cm² para produzir comprimidos revestidos de camada interna. O teor total de sólidos da solução de revestimento foi 10%. Os parâmetros de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 3,1 g/min/kg de comprimidos, pressão atomizante 60 kPa (0,6 bar), volume de ar de entrada 15 m³/h/kg de comprimidos e temperatura de produto 26,5°C.

Camada externa

[00188] A camada externa foi aplicada usando uma mistura de uma dispersão de amido aquosa e uma solução orgânica de Eudragit® S 100. A dispersão de amido aquosa foi preparada dispersando amido de milho em

butan-1-ol, seguido por água, sob agitação magnética. A razão de amido de milho : butan-1-ol : água foi 1: 2: 22. A dispersão resultante foi aquecida para ferver e, então, resfriada sob agitação durante a noite. A solução orgânica de Eudragit® S 100 foi preparada dissolvendo Eudragit® S 100 em 96% etanol sob agitação de velocidade elevada. A solução final continha cerca de 6% sólidos de polímero.

[00189] A dispersão de amido foi adicionada gota a gota à solução de Eudragit® S 100 para obter uma razão de amido : Eudragit® S de 30 : 70. A mistura foi misturada durante 2 h, 20% citrato de trietila (com base em peso total de polímero) e 5% monoestearato de glicerila (GMS, com base em peso total de polímero) foram adicionado e mistura foi continuada por mais 2 h.

[00190] 13,18% óxido de ferro vermelho (com base em peso de polímero de Eudragit®) e 2,27% óxido de ferro amarelo (baseado em Peso de polímero de Eudragit®) foram colocados em suspensão em etanol sob homogeneização de alto cisalhamento e essa suspensão foi adicionada na mistura de amido e Eudragit® e misturada por mais 30 minutos.

[00191] O GMS foi adicionado na forma de uma emulsão preparada em uma concentração de 5% em peso. Polysorbate 80 (40% com base em peso de GMS) foi dissolvido em água destilada seguido por dispersão da GMS. Essa dispersão foi então aquecida para 75°C por 15 minutos sob agitação magnética forte a fim de formar uma emulsão. A emulsão foi resfriada para temperatura ambiente sob agitação.

[00192] A preparação final foi revestida nos comprimidos revestidos de camada interna usando uma máquina revestidora de panela perfurada até um revestimento com 5 mg polímero de Eudragit®/cm² ser obtido. Os parâmetros de pulverização de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 8,0 g/min/kg de comprimidos, pressão atomizante 40 kPa (0,4 bar), volume de ar de entrada 100 m³/h/kg de comprimidos e temperatura de produto 34,5°C.

EXEMPLO 3 (comprimidos de 5ASA 800 mg com camada isolante de PVA/camada interna de Eudragit[®] S neutralizado/camada externa de uma mistura de 30:70 de amido/ Eudragit[®] S)

Camada isolante

[00193] A camada isolante foi formada usando Opadry[®] AMB (um produto à base de álcool polivinílico).

[00194] O polímero foi dissolvido em água sob agitação magnética e misturado por 45 minutos. A preparação final foi pulverizada sobre núcleos de 5ASA 800 mg usando uma máquina de revestimento de panela para obter uma quantidade de revestimento de 3,61 mg de Opadry[®]/cm². Os parâmetros de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 7,0 g/min/kg núcleos de comprimido, pressão atomizante 60 kPa (0,6 bar), volume de ar de entrada 75 m³/h por kg núcleos de comprimido e temperatura de produto 42°C.

Camada interna

[00195] A camada interna foi preparada de acordo com exemplo 2.

Camada externa

[00196] A camada externa foi preparada de acordo com exemplo 2.

EXEMPLO 4 (comprimidos de 5ASA 1200 mg com camada isolante de HPMC (3 mg/cm²)/camada interna de Eudragit[®] S neutralizado/camada externa de mistura de 30:70 de amido : Eudragit[®] S)

Camada isolante

[00197] A camada isolante foi preparada de acordo com exemplo 2. A preparação final foi pulverizada sobre núcleos de 5ASA 1200 mg usando uma máquina de revestimento de panela perfurada para obter uma quantidade de revestimento de 3 mg polímero/cm² para formar comprimidos revestidos de camada isolante. Os parâmetros de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 2,33 g/min por kg de núcleos de comprimido, pressão atomizante 70 kPa (0,7 bar), volume de ar de entrada 16.3 m³/h por kg de

núcleos de comprimido e temperatura de produto 33°C.

Camada interna

[00198] O revestimento interno foi preparado de acordo com exemplo 2. A preparação final foi revestida nos comprimidos revestidos de camada isolante usando uma máquina revestidora de panela perfurada até a quantidade de revestimento alcançar 5 mg polímero/cm². O teor total de sólidos da solução de revestimento é aproximadamente 10%.

[00199] Os parâmetros de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 2,9 g/min/kg de comprimidos, pressão atomizante 60 kPa (0,6 bar), e volume de ar de entrada 16,3 m³/h/kg comprimido e temperatura de produto 33°C.

Camada externa

[00200] A camada externa foi preparada de acordo com exemplo 2. A preparação final foi revestida em comprimidos revestidos de camada interna usando uma máquina revestidora de panela perfurada até um revestimento tendo 5 mg polímero de Eudragit® S/cm² ser obtido. Os parâmetros de pulverização de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 3,1 g/min/kg de comprimidos, pressão atomizante 40 kPa (0,4 bar), volume de ar de entrada 21,7 m³/h/kg de comprimidos e temperatura de produto 34°C.

EXEMPLO 5 (comprimidos de 5ASA 800 mg com camada isolante de HPMC/camada interna de Eudragit® S neutralizado/camada externa de uma mistura de 50:50 de amido/ Eudragit® S)

Camada isolante

[00201] A camada isolante foi preparada de acordo com exemplo 2.

Camada interna

[00202] A camada interna foi preparada de acordo com exemplo 2

Camada externa

[00203] A camada externa foi aplicada a partir de uma mistura de uma dispersão de amido aquosa e uma solução orgânica de Eudragit® S 100.

[00204] A dispersão de amido aquosa foi preparada dispersando amido de milho em butan-1-ol, seguido por água, sob agitação magnética. A razão de amido de milho : butan-1-ol : água foi 1 : 1 : 9,53. A dispersão resultante foi aquecida para ferver e, então, resfriada sob agitação durante a noite. A % de teor de sólidos da preparação resfriada foi calculada com base no peso final da dispersão (considerando a evaporação durante aquecimento).

[00205] A solução orgânica de Eudragit® S 100 foi preparada dissolvendo Eudragit® S 100 em 96% etanol sob agitação de velocidade elevada. A solução final continha cerca de 6% sólidos de polímero.

