



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

(11) PI 0721654-8 B1



(22) Data do Depósito: 07/05/2007

(45) Data de Concessão: 22/10/2019

(54) Título: FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDA COMPREENDENDO UM REVESTIMENTO ENTÉRICO COM LIBERAÇÃO ACELERADA DO FÁRMACO, SEU MÉTODO DE FABRICAÇÃO E USO

(51) Int.Cl.: A61K 9/50.

(73) Titular(es): EVONIK RÖHM GMBH.

(72) Inventor(es): FANG LIU; ABDUL W. BASIT; ROSARIO LIZIO; HANS-ULRICH PETEREIT; CHRISTIAN MEIER; MICHAEL DAMM.

(86) Pedido PCT: PCT EP2007054398 de 07/05/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/135090 de 13/11/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/11/2009

(57) Resumo: FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDA COMPREENDENDO UM REVESTIMENTO ENTÉRICO COM LIBERAÇÃO ACELERADA DO FÁRMACO. A presente invenção refere-se a uma forma de dosagem sólida que compreende um revestimento um revestimento interno localizado entre um núcleo que contém um ingrediente farmacêuticamente ativo e um revestimento entérico externo; em que o dito revestimento interno compreende um material polimérico aniônico parcialmente neutralizado e pelo menos um ácido carboxílico que tenha 2 a 16 átomos de carbono, seus ou misturas do dito ácido e seu sal, em que o dito revestimento externo compreende um material polimérico aniônico que é menos neutralizado que o material do revestimento interno ou que não é neutralizado.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDA COMPREENDENDO UM REVESTIMENTO ENTÉRICO COM LIBERAÇÃO ACELERADA DO FÁRMACO, SEU MÉTODO DE FABRICAÇÃO E USO**".

5 A presente invenção refere-se a formas de dosagem sólida compreendendo um revestimento entérico com liberação acelerada do fármaco.

Antecedentes da Invenção

Revestimentos entéricos são planejados para permanecer intactos no estômago e então liberar a substância ativa no intestino. O revestimento entérico pode ser aplicado a formas de dosagem sólidas, tais como grânulos, péletes, cápsulas ou comprimidos. O propósito do revestimento entérico é proteger o estômago dos compostos ativos irritantes tais como a aspirina ou melhorar a biodisponibilidade do fármaco pela prevenção da degradação de fármacos sensíveis ao ácido ou à enzima gástrica. Revestimentos entéricos têm sido desenvolvidos por mais do que um século. O primeiro revestimento entérico real acredita-se ter sido o uso de queratina por Unna em 1884. Alguns dos primeiros revestimentos entéricos dependiam da ação enzimática ou do efeito emulsificante dos filmes no intestino delgado, tais como filmes entéricos baseados em ácido esteárico.

20 Quase todos os materiais entéricos usados atualmente são polímeros sintéticos ou naturais modificados, contendo grupos carboxílicos ionizáveis. No ambiente de pH baixo do estômago, os grupos carboxílicos permanecem não-ionizáveis e os revestimentos de polímero permanecem insolúveis. No intestino, o pH aumenta para 5 ou mais, permitindo que os grupos carboxílicos sobre os materiais de revestimento polimérico ionizem e os revestimentos poliméricos se desintegram, liberando seus conteúdos. Baseado no objetivo de um revestimento entérico, um revestimento entérico ideal deve possuir as seguintes propriedades: 1. Deve resistir à desintegração ou dissolução no estômago enquanto a forma de dosagem lá permanecer; 2. Deve dissolver ou desintegrar rapidamente no intestino delgado; 3. Deve ser fisicamente e quimicamente estável durante a armazenagem; 4. Não deve ser tóxico; 5. Deve ser facilmente aplicável como um revestimento;

6. Deve ser econômico.

A Tabela 1 mostra alguns materiais de revestimento entérico comumente usados para liberar o fármaco no intestino delgado superior.

