



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0315657-5 B1

(22) Data do Depósito: 27/10/2003

(45) Data de Concessão: 11/09/2018



(54) Título: FORMULAÇÃO DE DOSAGEM SÓLIDA, E COMPRIMIDO

(51) Int.Cl.: A61K 9/20; A61K 9/22; A61K 9/24; A61K 9/28

(30) Prioridade Unionista: 10/10/2003 US 60/510,000, 25/10/2002 US 60/509,062

(73) Titular(es): PALADIN LABS INC.. PALADIN LABS EUROPE LIMITED. PALADIN LABS (BARBADOS) INC.

(72) Inventor(es): VINCENT LENAERTS; JONATHAN BACON; RACHID OUZÉROUROU; SONIA GERVAIS; MILOUD RAHMOUNI; DAMON SMITH; LAURE PATRICIA QUADJI-NJIKI

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/04/2005

“FORMULAÇÃO DE DOSAGEM SÓLIDA, E, COMPRIMIDO”

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a uma formulação de dosagem sólida, na qual um ingrediente ativo é liberado durante um período sustentado.

5 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Um fator importante, que influencia a taxa de absorção de um ingrediente ativo administrado como um comprimido ou outra formulação de dosagem sólida, e deste modo a eficácia e a segurança da formulação, é a taxa de dissolução da forma de dosagem nos fluidos corpóreos de um humano ou
10 animal.

A capacidade dos componentes da formulação para influenciar a taxa de liberação do(s) agente (s) ativo(s) constitui, deste modo, a base das assim denominadas preparações farmacêuticas de liberação controlada, liberação estendida, liberação sustentada ou ação prolongada, que são
15 projetadas para produzir uma liberação lenta, uniforme, e a absorção do agente ativo durante um período de horas, dias, semanas ou meses. As vantagens das formulações de liberação controlada incluem uma redução na frequência de administração requerida da droga quando comparada a formas de dosagem de liberação imediata, que resultam freqüentemente em uma
20 aquiescência do paciente aperfeiçoada; a manutenção de uma concentração relativamente estável da droga no corpo, conduzido a um efeito terapêutico sustentado durante um determinado período de tempo; e a incidência e intensidade diminuídas de efeitos colaterais indesejáveis do agente ativo, resultantes a partir de uma redução de altas concentrações no plasma, que
25 ocorrem freqüentemente após a administração de formas de dosagem de liberação imediata.

8/11

Muitos materiais foram propostos e desenvolvidos como matrizes para a liberação controlada de agentes ativos, isto é, drogas, prodrogas, etc. Estes incluem materiais poliméricos, tais que cloreto de polivinila, polietileno amidas, etil celulose, silicone e poli(metacrilato de hidroximetila). Vide, por exemplo, a Patente U.S. Nº 3. 087. 860 de Endicott et al.; Patente U.S. Nº 2. 987.445 de Levesque et al.; Salomon et al., Pharm. Acta Helv., 55, 174- 182 (1980); Korsmeyer, Diffusion Controlled Systems: Hydrogels, Cap. 2, págs. 15-37 em Polymers for Controlled Drug Delivery, Ed. Tarcha, CRC Press, Boca Raton, Fla. USA (1991); e Buri et al., Pharm. Acta Helv. 55, 189- 197 (1980).

Amido com alto teor de amilose foi também usado para propósitos de liberação controlada e, em particular, avanços recentes foram feitos com o uso de amido com alto teor de amilose reticulado. Por exemplo, a Patente U.S. Nº 5.456. 921 (Mateescu et al.), que foi emitida em 10 de outubro de 1995, a Patente U.S. Nº 5. 616.343 (Cartilier et al.), que foi emitida em 1 de abril de 1997, a Patente U.S. Nº 6. 284.273 (Lenaerts et al.) que foi emitida em 4 de setembro de 2001, a Patente U.S. Nº 6. 419. 957 (Lenaerts et al.), que foi emitida em 16 de julho de 2002, e a Patente U.S. Nº 6.607. 748 (Lenaerts et al.), que foi emitida em 19 de agosto de 2003, descrevem unidades de dosagem farmacêutica de liberação oral controlada sob a forma de comprimidos, que compreendem um pó seco de um produto farmacêutico e um pó seco de amido com alto teor de amilose reticulado, no qual o amido com alto teor de amilose reticulado inclui uma mistura de cerca de 10-60%, em peso, de amilopectina e cerca de 40-90% de amilose.

Outros exemplos de materiais de liberação controlada incluem Kollidon™ SR comercializado por BASF (Alemanha), este material sendo uma mistura física de acetato de polivinila (PVA) e polivinilpirrolidona (povidona) constituído respectivamente de cerca de 80% de PVA e 19% de povidona, e aproximadamente 0,8% de dodecil sulfato de sódio e cerca de

8.7

0,2% de sílica como estabilizador. BASF Technical Information (Julho 2001) relata que kollidon™ SR pode ser usado na preparação de formas de dosagem de matriz de liberação sustentada, que inclui comprimidos, pelotas e grânulos, e que diferentes tecnologias, tais que compressão direta, compactação com rolo, granulação a úmido e extrusão podem ser empregadas na manufatura de formulações farmacêuticas. Um número de publicações de patente provê informação adicional sobre misturas de PVA- povidona: A Publicação de Patente U.S. Nº 2002/0038852 (Kolter et al.) publicada em 8 de novembro de 2001; A Publicação de Patente Nº 2002 /0012701 (Kolter et al.) publicada em 31 de janeiro de 2002, e a Publicação de Patente U.S. Nº 2003/0021846 (Kolter et al.) publicada em 30 de janeiro de 2003.

Foram sugeridas formulações de liberação estendida e controlada, referentes a tramadol sendo descritos exemplos em: Publicação de Patente U.S. Nº 2003/0143270, (Deboeck et al.) publicada em 31 de julho de 2003; Patente U.S. Nº 6.254.887 (Miller et al.) emitida em 3 de julho de 2001; Publicação de Patente U.S. Nº 2001/0036477 (Miller et al.) publicada em 1 de novembro de 2002; Patente U.S. Nº 6.326. 027 (Miller et al.) emitida em 4 de dezembro de 2001, WO 03/080031 (CILAG AG et al.) publicada em 2 de outubro de 2003. Foram publicados artigos, nos quais dados comparativos de formulações de tramadol para a administração “ uma vez ao dia” e de formulações de tramadol de liberação imediata são apresentados: Adler et al. “A Comparison of Once- Daily Tramadol with Normal Release Tramadol in the Treatment of Pain in Osteoarthritis”, The Journal Of Rheumatology (2002) 29(10): 2195 – 2199; e Bodalia et al., “A Comparison of the Pharmacokinetics, Clinical Efficacy, and Tolerability of Once-Daily Tramadol Tablets with Normal Release Tramadol Capsules, Journal of Pain and Symptom Mangement (2003) 25(2): 142- 149.

A citação ou identificação de qualquer referência nesta especificação não se destina a ser construída como uma admissão de que tal

94

referência está disponível como arte antecedente à presente invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma formulação de dosagem sólida, que provê a liberação controlada de um agente farmacológico. Em uma modalidade, a formulação inclui um núcleo tendo um agente farmacológico dispersado em uma primeira matriz de liberação controlada, compreendendo amido com alto teor de amilose reticulado, a partir do qual a liberação da matriz do agente é relativamente lenta. Existe um revestimento formado sobre o núcleo e o revestimento inclui o agente dispersado em uma segunda matriz de liberação controlada, a partir da qual a liberação do agente é relativamente rápida.

No contexto desta invenção, “relativamente rápido” significa pelo menos duas vezes mais rápido quando a taxa inicial de liberação de um agente é medida sob as mesmas condições, separadamente para cada material de matriz. De modo a executar uma tal medição, é produzida uma formulação tendo o agente do núcleo e o agente de revestimento diferentemente rotulados um do outro. No caso do tramadol, por exemplo, o tramadol do núcleo poderia ser rotulado com ^{15}N e o tramadol do revestimento poderia ser rotulado com ^{13}C . Existem vários modos conhecidos daqueles versados na arte para rotular, de modo diferenciado, um tal composto, de tal modo que a sua difusão a partir da formulação possa ser traçada sem afetar, de modo significativo, a sua taxa de difusão. Uma pessoa versada na arte iria estimar tais taxas relativas em uma aproximação razoável, contanto que as taxas sejam suficientemente diferenciadas uma da outra, do comportamento bifásico observado para a liberação do agente a partir de uma formulação única, por exemplo, a partir das taxas em $t = 0$, e $t = 12$ da Figura 2. De modo típico, a medição poderia ser executada sob as condições expostas em conexão com a Figura 2.

Em outra modalidade ampla, a invenção consiste em uma

4
X

formulação de dosagem sólida, tendo um núcleo com um agente farmacológico em uma primeira matriz de liberação controlada. Existe um revestimento formado sobre o núcleo tendo o agente farmacológico em uma segunda matriz de liberação controlada. A segunda matriz de liberação controlada é uma mistura física de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona, e a liberação do agente a partir da matriz do núcleo é relativamente lenta com relação à liberação do agente a partir da matriz de revestimento. Relativamente lento significa não mais do que a metade tão rápido quando a taxa de liberação inicial de um agente é medida sob as mesmas condições separadamente para cada material de matriz, a medição sendo determinada como acima descrito, em conexão com a determinação de relativamente rápido.

O agente no núcleo e no revestimento podem, em qualquer modalidade, ser os mesmos ou diferentes. Em uma modalidade preferida, a formulação inclui um agente único, que é tramadol.

Em um aspecto preferido da invenção, o revestimento e o núcleo compreendem quantidades relativas do agente, de tal modo que a liberação do agente a partir da formulação seja bifásica.

De modo preferido, o agente é solúvel em água, e a primeira matriz é relativamente hidrofílica em relação à segunda matriz.

Muitos agentes são capazes de formar sais iônicos, e esta é a forma freqüentemente preferida do agente para a incorporação em uma formulação da invenção. Agentes preferidos contêm pelo menos um grupo amino, e estes são incorporados, de modo conveniente, sob a forma de, por exemplo, um sal de hidrocloreto.

De modo preferido, a taxa de liberação do agente a partir do revestimento é de pelo menos duas vezes a taxa de liberação do agente a partir do núcleo. Outras taxas relativas são possíveis: a taxa de liberação do agente a partir do núcleo pode ser de pelo menos três vezes a taxa de liberação do

Bh

agente a partir do núcleo; a taxa de liberação do agente a partir do revestimento pode ser de até quinze vezes a taxa de liberação do agente a partir do núcleo; a taxa de liberação do agente a partir do revestimento pode ser de até doze vezes a taxa de liberação do agente a partir do núcleo; a taxa de liberação do agente a partir do núcleo pode ser de até dez vezes a taxa de liberação do agente a partir do núcleo; a taxa de liberação do agente a partir do revestimento pode ser de até oito vezes a taxa de liberação do agente a partir do núcleo; a taxa de liberação do agente a partir do revestimento pode ser de até seis vezes a taxa de liberação do agente a partir do núcleo; ou a taxa de liberação do agente a partir do revestimento pode ser de até quatro vezes a taxa de liberação do agente a partir do núcleo. Em outras modalidades, o comportamento de liberação bifásico é observado, e a taxa de liberação do agente a partir do revestimento está entre três e nove vezes a taxa de liberação do agente a partir do núcleo, de modo mais preferido a taxa de liberação do agente a partir do revestimento está entre quatro e oito vezes a taxa de liberação do agente a partir do núcleo, de modo mais preferido, a taxa de liberação do agente a partir do revestimento está entre cinco e sete vezes a taxa de liberação do agente a partir do núcleo.

Em certas modalidades, entre 10% e 30% por hora do agente são liberados entre 0 e 2 horas, quando testado *in vitro* usando um aparelho USP Tipo I, em fosfato 50 mM, pH 6, 8, e agitação entre 50 a 150 rpm.

Em certas modalidades, entre 10% e 40% do agente são liberados a partir da formulação entre 0 e 2 horas de medição, entre cerca de 30% e 60% do agente são liberados a partir da formulação entre 2 e 7 horas de medição, entre cerca de 50% e 80% do agente são liberados da formulação entre 7 e 12 horas de medição, e entre 80% e 100% do agente são liberados a partir da formulação após cerca de 20 horas de medição.

Um agente ativo preferido para ambos o núcleo e o revestimento é um analgésico, de modo específico a substância ativa pode ser

tramadol.

É preferido que um agente da formulação da invenção seja solúvel em água, pelo menos em uma extensão de 1 g/l, ou mais do que 10 g/l, ou mais do que 100 g/l, ou mais do que 500 g/l, ou mais do que 1000 g/l, ou mais do que 2000 g/l.

Em certas modalidades, a formulação da invenção é gerada de modo a ter uma razão de núcleo para o revestimento (p/p) de entre cerca de 1 e cerca de 0,1, ou de entre cerca de 0,9 e 0,2, ou de entre cerca de 0,8 e cerca de 0,2, ou de entre cerca de 0,7 e cerca de 0,2, ou de entre cerca de 0,5 e cerca de 0,2, ou de entre cerca de 0,4 e cerca de 0,2, ou de cerca de 0,35. Neste contexto, é o peso total do núcleo e o peso total do revestimento, que seriam considerados quando da determinação da razão em peso.

Em certas modalidades, a razão de agente no núcleo para o agente no revestimento (p/p) está entre cerca de 0,1 e cerca de 10, ou entre cerca de 0,1 e cerca de 8, ou entre cerca de 0,2 e cerca de 7, ou entre cerca de 0,3 e cerca de 6, ou entre cerca de 0,4 e cerca de 5, ou entre cerca de 0,5 e cerca de 4, ou entre cerca de 0,6 e cerca de 3, ou entre cerca de 0,6 e cerca de 2, ou entre cerca de 0,6 e cerca de 1,5, ou entre cerca de 0,6 e cerca de 1,3, ou entre cerca de 0,7 e cerca de 1, ou entre cerca de 0,7 e cerca de 0,9 ou cerca de 0,8.

Em modalidades particulares da invenção, uma formulação é uma, em que o núcleo está entre cerca de 10% e cerca de 90%, em peso, do agente, ou entre cerca de 20% e cerca de 80%, em peso, do agente, ou entre cerca de 30% e cerca de 70%, em peso, do agente, ou entre cerca de 40% e cerca de 60%, em peso, do agente ou cerca de 50%, em peso, do agente.

Em modalidades particulares, uma formulação da invenção é uma, em que o revestimento está entre cerca de 5% e cerca de 90%, em peso, de agente, ou entre cerca de 5% e cerca de 80%, em peso, de agente, ou entre cerca de 10% e cerca de 70%, em peso, de agente, ou entre cerca de 10% e

cerca de 60%, em peso, de agente, ou entre cerca de 15% e cerca de 50%, em peso, de agente, ou entre cerca de 15% e cerca de 45%, em peso, de agente, ou entre cerca de 15% e cerca de 40%, em peso, de agente, ou entre cerca de 20% e cerca de 35%, em peso, de agente, ou entre cerca de 20% e cerca de 30%, em peso, de agente.

