



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

(21) PI 0822140-5 A2



(22) Data do Depósito: 01/02/2008

(43) Data da Publicação Nacional: 16/07/2009

(54) Título: PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA OU NUTRACÊUTICA REVESTIDA TENDO LIBERAÇÃO PULSADA DE SUBSTÂNCIA ATIVA

(51) Int. Cl.: A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 9/50; A61K 47/02; A61K 47/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 10/01/2008 IN 96/CHE/2008.

(71) Depositante(es): EVONIK RÖHM GMBH.

(72) Inventor(es): HEMA RAVISHANKAR; SHARADHA BODINGE; HANS- ULRICH PETEREIT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008051238 de 01/02/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/086941 de 16/07/2009

(85) Data da Fase Nacional: 09/07/2010

(57) Resumo: PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA OU NUTRACÊUTICA REVESTIDA TENDO LIBERAÇÃO PULSADA DE SUBSTÂNCIA ATIVA A presente invenção refere-se a uma preparação farmacêutica ou nutracêutica que compreende a) um núcleo que compreende essencialmente uma substância farmacêuticamente ou nutracêuticamente ativa e uma substância que atua de uma maneira moduladora com relação à liberação de substâncias farmacêuticamente ou nutracêuticamente ativas; e b) uma camada controladora que circunda o núcleo que compreende i) 55 a 92% em peso baseado no peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada uma ou uma mistura de vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de 80 a 98% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres de ácido (met)acrílico com alquilas de C₁ a C₄ e 2 a 20% em peso baseado no peso do polímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo de amônio quaternário no radical alquila; e ii) 8 a 45% em peso baseado no peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada de um ou uma mistura de vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de mais do que 5 a 59% em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido (...).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA OU NUTRACÊUTICA REVESTIDA TENDO LIBERAÇÃO PULSADA DE SUBSTÂNCIA ATIVA**".

A presente invenção refere-se a uma nova preparação farmacêutica ou nutracêutica revestida que resulta em uma liberação intensificada de substância ativa, e ao mesmo tempo, assegura um padrão de liberação sigmoide, para formas medicamentosas que contêm tal preparação farmacêutica e para o uso de certos copolímeros que compreendem unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou metacrílico em uma camada controladora que compreende certos polímeros que contêm grupos de amônio catiônicos que circundam um núcleo que contém uma substância ativa em termos farmacêuticos ou nutracêuticos, para aumentar a taxa de liberação da substância ativa em termos farmacêuticos ou nutracêuticos ou permitir uma liberação mais completa de fármacos a partir de formas de dosagem com liberação controlada em fluidos corporais.

DESCRIÇÃO DAS TÉCNICAS ANTERIORES

Através de técnicas anteriores, são conhecidas muitas abordagens diferentes que reconhecidamente liberam substâncias farmacologicamente ativas a partir de preparações farmacêuticas. Diferentes soluções são fornecidas dependendo de onde e em qual intervalo de tempo a substância farmacologicamente ativa deve ser liberada no sistema digestivo quando se usa formas de aplicação oral.

Através da patente nº U.S. 5.395.628 é conhecida uma preparação farmacêutica que compreende (a) um núcleo que contém uma substância farmacologicamente ativa e um ácido orgânico, e (b) um filme de revestimento formado sobre a superfície do núcleo por um revestimento aquoso de um polímero acrílico insolúvel em água e ligeiramente permeável à água que contém grupos trimetil-amônio-etila. O efeito da estrutura de acordo com os ensinamentos da Patente 628 é que a substância farmacologicamente ativa não é dissolvida e liberada até que um período de tempo fixo caduque, mas quando o fluido corporal gradualmente penetra na preparação e, desta forma, o ácido orgânico esteja dissolvido no polímero ligeiramente permeável à

água que rapidamente mudou para permeável à água, o que resulta em uma solução rápida e liberação da substância farmacologicamente ativa.

Uma preparação farmacêutica similar é conhecida através do documento nº EP-B-1 117 387.

5 Ambos os ensinamentos referem-se à função de um ácido orgânico ou de um sal de ácido orgânico para tornar o revestimento mais permeável à água para liberação da substância farmacologicamente ativa que resulta em um retardamento de tempo no padrão de liberação. Como é evidente, por exemplo, a partir dos exemplos na patente nº U.S. 5.395.628, sem a
10 presença do ácido orgânico a liberação do fármaco é muito lenta e incompleta.

Além disso, são conhecidos vários documentos das técnicas anteriores que descrevem preparações farmacêuticas revestidas em múltiplas camadas, para ajustar padrões específicos de liberação para o componente
15 farmacologicamente ativo.

Os documentos nºs WO 2005/046649, WO 2005/046561, WO 2006/102964 e WO 2006/102965 se relacionam todos a preparações farmacêuticas multiparticuladas que têm um revestimento de múltiplas camadas que permite ajustar a permeabilidade dos filmes de revestimento por modulações intrínsecas, para atingir perfis específicos de liberação. Isso é conseguido por uma forma farmacêutica multiparticulada que compreende um núcleo, uma camada controladora interna circundando o núcleo que compreende uma substância que tem um efeito modulador, especialmente sais de ácidos orgânicos, que fica embutida em uma matriz de polímeros, ceras, resinas e/ou proteínas farmacologicamente aceitáveis. Esta camada controladora interna é circundada por uma camada de ingrediente farmacologicamente ativo que compreende o componente farmacologicamente ativo. A preparação farmacêutica contém adicionalmente uma camada controladora externa que compreende copolímeros acrílicos que têm grupos de amônio quaternário e
20 até 40 por cento em peso de outros polímeros farmacologicamente utilizáveis. Dentre uma longa lista de polímeros farmacologicamente aceitáveis apropriados para serem usados como um componente opcional podem ser descritos
25
30

os copolímeros de (met)acrilato que consistem em 20 a 40 por cento em peso de metacrilato de metila e 60 a 80 por cento em peso de ácido metacrílico ou ácido poli acrílico reticulado e/ou não-reticulado. Não há qualquer informação derivável com relação ao efeito ou propósito desses copolímeros funcionais ácidos na camada controladora externa. Além disso, como estes copolímeros funcionais ácidos são descritos como uma alternativa possível para o componente opcional em uma longa lista de polímeros farmacêuticamente aceitáveis que têm funcionalidade química ou física totalmente diferente é evidente que a seleção do copolímero funcional ácido não tem qualquer relevância para o controle desejado do padrão de liberação descrito nesses documentos das técnicas anteriores.

O objetivo da presente invenção, tendo em vista esses documentos das técnicas anteriores, é fornecer uma preparação farmacêutica para formas farmacêuticas particuladas para administração oral, que têm uma estrutura menos complexa que permite a liberação substancialmente completa do componente farmacêuticamente ativo em um período de tempo curto e, ao mesmo tempo, assegurando um perfil de liberação sigmoide.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os presentes inventores descobriram surpreendentemente que incorporando copolímeros met(acrílicos) que compreende mais do que 5 a 59 por cento em peso baseado no peso das unidades estruturais dos copolímeros derivados de ácido acrílico ou ácido metacrílico em uma camada controladora que compreende um ou mais copolímeros de ácido (met)acrílico que têm grupos de amônio quaternário que circundam um núcleo que contém uma substância farmacêuticamente ou nutraceuticamente ativa e uma substância que atua de uma maneira moduladora com relação à liberação de substâncias farmacêuticamente ativas aumenta a taxa de liberação da substância farmacêuticamente ou nutraceuticamente ativa nos fluidos corporais do sistema digestivo e resulta em uma liberação completa da substância ativa em um período de tempo encurtado em um perfil de liberação sigmoide.

Assim sendo, o objetivo definido foi atingido por uma preparação

farmacêutica ou nutracêutica que compreende:

- a) um núcleo que compreende essencialmente uma substância farmacologicamente ou nutracêuticamente ativa e uma substância que atua de uma maneira moduladora com relação à liberação de substâncias farmacologicamente ou nutracêuticamente ativas; e
- b) uma camada controladora que circunda o núcleo que compreende
 - i) 55 a 92% em peso baseado no peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada um ou uma mistura de vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de 80 a 98 por cento em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres de ácido (met)acrílico com alquilas de C₁ a C₄ e 2 a 20% em peso baseado no peso do polímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo de amônio quaternário no radical alquila; e
 - ii) 8 a 45% em peso baseado no peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada de um ou uma mistura de vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de mais do que 5 a 59% em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico.