[00206] A dispersão de amido foi adicionada gota a gota à solução de Eudragit® S 100 para obter uma razão de amido : Eudragit® S de 50 : 50. A mistura foi misturada por 2 h, 20% citrato de trietila (com base em peso total de polímero) e 5% monoestearato de glicerila (GMS, com base em peso total de polímero) foram adicionados e mistura continuada por mais 2 h.

[00207] 13,18% óxido de ferro vermelho (com base em peso de polímero de Eudragit®) e 2,27% óxido de ferro amarelo (com base em peso de polímero de Eudragit®) foram colocados em suspensão em etanol sob alta homogeneização de cisalhamento e essa suspensão foi adicionada na mistura de amido e Eudragit e mistura continuada por mais 30 minutos.

[00208] O GMS foi adicionado na forma de uma emulsão preparada em uma concentração de 5% em peso. Polysorbate 80 (40% com base em peso de GMS) foi dissolvido em água destilada seguido por dispersão do GMS. Essa dispersão foi então aquecida para 75°C por 15 minutos sob agitação magnética forte a fim de formar uma emulsão. A emulsão foi resfriada para temperatura ambiente sob agitação. A preparação final foi revestida nos comprimidos revestidos de camada interna usando um revestidor de panela perfurado até um revestimento tendo 5 mg polímero de Eudragit® S/cm² foi obtido. Os parâmetros de pulverização de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 8,0 g/min/kg de comprimidos,

pressão atomizante 40 kPa (0,4 bar), volume de ar de entrada 100 m³/h/kg de comprimidos e temperatura de produto 35,5°C.

Exemplo comparativo 1 (comprimidos de 5ASA 400 mg com camada interna de Eudragit® S neutralizado /camada externa de Eudragit® S)

Camada interna

[00209] A camada interna foi preparada de acordo com exemplo 1.

Camada externa

[00210] A camada externa foi preparada de acordo com exemplo 1

EXEMPLO COMPARATIVO 2 (comprimidos de 5ASA 400 mg com uma camada simples de Eudragit® S)

[00211] A camada simples de Eudragit S foi preparada de acordo com exemplo 1 e aplicada diretamente em núcleos de comprimido de 5ASA 400 mg (sem isolante e sem camada interna).

EXEMPLO COMPARATIVO 3 (comprimidos de 5ASA 800 mg com camada interna de Eudragit® S neutralizado /camada externa de uma mistura de 30:70 de amido:Eudragit® S)

Camada interna

[00212] A camada interna foi preparada de acordo com exemplo 2.

Camada externa

[00213] A camada externa foi preparada de acordo com exemplo 2.

EXEMPLO COMPARATIVO 4 (comprimidos de 5ASA 800 mg com camada isolante de HPMC/camada externa de uma mistura de 30:70 de amido: Eudragit® S)

Camada isolante

[00214] A camada isolante foi preparada de acordo com exemplo 2

Camada externa

[00215] A camada externa foi preparada de acordo com exemplo 2

EXEMPLO COMPARATIVO 5 (comprimidos de 5ASA 800 mg com uma camada simples de uma mistura de 30:70 de amido/ Eudragit® S)

[00216] A camada simples de uma mistura de 30:70 de amido/Eudragit® S foi preparada de acordo com exemplo 2, e aplicada diretamente em núcleos de comprimido de 5ASA 800 mg (sem camada isolante e sem camada interna).

EXEMPLO COMPARATIVO 6 (comprimidos de 5ASA 1200 mg com camada isolante de HPMC (1 mg/cm²)/camada interna de Eudragit® S neutralizado /camada externa de mistura 30:70 de amido:Eudragit® S)

Camada isolante

[00217] A camada isolante foi aplicada a partir de uma mistura de HPMC e 20% polietileno glicol 6000 (PEG 6000), com base em peso de polímero seco.

[00218] O polímero de HPMC foi dissolvido em água sob agitação magnética e, então, PEG 6000 foi adicionado. A preparação final foi pulverizada sobre núcleos de 1200 mg de 5-ASA usando uma máquina de revestimento de panela perfurada para obter uma quantidade de revestimento de 1 mg polímero/cm² para formar comprimidos revestidos de camada isolante.

[00219] Os parâmetros de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 9,75 g/min. por kg núcleos de comprimido, pressão atomizante 70 kPa (0,7 bar), volume de ar de entrada 75 m³/h/kg de comprimidos e temperatura de produto 32°C.

Camada interna

[00220] A camada interna foi preparada de acordo com exemplo 4

Camada externa

[00221] A camada externa foi preparada de acordo com exemplo 4.

EXEMPLO COMPARATIVO 7 (comprimidos de 5ASA 1200 mg com camada isolante de HPMC (5 mg/cm²)/camada interna de Eudragit® S neutralizado /camada externa de mistura de 30:70 de amido:Eudragit® S)

Camada isolante

[00222] A camada isolante foi formada a partir de uma mistura de HPMC e 20% polietileno glicol 6000 (PEG 6000), com base em peso de polímero seco.

[00223] O polímero de HPMC foi dissolvido em água sob agitação magnética e, então, PEG 6000 foi adicionado. A preparação final foi pulverizada sobre núcleos de 5ASA 1200 mg usando uma máquina de revestimento de panela para obter uma quantidade de revestimento de 5 mg polímero/cm² para formar comprimidos revestidos de camada isolante.

Camada interna

[00224] A camada interna foi preparada de acordo com exemplo 4.

Camada externa

[00225] A camada externa foi preparada de acordo com exemplo 4.

[00226] Os parâmetros de revestimento foram como a seguir: taxa de pulverização 5,75 g/min. por kg núcleos de comprimido, pressão atomizante 70 kPa (0,7 bar), volume de ar de entrada 75 m³/h por kg núcleos de comprimido e temperatura de produto 32°C.

Teste de liberação de droga– efeito de pH sozinho

[00227] Estudos de dissolução *in vitro* foram realizados em um aparelho tipo II USP usando uma velocidade de pá de 50 rpm e uma temperatura média de 37 ± 0,5 °C. Comprimidos foram primeiro testados em 0,1 M HCl durante 2 h, seguido por 8 h em tampão Krebs (pH 7,4). O pH do tampão foi estabilizado a 7,4 ± 0,05 continuamente pulverizando com 5% CO₂ / 95% O₂. Medições de absorvância foram tomadas em intervalos de 5 minutos, com um comprimento de onda de absorvância de 301 nm em HCl e 330 nm em tampão Krebs. A composição por litro de tampão Krebs é 0,16 g KH₂PO₄, 6,9 g NaCl, 0,35 g KCl, 0,29 g MgSO₄.7H₂O, 0,376 g CaCl₂.2H₂O e 2,1 g NaHCO₃. Apenas as medições tomadas em intervalos de 30 ou 60 minutos são descritas nas figuras.

