



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

(21) PI 0714304-4 A2



(22) Data de Depósito: 19/07/2007
(43) Data da Publicação: 09/04/2013
(RPI 2205)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/485
A61K 9/24

(54) Título: FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA E MÉTODOS ASSOCIADOS

(30) Prioridade Unionista: 19/07/2006 US 11/458651

(73) Titular(es): Watson Laboratories, INC.

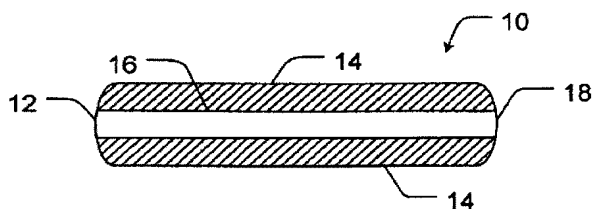
(72) Inventor(es): Nilesh H. Parikh, Teshome Melaku

(74) Procurador(es): Orlando de Souza / OAB: 0474

(86) Pedido Internacional: PCT US2007016498 de 19/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/011169de 24/01/2008

(57) Resumo: FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA E MÉTODOS ASSOCIADOS. É fornecida uma formulação farmacêutica que possui uma configuração geométrica que afeta as características de liberação de agentes ativos nela contidos e métodos associados. Em um aspecto, um comprimido farmacêutico de dosagem oral de liberação sustentada pode incluir uma primeira camada que possui um primeiro agente ativo, em que a primeira camada está disposta entre duas camadas adjacentes de liberação controlada, pelo menos uma das camadas adjacentes incluindo pelo menos um segundo agente ativo. As duas camadas adjacentes estão dispostas de tal forma a cobrirem uma porção da primeira camada. As duas camadas adjacentes podem ser camadas separadas ou podem estar unidas em uma única camada contínua, dependendo da configuração global e do design geométrica da forma de dosagem oral.



FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA E MÉTODOS ASSOCIADOS**CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção está relacionada a formulações de dosagem oral de liberação controlada e métodos para o tratamento de várias condições médicas em um indivíduo com sua utilização. Consequentemente, esta invenção envolve os campos da química, das ciências farmacêuticas, da medicina e de outras ciências da saúde.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A terapia farmacológica combinada tem sido usada por muitos anos como um mecanismo para a resolução farmacológica de condições que apresentam vários sintomas, ou para fornecer um alívio maior de um único sintoma, sem overdose. Um exemplo clássico de terapia combinada para a solução de múltiplos sintomas pode ser encontrado em muitos remédios de venda livre para o resfriado e a gripe. Esses remédios freqüentemente combinam um descongestionante nasal, por exemplo, pseudoefedrina, com um antitussígeno como, por exemplo, HBr de dextrometorfano, e um agente analgésico/antipirético como, por exemplo, acetaminofeno.

A dor é um exemplo de um sintoma único que pode ser tratado com terapia combinada a fim de evitar a overdose ou para, pelo menos, minimizar a dose total de um único agente analgésico e, dessa forma, potencialmente evitar ou reduzir os efeitos adversos. A dor aguda, freqüentemente o resultado de um evento traumático, pode ser tratada eficazmente com doses de analgésicos de curta ação como, por exemplo, os opióides. A dor crônica, no entanto, em função de sua freqüência de ocorrência e/ou presença sustentada, requer várias doses diárias de analgésicos de

curta ação, ou formulações analgésicas de ação mais longa a fim de obter um resultado eficaz.

Na verdade, constatou-se que formulações de longa ação ou de "liberação sustentada" são desejáveis no tratamento de muitas condições crônicas como, por exemplo, dor crônica, que de outro modo necessitariam da inconveniência de várias doses diárias. No entanto, formulações de dosagem oral de liberação sustentada possuem freqüentemente um design complicado e, embora eficazes para muitas terapias farmacológicas únicas, podem apresentar diversos desafios quando se tenta formular a terapia farmacológica combinada.

Consequentemente, buscam-se ainda formulações de liberação sustentada que tenham um design e construção simples, na medida em que possam acomodar eficazmente vários agentes ativos de forma estável, e que possam fornecer uma terapia farmacológica combinada eficaz ao longo de períodos sustentados.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Consequentemente, a presente invenção fornece um comprimido farmacêutico que possui uma configuração geométrica que, quando combinada com composições específicas, dita as características de liberação de agentes ativos nela contidas. Em um aspecto, o comprimido farmacêutico de dosagem oral de liberação sustentada pode incluir uma primeira camada que possui um primeiro agente ativo, em que a primeira camada está disposta entre duas camadas adjacentes de liberação controlada, pelo menos uma das camadas adjacentes incluindo pelo menos um segundo agente ativo. As duas camadas adjacentes estão dispostas de tal forma a cobrirem uma porção da primeira camada. As duas

camadas adjacentes podem ser camadas separadas ou podem ser unidas em uma única camada contínua, dependendo da configuração global e do design geométrico da forma de dosagem oral. Em alguns aspectos, esses comprimidos
5 farmacêuticos geometricamente configurados podem ainda ser revestidos com o uso de polímeros funcionais e/ou não funcionais, com ou sem uma porção dos primeiros e/ou segundos agentes ativos.

São contemplados vários primeiros agentes ativos que
10 podem ser liberados por meio das formulações orais da presente invenção. No entanto, em um aspecto, o primeiro agente ativo pode ser um agonista de opióide. Embora qualquer agonista de opióide possa ser liberado pelas formulações orais de acordo com aspectos da presente
15 invenção, exemplos não limitantes podem incluir alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeína, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina,
20 diampromida, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiafetila, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidrocodona, hidroximetilmorfinano, hidromorfona, hidroxipetidina,
25 isometadona, cetobemidona, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metilmorfina, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona,
30 ohmefentanil, ópio, oxycodona, oximorfona, papavereto,

pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, profadol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tramadol, tilidina, e sais, isômeros e combinações destes.

De forma similar, são contemplados vários segundos agentes ativos que podem ser administrados em combinação com vários primeiros agentes ativos. No entanto, em um aspecto, por exemplo, o segundo agente ativo pode ser um analgésico não opióide. Tais analgésicos são amplamente conhecidos, e podem incluir, sem limitação, acetaminofeno, aspirina, um fármaco antiinflamatório não esteróide, um inibidor da ciclooxigenase, antagonistas de um receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), agonistas do receptor de ácido gama-aminobutírico (GABA), relaxantes musculares, e combinações destes. Em um aspecto específico, o primeiro agente ativo pode ser hidrocodona e o segundo agente ativo pode ser acetaminofeno.

Vários revestimentos também podem ser utilizados para fornecer propriedades de liberação adicionais à formulação oral. Por exemplo, em um aspecto, a formulação de liberação sustentada pode incluir uma camada de liberação imediata que contém um terceiro agente ativo, em que o terceiro agente ativo pode ser igual ou diferente do primeiro agente ativo e/ou do segundo agente ativo. Em um aspecto específico, o primeiro agente ativo pode ser hidrocodona, o segundo agente ativo pode ser acetaminofeno, e o terceiro agente ativo pode ser hidrocodona. Em outro aspecto, a camada de liberação imediata pode ser um revestimento de liberação imediata que circunda o comprimido farmacêutico.

Em outro aspecto da presente invenção, pode ser fornecido um comprimido farmacêutico de liberação sustentada que inclui uma primeira camada que possui um primeiro agente ativo a ser liberado ao longo de um período
5 de tempo sustentado e pelo menos duas camadas adjacentes configuradas para regular o acesso de líquido a uma porção da primeira camada, controlando, dessa forma, a liberação do primeiro agente ativo da primeira camada ao longo do período de tempo sustentado. As camadas adjacentes podem
10 incluir pelo menos um segundo agente ativo a ser liberado ao longo de um período de tempo sustentado que seja diferente do primeiro agente ativo.

Em um aspecto específico, o primeiro agente ativo pode ser hidrocodona e o segundo agente ativo pode ser
15 acetaminofeno. Em certos aspectos, por exemplo, uma formulação farmacêutica pode ser configurada de tal forma que a primeira camada e as (pelo menos) duas camadas adjacentes forneçam um $T_{\max}$ da concentração sérica de hidrocodona que ocorre em torno de 3 horas ou mais após a
20 administração do comprimido ao indivíduo. Em outro aspecto, uma formulação farmacêutica também pode ser configurada de tal forma que a primeira camada e as (pelo menos) duas camadas adjacentes forneçam um $T_{\max}$ da concentração sérica de hidrocodona em cerca de 3 horas a cerca de 8 horas após
25 a administração do comprimido ao indivíduo. Ainda em outro aspecto, uma formulação farmacêutica pode ainda ser configurada de tal forma que a primeira camada e as (pelo menos) duas camadas adjacentes forneçam um $T_{\max}$ da concentração sérica de hidrocodona de cerca de 4 horas a
30 cerca de 8 horas após a administração do comprimido ao

indivíduo. Em um aspecto adicional, uma formulação farmacêutica pode ainda ser configurada de tal forma que a primeira camada e as (pelo menos) duas camadas adjacentes forneçam um $T_{\max}$ da concentração sérica de hidrocodona de
5 cerca de 4 horas a cerca de 6 horas após a administração do comprimido ao indivíduo.

Vários métodos de controle da administração de agentes farmacêuticos também são contemplados como parte da presente invenção. Por exemplo, em um aspecto, é fornecido
10 um método para o controle da liberação de fármaco a partir de uma formulação de dosagem oral administrada a um indivíduo. Tal método pode incluir a regulação da exposição de uma camada que contém o primeiro agente ativo no comprimido ao líquido gastrintestinal do indivíduo por
15 colocação da referida primeira camada entre duas camadas adjacentes de liberação controlada que possuem pelo menos um segundo agente ativo.

Em outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método de limitação da aceleração da liberação de um agente
20 ativo por uma formulação farmacêutica, quando a referida formulação é exposta a um álcool. Tal método pode incluir a regulação do acesso de líquido a uma porção de uma primeira camada que contém o referido agente ativo por colocação da referida primeira camada em contato com pelo menos uma
25 camada adjacente que regula a exposição da primeira camada ao álcool. Por exemplo, a primeira camada pode ser colocada entre duas camadas adjacentes, em que as camadas adjacentes controlam o acesso de líquido à maior parte da área de superfície da primeira camada. Adicionalmente, em alguns
30 aspectos, as camadas adjacentes podem conter pelo menos um

segundo agente ativo.

Ainda em outro aspecto da presente invenção, é fornecido um comprimido farmacêutico que limita a liberação acelerada induzida por álcool de um agente ativo. Tal método pode incluir uma primeira camada que possui um primeiro agente ativo, a primeira camada disposta entre duas camadas adjacentes, em que pelo menos uma das camadas adjacentes inclui pelo menos um segundo agente ativo. Adicionalmente, as duas camadas adjacentes cobrem uma porção da primeira camada de tal forma que, em um ambiente que contenha álcool, o acesso do álcool à maior parte da área de superfície da primeira camada é limitado pelas duas camadas adjacentes mediante a ingestão.

Em um aspecto adicional da presente invenção, é fornecido um comprimido farmacêutico que limita a liberação acelerada induzida por álcool de um agente ativo. Um comprimido desse tipo pode incluir uma primeira camada que possui um primeiro agente ativo, a primeira camada disposta entre duas camadas adjacentes, em que pelo menos uma das camadas adjacentes inclui pelo menos um segundo agente ativo e cobre uma porção da primeira camada. Adicionalmente, um comprimido desse tipo pode fornecer uma taxa de liberação do primeiro agente ativo em uma solução *in vitro* de cerca de 30% a cerca de 50% após cerca de 1 hora, de cerca de 45% a cerca de 75% após cerca de 2 horas, e de cerca de 80% a cerca de 100% após cerca de 4 horas, em que a solução *in vitro* inclui até etanol a cerca de 40%.

Ainda em um aspecto adicional, é fornecido um comprimido farmacêutico de dosagem oral de liberação sustentada que inclui uma primeira camada incluindo um

primeiro agente ativo, uma primeira camada incluindo um primeiro agente ativo, a primeira camada disposta entre duas camadas adjacentes, pelo menos uma das quais incluindo pelo menos um segundo agente ativo. As duas camadas adjacentes podem cobrir uma porção da primeira camada a fim de controlar a liberação do primeiro agente ativo em uma taxa de cerca de 30% a cerca de 45% após cerca de 1 hora, de cerca de 43% a cerca de 75% após cerca de 2 horas, e de cerca de 80% a cerca de 100% após cerca de 4 horas.

10

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIG. 1 é a visão de um corte transversal de um comprimido farmacêutico de acordo com uma modalidade da presente invenção.

15

A FIG. 2 é a visão de um corte transversal de um comprimido farmacêutico de acordo com outra modalidade da presente invenção.

A FIG. 3 é uma visão em perspectiva de um comprimido farmacêutico de acordo com ainda outra modalidade da presente invenção.

20

A FIG. 4 é um diagrama de fluxo de processo da fabricação de um comprimido apresentado de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

25

A FIG. 5 é uma representação gráfica de dados apresentados de acordo ainda com uma modalidade adicional da presente invenção.

A FIG. 6 é uma representação gráfica de dados apresentados de acordo com outra modalidade da presente invenção.

30

A FIG. 7 é uma representação gráfica de dados apresentados de acordo ainda com outra modalidade da

presente invenção.

A FIG. 8 é uma representação gráfica de dados apresentados de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

5 A FIG. 9 é uma representação gráfica de dados apresentados de acordo com uma modalidade adicional da presente invenção.

A FIG. 10 é uma representação gráfica de dados apresentados de acordo ainda com uma modalidade adicional
10 da presente invenção.

DEFINIÇÕES DOS TERMOS FUNDAMENTAIS

Na descrição e reivindicação da presente invenção, a seguinte terminologia será usada de acordo com as definições apresentadas abaixo.

15 As formas no singular "um", "uma", "o" e "a" incluem os referentes no plural, a menos que o contexto indique claramente de forma diferente. Dessa forma, por exemplo, referência a "um fármaco" inclui referência a um ou mais desses fármacos, e referência a "um excipiente" inclui
20 referência a um ou mais desses excipientes.