	Abreviação	Tipo	Solubilidade
Ftalato de acetato de celulose	CAP		Solúvel no fluido intestinal a partir de pH 6,0
Ftalato de acetato de polivinila	PVAP		Solúvel no fluido intestinal a partir de pH 5,5
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose	HPMCP	HP-50	Solúvel no fluido intestinal a partir de pH 5,0
		HP-55	Solúvel no fluido intestinal a partir de pH 5,5
Polimetacrilatos		Eudragit® L 100-55	Solúvel no fluido intestinal a partir de pH 5,5
		Eudragit® L 30 D-55	Solúvel no fluido intestinal a partir de pH 5,5
		Eudragit® L 100	Solúvel no fluido intestinal a partir de pH 6,0

5 Acredita-se comumente que as formas de dosagem entérica, revestidas com polímeros com baixo limiar de dissolução, tal como o ftalato de acetato de polivinila, ftalato de acetato de celulose ou Eudragit® L 100-55, se desintegram rapidamente ao entrar no intestino delgado, entretanto, esse não é o caso.

10 Há de fato uma discrepância entre o desempenho de revestimentos entéricos *in vitro* e *in vivo*. Para aquelas formas de dosagem com revestimento entérico, revestidas com polímeros com baixo limiar de pH de dissolução, a desintegração *in vitro* sempre ocorre rapidamente dentro de poucos minutos no pH intestinal simulado. Além disso, os estudos de dissolução *in vitro* normalmente requerem que quando os produtos com revestimento entérico sejam colocados em tampão com pH 6,8, mais do que 80%
15 do fármaco deva ser liberado dentro de 45 min, mas na maioria dos casos o

tempo de dissolução é muito mais curto do que isso. Entretanto há uma discrepância importante entre os dados de dissolução *in vitro* e o desempenho *in vivo* das formas de dosagem com revestimento entérico. Pode levar até duas horas ou de uma a duas horas ou mais para que os produtos com revestimento entérico se desintegrem após o esvaziamento gástrico.

Como um período curto de esvaziamento intestinal é da ordem de 3 a 4 horas, a desintegração e a liberação do fármaco a partir das formas de dosagem com revestimento entérico ocorrerá no intestino delgado distal. Em alguns casos, tal retardo na liberação do fármaco das formas de dosagem com revestimento entérico pode levar a uma terapia ineficaz com o fármaco. Por exemplo, suplementos enzimáticos constituem a abordagem primária para tratar a insuficiência pancreática daqueles pacientes com Fibrose Cística (CF). Como os pacientes com CF têm pH duodenal pós-prandial inferior em comparação com pessoas saudáveis, a liberação da enzima das formas de dosagem com revestimento entérico convencional leva aproximadamente 100 min após o esvaziamento gástrico. Comparando esse tempo de liberação ao tempo de trânsito intestinal usual, parece que mais da metade do tempo de contato disponível entre o quimo e as enzimas pode ser perdida, levando a um efeito enzimático insuficiente. Além disso, para vários ativos, o sítio ótimo de absorção é a parte superior do intestino delgado. A liberação retardada do fármaco no intestino delgado distal pode diminuir a biodisponibilidade desses fármacos nas formulações com revestimento entérico convencionais. Por exemplo, a biodisponibilidade da levodopa pode ser melhorada pelo carregamento de altas concentrações do fármaco na parte superior do intestino delgado. Um sistema de revestimento entérico que libere sua carga de fármaco prontamente ao entrar no intestino delgado pode, portanto, ser altamente desejável. Tais sistemas também podem ser benéficos para fármacos que são absorvidos através do intestino delgado, em termos de início rápido de ação.

O documento WO 2007/006353 descreve o uso de um copolímero de (met)acrilato aniônico parcialmente neutralizado, compreendendo unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95 por cento do peso de és-

terres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75 por cento do peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, pelo menos 4% dos quais estão neutralizados por meio de uma base, para a produção de um medicamento que é fornecido com um núcleo que contém a substância ativa e é revestido com o copolímero de (met)acrilato aniônico, parcialmente neutralizado. O dito medicamento libera pelo menos 30% da substância ativa nele contida em 30 minutos em um pH no qual a substância ativa é suficientemente solúvel e estável e no qual o medicamento correspondente que está revestido com o polímero de (met)acrilato aniônico não-neutralizado libera menos do que 10 por cento da substância ativa nele contida.