Armazenamento

[00228] Liberação de droga foi testada antes de armazenamento (inicial) e após armazenamento sob diferentes condições nos pontos de 1 mês e 3 meses. As condições de armazenamento exemplificadas aqui são (i) garrafas de HDPE abertas a 25°C/60% UR (umidade relativa); (ii) garrafas de HDPE fechadas a 25°C/60% UR; (iii) garrafas de HDPE abertas a 40°C/75% UR; e (iv) garrafas de HDPE fechadas 40°C/75% UR.

Resultados

[00229] Os resultados mostrados em Figura 1 claramente indicam que liberação inicial de droga é mais rápida (isto é $T_{\text{intervalo}}$ é reduzido) de comprimidos de 5ASA 400 mg revestidos com uma camada isolante de HPMC, uma camada interna de Eudragit S neutralizado e uma camada externa de Eudragit S (Exemplo 1) que se a camada isolante estiver ausente (Exemplo comparativo 1) ou ambas, a camada isolante e a camada interna estão ausentes (Exemplo comparativo 2).

[00230] Os resultados mostrados em Figuras 2 a 3 indicam que a liberação de droga não é substancialmente afetada após armazenamento (a 40°C/75% UR) após 45 dias de comprimidos revestidos com uma camada isolante de HPMC, uma camada interna de Eudragit S neutralizado e camada externa de Eudragit S (Exemplo 1) quando comparado com comprimidos equivalentes sem a camada isolante (Exemplo comparativo 1). Claramente, o uso de uma camada isolante de HPMC melhora a estabilidade dos comprimidos durante armazenamento.

[00231] Os resultados mostrados em Figura 5 indicam que liberação inicial, liberação de droga é mais rápida a partir de comprimidos de 5ASA 1200 mg revestidos com uma camada isolante de HPMC, uma camada interna de Eudragit S neutralizado e uma camada externa de uma mistura de 30:70 de amido:Eudragit S quando a camada isolante tem uma espessura de 3 mg polímero/cm² (Exemplo 4) que se a camada isolante tivesse uma espessura de 1 mg polímero/cm² (Exemplo comparativo 6) ou 5 mg polímero/cm²

(Exemplo comparativo 7)) embora deva ser notado que liberação inicial é acelerada em cada um desses casos.

[00232] Voltando para as Figuras 4 a 11, os resultados indicam que presença de uma camada isolante feita de HPMC (Exemplo 2) conduz a uma liberação de droga mais rápida comparada com comprimidos revestidos apenas com uma camada interna de Eudragit S neutralizado e uma camada externa de uma mistura de 30:70 de amido:Eudragit S (Exemplo comparativo 3). Adicionalmente, na ausência da camada média (Exemplo comparativo 4), a camada isolante contribui para uma liberação de droga *posterior* quando comparada com uma camada simples de mistura de 30:70 de amido:Eudragit S (Exemplo comparativo 5). Esse resultado demonstra que a liberação melhorada de droga não é inevitável se uma camada isolante estiver presente entre o núcleo e a camada interna alcalina.

[00233] Adicionalmente, quando usando uma camada isolante de PVA, a contribuição para aceleração de liberação de droga foi realmente maior que a conferida pela camada interna sozinha (Exemplo 3, Exemplo comparativo 3 e Exemplo comparativo 9). Na ausência de camada isolante (Exemplo comparativo 3), após 1 mês armazenamento a 40°C/75% UR, a liberação de droga foi retardada mesmo se armazenado em garrafas de HDPE fechadas. No entanto, a presença de uma camada isolante de HPMC (Exemplo 2) evitou o retardo em liberação de droga após 1 mês a 40°C/75% UR para os comprimidos armazenados em garrafas de HDPE fechadas. As mesmas observações são também válidas quando a camada externa tem uma mistura de 50:50 de amido e Eudragit S (Exemplo 5).

[00234] A 25°C/60% UR, mesmo em condições abertas, não se nota mudança significativa em liberação de droga se uma camada isolante estiver presente (Exemplo 2 e Exemplo 5), considerando que, na ausência da camada isolante (Exemplo comparativo 3), comprimidos armazenados abertos mostram uma liberação retardada após 1 mês.

[00235] Pode ser visto, portanto, que a formulação de liberação retardada de acordo com a presente invenção é significativamente superior às formulações comparativas.

[00236] Embora a invenção tenha sido descrita com referência a uma modalidade preferida, será apreciado que várias modificações são possíveis dentro do espírito ou escopo da invenção, como definido nas seguintes reivindicações.

[00237] No presente relatório, salvo expressamente de outra forma indicado, a palavra 'ou' é usada no sentido em que operador, que retorna a um valor real, quando qualquer uma ou ambas das condições especificadas é satisfeita, como oposto a operador 'exclusivo ou' que requer que apenas uma das condições seja satisfeita. A palavra 'compreendendo' é usada no sentido de 'incluindo' em vez de no sentido de 'consistindo de'. Todos os ensinamentos da técnica anterior conhecidos acima são assim incorporados por referência. Nenhum conhecimento de qualquer documento publicado anterior aqui deve ser considerado como sendo uma admissão ou representação que o ensinamento do mesmo era de conhecimento geral comum na Austrália ou qualquer outro lugar na data deste documento.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de droga de liberação retardada para administração oral para liberar um agente anti-inflamatório no intestino de um indivíduo, a dita formulação caracterizada pelo fato de compreender:

um núcleo compreendendo dito agente anti-inflamatório;

uma camada isolante revestindo o dito núcleo, dita camada isolante tendo uma espessura de 5 μm a 100 μm e compreendendo um polímero não iônico em uma quantidade de revestimento de 1 mg polímero/ cm^2 a 5 mg polímero/ cm^2 ; e

um revestimento externo para assegurar liberação intestinal do dito agente anti-inflamatório, o dito revestimento externo compreendendo uma camada externa e uma camada interna,

em que a camada externa tem uma espessura de revestimento de 10 μm a 150 μm e compreende um material polimérico formador de filme consistindo em um polimetacrilato solúvel de modo dependente de pH que tem um limiar de pH em pH 5 ou acima, opcionalmente em mistura com um polissacarídeo digestível que é susceptível a ataque por bactérias colônicas em que a proporção de polissacarídeo digestível para polimetacrilato solúvel de modo dependente de pH está em uma faixa de 10:90 a 75:25, em uma quantidade de revestimento de 2 mg/ cm^2 a 10 mg/ cm^2 com base no peso seco do material polimérico total,

em que a camada interna tem uma espessura de revestimento de 10 μm a 150 μm e compreende (i) um material polimérico solúvel que é um polímero não iônico solúvel em fluido intestinal ou fluido gastrointestinal selecionado de metilcelulose (MC); hidroxipropil celulose (HPC); hidroxipropil metilcelulose (HPMC); óxido de poli (etileno) – enxerto - álcool polivinílico; polivinilpirrolidona (PVP); e álcool polivinílico (PVA) em uma quantidade de revestimento de 2 mg/ cm^2 a 10 mg/ cm^2 com base no peso seco do material polimérico total, (ii) um agente tampão de sal de fosfato em uma

quantidade de 0,1% em peso a 50 % em peso com base no peso seco do material polimérico total, e (iii) uma base de hidróxido.

2. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a camada isolante tem uma quantidade de revestimento de 2 mg polímero/cm² a 4 mg polímero/cm².

3. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a camada isolante tem uma quantidade de revestimento de 2,5 mg polímero/cm² a 3,5 mg polímero/cm².

4. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a camada isolante tem uma quantidade de revestimento de 3 mg polímero/cm².

5. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a camada isolante tem uma espessura de 10 µm a 60 µm.

6. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a camada isolante tem uma espessura de 20 µm a 40 µm.

7. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que o agente tampão de sal de fosfato é di-hidrogenofosfato de potássio.

8. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que o agente tampão de sal de fosfato está presente na camada interna em uma quantidade total de 10% em peso a 30% em peso, com base no peso seco do polímero não iônico da camada interna.

9. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que a base de hidróxido é hidróxido de sódio.

10. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com

qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que o polimetacrilato solúvel de modo dependente de pH da camada externa é uma mistura de pelo menos dois polimetacrilatos diferentes tendo um limiar de pH de pH 5 e acima.

11. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo fato de que dito polimetacrilato solúvel de modo dependente de pH está presente na camada externa como o único material polimérico formador de filme.

12. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que dito polimetacrilato solúvel de modo dependente de pH está presente na camada externa em mistura com um material polimérico digestível que é suscetível ao ataque por bactérias colônicas.

13. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o dito material polimérico digestível e o dito polimetacrilato solúvel de modo dependente de pH estão presentes na camada externa em uma razão de até 60:40.

14. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que a liberação do dito agente anti-inflamatório no intestino é acelerada comparada a uma formulação equivalente sem dita camada isolante.

15. Formulação de droga de liberação retardada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que a desaceleração da liberação do dito agente anti-inflamatório no intestino de um indivíduo comparada a uma formulação equivalente sem dita camada isolante é evitada.