Como aqui usados, os termos "formulação" e "composição" são usados de forma intercambiável e referem-se a uma mistura de dois ou mais compostos, elementos ou moléculas. Em alguns aspectos, os termos "formulação" e
25 "composição" podem ser usados para se referir a uma mistura de um ou mais agentes ativos com um veículo ou outros excipientes.

Como aqui usado, "agente ativo", "agente bioativo", "agente farmacêuticamente ativo" e "farmacêutico" podem ser
30 usados de forma intercambiável para se referir a um agente

ou substância que possui atividade fisiológica mensurável especificada ou selecionada, quando administrado a um indivíduo em uma quantidade significativa ou eficaz. Deve-se entender que o termo "fármaco" é expressamente englobado
5 pela presente definição, na medida em que muitos fármacos e pró-fármacos são conhecidos por terem atividades fisiológicas específicas. Esses termos da técnica são bem conhecidos nos campos das ciências farmacêuticas e médicas.

Como aqui usado, "primeiro agente ativo", "segundo
10 agente ativo" e "terceiro agente ativo" referem-se aos agentes ativos incluídos nas formulações de acordo com aspectos da presente invenção. Deve-se entender que o segundo agente ativo deve ser diferente do primeiro agente ativo. Adicionalmente, o terceiro agente ativo pode ser
15 diferente tanto do primeiro quanto do segundo agente ativo, ou o terceiro agente ativo pode ser o mesmo que o primeiro ou o segundo agente ativo.

Como aqui usado, "entre" refere-se a uma primeira camada que está localizada dentro de uma área delimitada
20 por pelo menos dois lados por camadas adjacentes. Deve-se entender que a primeira camada que está localizada "entre" duas camadas adjacentes inclui aquelas situações nas quais a primeira camada está em contato direto com as camadas adjacentes e aquelas situações nas quais a primeira camada
25 não está em contato direto como uma ou mais das camadas adjacentes.

Como aqui usado, o termo "liberação controlada" refere-se a qualquer forma de liberação de fármaco que seja modificada em relação à liberação imediata de fármaco.
30 Exemplos não limitantes de liberação controlada incluem

liberação sustentada, liberação retardada, liberação pulsátil etc.

Como aqui usado, o termo "indivíduo" refere-se a um mamífero que pode se beneficiar da administração de uma
5 composição farmacológica ou de um método desta invenção. Exemplos de indivíduos incluem seres humanos, e também podem incluir outros animais como, por exemplo, cavalos, porcos, gado, cachorros, gatos, coelhos e mamíferos aquáticos.

10 Como aqui usado, o termo "nível sangüíneo" pode ser usado de forma intercambiável com termos como, por exemplo, concentração sangüínea plasmática, nível plasmático, concentração plasmática, nível sérico, concentração sérica, nível sangüíneo sérico e concentração sangüínea sérica.

15 Como aqui usado, o termo "forma de dosagem oral" e semelhantes referem-se a uma formulação que está pronta para administração a um indivíduo por meio da via de administração oral. Exemplos de formas de dosagem oral conhecidas incluem, sem limitação, comprimidos, cápsulas,
20 drágeas, pós, péletes, grânulos etc. Essas formulações também incluem comprimidos com múltiplas camadas nos quais certa camada pode representar um fármaco diferente. Em alguns aspectos, pós, péletes e grânulos podem ser revestidos com um polímero adequado ou um material de
25 revestimento convencional para se obter, por exemplo, maior estabilidade no trato gastrointestinal, ou para se obter a taxa de liberação desejada. Além disso, cápsulas contendo um pó, péletes ou grânulos também podem ser revestidas. Comprimidos e drágeas podem ser marcadas para facilitar a
30 divisão da dosagem. Alternativamente, as formas de dosagem

da presente invenção podem ser formas de dosagem unitária nas quais a forma de dosagem se destina a liberar uma dose terapêutica por administração.

Como aqui usado, o termo "quantidade eficaz" ou uma
5 "quantidade terapeuticamente eficaz" de um fármaco refere-se a uma quantidade atóxica, mas suficiente, do fármaco, para obter resultados terapêuticos no tratamento de uma condição para a qual o fármaco é sabidamente eficaz. Entende-se que vários fatores biológicos podem afetar a
10 habilidade de uma substância para realizar a tarefa a que se destina. Portanto, uma "quantidade eficaz" ou uma "quantidade terapeuticamente eficaz" pode depender, em alguns casos, desses fatores biológicos. Além disso, embora a obtenção de efeitos terapêuticos possa ser medida por um
15 médico ou por outro profissional médico qualificado com o uso de avaliações conhecidas na técnica, é reconhecido que variações e respostas individuais aos tratamentos podem tornar a obtenção dos efeitos terapêuticos uma decisão um tanto subjetiva. A determinação de uma quantidade eficaz
20 está incluída nos conhecimentos daqueles habilitados na técnica das ciências farmacêuticas e da medicina. Veja, por exemplo, Meiner e Tonascia, "Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis", "Monographs in Epidemiology and Biostatistics", Vol. 8 (1986), aqui incorporado por
25 referência.

Como aqui usados, os termos "veículo farmacêuticamente aceitável" e "veículo" podem ser usados de forma intercambiável, e referem-se a qualquer material inerte e farmacêuticamente aceitável que não possua substancialmente
30 nenhuma atividade biológica, e que constitua uma parte

substancial da formulação.

O termo "misturado" significa que o fármaco e/ou outros ingredientes podem ser dissolvidos, dispersos ou suspensos no veículo. Em alguns casos, o fármaco pode ser
5 misturado uniformemente no veículo.

Como aqui usado, o termo "substancialmente" refere-se à extensão ou ao grau completo ou quase completo de uma ação, característica, propriedade, estado, estrutura, item, ou resultado. Por exemplo, um objeto que está
10 "substancialmente" contido significaria que o objeto está completamente contido, ou quase completamente contido. O grau exato permitido de desvio da totalidade absoluta pode, em alguns casos, depender do contexto específico. No entanto, de forma geral, "quase completamente" também terá
15 o mesmo resultado global como se fosse obtida a totalidade absoluta e total. O uso de "substancialmente" é igualmente aplicável quando usado em uma conotação negativa para se referir à ausência completa ou quase completa de uma ação, característica, propriedade, estado, estrutura, item ou
20 resultado. Por exemplo, uma composição que seja "substancialmente livre de" partículas seria completamente desprovida de partículas, ou quase completamente desprovida de partículas, e o efeito seria o mesmo que se fosse completamente desprovida de partículas. Em outras palavras,
25 uma composição que seja "substancialmente livre de" de um ingrediente ou elemento pode ainda, na verdade, conter esse item, desde que não haja efeito mensurável deste.

Como aqui usado, o termo "cerca de" é usado para fornecer flexibilidade ao limite de uma faixa numérica ao
30 permitir que certo valor possa ser "um pouco acima" ou "um

pouco abaixo" do limite.

Como aqui usados, diversos itens, elementos estruturais, elementos da composição e/ou materiais podem ser apresentados em uma lista comum por questões de
5 conveniência. No entanto, essas listas devem ser consideradas como se cada membro da lista fosse individualmente identificado como um membro único separado. Dessa forma, nenhum membro individual dessa lista deve ser considerado como um equivalente de fato de qualquer outro
10 membro da mesma lista unicamente com base em sua apresentação em um grupo comum, sem indicações ao contrário.

Concentrações, quantidades e outros dados numéricos podem ser aqui expressos ou apresentados em forma de
15 intervalo (faixa). Deve-se entender que esse formato de intervalo é usado por simples conveniência e brevidade e, dessa forma, deve ser interpretado de forma flexível para incluir não apenas os valores numéricos explicitamente citados como os limites do intervalo, mas também todos os
20 valores numéricos ou subintervalos englobados dentro daquele intervalo, como se cada valor numérico e subintervalo fosse explicitamente citado. Como ilustração, um intervalo numérico de "cerca de 1 a cerca de 5" deve ser interpretado como incluindo não apenas os valores citados
25 explicitamente de cerca de 1 a cerca de 5, mas também incluindo valores e subintervalos individuais dentro do intervalo indicado. Dessa forma, estão incluídos nesse intervalo numérico valores individuais como, por exemplo, 2, 3 e 4, e subintervalos como, por exemplo, de 1-3, de 2-4
30 e de 3-5 etc., além de 1, 2, 3, 4 e 5, individualmente.

Esse mesmo princípio se aplica aos intervalos que citam apenas um valor numérico como um mínimo ou um máximo. Além disso, essa interpretação deve ser aplicada independentemente da amplitude do intervalo ou das
5 características que estiverem sendo descritas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção envolve formas de dosagem oral para a administração de dois ou mais agentes ativos, pelo menos um dos quais sendo administrado ao longo de um
10 período de tempo prolongado ou sustentado. Em alguns aspectos, essas formas de dosagem oral podem ter várias camadas de fármacos que contêm diferentes agentes ativos. A taxa de liberação de um agente ativo de uma camada de fármaco de uma forma de dosagem oral depende freqüentemente
15 da proporção da área de superfície da camada de fármaco que é exposta ao ambiente aquoso do trato gastrointestinal. Isso é particularmente verdadeiro em camadas de fármacos que possuem uma matriz passível de inchaço/erosão em que um agente ativo é liberado à medida que a matriz incha (ou
20 seja, se hidrata) e sofre erosão em consequência do ambiente aquoso. Controlando-se fisicamente a exposição de uma porção da área de superfície de uma camada de fármaco ao ambiente gastrointestinal, por exemplo, cobrindo-a com outra camada que contém fármaco, a taxa de erosão e/ou
25 inchaço da camada coberta pode ser controlada e, consequentemente, a liberação do fármaco nela contido pode ser controlada. Em outras palavras, a taxa de liberação do fármaco dentro da camada coberta seria proporcional à quantidade de área de superfície exposta daquela camada.
30 Dessa forma, se a quantidade de área de superfície exposta

permanece constante, a taxa de liberação do fármaco da camada coberta permanecerá relativamente constante. Dessa forma, a taxa de liberação do fármaco pode ser controlada pelo controle da área de superfície exposta da camada que contém o fármaco. À medida que a camada (ou camadas de controle) incha, a difusão do fármaco dentro da camada hidratada aumenta, a área de superfície para liberação aumenta, e a distância de difusão para o fármaco diminui à medida que as camadas sofrem erosão. Com mais erosão, a área de superfície da camada de fármaco que então está exposta diretamente ao ambiente aquoso também é efetivamente aumentada. Desse modo, esses efeitos combinados podem aumentar a liberação do agente ativo contido na camada coberta. Qualquer segundo agente ativo contido na camada adjacente pode ser liberado antes e durante a exposição de uma porção importante da camada de fármaco subjacente e, dessa forma, pode ser obtida a terapia combinada eficaz.

As composições farmacêuticas da presente invenção são projetadas para fornecer terapia farmacológica combinada por incluírem camadas de fármacos separadas dispostas para fornecer liberação sustentada de pelo menos um dos agentes ativos contidos na composição. Em relação à FIG. 1, é mostrado um aspecto da presente invenção no qual um comprimido farmacêutico 10 pode incluir uma primeira camada 12 que contém um primeiro agente ativo. A primeira camada 12 é ainda disposta entre duas camadas adjacentes 14 que contêm pelo menos um segundo agente ativo. Dispondo-se as duas camadas adjacentes 14 para cobrir uma porção da primeira camada 12, os fluidos aquosos são impedidos de

entrar em contato direto com as porções cobertas 16 da primeira camada 12 até serem expostos ao ambiente aquoso por meio da erosão ou inchação das camadas adjacentes 14. Deve-se observar que essa exposição pode ou não ocorrer simultaneamente através de toda a área de superfície da primeira camada. De forma similar, a exposição efetiva e a subsequente liberação do primeiro agente ativo das áreas cobertas da primeira camada podem ocorrer antes da erosão completa das camadas adjacentes à medida que essas camadas incham com fluidos aquosos. Deve-se observar também que cada uma das camadas adjacentes pode não inchar ou sofrer erosão necessariamente na mesma taxa e, dessa forma, o primeiro agente ativo pode ser liberado mais rapidamente de uma superfície bloqueada ou impedida, quando comparado com outro.

Em uma modalidade, pretende-se que duas camadas adjacentes 14 cubram apenas uma porção da área de superfície da primeira camada 12 e, dessa forma, a formulação pode conter uma porção não coberta 18. Desse modo, o primeiro agente ativo pode começar a ser liberado da porção não coberta 18 concomitantemente à exposição a um ambiente aquoso. Em certos aspectos, pretende-se que o primeiro agente ativo seja liberado primariamente por meio da porção não coberta 18 do comprimido, antes da erosão das camadas adjacentes 14. Essa configuração pode permitir que a área de superfície exposta da primeira camada 12 permaneça constante e, dessa forma, potencialmente se aproxime de uma liberação constante e quase de ordem zero. Em outros aspectos, a liberação do primeiro agente ativo das porções não cobertas 18 pode ocorrer em uma taxa

relativamente consistente até a exposição das porções cobertas 16, quando então a taxa de liberação do primeiro agente ativo irá aumentar em relação à proporção da área de superfície exposta da primeira camada 12.

5 Adicionalmente, cada uma das camadas adjacentes 14 pode conter o mesmo segundo agente ativo, ou cada uma pode conter um agente ativo diferente. Exemplos não limitantes de agentes ativos que podem ser incluídos nas camadas adjacentes serão aqui descritos posteriormente. Além disso, 10 a composição farmacêutica pode ainda incluir um revestimento externo, como aqui descrito. O revestimento externo pode conter um agente ativo que seja igual ao primeiro ou segundo agente ativo, ou que seja diferente do primeiro e do segundo agentes ativos.

