



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

**(11) PI 0513089-1 B1**



**(22) Data do Depósito: 02/08/2005**

**(45) Data de Concessão: 29/10/2019**

---

**(54) Título:** FORMA DE DOSAGEM PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE UM FÁRMACO DE ORDEM ASCENDENTE DE ZERO

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/50; A61K 9/20.

**(30) Prioridade Unionista:** 04/08/2004 US 60/599,126.

**(73) Titular(es):** ALZA CORPORATION.

**(72) Inventor(es):** GEMMA CASADEVALL; RAMKUMAR SUBRAMANIAN; BRIAN BARCLAY; CLARK ALLPHIN; PADMAJA SHIVANAND; NOYMI V. YAM.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2005027490 de 02/08/2005

**(87) Publicação PCT:** WO 2006/017537 de 16/02/2006

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 05/02/2007

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO DE DROGAS CONTROLADA DEMONSTRANDO UM PADRÃO DE LIBERAÇÃO DE ORDEM ASCENDENTE DE ZERO E MÉTODOS DE FABRICAÇÃO DE TAL COMPOSIÇÃO. A presente invenção refere-se a formas de dosagem e métodos para liberação controlada de uma droga, incluindo: uma camada de retardamento compreendendo uma matriz polimérica e uma droga microencapsulada, em que a camada de retardamento é substancialmente isenta de droga não-microencapsulada, e uma segunda camada incluindo uma matriz polimérica e uma matriz de droga não-microencapsulada, em que a segunda camada está localizada adjacente à camada de retardamento.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMA DE DOSAGEM PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE UM FÁRMACO DE ORDEM ASCENDENTE DE ZERO"**.

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a métodos e a dispositivos para manter um efeito terapêutico desejado do fármaco durante um período de terapia prolongado. Particularmente, a invenção é direcionada a métodos e a dispositivos que proporcionam a liberação do fármaco dentro do trato gastrointestinal, a uma taxa de liberação ascendente durante um período de tempo prolongado. Deste modo, o fármaco é liberado a uma taxa ascendente  
10 durante parte do período de administração do fármaco, que é suficiente para manter o efeito terapêutico desejado do fármaco, através de um período de terapia prolongado.

Antecedentes da Invenção

15 Para produzir seus efeitos farmacológicos, um fármaco deve ser disponibilizada em concentrações adequadas no seu local de ação no corpo. Esta disponibilidade é afetada por numerosos fatores, incluindo a quantidade de fármaco administrada, o grau e a taxa de sua absorção a partir do seu local da administração, sua distribuição, aglutinação ou localização dentro  
20 dos tecidos, sua biotransformação e excreção da mesma. Um indicador normalmente usado de disponibilidade de fármaco é a concentração do fármaco que é obtido dentro do sangue ou do plasma, ou de outro fluido corporal ou do tecido adequado de um paciente, após a administração do fármaco. Para conveniência, esta concentração pode ser doravante denominada como  
25 "concentração do fármaco no plasma", a qual tem o propósito, inclusive, de concentração do fármaco medida em qualquer fluido corporal ou tecido adequado. Medições de concentração do fármaco no plasma fornecem informações muito úteis, incluindo, por exemplo, informação comparativa relativa a formas diferentes de dosagem do fármaco e/ou diferentes vias de administração do fármaco. Além disso, para muitos fármacos, diversos efeitos do  
30 fármaco, incluindo tanto os efeitos farmacológicos desejados, isto é, efeitos

terapêuticos do fármaco, quanto os efeitos farmacológicos indesejados, isto é, efeitos colaterais, foram correlacionados com concentrações específicas do fármaco no plasma ou faixas de concentrações do fármaco no plasma.

Para formas de dosagem do fármaco administrada oralmente, a absorção ocorre no interior do trato gastrointestinal ("GI") e é afetada por muitos fatores, incluindo as propriedades físico-químicas do microambiente local, tais como, área superficial, fluxo sanguíneo e características da membrana (que variam significativamente nas diferentes porções do trato GI), as propriedades físico-químicas da entidade do fármaco, concentração do fármaco, a existência e atividade dos mecanismos de transporte específicos do fármaco, etc. Um fator importante na taxa de absorção do fármaco administrado na forma de dosagem oral é a taxa na qual o fármaco é liberado na forma de dosagem. As taxas de liberação de fármaco para as formas de dosagem oral são tipicamente medidas como uma taxa de dissolução *in vitro*, isto é, uma quantidade do fármaco liberado na forma de dosagem, por unidade de tempo.

As formas convencionais de dosagem oral podem ser descritas como formas de "liberação-imediata" porque, geralmente, a dose total do fármaco é liberada, essencialmente, da forma de dosagem, dentro de um período de tempo muito curto, isto é, em minutos, após a administração. Na medida em que esta massa do fármaco liberado é absorvida, tipicamente, a concentração do fármaco no plasma é rapidamente elevada para uma concentração máxima ou pico e diminui, subseqüentemente, na medida em que o fármaco é distribuído, aglutinado ou localizado dentro dos tecidos, biotransformado e/ou excretado. O período de tempo para esta redução varia para diferentes fármacos e depende de muitos fatores, porém este período de tempo será a característica de um determinado fármaco. Geralmente, durante alguma parte do período de tempo, no qual a concentração do fármaco no plasma aumenta, atinge o pico e é reduzido o fármaco proporciona seus efeitos terapêuticos, isto é, a concentração do fármaco no plasma atinge ou excede uma concentração eficaz. Além disso, em um determinado ponto durante este período de tempo, os efeitos terapêuticos desaparecem, isto é,

quando a concentração do fármaco no plasma é reduzida a um nível abaixo de uma concentração eficaz. Além disso, na maioria das vezes, durante uma parte deste tempo que envolve o tempo em que a concentração de pico é alcançado, isto é, quando a concentração do fármaco no plasma está na sua taxa mais elevada, efeitos colaterais indesejáveis podem se tornar evidentes.

Em vista do exposto acima, seria desejável a ocorrência de uma eficácia contínua do fármaco durante o período de tempo em que a concentração do fármaco no plasma está na faixa de eficácia da concentração do fármaco no plasma. Entretanto, uma vez que a concentração do fármaco no plasma é reduzida ao longo do tempo, doses múltiplas da forma de dosagem do fármaco de liberação imediata devem ser administradas em intervalos adequados, de modo a garantir que a concentração do fármaco no plasma permaneça ou que suba novamente para a taxa de concentração eficaz. Entretanto, ao mesmo tempo, existe a necessidade de prevenir ou minimizar as concentrações do fármaco no plasma, as quais sobem e/ou permanecem por muito tempo dentro das taxas mais altas onde os efeitos colaterais se tornam aparentes. Da mesma maneira, para muitos fármacos, múltiplas doses separadas da forma de dosagem de liberação imediata devem ser administradas em intervalos adequados para manter um equilíbrio satisfatório de efeitos farmacológicos desejados e indesejados durante um período de terapia prolongado.

Esforços para melhorar a terapia do fármaco foram direcionados para proporcionar formas de dosagem de fármaco oral de liberação não-imediata, as quais afetam a absorção do fármaco, principalmente através da alteração da taxa de liberação do fármaco a partir da forma de dosagem. Exemplos destes sistemas de liberação não-imediata incluem os sistemas de liberação retardada e liberação controlada. Geralmente, as formas de dosagem de liberação controlada liberam o fármaco por um período de tempo prolongado, em comparação com uma forma de dosagem de liberação imediata. Existem diversas abordagens para alcançar liberação controlada de fármacos, a partir das formas de dosagem oral, conhecidas na técnica.

Estas diferentes abordagens incluem, por exemplo, sistemas de difusão, tais como dispositivos de reserva e dispositivos de matriz, sistemas de dissolução, tais como sistemas de dissolução encapsulada (incluindo, por exemplo, "cápsulas de liberação prolongada") e sistemas de dissolução matriz, combinação de sistemas de difusão/dissolução, sistemas osmóticos e sistemas de resina de troca de íons, conforme descrito em *Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990 ed., pp. 1682-1685*. Todas as referências aqui citadas são incorporadas por essas referências na sua integridade, como se aqui fossem reproduzidas.

10           Acredita-se ser particularmente desejável proporcionar formas de dosagem oral de liberação controlada que proporcionam liberação do fármaco a uma taxa de liberação substancialmente constante durante um período de tempo prolongado. Deste modo, para muitos fármacos, a concentração do fármaco no plasma inicialmente ascende por um período de tempo  
15 curto, na medida em que a liberação do fármaco é iniciada e, em seguida, permanece substancialmente constante durante um período de tempo prolongado, na medida em que a liberação do fármaco continua a uma taxa constante. Para muitas fármacos, esta concentração do fármaco no plasma substancialmente constante está correlacionada com a eficácia do fármaco  
20 substancialmente constante durante um período de terapia prolongado. Além disso, por ser evitado um pico inicial relativamente elevado de concentração do fármaco no plasma, os efeitos colaterais podem ser um problema menos importante. De maneira similar, as vantagens das formas de dosagem de liberação constante incluem a redução do número de doses de um fármaco  
25 que deve ser administrado durante um tempo e proporcionam um melhor equilíbrio dos efeitos farmacológicos desejados e indesejados do fármaco.

Embora as formas de dosagem de liberação constante tenham provado ser eficazes para muitas terapias diferentes do fármaco, existem situações clínicas onde as mesmas não foram totalmente satisfatórias. Foi  
30 observado que para alguns pacientes que foram tratados com formas de dosagem de liberação constante para algumas condições ou doenças, a eficácia terapêutica do fármaco diminui em períodos de tempo anteriores ao

final do período da terapia desejada, apesar da manutenção da liberação do fármaco substancialmente constante, que seria esperada de proporcionar eficácia contínua. De maneira similar, permanece a necessidade de se proporcionar meios alternativos de distribuição controlada em uma variedade de padrões.

Uma determinada circunstância, em que as formas de dosagem de liberação controlada que libera o fármaco a uma taxa substancialmente constante durante um prolongado período de tempo não são satisfatórias, é aquela da administração do fármaco a uma taxa de liberação ascendente, ao invés da substancialmente constante. Um exemplo de uma situação clínica, onde a terapia do fármaco com formas de dosagem do fármaco de liberação oral controlada, que proporciona uma taxa substancialmente constante de liberação do fármaco por um período de tempo prolongado, não é totalmente satisfatória, é o uso de fármacos estimulantes do sistema nervoso central (SNC) para tratar diversas condições e distúrbios, incluindo Distúrbio de Déficit de Atenção (ADD) e Distúrbio de Déficit de Atenção com Hiperatividade (ADHD).

O Pedido de Patente U.S. publicado Nº 20010012847, de autoria de Lam e outros, descreve formas de dosagens possuindo perfis de taxa de liberação ascendente, que são de utilidade no tratamento destas condições e distúrbios.

As formas de dosagem adicionais que proporcionam taxas de liberação ascendente seriam uma adicional utilidade na técnica. Conseqüentemente, surge uma necessidade de formas de dosagem oral de matriz de liberação controlada, adaptadas para proporcionar a referida taxa de liberação durante um período de tempo prolongado adequado, junto com métodos de fabricação das mesmas e o uso das ditas formas de dosagem.

#### Sumário da Invenção

Em um aspecto, uma invenção refere-se a uma forma de dosagem para liberação controlada de um fármaco compreendendo: uma camada de retardamento que compreende (i) uma matriz polimérica, e (ii) um fármaco microencapsulada, em que a camada de retardamento é substancial-

mente isenta do fármaco não-microencapsulado; e uma segunda camada, compreendendo (iii) uma matriz polimérica, e (iv) uma matriz de fármaco não-microencapsulada; em que a segunda camada está localizada junto à camada de retardamento.