MODALIDADES PREFERIDAS DE ACORDO COM A INVENÇÃO

Núcleo (a):

No caso mais simples, o núcleo pode compreender essencialmente ou ser constituído do ingrediente ativo e uma substância que atua de maneira moduladora (modulador). De preferência, os versados nessas técnicas devem adicionar excipientes farmacêuticos convencionais, que são diferentes do modulador, que são exemplificados por aglutinantes, tais como celulose e seus derivados, ou polivinilpirrolidona (PVP), umectantes, promotores de desintegração, lubrificantes, amido e seus derivados, polissacarídeos para solubilização; ou outros. O núcleo pode compreender também um veículo neutro, por exemplo, um nonpareil. Algumas vezes, mesmo cápsulas de gelatina ou cápsulas de HPMC podem ser usadas como núcleos a serem

revestidos.

O núcleo (a) pode compreender, por exemplo:

- 5 - componentes farmacologicamente ou nutracêuticamente ativos em uma quantidade de 97,5 a 2,5, de preferência 80 a 5 por cento em peso baseado no peso do núcleo;
- uma substância que atua de maneira moduladora (um modulador) em uma quantidade de 2,5% em peso a 97,5% em peso, de preferência 5-80% em peso, de preferência particularmente 10-50% em peso, baseado no peso do núcleo;
- 10 - de preferência excipientes farmacêuticos diferentes do modulador, que podem funcionar como aglutinantes em uma quantidade de 0,5 a 50, de preferência 5 a 50 por cento em peso, baseado no peso do núcleo;
- opcionalmente um veículo neutro, semente nonpareil, com uma proporção do peso do núcleo de 0 a 95, de preferência 10 a 60 por cento em peso.
- 15

Os núcleos podem ser produzidos, por exemplo, por granulação e subsequentemente compressão ou compressão direta, extrusão e subsequente arredondamento, granulação a úmido ou a seco ou peletização direta (por exemplo, sobre discos) ou junção de pós (acamamento de pós) em pérolas sem ingrediente ativo (nonpareis) ou partículas que contêm ingrediente ativo.

20

Os núcleos podem ser péletes com um tamanho de 100 a 1.500 μm ou podem ser minicomprimidos com um tamanho de 1.500 a 5.000 μm .

Os núcleos podem ser homogêneos ou ter uma estrutura acamada e, neste caso, o ingrediente ativo está, de preferência, localizado na camada externa. A substância (na substância moduladora seguinte) que atua de uma maneira moduladora com relação à liberação de substâncias farmacologicamente ativas pode estar presente em uma mistura homogênea com a substância farmacêutica. Alternativamente, a substância moduladora pode ser um ingrediente integrado de uma camada em cima ou em baixo de uma camada que compreende uma substância farmacologicamente ativa dentro do núcleo.

25

30

De acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, o núcleo é isento de uma camada controladora que compreende polímeros, ceras, resinas e/ou proteínas farmacologicamente aceitáveis. De acordo com esta modalidade, tal camada controladora não está presente nem em baixo da camada de componente ativo, nem em cima de uma camada de componente ativo. Entretanto, o núcleo pode compreender opcionalmente camadas de sub-revestimento sem funcionalidade controladora da liberação. Tais revestimentos são, de preferência, solúveis em água e podem ser aplicados em espessuras muito baixas, por exemplo, menos do que 15 μm ou menos do que 10 μm . Um material apropriado para tais camadas de sub-revestimento são de HPMC ou PVP. A função dessas camadas de sub-revestimento é evitar incompatibilidades do ingrediente ativo com a camada controladora.

De acordo com uma modalidade preferida da presente invenção. Um veículo inativo, tal como um nonpareil, é carregado primeiro com a substância moduladora e depois com o componente farmacologicamente ativo e, opcionalmente, com excipientes farmacêuticos.

Substância Moduladora:

A substância que atua de uma maneira moduladora com relação à liberação de substâncias farmacologicamente ou nutracêuticamente ativas é uma substância moduladora ou um modulador. A substância moduladora empregada deve ser toxicologicamente aceitável e utilizável em medicamentos. A substância moduladora, de preferência, pode ter um peso molecular menor do que 500. As substâncias moduladoras estão, de preferência, disponíveis na forma sólida e, de preferência, são ionogênicas.

A substância moduladora pode ser um sal inorgânico, tal como cloreto de sódio ou nitrato ou cloreto de potássio. As substâncias moduladoras preferidas são ácidos orgânicos ou sais de ácidos orgânicos.

Os ácidos orgânicos empregados devem ser toxicologicamente aceitáveis e utilizáveis em medicamentos. O tipo preferido depende da formulação específica. Os ácidos orgânicos, tais como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido succínico, ácido acético, ácido maleico, ácido

tartárico, ácido glutárico ou ácido láctico são preferidos. As substâncias que são líquidas como ácidos livres, tais como ácido fórmico, ácido acético ou ácido láctico são, de preferência, aplicadas em sua forma sólida como sais.

5 O ácido succínico é particularmente apropriado para os propósitos da invenção. O ácido cítrico é, em princípio, similarmente apropriado embora os perfis de liberação obtidos em meios tamponados que correspondem a aproximadamente às condições fisiológicas não sejam tão pronunciados quanto com succinato. O ácido ácido pode ocasionalmente levar a problemas de estabilidade que podem aparecer durante a estocagem das formas farmacêuticas. Nenhum desses problemas é conhecido até agora
10 quando o ácido succínico é usado.

O tipo de substância moduladora controla a profundidade dos ingredientes ativos nas plotagens de liberação, especialmente em plotagens de liberação sigmóides. Por exemplo, NaCl ou citrato de Na desaceleram a liberação do ingrediente ativo e, assim sendo, as curvas de liberação se tornam menos pronunciadas. Por outro lado, por exemplo, o succinato de Na, acetato de Na ou ácido cítrico aceleram a liberação do ingrediente ativo, e
15 assim sendo, as curvas de liberação se tornam mais pronunciadas.

A quantidade do(s) ácido(s) orgânico(s) como uma proporção do peso do núcleo pode ser 2,5% em peso a 97,5% em peso, de preferência 5-80% em peso, de preferência particularmente 20-60% em peso.

Os sais de ácidos orgânicos são preferidos do que os ácidos orgânicos. Na maioria dos casos, uma liberação do ingrediente ativo mais lenta durante o retardamento de tempo e subsequentemente uma liberação do ingrediente ativo mais rápida é observada quando se usa os ácidos orgânicos e sais em comparação com os ácidos orgânicos em si.
25

Os sais de ácidos orgânicos empregados devem ser toxicologicamente aceitáveis e utilizáveis em medicamentos. Os sais de metais alcalinos (lítio, sódio, potássio) e sais de amônio são preferidos. O tipo preferido depende das formulações específicas. Além da funcionalidade de acordo com invenção, entretanto, os efeitos farmacológicos dos íons também devem ser levados em consideração. Os sais de ácidos orgânicos fracos, tais
30

como ácido succínico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido glutárico, ou ácido láctico são preferidos.

5 O succinato de sódio é particularmente apropriado para o propósito da invenção. O citrato de sódio é, em princípio, similarmente apropriado embora os perfis de liberação obtidos em meios tamponados que correspondem aproximadamente às condições fisiológicas não sejam tão acentuados quanto com succinato. O ácido acético pode levar ocasionalmente a problemas de estabilidade que podem aparecer durante a estocagem da
10 forma farmacêutica, que não são conhecidos quando se usa succinato de sódio.

O tipo de ácido no sal controla a inclinação descendente da plotagem de liberação do ingrediente ativo, especialmente em plotagens de liberação sigmoides.

15 A quantidade dos sais dos ácidos orgânicos como uma proporção do peso do núcleo pode ser 2,5% em peso a 97,5% em peso, de preferência 5-80% em peso, particularmente 20-60% em peso.

Camada Controladora (b):

A camada controladora (b) contém uma combinação de copolímeros (met)acrílicos catiônicos e copolímeros (met)acrílicos que tem grupos aniônicos e/ou grupos que podem ser convertidos em grupos aniônicos, e
20 opcionalmente excipientes farmacêuticos convencionais, tais como, por exemplo, plastificantes, pigmentos, agentes umectantes, etc. A camada controladora (b), de preferência, cobre o núcleo diretamente sem outras camadas estando presentes entre o núcleo e a camada de revestimento. Especialmente nenhuma outra camada controladora que compreende polímeros, ceras, resinas e/ou proteínas farmacêuticamente aceitáveis fica posicionada
25 entre o núcleo (a) e a camada controladora (b). Os polímeros na camada controladora (b) são de um tipo formador de filme e o revestimento é convertido em um filme junto com os excipientes opcionalmente presentes, para
30 formar um revestimento ou filme de revestimento contínuo. O revestimento ou filme de revestimento em sua totalidade controla a liberação do compo-

nente farmacologicamente ativo.