15 As composições farmacêuticas da presente invenção podem incluir pelo menos dois agentes ativos e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável. Os agentes ativos e o veículo farmacêuticamente aceitável são dispostos em uma primeira camada e pelo menos duas camadas adjacentes, como 20 foi descrito. Em alguns aspectos, as composições também podem incluir pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável. As composições farmacêuticas também podem ser fornecidas em diversos formatos, incluindo o formato circular, oval, alongado, triangular, poligonal, quadrado 25 etc. As composições também podem ser criadas em diversos tamanhos. Em um aspecto, um comprimido pode ter um tamanho de cerca de 2,54 milímetros a cerca de 30,48 milímetros. Em outro aspecto, um comprimido pode ter uma faixa de tamanhos de cerca de 5,08 milímetros a cerca de 25,4 milímetros. 30 Ainda em outro aspecto, um comprimido pode ter uma faixa de

tamanhos de cerca de 10,16 a 20,32 milímetros. Também são contempladas várias dimensões de drágea. Em um aspecto, por exemplo, uma drágea pode ter de cerca de 2,54 milímetros a cerca de 15,24 milímetros de largura, e de cerca de 5,08 milímetros a cerca de 30,48 milímetros de comprimento. Em outro aspecto, uma drágea pode ter de cerca de 5,08 milímetros a cerca de 10,16 milímetros de largura, e de cerca de 15,24 milímetros a cerca de 22,86 milímetros de comprimento.

10 Adicionalmente, as várias camadas podem ter qualquer espessura que possa ser útil em uma formulação farmacêutica. Por exemplo, em um aspecto, a primeira camada ou uma das camadas adjacentes pode ter uma espessura de cerca de 1,27 milímetro a cerca de 12,70 milímetros. Em
15 outro aspecto, a primeira camada ou uma das camadas adjacentes pode ter uma espessura de cerca de 1,27 milímetro a cerca de 7,62 milímetros. Ainda em outro aspecto, a primeira camada ou uma das camadas adjacentes pode ter uma espessura de cerca de 1,905 milímetro a cerca
20 de 3,175 milímetro.

São contempladas várias configurações diferentes da primeira camada. Consequentemente, a primeira camada pode ser configurada para liberar o primeiro agente ativo com vários perfis de liberação. Mediante a ingestão, a
25 liberação da primeira camada se limitará à área de superfície exposta, ou seja, àquelas regiões não impedidas pelas camadas adjacentes. A taxa de liberação inicial do primeiro agente ativo da primeira camada depende, portanto, da proporção de área de superfície exposta da primeira
30 camada em uma forma de dosagem oral em particular e das

características de hidratação daquela camada em função da absorção de líquido. À medida que as camadas adjacentes começam a se degradar e/ou inchar, os líquidos começam a entrar em contato com a área de superfície bloqueada da primeira camada e a taxa de liberação do primeiro agente ativo irá se acelerar em proporção à área de superfície exposta. As características de liberação do primeiro agente ativo podem ser ainda alteradas, no entanto, por utilização de materiais de liberação prolongada dentro da primeira camada. Dessa forma, a taxa de liberação do primeiro agente ativo pode ser controlada primariamente pela ação de bloqueio das camadas adjacentes e, secundariamente, por quaisquer propriedades de liberação sustentada da matriz que compreende a primeira camada, pela taxa de erosão e pela solubilidade do primeiro agente ativo. Embora possam ser obtidos vários perfis de liberação, em um aspecto, a liberação do primeiro agente ativo da formulação pode ocorrer em uma taxa relativamente constante. Essas taxas de liberação constantes podem ser obtidas pela utilização de camadas adjacentes na formulação que permaneçam intactas ao longo da maior parte da duração da liberação do primeiro agente ativo. Uma formulação desse tipo pode manter uma taxa de liberação relativamente constante e, em alguns aspectos, a primeira camada só é exposta em torno de uma borda periférica pela maior parte da duração da liberação.

Dispondo-se múltiplas camadas farmacêuticas em geometrias específicas, vários agentes ativos podem ser liberados por uma formulação oral de uma forma com liberação sustentada que seja dependente da orientação relativa das camadas. Como observado previamente, isso pode

ser obtido dispondo-se camadas específicas para cobrir outra camada, minimizando, dessa forma, a exposição aquosa da camada coberta após ingestão. Dessa forma, múltiplos agentes ativos com diferentes perfis de liberação podem ser
5 fornecidos na mesma formulação farmacêutica. Isso pode ser particularmente eficaz para aquelas combinações de fármacos que visam trabalhar em tandem, seja com intensificação sinérgica ou não.

Além da orientação física relativa da primeira camada
10 e das camadas adjacentes, a taxa de erosão de cada tipo de camada pode contribuir para o perfil de liberação da combinação farmacêutica. Por exemplo, por formulação das camadas adjacentes para que sofram erosão mais lentamente, a combinação farmacêutica fornecerá um T_{max} mais longo e,
15 dessa forma, prolongará a liberação sustentada do primeiro agente ativo. Alternativamente, por formulação das camadas adjacentes para que sofram erosão mais rapidamente, a combinação farmacêutica fornecerá um T_{max} mais curto e, dessa forma, reduzirá a liberação sustentada do primeiro
20 agente ativo. De forma similar, a taxa de erosão das camadas adjacentes pode ser utilizada para reduzir ou prolongar a liberação tanto do segundo agente ativo quanto do primeiro agente ativo.

As taxas relativas de erosão da primeira camada e das
25 camadas adjacentes podem ser selecionadas para fornecerem perfis de liberação específicos. Por exemplo, em um aspecto, as taxas de erosão para a primeira camada e para as camadas adjacentes podem ser iguais. Em outro aspecto, as camadas adjacentes podem sofrer erosão em uma taxa maior
30 do que a primeira camada. Ainda em outro aspecto, as

camadas adjacentes podem sofrer erosão em uma taxa menor do que a primeira camada. Adicionalmente, contempla-se que as camadas adjacentes podem sofrer erosão em taxas diferentes umas das outras. Por exemplo, em um aspecto, cada uma das camadas adjacentes pode sofrer erosão em taxas diferentes que são maiores do que a taxa de erosão da primeira camada. Em outro aspecto, cada uma das camadas adjacentes pode sofrer erosão em taxas diferentes que são menores do que a taxa de erosão da primeira camada. Ainda em outro aspecto, cada uma das camadas adjacentes pode sofrer erosão em taxas diferentes, uma maior do que a taxa de erosão da primeira camada e outra menor do que a taxa de erosão da primeira camada. Em um aspecto adicional, uma camada adjacente pode sofrer erosão na mesma taxa que a primeira camada, e uma camada adjacente pode sofrer erosão em uma taxa diferente da primeira camada.

À medida que as várias camadas se hidratam, a liberação de fármaco ocorre por meio da erosão e difusão através da respectiva camada hidratada. O grau de hidratação e a solubilidade do respectivo fármaco na camada hidratada afetam a liberação de fármaco. A taxa de liberação dos primeiros e segundos agentes ativos pode, portanto, também ser afetada pelas solubilidades de cada um dos agentes ativos. O grau no qual um agente ativo é solubilizado no ambiente aquoso do trato gastrointestinal é um fator que determina a duração da liberação sustentada. Adicionalmente, a solubilidade do segundo agente ativo determina a rapidez com a qual as porções bloqueadas da primeira camada são expostas e, dessa forma, determina, em algum grau, a duração da liberação de ambos os agentes

ativos.

Consequentemente, vários fatores como, por exemplo, a relação espacial relativa da primeira camada e das camadas adjacentes, as taxas de hidratação e erosão das camadas, o nível de compressão das camadas e as solubilidades dos agentes ativos, podem determinar a duração da liberação tanto dos primeiros quanto dos segundos agentes ativos. Várias durações para a liberação sustentada do primeiro agente ativo são contempladas. Por exemplo, em um aspecto, a composição farmacêutica pode fornecer liberação do primeiro agente ativo por pelo menos 4 horas. Em outro aspecto, a composição farmacêutica pode fornecer liberação do primeiro agente ativo por pelo menos 8 horas. Ainda em outro aspecto, a composição farmacêutica pode fornecer liberação do primeiro agente ativo por pelo menos 12 horas. Em um aspecto adicional, a composição farmacêutica pode fornecer liberação do primeiro agente ativo por pelo menos 24 horas. Ainda em um aspecto adicional, a composição farmacêutica pode fornecer liberação do primeiro agente ativo por pelo menos 36 horas.

Como foi descrito, em vários aspectos da presente invenção, o segundo agente ativo pode ser fornecido como liberação sustentada. Dessa forma, é contemplada uma ampla gama de características de liberação. Por exemplo, em um aspecto, a composição farmacêutica pode fornecer liberação do segundo agente ativo por pelo menos 3 horas. Em outro aspecto, a composição farmacêutica pode fornecer liberação do segundo agente ativo por pelo menos 6 horas. Ainda em outro aspecto, a composição farmacêutica pode fornecer liberação do segundo agente ativo por pelo menos 12 horas.

Em um aspecto adicional, a composição farmacêutica pode fornecer liberação do segundo agente ativo por pelo menos 18 horas.

Como foi descrito, as camadas adjacentes das composições farmacêuticas da presente invenção podem ser utilizadas para bloquear fisicamente o acesso de líquidos a uma porção da primeira camada, controlando, dessa forma, a área de superfície da qual o primeiro agente ativo pode ser liberado. As camadas adjacentes podem ser selecionadas de forma a que sofram erosão ao longo de várias durações. Consequentemente, as camadas adjacentes podem ser projetadas para afetar uma taxa de liberação sustentada do primeiro agente ativo em uma duração específica após ingestão da forma de dosagem oral, quando então as camadas adjacentes podem liberar pelo menos um segundo agente ativo à medida que camadas sofrem erosão. Várias configurações de camadas adjacentes são contempladas para liberar pelo menos um segundo agente ativo e para fornecer bloqueio adequado à primeira camada para afetar a liberação sustentada do primeiro agente ativo a partir dela. A taxa de erosão das camadas adjacentes pode ainda ser variada por inclusão de materiais de liberação sustentada nas referidas camadas, ou por inclusão de materiais que permitam uma erosão mais rápida das camadas adjacentes.

As formulações orais e várias camadas aqui reveladas podem ser formadas por qualquer meio conhecido por aqueles habilitados na técnica, como, por exemplo, por compressão, moldagem etc., desde que as formulações sejam construídas com camadas com as geometrias relativas de acordo com vários aspectos da presente invenção. Métodos gerais para a

preparação de formas sólidas de dosagem oral podem ser encontrados em Remington, *supra*, Capítulo 45, que é aqui incorporado por referência.

São contemplados vários agentes ativos que podem ser liberados pelas formulações orais de liberação sustentada de acordo com os aspectos da presente invenção. Dessa forma, as formulações não se limitam a uma classe em particular, mas podem incluir qualquer combinação de pelo menos dois agentes ativos que possam ser liberados ao longo de um período de tempo prolongado. Contempla-se que as combinações de agentes ativos possam ter ações relacionadas ou não relacionadas. Em alguns casos, as ações da combinação de agentes ativos podem ter uma ação intensificadora sinérgica. Qualquer combinação farmacológica conhecida por aqueles habilitados na técnica pode ser liberada em conjunto por meio das formulações de dosagem oral de acordo com aspectos da presente invenção. Exemplos de classes principais de fármacos podem incluir, sem limitação, analgésicos, medicações para resfriado e sinusite, medicações cardíacas, medicação para pressão arterial, medicações de regulação lipídica, moduladores neuroquímicos como, por exemplo, inibidores da recaptação de serotonina, antibióticos, antivirais, e qualquer outra medicação que possa ser administrada benéficamente como uma formulação de liberação sustentada.

Adicionalmente, várias combinações de agentes ativos podem ser formuladas em conjunto para fornecerem composições farmacêuticas benéficas de acordo com aspectos da presente invenção. Exemplos dessas combinações podem incluir, sem limitação, combinações de analgésicos, um

analgésico e um agente antiinflamatório, um anti-histamínico e um descongestionante, um analgésico e um anti-histamínico ou um descongestionante, um analgésico e um antipirético, um analgésico opióide e um agente antiemético, um relaxante muscular e um agonista do receptor de GABA etc.

Uma classe de agentes ativos que pode gerar um benefício a um indivíduo por meio da liberação sustentada inclui compostos analgésicos. Tipicamente, os analgésicos de liberação imediata devem ser tomados freqüentemente, e tendem a ter o seu efeito terapêutico diminuído durante o sono. Analgésicos de liberação sustentada podem ser altamente benéficos a um indivíduo, por causa da freqüência de dosagem reduzida e períodos de sono prolongados. Dessa forma, uma combinação de pelo menos dois analgésicos pode ser administrada de acordo com aspectos da presente invenção para fornecer alívio terapêutico prolongado da dor.

Em um aspecto da presente invenção, pelo menos um dos agentes ativos na formulação oral pode incluir um agonista de opióide. Exemplos de agonistas de opióides podem incluir, sem limitação, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeína, benzil morfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiafetila, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidrocodona,

hidroximetilmorfinano, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metilmorfina, metopon, morfina, 5 mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ohmefentanil, ópio, oxicodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piminodina, piritramida, 10 profeptazina, promedol, profadol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tramadol, tilidina, e sais ou combinações destes. Vários agonistas de opióides podem conter um ou mais centros assimétricos e, dessa forma, podem dar origem a enantiômeros, diastereômeros e a 15 formas estereoisoméricas. A presente invenção também visa englobar todas essas formas possíveis, além de suas formas racêmicas e resolvidas e misturas destas. Quando os compostos aqui descritos contêm uma ligação dupla olefínica ou outros centros de assimetria geométrica, e a menos que 20 especificado de forma diferente, visa-se incluir isômeros geométricos tanto E quanto Z. Todos os tautômeros também visam ser englobados pela presente invenção.

Em um aspecto, a formulação oral pode incluir pelo menos um agonista de opióide como, por exemplo, 25 hidrocodona. A hidrocodona também pode ser incluída na formulação como um sal. Sais adequados de hidrocodona farmaceuticamente aceitáveis incluem bitartarato de hidrocodona, hidrato de bitartarato de hidrocodona, cloridrato de hidrocodona, p-toluenossulfonato de 30 hidrocodona, fosfato de hidrocodona, tio-semicarbazona de

hidrocodona, sulfato de hidrocodona, trifluoracetato de hidrocodona, hemipentahidrato de hidrocodona, pentafluorpropionato de hidrocodona, p-nitrofenilhidrazona de hidrocodona, o-metiloxima de hidrocodona, semicarbazona de hidrocodona, hidrobrometo de hidrocodona, mucato de hidrocodona, oleato de hidrocodona, fosfato dibásico de hidrocodona, fosfato monobásico de hidrocodona, sal inorgânico de hidrocodona, sal orgânico de hidrocodona, triidrato de acetato de hidrocodona, bis(heptafluorbutirato) de hidrocodona, bis(metilcarbamato) de hidrocodona, bis(pentafluorpropionato) de hidrocodona, bis(carboxilato de piridina) de hidrocodona, bis(trifluoracetato) de hidrocodona, cloridrato de hidrocodona e pentahidrato de sulfato de hidrocodona. Em um aspecto específico, o agonista de opióide pode ser bitartarato de hidrocodona.