De acordo com certos aspectos da invenção, a formulação é tal que a razão da matriz do revestimento do agente do revestimento (p/p) está entre cerca de 0,1 e cerca de 10, ou entre cerca de 0,2 e cerca de 9, ou entre cerca de 0,2 e cerca de 8, ou entre cerca de 0,3 e cerca de 7, ou entre cerca de 0,4 e cerca de 6, ou entre cerca de 0,5 e 5, ou entre cerca de 0,6 e cerca de 4, ou entre cerca de 0,7 e cerca de 4 ou entre cerca de 1 e cerca de 4, ou entre cerca de 1 e cerca de 3 e cerca de 1,5 a cerca de 2,5.

De acordo com certos aspectos, a formulação é tal, que a razão da matriz do núcleo para o agente do núcleo (p/p) está entre cerca de 0,1 e cerca de 10, ou entre cerca de 0,2 e cerca de 9, ou entre cerca de 0,3 e cerca de 7, ou entre cerca de 0,4 e cerca de 6, ou entre cerca de 0,5 e cerca de 5, ou entre cerca de 0,5 e cerca de 4, ou entre cerca de 0,5 e cerca de 3, ou entre cerca de 0,6 e cerca de 3, ou entre cerca de 0,7 e cerca de 2, ou entre cerca de 0,8 e cerca de 1,5, ou entre cerca de 0,9 e cerca de 1,5, ou entre cerca de 0,9 e cerca de 1,3, ou cerca de 1, ou é de cerca de 0,55.

De modo preferido, o agente é um único agente solúvel em água em temperatura ambiente (cerca e 21°C) em uma extensão de pelo menos 0,5 g por ml.

Em certos aspectos, cada agente da formulação contém um grupo ácido, um grupo básico ou ambos um grupo ácido e um grupo básico, e cada agente está presente sob a forma de um sal de um tal grupo. De modo preferido, o agente contém um grupo ionizável e o referido é pelo menos 90% ionizado em sucos gástricos (0,1 M HCl).

Agentes de uma formulação da invenção podem ser um ou

b/

mais dos seguintes: hidrazida de ácido nicotínico, salicilato de sódio, hidrocloreto de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina, acetaminofeno ou diclofenaco sódico, verapamil, glicipizida, nifedipina, felodipina, betaistina, albuterol, acrivastina, omeprazol, misoprostol, tramadol, oxibutinina, trimebutina, ciprofloxacina, e sais dos mesmos. Em adição, o agente farmacêutico pode ser um agente antifúngico, tal que paracetamol, obuprofeno, cetoprofeno, indometacina, diflunisal, naproxeno, cetorolaco, diclofenaco, tolmetina, sulindaco, fenacetina, piroxicam, ácido mefamânico, dextrometorfano, outras drogas antiinflamatórias não- esteroidais, incluindo salicilatos, sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos ou misturas dos mesmos.

Preferivelmente, uma formulação da invenção é preparada por compressão. De modo típico, o núcleo é formado, por compressão, e então o revestimento é preparado pela compressão sobre o núcleo previamente formado.

Em um aspecto preferido, o revestimento é produzido de uma mistura de acetato de polivnila, polivinil pirrolidona. A razão de acetato de polivinila e de polivinil pirrolidona no revestimento (p/p) está usualmente entre cerca de 6: 4 e 9:1, ou 7:3 e 9: 2, ou é de cerca de 8: 2.

O revestimento inclui freqüentemente um agente de ligação, um agente de ligação preferido sendo goma xantano.

A formulação pode ser um comprimido, e um amido com alto teor de amilose reticulado preferido é um amido com alto teor de amilose reticulado preparado através de um método, que compreende:

- (a) reticulação do amido com alto teor de amilose, seguido por
- (b) modificação química do amido com alto teor de amilose reticulado, seguido por
- (c) gelatinização, e
- (d) secagem para a obtenção de um pó do referido excipiente

de liberação controlada;

em que o referido amido com alto teor de amilose reticulado é caracterizado pelo fato de que mediante solubilização em 90% de DMSO a 80°C durante três dias e cromatografia de permeação em gel, a altura do pico correspondente à amilose no referido amido com alto teor de amilose reticulado é de pelo menos 90% daquela do pico que corresponde à amilose no referido amido com alto teor de amilose antes de (a).

Outro processo para a obtenção de um amido com alto teor de amilose reticulado para as formulações deste invenção inclui:

(a) reticular o amido com alto teor de amilose, deste modo formando um meio de reação contendo um produto de reação que consiste de uma suspensão de amido com alto teor de amilose reticulado;

(b) submeter a referida suspensão de amido com alto teor de amilose reticulada do estágio (a) à modificação química em uma temperatura de cerca de 10 a cerca de 90°C, durante cerca de 1 a cerca de 72 horas;

(c) neutralizar o referido meio de reação obtido no estágio (b) com um ácido, lavagem da suspensão formada e opcionalmente desidratação ou para formar uma torta de amido ou um pó seco;

(d) diluir a referida suspensão ou nova suspensão da referida torta de amido ou do referido pó seco a partir do estágio (c) com água, de modo a formar uma suspensão em uma concentração de cerca de 2% a cerca de 40% p/p, ajustar o pH a um valor desejado entre cerca de 3 e cerca de 12, e gelatinizar a referida suspensão em uma temperatura de cerca de 80 a 180°C durante cerca de 1 segundo a cerca de 120 minutos; e

(e) secar o referido produto termicamente tratado, obtido no estágio (d), de modo a que seja obtido o referido excipiente de liberação controlada, que consiste principalmente de amido com alto teor de amilose reticulado e quimicamente modificado sob a forma de um pó.

Outro processo para a manufatura, em um meio aquoso, de um

AA

excipiente de liberação controlada, que consiste primariamente de amido com alto teor de amilose reticulado é um que inclui:

(a) submeter o referido amido com alto teor de amilose à modificação química em uma temperatura de cerca de 10 a cerca de 90°C, durante cerca de 1 a cerca de 72 horas, deste modo formando um meio de reação, que contém uma suspensão com alto teor de amilose quimicamente modificada;

(b) reticular o referido amido com alto teor de amilose quimicamente modificado na referida suspensão obtida no estágio (a);

(c) neutralizar a referida suspensão obtida no estágio (b) com um ácido, lavar a suspensão formada, e opcionalmente desidratá-la para formar uma torta de amido ou secá-la para formar um pó seco;

(d) diluir a referida suspensão, ou colocar novamente em suspensão a referida torta de amido ou o referido pó seco a partir do estágio (c) com água, de modo a formar uma suspensão em uma concentração de cerca de 2% a cerca de 40% p/p, ajustar o pH a um valor desejado de entre 3 e cerca de 12, e gelatinizar a referida suspensão em uma temperatura de cerca de 80 a 180°C, durante cerca de 1 segundo a cerca de 120 minutos; e

(e) secar o produto termicamente tratado, obtido no estágio (d), de modo a obter o referido excipiente de liberação controlada, que consiste principalmente de amido com alto teor de amilose reticulado e quimicamente modificado, sob a forma de um pó.

Outro processo para a obtenção de um amido com alto teor de amilose reticulado para esta invenção inclui:

- (a) reticular amido com alto teor de amilose, seguido por
- (b) modificar quimicamente o amido com alto teor de amilose reticulado, seguido por
- (c) gelatinização, e
- (d) secagem para a obtenção de um pó do referido excipiente

9/2/18

de liberação controlada;

em que o referido amido com alto teor de amilose reticulado é caracterizado pelo fato de que, mediante solubilização em 90% de DMSO a 80°C, durante cerca de três dias, e cromatografia de permeação em gel, a altura do pico correspondente à amilose no referido amido com alto teor de amilose reticulado é de pelo menos 90% daquela do pico correspondente à amilose no referido amido com alto teor de amilose antes de (a).

Outro processo para a obtenção de um amido com alto teor de amilose retificado para esta invenção inclui:

(a) reticular o amido com alto teor de amilose, seguido por
(b) modificar quimicamente o amido com alto teor de amilose reticulado, seguido por

(c) gelatinização, e

(d) secagem para a obtenção de um pó do referido excipiente de liberação controlada;

em que o referido amido com alto teor de amilose é caracterizado pelo fato de que cerca de 20% da amilose presente no referido amido com alto teor de amilose antes de (a) é quimicamente reticulada à amilopectina.

Outro processo para a obtenção de um amido com alto teor de amilose para esta invenção inclui:

(a) reticular amido com alto teor de amilose, seguido por

(b) modificar quimicamente o amido com alto teor de amilose, seguido por

(c) gelatinização, e

(d) secagem para a obtenção de um pó do referido excipiente de liberação controlada;

em que o referido amido com alto teor de amilose reticulado é caracterizado pelo fato de que a solubilização em 90% de DMSO a 80°C,

durante cerca de três dias e cromatografia de permeação em gel, menos que cerca de 20% da amilose presente antes de (a) é quimicamente reticulado e eluído com amilopectina.

5 Outro processo para a obtenção de um amido com alto teor de amilose reticulado para a invenção inclui:

(a) reticular amido com alto teor de amilose, seguido por

(b) modificar quimicamente o amido com alto teor de amilose reticulado, seguido por

(c) gelatinização, e

10 (d) secagem para a obtenção de um pó do referido excipiente de liberação controlada;

em que o referido amido com alto teor de amilose reticulado é caracterizado pelo fato de que, mediante solubilização em 90% de DMSO a 80°C, durante cerca de três dias e cromatografia de permeação em gel, a altura
15 do pico correspondente à amilose é superior àquela do pico correspondendo a entidades contendo amilopectina.

Outro processo para a obtenção de um amido com alto teor de amilose reticulado para a invenção inclui:

(a) reticular o amido com alto teor de amilose, seguido por

20 (b) modificar quimicamente o amido com alto teor de amilose reticulado, seguido por

(c) gelatinização, e

(d) secagem para a obtenção de um pó do referido excipiente de liberação controlada;

25 em que o referido amido com alto teor de amilose é caracterizado pelo fato de que menos do que cerca de 20% da amilose presente no referido amido com alto teor de amilose anterior a (a) é quimicamente reticulada para amilopectina.

Outro processo para a obtenção de um amido com alto teor de

ay
m

amilose reticulado para esta invenção inclui:

- (a) reticular o amido com alto teor de amilose, seguido por
- (b) modificar quimicamente o amido com alto teor de amilose reticulado, seguido por
- 5 (c) gelatinização, e
- (d) secagem para a obtenção de um pó do referido excipiente de liberação controlada;

em que o referido amido com alto teor de amilose reticulado é caracterizado pelo fato de que mediante solubilização em 90% de DMSO a
10 80°C, durante cerca de três dias e cromatografia de permeação em gel, menos do que cerca de 20% da amilose presente antes de (a) é quimicamente reticulado e eluído com amilopectina.

Outro processo para a obtenção de um amido com alto teor de amilose reticulado para esta invenção inclui:

- 15 (a) reticular o amido com alto teor de amilose, seguido por
- (b) modificar quimicamente o amido com alto teor de amilose reticulado, seguido por
- (c) gelatinização, e
- (d) secagem para a obtenção de um pó do referido excipiente
- 20 de liberação controlada;

em que o referido amido com alto teor de amilose reticulado é caracterizado pelo fato de que mediante solubilização em 90% de DMSO a
80°C, durante cerca de três dias e cromatografia de permeação em gel, a altura de pico correspondente à amilose é superior àquela do pico que corresponde a
25 entidades contendo amilopectina.

Naturalmente, um produto tendo a estrutura de um amido com alto teor de amilose reticulado, obtido por um destes processos, apesar de que o processo de manufatura não seja idêntico a um destes, está também dentro do escopo desta invenção.

O núcleo de uma formulação de acordo com esta invenção inclui freqüentemente um lubrificante que é opcionalmente um óleo vegetal hidrogenado.

Em um aspecto preferido, uma formulação de acordo com a invenção consiste em um comprimido formulado para a administração oral.

Em uma modalidade particular, a invenção consiste em uma formulação de dosagem sólida, que inclui:

um núcleo tendo um agente farmacológico dispersado em uma primeira matriz de liberação controlada, a partir da qual a liberação do agente é relativamente lenta; e

um revestimento formado sobre o núcleo e compreendendo o referido agente dispersado em uma segunda matriz de liberação controlada, a segunda matriz de liberação controlada compreendendo uma mistura física de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona e a partir da qual a liberação do agente é relativamente rápida.

Em outra modalidade, a invenção provê uma formulação de dosagem sólida, que inclui:

um núcleo, que compreende um agente farmacológico dispersado em uma primeira matriz de liberação controlada, que compreende amido com alto teor de amilose reticulado, a partir de cuja matriz a liberação do agente é relativamente lenta; e

um revestimento formado sobre o núcleo e compreendendo um agente farmacológico em uma segunda matriz de liberação controlada, a segunda matriz de liberação controlada compreendendo uma mistura física de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona, e em que:

a liberação do agente a partir da matriz do núcleo é relativamente lenta com relação à liberação do agente a partir da matriz do revestimento.

Outro aspecto da invenção consiste em uma formulação de

dosagem sólida, que inclui:

um núcleo, que compreende um agente farmacológico em uma primeira matriz de liberação controlada; e

5 um revestimento formado sobre o núcleo e compreendendo um agente farmacológico em uma segunda matriz de liberação controlada, a segunda matriz de liberação controlada compreendendo uma mistura física de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona, e em que:

10 a liberação do agente a partir da matriz do núcleo é relativamente lenta com relação à liberação do agente a partir da matriz do revestimento.

Em outro aspecto, a invenção inclui uma formulação de dosagem sólida, que compreende um agente farmacológico para a liberação do mesmo ao longo de um período de tempo extenso, a formulação compreendendo:

15 um núcleo, que compreende um agente em uma primeira matriz de liberação controlada, a matriz de liberação controlada compreendendo amido com alto teor de amilose reticulado; e

20 um revestimento formado sobre o núcleo e compreendendo o agente em uma segunda matriz de liberação controlada, a segunda matriz de liberação controlada compreendendo uma mistura física de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona, e em que:

25 o agente está presente no núcleo em quantidade suficiente para que seja obtida a liberação a um ambiente aquoso, por exemplo, sucos gástricos, de não mais do que 50% do agente a partir da formulação dentro de um quarto do período.

Em uma tal formulação, o período pode estar entre cerca de 12 e cerca de 24 horas, e entre cerca de 30% e cerca de 70% do agente estão no núcleo. O agente na primeira matriz e o agente na segunda matriz são preferivelmente solúveis em água, pelo menos em uma extensão de 1g/l, ou

mais do que 10 g/l, ou mais do que 100 g/l, ou mais do que 500 g/l, ou mais do que 1000 g/l, ou mais do que 2000 g/l.