A camada controladora (b) de acordo com a presente invenção compreende:

- 5 i) 55 a 92 por cento em peso baseado no peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada de um ou vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de 80 a 98 por cento em peso baseado no peso das unidades estruturais de (met)acrílicas derivadas de ésteres do ácido (met)acrílico com alquilas de C₁ a C₄ e 2 a 20 por cento em peso baseado nas unidades estruturais do copolímero (met)acrílico derivadas de monôme-
10 ros (met)acrilato com um grupo de amônio quaternário no radical alquila; e
- ii) 8 a 45 por cento em peso baseado no peso total peso de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada de um ou vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de mais do que 5 a 59 por cento em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido
15 acrílico ou ácido metacrílico.

Componente (i) – copolímero (met)acrílico contendo grupos de amônio quaternário

De acordo com uma modalidade da presente invenção, os copolímeros de acordo com o componente (i) compreendem copolímeros de
20 (met)acrilato constituídos de 80 a 98 por cento em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres do ácido (met)acrílico com alquilas de C₁ a C₄ e 2 a 20 por cento em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo amônio quaternário no radical
25 alquila. As unidades estruturais que contêm um grupo amônio quaternário no radical alquila que estão presentes no copolímero de acordo com o componente (i) da presente invenção são, de preferência, derivadas de cloreto de metacrilato de etila com 2-trimetil-amônio.

De acordo com uma modalidade da presente invenção, os copolímeros de acordo com o componente (i) compreendem copolímeros de
30 (met)acrilato constituídos de 93 a 98 por cento em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres do

ácido (met)acrílico com alquilas de C₁ a C₄ e 2 a 7 por cento em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo amônio quaternário no radical alquila (tipo EUDRAGIT® RS).

5 Um copolímero preferido para ser usado como componente (i) é constituído, por exemplo, de 50 a 70 por cento em peso de unidades estruturais derivadas de metacrilato de metila, 20 a 40 por cento em peso de unidades estruturais derivadas de acrilato de etila e 7 a 2 por cento em peso de metacrilato de etiltrimetil-amônio. Um copolímero particularmente preferido
10 compreende 65 por cento em peso de unidades estruturais derivadas de metacrilato de metila, 30 por cento em peso de unidades estruturais de acrilato de etila e 5 por cento em peso de unidades estruturais derivadas de cloreto de etil 2-trimetil-amônio metacrilato. Tais copolímeros estão disponíveis comercialmente como EUDRAGIT® RS.

15 Outro copolímero de (met)acrilato apropriado para o componente (i) pode ser constituído, por exemplo, unidades monoméricas polymerizadas com radicais livres de 80 a menos do que 93 por cento em peso de ésteres do ácido acrílico ou metacrílico com alquilas de C₁ a C₄ e mais do que 7 a 20 por cento em peso de monômeros (met)acrilato que têm um grupo de amônio quaternário no radical alquila, de preferência 85 a menos do que 93 por
20 cento em peso de ésteres de ácido acrílico ou (met)acrílico com alquilas de C₁ a C₄ e mais do que 7 a 15 por cento em peso de monômeros (met)acrilato que têm um grupo amônio quaternário no radical alquila. Tais copolímeros de (met)acrilato estão comercialmente disponíveis e foram usa-
25 dos durante muito tempo para liberar lentamente os revestimentos (tipo EUDRAGIT® RL).

Um copolímero especificamente apropriado compreende, por exemplo, 60 por cento em peso de metacrilato de metila, 30 por cento em peso de acrilato de etila e 10 por cento em peso de cloreto 2-metacrilato de
30 etil 2-trimetil-amônio (EUDRAGIT® RL).

De acordo com uma modalidade particularmente preferida da presente invenção, os copolímeros de acordo com o componente (i) com-

preendem uma mistura de

40 a 99 por cento em peso baseado no peso total da mistura de copolímeros de (met)acrilato constituídos de 93 a 98 por cento em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres do ácido (met)acrílico com alquilas de C₁ a C₄ e 2 a 7 por cento em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo de amônio quaternário no radical alquila; e

1 a 60 por cento em peso baseado no peso total da mistura de copolímeros de (met)acrilato copolímeros constituídos de 85 a menos do que 93 por cento em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres do ácido (met)acrílico com alquilas de C₁ a C₄ e mais do que 7 a 15 por cento em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo amônio quaternário no radical alquila.

Na mistura do primeiro componente como definido acima pode ser selecionada entre copolímeros do tipo EUDRAGIT® RS incluindo a modalidade preferida definida acima. A proporção dos copolímeros do tipo EUDRAGIT® RS é 40 - 99, de preferência 60 a 95 por cento em peso baseado no peso total da mistura de copolímeros de (met)acrilato de acordo com o componente (i). Particularmente preferida é uma faixa de 70 a 90 por cento em peso.

Um copolímero de (met)acrilato apropriado para o segundo componente da mistura pode ser selecionado entre copolímeros de (met)acrilato do tipo EUDRAGIT® RL como descrito acima. A proporção na mistura pode ser de até 60 por cento em peso, de preferência 5 a 40 por cento em peso, mais preferivelmente 10 a 30 por cento em peso baseado na quantidade total de copolímeros (met)acrílicos que têm grupos amônio quaternário.

Componente (ii) - copolímero (met)acrílico que contém unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico

Além disso, a camada controladora (b) compreende 8 a 45 por

cento em peso baseado no peso total peso de polímeros (met)acrílicos presentes na camada controladora (b) de um ou uma mistura de vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de mais do que 5 a 59 por cento em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico.

De acordo com uma modalidade preferida nos copolímeros de acordo com o componente (ii), o limite inferior para a faixa de quantidade de unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico é selecionado entre pelo menos 7 por cento em peso, de preferência mais do que 15 por cento em peso, mais preferivelmente pelo menos 18 por cento em peso baseado no peso do copolímero. De acordo com uma modalidade da presente invenção, os copolímeros de acordo com o componente (ii) são constituídos de 40 a 59 por cento em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico.

As unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico podem ser parcial ou completamente neutralizadas, por exemplo, por íons alcalinos ou de amônio.

Dependendo do grau de neutralização do copolímero (met)acrílico com funcionalidade ácida, os grupos carboxílicos são completa ou parcialmente convertidos no grupo carboxilato aniônico.

De preferência, o grau de neutralização parcial não é maior do que 25 mol%, não maior do que 12 mol%, não maior do que 10 mol%, não maior do que 8 mol%. É mais preferido que as unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico não sejam neutralizadas.

De preferência, os copolímeros de acordo com o componente (ii) são constituídos de 41 a menos do que 95 por cento em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ésteres do ácido metacrílico com alquilas de C₁ a C₄. Os limites superiores para a quantidade de unidades estruturais derivadas de ésteres do ácido metacrílico com alquilas de C₁ a C₄ no copolímero são selecionados entre 93 por cento em peso, de preferência menos do que 85 por cento em peso, mais preferivelmente 82 por cento em peso baseado no peso do copolímero.

Os ésteres do ácido acrílico ou metacrílico com alquilas de C₁ a C₄ são particularmente metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de butila, acrilato de metila, acrilato de etila e acrilato de butila.

As proporções mencionadas normalmente somam 100% em peso. Entretanto, é possível também, além disso, sem que isto leve a um prejuízo ou alteração das propriedades essenciais, para quantidades pequenas na região de 0 a 10, por exemplo, 1 a 5% em peso de outros monômeros capazes de copolimerização vinílica, tal como, por exemplo, metacrilato de hidroxietila ou acrilato de hidroxietila, vinilpirrolidona, ácido vinilmalônico, estireno, álcool vinílico, acetato de vinila e/ou derivados, estarem presentes. Prefere-se que nenhum outro monômero capaz de copolimerização vinílica esteja presente.

De acordo com uma modalidade particularmente preferida do componente (ii) da camada controladora (b) é constituído de 41 a 60 por cento em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de metacrilato de metila ou acrilato de etila, e 40 a 59 por cento em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido metacrílico, onde os grupos funcionais carboxila no copolímero podem ser parcial ou completamente neutralizados.

Os exemplos que se seguem de copolímeros (met)acrílicos são apropriados como componente (ii) na camada controladora (b).

EUDRAGIT[®] L é um copolímero de 50% em peso de metacrilato de metila e 50% em peso de ácido metacrílico. O pH do início da liberação do ingrediente ativo específico no suco gastrointestinal ou fluido intestinal simulado pode ser afirmado como sendo pH 6,0.

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

São similarmente apropriados os copolímeros de (met)acrilato aniônicos constituídos de 20 a 40% em peso de ácido metacrílico e 80 a

60% em peso de metacrilato de metila (tipo EUDRAGIT® S). O pH do início da liberação do ingrediente ativo específico no suco intestinal ou fluido intestinal simulado pode ser afirmado como sendo pH 7,0.