Um problema potencial que pode surgir com qualquer formulação de agonista de opióide de liberação sustentada é o de uso abusivo de drogas. Esmagando-se ou mastigando-se uma formulação destinada à liberação sustentada, uma concentração maior do agonista de opióide pode ser liberada imediatamente. Para evitar essa atividade, um antagonista de opióide seqüestrado pode ser incluído na formulação. Quando um comprimido desse tipo for esmagado ou mastigado, o antagonista de opióide será liberado junto com o agonista de opióide para competir com os receptores de opióide no indivíduo, reduzindo, dessa forma, os efeitos do agonista. Exemplos de antagonistas de opióide incluem, sem limitação, naltrexona, naloxona, nalmeveno, metilnaltrexona, metiodeto de naloxona, nalorфина, naloxonazina, nalida, nalmexona,

nalbufina, dinicotinato de nalorfina, naltrindol, isotiocianato de naltrindol, naltriben, nor-binaltorfimina, b-funaltrexamina, BNTX, ciprodimina etc.

Agentes ativos analgésicos também podem incluir
 5 compostos de fármacos antiinflamatórios não esteróides (NSAID). NSAIDs são fármacos que produzem efeitos analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios em um indivíduo após administração. Muitos NSAIDs atuam como inibidores não seletivos da enzima ciclooxigenase, inibindo
 10 as enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2), e, dessa forma, exercem efeitos por meio da via bioquímica do ácido araquidônico. Exemplos de NSAIDs úteis podem incluir, sem limitação, ácido acetilsalicílico, metil salicilato, diflunisal, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno,
 15 benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, cetoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, cetorolac, ácido tiaprofênico, fluprofeno, ácido buclórico, indometacina, sulindac,
 20 tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acetmetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, ácido tolfenâmico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam ou isoxicam, e semelhantes. Esses agentes antiinflamatórios
 25 não esteróides também incluem inibidores da ciclooxigenase como, por exemplo, celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulida (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metóxi-2-naftilacético (6-MNA), VIOXX® (MK-966), nabumetona (pró-fármaco para 6-MNA), nimessulida, NS-398, SC-5766, SC-58215 e T-614 como
 30 amantadina (1-aminoadamantina) e memantina (3,5

dimetilaminoadamantona), suas misturas e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Agentes analgésicos úteis também podem incluir inibidores específicos da COX-2. Deve-se observar que pode
5 haver certos compostos que são classificados tanto como NSAIDs quanto como inibidores da COX-2 em função da ação inibidora de muitos NSAIDs sobre a enzima ciclooxigenase-2. Dessa forma, a categorização de um composto em uma classe em particular não deve ser considerada, de forma alguma,
10 como limitante. Exemplos não limitantes de inibidores da COX-2 podem incluir valdecoxib (BEXTRA®), celecoxib (SC-58635; CELEBREX®), DUP-697, flosulida (CGP-28238), meloxicam, ácido 6-metóxi-2-naftilacético (6-MNA), MK-966 (VIOXX®), nabumetona (pró-fármaco para 6-MINA),
15 nimessulida, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614 etc. Inibidores da ciclooxigenase-3 (COX-3) como, por exemplo, acetaminofeno, também foram relatados na técnica, e podem ser compostos úteis incluídos nas formas de dosagem de liberação sustentada da presente invenção.

20 Antagonistas do receptor de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) também podem ser incluídos nas formulações de liberação sustentada da presente invenção para a geração de alívio terapêutico da dor. Exemplos não limitantes podem incluir dextrorfano, dextrometorfano, quetamina,
25 amantadina, memantina, eliprodil, ifenprodil, dizocilpina, remacemida, iamotrigina, riluzol, aptiganel, fenciclidina, flupirtina, celfotel, felbamato, espermina, espermidina, levemopamil, APV, e sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres, precursores metabólicos, ou combinações destes.

30 Agonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA) também

podem ser incluídos nas formulações de liberação sustentada da presente invenção para a geração de vários efeitos terapêuticos como, por exemplo, efeitos antiansiedade, efeitos anticonvulsivos etc. Exemplos de agonistas de GABA
5 podem incluir, sem limitação, avermectinas como, por exemplo, doramectina, selamectina e ivermectina, barbituratos, bicuculinas, benzodiazepinas, baclofeno, canabinóides, carbamazepinas, derivados de cicloprirolona como, por exemplo, eszopiclona e zopiclona, etanol,
10 gabapentina, gabazina, gama-hidroxibutirato (GHB), imidazopiridinas como, por exemplo, zaleplon e zolpidem, muscimol, fenitoína, picrotoxin, progabida, propofol, tujona, valproato, e sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres, precursores metabólicos, ou combinações destes.

15 A quantidade de um agente ativo analgésico a ser administrada oralmente pode ser medida de acordo com vários parâmetros diferentes. Em um aspecto, a quantidade de um analgésico administrada pode ser uma quantidade suficiente para se obter um efeito terapêutico. A quantidade
20 necessária para obter um efeito terapêutico pode variar, dependendo de diversos fatores, incluindo a atividade ou potência do agente ativo analgésico específico selecionado, bem como as variações fisiológicas entre indivíduos quanto à tolerância ao fármaco e questões metabólicas gerais.
25 Combinações específicas de agentes ativos analgésicos também podem afetar a quantidade de cada um a ser administrado em função de efeitos de suporte ou sinérgicos entre os fármacos. Em um aspecto, a variação comportamental pode fornecer alguma medida da eficácia terapêutica. Dessa
30 forma, faz parte do conhecimento daqueles habilitados na

técnica, e à luz da presente revelação, a determinação de dosagens de agentes ativos analgésicos que sejam terapeuticamente eficazes para certo indivíduo.

Em um aspecto específico da presente invenção, é fornecida uma formulação farmacêutica que possui uma primeira camada de liberação sustentada que contém hidrocodona, duas camadas adjacentes de liberação sustentada que contêm acetaminofeno, e uma camada externa de liberação imediata que contém hidrocodona. Em um aspecto, a camada externa de liberação imediata pode ser um revestimento externo de liberação imediata que substancialmente circunda o comprimido farmacêutico. Tal formulação pode fornecer a liberação imediata de hidrocodona mediante a ingestão para alívio imediato de dor, e liberação prolongada de acetaminofeno, seguida por liberação prolongada de hidrocodona para o alívio de dor por prazo mais longo. Mais especificamente, mediante ingestão, o revestimento externo da formulação começa a liberação imediata de hidrocodona para fornecer um alívio rápido de dor a um indivíduo. À medida que o revestimento externo sofre erosão, as camadas adjacentes que contêm acetaminofeno e uma porção da primeira camada que contém hidrocodona são expostas. Após essa exposição, o acetaminofeno é liberado das camadas adjacentes, e uma porção da hidrocodona é liberada das porções expostas da primeira camada. A quantidade de hidrocodona liberada da primeira camada pode ser proporcional à quantidade da área de superfície exposta daquela camada. À medida que as camadas adjacentes se expandem e sofrem degradação, uma área adicional da superfície da primeira camada é exposta

ao líquido aquoso, aumentando, desse modo, a quantidade de hidrocodona por ela liberada.

Várias dosagens de hidrocodona podem ser usadas nas formulações orais de acordo com aspectos da presente invenção. Por exemplo, em um aspecto, a hidrocodona pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1 mg a cerca de 40 mg. Em outro aspecto, a hidrocodona pode estar presente em uma quantidade de cerca de 2 mg a cerca de 25 mg. Ainda em outro aspecto, a hidrocodona pode estar presente em uma quantidade de cerca de 5 mg a cerca de 20 mg. De forma similar, várias dosagens de acetaminofeno podem ser usadas nas formulações orais de acordo com aspectos da presente invenção. Por exemplo, em um aspecto, o acetaminofeno pode estar presente em uma quantidade de cerca de 50 mg a cerca de 1.500 mg. Em outro aspecto, o acetaminofeno pode estar presente em uma quantidade de cerca de 100 mg a cerca de 700 mg. Ainda em outro aspecto, o acetaminofeno pode estar presente em uma quantidade de cerca de 200 mg a cerca de 500 mg.

Diversos veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser utilizados na primeira camada e nas camadas adjacentes de acordo com aspectos da presente invenção. Pode ser selecionado um veículo em particular em função da taxa de erosão, compatibilidade com o agente ativo, ou quaisquer outros critérios úteis. Exemplos de veículos podem incluir, sem limitação, lactose, amido, sacarose, glicose, dextrose, caulim, celulose microcristalina, etil celulose, metil celulose, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato dicálcico, gomas, sulfato de cálcio, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, carbonato de sódio, cloreto de

sódio, fosfato de cálcio, manitol, sorbitol, inositol, talco, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, carboxialquil celulose, e semelhantes, além de combinações destes.

5 Vários polímeros passíveis de inchaço e/ou erosão são contemplados para inclusão nas camadas adjacentes e na primeira camada. Polímeros específicos ou combinação de polímeros podem ser selecionados a fim de obter taxas de inchaço e/ou erosão específicas. Exemplos não limitantes

10 desses polímeros podem incluir polilactidas, poliglicolidas, polilactida-co-glicolidas, ácidos poliláticos, ácidos poliglicólicos, ácido polilático-co-ácidos glicólicos, policaprolactona, policarbonatos, poliesteramidas, polianidridos, ácidos

15 poliaminos, poliortoésteres, poliacetis, policianoacrilatos, polieterésteres, polidioxanonas, polialquilenos alquilatos, copolímeros de polietileno glicol e poliortoéster, poliuretanos biodegradáveis, hidrogéis, misturas e copolímeros destes. Exemplos não limitantes

20 adicionais também podem incluir polímeros hidrossolúveis de peso molecular elevado, tais como óxido de polietileno e derivados de polímero celulósico que incluem hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, hidroxietil celulose, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose

25 cálcica, metil celulose, além de polímeros não celulósicos como, por exemplo, maltodextrina, polivinilis, álcool polivinílico, ácidos poliacrílicos, alginatos, gelatina, gomas naturais, incluindo goma guar, versões ligeiramente entrecruzadas desses polímeros, amidos, copolímeros de

30 enxerto de amido, e semelhantes.

As formulações de liberação sustentada da presente invenção podem adicionalmente incluir vários excipientes farmacologicamente aceitáveis. A seleção de excipientes específicos para certa formulação pode depender dos agentes ativos empregados, da forma física das várias camadas da formulação, da duração dos efeitos de liberação sustentada, e de outros fatores. Exemplos não limitantes de excipientes podem incluir glicose, lactose, açúcares naturais como, por exemplo, sacarose, glicose ou adoçantes de milho, sorbitol, 5 gomas naturais e sintéticas como, por exemplo, goma acácia, tragacanto, alginato de sódio e goma arábica, gelatina, manitol, amidos como, por exemplo, pasta de amido, amido de milho ou amido de batata, trissilicato de magnésio, talco, queratina, sílica coloidal, uréia, ácido esteárico, 10 estearato de magnésio, fosfato dibásico de cálcio, celulose cristalina, metil celulose, carboximetil celulose, polietileno glicol, cera, glicerina e solução salina, dentre outros.

As formulações de liberação sustentada da presente invenção também podem incluir pelo menos um antiaderente, 20 aglutinante, desintegrante, glidante, lubrificante, ou outros ingredientes conhecidos para uso em preparações farmacêuticas.

Antiaderentes podem incluir agentes que evitam a aderência de ingredientes da formulação de dosagem sólida em processos de trituração durante a formação de comprimidos. Esses compostos incluem, como forma de exemplo e sem limitação, estearato de magnésio, talco, estearato de cálcio, bebenato de glicerila, PEG, óleo vegetal 25 hidrogenado, óleo mineral, ácido esteárico etc.

Aglutinantes podem incluir excipientes que contribuem ainda mais para as propriedades de liberação controlada do agente ativo pela formulação. Aglutinantes podem incluir substâncias usadas para causar a adesão de partículas de pó nas formulações de dosagem sólida. Tais compostos incluem, como forma de exemplo e sem limitação, acácia, tragacanto, ácido algínico, alginato de sódio, carboximetilcelulose, poli(vinilpirrolidona), açúcares compressíveis (por exemplo, NuTab), glicose, adoçantes de milho, etilcelulose, gelatina, albumina, colágeno, glicose líquida, metilcelulose, polipropileno glicol, copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietileno sorbitano, óxido de polietileno, polietileno glicol, ceras, poloxâmeros (por exemplo PLURONIC® F68, PLURONIC® F127), povidona, resinas de troca iônica como, por exemplo, resinas de troca iônica entrecruzadas com base em acrilato e estireno e amido pré-gelatinizado, e outros materiais conhecidos na técnica.

Desintegrantes incluem compostos usados em formas de dosagem sólida para promover a ruptura da massa sólida em partículas menores que são dispersas ou dissolvidas mais facilmente. Desintegrantes exemplares podem incluir, sem limitação, amidos como, por exemplo, amido de milho, amido de batata, amidos pré-gelatinizados e modificados destes, adoçantes, argilas como, por exemplo, bentonita, celulose microcristalina, metil celulose, carboximetilcelulose cálcica, carboximetilcelulose sódica, hidróxi propilcelulose-inferior substituída, dióxido de silício coloidal, ácido algínico, alginato de sódio, celulose poliacrilina potássica, alginatos, glicolato de amido de

sódio, gomas, ágar, goma guar, alfarroba, karaya, xantana, pectina, tragacanto, ágar, bentonita, polivinilpirrolidona, combinações destes, e outros materiais conhecidos na técnica.

5 Glidantes são agentes usados em formulações de dosagem sólida para promover a fluidez da massa sólida. Por exemplo, tais compostos podem incluir, sem limitação, sílica coloidal, amido de milho, talco, silicato de cálcio, silicato de magnésio, silício coloidal, fosfato tribásico
10 de cálcio, hidrogel de silício, combinações destes, e outros materiais conhecidos na técnica.