Uma modalidade particular da invenção inclui uma formulação de dosagem sólida para o uso durante um período de cada quatro horas, ou cada seis horas, ou cada oito horas, ou cada doze horas, ou cada vinte e quatro horas, a formulação compreendendo:

um núcleo comprimido compreendendo um agente farmacológico, que inclui um grupo amino, o agente estando presente como um sal farmacologicamente aceitável e sendo dispersado em uma primeira matriz de liberação controlada, que compreende amido com alto teor de amilose reticulado; e

um revestimento formado por compressão sobre o núcleo e compreendendo o agente em uma segunda matriz de liberação controlada, a segunda matriz de liberação controlada compreendendo uma mistura física de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona, e em que:

a liberação do agente a partir da formulação durante o período inclui uma primeira fase com a taxa média de liberação durante os primeiros 5% do período sendo de entre três e oito vezes a taxa de liberação do agente na metade do período.

Em um aspecto particular desta modalidade particular, a razão de agente no núcleo para o agente no revestimento (p/p) está entre 0,2 e cerca de 7, o núcleo possui entre 20% e 80% de agente, em peso, o revestimento possui entre 15% e 50%, em peso, de agente, e a razão da matriz do revestimento para o agente do revestimento (p/p) está entre 0,3 e 7. Além disso, o agente preferido é tramadol, e preferivelmente o revestimento inclui um agente de ligação.

Em outro aspecto, a invenção consiste em um comprimido de liberação controlada, que compreende:

um núcleo comprimido compreendendo amido com alto teor

de amilose reticulado tendo tramadol, ou um sal do mesmo, embutido no mesmo; e

um revestimento formado sobre o núcleo por compressão, e compreendendo uma mistura física de acetato de polivinila, polivinil pirrolidona, um aglutinante, tramadol, e em que:

a razão de núcleo/ revestimento (p/p) está entre cerca de 0,2 e 0,6;

a razão de tramadol no núcleo para o tramadol no revestimento está entre cerca de 0,7 e cerca de 1;

a razão de acetato de polivinila/ polivinil pirrolidona (p/p) está entre cerca de 6:4 e 9: 1; e

a taxa de liberação de tramadol a partir da matriz de revestimento é de pelo menos duas vezes a taxa de liberação de tramadol a partir do núcleo, quando medida por um aparelho USP Tipo I em fosfato 50 mM, Ph de 6,8, e entre 50 e 150 rpm.

A invenção inclui um método de manufatura de uma medição de liberação controlada, o método compreendendo:

(i) misturar um agente farmacológico e um primeiro material de matriz, que compreende um amido com alto teor de amilose reticulado;

(ii) conformar a mistura resultante a partir do estágio (i) sob a forma de um núcleo;

(iii) misturar um agente farmacológico e um segundo material de matriz, que compreende um material de liberação relativamente rápida com relação ao primeiro material de matriz;

(iv) conformar a mistura resultante a partir do estágio (iii) como um revestimento sobre o exterior do núcleo.

Um método de manufatura de uma medicação de liberação controlada da invenção pode incluir:

(i) misturar um agente farmacológico e um primeiro material

de matriz;

(ii) conformar a mistura resultante do estágio (i) sob a forma de um núcleo;

(iii) misturar um agente farmacológico e um segundo material de matriz; o segundo material de matriz compreendendo uma mistura física de acetato de polivinila e de polivinil pirrolidona e sendo um material de liberação relativamente rápida com relação ao primeiro material de matriz;

(iv) conformar a mistura resultante a partir do estágio (iii) como um revestimento sobre o exterior do núcleo.

O estágio (ii) compreende preferivelmente comprimir a mistura resultante do estágio (i). O estágio (iii) pode compreender comprimir a mistura resultante do estágio (iii) sobre o exterior do núcleo. O agente no núcleo e o revestimento são preferivelmente tramadol, a quantidade total de tramadol na medição sendo efetiva como uma dosagem diária, e a medicação compreendendo uma formulação, de modo apropriado conforme definido nesta especificação.

A invenção inclui uma composição farmacêutica de tramadol, adequada para a administração uma vez ao dia, que compreende uma quantidade efetiva de tramadol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que provê, após uma administração única *in vivo*, um tempo mediano para a concentração no plasma de pico de tramadol (T_{max}) de entre 2 e 8 horas e concentrações no plasma de tramadol de pico (C_{max}), que são inferiores a três vezes a concentração no plasma média, obtida 24 horas após a administração (C_{24h}) de uma dose única de tal composição.

Uma tal composição pode ser tal, que as referidas concentrações no plasma de tramadol de pico (C_{max}) são inferiores a duas vezes a concentração no plasma média obtida 24 horas após a administração (C_{24h}) de uma única dose de uma tal composição.

Em outra modalidade, a invenção consiste em uma

composição farmacêutica de tramadol, adequada para a administração sucessiva, uma vez ao dia, que compreende uma quantidade efetiva de tramadol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, provendo *in vivo* um estado contínuo, no qual, durante um determinado período de 24 horas, é obtida uma concentração no plasma média de tramadol máxima ($C_{\max}$) de 2 a 3 vezes uma concentração no plasma média mínima de tramadol ($C_{\min}$). De acordo com um aspecto particular, a $C_{\max}$ média não é superior a 350 ng/ml. A concentração de tramadol no plasma média é, de modo preferido, inferior a 90 por cento de $C_{\max}$ durante pelo menos 18 horas de um referido período de 24 horas.

A invenção inclui uma formulação de dosagem sólida, que compreende:

um núcleo, que compreende um agente farmacológico dispersado em uma primeira matriz de liberação controlada, que compreende amido com alto teor de amilose reticulado; e

um revestimento formado sobre o núcleo e compreendendo o referido agente dispersado em uma segunda matriz de liberação controlada, diferente da primeira, de tal modo que a liberação do agente a partir da formulação seja bifásica.

De acordo com outro aspecto, a invenção consiste em uma formulação de dosagem sólida, que compreende:

um núcleo compreendendo um agente farmacológico dispersado em uma primeira matriz de liberação controlada; e

um revestimento formado sobre o núcleo e compreendendo o referido agente dispersado em uma segunda matriz de liberação controlada, que compreende uma mistura física de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona, de tal modo que a liberação do agente a partir da formulação seja bifásica.

De acordo com um outro aspecto, a invenção consiste em uma

formulação de dosagem sólida, que compreende:

um núcleo compreendendo um agente farmacológico dispersado em uma matriz de liberação controlada, que compreende um amido com alto teor de amilose reticulado; e

5 um revestimento formado sobre o núcleo e compreendendo um agente farmacológico em uma segunda matriz de liberação controlada compreendendo uma mistura física de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona.

10 Em outra modalidade, a invenção consiste em uma formulação de dosagem sólida, que compreende:

um núcleo compreendendo cerca de 50 mg, ou cerca de 75mg ou cerca de 100 mg ou cerca de 125 mg ou cerca de 150 mg ou cerca de 175 mg ou cerca de 200 mg ou cerca de 225 mg ou cerca de 250 mg ou cerca de 275 mg ou cerca de 300 mg ou cerca de 325 mg ou cerca de 350 mg ou cerca de 375 mg ou cerca de 400 mg de tramadol dispersado em uma matriz de liberação controlada, que compreende um amido com alto teor de amilose reticulado; e

20 um revestimento formado sobre o núcleo e compreendendo um agente farmacológico em uma segunda matriz de liberação controlada, que compreende uma mistura física de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona.

O termo “compreendendo”, como aqui usado, é usado em um sentido ilimitado, a não ser que o contexto o indique de outro modo. Ou seja, uma formulação, que compreende uma primeira e uma segunda matriz e um agente, por exemplo, poderia também incluir outros ingredientes, tais que um lubrificante.

25 Formulações das formulações acima descritas proporcionam características vantajosas *in vivo*, tal como adicionalmente exposto abaixo. Outro aspecto da invenção consiste, deste modo, em uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação

controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição, mediante administração inicial de uma dose, provê um início de um efeito analgésico dentro de 2 horas, cujo efeito analgésico continua durante, pelo menos, 24 horas após a administração.

5 Outro aspecto da invenção consiste em uma composição oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição, mediante administração inicial de uma dose, provê uma concentração no plasma média de pelo menos 100 ng/ ml dentro de 2 horas de administração e continua a prover uma
10 concentração no plasma média de pelo menos 100 ng/ ml durante pelo menos 22 horas após a administração.

 Outro aspecto da invenção consiste em uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição,
15 mediante administração inicial de uma dose, provê uma concentração no plasma média de pelo menos 100 ng/ ml dentro de 2 horas da administração e continua a prover uma concentração no plasma média de pelo menos 100 ng/ ml durante pelo menos 23 horas após a administração.

 Em outro aspecto, a invenção consiste em uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição,
20 mediante administração inicial de uma dose, provê uma concentração no plasma média de pelo menos 100 ng/ml dentro de 2 horas de administração e continua a prover uma concentração no plasma média de pelo menos 100
25 ng/ml durante pelo menos 24 horas após a administração.

 Uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, de acordo com a invenção, em um aspecto preferido, inclui cerca de 200 mg de tramadol ou de um sal do mesmo.

 Em ainda outro aspecto, a invenção consiste em uma

composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, que compreende 100 mg de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição, mediante a administração inicial de uma dose, provê uma concentração no plasma média de pelo menos 50 ng/ ml dentro de 2 horas de administração e continua a prover uma concentração no plasma média de pelo menos 50 ng/ ml durante pelo menos 22 horas após a administração.

De acordo com outro aspecto, a invenção provê uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, que compreende 100 mg de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição, mediante administração inicial de uma dose, provê uma concentração no plasma média de pelo menos 50 ng/ ml dentro de 2 horas de administração e continua a prover uma concentração no plasma de pelo menos 50 ng/ ml durante pelo menos 23 horas após a administração.

Outro aspecto da invenção consiste em uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, que compreende 300 mg de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição, mediante administração inicial de uma dose, provê uma concentração no plasma média de pelo menos 150 ng/ ml dentro de 2 horas de administração e continua a prover uma concentração no plasma de pelo menos 150 ng/ ml durante pelo menos 22 horas após a administração.

Outro aspecto da invenção consiste em uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, que compreende 300 mg de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição, mediante administração inicial de uma dose, provê uma concentração no plasma média de pelo menos 150 ng/ ml dentro de 2 horas de administração e continua a

104

prover uma concentração no plasma de pelo menos 150 ng/ ml durante pelo menos 23 horas após a administração.

5 Outro aspecto da invenção consiste em uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, que compreende 300 mg de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição, mediante administração inicial de uma dose, provê uma concentração no plasma média de pelo menos 150 ng/ ml dentro de 2 horas de administração e continua a
10 prover uma concentração no plasma de pelo menos 150 ng/ ml durante pelo menos 24 horas após a administração.

Em outro aspecto de A, uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, compreende 200 mg de tramadol ou de um sal do mesmo, em que mediante a administração inicial de 400 mg, a composição
15 provê uma concentração no plasma média de pelo menos 200 ng/ ml durante pelo menos 22 horas após a administração.

Em outro aspecto de A, a composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, que compreende 200 mg de tramadol ou de um sal do mesmo, em que mediante a administração inicial de 400 mg, a composição
20 provê uma concentração no plasma média de pelo menos 190 ng/ ml durante pelo menos 23 horas após a administração.

Outro aspecto da invenção consiste em uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, que compreende 200 mg de tramadol ou de um sal do mesmo, em que mediante administração inicial de
25 400 mg, a composição provê uma concentração no plasma média de pelo menos 180 ng/ ml durante pelo menos 24 horas após a administração.

A invenção também provê uma composição farmacêutica oral

para a administração uma vez ao dia, em que a concentração no plasma máxima média ($C_{\max}$) é inferior a 100 ng/ml.

Além disso, uma composição farmacêutica para a administração uma vez ao dia da invenção pode prover uma concentração no plasma máxima média ($C_{\max}$) inferior a 300 ng/ml, ou uma concentração no plasma máxima média ($C_{\max}$) inferior a 200 ng/ml.

Uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, de acordo com a invenção, pode ser tal que a concentração no plasma máxima média ($C_{\max}$) seja inferior a 2,2 vezes a concentração no plasma média obtida 24 horas após a administração (C_{24h}).

A composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia pode ser tal, que a concentração no plasma máxima média ($C_{\max}$) seja inferior a 300 ng/ml.

A concentração no plasma máxima média ($C_{\max}$) pode ser inferior a duas vezes a concentração no plasma média obtida 24 horas após a administração (C_{24h}).

A concentração no plasma máxima média ($C_{\max}$) pode ser inferior a 2,3 vezes a concentração no plasma média obtida 24 horas após a administração (C_{24h}).

A composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, de acordo com a invenção, pode prover um tempo médio para a concentração no plasma máxima média ($t_{\max}$) de entre 2 e 10 horas, ou de entre 3 e 6 horas, ou de entre 5 e 6 horas.

A invenção também provê uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, que compreende 200 mg de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição, mediante a administração inicial de uma dose, provê uma concentração do plasma média de O- desmetiltramadol de pelo menos 24 ng/ml dentro de 2 horas de administração e continua a prover

uma concentração no plasma média de O- desmetiltramadol de pelo menos 25 ng/ ml durante pelo menos 24 horas após a administração.

De acordo com outra modalidade, a invenção provê uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, que compreende 100 mg de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição, mediante administração inicial de uma dose, provê uma concentração no plasma média de O-desmetiltramadol de pelo menos 11 ng/ ml dentro de 2 horas da administração e continua a prover uma concentração no plasma média de O-desmetiltramadol de pelo menos 12 ng/ ml durante pelo menos 24 horas após a administração.

De acordo com outra modalidade, a invenção provê uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, pra a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, que compreende 300 mg de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição, mediante a administração inicial de uma dose, fornece uma concentração no plasma média de O- desmetiltramadol de pelo menos 32 ng/ ml dentro de 2 horas de administração e continua a prover uma concentração no plasma média de O-desmetiltramadol de pelo menos 32 ng/ ml durante pelo menos 24 horas após a administração.

Em outra modalidade, a invenção consiste em uma composição farmacêutica oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, que compreende 200 mng de tramadol ou de um sal do mesmo, em que mediante a administração inicial de 400 mg, a composição provê uma concentração no plasma média de O- desmetiltramadol de 50ng/ ml dentro de 2 horas de administração e continua a prover uma concentração no plasma média de O-desmetiltramadol de pelo menos 50 ng/ ml durante pelo menos 24 horas após a administração.

Um objeto da presente invenção é o de prover opções de dosagem flexíveis para pacientes com diferentes requerimentos analgésicos com uma formulação para a administração uma vez ao dia.