- 5                    Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método de fabricação de uma forma de dosagem para liberação controlada de um fármaco, compreendendo: o fornecimento de uma camada de retardamento que compreende (v) uma matriz polimérica, e (vi) um fármaco microencapsulado, em que a camada de retardamento é substancialmente isenta do fármaco
- 10 não-microencapsulado; e proporcionando uma segunda camada compreendendo (vii) uma matriz polimérica, e (viii) uma matriz de fármaco não-microencapsulado; e colocando a segunda camada adjacente à camada de retardamento.

#### Breve Descrição dos Desenhos

- 15                    Figura 1 apresenta uma forma de dosagem de acordo com a invenção.  
                          Figura 2 apresenta uma forma de dosagem de acordo com a invenção.  
                          Figura 3 apresenta uma forma de dosagem de acordo com a invenção.  
                          Figura 4 apresenta uma forma de dosagem de acordo com a invenção.  
                          Figura 5 apresenta uma forma de dosagem de acordo com a invenção.
- 20                    Figura 6 apresenta uma forma de dosagem de acordo com a invenção.  
                          Figura 7 apresenta dados da taxa de liberação.  
                          Figura 8 apresenta dados da taxa de liberação.  
                          Figura 9 apresenta uma forma de dosagem de acordo com a invenção.  
                          Figura 10 apresenta dados da taxa de liberação.
- 25                    Figura 11 apresenta dados da taxa de liberação.  
                          Figura 12 apresenta o layout de uma forma de dosagem.  
                          Figura 13 apresenta dados da taxa de liberação.

#### Descrição Detalhada

- 30                    Os presentes inventores descobriram inesperadamente que os problemas na técnica, conforme descritos acima, podem ser solucionados pelo uso de uma combinação de matriz de polímero, fármaco não-microencapsulado e fármaco microencapsulado. Particularmente, os pro-

blemas apresentados na técnica podem ser solucionados através do fornecimento de uma forma de dosagem para liberação controlada de um fármaco, compreendendo uma camada de retardamento que compreende uma matriz polimérica e fármaco microencapsulado, em que a camada de retardamento é substancialmente isenta de fármaco não-microencapsulado; e uma segunda camada compreendendo uma matriz polimérica e matriz de fármaco não-microencapsulado, em que a segunda camada está localizada adjacente à camada de retardamento. Em uma modalidade, a invenção refere-se a estas formas de dosagem, em que a proporção do peso do fármaco microencapsulado presente na camada de retardamento, para o peso do fármaco não-microencapsulado presente na segunda camada, varia entre cerca de 0,01:1 a cerca de 10:1

Conquanto que não seja desejado ser limitado por um mecanismo específico, parece que a liberação do fármaco de uma forma de dosagem, de acordo com a invenção, pode funcionar através de uma combinação de difusão e erosão. Em operação, a matriz polimérica se hidrata e se expande devido à penetração do meio. Isto cria diferentes regiões dentro da matriz polimérica (núcleo seco, camada de gel e camada de gel não-dissolvido), que geram três frentes móveis: uma frente dilatada, uma frente de erosão e uma frente de difusão. Interações entre água, polímero, excipiente e fármaco são os principais fatores determinantes da liberação do fármaco. A adição do fármaco microencapsulado proporciona uma reserva do fármaco que é liberada mais lentamente do que o fármaco não-microencapsulado, devido ao retardamento da hidratação introduzido pelo material microencapsulador. Qualquer liberação do fármaco a partir da forma de dosagem dependeria, então, do relaxamento, expansão e dissolução do polímero, bem como do transporte do fármaco através da camada de gel da matriz polimérica, exceto para poucas partículas de fármaco microencapsulado e não-microencapsulado que parecem estar na superfície da forma de dosagem. Em uma modalidade, o material da matriz polimérica e o material de microencapsulamento são selecionados de maneira que a proporção da taxa de liberação de fármaco microencapsulado da matriz polimérica seja de

cerca de 0,1 a cerca de 3, preferencialmente entre cerca de 0,5 a cerca de 1,0 vez mais lenta que a liberação do fármaco não-microencapsulado da matriz polimérica.

Em outra modalidade, as camadas adicionais, tais como, as subcamadas, podem ser incluídas nas formas de dosagem da invenção, de maneira a ajustar a taxa de liberação total do fármaco a partir da forma de dosagem. Por exemplo, a adição de uma camada que é substancialmente isenta de, ou que contenha uma quantidade especificada do fármaco – microencapsulada ou não-microencapsulada – pode retardar ou reduzir a taxa de liberação do fármaco, a partir da forma de dosagem, várias vezes durante a operação da forma de dosagem. Outras variáveis que podem afetar a liberação do fármaco (supondo que a matriz polimérica e o material de microencapsulamento permaneçam os mesmos) incluem fármaco para proporção de concentração de polímero (mais polímero e menos fármaco reduzem a taxa de liberação), e geometria de forma de dosagem (mais área de superfície disponível para liberação, aumenta a taxa de liberação). Com o peso molecular do polímero sendo reduzido, o grau de emaranhamento das macromoléculas diminui. Assim, a mobilidade das cadeias de polímero embebidas em água é aumentada. Isto proporciona aumentos dos coeficientes de difusão de água e fármaco e aumento de taxas de liberação de fármaco.

Antes da descrição da presente invenção em detalhes, deverá ser entendido que, exceto quando indicado de outro modo, a presente invenção não está limitada a específicos agentes farmacêuticos, excipientes, polímeros, sais ou similares, e como tal, os mesmos podem variar. Deverá também ser entendido que a terminologia aqui usada tem o objetivo de descrever apenas modalidades específicas e não têm a intenção de limitar o escopo da presente invenção.

Quando for fornecida uma faixa de valores, deverá ser entendido que cada valor interveniente, até a décima parte da unidade do limite inferior, exceto quando for indicado claramente de outro modo pelo contexto, entre o limite superior e inferior desta faixa, e qualquer outro valor declarado ou interveniente na dita faixa declarada, é abrangido na invenção. Os limites su-

periores e inferiores destas pequenas faixas podem ser independentemente incluídos nas faixas menores e também são incluídos na invenção, sujeitos a qualquer limite especificamente excluído na faixa declarada. Quando a faixa declarada incluir um ou ambos os limites, as faixas excluindo um ou ambos dos ditos limites incluídos, também são incluídas na invenção.

Embora a presente invenção seja aqui ilustrada por exemplos de formas de dosagem contendo exemplos de fármacos específicos, métodos de fabricação das referidas formas de dosagem e métodos de usar formas de dosagem contendo topiramato, paliperidona e risperidona para proporcionar um resultado terapêutico desejado, a invenção não está limitada pelas modalidades exemplificativas. A invenção abrange amplamente formas de dosagem oral de liberação controlada que proporcionam uma taxa de liberação ascendente do fármaco durante um período de tempo prolongado, métodos de fabricação destas formas de dosagem e métodos para usar estas formas de dosagem de maneira a manter a eficácia terapêutica durante um período prolongado de terapia desejado, com relação a quaisquer fármacos adequados e terapias de fármaco, conforme seria observado por um versado na técnica, em função do que é aqui descrito.

O termo "taxa de liberação ascendente" significa uma taxa de liberação em que a quantidade de fármaco liberado como uma função de tempo, aumenta durante um período de tempo, preferencialmente, de forma contínua e gradual. Preferencialmente, a taxa do fármaco liberado como uma função de tempo aumenta de maneira estável (ao invés de por etapa). Mais preferencialmente, uma taxa de liberação ascendente pode ser caracterizada como segue. A taxa de liberação como uma função de tempo para uma forma de dosagem é medida e plotada como um percentual (%) de liberação de fármaco versus o tempo ou como miligramas do fármaco liberado / hora, versus o tempo. Uma taxa de liberação ascendente é caracterizada por uma taxa média (expressa em mg do fármaco por hora), em que a taxa dentro de um determinado intervalo de duas horas é maior que quando comparado com o intervalo anterior de duas horas, durante o período de cerca de 2 horas a cerca de 12 horas, preferencialmente de cerca de 2 horas a cerca de

18 horas, mais preferencialmente de cerca de 4 horas a cerca de 12 horas, mais ainda preferencialmente, de cerca de 4 horas a cerca de 18 horas. Preferencialmente, o aumento da taxa média é gradual, de maneira que menos de cerca de 30% da dose é distribuída durante qualquer intervalo de 2 horas, mais preferencialmente, menos do que cerca de 25% da dose é distribuída durante qualquer intervalo de 2 horas. Preferencialmente, a taxa de liberação ascendente é mantida até pelo menos cerca de 50%, mais preferencialmente, até pelo menos cerca de 75% do fármaco na forma de dosagem terem sido liberados. Em uma modalidade, a proporção do peso do fármaco não-microencapsulado presente na segunda camada, para o peso do fármaco microencapsulado presente na camada de liberação retardada é selecionada para alcançar a liberação entre cerca de 10% e cerca de 40% do peso total do fármaco em cerca de T25, liberação entre cerca de 40% e cerca de 65% do peso total do fármaco em cerca de T50, liberação entre cerca de 65% e cerca de 85% do peso total do fármaco em cerca de T75, e liberação entre cerca de 85% e cerca de 90% do peso total do fármaco em cerca de T90.

Seria desejável que a taxa de liberação periódica medida, por exemplo, à taxa de liberação periódica em  $t=1$  hora (exceto igual a 0), será sempre superior a taxa de liberação durante o período de tempo precedente, por exemplo, a hora antes da administrada forma de dosagem e, assim, a primeira taxa de liberação periódica sempre constitui uma ocorrência de uma taxa de liberação ascendente. A taxa de liberação ascendente ora descrita nos exemplos se referem a ambas, taxa de liberação de uma forma de dosagem adaptada para proporcionar liberação controlada de fármaco e também modalidades compreendendo uma dose de componente de liberação imediata inicial de um fármaco adicional ao componente de liberação controlada. Assim, para esta segunda modalidade, após um pico inicial do fármaco, as seguintes medições de taxa de liberação também seriam maiores do que a taxa de liberação durante o período de tempo precedente. A presente invenção também se aplica às modalidades de forma de dosagem que adicionalmente compreendem uma dose de liberação imediata de um fármaco

aplicado, como uma cobertura da forma de dosagem básica, a liberação do fármaco medido em  $t=1$  hora, geralmente refletirá ambas, o fármaco liberada do revestimento do fármaco de liberação imediata e qualquer fármaco liberado da forma de dosagem básica, entretanto, a quantidade de fármaco liberado da cobertura do fármaco é desprezada na determinação, se a taxa de liberação do fármaco em  $t=2$  horas for maior do que a liberação do fármaco em  $t=1$  hora.

Conforme é aqui usado, com relação ao período de tempo durante o qual uma taxa de liberação ascendente é proporcionada, "um período de tempo prolongado" refere-se a um período de tempo iniciando em  $t=0$  hora e continuando até pelo menos o meio-ponto, e preferencialmente além do meio-ponto do relevante T.sub.90 da forma de dosagem. Em função das formas de dosagem da presente invenção terem por objetivo proporcionar uma liberação controlada do fármaco, um T.sub.90 adequado para fins da presente invenção é de pelo menos 6 horas e, conseqüentemente, o "período de tempo prolongado", durante o qual uma taxa de liberação ascendente é proporcionada dentro de pelo menos 3 horas.

O termo "concentração ascendente de fármaco no plasma" significa um perfil de concentração de fármaco no plasma durante cerca das primeiras 24 horas em seguida à dosagem inicial, em que o perfil apresenta um aumento para uma concentração máxima, em que a referida máxima ocorre durante mais de cerca de 6 horas em seguida à dose inicial, preferencialmente, durante mais de cerca de 8 horas em seguida à dose inicial, mais preferencialmente, mais do que cerca de 12 horas após a dose.