 Lubrificantes incluem substâncias usadas em formulações de dosagem sólida para reduzir a fricção durante a compressão. Tais compostos podem incluir, como
15 forma de exemplo e sem limitação, oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearato de magnésio, polietileno glicol, talco, óleo mineral, ácido esteárico, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, combinações destes, e outros
20 materiais conhecidos na técnica.

 A formulação de liberação sustentada da presente invenção também pode incluir pelo menos um agente acidificante, agente alcalinizante, antioxidante, agente de tamponamento, ou outros ingredientes conhecidos para uso em
25 preparações farmacêuticas.

 Agentes acidificantes podem incluir compostos usados para fornecer um meio ácido para a estabilidade do produto. Tais compostos incluem, sem limitação, ácido acético, aminoácido, ácido cítrico, ácido fumárico e outros ácidos
30 alfa-hidróxi, ácido clorídrico, ácido ascórbico, ácido

nítrico, ácido fosfórico etc.

Agentes alcalinizantes podem incluir compostos usados para fornecer um meio alcalino para a estabilidade do produto. Tais compostos incluem, sem limitação, soluções de
5 amônia, carbonato de amônio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potássio, borato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio, trietanolamina, trolamina etc.

Antioxidantes podem incluir agentes que inibem a
10 oxidação e, dessa forma, são usados para evitar a deterioração de preparações por processos oxidativos. Tais compostos incluem, sem limitação, ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso,
15 monotioglicerol, propil galato, ascorbato de sódio, bissulfito de sódio, formaldeído sulfoxilato de sódio, metabissulfito de sódio etc.

Agentes de tamponamento podem incluir compostos usados para mudanças no pH do tampão mediante diluição. Tais
20 compostos podem incluir, sem limitação, metafosfato de potássio, fosfato de potássio, acetato monobásico de sódio, citrato de sódio anidro e desidrato etc.

As formas de dosagem de liberação sustentada de acordo com alguns aspectos da presente invenção podem ainda
25 incluir vários revestimentos. Tais revestimentos podem efetuar diversas funções, incluindo, sem limitação, proteção da forma de dosagem oral do ambiente e, dessa forma, aumentar a estabilidade, mascarar sabores e odores desagradáveis, aumentar a facilidade de ingestão, aumentar
30 a identidade do produto, facilitar a manipulação durante a

fabricação, aumentar a integridade mecânica para reduzir danos, fornecer administração de agente ativo adicional e/ou para regular ainda mais a liberação da formulação de liberação sustentada. Como mostrado na FIG. 2, uma
5 formulação farmacêutica pode incluir um revestimento 22 para fornecer qualquer uma das características descritas acima. O revestimento da formulação pode ser obtido por qualquer meio conhecido, incluindo, mas sem limitação, revestimento de açúcar, revestimento com película de
10 polímero, microencapsulação, revestimento por compressão etc. Várias tecnologias e materiais de revestimento são conhecidos na técnica. Por exemplo, materiais que podem ser úteis como revestimentos entéricos podem incluir, sem limitação, acetato ftalato de celulose, acetato ftalato de
15 polivinil, ftalato de hidroxipropilmetil celulose, copolímeros de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulose, carboximetiletil celulose, acetato succinato hidroxipropilmetil celulose etc., e combinações destes.
20 Misturas de ceras, goma-laca, zeína, etil celulose, resinas acrílicas, acetato de celulose, elastômeros de silicone etc. podem ser usadas para se obter vários revestimentos de liberação sustentada. Métodos gerais de revestimento podem ser encontrados em "Remington: The Science and Practice of
25 Pharmacy" 20ª ed. (2000), Capítulo 46, que é aqui incorporado por referência.

O revestimento pode ser primariamente protetor e, dessa forma, fornecer vida útil prolongada da substância farmacêutica durante armazenamento. Adicionalmente, o
30 revestimento pode conter um agente ativo que é igual ou

diferente do primeiro agente ativo ou do (pelo menos um) segundo agente ativo. Em um aspecto, o agente ativo contido no revestimento 22 pode ser igual ao primeiro agente ativo contido na primeira camada 12. Desse modo, o primeiro agente ativo pode começar a liberação imediata pelo revestimento mediante a ingestão da formulação oral e fornece liberação prolongada ou sustentada da primeira camada à medida que as duas camadas adjacentes se degradam. Adicionalmente, o agente ativo contido no revestimento pode exercer o mesmo efeito terapêutico ou um efeito terapêutico diferente, comparado com os agentes ativos contidos na primeira camada e nas camadas adjacentes. Por exemplo, uma formulação que contém agonistas de opióides de liberação sustentada pode incluir um agonista de opióide adicional que é igual ou diferente no revestimento de liberação imediata para fornecer uma C_{max} rápida dos níveis séricos sangüíneos para alívio de dor, antes da liberação do agonista de opióide da primeira camada.

Em outro aspecto, o revestimento 22 pode ser um revestimento de liberação retardada. Dessa forma, o início da erosão das camadas adjacentes pode ser retardado pela degradação do revestimento 22 após a ingestão, controlando, dessa forma, ainda mais as características de liberação dos primeiros e segundos agentes ativos. Adicionalmente, um revestimento de liberação controlada também pode ser aplicado apenas a uma porção de uma superfície externa das camadas adjacentes. Tal revestimento pode permitir que a composição farmacêutica sofra erosão primariamente a partir das bordas e, dessa forma, fornece variabilidade adicional aos perfis de liberação potenciais. Deve-se observar que o

revestimento de liberação retardada também pode conter um agente ativo que pode ser igual ou diferente do primeiro agente ativo e de (pelo menos) um segundo agente ativo.

Camadas de liberação imediata também podem ser
5 incluídas nas formulações farmacêuticas da presente invenção que são diferentes de revestimentos. Como mostrado na FIG. 3, por exemplo, um comprimido farmacêutico 30 pode incluir uma primeira camada 32 que contém um primeiro agente ativo, em que a primeira camada 32 é circundada por
10 uma camada adjacente 34 que bloqueia o acesso de líquidos a uma porção da primeira camada 32. Nesse caso, a camada adjacente 34 é uma estrutura única que circunda a primeira camada 32 e três lados. Como foi descrito, a camada adjacente 34 pode conter pelo menos um segundo agente ativo
15 para liberação à medida que a camada sofre erosão. Uma camada de liberação imediata 36 pode ser incluída no comprimido farmacêutico 30 para fornecer liberação imediata de um terceiro agente ativo. O terceiro agente ativo pode ser igual ou diferente do primeiro agente ativo ou do
20 segundo agente ativo. Nessa configuração em particular, a liberação do segundo agente ativo não depende das propriedades de liberação imediata da camada de liberação imediata 36.

Exemplos

25 Os exemplos de formulações de bitartarato de hidrocodona e acetaminofeno a seguir são fornecidos para promover uma compreensão mais nítida de certas modalidades da presente invenção, e não significam, de forma alguma, uma limitação desta.

30

Exemplo 1

A seguir, será apresentada uma formulação de exemplo para um comprimido de bitartarato de hidrocodona/acetaminofeno de 10/500 mg. Cada uma das porções exemplificadas abaixo é formulada separadamente e compactada em um único comprimido de três camadas que possui uma configuração mostrada na FIG. 1. O comprimido inclui uma camada de liberação prolongada de hidrocodona disposta entre duas camadas de liberação prolongada de acetaminofeno.

10 Tabela 1: Camada de liberação prolongada de hidrocodona

% por unidade de dosagem ¹	% por unidade ²	Ingrediente	mg/unidade de dosagem
1,03	5,00	Bitartarato de hidrocodona, USP	10,00
1,70	8,25	Dispersão aquosa de etilcelulose, NF	16,50
8,26	40,00	Etilcelulose, NF	80,00
7,48	36,25	Cera de carnaúba, NF	72,50
2,06	10,00	Diidrato de sulfato de cálcio, NF	20,00
0,10	0,50	Estearato de magnésio, NF	1,00
	100,00	Peso médio	200,00

1. Percentual (%) de cada componente presente como um total do peso médio da forma de dosagem final.

2. Percentual (%) de cada componente presente como um peso médio total de cada intermediário.

15 Tabela 2: Camadas de liberação prolongada de acetaminofeno

% por unid. ¹	% por unid. ²	Ingrediente	mg/unidade de dosagem		
			Camada I	Camada II	Total (I + II)
51,60	70,32	Acetaminofeno, USP	295,36	204,64	500,00
6,29	8,57	Copolímeros de acrilato e metacrilatos (EUDRAGIT®), NF	35,99	24,93	60,92
10,57	14,41	Diidrato de sulfato de cálcio, NF	60,52	41,94	102,46
0,70	0,96	Povidona USP	4,03	2,79	6,82
0,36	0,49	Dióxido de silício coloidal, NF	2,07	1,43	3,50
3,30	4,50	Cera de carnaúba, NF	18,90	13,10	32,00
0,55	0,75	Estearato de magnésio, NF	3,13	2,17	5,30
	100,00	Peso médio	420,00	291,00	711,00

1. Percentual (%) de cada componente presente como um total do peso médio da forma de dosagem final.

2. Percentual (%) de cada componente presente como um peso médio total de cada intermediário.

5

Exemplo 2

Será apresentada a seguir uma formulação de exemplo para um comprimido de liberação prolongada de bitartarato de hidrocodona/acetaminofeno de 15/500 mg que possui uma configuração mostrada na FIG. 2. O comprimido de liberação

prolongada de bitartarato de hidrocodona/acetaminofeno de 10/500 mg do Exemplo 1 foi revestido com o revestimento de liberação imediata de bitartarato de hidrocodona exemplificado na Tabela 3.

5 **Tabela 3: Revestimento de liberação imediata de hidrocodona**

% por unidade de dosagem ¹	% por unidade ²	Ingrediente	mg/unidade de dosagem
3,12	52,07	Opadry II transparente	30,20
0,50	8,62	Bitartarato de hidrocodona, USP	5,00
2,35	31,91	Opadry II branco	22,80
	100,00	Peso médio	58,00
Peso médio total do comprimido revestido com película			969,00

1. Percentual (%) de cada componente presente como um total do peso médio da forma de dosagem final.

2. Percentual (%) de cada componente presente como um peso
10 médio total de cada intermediário.

Exemplo 3

A seguir, será apresentado um exemplo do processo de fabricação usado para construir os comprimidos exemplificados nos Exemplos 1 e 2.

15 Como mostrado na FIG. 4, uma mistura de hidrocodona de liberação prolongada de 10 mg foi preparada da seguinte forma: bitartarato de hidrocodona foi granulado em um misturador com uma dispersão aquosa de etil celulose. Etil celulose foi adicionada à granulação em um misturador. A
20 granulação úmida resultante foi seca em uma secadora,

moída e misturada com cera de carnaúba e sulfato de cálcio. A mistura resultante foi lubrificada com estearato de magnésio.

Em um procedimento de mistura separado, uma mistura
5 de APAP de liberação prolongada de 500 mg foi preparada da seguinte forma: APAP, sulfato de cálcio e copolímeros de acrilato e metacrilatos (EUDRAGIT®) foram misturados em um misturador. A mistura foi granulada com uma solução aquosa de polivinilpirrolidona usando um misturador. A granulação
10 úmida foi seca em uma secadora, moída com dióxido de silício e misturada com cera de carnaúba. A mistura resultante foi lubrificada com estearato de magnésio.

As misturas resultantes foram compactadas em um comprimido de três camadas com a utilização de uma prensa
15 da seguinte forma: a camada de baixo foi preenchida com aproximadamente 420 mg da mistura de APAP, a camada do meio foi preenchida com aproximadamente 200 mg da mistura de bitartarato de hidrocodona, e a camada de cima foi preenchida com aproximadamente 291 mg da mistura de APAP.
20 Foi descoberto que a disparidade observada entre a quantidade de APAP em cada uma das camadas de cima e de baixo pode aumentar a compressibilidade da formulação de comprimido.

Os comprimidos compactados foram então revestidos com
25 5 mg de polímeros disponíveis comercialmente Opadry® que contêm revestimento de liberação imediata de bitartarato de hidrocodona.

Exemplo 4

A seguir, será apresentado um exemplo de um perfil de
30 dissolução do comprimido de bitartarato de

hidrocodona/acetaminofeno de 15/500 mg do Exemplo 2. O exemplo também inclui perfis de dissolução do comprimido na presença de álcool.

A dissolução foi realizada com os comprimidos de bitartarato de hidrocodona/acetaminofeno de 15/500 mg do Exemplo 2 usando o Aparelho USP 1 (900 ml) a 100 rpm em três meios diferentes. O Meio 1 era uma solução 0,1 N de HCl com EtOH 0%. O Meio 2 era uma solução 0,1 N de HCl com EtOH 5%. O Meio 3 era uma solução 0,1 N de HCl com EtOH 40%. Como pode ser observado na FIG. 5, houve muito pouca alteração no perfil de dissolução do comprimido farmacêutico na presença de álcool. Sem se prender a uma teoria específica, a ausência de liberação acelerada do bitartarato de hidrocodona na presença de álcool pode ser causada pelas camadas de acetaminofeno que limitam o contato entre a camada de liberação prolongada de bitartarato de hidrocodona e o meio de dissolução. Os perfis de dissolução de APAP em cada um dos Meios 1, 2 e 3 são mostrados na FIG. 6.

Exemplo 5

O comprimido de liberação prolongada de bitartarato de hidrocodona/acetaminofeno de 15/500 mg do Exemplo 2 e um controle foram administrados em um estudo cruzado aberto de duas vias, de dose única, em 15 indivíduos saudáveis do sexo masculino e feminino. Cada indivíduo recebeu cada tratamento uma vez com um período de lavagem mínimo de sete dias entre os tratamentos. O Tratamento 1 consistiu em um jejum de um dia para o outro de pelo menos 10 horas, seguido por um café da manhã padronizado com alto teor de gordura a ser consumido em até 30 minutos da

dosagem. Um comprimido da composição farmacêutica do Exemplo 2, especificamente um comprimido de liberação prolongada de hidrocodona/acetaminofeno de 15/500 mg, foi administrado com 240 ml de água 30 minutos após o início da refeição. O Tratamento 2 consistiu em um jejum de um dia para o outro de pelo menos 10 horas, seguido por administração de um comprimido do Exemplo 2 com 240 ml de água. O Tratamento 3 consistiu em um jejum de um dia para o outro de pelo menos 10 horas, seguido por administração de um comprimido de LORTAB® de 10/500 mg.