5 Uma modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia que, mediante ingestão inicial de uma dose de 100 mg, pudesse prover o início precoce desejado da ação, mas alcançar concentrações no plasma de tramadol média de pelo menos 45 ng/ml entre 2 e 24 horas.

10 Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose de 200 mg pudesse prover o início de ação precoce desejado, mas alcançar concentrações no plasma de tramadol médias de pelo menos 100 ng/ml entre 2 e 24 horas.

15 Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante ingestão inicial de uma dose de 300 mg pudesse prover o início de ação precoce desejado, mas alcançar concentrações no plasma de tramadol médias de pelo menos 150 ng/ml entre 2 e 24 horas.

20 Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose de 400 mg pudesse prover o início de ação precoce desejado, mas alcançar concentrações no plasma de tramadol médias de pelo menos 180 ng/ml entre 2 e 24 horas.

25 Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose pudesse prover uma razão de $C'_{\max}$ para dose de cerca de 0,90 a cerca de 1,0.

Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão

inicial de uma dose pudesse prover uma concentração no plasma de tramadol, que aumenta constantemente até que sejam alcançadas concentrações de tramadol de pico em uma $T_{\max}$ de cerca de 4 horas a cerca de 6 horas. De modo preferido, a $T_{\max}$ ocorre em cerca de 5 horas a cerca de 5,5 horas.

5 Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma concentração no plasma de tramadol, que após $T_{\max}$, declina em um modo lento mas constante, refletindo a absorção contínua, em adição a processos de eliminação. De modo preferido, 10 o declínio na concentração no plasma de tramadol após $T_{\max}$ ocorre em um modo log- linear com uma meia vida de eliminação terminal aparente de entre cerca de 5,5 horas e cerca de 6,5 horas.

 Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a 15 ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma concentração no plasma de tramadol que, após $T_{\max}$, declina em um modo lento mas constante, refletindo a absorção contínua em adição a processos de eliminação, e cuja absorção contínua durante pelo menos 20 horas após $T_{\max}$.

 Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma 20 formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, provê uma concentração no plasma de tramadol que, após $T_{\max}$, declina em uma modo log- linear com uma constante de taxa de eliminação terminal aparente (λ_z) de cerca de 0,12 h⁻¹ para a concentração no plasma de tramadol.

25 Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover um tempo de residência médio (MRT) de tramadol na faixa de cerca de 15 horas e de cerca de 18 horas.

 Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma

formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma duração de semi-valor (HVD) de tramadol, que está na faixa de cerca de 22,5 horas a cerca de 25,4 horas.

Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma
5 formulação para a administração uma vez ao dia que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma razão de $C'_{\max}$ para $AUC_{0-\infty}$ de a partir de cerca de 0,04 h⁻¹ a cerca de 0,06 h⁻¹. De modo preferido, a razão de $C'_{\max}$ para $AUC_{0-\infty}$ é de cerca de 0,04 h⁻¹ a cerca de 0,05 h⁻¹. A razão de $C'_{\max}/AUC_{0-\infty}$ é usada para avaliar a taxa de absorção da droga.

10 Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose pudesse prover uma AUC_{0-24} média, com relação à concentração no plasma de tramadol, que aumenta proporcionalmente com a dose em uma faixa de concentrações de dosagem de 100 mg a 300 mg da
15 composição de liberação controlada.

Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose de 100 mg, pudesse prover uma $AUC_{0-\max}$ de a partir de cerca de 610 ng. h/ ml a cerca de 630 ng. h/ ml.

20 Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose de 200 mg, pudesse prover uma $AUC_{0-T_{\max}}$ de cerca de 910 ng. h/ ml a cerca de 920 ng. h/ ml.

25 Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose de 300 mg, pudesse prover uma $AUC_{0-T_{\max}}$ de cerca de 1570 ng. h/ ml a cerca de 1590 ng.h/ ml.

Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração diária, que mediante a ingestão inicial de

MK

uma dose, provê uma razão média de $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ da concentração no plasma de tramadol, que está na faixa de entre cerca de 70% e cerca de 85%. De modo preferido, a razão média de $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ da concentração no plasma de tramadol está na faixa de entre cerca de 74% e cerca de 80%.

5 Como um resultado, cerca de 15% a cerca de 30% da dose administrada está ainda circulando no plasma 24 horas após a dose, dependendo da dose administrada.

10 Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma razão de C'_{max} para a dose liberada ao plasma sangüíneo nas primeiras 24 horas (ou seja, $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$) multiplicada pela dose, de cerca de 1,10 a cerca de 1,35. De modo preferido, a razão é de cerca de 1,15 a cerca de 1,31.

15 Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma razão de C'_{max}/T_{max} para a dose administrada de a partir de cerca de 0,10 a cerca de 0,20. De modo preferido, a razão é de cerca de 0,12 a cerca de 0,19.

20 Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, poderia prover um declínio em ng/ ml – h seguindo-se ao nível de concentração no plasma sangüíneo de pico, que não excede a um fator de cerca de 0,035 na dose total administrada em mg. De modo preferido, o fato é de cerca de 0,03.

25 Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma razão de C'_{max} , calculada com relação à concentração no plasma de O-desmetiltramadol, para a dose de tramadol, de cerca de 0,19 a cerca de 0,22. De modo preferido, a razão é de

M

cerca de 0,20 a 0,21.

Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma concentração no plasma de O-desmetiltramadol, que aumenta constantemente até que as concentrações de tramadol de pico tenham alcançado uma T_{max} de cerca de 8 horas a cerca de 16 horas.

Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração um vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma concentração no plasma de O-desmetiltramadol que, após T_{max} , declina de modo lento mas constante, refletindo a absorção de tramadol contínua e a formação de metabólito subsequente, em adição a processos de eliminação. De modo preferido, o declínio na concentração no plasma de O-desmetiltramadol ocorre em um modo log- linear com uma meia – vida de eliminação terminal aparente média de entre cerca de 6,7 horas e cerca de 8,1 horas.

Uma outra modalidade da presente invenção é a de prover uma formulação para a administração ma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover, após T_{max} , a formação de metabólito durante pelo menos 18 horas.

Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão de uma dose, pudesse prover, após T_{max} , um declínio na concentração no plasma de O-desmetiltramadol em um modo log- linear, com uma constante de taxa de eliminação terminal aparente (λ_z) para a concentração de O- desmetiltramadol de cerca de 0,1 h-1.

Um outro objeto da invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de concentrações de 100 mg, 200 mg e 300 mg provê uma duração de

semi- valor (HVD) de concentração no plasma de O-desmetiltramadol, que está na faixa de 25,6 a 28,1 horas.

Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma duração de semi- valor (HVD) de O- desmetiltramadol, que está na faixa de cerca de 25, 6 horas a cerca de 28,1 horas.

uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma razão de C'_{max} para $AUC_{0-\infty}$, calculada com relação à concentração no plasma de O-desmetiltramadol, de cerca de 0,04 h⁻¹. A razão de $C'_{max}/AUC_{0-\infty}$ é usada para avaliar a taxa de formação de metabólito.

Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma AUC_{0-24} média, calculada com relação à concentração no plasma de O- desmetiltramadol, que aumenta proporcionalmente com a dose em uma faixa de concentrações de 100 mg a 300 mg da composição de liberação controlada.

Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose de 100 mg, pudesse prover uma AUC_{0-Tmax} com relação à concentração no plasma de O- desmetiltramadol de cerca de 175 ng. h/ ml a cerca de 180 ng.h/ ml.

Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão de uma dose de 200 mg, pudesse prover uma AUC_{0-max} , com relação à concentração no plasma de O- desmetiltramadol de a partir de cerca de 530 ng. h/ ml a cerca de 550 ng. h/ ml.

M/A

Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma razão média de $AUC_{0-T_{max}}$, com relação à concentração no plasma de O-desmetiltramadol de a partir de

5 cerca de 580 ng.h/ml a cerca de 590 ng.h/ml.

Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma razão média de $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ de concentração no plasma de O- desmetiltramadol, que está na faixa

10 de entre cerca de 65% e cerca de 80%. De modo preferido, a razão média de $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ da concentração no plasma de O- desmetiltramadol, está na faixa de entre cerca de 68% e cerca de 75%. Como um resultado, cerca de 25% a cerca de 32% do metabólito ativo estão ainda circulando no plasma 24 horas após a dose.

Uma outra modalidade da presente invenção consiste em prover uma formulação para a administração uma vez ao dia, que mediante a ingestão inicial de uma dose, pudesse prover uma razão de C'_{max} , calculada com relação à concentração no plasma de O- desmetiltramadol, para a

15 concentração no plasma sanguínea de O- desmetiltramadol nas primeiras 24 horas ($AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ multiplicado pela dose de tramadol) de a partir de

20 cerca de 0,0025 a cerca de 0,0035. De modo preferido, a razão é de cerca de 0,0027 a cerca de 0,0031.

A presente invenção pode ser entendida de modo mais completo com referência à descrição detalhada que se segue e aos exemplos

25 ilustrativos, que são destinados a exemplificar modalidades não- limitativas da invenção.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Várias características e vantagens da presente invenção serão evidenciadas a partir da descrição mais detalhada fornecida abaixo com

referência aos desenhos anexos, nos quais:

Figura 1: Diagrama de fluxo que mostra o processo de manufatura para os comprimidos.

Figura 2: Perfis de dissolução (% liberado) das formulações A, B e C durante 24 horas: Desempenho *in vitro* das formulações A, B e C: sob condições USP Tipo 1; tampão de fosfato de sódio, 50 mM, pH 6,8, 100 rpm. Foram testados 6 comprimidos por ponto de tempo.

Figura 3(a): Concentrações no plasma de tramadol médias (ng/ml) durante 48 horas, seguindo-se à administração de doses de 2 x 200 mg da composição (formulação B) ($\square$), e 1 x 200 mg de Topalgic® LP BID q 12h (Δ). As concentrações no plasma foram determinadas usando um ensaio de HPLC/UV.

Figura 3(b): Concentrações no plasma de O- desmetiltramadol médias (ng/ ml) durante 48 horas, seguindo-se a uma administração única de uma dose de 1 x 200 mg da composição (formulação B) ($\bullet$), dose de 2 x 200 mg da composição ($\blacktriangle$), 1 x 100 mg de Topalgic® LP BID q12h (O), e 1 x 200 mg de Topalgic® LP BID q 12h (ρ).

Figura 4 (a): Concentrações de tramadol no plasma (ng/ml) de 27 pacientes durante 48 horas, seguindo a uma única administração de formulações de tramadol de concentrações ou de 100 mg ($\blacklozenge$), 200 mg (O), ou 300 mg (ρ) (A, B e C, respectivamente).

Figura 4 (b): Concentrações de O- desmetil tramadol (ng/ ml) no plasma de 27 pacientes durante 48 horas, seguindo-se a uma única administração de formulações de tramadol de concentrações de 100 mg ($\blacklozenge$), 200 mg (O), ou 300 mg (ρ) (A, B e C, respectivamente).

Figura 5: Concentrações (ng/ml) de tramadol ($\bullet$) e O- desmetil tramadol (O) no plasma em estado constante médias de 26 pacientes, aos quais foram administrados 200 mg de tramadol, formulação B, e concentrações de tramadol ($\blacktriangle$) e O- desmetil tramadol (ρ) de 26 pacientes,

aos quais foram administrados 100 mg de Topalgic LP BID.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

NÚCLEO

O núcleo de um comprimido da invenção inclui pelo menos um ingrediente ativo e uma matriz, estes componentes sendo associados de um modo tal que a liberação do ingrediente farmacêutico a partir da matriz seja controlada. Em uma modalidade específica, a matriz do núcleo é um amido com alto teor de amilose reticulado, conhecido sob a marca Contramid®, e descrito mais recentemente na Patente U.S. Nº 6. 607. 748 (Lenaerts et al.) que foi emitida em 19 de agosto de 2003. Uma formulação preferida no contexto desta invenção é provida na especificação da Patente U.S. Nº 6. 607.748.

Preferivelmente, o núcleo é formado pela mistura dos ingredientes (em forma granular ou pulverizada) e então compressão da mistura para formar o núcleo, sobre o qual o revestimento é subsequente formado. O peso do núcleo pode ser qualquer percentual do peso da composição total entre 10% e 80%. O percentual preferido depende, dentre outras coisas, da dosagem total do agente farmacêutico. Em uma modalidade particular abaixo descrita, um comprimido contém 100 mg de hidrocloreto de tramadol e o núcleo representa cerca de 26% do peso total do comprimido. Em outra modalidade, um comprimido contém 200 mg de hidrocloreto de tramadol e o núcleo representa até 33% do peso total do comprimido. Em ainda outra modalidade, um comprimido contém 300 mg de hidrocloreto de tramadol, e o núcleo contribui com 33% do peso total do comprimido.

Agente Ativo no Núcleo

Um ingrediente farmacêutico ativo está presente no núcleo da composição da presente invenção. Um ingrediente farmacêutico adequado da presente invenção é um ingrediente tal, que seja desejado que ele seja

fornecido em uma forma de dosagem de liberação sustentada. Uma lista abrangente de agentes farmacêuticos adequados pode ser encontrada em The Merck Index, 12^a Ed. Preferivelmente, o ingrediente farmacêutico é, mas não está limitado a, hidrazida de ácido isonicotínico, salicilato de sódio, hidrocloreto de pseudoefedrina, acetaminofeno ou diclofenaco sódico, verapamil, glipizida, nifedipina, felodipina, betaistina, albuterol, acrivastina, omeprazol, misoprostol, tramadol[®], oxibutinina, trimebutina, ciprofloxacina, e sais dos mesmos. Em adição, o agente farmacêutico pode ser um agente antifúngico, tal que cetoconazol, ou um agente analgésico, tal que ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, paracetamol, ibuprofeno, cetoprofeno, indometacina, diflunisal, naproxeno, ceterolaco, diclofenaco, tolmetina, sulindco, fenacetina, piroxicam, ácido mefamânico, dextrometorfano, outras drogas antiinflamatórias não-esteroidais, incluindo salicilatos, sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos ou misturas dos mesmos.

15 Prodrogas constituem parte da invenção.

A solubilidade do agente farmacêutico em solução aquosa pode constituir uma ampla variedade de valores. A solubilidade aquosa do agente farmacêutico pode ser inferior a 10⁻³ g/l, superior a 10⁻³ g/l, superior a 10⁻² g/l, superior a 10⁻¹ g/l, superior a 1 g/l, superior a 10g/l, superior a 100 g/l, superior a 500 g/l, superior a 1000 g/l, ou superior a 2000 g/l. De modo preferido, a solubilidade é superior a 100 g/l. De modo mais preferido, a solubilidade é superior a 500 g/l. De modo ainda mais preferido, a solubilidade é superior a 1000 g/l.