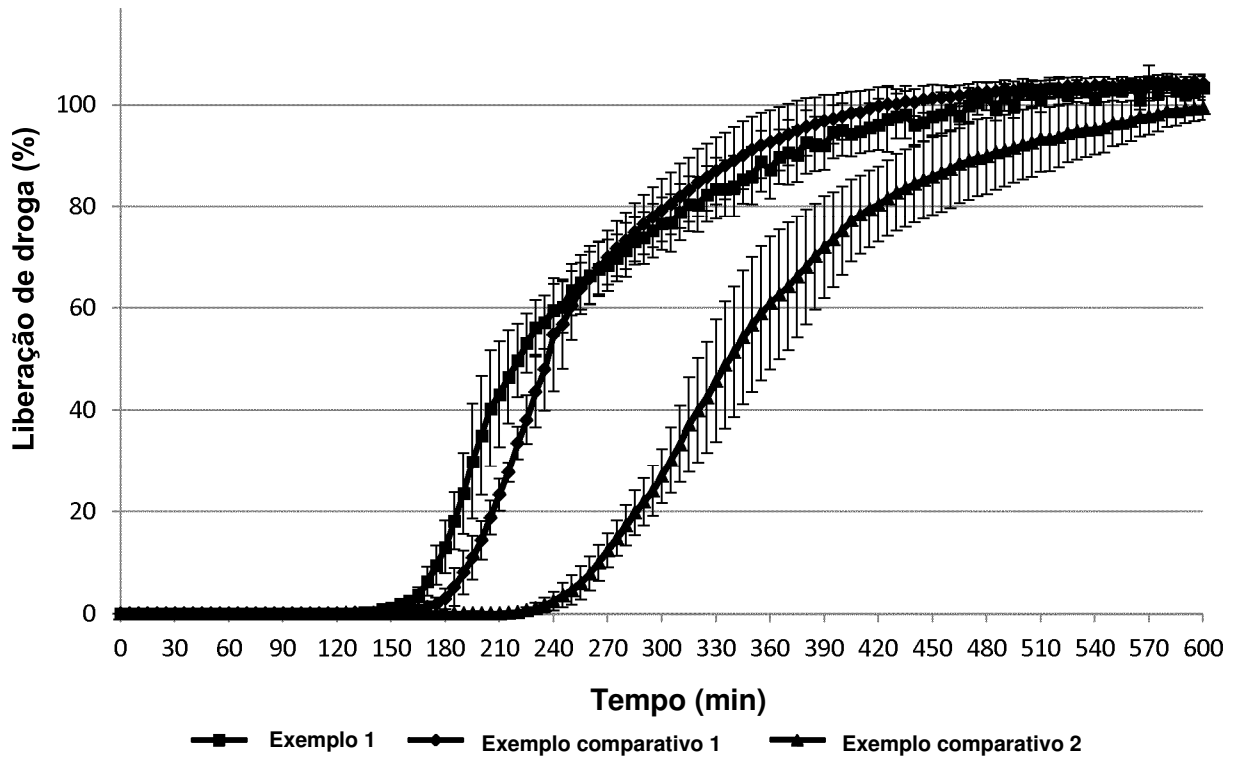


FIG. 1

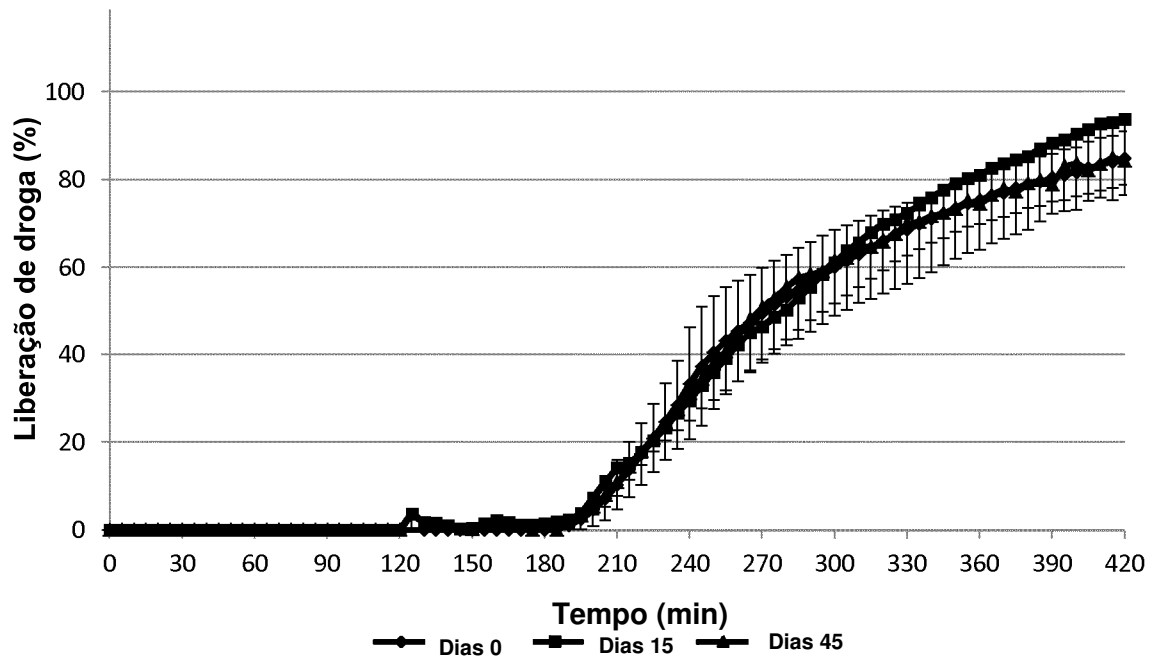


FIG. 2

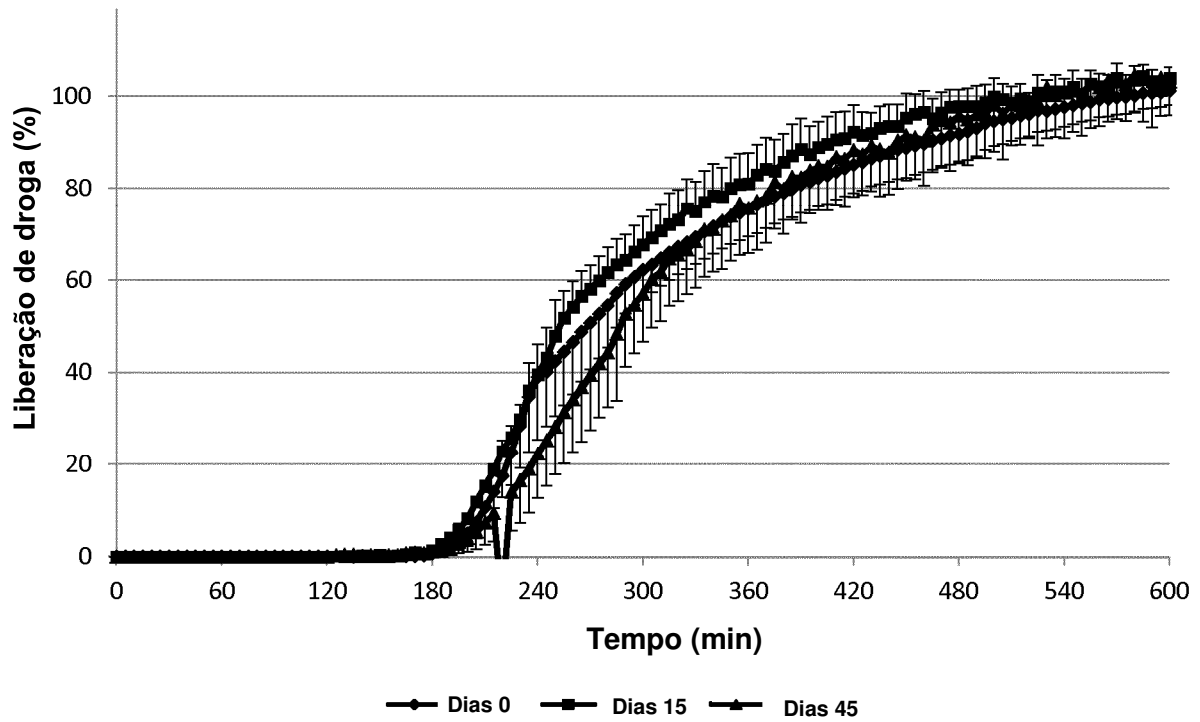


FIG. 3