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

10 EUDRAGIT® FS é um copolímero de 25% em peso de metacrilato de metila, 65% em peso de acrilato de metila e 10% em peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® FS 30 D é uma dispersão que compreende 30% em peso de EUDRAGIT® FS.

15 É adicionalmente apropriado um copolímero constituído de 20 a 34% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico, 20 a 69% em peso de acrilato de metila e 0 a 40% em peso de acrilato de etila e/ou quando apropriado 0 a 10% em peso de outros monômeros capazes de polimerização vinílica,

20 desde que a temperatura de transição vítrea do copolímero de acordo com ISO 11357-2, subseção 3.3.3, não seja mais do que 60°C. Este copolímero de (met)acrilato é particularmente apropriado, por causa das suas boas propriedades de alongamento na ruptura, para prensar péletes em comprimidos.

25 É adicionalmente apropriado um copolímero constituído de 20 a 33% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico, 5 a 30% em peso de acrilato de metila e 20 a 40% em peso de acrilato de etila e Mais de 10 a 30% em peso de metacrilato de butila e quando
30 apropriado

0 a 10% em peso de outros monômeros capazes de copolimerização vinílica,

quando as proporções dos monômeros somam até 100% em peso,

desde que a temperatura de transição vítrea do copolímero de acordo com ISO 11357-2, subseção 3.3.3 (temperatura do ponto médio T_{mg}), seja 55 a 70°C. Os copolímeros deste tipo são particularmente apropriados por causa de suas boas propriedades mecânicas para prensar péletes em comprimidos.

O copolímero supramencionado é constituído particularmente de unidades polymerizadas com radicais livres de

20 a 33, de preferência 25 a 32, particularmente de preferência 28 a 31% em peso de ácido metacrílico ou ácido acrílico, com preferência por ácido metacrílico,

5 a 30, de preferência 10 a 28, particularmente de preferência 15 a 25% em peso de acrilato de metila,

20 a 40, de preferência 25 a 35, particularmente de preferência 18 a 22% em peso de acrilato de etila, e

Mais do que 10 a 30, de preferência 15 a 25, particularmente de preferência 18 a 22% em peso de metacrilato de butila,

quando a composição monomérica é escolhida de tal modo que a temperatura de transição vítrea do copolímero seja entre 55 e 70°C, de preferência 59 a 66, particularmente de preferência 60 a 65°C.

A temperatura de transição vítrea significa neste caso particularmente a temperatura no ponto médio T_{mg} de acordo com ISO 11357-2, subseção 3.3.3. A medição ocorre sem plastificante adicionado, com teores de monômero residual. (REMO) menor do que 100 ppm, com uma taxa de aquecimento de 10°C/min e sob atmosfera de nitrogênio.

Os copolímeros de (met)acrilato aniônicos podem ser preparados de uma maneira conhecida de por si por polimerização com radicais livres dos monômeros (vide, por exemplo, documentos n^{os} EP 0 704 207 A2 e EP 0 704 208 A2). O copolímero de acordo com a invenção pode ser preparado de uma maneira conhecida de per por polimerização com radicais livres em fase aquosa na presença, de preferência, de emulsificantes aniônicos,

por exemplo, pelo processo descrito no documento nº DE-C 2 135 073.

O copolímero pode ser preparado por processos convencionais de polimerização com radicais livres continuamente ou descontinuamente (processos em batelada) na presença de iniciadores formadores de radicais livres e, quando apropriado, reguladores para ajustar o peso molecular não diluído, em solução, por polimerização de pérolas ou em emulsão. O peso molecular médio M_w (peso médio, determinado, por exemplo, medindo a viscosidade da solução) pode ser, por exemplo, na faixa entre 80.000 e 1.000.000 (g/mol). A polimerização em emulsão em fase aquosa na presença de iniciadores solúveis em água, e de preferência emulsificantes aniônicos é preferida.

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

Os copolímeros de (met)acrilato são obtidos de uma maneira conhecida de por si por polimerização em massa com radicais livres, em solução, pérolas ou em emulsão. Eles devem antes de processar ser levados até o tamanho de partícula da invenção por processos apropriados de moagem, secagem ou aspersão. Isto pode ocorrer por trituração simples de pletes extrudados e resfriados ou corte quente.

O uso de pós pode ser vantajoso especialmente em mistura com outros pós ou líquidos. Os aparelhos apropriados para produzir pós são conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, moinhos de jato de ar, moinhos com discos com pinos, moinhos compartimentados. É possível quando apropriado incluir etapas de peneiração apropriadas. Um moinho apropriado para grandes quantidades industriais é, por exemplo, uma moimho de jatos opostos (Multi N^o 4200) operado com uma pressão manométrica de cerca de 0,6 Mpa (6 bar).

As bases apropriadas para a pelo menos uma neutralização parcial dos (met)acrílicos aniônicos da invenção são aquelas expressamente mencionadas no documento nº EP 0 088 951 A2 ou WO 2004/096185 ou deriváveis a partir delas. As bases que se segue são apropriadas, particularmente: solução de hidróxido de sódio, solução de hidróxido de potássio

(KOH), hidróxido de amônio ou bases orgânicas tais como, por exemplo, trietanolamina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, fosfato trissódico, citrato trissódico ou amônia ou aminas fisiologicamente toleradas tais como tretanolamina ou tris-(hidróxi-metil)aminometano.

- 5 Outras bases orgânicas catiônicas apropriadas são os aminoácidos básicos histidina, arginina e/ou lisina.

Outros Excipientes Farmaceuticamente Usuais

O núcleo e/ou o revestimento pode compreender outros excipientes farmaceuticamente usuais. Outros aditivos, particularmente como auxiliares de processamento, são incluídos para assegurar um processo de produção confiável e reprodutível e boa estabilidade na estocagem de longo prazo. Eles podem influenciar a permeabilidade dos revestimentos que podem ser utilizados quando apropriado como prâmetros de controle adicionais. Como discutido acima, os excipientes farmacêuticos que podem estar presentes no núcleo além do componente farmaceuticamente ativo podem ser, por exemplo, aglutinantes, tais como celulose e derivados dos mesmos, polivinilpirrolidona (PVP), gelatina, (met)acrilatos, amido e seus derivados, ou açúcares.

- Plastificantes:

20 Plastificantes podem estar presentes, particularmente no revestimento ou nos copolímeros (met)acrílicos do revestimento. As substâncias apropriadas como plastificantes usualmente têm um peso molecular entre 100 e 20.000 e compreendem um ou mais grupos hidrofílicos na molécula, por exemplo, hidroxila, grupos éster ou amônio. Eles são frequentemente

25 ésteres que são líquidos à temperatura ambiente, tais como citratos, ftalatos, sebacatos ou óleo de mamona. Os exemplos de plastificantes apropriados são citratos de alquilas, por exemplo, citrato de trietila, ésteres de glicerina, ftalatos de alquila, sebacatos de alquila, éstere de sacarose, ésteres de sorbitan, de dietila, sebacato de dibutila e polietilenoglicóis com um peso molecular de 4.000 a 20.000. Os plastificantes preferidos são citrato de trietila e

30 citrato de acetil-trietila. Os plastificantes podem estar presentes, por exemplo, em quantidades entre 5 e 25 por cento em peso baseado nos polímeros

do revestimento.

- **Agentes Antiaderentes:**

Estas substâncias, que usualmente têm propriedades lipofílicas, podem ser adicionadas às suspensões de aspersão e impedir a aglomeração dos núcleos durante o revestimento com filme. É possível empregar, por exemplo, talco, sílica, caulim, estearato de magnésio ou estearato de cálcio ou emulsificantes não-iônicos com um HLB entre 3 e 8, como monoestearato de glicerina. As quantidades usuais empregadas são entre 0,5 e 100 por cento em peso baseado no peso dos núcleos. Os agentes antiaderentes podem ser alternativamente empregados no revestimento, de preferência em uma quantidade de 0,5 a 100 por cento em peso baseado no peso total dos polímeros no revestimento.

- **Outros Excipientes:**

Outros excipientes farmacologicamente usuais que podem ser adicionados de uma maneira conhecida de per si são, por exemplo, estabilizadores, colorantes, antioxidantes, agentes umectantes, formadores de poros, pigmentos, abrillantadores, etc., farmacologicamente aceitáveis.

Componentes Farmacologicamente Ativos

A forma farmacêutica em múltiplas camadas da invenção é apropriada, em princípio, para quaisquer componentes farmacologicamente ativos. As substâncias medicinais em si podem ser encontradas em trabalhos de referência tais como, por exemplo, a "Rote Liste" ou o "Merck Index".