25 O agente farmacêutico pode satisfazer a uma variedade de requerimentos de dosagem. Por exemplo, o requerimento de dosagem do agente farmacêutico pode ser inferior a 1mg/ unidade de dosagem, superior a 10 mg/ unidade de dosagem, superior a 100 mg/ unidade de dosagem, superior a 200 mg/ unidade de dosagem, superior a 300 mg/ unidade de dosagem, superior a 400 mg/ unidade de dosagem, superior a 500 mg/unidade

de dosagem, ou superior a 1000 mg/ unidade de dosagem. De modo preferido, o agente farmacêutico é superior a 50 mg/ unidade de dosagem. De modo mais preferido, o agente farmacêutico é de 100 mg/ unidade de dosagem, ou mais, por exemplo, 150 mg/ unidade de dosagem, ou 200 mg/ unidade de dosagem, ou 250 mg/ unidade de dosagem, ou 300 mg / unidade de dosagem, ou mais.

Modalidades preferidas incluem um núcleo contendo hidrocloreto de tramadol, nas quais o núcleo contém entre 10% e 90% do tramadol total presente no comprimido, por exemplo cerca de 45 mg de um comprimido de 100 mg (45% do comprimido total), ou de cerca de 90 de um comprimido de 200 mg (45% do comprimido total), ou cerca de 151 mg de um comprimido de concentração de 300 mg (50% do comprimido total).

Matriz do Núcleo

A liberação a partir da formulação de um ingrediente ativo localizado no núcleo é mais lenta do que a liberação de um ingrediente ativo localizado na matriz do revestimento. Uma matriz do núcleo preferida é reticulada com amido com alto teor de amilose reticulada, conhecida sob a marca Contramid® e descrita na Patente U.S. Nº 6.607.748. Em modalidades particulares, a matriz constitui entre cerca de 10% e cerca de 90%, em peso, do núcleo, isto é, a razão da matriz do núcleo para o ingrediente ativo do núcleo (p/p) está entre cerca de 0,1 e cerca de 10, ou entre cerca de 0,2 e cerca de 9, ou entre cerca de 0,2 e cerca de 8, ou entre cerca de 0,3 e cerca de 7, ou entre cerca de 0,4 e cerca de 6, ou entre cerca de 0,5 e cerca de 5, ou entre cerca de 0,6 e cerca de 4, ou entre cerca de 0,7 e cerca de 4 ou entre cerca de 1 e cerca de 4, ou entre cerca de 1 e cerca de 3 e cerca de 1,5 a cerca de 2,5. Em uma modalidade particular, o núcleo totaliza cerca de 90 mg, dos quais cerca de 44 mg são Contramid®, e 45 mg são hidrocloreto de tramadol. Neste caso, Contramid® perfaz até cerca de 49 por cento, em peso, do núcleo.

Componentes Opcionais

M/K

A composição de núcleo da presente invenção pode incluir, de modo opcional, um portador ou veículo farmacêuticamente aceitável. Tais portadores ou veículos são conhecidos daqueles versados na arte e são encontrados, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 14^a Ed. (1970). Exemplos de tais portadores ou veículos incluem lactose, amido, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, caulim, manitol e açúcar pulverizado. Em adição, quando requerido, aglutinantes adequados, lubrificantes, e agentes de desintegração podem ser incluídos. Se desejado, corantes, tais que agentes de adoçamento ou de aromatização podem ser incluídos.

A composição de núcleo da presente invenção pode incluir, de modo opcional, ingredientes acessórios, incluindo, mas não limitados a, agentes de dispersão, tais que celulose microcristalina, amido, amido reticulado, poli (vinil pirrolidona) reticulada, e carboximetil celulose de sódio; agentes de aromatização; agentes de coloração; aglutinantes; conservantes; tensoativos, e os similares.

O núcleo pode, de modo opcional, incluir também um ou mais aglutinantes adequados, conhecidos daqueles de habilidade ordinária na arte.

Formas adequadas de celulose microcristalina, por exemplo, MCC-PH101, MCC- 102, MCC- 105, etc.

Lubrificantes adequados, tais que aqueles conhecidos da pessoa versada na arte, podem ser também incluídos. Por exemplo, estearato de magnésio, óleo vegetal, talco, estearil fumarato de sódio, estearato de cálcio, ácido esteárico, etc.

Agentes de deslizamento adequados, conhecidos na arte, podem ser também incluídos. Exemplos de tais agentes de deslizamento incluem, mas não estão limitados a, dióxido de silício coloidal, etc.

Proporção

O agente ativo está presente em níveis na faixa de cerca de 1 a cerca de 90%, em peso, do peso total do núcleo, preferivelmente de cerca de

10 a cerca de 70%, em peso, da composição total do núcleo, mais preferivelmente de cerca de 20 a cerca de 60%, em peso, da composição total do núcleo, e provavelmente mais freqüentemente entre cerca de 30 a cerca de 50% da composição total do núcleo.

5 Naturalmente, a quantidade total de todos os componentes é de 100%, em peso, e aqueles de habilidade ordinária na arte podem variar as quantidades dentro das faixas mencionadas de modo a que sejam alcançadas composições úteis.

REVESTIMENTO

10 O revestimento da forma de dosagem inclui uma mistura física de acetato de polivnila e polivinil pirrolidona e o(s) ingrediente(s) ativo(s) do revestimento. O revestimento pode também incluir um amido com alto teor de amilose reticulado, por exemplo, Contramid®, e outros componentes opcionais. Em uma modalidade preferida, o revestimento é formado através

15 de compressão a seco. O peso do revestimento pode ser qualquer percentual do peso da composição total entre cerca de 10% e cerca de 90%, mas está, de modo preferido, na parte superior desta faixa. O revestimento constitui, deste modo, entre cerca de 20% a cerca de 90% (p/p) de um comprimido da invenção, ou cerca de 25% a cerca de 90%, ou cerca de 30% a cerca de 85%,

20 ou cerca de 35% a cerca de 85%, ou cerca de 40% a cerca de 85%, ou cerca de 45% a cerca de 85%, ou cerca de 45% a cerca de 90%, ou cerca de 50% a cerca de 90%, ou cerca de 50% a cerca de 85%, ou cerca de 55% a cerca de 90%, ou cerca de 55% a cerca de 85%, ou cerca de 55% a cerca de 80%, ou cerca de 60% e a cerca de 90%, ou cerca de 60% a cerca de 85%, ou cerca de

25 60% a cerca de 80%, ou cerca de 60% a cerca de 75%, ou cerca de 65% a cerca de 90%, ou cerca de 65% a cerca de 85%, ou cerca de 65% a cerca de 80%, ou cerca de 65% a cerca de 75%, ou cerca de 65% ou cerca de 70% ou cerca de 75%.

O revestimento inclui, com freqüência, um agente aglutinante.

14

Acetato de Polivinila e Polivinil pirrolidona do Revestimento

O percentual, em peso, da mistura de acetato de polivinila/ polivinil pirrolidona no revestimento pode estar em qualquer ponto dentro de uma ampla faixa de valores. Dependendo da solubilidade em água do ingrediente ativo no revestimento, a quantidade da mistura de acetato de polivinila/ polivinil pirrolidona no revestimento pode ser ajustada. A Publicação de Patente U. S. Nº 2001/ 0038852 descreve modos, através dos quais tais ajustes podem ser executados. Por exemplo, para ingredientes ativos que são solúveis a extremamente solúveis em água, a mistura de acetato de polivinila/ polivinil pirrolidona pode ser de cerca de 20 a cerca de 80%, em peso, do revestimento, de modo preferido de cerca de 30 a cerca de 65%, em peso, ou de cerca de 40 a cerca de 55%, em peso. Em uma modalidade particular abaixo descrita, Kollidon™ SR constitui cerca de até 45%, em peso, de um revestimento, que é de cerca de 31%, em peso, de hidrocloreto de tramadol e cerca de 23% de goma xantano. Para ingredientes ativos, que são fracamente solúveis em água, a quantidade da mistura de acetato de polivinila/ polivinil pirrolidona é freqüentemente mais baixa, tal como descrito na Publicação de Patente U.S. Nº 2001/ 003852.

A razão, em peso, de acetato de polivinila para polivinil pirrolidona na mistura de acetato de polivinila / polivinil pirrolidona pode estar dentro de uma ampla faixa de valores. De modo preferido, tal razão está entre cerca de 6:4 e 9:1, mais provavelmente entre cerca de 7:3 e 6:1, ainda mais preferivelmente de cerca de 8:2.

O peso molecular do componente acetato de polivinila na mistura de acetato de polivinila/ polivinil pirrolidona pode estar dentro de uma ampla faixa de valores. De modo preferido, o peso molecular do acetato de polivinila é de cerca de 100 a cerca de 10.000.000; ou de cerca de 1.000 a cerca de 1.000.000; ou de cerca de 10.000 a cerca de 1.000.000; ou de cerca de 100.000 a cerca de 1.000.000; ou de cerca de 450.000.

13/2

O peso molecular do componente polivinil pirrolidona na mistura de acetato de polivinila/ polivinil pirrolidona pode estar dentro de uma ampla faixa de valores. O peso molecular médio de polivinil pirrolidona pode ser de cerca de 100 a cerca de 10.000.00; ou de cerca de 1.000 a cerca de 1.000.000; ou de cerca de 5.000 a cerca de 500.000; ou de cerca de 10.000 a cerca de 100.000; ou de cerca de 50.000.

A mistura de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona pode ser preparada através de uma variedade de processos incluindo a simples mistura de polivinil pirrolidona e acetato de polivinila.

Em uma modalidade preferida, tal mistura é um pó seco por pulverização de uma dispersão coloidal de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona. Opcionalmente, lauril sulfato de sódio é usado como um estabilizador, de modo a evitar a aglomeração durante o processo de secagem por pulverização e/ ou sílica coloidal é usada para aperfeiçoar as propriedades de fluxo da mistura de acetato de polivinila/ vinil pirrolidona. De modo opcional, o acetato de polivinila e polivinil pirrolidona podem ser formados em um copolímero aleatório ou em bloco.

Componentes Opcionais

Agentes aglutinantes adequados para a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, extratos de planta, gomas, polissacarídeos sintéticos ou naturais, polipeptídeos, alginatos, polímeros sintéticos, ou uma mistura dos mesmos.

Extratos de planta adequados para serem usados como agentes de geleificação incluem, mas não estão limitados a, ágar, ispágula, psílio, cidônia, ceratônia, ou uma mistura dos mesmos.

Extratos de planta adequados para serem usados como agentes de geleificação incluem, mas não estão limitados a, goma xantano, goma guar, goma acácia, goma gati, goma caraia, goma tragacanto ou uma mistura dos mesmos.

12

Polissacarídeos hidrofílicos naturais ou sintéticos para serem usados como agentes de geleificação incluem, mas não estão limitados a, hidroxialquilceluloses, éteres de celulose, ésteres de celulose, nitroceluloses, dextrina, ágar, carragenano, pectina, furcellarano, amido ou derivados de miado, amido com alto teor de amilose reticulado, ou uma mistura dos mesmos.

Poli-peptídeos adequados a serem usados como agentes de geleificação incluem, mas não estão limitados a, gelatina, colágeno, poligelina ou uma mistura dos mesmos.

Alginatos adequados para serem usados como agentes de geleificação incluem, mas não estão limitados a, ácido algínico, alginato de propileno glicol, alginato de sódio, ou uma mistura dos mesmos.

Polímeros sintéticos adequados para serem usados como agentes de geleificação incluem, mas não estão limitados a, polímero carboxivinila, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, óxido de polietileno, polietileno glicóis, copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno e seus copolímeros ou uma mistura dos mesmos.

Em uma modalidade preferida, o agente de geleificação é uma goma, tal que goma xantano, goma guar, goma acácia, goma gati, goma caraia, goma tragacanto ou uma mistura dos mesmos, PEO 7.000.000 e HPMC K 100 M.

Em uma modalidade mais preferida, o agente de geleificação é goma xantano.

Agente ativo do Revestimento

Um ingrediente farmacêutico ativo da presente invenção é qualquer agente ativo, que seja desejado fornecer em uma forma de liberação sustentada. Uma lista abrangente de agentes farmacêuticos adequados pode ser encontrada no The Merck Index, 12^a Ed. De modo preferido, o agente farmacêutico é, mas não está limitado a, hidrazida de ácido isonicotínico,

salicilato de sódio, hidrocloreto de pseudoefedrina, acetaminofeno ou diclofenaco sódico, verapamil, glipizida, nifedipina, felodipina, betaistina, albuterol, acrivastina, omeprazol, misoprostol, tramadol[®], oxibutina, trimebutina, ciproflaxina, e sais dos mesmos. Em adição, o agente

5 farmacêutico pode ser um agente antifúngico, tal que cetoconazol, ou um agente analgésico, tal que ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, paracetamol, ibuprofeno, cetoprofeno, indometacina, diflunisal, naproxeno, ceterolaco, diclofenaco, tolmetina, sulindaco, fenacetina, piroxicam, ácido mefamânico, dextrometorfano, outras drogas antiinflamatórias não- esteroidais, incluindo

10 salicilatos, sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ou misturas dos mesmos.

A solubilidade do agente farmacêutico em solução aquosa pode estar em uma ampla faixa de valores. A solubilidade aquosa do agente farmacêutico pode ser inferior a 10^{-3} g/l, superior a 10^{-3} g/l, superior a 10^{-2}

15 g/l, superior a 10^{-1} g/l, superior a 1 g/l, superior a 10 g/l, superior a 100g/l, superior a 500g/l, superior a 1000g/l, ou superior a 2000 g/l. De modo preferido, a solubilidade é superior a 100 g/ l. Mais preferivelmente, a solubilidade é superior a 500 g/l ou até mesmo de 1000 g/l.

O agente farmacêutico pode satisfazer a uma variedade de

20 requerimentos de dosagem. Por exemplo, o requerimento de dosagem do agente farmacêutico pode ser inferior a 1 mg/ unidade de dosagem, superior a 1 mg/ unidade de dosagem, superior a 10 mg/ unidade de dosagem, superior a 100 mg/ unidade de dosagem, superior a 200 mg/ unidade de dosagem, superior a 300 mg/ unidade de dosagem, superior a 400 mg/ unidade de

25 dosagem, superior a 500 mg/ unidade de dosagem, ou superior a 1000 mg/ unidade de dosagem. Preferivelmente, o agente farmacêutico é superior a 50 mg/ unidade de dosagem. Mais preferivelmente, o agente farmacêutico é superior a 100 mg/ unidade de dosagem. De modo mais preferido, o agente farmacêutico é superior a 200 mg/ unidade de dosagem.