O termo "camada de retardamento" significa uma camada que funciona, pelo menos em parte, para retardar a liberação do fármaco da forma de dosagem.

Os termos "liberar" e "liberação" referem-se à separação de um agente farmacêutico da forma de dosagem, em que o agente farmacêutico é capaz de ser dissolvido no fluido do ambiente de uso.

O termo "forma de dosagem" significa uma composição farmacêutica ou um dispositivo compreendendo o fármaco, a composição ou o

dispositivo opcionalmente contendo ingredientes farmacologicamente inativos, isto é, excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como, polímeros, agentes de suspensão, tensoativos, desintegrantes, componentes moduladores de dissolução, aglutinantes, diluentes, lubrificantes, estabilizantes, antioxi-  
5 dantes, agentes osmóticos, corantes, plastificantes, revestimentos e similares, que são usados para fabricar e liberar fármacos.

O termo "fármaco" significa um agente farmacologicamente ativo ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Os fármacos úteis na prática da invenção incluem, porém não sendo a isso limitado, os seguintes:  
10 edisilato de proclorperzina, sulfato ferroso, ácido aminocaprílico, cloridrato de mecamilamina, cloridrato de procainamida, sulfato de anfetamina, cloridrato de metanfetamina, cloridrato de benzanfetamina, sulfato de isoproterenol, cloridrato de fenmetrazina, cloreto de betanecol, cloreto de metacolina, cloridrato de pilocarpina, sulfato de atropina, brometo de escopolamina, iode-  
15 to de isopropamida, cloreto de tridixetila, cloridrato de fenformina, cloridrato de metilfenidato, colinato de teofilina, cloridrato de cefalexina, difenidol, cloridrato de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de tietilperzina, anisindona, tetranitrato de eritritil difenadiona, digoxina, iso-  
flurofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, cloropromida,  
20 tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, alopurinol, aspirina de alumina, metotrexato, acetil sulfisoxazol, eritromicina, topiramato, paliperidona, risperidona, oxibutinina, fenidato de metila, hidrocortisona, acetato de hidrocorticosterona, acetato de cortisona, dexametasona e seus derivados, tais como betametasona, triancinolona, metilttestosterona, 17-S-estradiol,  
25 etinil estradiol, éter 3-metílico de etinil estradiol, prednisolona, acetato de 17-varies.hidróxi-progesterona, 19-nor-progesterona, norgestrel, noretindrona, noretisterona, noretiederona, progesterona, norgesterona, noretinodrel, aspirina, acetaminofeno, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindac, indoprofeno, nitroglicerina, dinitrato de isossorbida, propranolol, timolol, atenolol,  
30 alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, clorpromazina, metildopa, diidroxifenilalanina, teofilina, gliconato de cálcio, cetoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, lactato ferroso, vinca-

mina, diazepam, fenoxibenzamina, diltiazem, milrinona, capropril, mando, quanbenz, hidroclorotiazida, ranitidina, flurbiprofeno, fenufeno, fluprofeno, tolmetin, alclofenac, mefenamic, flufenamic, difuinal, nimodipina, nitrendipina, nisoldipina, nicardipina, felodipina, lidoflazina, tiapamila, galopamila, anlodipina, mioflazina, lisinolprila, enalapril, enalaprilat, captoprila, ramiprila, famotidina, nizatidina, sucralfato, etintidina, tetratolol, minoxidila, clordiazepóxido, diazepam, amitriptilina, imipramina, e cloridrato de terazosina diidratada. Outros exemplos são proteínas e peptídeos, que incluem, porém não estão limitados a, insulina, colchicina, glucagon, hormônio estimulante da tireóide, hormônios da paratireóide e pituitário, calcitonina, renina, prolactina, corticotrofina, hormônio tirotrópico, hormônio estimulante de folículo, gonadotropina coriônica, hormônio liberador de gonadotropina, somatotropina bovina, somatotropina suína, oxitocina, vasopressina, GRF, prolactina, somatostatina, lipressina, pancreozimina, hormônio luteinizante, LHRH, agonistas e antagonistas de LHRH, leuprolida, interferonas, interleucins, hormônios do crescimento, tais como hormônio do crescimento humano, hormônio do crescimento bovino e hormônio do crescimento suíno, inibidores da fertilidade, tais como, prostaglandinas, promotores da fertilidade, fatores de crescimento, fatores de coagulação, fator de liberação do hormônio do pâncreas humano, análogos e derivados destes compostos, e sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos ou seus análogos ou derivados, e diversas combinações destes compostos, e diversas combinações destes compostos com diversos sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos acima.

O termo "forma de dosagem de liberação imediata" significa uma forma de dosagem que substancialmente libera o fármaco completamente dentro de um curto período de tempo após a administração, isto é, geralmente, dentro de alguns minutos a cerca de 1 hora.

O termo "matriz" significa um elemento da forma de dosagem da invenção que proporciona suporte ou estrutura, especialmente no sentido de circundar e/ou formatar.

O termo "paciente" conforme é aqui usado, se refere a um animal, tipicamente um mamífero, e mais tipicamente, um ser humano, necessi-

tando de tratamento para uma doença ou um distúrbio.

Conforme aqui usado, exceto quando indicado de outro modo, o termo "sal farmacologicamente aceitável", significará qualquer sal cujo anion ou cátion não contribui significativamente para a toxicidade ou atividade farmacológica do sal, e, deste modo, são os equivalentes farmacológicos dos ácidos ou bases do composto. Sais adequados farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados pela reação do composto do fármaco com um adequado ácido farmacologicamente aceitável, tal como, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico; e sais de adição de base, incluindo sais de metal alcalino, por exemplo, sais de sódio ou de potássio; sais de metal alcalino-terroso, por exemplo, sais de cálcio ou de magnésio; e sais formados com ligantes orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário, os quais podem ser similarmente preparados através da reação do composto do fármaco com uma adequada base farmacologicamente aceitável.

Assim, os sais farmacologicamente aceitáveis representativos incluem, porém sem que estejam a isso limitados: acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilressorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglicamina amônio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, triiodeto, valerato, e combinações dos mesmos.

Ácidos e bases representativos, os quais podem ser usados em uma preparação de sais farmacologicamente aceitáveis, incluem os seguintes: ácidos, incluindo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos

acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido 4-acetamidobenzóico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfônico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido caprótico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etano-5 sulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glicoeptônico, ácido D-glicônico, ácido D-glucorônico, ácido L-glutâmico, ácido oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-10 láctico, ácido lactobiônico, ácido maléico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-15 amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico e ácido undecilênico; e bases, incluindo amônia, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de cálcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-20 metil-glicamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnésio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potássio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundária, hidróxido de sódio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinco, e combinações dos mesmos.

O termo "polímero" compreende polímeros naturais e sintéticos  
25 que, mediante hidratação, desenvolvem uma barreira de superfície viscosa e gelatinosa ou camada de gel, que controla a liberação do fármaco e a penetração do líquido no centro da forma de dosagem. Em determinadas modalidades, as subseqüentes características físico-químicas desta camada de gel controlam a absorção de água e o mecanismo de liberação do fármaco da  
30 forma de dosagem. Embora possa ocorrer uma liberação explosiva rápida de fármacos solúveis da camada externa, a liberação do fármaco é controlada durante o tempo, por difusão dos fármacos através da camada de gel ou por

erosão gradual do gel, expondo superfícies frescas contendo o fármaco para o meio de dissolução. A difusão é o mecanismo dominante que controla a liberação de fármacos solúveis em água, e a erosão da matriz é o mecanismo dominante controlando a liberação de fármacos insolúveis em água. Entretanto, geralmente, a liberação de fármacos ocorrerá através da mistura destes dois mecanismos.

Os exemplos adequados de polímeros incluem, porém sem que estejam limitados a: derivados de celulose hidrofílica, tais como metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, hidróxietil metilcelulose, carboximetilcelulose e carboximetilcelulose sódica; polivinilpirrolidona, óxido de polietileno; e polissacarídeos. Um polímero preferido é o hidróxipropil metilcelulose (HPMC) e derivados dos mesmos.

Os derivados de HPMC estão disponíveis em graus de baixa viscosidade, normal ou elevada. A viscosidade dos polímeros controla uma taxa de liberação do fármaco da formulação. HPMCs específicos que são mais adequados são Methocel K100M, K15M, F4M, E4M, K4M, K100LV, K3, E15LV, E15LN, E15CLV, E50, E5 e E3 (disponíveis da Dow Chemical, Midland MI). O mais preferido é Methocel K100M.

O termo "polímero e matriz de fármaco não-microencapsulado" significa uma matriz que compreende um polímero e um fármaco não-microencapsulado.

O termo "matriz polimérica" significa uma matriz que compreende polímero(s).

O termo "fármaco microencapsulado" significa partículas de fármaco que são encapsuladas por materiais de microencapsulamento. Estes materiais incluem, sem que estejam a isso limitados, proteínas, polissacarídeos, amidos, ceras, gorduras, polímeros naturais e sintéticos, e resinas e/ou combinações dos mesmos. Em uma modalidade preferida, um material de microencapsulamento compreende polímeros sintéticos, mais preferencialmente, copolímero de acrilato de etila/metacrilato de metila. Os métodos adequados para produzir o fármaco microencapsulado incluem, porém, sem que seja a isso limitado, revestimento de leite fluidizado, secagem com s-

pray, resfriamento por atomização, revestimento de disco de enroscamento, co-extrusão de bico fixo, peletização, co-extrusão de cabeçote centrífugo, co-extrusão de bico submerso, revestimento por panela, evaporação de solvente, coacervação (simples e complexa) e separação de fase, polimerização interfacial, polimerização no local, tecnologia de lipossomo e nanoencapsulamento. Uma modalidade preferida é o revestimento de leito fluidizado. Técnicas adicionais e materiais úteis na prática da presente invenção incluem, porém, sem que seja a isso limitado, *PJ Watts et al., Microencapsulation using emulsification/solvent evaporation: an overview of techniques and applications, Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 1990;7(3):235-59*; Patente dos Estados Unidos Nº 5.362.424, concedida a Lee e outros, em 8 de novembro de 1994 e intitulada *Microencapsulation for controlled oral drug delivery system*; Patente dos Estados Unidos Nº 5.407.609, concedida a Tice e outros, em 18 de abril de 1995 e intitulada *Microencapsulation process and products therefrom*; Patente dos Estados Unidos Nº 4.451.452, concedida a Deibig e outros, em 29 de maio de 1984 e intitulada *Pharmaceutical compositions containing biodegradable polymers*. As faixas dos tamanhos das partículas do fármaco microencapsulado estão relacionadas abaixo; uma pessoa versada na técnica pode ajustar o método de encapsulamento para alcançar o tamanho desejado:

MÉTODOS FÍSICOS	
Método de Encapsulamento	Tamanho da Faixa
Co-extrusão fixa	1.000-6.000
Co-extrusão centrífuga	125-3.000
Co-extrusão de bico submerso	700-8.000
Bico vibrador	>150
Disco rotativo	5-1.000
Revestimento por panela	>(500)
Leito fluidizado	50-10.000
Secagem por atomização	20-150

MÉTODOS QUÍMICOS	
Método de Encapsulação	Tamanho da Faixa
Coacervação simples/complexa	1-500
Separação de fase	1-500
Polimerização Interfacial	1-500
Evaporação do solvente	1-500
Polimerização no local	1-500
Lipossomo	0,1-1
Métodos de Sol-gel	0,1-1
Nanoencapsulamento	<1

O termo "fármaco não-microencapsulado" significa um fármaco que não é substancialmente um fármaco microencapsulado. Um fármaco não-microencapsulado pode ser localizado em uma ou mais camadas das formas de dosagem da invenção. Em modalidades, em que o fármaco não-microencapsulado está presente em mais de uma camada, o fármaco não-microencapsulado pode estar presente na mesma ou em diferentes concentrações em cada camada. Um ou mais de um (isto é, diferente ou misturas) fármaco não-microencapsulado pode estar presente dentro das formas de dosagem da invenção.