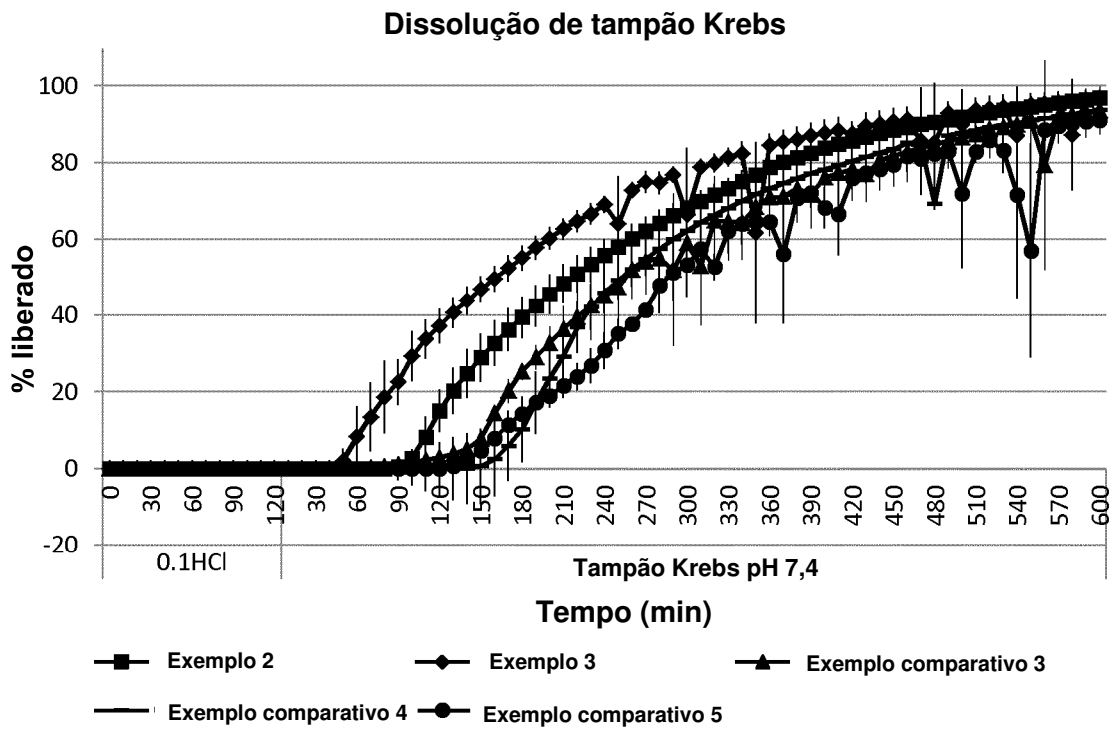


FIG. 4

Dissolução de tampão Krebs

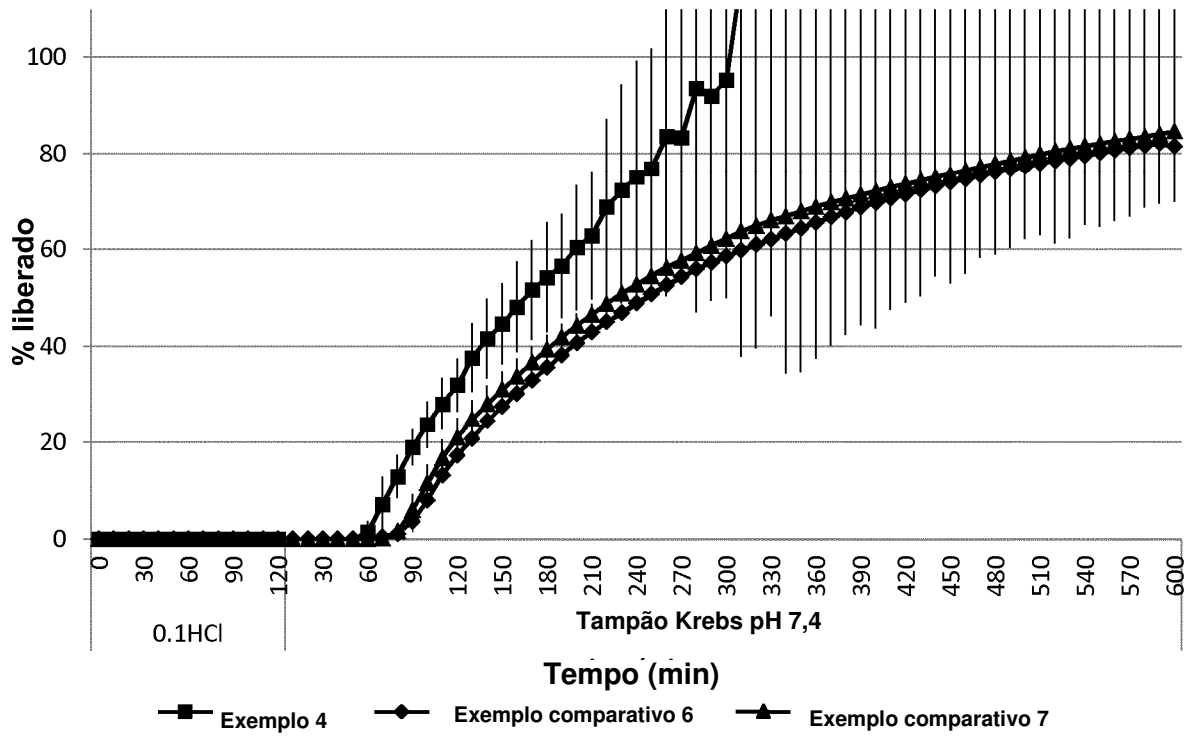


FIG. 5

Dissolução de tampão Krebs