Tabela 4: Resumo dos dados farmacocinéticos do Exemplo 2.

Parâmetro PK	Hidrocodona/acetaminofeno de lib. prol. De 15/500 mg				LORTAB® 10/500	
	Tratamento 1 (jejum; n=15)		Tratamento 2 (jejum; n=15)		Tratamento 3 (jejum; n=15)	
	HC	APAP	HC	APAP	HC	APAP
C _{max} (ng/ml)	23,4	3.606,0	20,3	2.544,0	22,4	7.241,0
AUC ₀₋₈ (ng.h/ml)	122,0	15.100,0	111,0	13.046,0	109,0	23.591,0
AUC ₀₋₁₂ (ng.h/ml)	169,0	19.761,0	154,0	16.868,0	130,0	25.686,0
AUC ₀₋₂₄ (ng.h/ml)	220,0	23.421,0	207,0	20.847,0	150,0	27.550,0
AUC _{inf} (ng.h/ml)	235,0	246.666,0	223,0	26.587,0	156,0	28.474,0
T _{max} (h média)	5,0	4,5	4,5	3,5	1,3	0,05

A Tabela 4 e as FIGs. 7 e 8 mostram os resultados do estudo. Observe que a T_{max} tanto para hidrocodona quanto

para acetaminofeno é significativamente maior para a formulação do Exemplo 2 do que para a formulação de LORTAB®.

Exemplo 6

5 A Tabela 5 mostra uma formulação de bitartarato de hidrocodona/APAP que foi fabricada para ter uma configuração mostrada na FIG. 3.

Tabela 5: comprimido de hidrocodona/acetaminofeno de 7,5/243,75 mg; Produto de Teste A.

Porção de liberação imediata de bitartarato de hidrocodona	
Ingrediente	mg/unidade de dosagem
Bitartarato de hidrocodona, USP	2,50
Lactose Hydrous, NF	52,00
Celulose microcristalina	22,14
Glicolato de amido de sódio, NF	1,60
Povidona USP	1,20
Celulose microcristalina	20,00
Estearato de magnésio, NF	0,56
Porção de liberação prolongada de bitartarato de hidrocodona	
Bitartarato de hidrocodona, USP	5,00
Dispersão aquosa de etilcelulose, NF	8,25
Etilcelulose, NF	40,00
Cera de carnaúba, NF	46,25
Estearato de magnésio, NF	0,50
Porção de liberação prolongada de acetaminofeno	
Acetaminofeno, USP	243,75

Copolímeros de acrilato e metacrilatos (EUDRAGIT®), NF	29,70
Diidrato de sulfato de cálcio, NF	49,95
Povidona USP	3,30
Dióxido de silício coloidal, NF	1,65
Estearato de magnésio, NF	1,65
Peso médio total/unidade	530,00

A Tabela 6 mostra uma formulação de bitartarato de hidrocodona/APAP que foi fabricada para ter uma configuração mostrada na FIG. 1.

Tabela 6: Comprimido de hidrocodona/acetaminofeno de 7,5/243,75 mg; Produto de Teste B.

Porção de liberação prolongada de bitartarato de hidrocodona	
Bitartarato de hidrocodona, USP	7,50
Dispersão aquosa de etilcelulose, NF	12,38
Etilcelulose, NF	60,00
Cera de carnaúba, NF	69,37
Estearato de magnésio, NF	0,75
Porção de liberação prolongada de acetaminofeno	
Acetaminofeno, USP	243,75
Copolímeros de acrilato e metacrilatos (EUDRAGIT®), NF	29,70
Diidrato de sulfato de cálcio, NF	49,95
Povidona USP	3,30
Dióxido de silício coloidal, NF	1,65
Estearato de magnésio, NF	1,65

Peso médio total/unidade	480,00

Exemplo 7

Um estudo cruzado de quatro vias, randomizado, de dose única, foi realizado em 17 indivíduos saudáveis do sexo masculino sob condições de jejum. Após um jejum de um dia para o outro nos 1°, 8°, 15° e 22° dias do estudo, os indivíduos foram dosados sequencialmente em intervalos de 1 minuto com: 1) uma dose oral única de dois comprimidos do Produto de Teste A da Tabela 5; 2) uma dose oral única de dois comprimidos do Produto de Teste B da Tabela 6; 3) uma dose oral de um comprimido do Produto de Referência C da Tabela 7 a cada quatro horas por um total de 3 doses; ou 4) uma dose oral única de um comprimido do Produto de Referência D da Tabela 7.

Tabela 7: Produto de Referência

Produto de Referência C	Comprimidos de VICODIN®; bitartarato de hidrocodona 5 mg com acetaminofeno 500 mg; Knoll Laboratories
Produto de Referência D	TYLENOL ARTHRITIS PAIN® Drágeas de Alívio Prolongado; liberação prolongada de acetaminofeno 650 mg; McNeil Consumer Healthcare

Foram coletadas amostras de sangue seriais por até 24 horas de cada indivíduo após cada tratamento. As amostras foram analisadas quanto às concentrações de hidrocodona e acetaminofeno com o uso de métodos de espectrometria de massa por cromatografia líquida de alto rendimento. A Tabela 8 fornece médias geométricas para os dados

farmacocinéticos de hidrocodona para o estudo.

Tabela 8: Dados farmacocinéticos de hidrocodona

Tratamento	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC_{0-8}^1	AUC_{0-12}^1	AUC_{0-24}^1	AUC_{inf}^1
Produto de Teste A	19,38	109,69	150,41	202,46	222,82
Proporção %: Produto A/ Referência C	106,19	128,26	105,89	97,4	100,97
Produto de Teste B	16,48	88,92	128,29	184,21	215,22
Proporção %: Produto B/ Referência C	90,3	103,98	90,31	88,62	97,52
Produto de Referência C	18,25	85,52	142,05	207,87	220,69

1. Medidas da AUC em ng-hr/ml

A FIG. 9 mostra um gráfico da concentração plasmática média de hidrocodona para o Produto de Teste A, Produto de Teste B e Produto de Referência C. Observe que o Produto de Teste A e o Produto de Teste B mostram picos únicos que representam a dose de administração única com uma duração consideravelmente mais longa do que uma dose única do Produto de Referência C, representada por um pico único no gráfico. Observe que a $T_{\max}$ é pelo menos maior do que 3 horas para o Produto de Teste A e pelo menos maior do que 4 horas para o Produto de Teste B.

A Tabela 9 fornece dados farmacocinéticos de acetaminofeno para o estudo.

Tabela 9: Dados farmacocinéticos para acetaminofeno

Tratamento	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC_{0-8}^1	AUC_{0-12}^1	AUC_{0-24}^1	AUC_{inf}^1
------------	-----------------------	---------------	----------------	----------------	----------------------

Produto de Teste A	2.375,02	12.333,97	15.902,79	20.867,03	24.474,33
Proporção %: Produto A/ Referência D	36,56	45,31	51,00	59,80	68,35
Produto de Teste B	4.155,93	16.809,10	20.130,45	23.874,42	25.307,08
Proporção %: Produto B/ Referência D	63,97	61,75	64,56	68,42	70,67
Produto de Referência D	6.496,31	27.221,46	31.180,84	34.892,43	35.807,95

1. Medidas da AUC em ng-hr/ml

A FIG. 10 mostra um gráfico da concentração plasmática média de acetaminofeno para o Produto de Teste A, Produto de Teste B e Produto de Referência D.

5 Deve-se entender que as composições e modos de aplicação descritos acima são apenas ilustrativos de modalidades preferidas da presente invenção. Várias modificações e arranjos alternativos podem ser previstos por aqueles habilitados na técnica, sem se afastar do

10 espírito e do escopo da presente invenção, e as reivindicações em anexo visam cobrir tais modificações e arranjos. Dessa forma, embora a presente invenção tenha sido descrita acima com particularidade e detalhe em conexão com o que atualmente é considerado como sendo as

15 modalidades mais práticas e preferidas da invenção, ficará evidente para aqueles habilitados na técnica que várias modificações, incluindo, sem limitação, variações em termos de tamanho, materiais, formato, forma, função e modo de

operação, montagem e uso, podem ser feitas, sem se afastar dos princípios e conceitos aqui apresentados.

REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido farmacêutico de dosagem oral de liberação sustentada, caracterizado por compreender:

- uma primeira camada que inclui um primeiro agente ativo, a primeira camada disposta entre duas camadas adjacentes de liberação controlada, pelo menos uma das referidas camadas adjacentes incluindo pelo menos um segundo agente ativo, as duas camadas adjacentes cobrindo uma porção da primeira camada.

2. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que uma porção das duas camadas adjacentes é unida em uma única camada contínua.

3. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as duas camadas adjacentes cobrem substancialmente toda a primeira camada em torno de uma borda periférica desta.

4. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro agente ativo é um agonista de opióide.

5. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agonista de opióide é um membro selecionado do grupo que consiste em alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeína, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiafetila, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidrocodona,

hidroximetilmorfinano, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metilmorfina, metopon, 5 morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ohmefentanil, ópio, oxycodona, oximorfona, papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, folcodina, piminodina, 10 piritramida, profeptazina, promedol, profadol, properidina, propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tramadol, tilidina, e sais, isômeros e combinações destes.

6. Comprimido, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o agonista de opióide é 15 hidrocodona.

7. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o segundo agente ativo é um analgésico não opióide.

8. Comprimido, de acordo com a reivindicação 7, 20 caracterizado pelo fato de que o analgésico não opióide é um membro selecionado do grupo que consiste em acetaminofeno, aspirina, um fármaco antiinflamatório não esteróide, um inibidor da ciclooxigenase, antagonistas de um receptor de NMDA, um relaxante muscular, um agonista do 25 receptor de GABA, e combinações destes.

9. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o primeiro agente ativo é hidrocodona e o segundo agente ativo é acetaminofeno.

10. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, 30 caracterizado ainda por compreender uma camada de liberação

imediate que possui um terceiro agente ativo.

11. Comprimido, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o terceiro agente ativo e o primeiro agente ativo e o segundo agente ativo são iguais.

5 12. Comprimido, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o primeiro agente ativo é hidrocodona, o segundo agente ativo é acetaminofeno, e o terceiro agente ativo é hidrocodona.

10 13. Comprimido, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a camada de liberação imediata é um revestimento de liberação imediata que circunda substancialmente o comprimido farmacêutico.

15 14. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as duas camadas adjacentes são camadas passíveis de erosão.

15. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as duas camadas adjacentes são camadas passíveis de inchaço.

20 16. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada uma das duas camadas adjacentes contém o mesmo segundo agente ativo.

17. Comprimido farmacêutico de dosagem oral de liberação sustentada para administração a um indivíduo, caracterizado por compreender:

25 - uma primeira camada que inclui um primeiro agente ativo a ser liberado ao longo de um período de tempo sustentado; e

- pelo menos duas camadas adjacentes que incluem pelo menos um segundo agente ativo a ser liberado de uma forma controlada, as referidas (pelo menos) duas camadas

30

adjacentes configuradas para regular o acesso de líquido a uma porção da primeira camada, controlando, dessa forma, a liberação do primeiro agente ativo da primeira camada ao longo do período de tempo sustentado.

5 18. Comprimido, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que as (pelo menos) duas camadas adjacentes são configuradas para expor apenas uma borda periférica da primeira camada da qual o primeiro agente ativo é liberado.

10 19. Comprimido, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que as (pelo menos) duas camadas adjacentes são configuradas de tal forma que a borda periférica da primeira camada fornece liberação constante do primeiro agente ativo.

15 20. Comprimido, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o primeiro agente ativo é hidrocodona e o segundo agente ativo é acetaminofeno.

 21. Comprimido, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a configuração da primeira
20 camada e das (pelo menos) duas camadas adjacentes fornece um $T_{\max}$ da concentração sérica de hidrocodona que ocorre em torno de 3 horas ou mais após a administração do comprimido ao indivíduo.

 22. Comprimido, de acordo com a reivindicação 20,
25 caracterizado pelo fato de que a configuração da primeira camada e das (pelo menos) duas camadas adjacentes fornece um $T_{\max}$ da concentração sérica de hidrocodona em cerca de 3 horas a cerca de 8 horas após a administração do comprimido ao indivíduo.

30 23. Comprimido, de acordo com a reivindicação 20,

caracterizado pelo fato de que a configuração da primeira camada e das (pelo menos) duas camadas adjacentes fornece um $T_{\max}$ da concentração sérica de hidrocodona de cerca de 4 horas a cerca de 8 horas após a administração do comprimido
5 ao indivíduo.

24. Comprimido, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a configuração da primeira camada e das (pelo menos) duas camadas adjacentes fornece um $T_{\max}$ da concentração sérica de hidrocodona de cerca de 4
10 horas a cerca de 6 horas após a administração do comprimido ao indivíduo.

25. Comprimido, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o acesso de líquido é regulado em uma quantidade suficiente para liberar o
15 primeiro agente ativo em uma taxa de cerca de 30% a cerca de 45% após cerca de 1 hora, de cerca de 43% a cerca de 75% após cerca de 2 horas, e de cerca de 80% a cerca de 100% após cerca de 4 horas.

26. Comprimido, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que acesso de líquido é regulado
20 em uma quantidade suficiente para liberar o primeiro agente ativo em uma taxa de cerca de 37% a cerca de 44% após cerca de 1 hora, de cerca de 60% a cerca de 73% após cerca de 2 horas, e de cerca de 85% a cerca de 97% após cerca de 4
25 horas.

27. Comprimido, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o acesso de líquido é regulado em uma quantidade suficiente para liberar o
primeiro agente ativo em uma taxa de cerca de 39% a cerca
30 de 42% após cerca de 1 hora, de cerca de 65% a cerca de 70%

após cerca de 2 horas, e de cerca de 87% a cerca de 94% após cerca de 4 horas.