Os componentes ativos ou substâncias medicinais para os propósitos da invenção são intencionados para serem usados no corpo humano ou animal para

1. para curar, aliviar, prevenir ou para diagnosticar distúrbios, condições, dano físico ou sintomas patológicos;
2. para revelar a condição, o estado ou as funções do corpo ou estados mentais;
3. para substituir substâncias ativas ou fluidos corporais produzidos pelo corpo humano ou animal;
4. para proteger, eliminar ou tornar patogênicos, parasitas ou

substâncias exógenas inofensivas, ou

5. para influenciar a condição, o estado das funções do corpo ou estados mentais.

Estas substâncias farmacologicamente ativas podem pertencer a

5 uma ou mais classes de ingredientes ativos, tais como inibidores de ACE, adrenérgicos, adrenocorticosteroides, agentes terapêuticos para acne, inibidores de aldose redutase, antagonistas de aldosterona, inibidores de alfa-glicosidase, inibidores alfa 1, remédios para abuso de álcool, aminoácidos, amebicidas, anabólicos, analépticos, adições anestésicas, anaestésicos

10 (não-inalantes), anestésicos (locais), analgésicos, androgênicos, agentes terapêuticos para angina, antagonistas, antialérgicos, antialérgicos tais como inibidores de PDE, antialérgicos para tratamento de asma, outros antialérgicos (por exemplo, antagonistas de leucotrieno, antianêmicos, antiandrogênicos, antiansiolíticos, antiartríticos, antiarrítmicos, antiaterioscleróticos, anti-

15 bióticos, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, antidepressivos, antidiabéticos, antidiarreicos, antidiuréticos, antídotos, antieméticos, antiepilépticos, antifibrinolíticos, antiepilépticos, anti-helmínticos, anti-histamínicos, anti-hipotensivos, anti-hipertensivos, anti-hipertensivos, anti-hipotensivos, anticoagulantes, antimicóticos, antiestrogênicos, antiestrogênicos (não-esteroides),

20 agentes antiparkinson, agentes anti-inflamatórios, agentes ativos antiproliferativos, ingredientes ativos antiprotozoários, antirreumáticos, antiesquistosomose, antiespasmolíticos, antitrombóticos, antitussígenos, supressores de apetite, remédios para arteriosclerose, bacteriostáticos, beta-bloqueadores, bloqueadores de receptores beta, broncodilatadores, inibidores de anidrase

25 carbônica, agentes quimioterápicos, coleréticos, colinérgicos, agonistas colinérgicos, inibidores de colinesterase, agentes para o tratamento de colite ulcerativa, inibidores de ciclo-oxigenase, diuréticos, ectoparasiticidas, eméticos, enzimas, inibidores de enzimas, inibidores de enzimas, ingredientes ativos contra vômito, fibrinolíticos, fungistáticos, remédios para gota, agentes

30 terapêuticos para glaucoma, glicocorticoides, glicocorticosteroides, hemostáticos, glicosídeos cardíacos, antagonistas de histamina H2, hormônios e seus inibidores, agentes imunoterápicos, cardiotônicos, coccidiostáticos, la-

xantes, agentes redutores de lipídeos, agentes terapêuticos gastrointestinais, agentes terapêuticos para malária, remédios para enxaqueca, microbicidas, doença de Crohn, inibidores de metástases, remédios para enxaqueca, preparações minerais, ingredientes ativos para aumentar a motilidade, relaxantes musculares, neurolépticos, ingredientes ativos para o tratamento de estrogênios, osteoporose, otológicos, agentes antiparkinson, fitofarmacêuticos, inibidores de bombas de prótons, prostaglandinas, ingredientes ativos para tratar hiperplasia prostática benigna, ingredientes ativos para tratar prurido, ingredientes ativos para psoríase, fármacos psicotativos, lavadores de radicias livres, antagonistas de renina, agentes terapêuticos para tireoide, ingredientes ativos para tratar seborreia, ingredientes ativos contra naupasia, espasmolíticos, alfa- e beta-simpatomiméticos, inibidores de agregação de plaquetas, tranquilizantes, agentes terapêuticos para úlceras, outros agentes terapêuticos para úlceras, agentes para o tratamento de urolitíase, virustáticos, vitaminas, citocinas, ingredientes ativos para terapia combinada com citostáticos.

Os exemplos de componentes ativos apropriados são acarbose, ácido acetilsalicílico, abacavir, aceclofenaco, aclarrubicina, aciclovir, actinomicina, adalimumab, adefovir, adefovirdipivoxil, adenosilmetionina, adrenalina e derivados de adrenalina, agalsidase alfa, agalsidase beta, alemtuzumab, almotriptan, alfacept, alopurinol, almotriptan, alosetron, alprostadil, amantadina, ambroxol, amisulpride, amlodipina, amoxicilina, ácido 5-aminossalicílico, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, amprenavir, anakinra, anastrozol, androgen e derivados de androgen, apomorfina, aripiprazol, trióxido de arsênico, artemeter, atenolol, atorvastatina, atosiban, azatioprina, ácido azelaico derivados de ácido barbitúrico, balsalazida, basiliximab, beclapernin, beclometasona, bemiparin, benzodiazepinas, beta-histina, bexaroten, bezafibrato, bicalutamida, bimatoprost, bosentan, toxina butolínica, brimonidina, brinzolamida, budesonida, budipine, bufexamac, bumetanida, buprenorfina, bupropion, butizina, calcitonina, antagonistas de cálcio, sais de cálcio, candesartana, capecitabina, captopril, carbamazepine, carifenacin, carvedilol, caspofungin, cefaclor, cefadroxil, cefalexina cefalosporinas, cefdi-

toren, cefprozil, celecoxib, cepecitabina, cervastatim, cetirizina, cetorelix, cetuximab, ácido quenodesoxicólico, gonadotropina coriônica, ciclosporina, cidofovir, cimetidina, ciprofloxacina, cisplatina, cladribina, claritromicina, ácido clavulânico, clindamicina, clobutinol, clonidina, clopidogrel, codeína, cafeína, colestiramina, ácido cromoglicico, cotrimoxazol, cumarina e derivados de cumarina, darbepoetin, cisteamina, cisteína, citarabina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, daclizumab, dalfopristin, danaparoid, dapiprazol, darbepoetina, defepripona, desipramina, desirudin, desloaratadina, desmopressina, desogestrel, desonida, dexibuprofeno, dexquetoprofeno, disoproxila, diazepam e derivados de diazepam, di-hidralazina, diltiazem, dimenidrinato, sufóxido de dimetila, dimeticon, dipivoxila, dipiridamol, dolasetron, donperidona, e derivados de donperidona, donepizila, dopamina, doxazosin, doxorubicina, doxilamina, diclofenaco, divalproex, dronabinol, drospirenona, drotrecogin alfa, dutasterida, ebastina, econazol, efavirenz, eletripan, emidastina, entricitabina, enalapril, encepur, entacapone, enfurvirtida, efedrina, epinefrina, eplerenona, epoetina e derivados de epoetina, eprosartan, eptifibatida, ertapenem, esomeprazol, estrogênio e derivados de estrogênio, etanercept, etenzamida, etinestradiol, etofenamato, etofibrato, etofilina, etonogestrel, etoposida, exemestan, exetimib, famciclovir, famotidina, daloxato de fapropanan, felodipina, fenofibrato, fentanil, fenticonazol, fexofenadina, finasterida, fluconazol, fludarabina, flunarizina, fluorouracila, fluoxetina, flurbiprofeno, flupirtina, flutamida, fluvastatina, folitropina, fomivirsen, fondaparinux, formoterol, fosfomicina, frovatriptan, furosemida, ácido fusídico, gadobenato, galantamina, galopamila, ganciclovir, ganirelix, gatifloxacina, gefitinib, genfibrozila, gentamicina, gepirona, progestogênio e derivados de progestogênio, ginkgo, glatiramer, glibenclamida, glipizida, glucagon, glucitol e derivados de glucitol, glicosamina e derivados de glicosamina, antibióticos glicosídeos, glutationa, glicerol e derivados de glicerol, hormônios do hipotálamo, gosereлина, grepafloxacina, inibidores de girase, guanetidina, inibidores de girase, hemina, halofantrina, haloperidol, derivados de uréia como anidiabéticos orais, heparina e derivados de heparina, glicosídeos cardíacos, ácido hialurônico, hidralazina, hidroclorotiazida e derivados de hidroclorotiazida, hidroxí-