Os termos "taxa de liberação" ou "velocidade de liberação" de um fármaco significam a quantidade de fármaco liberado da forma de dosagem por unidade de tempo, por exemplo, miligramas de fármaco liberado por hora (mg/h). As taxas de liberação dos fármacos para formas de dosagem de fármaco são tipicamente medidas, tal como, em uma taxa de dissolução *in vitro*, isto é, uma quantidade do fármaco liberado da forma de dosagem por unidade de tempo, medida sob condições adequadas e em um fluido adequado. Por exemplo, os testes de dissolução podem ser realizados nas formas de dosagem colocadas em suportes de amostra feitos de bobina de metal, fixados a um indexador de banho USP Tipo VII, e imersos em cerca de 50 mL de água acidificada (pH = 3), equilibrada em um banho de água de temperatura constante à temperatura de 37°C. As frações da taxa de liberação das soluções são testadas para determinar a quantidade de fármaco liberada da forma de dosagem, por exemplo, o fármaco pode ser examinado

ou injetado em um sistema cromatográfico, para quantificar as quantidades do fármaco liberado durante os intervalos de teste.

Conforme aqui usado, a menos que de outro modo especificado, a taxa de liberação do fármaco obtida em um tempo específico "após a administração" refere-se à taxa de liberação do fármaco *in vitro*, obtida no tempo especificado, após a implementação de um teste de dissolução adequado. O tempo durante o qual um determinado percentual do fármaco dentro da forma de dosagem foi liberado pode ser referido como valor "Tx", onde "x" é o percentual do fármaco que foi liberado. Por exemplo, uma medição de referência normalmente usada para avaliar a liberação do fármaco das formas de dosagem é o tempo em que 90% do fármaco dentro da forma de dosagem são liberados. Esta medição é referida como "T90" para a forma de dosagem. Para esclarecimento e conveniência, a convenção é usada para designar o tempo de administração do fármaco como zero hora ( $t = 0$  hora) e o tempo após a administração em unidades de tempo adequadas, por exemplo,  $t = 30$  minutos ou  $t = 2$  horas, etc.

O termo "substancialmente isento ou livre" significa que a forma de dosagem, a camada ou o elemento em questão são substancialmente livres do material em questão. Em uma modalidade preferida, a forma de dosagem, a camada ou o elemento em questão, compreendem menos do que cerca de 5% em peso, mais preferencialmente, menos do que cerca de 2,5% em peso e, mais ainda preferencialmente, menos do que 1% em peso do material em questão, baseado no peso total da forma de dosagem, camada ou elemento em questão.

O termo "liberação controlada" significa que o fármaco é liberado da forma de dosagem de liberação controlada a uma tal velocidade que as concentrações (níveis) no sangue (por exemplo, plasma) são mantidas dentro de uma faixa terapêutica, porém abaixo dos níveis tóxicos, durante um período de tempo de cerca de 12 horas ou mais.

O termo "forma de dosagem de liberação controlada" significa uma forma de dosagem que libera o fármaco durante muitas horas. As formas de dosagem, de acordo com a presente invenção, exibem os valores de

T90 de pelo menos quatro horas ou mais e, preferencialmente, até cerca de 24 horas ou mais, para uma dose diária (qd). As formas de dosagem liberam o fármaco continuamente por períodos controlados de pelo menos cerca de 6 horas, preferencialmente, cerca de 8 horas ou mais e, em modalidades específicas, durante cerca de 12 horas ou mais.

O termo "perfil de plasma de ordem zero" ou "perfil de plasma regular" significa uma quantidade substancialmente regular ou não-alterada de um fármaco específico no plasma de um paciente, durante um intervalo de tempo específico. Geralmente, um perfil de plasma de ordem zero irá variar por não mais do que cerca de 10%, de um intervalo de tempo para o subsequente intervalo de tempo.

O termo "taxa de liberação de ordem zero" significa, substancialmente, uma taxa de liberação constante, de maneira que o fármaco se dissolva no fluido no ambiente de uso, a uma taxa substancialmente constante. Mais particularmente, a taxa de liberação do fármaco, como uma função de tempo, deve variar por menos do que cerca de 30%, preferencialmente, menos do que cerca de 20%, mais preferencialmente, menos do que cerca de 10%, ainda mais preferencialmente, menos do que cerca de 5%, em que a medição é feita durante um período de tempo em que a liberação cumulativa está entre cerca de 25% e cerca de 75%, preferencialmente, entre cerca de 25% e cerca de 90% em peso, total do fármaco na forma de dosagem.

O termo "envolve substancialmente" significa que a forma de dosagem, a camada ou o elemento em questão, substancialmente engloba, reveste ou cobre o material em questão. Em uma modalidade preferida, a forma de dosagem, a camada ou o elemento em questão envolve mais de cerca de 30%, preferencialmente mais de cerca de 50%, ainda mais preferencialmente, mais de cerca de 75%, e mais ainda preferencialmente, cerca de 100% do material em questão, baseado na área da superfície total do material em questão.

### 30 Descrição das Modalidades

Figura 1 apresenta a forma de dosagem de liberação controlada 100, de acordo com a invenção. Está incluída na forma de dosagem de libe-

ração controlada 100, a camada de retardamento 102, a segunda camada 104, o fármaco microencapsulado 110, e o fármaco não-microencapsulado 112. A camada de retardamento 102 está localizada adjacente a segunda camada 104. A camada de retardamento 102 compreende a matriz polimérica 120 e o fármaco microencapsulado 110. A segunda camada 104 compreende a matriz polimérica 122 e o fármaco não-microencapsulado 112. Em operação, a camada de retardamento 102 atua para retardar a liberação do fármaco da forma de dosagem de liberação controlada 100, através do retardamento da liberação do fármaco não-microencapsulado 112, a partir da interface definida pela porção de contato da camada de retardamento 102 e segunda camada 104. Isto pode ocorrer através de uma combinação da erosão das camadas de retardamento e de difusão do fármaco através das camadas de retardamento. A liberação do fármaco microencapsulado 110 também é retardada devido ao efeito de microencapsulamento. Em geral (significando que este mecanismo pode explicar a operação de modalidades múltiplas, de acordo com a invenção), quando o fármaco microencapsulado 110 entra em contato com um meio, tal como, os fluidos GI (quer seja, por estar na superfície da forma de dosagem 100, por erosão da matriz polimérica 120 ou por difusão através da matriz polimérica 120), o material de microencapsulamento se dissolve lentamente de maneira controlada, deixando poros na camada de revestimento e, portanto, liberando o fármaco através destes poros. A soma dos efeitos das camadas de retardamento e de microencapsulamento do fármaco, resulta em uma taxa de liberação ascendente.

Figura 2 apresenta uma forma de dosagem de liberação controlada 200, de acordo com a invenção. Está incluída na forma de dosagem de liberação controlada 200, a camada de retardamento 202, a segunda camada 204, a segunda camada de retardamento 206, o fármaco microencapsulado 210, o fármaco não-microencapsulado 212, a primeira matriz de polímero 220, a segunda matriz de polímero 222, e a terceira matriz de polímero 224. A camada de retardamento 202 está localizada adjacente a segunda camada 204. A camada de retardamento 202 compreende a matriz polimérica 220 e o fármaco microencapsulado 210. A segunda camada 204 compre-

ende a matriz polimérica 222 e o fármaco não-microencapsulado 212. A segunda camada de retardamento 206 está localizada junto da segunda camada 204, em uma porção da forma de dosagem 200, no lado oposto à camada de retardamento 202. A segunda camada de retardamento 206 compreende a matriz polimérica 224 e o fármaco microencapsulado 210.

Durante a operação, quando a forma de dosagem 200 é dosada para um paciente precisando da mesma, a camada de retardamento 202 e a segunda camada de retardamento 206 atuam para retardar a liberação do fármaco da forma de dosagem 200, através do retardamento da liberação do fármaco não-microencapsulada 212, a partir da interface definida pela porção da segunda camada 204 que contata com a camada de retardamento 202 e a segunda camada de retardamento 206. Isto pode ocorrer através da combinação da erosão das camadas de retardamento e da difusão do fármaco através das camadas de retardamento. A liberação do fármaco microencapsulado 210 também é retardada devido ao efeito de microencapsulamento. A forma de dosagem 200 compreende a forma de dosagem da matriz polimérica, a qual é de natureza porosa. Quando a matriz polimérica entra em contato com água ou com fluido gastrointestinal aquoso, o polímero na matriz polimérica absorve a água ou o fluido e se expande ou se hidrata. Este processo leva ao relaxamento da cadeia polimérica e, subseqüentemente, as cadeias se desembaraçam e, como resultado do aumento da distância entre as cadeias, o fármaco se difunde. Conforme acima comentado, uma combinação de erosão, difusão e de expansão da matriz polimérica, mais a dissolução fora das microcápsulas, são os diversos métodos através dos quais este sistema controla a liberação do fármaco. Através do equilíbrio do impacto da liberação da matriz polimérica e do material de microencapsulamento, um perfil de liberação ascendente pode ser obtido.

Quando as formas de dosagem da invenção, aqui exemplificadas como forma de dosagem 200, porém potencialmente também aplicáveis a outras formas de dosagem, são comparadas com a matriz polimérica clássica (Exemplo Comparativo 1, por exemplo) pode-se apreciar três componentes bastante distintos para o perfil de liberação: (a) existe uma explosão

inicial reduzida. Conquanto que não se deseja estar ligado por um mecanismo específico, este efeito possivelmente pode ser atribuído a uma combinação do fármaco microencapsulado presente nas camadas externas e na composição destas camadas externas (grande quantidade de um polímero menos hidrofílico que confere às camadas de retardamento uma natureza mais hidrofóbica, a qual pode prevenir uma dilatação inicial repentina e a liberação do fármaco); (b) existe um pico no perfil que caracteriza isto como um "perfil ascendente". Provavelmente este efeito é alcançado por uma combinação da liberação do fármaco não-microencapsulado ao longo do tempo e do fármaco microencapsulado através da matriz polimérica, mediante um mecanismo de erosão e de difusão; e (c) existe uma interrupção da liberação no final do perfil. Este efeito pode ser devido à liberação do fármaco microencapsulado, bem como à difusão e à erosão do polímero.

A figura 3 apresenta a forma de dosagem de liberação controlada 300, de acordo com a invenção. Está incluída na forma de dosagem de liberação controlada 300, a camada de retardamento 302, a segunda camada 204, o fármaco microencapsulado 310, o fármaco não-microencapsulado 312, a primeira matriz de polímero 320 e a segunda matriz de polímero 322. A camada de retardamento 302 substancialmente envolve a segunda camada 304. A camada de retardamento 302 compreende a matriz polimérica 320 e o fármaco microencapsulado 310. A segunda camada 304 compreende a matriz polimérica 322 e o fármaco não-microencapsulado 312. Em operação, quando a forma de dosagem 300 é dosada para um paciente precisando da mesma, a camada de retardamento 302 atua para retardar a liberação do fármaco da forma de dosagem 300 através do retardamento da liberação do fármaco não-microencapsulado 312 da segunda camada 306. Isto pode ocorrer através da combinação da erosão das camadas de retardamento e da difusão do fármaco através das camadas de retardamento. Os mecanismos de liberação aplicáveis à forma de dosagem 300 foram discutidos acima na discussão da forma de dosagem 200.