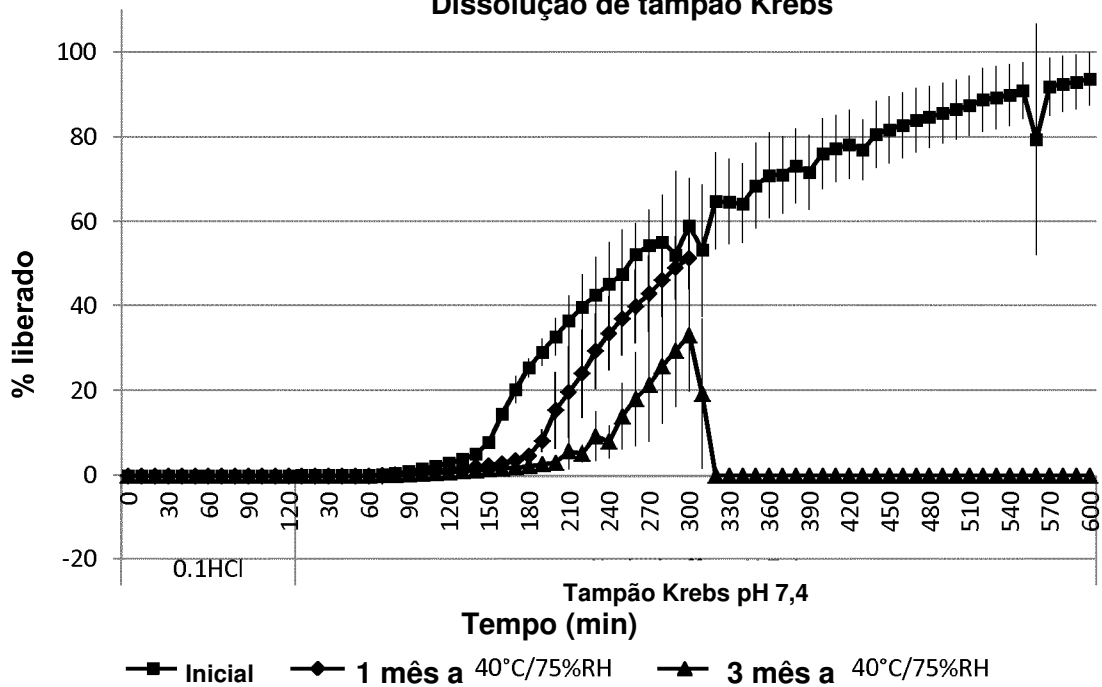


FIG. 6

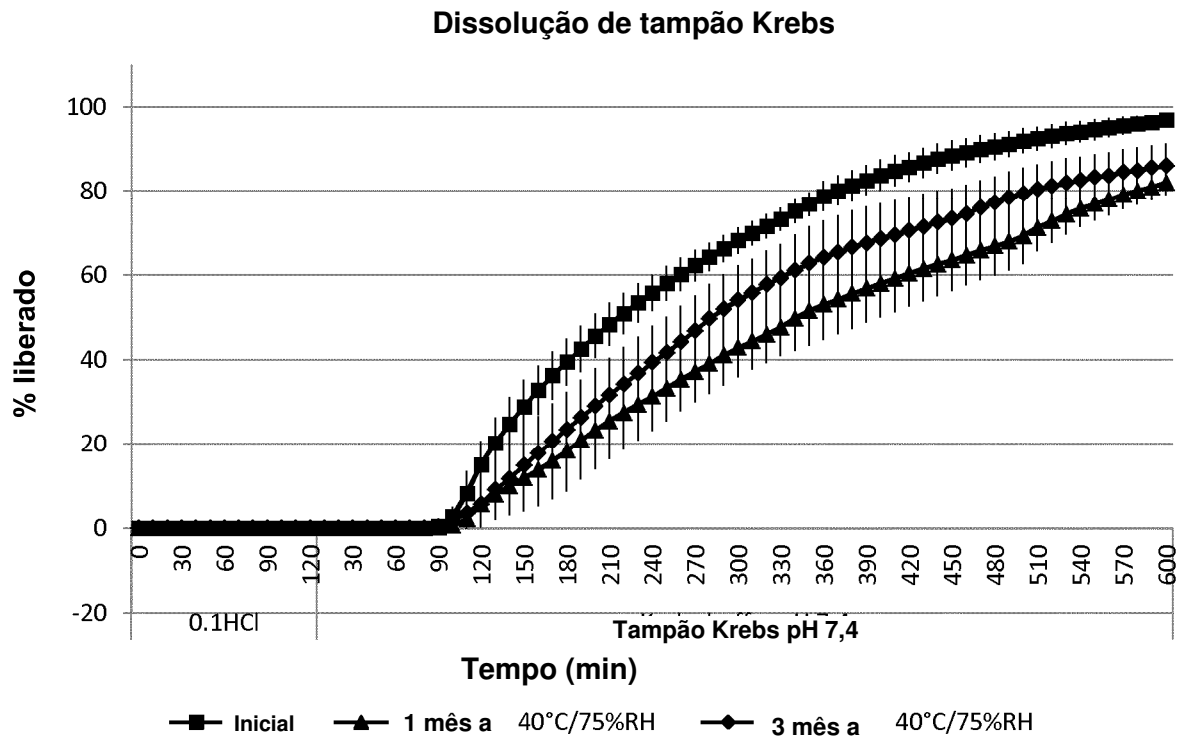


FIG. 7

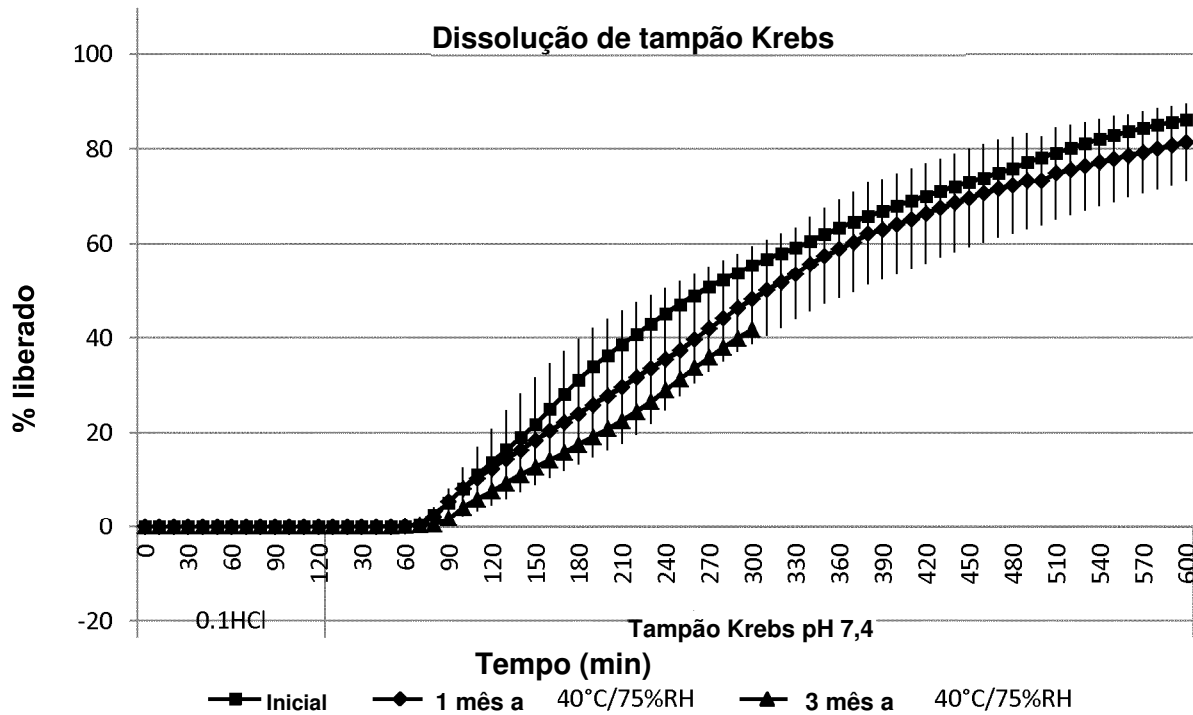


FIG. 8