omeprazol, hidroxizina, ibritumomab, ibuprofeno, idarrubicina, ifliximab, ifosfamida, iloprost, imatinib, imidaprila, imiglucerase, imipramina, imiquimod, imidaprila, indometacina, indoramina, infliximab, insulina, insulina glargin, interferons, irbesartan, irinotecano, isoconazol, isoprenalina, itraconazol, ivabradinas, iodo e derivados de iodo, erva-de-são-joão, sais de potássio, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, lacidipina, lansoprazol, laronidase, latanoprost, leflunomida, lepirudina, lercanidipina, letepirim, letrozol, levacetilmetadol, levetiracetam, levocetirizina, levodopa, levodropropicín, levometadona, licofelona, linezolida, lipinavir, ácido lipoico e derivados do ácido lipoico, lisinopril, lisurida, lofepramina, lodoxamida, lomefloxacín, lomustina, loperamida, lopinavir, loratadina, lomoxicam, losartan, lumefantrina, lutropina, sais de magnésio, antibióticos macrolídeos, mangafodipir, maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclozina, ácido mefenâmico, mefloquina, meloxicam, memantina, mepindolol, meprobamato, meropenem, mesalazina, mesuximida, metamazol, metformina, metadona, metotrexato, 5-amino-4-oxopentanoato de metila, metilnaloxona, metilnaloxona, metilnaltrexonas, metilfenidato, metilprednisolona, metixen, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, mibefradil, miconazol, mifepristona, miglitol, miglustad, minociclina, minoxidil, misoprostol, mitomicina, mizolastina, modafinil, moexipril, montelukast, moroctocog, morfina e derivados de morfina, moxifloxacina, alcóides do esporão do centeio, nalbufina, naloxona, naproxeno, naratriptano, narcotina, natamicina, nateglinida, nebivolol, nefazodona, nefinavir, neostigmine, neramexan, nevirapina, nicergolina, nicetamida, nifedipina, ácido niflúmico, nimodipina, nimorazol, nimustina, nesiritida, nisoldipina, norfloxacina, novamina sulfona, noscapina, nistatina, ofloxacina, octneotide, olanzapina, olmesartan, olsalazina, oseltamivir, omeprazol, omoconazol, ondansetron, orlistat, oseltamivir, oxaceprol, oxacilina, oxaliplatina, oxaprozina, oxcarbacepina, oxicodona, oxiconazol, oximetazolina, palivizumab, palanose-tron, pantoprazol, paracetamol, parecoxib, paroxetina, pegaspargase, peginterferon, pegfilgrastrim, penciclovir, penicilinas orais, pentazocina, pentifilina, pentoxifolina, antibióticos peptídicos, perindopril, perfenazina, petidina, extra-tos vegetais, fenazona, peniramina, ácido fenilbutírico, fenitoína, fenotiazí-

nas, fenserina, fenilbutazona, fenitoína, pimecrolimus, pimizida, pindolol, pioglitazona, piperazina, piracetam, pirenzepina, piribedil, pirlindol, piroxicam, pramipexol, pramlintide, pravastatina, prazosin, procaína, promazina, propiverina, propranolol, derivados do ácido propiônico, propifenazona, prostaglandinas, protionamida, proxifilina, quetiapina, quinapril, quinaprilato, quinupristina, ramipril, ranitidina, rabeprazol, raloxifeno, ranolazina, rasburicase, reboxetina, repaclinidas, reproterol, reserpina, revofloxacina, ribavirina, rifampicina, riluzóis, rimexolona, risedronato, risperidona, ritonavir, rituximab, rivastimen, risatriptan, rofecoxib, ropinirol, ropivacaína, rosiglitazona, roxatidina, roxitromicina, ruscogenin, rosuvastatin, rutosida e derivados de rutosida, sabadila, salbutamol, salicilatos, salmeterol, saperconazóis, hormônios da tireoide, escopolamina, selegilina, sertaconazol, sertindol, sertralina, sevelamer, sibutramina, sildenafil, silicatos, sinvastatina, sirolimus, sitosterol, sotalol, ácido espaglúmico, esparfloxacin, espectinomycin, espiramicin, espirapril, espironolactona, estavudina, estreptomycin, sucralfato, sufentanil, sulbactam, sulfonamidas, sulfasalazina, sulpírida, sultamicilina, sultiam, sumatriptan, cloreto de suxametônio, tacrina, tacrolimus, tadalafil, taliolol, talsaclicidina, tamoxifeno, tasonermin, tazaroteno, tegafur, tegaserod, telitromicina, telmisartan, temoporfin, temozolomida, tenatoprazol, tenecteplase, teniposida, tenofovir, tenoxicam, teriparatida, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, teriparatida, terlipressina, tertatolol, testosterona e derivados de testosterona, tetraciclinas, tetrizolina, tezosentan, teobromina, teofilina, derivados de teofilina, tiamazol, tiotepa, fatores do crescimento, tiagabina, tiaprida, tibolona, ticlopidina, tilidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tiotrópio, tioxelona, tirazetam, tiropramida, trofiban, tizanidina, tolazolina, tolbutamida, tolcapona, tolnaftato, tolperisona, tolterodina, topiramato, topotecano, torasemida, tramadol, tramazolina, trandolapril, tranilcipromina, trapidil, trastuzumab, travoprost, trazodona, trepostinil, triancinolona e derivados de triancinolona, triamtereno, trifluperidol, trifluridina, trimetazidinas, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, trifosfamida, tromantadina, trometamol, tropalmina, trovafloxacina, troxerutin, tulobuterol, tripsinas, tiramina, tirotricin, urapidil, ácido ursodesoxicólico, ácido desoxicólico teofilina, valaciclo-

vir, valdecoxib, valganciclovir, ácido valproico, valsartan, vancomicina, vardenafil, cloreto de vecurônio, venlafaxina, verapamil, verteporfin, vidarabina, vigabatrina, viloxazina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidil, vitamina D e derivados de vitamina D, voriconazol, warfarina, nicotinato de xantanol, ximelagatran, xipamida, zafirlucast, zalcitabina, zaleplon, zanamivir, zidovudina, ziprasidona, ácido zoledrônico, zolmitriptan, zolpidem, zoplicona, zotepina e similares.

Os componentes ativos podem, caso desejado, ser usados também na forma de seus sais ou derivados farmacologicamente aceitáveis, e no caso de ingredientes ativos quirais é possível empregar ambos isômeros opticamente ativos e racematos ou misturas de diastereoisômeros. Caso desejado, as composições da invenção podem compreender também dois ou mais ingredientes farmacêuticos ativos.

Nutracêuticos

Nutracêuticos podem ser definidos como extratos de alimentos tidos como tendo efeitos médicos sobre a saúde humana. O nutracêutico é usualmente contido em uma apresentação médica, tal como uma cápsula, comprimido ou pó em uma dose prescrita. Os exemplos de nutracêuticos são resveratrol de produtos da uva como um antioxidante, produtos de fibras dietéticas solúveis, tais como casca da semente de plantago para reduzir hipercolesterolemia, brócolis (sulfano) como preventivo contra câncer, e soja ou trifólio (isoflavonoides) para melhorar a saúde arterial. Outros exemplos de nutracêuticos são flavonoides, antioxidantes, ácido alfa-linoleico da semente de linho, beta-caroteno de pétalas de tagetes ou antocianinas de bagas. Algumas vezes o termo "neutracêuticos" é usado como sinônimo de nutracêuticos.

Aplicação da Camada Controladora (b):

O processo de aplicação pode ser selecionado entre aplicação por aspersão a partir de soluções orgânicas ou dispersões aquosas, ou fundindo ou aplicação direta de pó. É essencial para implementação neste caso que um revestimento uniforme isento de poros seja produzido. Embora a aplicação de disperses aquosas seja preferido em comparação com solu-

ções orgânicas, especialmente em países nos quais exigências rigorosas contra compostos orgânicos voláteis (VOC) devem ser atendidas, é possível aplicar também a aplicação do revestimento usando uma solução orgânica.

Os processos de aplicação apropriados podem ser encontrados, por exemplo, em Bauer, K.H., Lehmann, K., Osterwald, H. P., Rothgang, G. "Coated Pharmaceutical Dosage Forms", 1998, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart and CRC Press LLC, Boca Raton, Florida, USA or McGinity, J. W., "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Second Edition, Revised and Expanded", 1997, Marcel Dekker Inc., New York, EUA.

As propriedades relevantes, testes necessários e especificações para a aplicação estão listadas em farmacopeias.

Os detalhes podem ser encontrados em livros-textos costumeiros, por exemplo:

- 15 - Voigt, R. (1984), Lehbuch der pharmazeutischen Technologie; Verlag Chemie Weinheim – Beerfield Beach/Florida – Basle.
- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), especialmente capítulos 15 e 16, pp. 626-642.
- 20 - Gennaro, A., R. (Editor), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pennsylvania (1985), Chapter 88, pp. 1567-1573.
- List, P.H. (1982): Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

A camada controladora (b) é, de preferência, aplicada ao núcleo em uma quantidade para resultar em um peso total de camada controladora (b) entre 2,5 e 100, de preferência 10 a 70, particularmente de preferência 15 a 40 por cento em peso baseado no peso total do núcleo (a).