A figura 4 apresenta a forma de dosagem de liberação controlada 400, de acordo com a invenção. Está incluída na forma de dosagem de

liberação controlada 400, a camada de retardamento 402, a segunda camada 404, a segunda camada de retardamento 406, o fármaco microencapsulada 410, o fármaco não-microencapsulado 412, a matriz de um primeiro polímero 420, a matriz de um segundo polímero 422 e a matriz de um terceiro polímero 424. A camada de retardamento 402 está localizada adjacente a  
5 segunda camada 404. A camada de retardamento 402 compreende a matriz polimérica 420 e o fármaco microencapsulado 410. A segunda camada 404 compreende a matriz polimérica 422, o fármaco microencapsulado 410 e o fármaco não-microencapsulado 412. A segunda camada de retardamento  
10 406 está localizada adjacente a segunda camada 404, em uma porção da forma de dosagem 400 oposta à camada de retardamento 402. A segunda camada de retardamento 406 compreende a matriz polimérica 424 e o fármaco microencapsulado 410. Em operação, quando a forma de dosagem 400 é dosada para um paciente necessitando da mesma, a camada de re-  
15 tardamento 402 e a segunda camada de retardamento 406 atuam para retardar a liberação do fármaco da forma de dosagem 400, através do retardamento da liberação do fármaco não-microencapsulado 412, a partir das interfaces definidas pela porção da segunda camada 404 que contata com a camada de retardamento 402 e a segunda camada de retardamento 406.  
20 Isto pode ocorrer através da combinação da erosão das camadas de retardamento e da difusão do fármaco através de camadas de retardamento. Os mecanismos de liberação aplicáveis à forma de dosagem 400 foram discutidos acima na discussão da forma de dosagem 200.

A figura 5 apresenta a forma de dosagem de liberação controlada  
25 da 500, de acordo com a invenção. Está incluída na forma de dosagem de liberação controlada 500, a camada de retardamento 502, a segunda camada 504, a camada externa de retardamento 508, o fármaco microencapsulada 510, o fármaco não-microencapsulada 512, a matriz de um primeiro polímero 520, a matriz de um segundo polímero 522 e a matriz de um terceiro polímero 524. A camada externa de retardamento 508 substancialmente envolve a camada de retardamento 502. A camada de retardamento 502 substancialmente envolve a segunda camada 504. A camada externa de retar-  
30

damento 508 compreende a matriz polimérica 524. A camada de retardamento 502 compreende a primeira matriz polimérica 520 e o fármaco microencapsulado 510. A segunda camada 504 compreende a matriz polimérica 522 e o fármaco não-microencapsulado 512. Em operação, quando a forma de dosagem 500 é dosada para um paciente necessitando da mesma, a camada de retardamento 502 atua para retardamento da liberação do fármaco da forma de dosagem 500 através do retardamento da liberação do fármaco não-microencapsulado 512 da segunda camada 504. Isto pode ocorrer através da combinação da erosão das camadas de retardamento e da difusão do fármaco através das camadas de retardamento. A camada externa de retardamento 508 também retarda a liberação, e auxilia na redução de qualquer explosão inicial ou liberação inicial sob controle do fármaco da forma de dosagem 500. Os mecanismos de liberação aplicáveis à forma de dosagem 500 foram discutidos acima na discussão da forma de dosagem 200.

A figura 6 apresenta a forma de dosagem de liberação controlada 600, de acordo com a invenção. Está incluída na forma de dosagem de liberação controlada 600, a camada de retardamento 602, a segunda camada 604, a segunda camada de retardamento 606, a terceira camada de retardamento 608, a quarta camada de retardamento 609, o fármaco microencapsulado 610, o fármaco não-microencapsulado 612, a matriz de um primeiro polímero 620, a matriz de um segundo polímero 622, a matriz de um terceiro polímero 624, a matriz de um quarto polímero 626 e a matriz de um quinto polímero 628. A camada de retardamento 602 está localizada junto da terceira camada de retardamento 608. A camada de retardamento 602 compreende a primeira matriz polimérica 620 e o fármaco microencapsulado 610. A terceira camada de retardamento 608 está localizada junto da segunda camada 604. A terceira camada de retardamento 608 compreende a matriz polimérica 622. A segunda camada 604 compreende a terceira matriz polimérica 624 e o fármaco não-microencapsulado 612. A quarta camada de retardamento 609 está localizada junto da segunda camada 604, em uma porção da forma de dosagem 600 oposta à camada de retardamento 602. A quarta camada de retardamento 606 compreende a quarta matriz polimérica

626. A segunda camada de retardamento 606 está localizada junto da quarta camada de retardamento 609 em um lado da quarta camada de retardamento 609, oposto a segunda camada 604. A segunda camada de retardamento 606 compreende a quinta matriz polimérica 628 e o fármaco microencapsulado 610. Em operação, quando a forma de dosagem 600 é dosada para um paciente necessitando da mesma, a camada de retardamento 602, a segunda camada de retardamento 606, a terceira camada de retardamento 608 e a quarta camada de retardamento 609 atuam para retardar a liberação do fármaco da forma de dosagem 600, através do retardamento da liberação do fármaco não-microencapsulado 612. Isto pode ocorrer através da combinação da erosão das camadas de retardamento e da difusão do fármaco através das camadas de retardamento. Particularmente, a composição e a espessura da terceira camada de retardamento 608 e da quarta camada de retardamento 609 podem ser escolhidas para reduzir qualquer liberação inicial ou explosão do fármaco não-microencapsulado 612 da forma de dosagem 600. Os mecanismos de liberação aplicáveis à forma de dosagem 600 foram discutidos acima na discussão da forma de dosagem 200.

As formas de dosagem da invenção podem ser preparadas usando técnicas convencionais conhecidas pelos versados. Estas técnicas incluem, porém, sem que estejam limitadas a isso, as técnicas descritas na Patente dos Estados Unidos Nº 5.980.942, concedida para *Katzhendler e outros*. Informações adicionais relativas à fabricação de formas de dosagem de acordo com a invenção podem ser encontradas, entre outras, na publicação *Development of a Controlled Release Matrix Tablet Containing a Water-Soluble Drug Utilizing Hypromellose and Ethylcellulose*, Tina Dasbach, Pushpa Inbasekaran, e Karen Balwinski, The Dow Chemical Company, Midland, MI 48674; *The Effect of Process Conditions on Various Sustained Release Formulations During Wet Granulation*, Pushpa Inbasekaran e Karen Balwinski, The Dow Chemical Company, Midland, MI 48674; *Direct Compression of Sustained-Release Hydrophilic Matrix Tablets Containing Hypromellose and MCC: Effects of a Lubricant*, T. D. Cabelka Technical Service and Development for METHOCEL Cellulose Ethers Larkin Laboratory, The

*Dow Chemical Company, Midland, MI 48674 USA; Lab-Scale to Full Production Scale Evaluation of a Controlled-Release Formulation Based on Hypromellose and Manufactured Using Roll Compaction Technology, Paul Sheskey<sup>1</sup>, Kerry Pacholke<sup>1</sup>, Gary Sackett<sup>2</sup>, e Larry Maher, 1. The Dow Chemical Company, Larkin Laboratory Midland, MI 48674. 2. The Vector Corporation Marion, IA 52(302); The Utility of Hydroxypropyl Methylcellulose as a Porosity Modifier in an Ethylcellulose Compression Coating, Douglas K. Pollock e Karen M. Balwinski, apresentado no 27<sup>o</sup>. International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, Paris, França, 7-13 de julho, (2000), The Dow Chemical Company Larkin Laboratory, Midland, MI 48674 USA.*

A quantidade de fármaco incorporada nas formas de dosagem da presente invenção varia, dependendo do fármaco específico, da indicação terapêutica e do período de administração desejado, por exemplo, a cada 12 horas, a cada 24 horas, etc. Dependendo da dose do fármaco desejado para ser administrada, uma ou mais formas de dosagem podem ser administradas.

Existem numerosas situações clínicas e terapias com fármacos que podem melhorar mediante uso de formas de dosagem que proporcionem uma taxa de liberação controlada e ascendente durante um período de tempo prolongado. Os exemplos das formas de dosagem, conforme aqui descritos, compreendem fármacos atuando no SNC e fármacos atuando no sistema cardiovascular. Os versados na técnica apreciarão que a invenção é aplicável a muitos outros tipos de fármacos e de terapias com fármacos. Exemplos de tipos de fármacos adequados incluem, porém, sem que sejam limitados a isso, fármacos anti-infecciosos, analgésicos, anestésicos, antiarrítmicos, antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepressivos, antidiabéticos, anti-diarréicos, antiistamínicos, anti-inflamatórios, anti-tenxaquecas, anti-neoplásticas, anti-parkinsonismo, anti-pruriginoso, anti-psicóticos, anti-piréticos, anti-espasmódicos, anti-colinérgicos, simpatomiméticos, bloqueadores do canal de cálcio, beta-bloqueadores, antiarrítmicos, anti-hipertensivos, inibidores de ACE, diuréticos, vasodilatadores, descongestionantes, hormônios, hipnóticos, imunossuppressores, parassimpatomiméticos, prostaglandinas, proteí-

nas, peptídeos, sedativos e tranqüilizantes.

As formas de dosagem de acordo com a invenção podem ser administradas para tratamento de um número de indicações, incluindo, porém sem que estejam a isso limitado, indicações para o SNC e sistema cardiovascular.

Os seguintes exemplos são ilustrativos da presente invenção e os exemplos não devem ser considerados, de modo algum, como limitativos do seu escopo, uma vez que estes exemplos e outros equivalentes ficarão evidentes para os versados na técnica, diante do exposto na presente descrição e nas reivindicações anexas.

### EXEMPLOS

#### Exemplo 1

Aproximadamente cinco por cento da especificação de rótulo reivindicada estava presente na forma de dosagem, na forma de fármaco microencapsulado, nas camadas de retardamento da forma de dosagem e aproximadamente 95% da especificação de rótulo reivindicada estava presente, na forma de fármaco livre, na segunda camada. Esta configuração foi almejada para proporcionar uma taxa de liberação ascendente.

Microencapsulamento de topiramato: 50 gramas de topiramato foram pesados e transferidos para um béquer. Seis gramas de Kollicoat 30DEMM foram adicionados ao topiramato, em gotas, e misturados com uma espátula durante 5 minutos. A massa úmida foi passada através de uma peneira de malha 8 e deixada secar ao ar durante 72 horas. A massa seca foi passada através de uma peneira de malha 12. A granulação foi colocada em uma bandeja de 6 g de Kollidon 30DEMM, depois, foi borrifada sobre os grânulos e colocada em um forno à temperatura de 28°C, sob umidade ambiente. O processo de revestimento foi repetido mais duas vezes, e a cada vez foram adicionadas aproximadamente 6 g de Kollidon 30DEMM. Após o terceiro revestimento, os grânulos foram deixados no forno durante a noite e os grânulos secos foram passados através de uma peneira de malha 8.

Preparação das camadas de retardamento: 230,8 mg de topira-

mato microencapsulado, conforme descrito acima, foram misturados com 1,3 g de HPMC K100 M Prem CR e 1,3 g de etilcelulose. Os materiais foram misturados em um misturador de rolo (U.S. Stoneware Jar Mill (Modelo 764 AVM) durante 30 minutos.

- 5                   Preparação da segunda camada: 2,8 g de topiramato foram misturados com 1,9 g de HPMC K15M Prem CR e 1,7 g de etilcelulose e, em seguida, misturados em um misturador de rolo (U.S. Stoneware Jar Mill (Modelo 764 AVM) durante 30 minutos; 3,4 g de PEG 3350 e 30 mg de óxido férrico negro foram adicionados e misturados durante 20 minutos em um
- 10 moinho de rolo. 30 mg de estearato de magnésio foram adicionados e misturados durante 30 segundos.