17/11

O revestimento pode estar entre cerca de 5% e cerca de 90%, em peso, de ingrediente farmacêutico ativo, ou entre cerca de 5% e cerca de 80%, em peso i. f. a., ou entre cerca de 10% e cerca de 70% em peso i. f. a., ou entre cerca de 10% e cerca de 60% i. f. a., ou entre cerca de 15% e cerca de 50% em peso i. f. a., ou entre cerca de 15% e cerca de 45% em peso i. f. a., ou entre cerca de 15% e cerca de 40%, em peso i. f. a., ou entre cerca de 20% e cerca de 35% em peso i. f. a., ou entre cerca de 20% e cerca de 30% em peso i. f. a.

Em modalidades particulares, descritas adicionalmente abaixo, o peso de tramadol de um comprimido de tramadol de 100 mg é de cerca de 21%, em peso, do revestimento. O peso de tramadol de um comprimido de 200 mg é de cerca de 31%, em peso, do revestimento. O peso de tramadol de um comprimido de 300 mg é de cerca de 30%, em peso, do revestimento.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

A composição do comprimido da presente invenção pode ser administrada através de, mas não limitada a, um número de vias, tais que oral, sublingual, e retal. A via de administração preferida das composições da presente invenção é a oral.

As composições da presente invenção, que são adequadas para a administração oral, podem ser apresentadas como unidades distintas, tais que comprimidos ou grânulos. De modo preferido, as composições da presente invenção são apresentadas em forma de um comprimido. Tais comprimidos podem ser convencionalmente formados por compressão ou moldagem. Comprimidos prensados podem ser preparados através de compressão em uma máquina adequada da mistura de um ou mais componentes acima descritos. Os comprimidos moldados podem ser produzidos pela moldagem em uma máquina adequada dos componentes acima, que podem ser opcionalmente umedecidos com um diluente líquido inerte. Os comprimidos podem ser opcionalmente revestidos e/ ou ter outros

14

indícios de identificação, visíveis para o consumidor. Um comprimido pode também ser apresentado em uma variedade de formas, por exemplo, não-revestidos, revestidos a seco, revestidos com filme, etc. Um comprimido pode ser também apresentado em uma variedade de configurações (por exemplo, oval, esférica, etc) e tamanhos. Uma discussão abrangente de comprimidos pode ser encontrada em referências, tais que The Theory and Practice of Industrial Pharmacy por Lachman et al., 3ª Ed. (Lea & Febiger, 1986).

Perfil de Dissolução da Composição de Liberação Sustentada

O agente ativo da composição exibe o seguinte perfil de dissolução *in vitro* quando medido com um aparelho USP Tipo 1 em fosfato 50 mM, pH 6,8, e agitação entre 50 e 150 rpm:

uma taxa média de entre 10% e 30% por hora do agente é liberada entre 0 e 2 horas quanto testado *in vitro* usando um aparelho USP Tipo I, em fosfato 50 mM, pH de 6,8, e agitação entre 50 a 150 rpm; ou

entre 10% e 40% do agente são liberados a partir da formulação entre 0 e 2 horas de medição, entre cerca de 30% e 60% do agente são liberados a partir da formulação entre 2 e 7 horas da medição, entre cerca de 50% e 80% do agente são liberados a partir da formulação entre 7 e 12 horas de medição, e entre 80% e 100% do agente são liberados a partir da formulação após cerca de 20 horas de medição, ou mais preferivelmente

entre 15% e 35% do agente são liberados a partir da formulação em 2 horas de medição, entre cerca de 40% e 60% do agente são liberados a partir da formulação em 7 horas de medição, entre 60% e 80% do agente são liberados a partir da formulação em 12 horas de medição, e entre cerca de 85% e 100% do agente são liberados a partir da formulação após cerca de 20 horas de medição, ou

entre 20% e 40% do agente são liberados a partir da formulação em 2 horas de medição, entre cerca de 40% e 60% do agente são liberados a partir da formulação em 7 horas de medição, entre cerca de 60% e

14
K

80% do agente são liberados a partir da formulação em 12 horas de medição, e entre cerca de 85% e 100% do agente são liberados a partir da formulação após cerca de 20 horas de medição.

5 A presente invenção será mais prontamente entendida com referência aos exemplos que se seguem, que são fornecidos de modo a ilustrar a invenção, e não de modo a limitar o seu escopo.

EXEMPLOS

10 O amido com alto teor de amilose usado nestes exemplos é produzido através de um processo, que compreende os estágios de reticulação e modificação química, seguidos pela gelatinização e secagem. Um tal processo é descrito em mais detalhes na Patente U.S. Nº 6.607. 748 (Lenaerts et al.), que foi emitida em 19 de agosto de 2003 e é conhecida no mercado sob a marca Contramid[®], e é descrita nos Exemplos 1 e 2.

Exemplo I:

15 **A. Reticulação**

Amido com alto teor de amilose (30,0 kg) contendo cerca de 70% p/p e amilose (CI AmyloGel 03003) é colocado em um reator. A este reator é adicionada água (55,0 l) contendo hidróxido de sódio (30,0 g) e sulfato de sódio (2, 40 kg). A suspensão resultante é aquecida a uma 20 temperatura de 30°C. Oxicloreto de fósforo (22, 5 g) é adicionado à mistura da reação, que é reagida durante uma hora.

B. Modificação química, Hidroxipropilação

A mistura de reação bruta da Parte A é transferida ao interior de um reator de hidroxipropilação. A mistura da reação é aquecida a 40°C 25 durante 30 minutos e a reação é purgada com nitrogênio. Após uma purga total, óxido de propileno (1,80 kg) é adicionado. A mistura da reação é mantida a 40°C durante 20 horas. A mistura da reação é neutralizada com H₂SO₄ (1:2 v/v) 0, 1 N a um pH de 5,5. A suspensão de amido é lavada com uma centrífuga de cesto em uma velocidade de 1200 rpm. A torta de amido

obtida é novamente colocada em suspensão em 35 l de água e centrifugada uma segunda vez. A torta de amido resultante é secada em uma secadora de cintilação em uma temperatura de entrada de 160° C e uma temperatura de saída de 60°C.

5 C. Gelatinização

A torta de amido granular modificada é diluída em água desmineralizada de modo a formar uma suspensão em uma concentração de cerca de 8%, calculada em substância seca. A suspensão resultante possui uma densidade relativa de 1,032 kg/l, comparada à água. O pH da suspensão de amido modificada é ajustado para 6,0. A suspensão é então aquecida a 160°C através de injeção de vapor direta (Modelo Schlick 825). A variação da temperatura não é superior a $\pm 1^\circ\text{C}$. A suspensão é mantida em uma coluna de retenção por um período de 4 minutos em uma temperatura de 160°C, e pressão de cerca de 5,5 bar. A pressão é então reduzida à atmosférica pela passagem através de um aparelho de cintilação. A suspensão é então contida a 95°C em um tanque de retenção.

D. Secagem por Pulverização

A secagem da suspensão da Parte C é executada usando uma torre de pulverização Niro FSD 4, equipada com um bocal de 0,8 mm e alimentada a 10 l/ hora. A temperatura de entrada é fixada em 300°C e a temperatura de saída é de 120°C. O pó obtido é um excipiente de liberação controlada com as propriedades que se seguem:

Propriedades	
Conteúdo de Umidade	4,5%
Densidade de Massa	150 g/l
Densidade Compactada	210 g/l
PH	5,4
Valor de Pico do Tamanho de Partícula (Classificador de Partículas a Laser –Sympatec)	50 μm

Exemplo II

A. Reticulação

25 Amido com alto teor de amilose (30,0 kg) contendo cerca de

12/1/18

70% p/p de amilose (CI AmyloGel 03003) é colocado em um reator. A este reator é adicionada água (55, 01) contendo hidróxido de sódio (30,0 g) e sulfato de sódio (2,40 kg). A suspensão resultante é aquecida a uma temperatura de 30°C. Trimetafosfato de sódio (45g) é adicionado à mistura da reação, que é reagida durante uma hora.

B. Modificação química, Hidroxipropilação

A mistura de reação bruta da Parte A é transferida ao interior de um reator de hidroxipropilação. A mistura da reação é aquecida a 40°C durante 30 minutos e a reação é purgada com nitrogênio. Após uma purga total, óxido de propileno (1,80 kg) é adicionado. A mistura da reação é mantida a 40°C durante 20 horas. A mistura da reação é neutralizada com H₂SO₄ (1:2 v/v) 0,1 N a um pH de 5,5. A suspensão de amido é lavada com uma centrífuga de cesto em uma velocidade de 1200 rpm. A torta de amido obtida é novamente colocada em suspensão em 35 l de água e centrifugada uma segunda vez. A torta de amido resultante é secada em uma secadora de cintilação em uma temperatura de entrada de 160° C e uma temperatura de saída de 60°C.

C. Gelatinização

A torta de amido granular modificada é diluída em água desmineralizada de modo a formar uma suspensão em uma concentração de cerca de 8%, calculada em substância seca. A suspensão resultante possui uma densidade relativa de 1,032 kg/l, comparada à água. O pH da suspensão de amido modificada é ajustado para 6,0. A suspensão é então aquecida a 160°C através de injeção de vapor direta (Modelo Schlick 825). A variação da temperatura não é superior a $\pm 1^{\circ}\text{C}$. A suspensão é mantida em uma coluna de retenção por um período de 4 minutos em uma temperatura de 160°C, e pressão de cerca de 5,5 bar. A pressão é então reduzida à atmosférica pela passagem através de um aparelho de cintilação. A suspensão é então contida a 95°C em um tanque de retenção.

10

D. Secagem por Pulverização

A secagem da suspensão da Parte C é executada usando uma torre de pulverização Niro FSD 4, equipada com um bocal de 0,8 mm e alimentada a 10 l/ hora. A temperatura de entrada é fixada em 300°C e a temperatura de saída é de 120°C. O pó obtido é um excipiente de liberação controlada com as propriedades que se seguem:

Propriedades	
Conteúdo de Umidade	5,2 %
Densidade de Massa	103 g/l
Densidade Compactada	155 g/l
PH	5,3
Valor de Pico de Tamanho de Partícula (Classificador de Partícula a Laser –Sympatec)	70 µm

Lutritab[®] é um produto vendido por Penwest Pharmaceuticals Co. (Cedar Rapids, IA, USA), Kollidon[™] SR é um produto produzido pela BASF (Alemanha). Encompress[™] é um diidrato de fosfato dicálcio, que pode ser adquirido de Mendell (Patterson, NY). Hidroclorato de tramadol pode ser obtido de Chemagis Ltd., 3 Hashlosa Street, P.O., Box 9091, 61090, Tel Aviv, Israel. Métodos de síntese e de purificação de tramadol são descritos em, por exemplo, Patentes U.S. N°s. 3.652.589, 5.414.129, 5.672.755, 5. 874.620, 5. 877.351, e 6.129.205.

15 Procedimento de Manufatura

Os comprimidos de acordo com a invenção podem ser manufaturados de acordo com o processo expostos, de modo genérico, no diagrama de fluxo da Figura 1, e descrito em maiores detalhes abaixo.

Pesagem: As matérias primas são dispensadas ao interior de recipientes claramente rotulados.

Pré- mistura do Núcleo: Mistura de uma porção de Contramid[®] e de Dióxido de Silício Coloidal e passagem através de uma peneira de malha # 30 ao interior de um recipiente adequado.

Mistura do Núcleo: Colocar uma porção de Contramid[®] no interior de um misturador. Passar hidroclorato de tramadol através de uma

13/4

peneira de malha # 30 e adicionar ao misturador. Enxaguar o recipiente com uma porção de Contramid® e adicionar ao misturador. Peneirar o Óleo Vegetal Hidrogenado Tipo I através de uma tela de malha # 30 e adicionar ao misturador. Adicionar a Pré-Mistura de Núcleo ao interior do misturador.

5 Adicionar o Contramid® ao interior do misturador, e misturar todos os ingredientes. Adicionar o Estearato de Magnésio através de uma peneira de malha # 30 e misturar com os outros ingredientes. Dispensar a mistura em um recipiente adequado e identificá-la como Mistura de Núcleo.

10 **Pré- mistura Revestida a Seco:** Misturar uma porção de goma xantano e todo o dióxido de silício coloidal e passar através da peneira de malha # 30.

Mistura Revestida a Seco: Colocar uma porção de Kollidon® SR dentro do misturador. Passar hidrocloreto de tramadol através do separador Kason com uma peneira de malha # 30 ao interior de um recipiente adequado e adicionar ao misturador. Enxaguar o recipiente com a goma xantano remanescente e adicionar ao misturador. Peneirar o Óleo Vegetal Hidrogenado Tipo 1 através de uma peneira de malha # 30 e adicionar ao misturador. Colocar a pré- mistura revestida a seco e o restante do Kollidon® SR ao interior do misturador e misturar todos os ingredientes. Peneirar estearato de magnésio através de uma peneira de malha # 30 e misturar com os outros ingredientes. Dispensar a granulação em um recipiente adequado e identificá-la como Mistura Revestida a Seco.

Compressão: Usar uma prensa Manesty Dry-Cota para produzir comprimidos revestidos por compressão.

Exemplo 1:

25 As formulações A, B e C, como mostrado na Tabela 3, foram manufaturadas de acordo com o processo acima exposto.

Tabela 3: Prescrições para as Formulações de Tramadol de Liberação Controlada A, B e C.

1) INGREDIENTE	Formulação A		Formulação B		Formulação C	
	%	mg/comprimido	%	mg/comprimido	%	mg/comprimido
Núcleo						
Hidrocloreto de Tramadol	50	45	50	90	63,25	151,8
Contramid®	48,3	43,47	48,3	86,94	35,05	84,1
Óleo vegetal Hidrogenado	0,75	0,675	0,75	1,35	0,75	1,8
Sílica	0,2	0,18	0,2	0,36	0,20	0,5
Estearato de magnésio	0,75	0,675	0,75	1,35	0,75	1,8
Peso Total do Núcleo	100	90	100	180	100	240
2) REVESTIMENTO						
Hidrocloreto de Tramadol	21,15	55	30,56	110	30,56	148,5
Sílica	0,20	0,52	0,20	0,72	0,20	1,0
Kollidon SR®	51,42	133,7	45,16	162,58	45,16	219
Goma Xantano	25,72	66,86	22,58	81,3	22,58	109,5
Óleo Vegetal Hidrogenado	1,00	2,6	1,00	3,6	1,00	4,9
Estearato de magnésio	0,50	1,3	0,50	1,8	0,50	2,4
Peso Total do Revestimento	100	260	100,00	360	100,00	485
3) COMPRIMIDO						
REVESTIDO						
Hidrocloreto de Tramadol	28,57	100	37,04	200	41,38	300
Contramid®	12,42	43,47	16,10	86,94	11,60	84,1
Óleo Vegetal Hidrogenado	0,94	3,275	0,92	4,95	0,92	6,7
Sílica	0,20	0,7	0,20	1,08	0,20	1,5
Estearato de Magnésio	0,56	1,975	0,58	3,15	0,58	4,2
Kollidon SR®	38,20	133,7	30,11	162,58	30,21	219
Goma Xantano	19,11	66,86	15,06	81,3	15,10	109,5
Peso Total do Comprimido	100	350	100	540	100	725
Revestido:						

13/11/20

Perfis de dissolução das formulações A, B e C como mostrado na Figura 2.