Revestimentos de Topo

A preparação farmacêutica ou nutracêutica da presente invenção pode compreender opcionalmente um revestimento de topo que não tem qualquer funcionalidade controladora da liberação. De preferência, o revestimento do topo é uma camada solúvel em água que funciona como veículo

para pigmentos ou lubrificantes. Um material para revestimento de topo apropriado pode ser selecionado entre polissacarídeos.

Formas de Administração

E, em princípio, que as preparações farmacêuticas ou nutracêuticas de acordo com a presente invenção sejam usadas diretamente por administração oral. Entretanto, outras etapas de processamento, de preferência, seguem de uma maneira conhecida para produzir formas farmacêuticas. A preparação pode estar presente, por exemplo, na forma colorida que pode ser processada por meio de excipientes farmacêuticamente usuais, e de uma maneira conhecida de per si para formas farmacêuticas multiparticuladas, particularmente comprimidos, minic comprimidos, cápsulas, sachês ou pós reconstituíveis que contêm péletes.

A preparação de acordo com a presente invenção pode, de preferência, ser prensada na forma de péletes, por exemplo, para dar um comprimido. Alternativamente, a preparação pode estar, por exemplo, também na forma de péletes ou minic comprimidos que são introduzidos dentro de uma cápsula de gelatina ou cápsula de HPMC (Metilose) e desta forma envelopados.

EXEMPLOS

Os seguintes copolímeros foram usados nos exemplos:

Copolímero 1:

Obtido a partir de 65 por cento em peso de metacrilato de metila, 30 por cento em peso de acrilato de etila e 5 por cento em peso de cloreto de metacrilato de 2-trimetil-amônio-metila (EUDRAGIT® RS).

Copolímero 2:

Obtido a partir de 60 por cento em peso de metacrilato de metila, 30 por cento em peso de acrilato de etila e 10 por cento em peso de cloreto de metacrilato de 2-trimetil-amônio-metila (EUDRAGIT® RL).

Copolímero 3:

Obtido a partir de 50 por cento em peso de metacrilato de metila e 50 por cento em peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT® L) usado sem neutralização.

Copolímero 4:

Obtido a partir de 70 por cento em peso de metacrilato de metila e 30 por cento em peso de ácido metacrílico (EUDRAGIT® S) usado sem neutralização.

5 Métodos**Fármaco-modelo**

Os estudos foram conduzidos usando cloridrato de fenilefrina como fármaco-modelo.

Excipientes

- 10 Todos excipientes foram usados na qualidade farmacêutica.

Estudos de Dissolução

Os péletes revestidos foram testados de acordo com USP 28-NF23, General Chapter <711>, *Dissolution*,

Parâmetros de Dissolução:

- 15 Aparelho: USP Type- I (Basket)

RPM: 100/min.

Temperatura: $37,5 \pm 0,5$ °C

Volume de dissolução: 900 mL.

Volume de retirada: 5 mL retirados manualmente usando pipeta, sem reposi-

- 20 ção do meio.

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

Modo de Detecção: HPLC

Meio de Dissolução 1:

- 25 Ácido clorídrico (HCl) 0,1 molar, (Farmacopeia Europeia = EP)

Meio de dissolução 2

Tampão pH 4,5 Farmacopeia americana = USP)

Meio de Dissolução 3:

Tampão de fosfato pH 7,4 Farmacopeia americana = USP)

- 30 **Detalhes da Formulação**

Núcleos (esfera de açúcar, etc.) de 355 - 500 microns foram carregados com cloridrato de fenilefrina em uma processador com leito fluidizado usando s-

praz pelo fundo. Polivinilpirrolidona) foi usada como aglutinante.

Preparação de Preparações Farmacêuticas

Em uma primeira etapa as sementes nonpareis foram carregadas com succinato de sódio hexa-hidratado e depois disso cloridrato de fenilefrina e os excipientes para o núcleo citados na tabela 1. Uma composição de revestimento foi preparada usando as concentrações diferentes de copolímero 3 ou copolímero 4, onde o copolímero 3 ou 4 foi dispersado como um pó fino em solução aquosa de revestimento contendo uma mistura de copolímero 1 e copolímero 2 nas quantidades relativas indicadas na Tabela 1.

Preparação de Suspensão de Revestimento

Disperses de EUDRAGIT® foram misturadas em um vaso apropriado aplicando agitação suave. Lubrificantes e diferentes excipientes são dissolvidos ou dispersados em água aplicando altas forças de cisalhamento.

A suspensão de lubrificante é vertida dentro da dispersão de EUDRAGIT® aplicando agitação suave. A agitação é continuada durante o processo de revestimento inteiro.

Processo de Revestimento:

Os péletes acamados com fármaco foram revestidos com diferentes suspensões de revestimento em um aparelho com leito fluidizado sob condições apropriadas, isto é, uma taxa de aspensão de aproximadamente 20 g/ min de suspensão de revestimento por quilograma de núcleos e uma temperatura do leito de aproximadamente 25 – 28°C. Depois de revestir, os péletes foram fluidizados a 50°C por uma hora em um processador de leito fluidizado.

As composições dos péletes estão indicadas na Tabela 1. Todas as quantidades são fornecidas em % em peso/peso (p/p) na base seca.

Tabela 1

Sr. N°	Ingredientes	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo 4	Exemplo Comparativo 5
Núcleo						
1.	Sementes nonparais	14,56	15,40	14,56	15,40	14,04
2.	Succinato de sódio (hexaidratado)	18,90	19,99	18,90	19,99	18,22
3.	Povidona (PVP K 30)	1,75	1,85	1,75	1,85	1,50
4.	Aerosil 200*	0,46	0,49	0,46	0,49	0,45
5.	Cloridrato de fenilefrina	11,02	11,66	11,02	11,66	10,32
Revestimento						
6.	Copolímero 1	31,51	33,33	31,51	33,33	31,58
7.	Copolímero 2	3,50	3,70	3,50	3,70	3,51
8.	Monosteato de glicerila	1,75	1,85	1,75	1,85	1,75
9.	Citrato de trietil	7,00	7,41	7,00	7,41	7,02
10.	Copolímero 3	9,55	4,32	--	--	--
11.	Copolímero 4	--	--	9,55	4,32	--

*Aerosil 200 = sílica coloidal, qualidade farmacêutica, tamanho médio de partícula de cerca de 12 nm

Os resultados estão resumidos na Tabela 2.

5

Tabela 2

Tempo em h	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo 4	Exemplo comparativo 5
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5,00	2,16	2,06	0,93	0,00	0,01
6,00	5,15	5,62	1,51	0,64	2,40
6,50	12,16	10,30	6,14	4,06	7,54
7,00	23,62	19,09	15,89	9,48	17,56
7,50	38,26	33,00	29,80	18,28	32,36
8,00	52,99	42,25	45,86	30,14	44,95

Tempo em h	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo 4	Exemplo comparativo 5
9,00	77,57	63,48	73,55	56,62	62,81
10,00	93,58	80,19	93,11	84,88	78,47
11,00	96,89	90,12	95,49	90,61	81,65
12,00	99,13	94,72	98,13	96,45	86,92

Como pode ser observado a partir da tabela 2, as preparações farmacêuticas dos exemplos 1 e 4 de acordo com a presente invenção resultam em uma liberação maior do que 90% (substancialmente completa) dos componentes farmacologicamente ativos dentro de 12 horas. Adicionalmente, a fase de pulsos nos exemplos da invenção 1 a 4, iniciando na primeira vez com uma liberação maior do que 5%, é genericamente bem maior do que no exemplo comparativo 5. Em contraste com isto, na formulação comparativa, o componente farmacologicamente ativo não foi completamente liberado, mesmo depois de 12 horas.

10 Péletes Prensados em Comprimidos

Os péletes de acordo com o exemplo 2 e do Exemplo Comparativo 5 foram prensados em comprimidos da seguinte maneira: Os excipientes foram peneirados através de uma peneira de malha 40. Os péletes foram misturados com metade das quantidades de estearato de magnésio, Aerosil 200 e talco como indicado na tabela 3. Esta mistura foi misturada ainda mais com a quantidade de celulose microcristalina Avivel PH 102 indicada na tabela 3. A metade remanescente do Aerosil 200 e talco junto com a quantidade de Ac-Di-So como indicado na tabela 3 foram adicionados e misturados. Finalmente, a metade remanescente do estearato de magnésio foi adicionada e misturada. A mistura foi prensada em uma prensa usando punções modeladas em cápsula de 15 x 7 mm.