- Compressão dos comprimidos: 32,5 mg de composição da camada de retardamento foram pesados e adicionados à cavidade do molde de um conjunto de puncionamento côncavo com 0,95 cm (3/8") de diâmetro.
- 15 A camada de retardamento foi ligeiramente calcada; 335 mg da composição da segunda camada foram adicionados à camada de retardamento calcada e à camada ligeiramente calcada; 32,5 mg da composição da camada de retardamento foram adicionados e o comprimido foi prensado usando uma força de compressão de 2 toneladas em uma prensa Carver.
- 20                   Determinação da liberação do fármaco: Os comprimidos prensados foram analisados quanto à liberação do fármaco em água, usando um dispositivo USP tipo 2. Os resultados estão apresentados na figura 7.

#### Exemplo 2

- Aproximadamente cinco por cento da especificação de rótulo reivindicada estava presente na forma de fármaco microencapsulado nas
- 25 camadas de retardamento da forma de dosagem e aproximadamente 95% da especificação de rótulo estava presente na segunda camada 2, na forma de 42,5% de fármaco não-microencapsulado e 42,5% de fármaco microencapsulado. Esta configuração foi almejada para proporcionar uma taxa de
- 30 liberação ascendente.

                    O topiramato microencapsulado foi preparado conforme descrito no Exemplo 1. A composição da camada de retardamento foi preparada con-

forme descrito no Exemplo 1.

Preparação da segunda camada: 1,4 g de topiramato foi misturado com 1,4 g de topiramato microencapsulado (preparado conforme descrito no Exemplo 1), 1,9 g de HPMC K15M Prem CR e 1,7 g de etilcelulose e foram misturados em um misturador de rolo (U.S. Stoneware Jar Mill (Modelo 764 AVM) durante 30 minutos. 3,4 g de PEG 3350 e 30 mg de óxido férrico negro foram adicionados e misturados durante 20 minutos em um moinho de rolo; 30 mg de estearato de magnésio foram adicionados e misturados durante 30 segundos.

10 O comprimido prensado foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 1, e usando a composição de retardamento do Exemplo 1 e a composição da segunda camada preparada acima.

Os resultados estão apresentados na figura 8.

### Exemplo 3

15 67% da especificação de rótulo reivindicada estão presentes como fármaco microencapsulado no núcleo interno e 33% da especificação de rótulo reivindicada estão presentes como fármaco microencapsulado na camada interna. Os fechamentos de extremidade externa são isentos de fármaco. Esta configuração proporciona um perfil de liberação ascendente.

### 20 ETAPA 1: MICROENCAPSULAÇÃO DE PALIPERIDONA

#### **Lote Nº 1**

1 g de paliperidona foi pesado em um béquer junto com 2 g de HPMC K100 Prem. Aproximadamente 1,4 g de uma mistura de Etanol/Kollicoat EMM 30D (83/17 em peso/peso) foi adicionado para granular a mistura.

#### **Lote Nº 2**

6 g de paliperidona foram pesados em um béquer junto com 2 g de HPMC K100 Prem. Aproximadamente 1,8 g de uma mistura de Etanol/Kollicoat EMM 30D (75/25 em peso/peso) foi adicionado para granular a mistura.

#### **Lote Nº 3**

Aproximadamente 4,8 g de um Kollicoat EMM 30D foram adicio-

nados a 1,35 g do Lote Nº 2 para granular a mistura.

**ETAPA 2: PREPARAÇÃO DA CAMADA EXTERNA, CAMADA INTERNA DO FÁRMACO E DO NÚCLEO INTERNO**

Identificação do Material	Camada Externa	Camada Interna	Núcleo Interno
Lote nº 1	-	-	20,47%
Lote nº 2	-	-	-
Lote nº 3	-	0,84%	-
HPMC K15M Prem	-	36,50%	-
HPMC K100M Prem	50%	-	33,33%
Etilcelulose (p/ St. Ácido)	50%	27,36%	-
PEG 8000K	-	35,00%	-
Óxido de Ferro	-	0,30%	-
Crospovidona	-	-	46,20%

**ETAPA 3: COMPRESSÃO DO NÚCLEO**

5                    30 mg da camada do núcleo interno são pesados e adicionados à cavidade do molde de conjunto de puncionamento côncavo redondo de 0,39 cm (5/32"). Uma força de compressão de 1 tonelada é aplicada em uma prensa Carver para produzir uma camada única de núcleo interno.

10                    80 mg da camada externa são pesados e adicionados à cavidade do molde de um conjunto de puncionamento côncavo redondo de 0,95 cm (3/8"). A camada é ligeiramente calcada. 329 mg da camada interna são pesados. Uma parte da camada interna do fármaco é adicionada à camada externa calcada e o núcleo interno comprimido é colocado no centro da cavidade do molde. A granulação da camada interna do fármaco restante é  
15 adicionada à cavidade do molde e é ligeiramente calcada. A seguir, são pesados 80 mg da camada externa e adicionadas à cavidade do molde e o núcleo de três camadas com um núcleo interno encapsulado é comprimido usando uma força de compressão de 2 toneladas em uma prensa Carver. O layout do núcleo é ilustrado na figura 9.

20    **ETAPA 4: DETERMINAÇÃO DA LIBERAÇÃO DO FÁRMACO**

Os núcleos comprimidos da Etapa 3 são analisados quanto à

liberação do fármaco em AGF, usando um instrumento USP Tipo II (análise de UV). Os resultados são mostrados na figura 10.

#### EXEMPLO 4

- 5 67% da especificação de rótulo reivindicada estão presentes como fármaco microencapsulado no núcleo interno e 33% da especificação de rótulo reivindicada estão presentes como fármaco microencapsulado na camada interna. Os fechamentos da extremidade externa são isentos de fármaco. Esta configuração proporciona um perfil de liberação ascendente.

#### ETAPA 1: MICROENCAPSULAMENTO DA RISPERIDONA

##### 10 Lote Nº 1

1 g de risperidona foi pesado em um béquer junto com 2 g de HPMC K100 Prem. Aproximadamente 1,4 g de uma mistura de etanol/Kollicoat EMM 30D (83/17 em peso/peso) foi adicionado para granular a mistura.

##### 15 Lote Nº 2

6 g de risperidona foram pesados em um béquer junto com 2 g de HPMC K100 Prem. Aproximadamente 1,8 g de uma mistura de etanol/Kollicoat EMM 30D (75/25 em peso/peso) foi adicionado para granular a mistura.

##### 20 Lote Nº 3

Aproximadamente 4,8 g de Kollicoat EMM 30D foram adicionados a 1,35 g do Lote Nº 2 para granular a mistura.

#### ETAPA 2: PREPARAÇÃO DA CAMADA EXTERNA, CAMADA INTERNA DO FÁRMACO E DO NÚCLEO INTERNO

Identificação do Material	Camada Externa	Camada Interna	Núcleo Interno
Lote nº 1	-	-	20,47%
Lote nº 2	-	-	-
Lote nº 3	-	0,84%	-
HPMC K15M Prem	-	36,50%	-
HPMC K100M Prem	50%	-	33,33%
Etilcelulose (p/ St. Ácido)	50%	27,36%	-

Identificação do Material	Camada Externa	Camada Interna	Núcleo Interno
PEG 8000K	-	35,00%	-
Óxido de Ferro	-	0,30%	-
Crospovidona	-	-	46,20%

### ETAPA 3: COMPRESSÃO DO NÚCLEO

O comprimido prensado foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 3, usando a composição da camada de núcleo do Exemplo 3.

#### 5 EXEMPLO COMPARATIVO 1:

100% da especificação de rótulo reivindicada do fármaco se apresentou em um núcleo matriz. Essa configuração foi encontrada de modo a proporcionar uma velocidade de liberação aproximadamente da ordem zero, conforme descrito abaixo.

10 28,6 g de topiramato foram misturados com 21,5 g de HPMC K100M Prem e 14,3 g de etilcelulose e 35,14 g de Polietilenoglicol 3350. Os componentes foram misturados em um misturador de rolo (U.S. Stoneware Jar Mill (Modelo 764 AVM)) durante 30 minutos. Em seguida, se adiciona 0,5 g de estearato de magnésio e se mistura durante 30 segundos.

15 350 mg dessa mistura foram prensados em 2 toneladas, utilizando o conjunto ferramental de 0,95 cm (3/8") em uma prensa Carver.

O fármaco na forma de comprimidos foi analisado quanto à liberação do fármaco em água usando o instrumento USP tipo 2.

Os resultados são apresentados na figura 11.

#### 20 EXEMPLO COMPARATIVO 2:

100% da especificação de rótulo reivindicada está presente como fármaco microencapsulado na camada interna. Os fechamentos da extremidade externa são isentos de fármaco. Esta configuração proporciona um perfil de liberação de ordem zero.

**ETAPA 1: PREPARAÇÃO DA CAMADA EXTERNA E DA CAMADA INTERNA DO FÁRMACO**

Identificação do Material	Camada Externa	Camada Interna
Lote nº 1	-	0,52%
Lote nº 2	-	0,69%
Lote nº 3	-	-
HPMC K15M Prem	-	36,25%
HPMC K100M Prem	50%	-
Etilcelulose	50%	27,20%
PEG 8000K	-	34,74%
Óxido de Ferro	-	0,30%
Crospovidona	-	-
Estearato de magnésio	-	0,30%

**ETAPA 2: COMPRESSÃO DO NÚCLEO**

75 mg da camada externa são pesados e adicionados à cavidade do molde de um conjunto de puncionamento côncavo redondo de 0,95cm (3/8"). A camada é ligeiramente calcada. Depois, 300 mg da camada interna são pesados e adicionados à camada externa calcada. A granulação é ligeiramente calcada. 75 mg da camada externa são pesados e adicionados à cavidade do molde e o núcleo de três camadas é comprimido usando uma força de compressão de 3 toneladas em uma prensa Carver. O layout do núcleo é mostrado na figura 12.

**ETAPA 3: DETERMINAÇÃO DA LIBERAÇÃO DO FÁRMACO**

Os núcleos prensados na Etapa 2 são analisados quanto à liberação de fármaco em AGF, usando um instrumento USP do Tipo II (análise de UV). Os resultados são mostrados na figura 13.

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem para liberação controlada de um fármaco, caracterizada pelo fato de compreender:

- uma camada de retardamento que compreende:

5

(i) uma matrix polimérica, e

(ii) um fármaco microencapsulado, em que a camada de retardamento é substancialmente isenta do fármaco não-micro-encapsulado; e

- uma segunda camada compreendendo:

(iii) uma matriz polimérica, e

10

(iv) uma matriz de fármaco não-microencapsulado;

em que a segunda camada se encontra localizada adjacente à camada de retardamento.

2. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a proporção do peso do fármaco microencapsulado presente na camada de retardamento para o peso do fármaco não-microencapsulado presente na segunda camada varia de 0,01:1 a 10:1.

15

3. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a segunda camada compreende ainda um fármaco microencapsulado.

20

4. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender ainda uma subcamada disposta entre a camada de retardamento e a segunda camada.

5. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender ainda uma segunda camada de retardamento, a qual compreende um material de matriz polimérica e um fármaco microencapsulado, em que a segunda camada de retardamento é substancialmente isenta de fármaco não-microencapsulado e em que a segunda camada de retardamento se encontra localizada adjacente a segunda camada, em uma porção da forma de dosagem oposta à camada de retardamento.

25

30

6. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a camada de retardamento envolve substancialmente

a segunda camada.

7. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o fármaco compreende topiramato, risperidona ou paliperidona.