BIODISPONIBILIDADE

ADMINISTRAÇÃO ÚNICA

5 Exemplo 2

O perfil farmacocinético no plasma de tramadol e seu principal metabólito, O- desmetiltramadol, após uma administração oral única de 200 mg, (formulação B) foi determinado em comparação com uma formulação de 100 mg correntemente disponível, Topalgic[®], administrada duas vezes ao dia, e após uma administração de dose dupla de 200 mg (formulação B) foi determinada em comparação com uma formulação de 200 mg correntemente disponível, Topalgic[®], administrada duas vezes ao dia. O estudo foi um projeto cruzado, em três vias, aleatório, de dose única, aberto, com um período de limpeza de 7 dias após cada administração. Os resultados são apresentados nas Figuras 3(a) e 3(b).

Exemplo 3:

O perfil farmacocinético no plasma de tramadol e seu principal metabólito, O-desmetiltramadol, após uma administração oral única de 100, 200 e 300 mg, das formulações A, B e C, respectivamente, foi determinado. O estudo foi um projeto cruzado, de três vias, aleatório, de dose única, aberto, com um período de 7 dias de limpeza entre cada administração. Os resultados são apresentados nas Figuras 4(a) e 4(b).

Um tempo mediano de concentração no plasma de pico de tramadol (T_{max}) de entre 2 e 8 horas e uma concentração no plasma de tramadol de pico média (C_{max}), que é inferior a três vezes a concentração no plasma média obtida 24 horas após a administração (C_{24h}) de uma dose única de tramadol foi obtida. Em um sentido mais restrito, a concentração no plasma de tramadol de pico (C_{max}), obtida em cada caso, é inferior a duas vezes a concentração no plasma obtida 24 horas após a administração (C_{24h})

13/2/20

de uma dose única de uma composição da invenção.

Exemplo 4

Estado Constante

O perfil farmacocinético no plasma em estado constante de tramadol e seu principal metabólito, O- desmetiltramadol, seguindo-se à administração diária de 200 mg, formulação B, foi determinado. O perfil foi obtido em um estudo aleatório cruzado de dois períodos, de rótulo aberto. Os resultados obtidos são apresentados na Figura 5.

A invenção provê uma composição farmacêutica de tramadol oral, adequada para a administração sucessiva, uma vez ao dia, que compreende uma quantidade efetiva de tramadol *in vivo* em um estado constante, no qual, durante um determinado período de 24 horas, uma concentração no plasma máxima de tramadol (C_{max}) de entre 2 e 3 vezes uma concentração no plasma mínima de tramadol (C_{min}) é obtida. Mais particularmente uma C_{max} média de não mais do que 350 ng/ ml pode ser alcançada. Além disso, uma concentração no plasma de menos do que 90 por cento de C_{max} durante pelo menos 18 horas do período de 24 horas pode ser alcançada, em média.

O termo " λ_z " é a constante de taxa de eliminação terminal aparente, determinada pelo declínio da regressão durante a fase log- linear.

O termo " $AUC_{0-T_{max}}$ " é a área média sob a curva de concentração- tempo no plasma do tempo 0 a T_{max} e é usada como um indicador da taxa de absorção de droga, ou formação de metabólito. É calculada como a média aritmética da área sob a curva de concentração- tempo no plasma a partir do tempo 0 a T_{max} , calculada para cada indivíduo que participa no estudo de biodisponibilidade.

O termo " $AUC_{0-\infty}$ " é a área média sob a curva de concentração- tempo extrapolada ao infinito. É calculada como a média aritmética da área sob a curva de concentração- tempo no plasma a partir do

13/6

tempo 0 extrapolada ao infinito, para cada indivíduo que participa do estudo de biodisponibilidade.

5 O termo " $C'_{\max}$ " é a concentração no plasma observada máxima, calculada como a média das concentrações no plasma sanguíneo máximas individuais.

O termo "semi- vida" refere-se à semi- vida de eliminação terminal aparente.

10 O termo "HVD" é a duração do semi- valor, ou seja, o tempo durante o qual as concentrações de tramadol estão acima da metade da $C'_{\max}$. Este parâmetro é um indicador da configuração da curva de tempo de concentração no plasma, ou seja, quanto maior o valor do HVD, melhor a liberação controlada.

15 O termo "MRT" é o tempo de residência médio, que é uma estimativa do tempo médio que uma molécula de tramadol permanece no corpo, seguindo-se à administração oral.

O termo " $t_{\max}$ " é o tempo em que a $C_{\max}$ é alcançada.

O termo " $T_{\max}$ " é o tempo em que a concentração no plasma sanguíneo máxima é observada para cada indivíduo que participa no estudo de biodisponibilidade.

20 O termo "Rstart" é o tempo em que as concentrações no plasma começam a declinar em um modo log-linear, ou seja, o tempo em que ou a absorção da droga ou a formação do metabólito é completada.

25 Parâmetros farmacocinéticos de tramadol da composição de liberação controlada são apresentados na Tabela 4, e parâmetros farmacocinéticos de O-desmetiltramadol da composição de liberação controlada são apresentados na Tabela 5.

Tabela 4. Sumário de Parâmetros Farmacocinéticos de Tramadol

Concentr. da Formulação (mg)	Dose (mg)	Estatística Descritiva	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-∞} (ng-h/ml)	AUC _{0-Tmax} (ng-h/ml)	C _{max} / AUC _{0-∞} (h ⁻¹)	λ _z (h ⁻¹)	Rstart (h)	Meia- vida (h)	MRT (h)	HVD (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng-h/ml)	AUC ₀₋₂₄ / AUC _{0-∞} (%)
100	100	Média	91,03	2108	625	0,0442	0,118	21,2	6,11	16,0	22,5	1635	78,9
		Aritm. SD	26,83	731	471	0,0052	0,024	4,3	1,31	2,13	3,4	465	6,60
200	200	Média	196,55	4416	915	0,0455	0,118	22,9	6,11	16,46	23,5	3374	77,2
		Aritm. SD	58,33	1192	567	0,0108	0,024	5,0	1,26	2,28	4,5	860	8,1
300	300	Média	290,08	6741	1578	0,0432	0,115	24,8	6,30	17,60	25,4	4900	73,9
		Aritm. SD	147,16	2156	1338	0,0126	0,023	4,4	1,52	3,03	6,6	1544	10,1
200	400	Média	487,35	9332	NC	0,0544	0,120	21,1	6,11	15,33	NC	7471	80,0
		Aritm. SD	210,43	3767	NC	0,0198	0,027	6,5	1,53	2,83	NC	2887	10,1

NC- Não calculado

Tabela 5. Sumário de Parâmetros Farmacocinéticos de O-desmetiltramadol

Concentr. da Formulação (mg)	Dose (mg)	Estatística Descritiva	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-∞} (ng-h/ml)	AUC _{0-Tmax} (ng-h/ml)	C _{max} / AUC _{0-∞} (h ⁻¹)	λ _z (h ⁻¹)	Rstart (h)	Meia- vida (h)	HVD (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng-h/ml)	AUC ₀₋₂₄ / AUC _{0-∞} (%)
100	100	Média	20,38	520	179	0,0394	0,106	23,1	6,96	25,6	380	72,5
		Aritm. SD	6,67	170	92	0,0054	0,256	4,2	1,91	2,9	123	7,69
200	200	Média	43,13	1080	540	0,0395	0,111	25,1	6,69	26,3	782	71,3
		Aritm. SD	16,53	328	164	0,0079	0,029	4,0	1,84	5,0	259	8,8
300	300	Média	59,88	1641	587	0,0374	0,102	25,8	7,36	28,1	1107	67,9
		Aritm. SD	19,19	538	312	0,092	0,029	3,6	2,21	6,6	346	11,0
200	400	Média	114,34	2866	NC	0,0457	0,094	18,7	8,14	NC	1909	74,6
		Aritm. SD	46,39	773	NC	0,0147	0,028	5,5	2,98	NC	651	10,9

A presente invenção não está limitada em escopo pelas modalidades específicas expostas nestes exemplos, que têm a intenção de ilustrar as modalidades mais preferidas da invenção. De fato, várias modificações da invenção ou outras modalidades, que são funcionalmente equivalentes às aquelas apresentadas e aqui descritas tornar-se-ão evidentes para aqueles versados na arte e têm a intenção de ser abrangidas pelas reivindicações apensas. Além disso, embora vários exemplos de elementos combinados da invenção tenham sido descritos, será também entendido que estes não têm a intenção de ser exaustivos e as características de uma modalidade podem ser combinadas com aquelas de outra, e tais combinações são contempladas como estando dentro do escopo da invenção nesta exposta. Várias referências foram citadas, cuja totalidade das exposições são incorporadas a esta a título referencial.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação de dosagem sólida, caracterizada pelo fato de compreender:

- um núcleo compreendendo tramadol dispersado em uma primeira matriz de liberação controlada e um revestimento formado sobre o núcleo compreendendo tramadol dispersado em uma segunda matriz de liberação controlada,

em que

a primeira matriz de liberação controlada compreende amido com alto teor de amilose reticulado e a segunda matriz de liberação controlada compreende uma mistura física de acetato de polivinila e polivinilpirrolidona,

a razão de peso do tramadol no núcleo para o tramadol no revestimento está na faixa entre 0,6 e 2,

o acetato de polivinila e a polivinilpirrolidona na segunda matriz estão em uma razão, em peso, entre 6:4 e 9:1,

e

a taxa inicial de liberação do tramadol para a segunda matriz de liberação controlada é pelo menos duas vezes mais rápida que a taxa de liberação do tramadol a partir da primeira matriz de liberação controlada quando medida separadamente para cada material de matriz sob condições USP Tipo I com tampão fosfato de sódio 50 mM, pH 6,8, e agitação entre 50 e 150 rpm.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a taxa de liberação do tramadol a partir do revestimento é pelo menos 3 vezes a taxa de liberação do tramadol a partir do núcleo.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a taxa de liberação do tramadol a partir do revestimento é entre 3 a 9 vezes a taxa de liberação do tramadol a partir do núcleo.

4. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 3, caracterizada pelo fato de que possui um perfil de dissolução *in vitro* quando medido com um aparelho USP Tipo I em fosfato 50 mM a um pH 6,8 e agitação entre 50 e 150 rpm como se segue:

5

Tempo restante em horas	Liberação de percentual em peso de tramadol
0-2	10-40
2-7	30-60
7-12	50-80
20	80-100

5. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o tramadol está presente no núcleo em uma quantidade entre 30 e 70 por cento, em peso, da composição total do núcleo.

10

6. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a razão em peso da matriz do revestimento para o tramadol do revestimento está na faixa entre 0,7 e 4.

15

7. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o acetato de polivinila do revestimento tem um peso molecular na faixa entre 100.000 e 1.000.000.

8. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que a polivinilpirrolidona do revestimento tem um peso molecular na faixa entre 10.000 e 100.000.

20

9. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o revestimento compreende ainda goma xantano.

10. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a razão de peso do núcleo

para o revestimento está na faixa entre 0,2 e 0,5.

11. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que a formulação é uma composição oral para a administração uma vez ao dia, para a liberação controlada de tramadol ou de um sal do mesmo, em que a composição, mediante administração inicial de uma dose, provê uma concentração no plasma média de pelo menos 100 ng/ ml dentro de 2 horas de administração e continua a prover uma concentração no plasma média de pelo menos 100 ng/ ml durante pelo menos 22 horas após a administração.

12. Formulação de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a concentração no plasma máxima média ($C_{\max}$) é inferior a 2,2 vezes a concentração no plasma média obtida 24 horas após a administração (C_{24h}).

13. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 ou 12, caracterizada pelo fato de que provê uma concentração no plasma de tramadol que, após o tempo em que a concentração no plasma sanguínea máxima é observada ($C_{\max}$), declina em um modo log- linear com uma constante de taxa de eliminação terminal aparente (λ_z) de 0,12 por hora.

14. Comprimido, caracterizado pelo fato de que compreende uma formulação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13.