28. Método para o controle da liberação de fármaco a partir de comprimido de dosagem oral administrado a um
5 indivíduo, caracterizado por compreender:

- a regulação da exposição de uma camada que contém o primeiro agente ativo no comprimido ao líquido gastrintestinal do indivíduo por colocação da referida primeira camada entre duas camadas adjacentes de liberação
10 controlada que possuem pelo menos um segundo agente ativo.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a primeira camada é colocada entre as duas camadas de liberação controlada adjacentes de tal forma que apenas uma borda periférica da primeira
15 camada é exposta.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o primeiro agente ativo é liberado em uma taxa constante pela borda periférica à medida que as duas camadas adjacentes sofrem erosão ou
20 incham.

31. Método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que uma porção do primeiro agente ativo é liberada antes da erosão ou inchação substancial das duas camadas adjacentes.

25 32. Método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado ainda por compreender a permissão da erosão ou inchação das duas camadas adjacentes para expor uma área de superfície adicional da primeira camada ao ambiente gastrintestinal do indivíduo.

30 33. Método, de acordo com a reivindicação 28,

caracterizado ainda por compreender a liberação de terceiro agente ativo de liberação imediata pelo comprimido de dosagem oral.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33,
5 caracterizado pelo fato de que o terceiro agente ativo e o primeiro agente ativo e o segundo agente ativo são iguais.

35. Método de limitação da aceleração da liberação de um agente ativo por uma formulação farmacêutica quando a referida formulação é exposta ao álcool, caracterizado por
10 compreender:

- a regulação do acesso de líquido a uma porção de uma primeira camada que contém o referido agente ativo por colocação da referida primeira camada em contato com pelo menos uma camada adjacente que regula a exposição da
15 primeira camada ao álcool.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a regulação do acesso de líquido ainda compreende:

- a colocação da primeira camada entre duas camadas
20 adjacentes, as referidas camadas adjacentes controlando o acesso de líquido à maior parte da área de superfície da primeira camada.

37. Método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que (pelo menos) uma camada
25 adjacente contém pelo menos um segundo agente ativo.

38. Método, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o (pelo menos um) segundo agente ativo é um analgésico não opióide.

39. Método, de acordo com a reivindicação 38,
30 caracterizado pelo fato de que o analgésico não opióide é

um membro selecionado do grupo que consiste em acetaminofeno, aspirina, um fármaco antiinflamatório não esteróide, um inibidor da ciclooxigenase, antagonistas de um receptor de NMDA, um relaxante muscular, um agonista do
5 receptor de GABA, e combinações destes.

40. Método, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o analgésico não opióide é acetaminofeno.

41. Método, de acordo com a reivindicação 37,
10 caracterizado pelo fato de que o primeiro agente ativo é hidrocodona e o segundo agente ativo é acetaminofeno.

42. Método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que o primeiro agente ativo é um agonista de opióide.

15 43. Método, de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que o agonista de opióide é um membro selecionado do grupo que consiste em alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, apocodeína, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina,
20 butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, ciclorfeno, ciprenorfina, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxiafetila, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno,
25 etilmorfina, etonitazeno, fentanil, heroína, hidrocodona, hidroximetilmorfinano, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levalorfano, levorfanol, levofenacilmorfino, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metilmorfina, metopon,
30 morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina,

norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina,
norpipanona, ohmefentanil, ópio, oxicodona, oximorfona,
papavereto, pentazocina, fenadoxona, fenomorfono,
fenazocina, fenoperidina, folcodina, piminodina,
5 piritramida, profeptazina, promedol, profadol, properidina,
propiram, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tramadol,
tilidina, e sais, isômeros e combinações destes.

44. Método, de acordo com a reivindicação 42,
caracterizado pelo fato de que o agonista de opióide é
10 hidrocodona.

45. Comprimido farmacêutico que limita a liberação
acelerada induzida por álcool de um agente ativo,
caracterizado por compreender:

- uma primeira camada incluindo um primeiro agente
15 ativo, a primeira camada disposta entre duas camadas
adjacentes, pelo menos uma das quais inclui pelo menos um
segundo agente ativo, as duas camadas adjacentes cobrindo
uma porção da primeira camada de tal forma que, em um
ambiente que contenha álcool, o acesso de álcool à primeira
20 camada é regulado pelas duas camadas adjacentes.

46. Comprimido farmacêutico que limita a liberação
acelerada induzida por álcool de um agente ativo,
caracterizado por compreender:

- uma primeira camada que inclui um primeiro agente
25 ativo, a primeira camada disposta entre duas camadas
adjacentes, pelo menos uma das quais inclui pelo menos um
segundo agente ativo, as duas camadas adjacentes cobrindo
uma porção da primeira camada, de tal forma que o
comprimido fornece uma taxa de liberação do primeiro agente
30 ativo em uma solução *in vitro* de cerca de 30% a cerca de

50% após cerca de 1 hora, de cerca de 45% a cerca de 75% após cerca de 2 horas, e de cerca de 80% a cerca de 100% após cerca de 4 horas, a referida solução *in vitro* incluindo até etanol a cerca de 40%.

5 47. Comprimido farmacêutico, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que a solução *in vitro* inclui etanol a cerca de 5%.

10 48. Comprimido farmacêutico, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pelo fato de que a solução *in vitro* inclui etanol a cerca de 40%.

15 49. Comprimido farmacêutico, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que as duas camadas adjacentes cobrem uma porção da primeira camada de tal forma que o comprimido fornece uma taxa de liberação do primeiro agente ativo em uma solução *in vitro* de cerca de 37% a cerca de 48% após cerca de 1 hora, de cerca de 65% a cerca de 75% após cerca de 2 horas, e de cerca de 90% a cerca de 100% após cerca de 4 horas, a referida solução *in vitro* incluindo etanol a cerca de 5%.

20 50. Comprimido farmacêutico, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que as duas camadas adjacentes cobrem uma porção da primeira camada de tal forma que o comprimido fornece uma taxa de liberação do primeiro agente ativo em uma solução *in vitro* de cerca de 25 40% a cerca de 46% após cerca de 1 hora, de cerca de 68% a cerca de 73% após cerca de 2 horas, e de cerca de 90% a cerca de 98% após cerca de 4 horas, a referida solução *in vitro* incluindo etanol a cerca de 5%.

30 51. Comprimido farmacêutico de dosagem oral de liberação sustentada, caracterizado por compreender:

- uma primeira camada que inclui um primeiro agente ativo, a primeira camada disposta entre duas camadas adjacentes, pelo menos uma das quais inclui pelo menos um segundo agente ativo, as duas camadas adjacentes cobrindo
5 uma porção da primeira camada a fim de controlar a liberação do primeiro agente ativo, de tal forma que, após cerca de 1 hora, de cerca de 30% a cerca de 45% são liberados, após cerca de 2 horas, de cerca de 43% a cerca de 75% são liberados, e após cerca de 4 horas, de cerca de
10 80% a cerca de 100% após cerca de 4 horas são liberados.

52. Comprimido farmacêutico, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que as duas camadas adjacentes que cobrem uma porção da primeira camada controlam a liberação do primeiro agente ativo em uma taxa
15 de cerca de 37% a cerca de 44% após 1 hora, de cerca de 60% a cerca de 73% após 2 horas, e de cerca de 85% a cerca de 97% após cerca de 4 horas, em uma solução *in vitro*.

53. Comprimido farmacêutico, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que as duas
20 camadas adjacentes que cobrem uma porção da primeira camada controlam a liberação do primeiro agente ativo em uma taxa de cerca de 39% a cerca de 42% após 1 hora, de cerca de 65% a cerca de 70% após 2 horas, e de cerca de 87% a cerca de 94% após cerca de 4 horas.

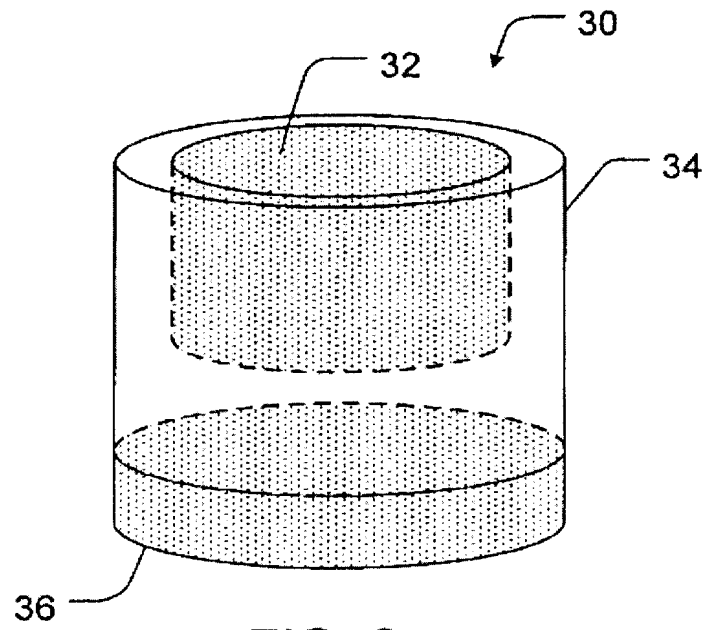
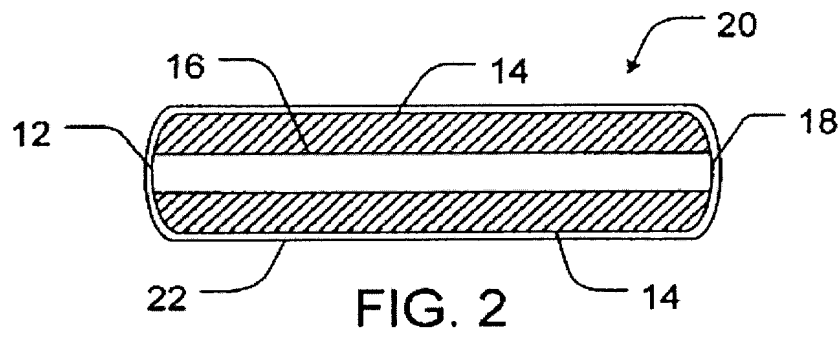
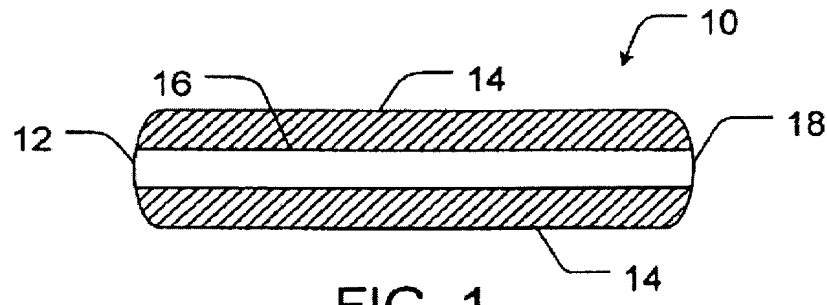


DIAGRAMA DE FLUXO DO PROCESSO DE COMPRIMIDOS DE HCB/APAP.