5 8. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o topiramato está presente em uma quantidade variando de 10 a 1000 mg.

9. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a risperidona está presente em uma quantidade variando de 1 a 15 mg.

10 10. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a paliperidona está presente em uma quantidade variando de 1 a 15 mg.

11. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o fármaco microencapsulado é encapsulado mediante microencapsulamento de materiais que compreendem proteínas, polissacarídeos, amidos, ceras, polímeros naturais e sintéticos, resinas ou combinações dos mesmos.

P10513009

1/7

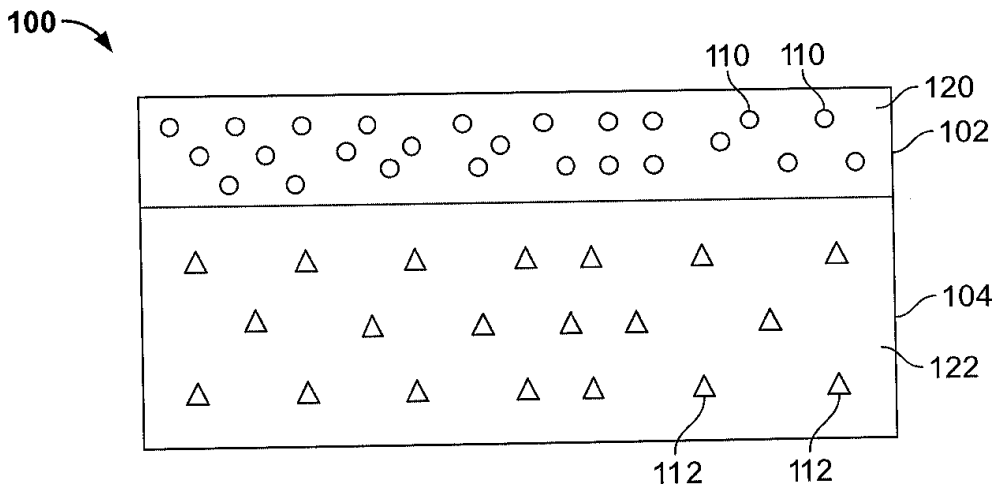


FIG. 1

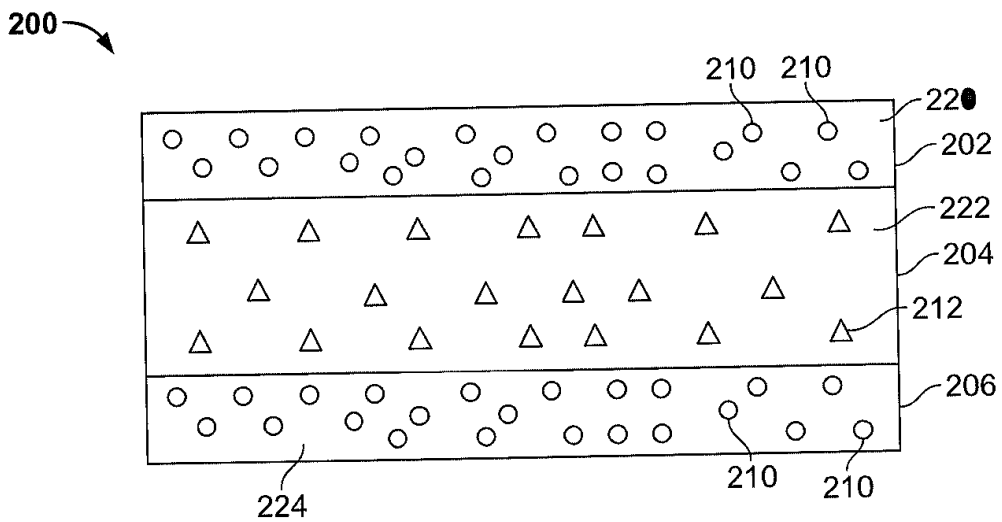


FIG. 2

FIG. 3