Tabela 3

Sr. Nº	Ingrediente	mg/comprimido
1.	Péletes	287,5
2.	Avivel PH 102	247,24
3.	Ac-di-sol	17,24
4.	Talco	17,24
5.	Aerosil 200	2,86
6.	Estearato de magnésio	2,86
	Total	575

Os resultados estão resumidos na tabela 4.

Tabela 4

Tempo em h	Péletes do exemplo 2	Péletes do exemplo 5 (comparativo)
0,00	0,00	0,00
1,00	0,00	0,00
2,00	1,01	4,47
5,00	1,34	7,07
5,50	1,41	7,65
6,00	2,04	9,12
6,50	4,43	10,68
7,00	12,08	14,95
8,00	40,86	38,86
9,00	72,25	60,18
9,50	83,77	68,60
10,00	90,84	74,73
11,00	95,79	82,81

- 5 Como pode ser observado a partir da tabela 4, o comprimido que contém a preparação farmacêutica dos Exemplos 2 de acordo com a presente invenção resulta em uma liberação de mais do que 90% (substancialmente completa) dos componentes farmacologicamente ativos dentro de 10 horas. Em contraste com isso, no comprimido que contém a formulação comparativa, o componente farmacologicamente ativo não foi completamente liberado, mesmo depois de 12 horas.
- 10

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação farmacêutica ou nutracêutica que compreende
 - a) um núcleo que compreende essencialmente uma substância farmaceuticamente ou nutraceuticamente ativa e uma substância que atua de uma maneira moduladora com relação à liberação de substâncias farmaceuticamente ou nutraceuticamente ativas; e
 - b) uma camada controladora que circunda o núcleo que compreende
 - i) 55 a 92% em peso baseado no peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada um ou uma mistura de vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de 80 a 98% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres de ácido (met)acrílico com alquilas de C₁ a C₄ e 2 a 20% em peso baseado no peso do polímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo de amônio quaternário no radical alquila; e
 - ii) 8 a 45% em peso baseado no peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada de um ou uma mistura de vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de mais do que 5 a 59% em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico.
2. Preparação de acordo com a reivindicação 1, em que os copolímeros como definido em (ii) são constituídos de 7 a 59% em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico.
3. Preparação de acordo com a reivindicação 1, em que os copolímeros como definidos em (ii) são constituídos de 18 a 59% em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico.
- Preparação de acordo com a reivindicação 1, em que copolímeros como definidos em (ii) são constituídos de 40 a 59% em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido me-

tacrílico.

4. Preparação de acordo com a reivindicação 1, em que os copolímeros como definidos em (ii) são constituídos de 41 a menos do que 95% em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ésteres do ácido metacrílico com alquilas de C₁ a C₄.

5. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que os copolímeros como definidos em (ii) são constituídos de 41 a 60% em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de metacrilato de metila ou arilato de etila e 40 a 59% em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido metacrílico.

7. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que os copolímeros como definidos em (i) compreendem copolímeros de (met)acrilato constituídos de 93 a 98% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres do ácido metacrílico com alquilas de C₁ a C₄ e 2 a 7% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo de amônio quaternário no radical alquila.

8. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que os copolímeros de como definidos em (i) compreendem copolímeros de (met)acrilato constituídos de 80 a menos do que 93% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres do ácido metacrílico com alquilas de C₁ a C₄ e mais do que 7 a 20% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo de amônio quaternário no radical alquila.

9. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que os copolímeros como definidos em (i) compreendem uma mistura de

- 40 a 99% em peso baseado no peso total da mistura de copolímeros de (met)acrilato constituídos de 93 a 98% em peso baseado no peso

do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres do ácido metacrílico com alquilas de C₁ a C₄ e 2 a 7% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monô-

5 - 1 a 60% em peso baseado no peso total da mistura de copolímeros de (met)acrilato constituídos de 85 a menos do que 93% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres do ácido metacrílico com alquilas de C₁ a C₄ e mais do que 7 a 15% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo de amônio quaternário no radical alquila.

10
15 10. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que as unidades estruturais que contêm um grupo de amônio quaternário no radical alquila são derivadas cloreto de metacrilato de trimetil-amônio-etila.

20 11. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a camada controladora compreende 75 a 92% em peso baseado no peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada do componente (i) e 8 a 25% em peso baseado no peso total de peso de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada do componente (ii).

25 12. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o núcleo é isento de camada controladora que compreende polímeros, ceras, resinas e/ou proteínas farmacologicamente aceitáveis, e em que nenhuma outra camada controladora que compreende polímeros, ceras, resinas e/ou proteínas farmacologicamente aceitáveis fica localizada entre o núcleo e a camada controladora (b).

30 13. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a substância que atua de uma maneira moduladora com relação à liberação de substâncias farmacologicamente ou nutracêuticamente ativas é selecionada entre ácidos orgânicos e sais de um ácido orgânico.

14. Preparação, de acordo com a reivindicação 13, em que os

ácidos orgânicos são selecionados entre ácido cítrico, ácido fumárico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido glutárico ou ácido láctico e misturas dos mesmos, e os sais do ácido orgânico são selecionados entre sais de amônio, lítio, sódio e potássio dos ditos ácidos orgânicos, e misturas dos mesmos.

15 15. Preparação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que a substância que atua de uma maneira moduladora é cloreto de sódio (NaCl).

10 16. Comprimido que compreende a preparação farmacêutica ou nutracêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 - 15.

17. Cápsula de gelatina ou HPMC que compreende a preparação farmacêutica ou nutracêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 15.

15 18. Uso de uma mistura de uma pluralidade de copolímeros de (met)acrilato constituídos de mais do que 5 a 59% em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico na preparação de uma camada controladora que compreende um ou uma mistura de vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de 80 a 98% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres do ácido metacrílico com alquilas de C₁ a C₄ e 2 a 20% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo amônio quaternário no radical alquila que circunda um núcleo que contém uma substância farmacêuticamente ou nutraceuticamente ativa e uma substância que atua de uma maneira moduladora com relação à liberação das substâncias farmacêuticamente ou nutraceuticamente ativas para aumentar a taxa de liberação da substância farmacêuticamente ou nutraceuticamente ativa em fluidos fisiológicos em um perfil de liberação sigmoide.

25 19. Uso de acordo com a reivindicação 18, em que o copolímero ou copolímeros que contêm unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico estão presentes na camada controladora em uma quantidade de 8 a 45% em peso e o copolímero ou copolímeros que compreen-

30

dem um grupo de amônio quaternário estão presentes na camada controladora em uma quantidade de 55 a 92% em peso, em que a porcentagem em peso baseia-se no peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada.

5 20. Uso, de acordo com a reivindicação 18, em que o copolímero ou copolímeros que contêm unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico estão presentes na camada controladora em uma quantidade de 8 a 25% em peso e o copolímero ou copolímeros que compreendem um grupo de amônio quaternário estão presentes na camada controladora em uma quantidade de 75 a 92% em peso, em que a porcentagem em peso baseia-se no peso total peso de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada.

15 21. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 20, em que o copolímero ou copolímeros que contêm unidades estruturais derivadas do ácido acrílico ou ácido metacrílico são como definidos como em qualquer uma das reivindicações 2 a 6, o copolímero ou copolímeros que compreendem um grupo amônio quaternário são como definidos em qualquer uma das reivindicações 7 a 10 e a substância que atua de uma maneira moduladora com relação à liberação de substâncias farmacologicamente ativas é como definida nas reivindicações 13 a 15.

RESUMO

Patente de Invenção: "PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA OU NUTRACÊUTICA REVESTIDA TENDO LIBERAÇÃO PULSADA DE SUBSTÂNCIA ATIVA".

5 A presente invenção refere-se a uma preparação farmacêutica ou nutracêutica que compreende

a) um núcleo que compreende essencialmente uma substância farmacêuticamente ou nutraceuticamente ativa e uma substância que atua de uma maneira moduladora com relação à liberação de substâncias farmacêuticamente ou nutraceuticamente ativas; e

10 b) uma camada controladora que circunda o núcleo que compreende

i) 55 a 92% em peso baseado no peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada uma ou uma mistura de vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de 80 a 98% em peso baseado no peso do copolímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de ésteres de ácido (met)acrílico com alquilas de C₁ a C₄ e 2 a 20% em peso baseado no peso do polímero (met)acrílico de unidades estruturais derivadas de monômeros (met)acrilato com um grupo de amônio quaternário no radical alquila;

20 e

ii) 8 a 45% em peso baseado no peso total de copolímeros (met)acrílicos presentes na camada de um ou uma mistura de vários copolímeros de (met)acrilato constituídos de mais do que 5 a 59% em peso baseado no peso do copolímero de unidades estruturais derivadas de ácido acrílico ou ácido metacrílico, e comprimidos ou cápsulas que compreendem a mesma.

25