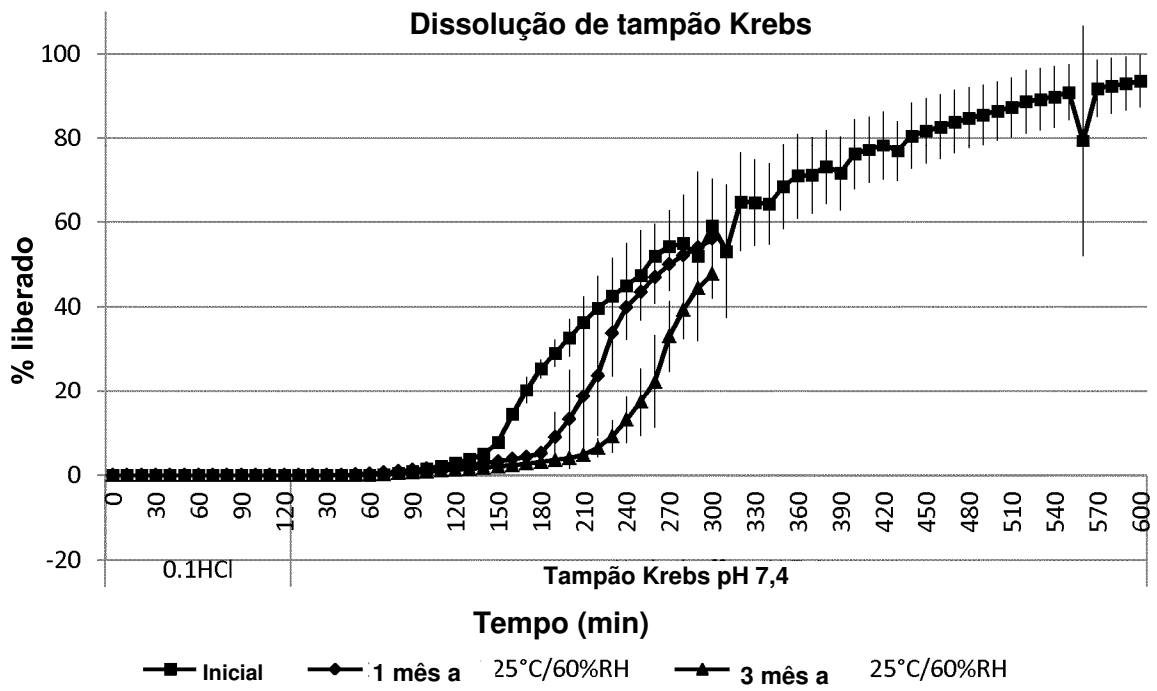


FIG. 9

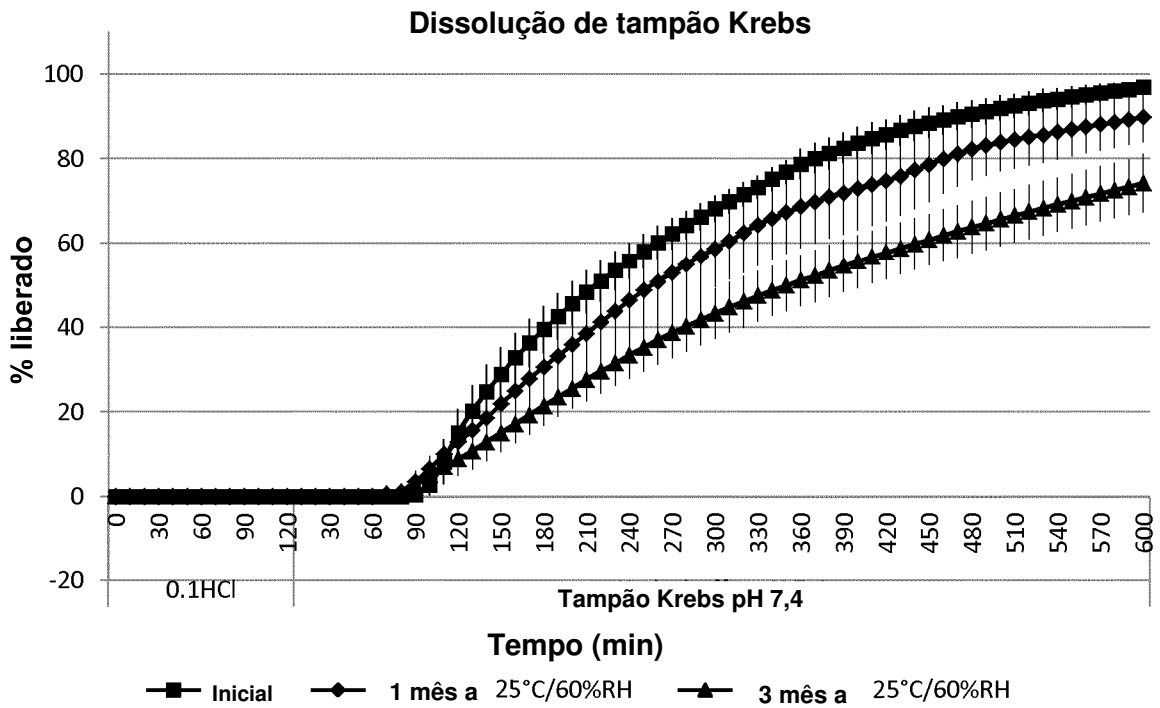


FIG. 10

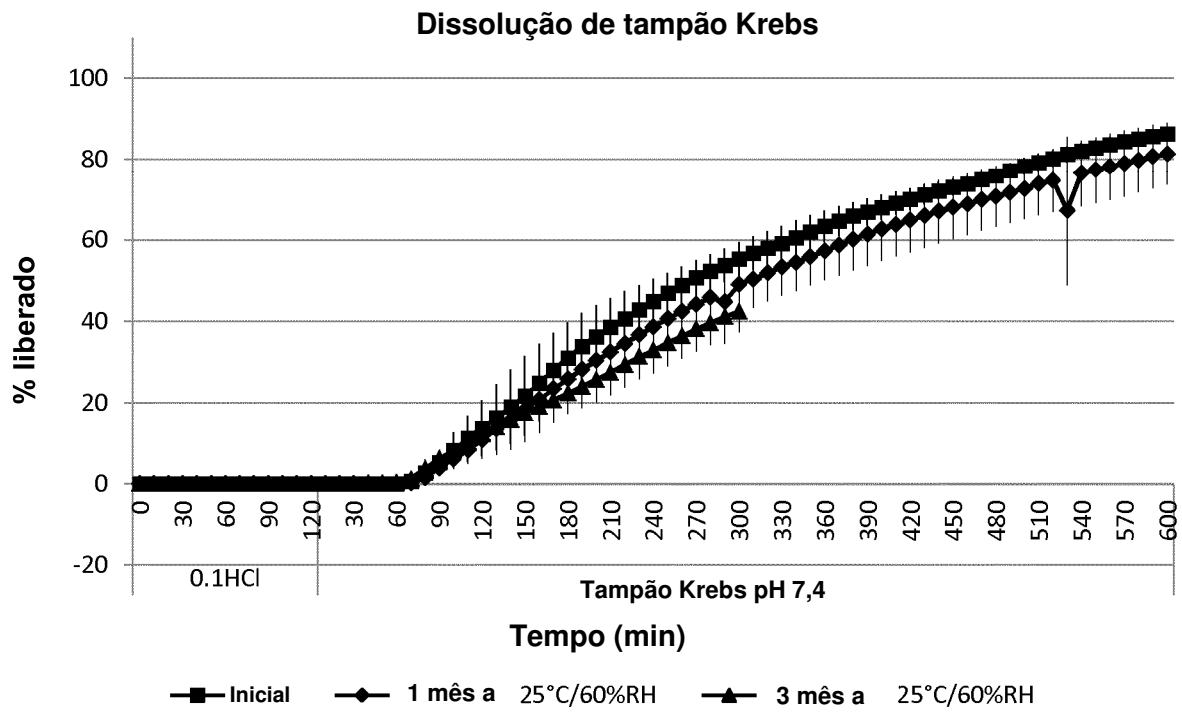


FIG. 11