2/7

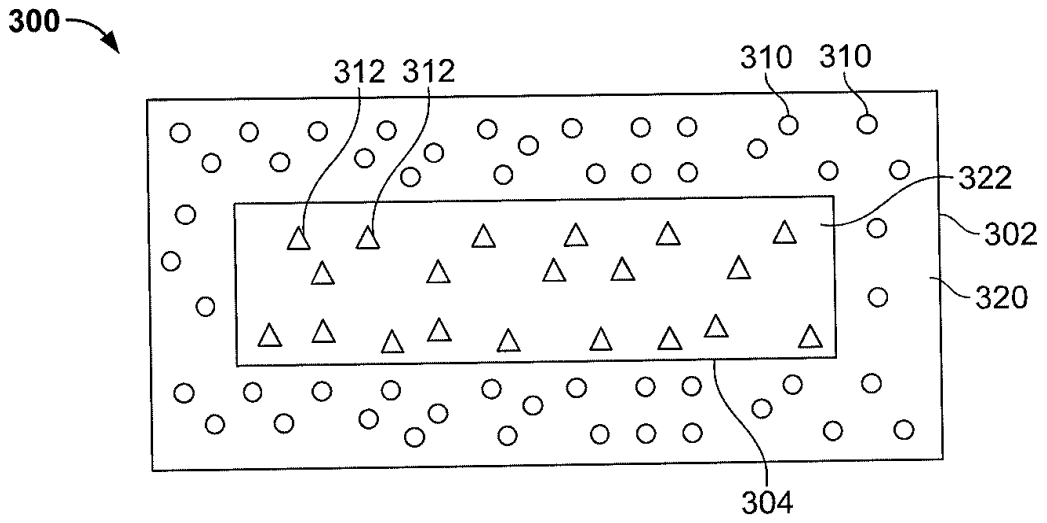


FIG. 3

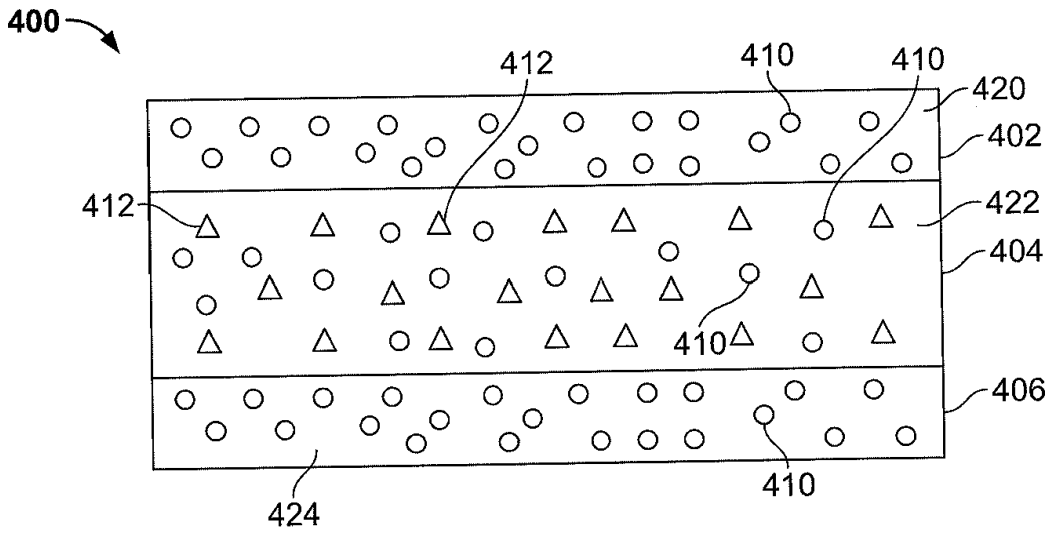


FIG. 4

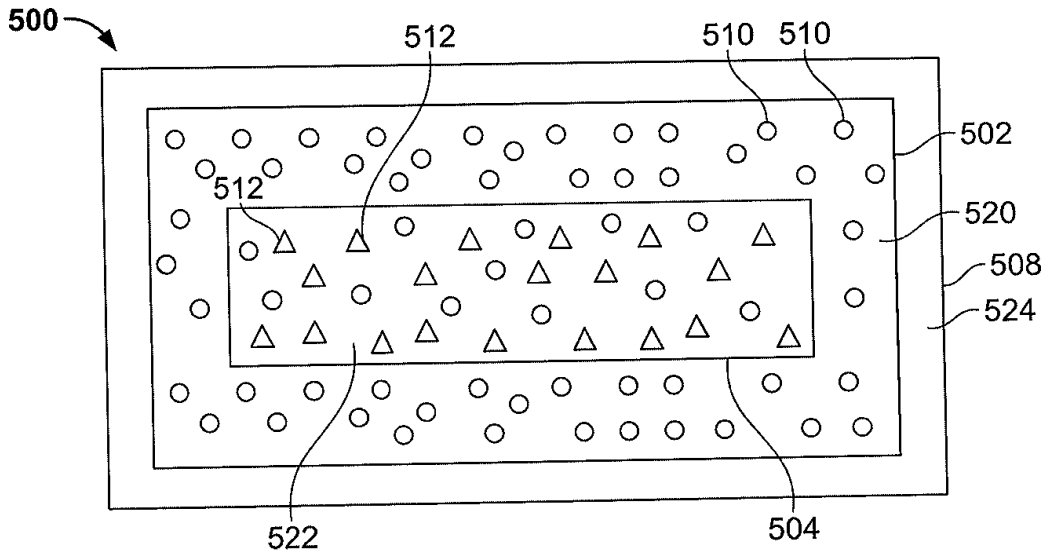


FIG. 5

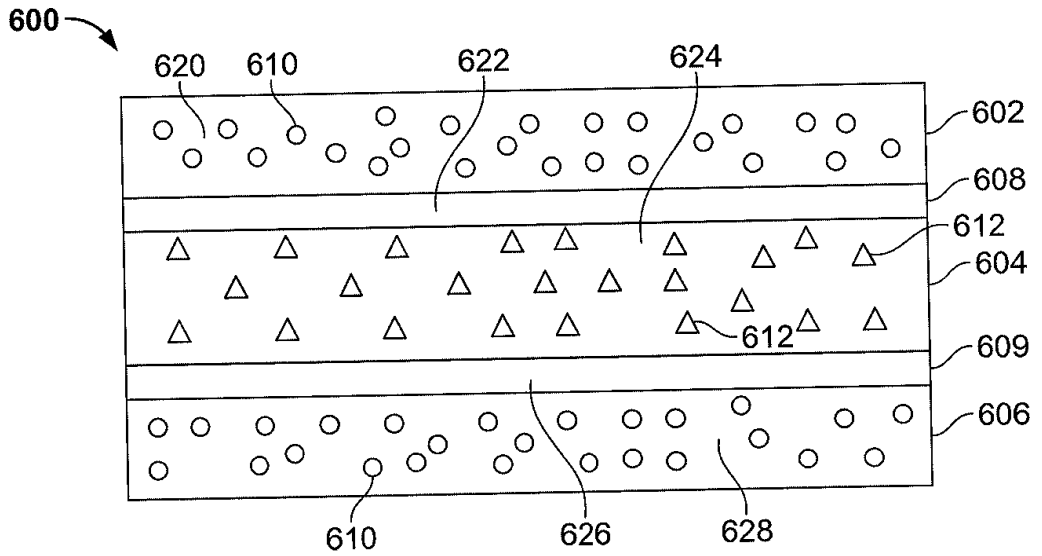


FIG. 6

# PROBAB

Perfil ascendente de Topiramato RR em % Ic/hora

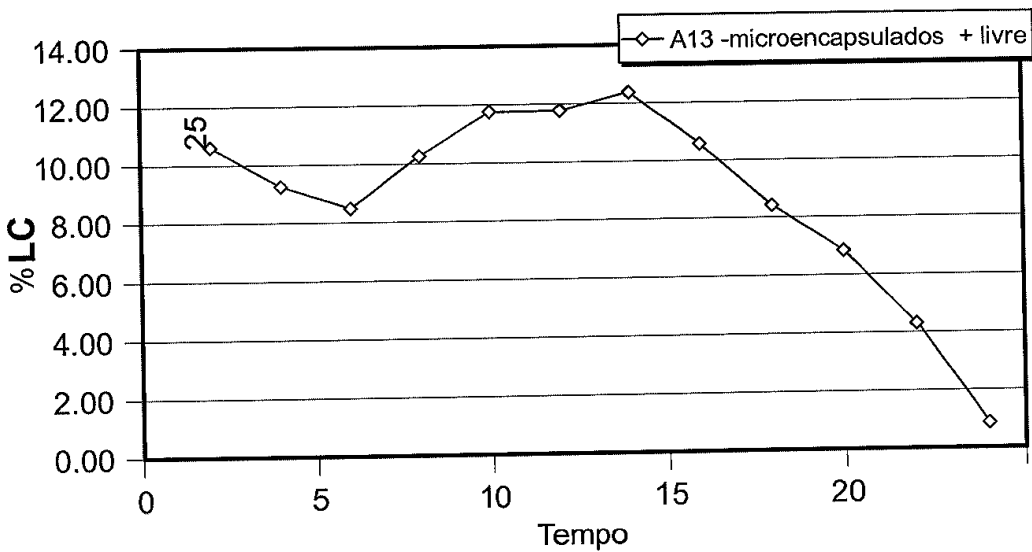


FIG. 7

Perfil ascendente de Topiramato RR em % Ic/hora

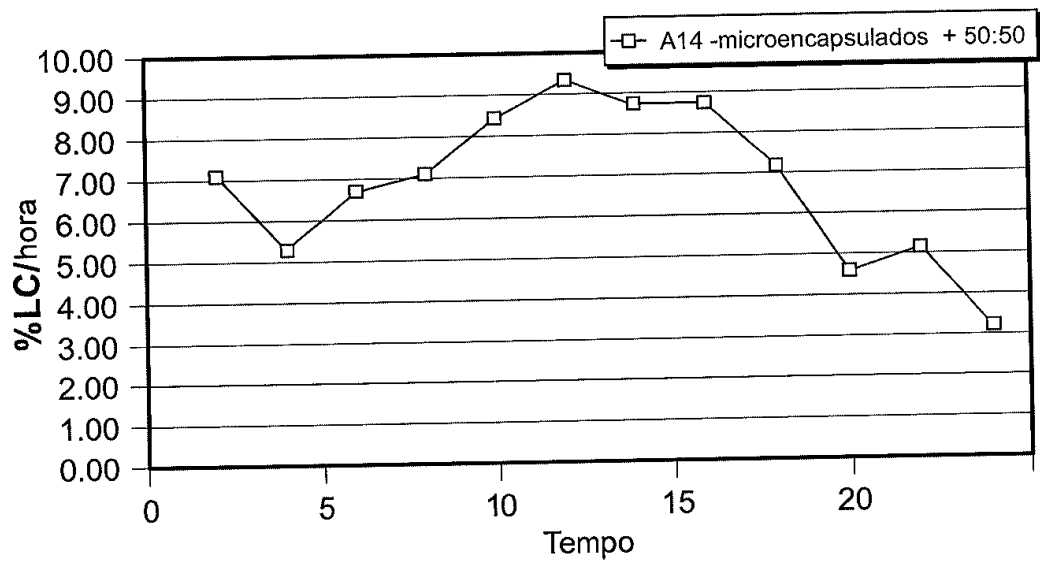


FIG. 8

# PT0513009

5/7

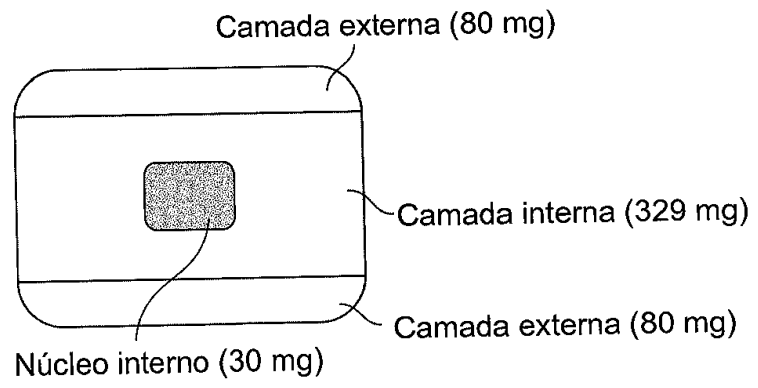


FIG. 9

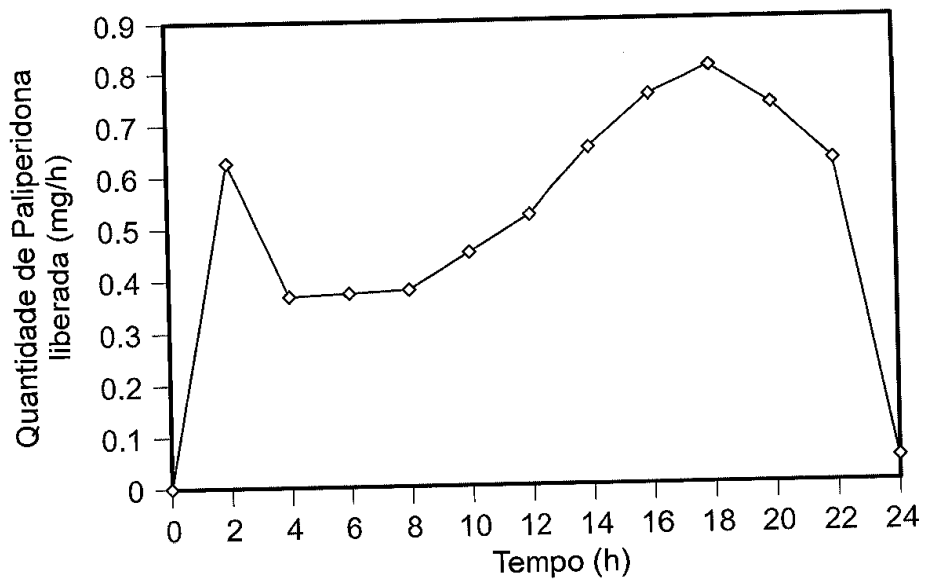


FIG. 10

P10513009

6/7

Conjunto de matriz de Topiramato M13: Ordem zero

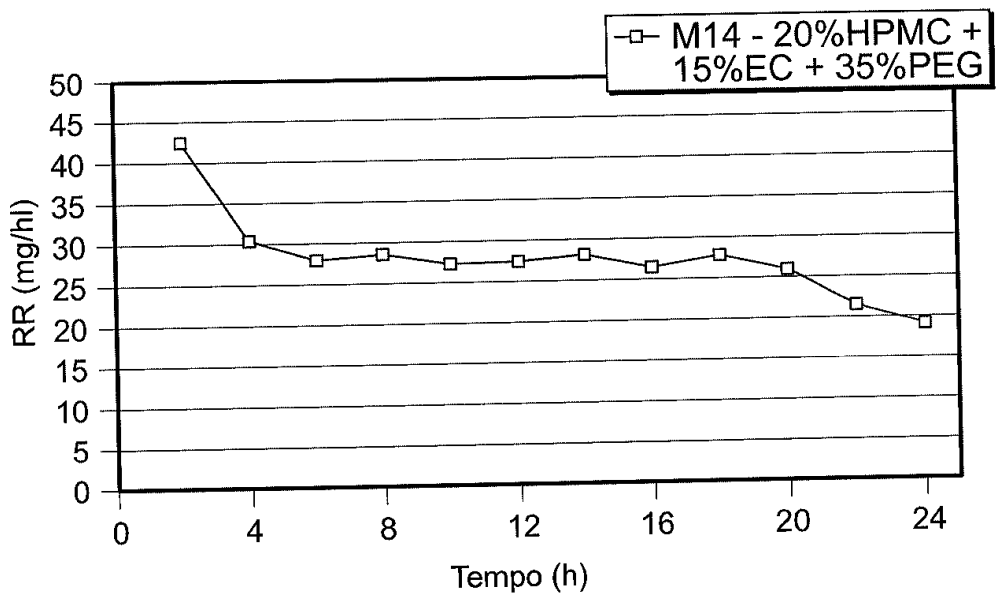


FIG. 11

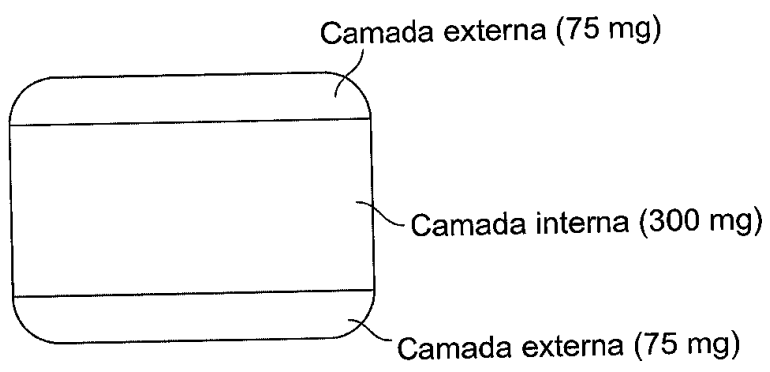


FIG. 12

P10513009

777

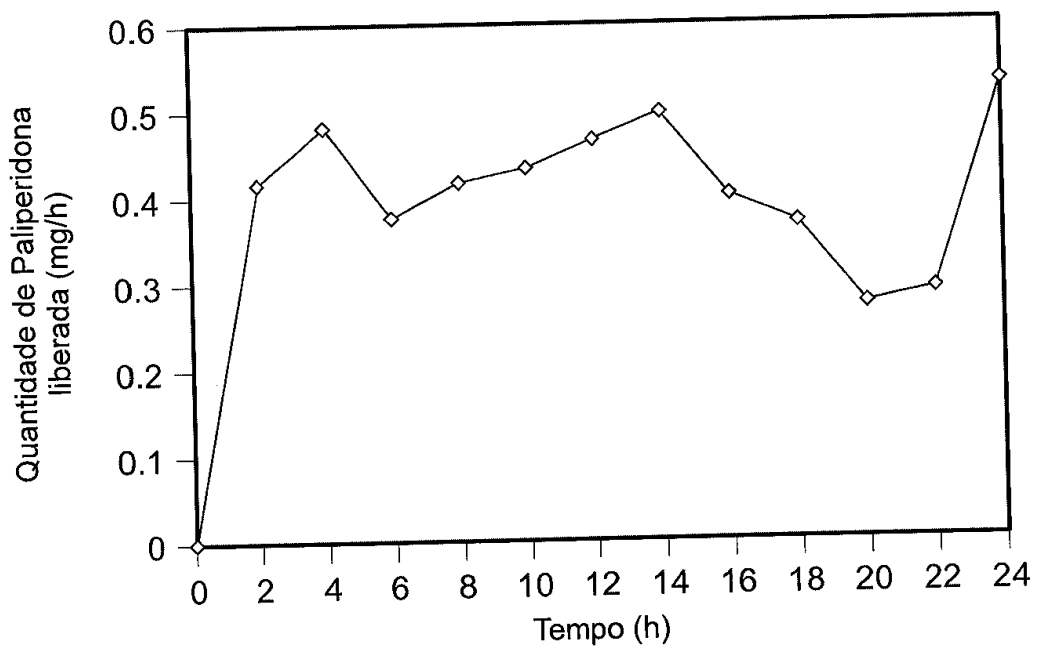


FIG. 13