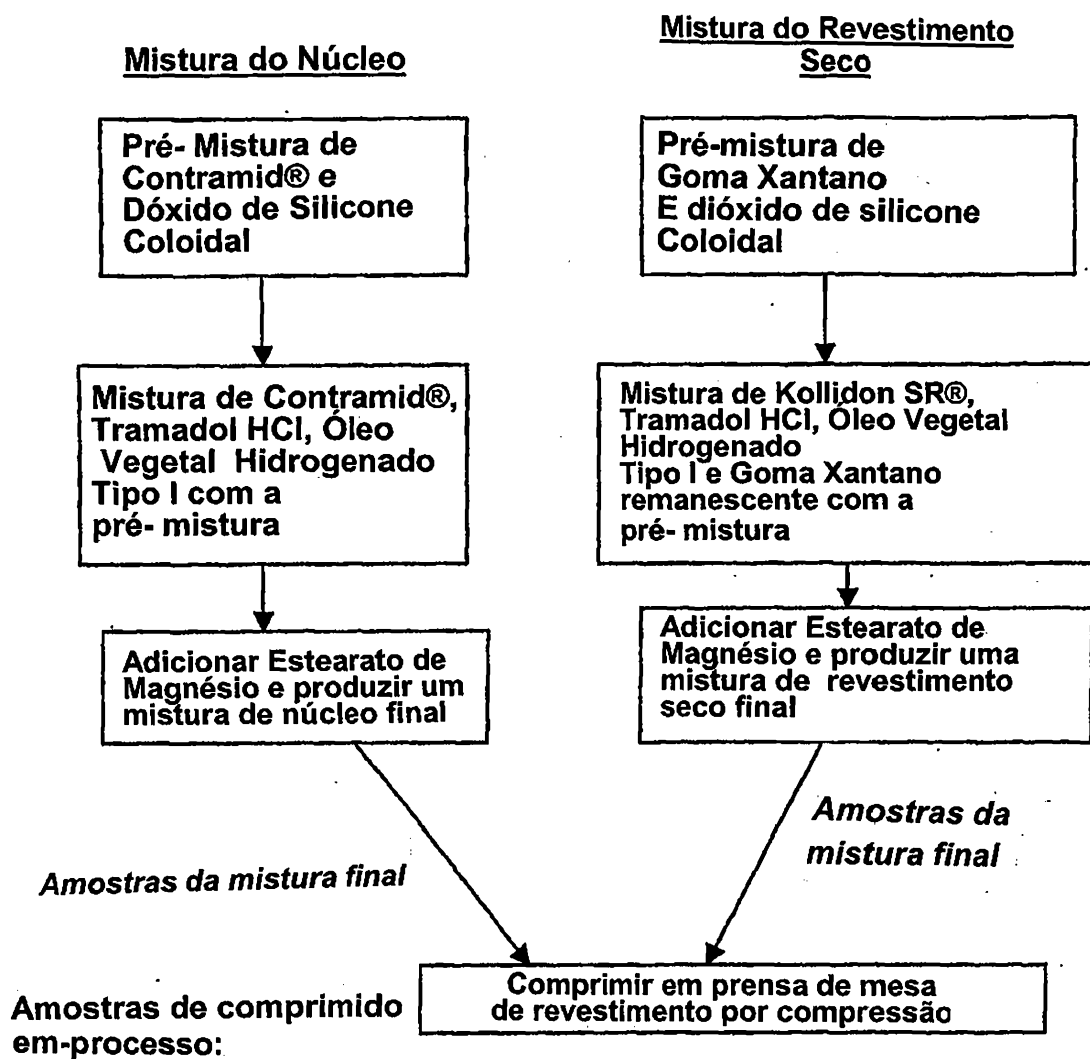
M1
27

FIG.1

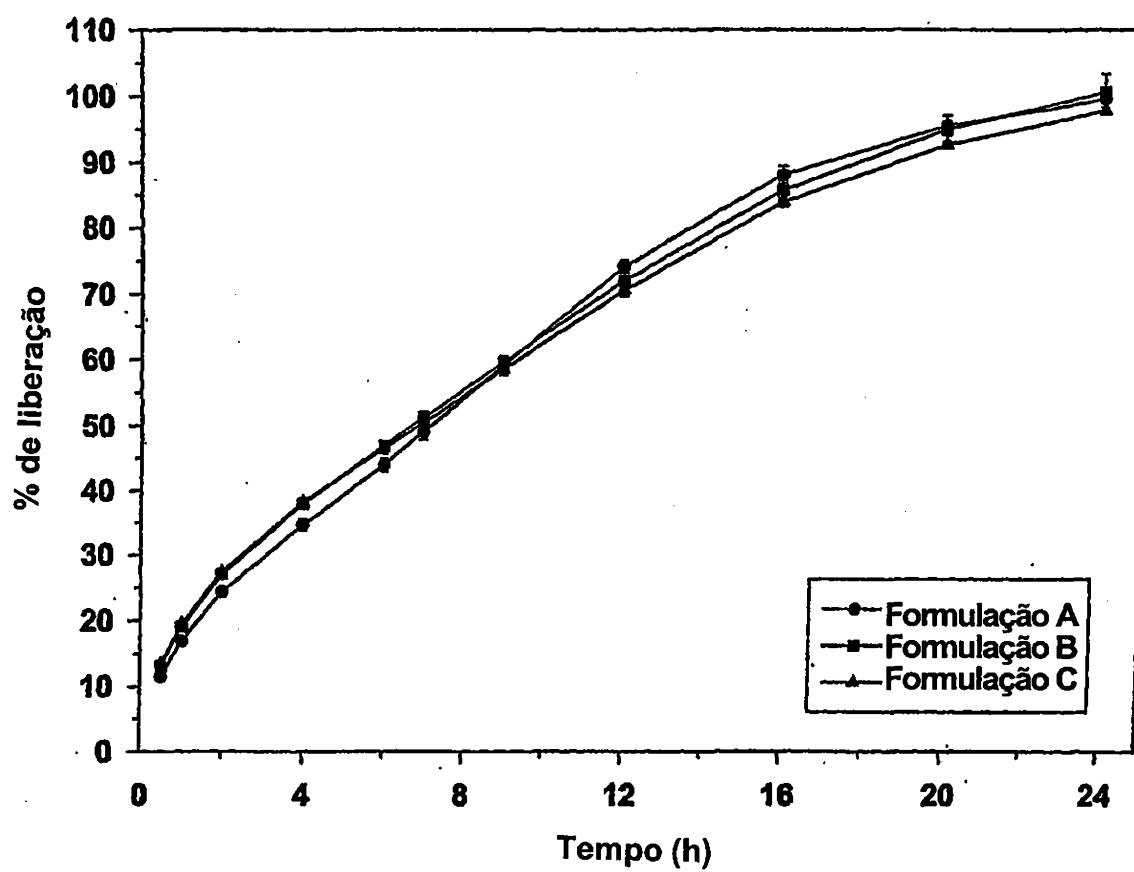
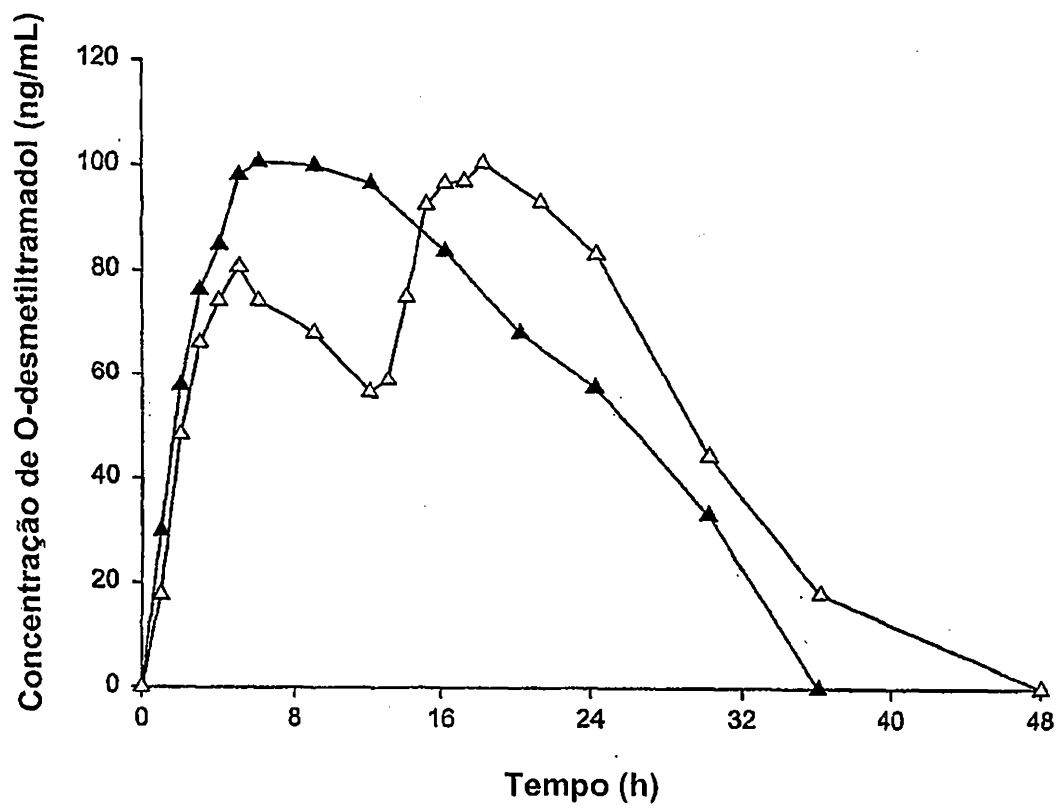
112
27

FIG.2

11/3

**FIG.3a**

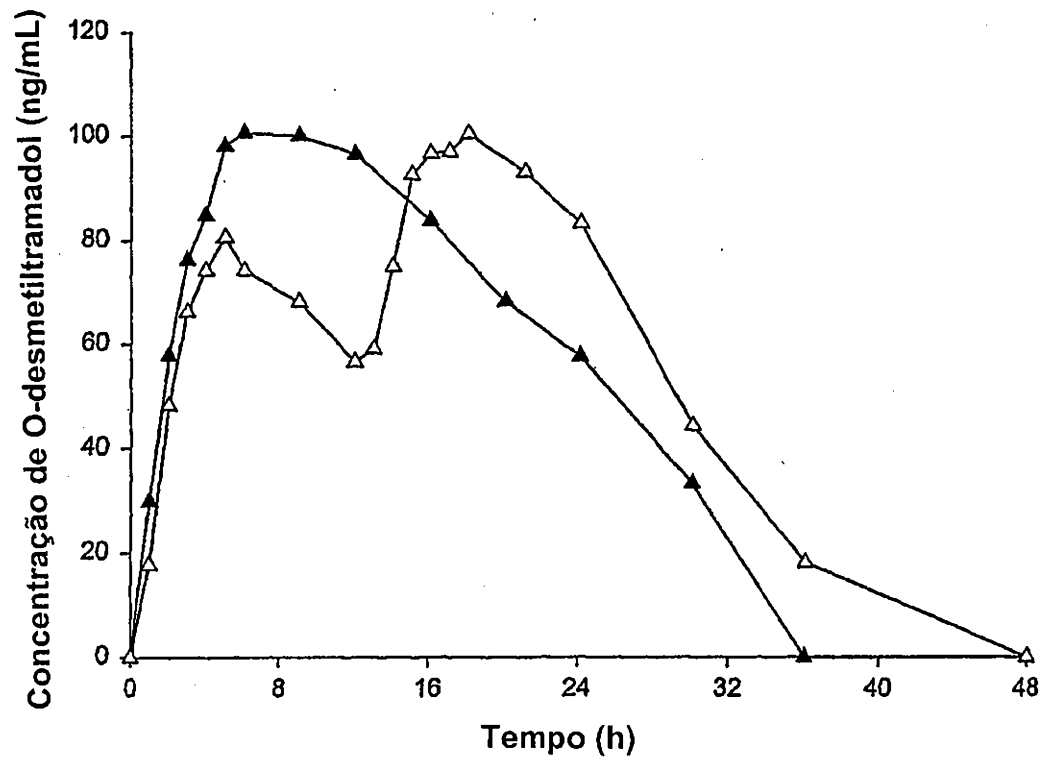
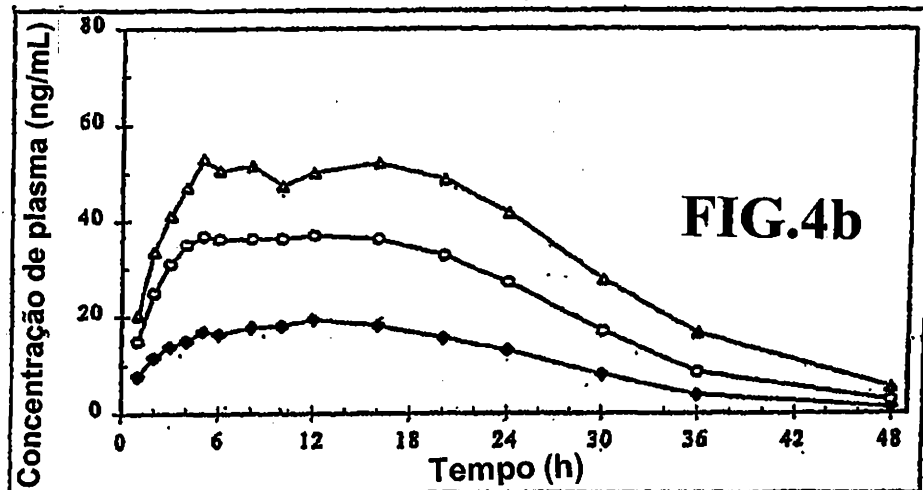
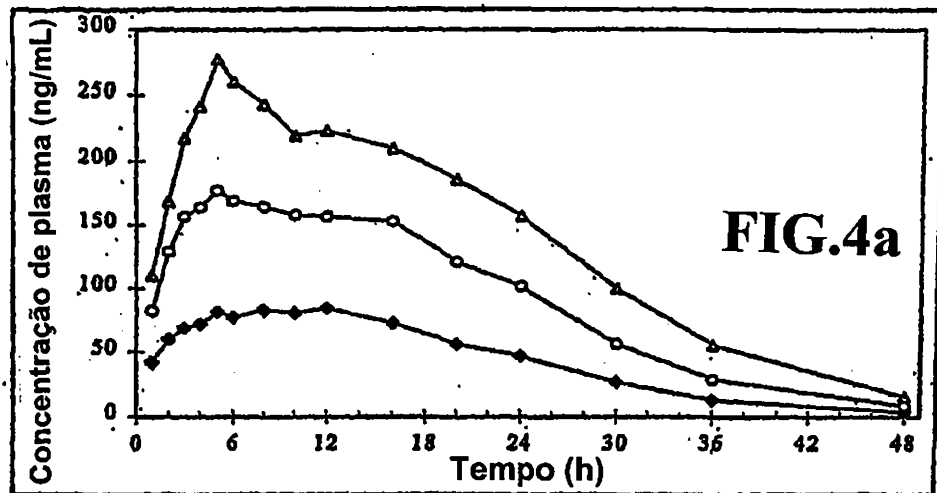
11^v

FIG.3b

M. 2



11/10/02

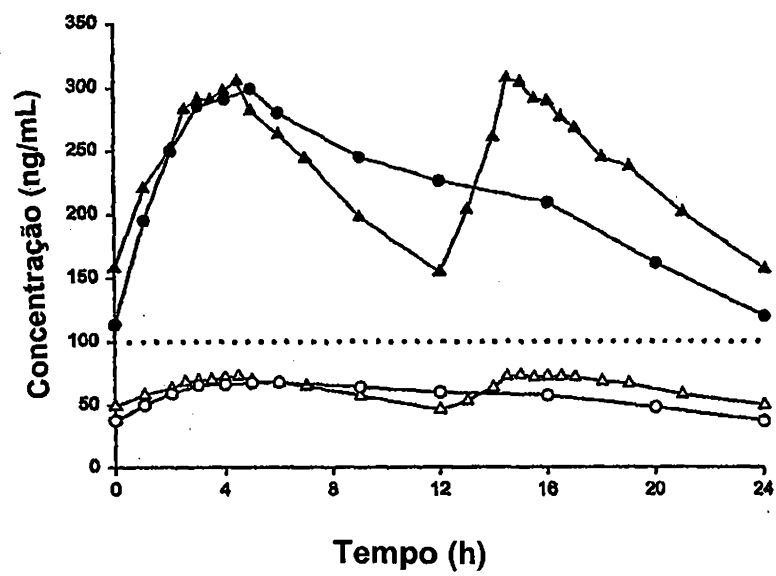


FIG.5

RESUMO“FORMULAÇÃO DE DOSAGEM SÓLIDA, E, COMPRIMIDO”

5 Formulação de dosagem sólida tendo um núcleo com um agente farmacológico dispersado em uma primeira matriz de liberação controlada, a partir da qual a liberação do agente é relativamente lenta; e um revestimento formado sobre o núcleo e tendo o agente dispersado em uma segunda matriz de liberação controlada, a partir da qual a liberação do agente é relativamente rápida. A primeira matriz pode ser um amido de alto teor de amilose reticulado e a segunda matriz pode ser uma mistura de acetato de polivinila e polivinil pirrolidona.

10