15 mg/500 mg

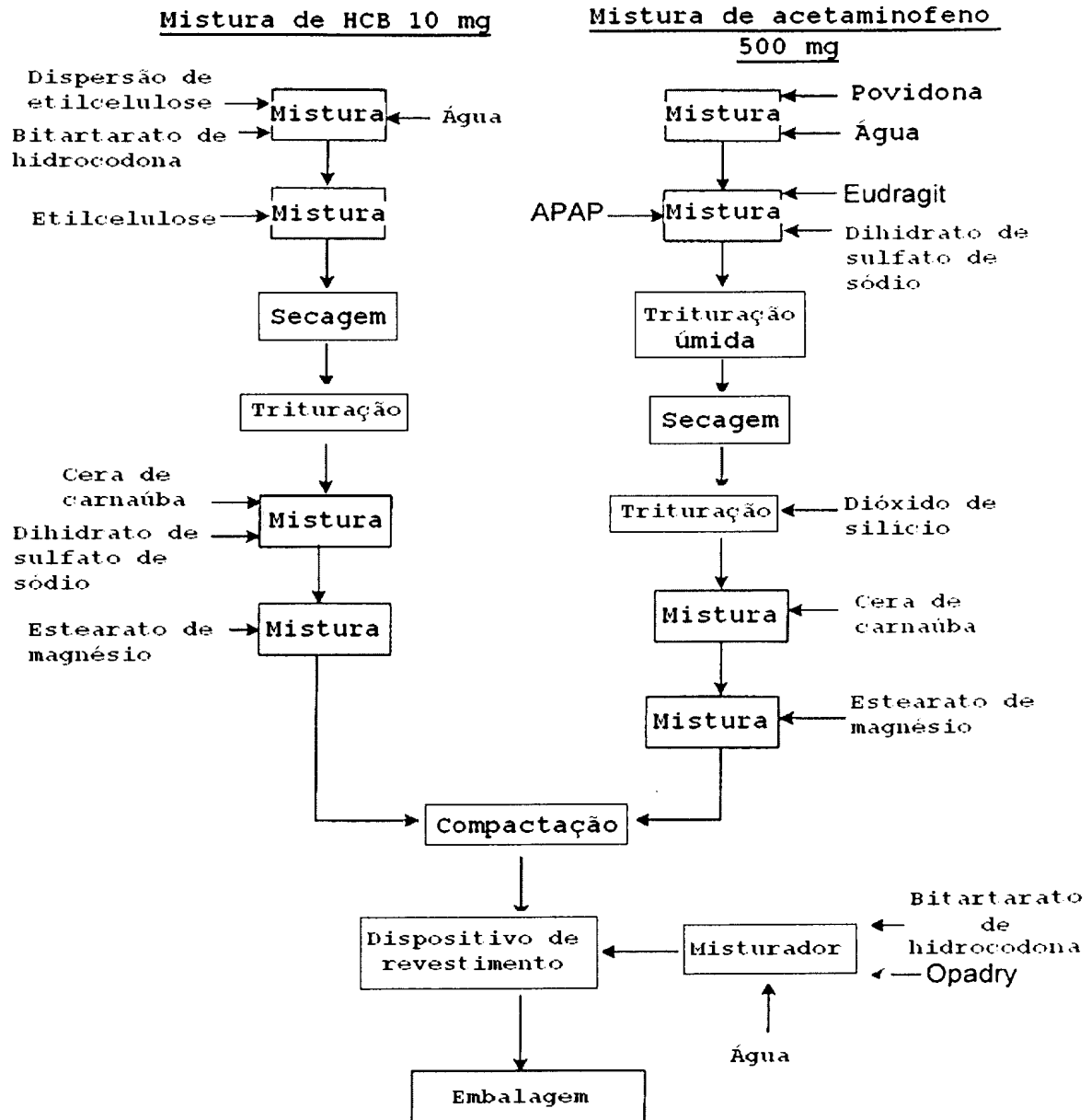


FIG. 4

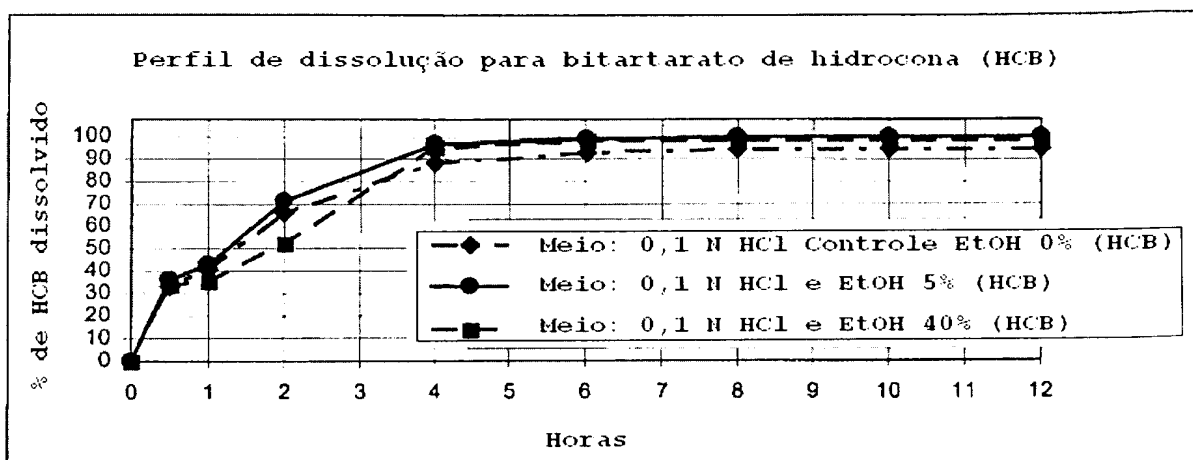


FIG. 5

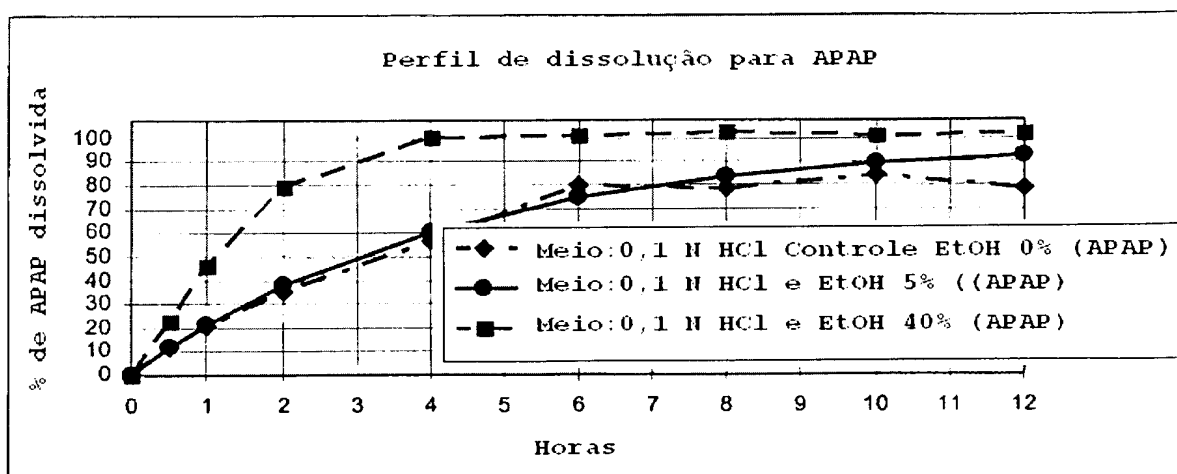


FIG. 6

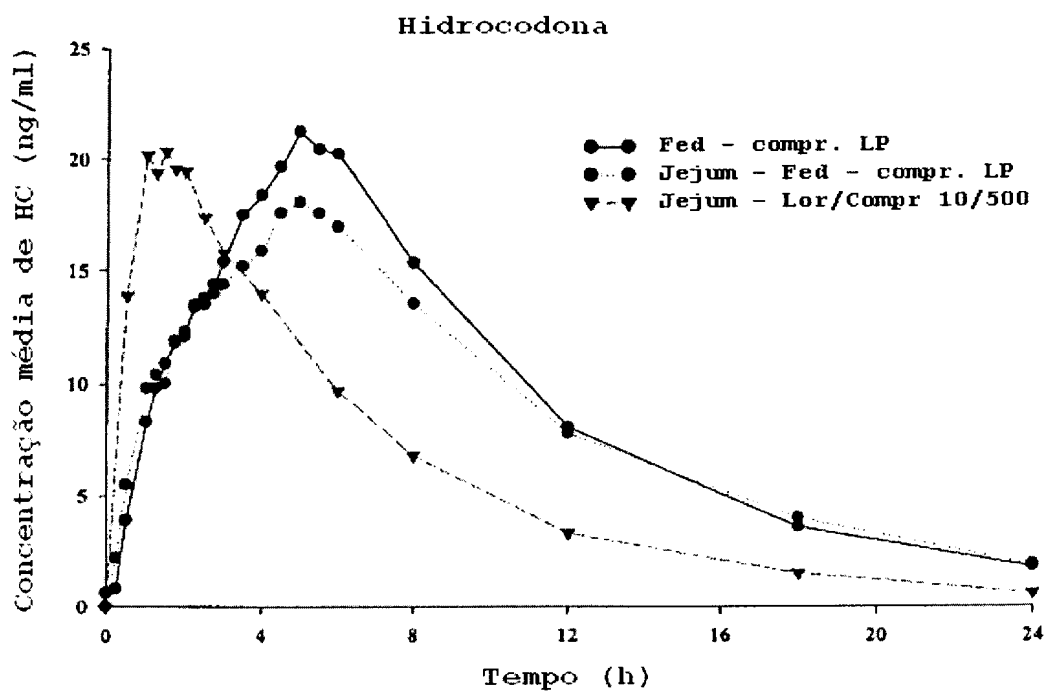


FIG. 7

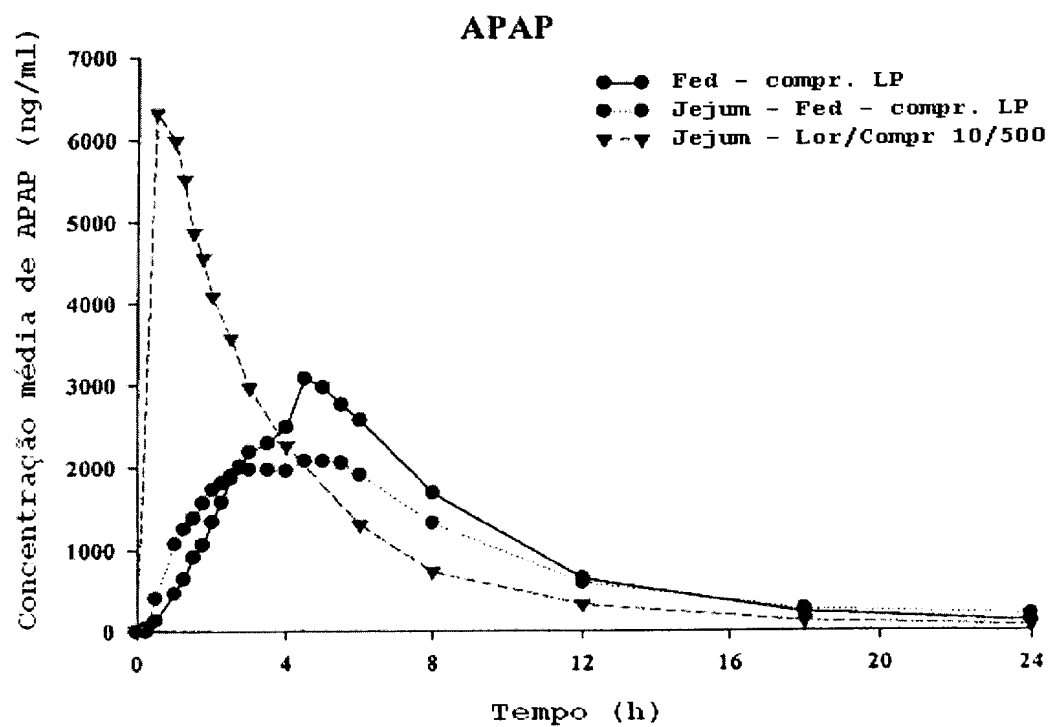


FIG. 8

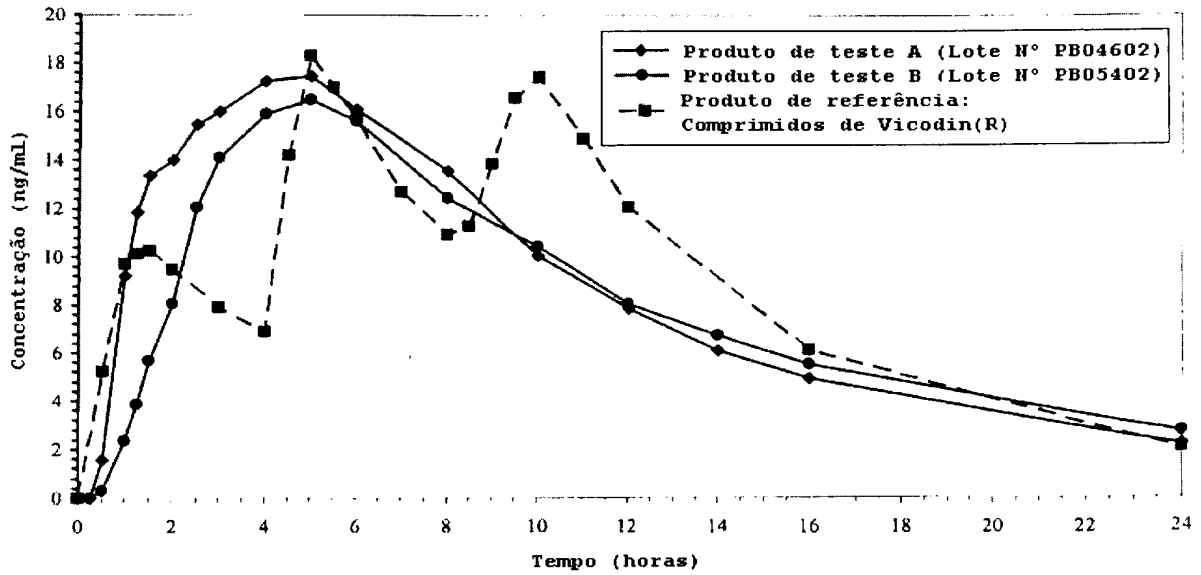


FIG. 9

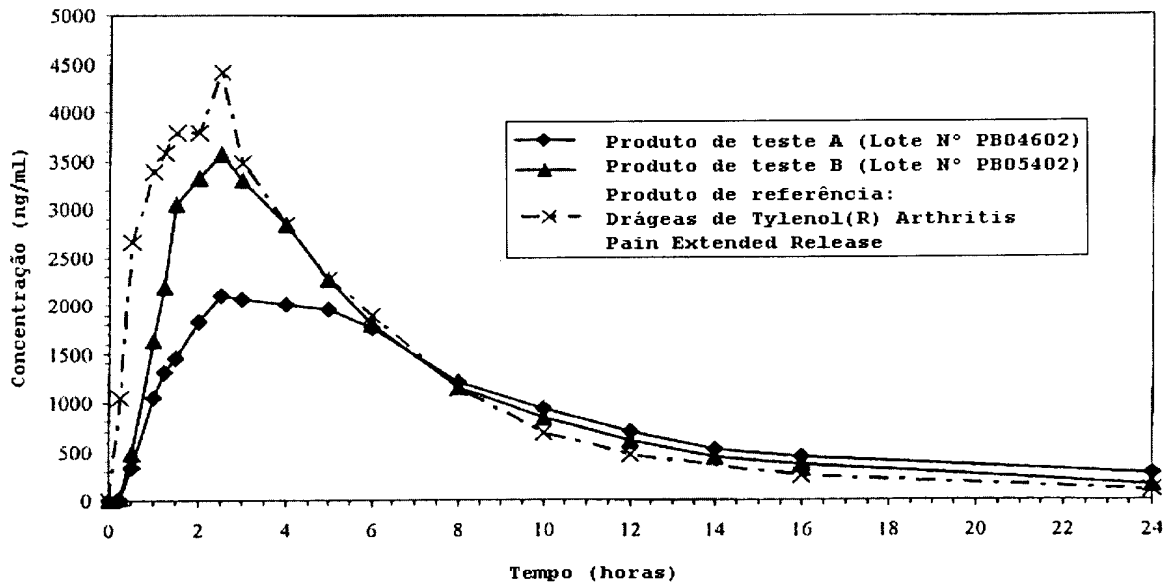


FIG. 10

RESUMO**FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO CONTROLADA E MÉTODOS ASSOCIADOS**

É fornecida uma formulação farmacêutica que possui uma configuração geométrica que afeta as características de liberação de agentes ativos nela contidos e métodos associados. Em um aspecto, um comprimido farmacêutico de dosagem oral de liberação sustentada pode incluir uma primeira camada que possui um primeiro agente ativo, em que a primeira camada está disposta entre duas camadas adjacentes de liberação controlada, pelo menos uma das camadas adjacentes incluindo pelo menos um segundo agente ativo. As duas camadas adjacentes estão dispostas de tal forma a cobrirem uma porção da primeira camada. As duas camadas adjacentes podem ser camadas separadas ou podem estar unidas em uma única camada contínua, dependendo da configuração global e do design geométrico da forma de dosagem oral.