O documento US 2005/0271778 descreve um método para produzir farmacêuticos em que, no caso de formas de dosagem sólida com resistência gástrica compreendendo um copolímero de (met)acrilato aniônico para a proteção de uma substância ativa sensível ao ácido contida no núcleo, o dito polímero é aplicado para formar um gradiente com relação ao grau de neutralização dos grupos aniônicos através da espessura do revestimento. Na região interna do revestimento, os grupos aniônicos do polímero são neutralizados para proteger a substância ativa ácido-lábil. O grau de neutralização é decrescente em direção à região externa do revestimento, a fim de se obter a resistência gástrica da forma de dosagem sólida. No caso de formas de dosagem sensíveis a álcali compreendendo um copolímero de (met)acrilato catiônico, para a proteção de uma substância ativa sensível a álcali, o dito polímero catiônico é aplicado para formar um gradiente com relação ao grau de neutralização dos grupos catiônicos através da espessura do revestimento. Na região interna do revestimento, os grupos catiônicos do polímero são neutralizados para proteger a substância ativa sensível a álcali. O grau de neutralização dos grupos catiônicos é decrescente em direção à região externa do revestimento. Entretanto, esse documento não fornece nenhuma sugestão de como acelerar a taxa de liberação da substância ativa.

O documento US 2004/0028737 descreve composições farmacêuticas orais estáveis com revestimento entérico de fármacos ácidos instáveis, em que o revestimento entérico é uma bicamada com um gradiente de

pH através de sua espessura, compreendendo uma camada interna neutra ou quase neutra de pH 7 a 7,5 e uma camada externa ácida de pH de 2 a 6. A intenção desse documento é de obter a estabilização do fármaco sensível ao ácido. Esse documento não fornece nenhuma sugestão de como acelerar a taxa de liberação da substância ativa.

O documento WO 2005/044240 descreve uma formulação estável para lansoprazol sensível a ácido, em que o substrato compreendendo lansoprazol é revestido com uma camada de sub-revestimento contendo um agente alcalino e um revestimento entérico por cima dessa camada de sub-revestimento. O documento descreve ainda como sais básicos, como o estearato de sódio, ou sais básicos inorgânicos, tal como carbonato de sódio hidrogenado, de um agente alcalino ou outros sais inorgânicos que não são solúveis em água são usados. Aqui novamente a intenção desse estado da técnica é obter a estabilização do fármaco lansoprazol sensível a ácido. Esse documento não fornece nenhuma sugestão de como acelerar a taxa de liberação da substância ativa.

Os produtos com revestimento entérico dessa tecnologia são designados para permanecerem intactos no estômago e então liberarem a substância ativa no intestino superior. A observação real é que as formas de dosagem sólida que têm revestimentos entéricos da tecnologia não se desintegram rapidamente ao entrar no intestino delgado. Como o tempo de trânsito do intestino delgado é da ordem de 3 a 4 horas, a desintegração e a liberação do fármaco de tais formas de dosagem com revestimento entérico ocorrerão no intestino delgado distal. Entretanto, esse retardo da liberação do fármaco das formas de dosagem com revestimento entérico pode levar a uma terapia ineficaz com o fármaco.

Assim, o objetivo é fornecer formas de dosagem sólida com revestimentos entéricos que se desintegram mais rapidamente ao entrarem no intestino delgado, implicando em um momento preciso precoce quando transferidas do estômago que tem um pH em torno de 1 a 3,5 para a entrada no intestino que tem um pH em torno de 5,5 a 7,0 comparado com seções mais distais do intestino delgado que têm pH de 6,0 a 7,5.

Objetivo da presente invenção

Portanto, o objetivo da presente invenção é fornecer formas de dosagem sólida com revestimentos entéricos, onde a liberação do fármaco é mais rápida em um pH menor, comparada com o estado da técnica atual das formas de dosagem sólida. O objetivo foi, portanto, formular farmacêuticos que liberem o ingrediente ativo contido de uma forma acelerada.

Sumário da Invenção

O objetivo é solucionado por uma forma de dosagem sólida contendo um revestimento interno localizado entre o núcleo que contém um ingrediente farmacêuticamente ativo e um revestimento entérico externo;

em que o dito revestimento interno compreende um material polimérico aniônico parcialmente neutralizado e pelo menos um ácido carboxílico que tem de 2 a 16 átomos de carbono, seus sais ou misturas do dito ácido e seu sal;

em que o revestimento externo compreende um material polimérico aniônico que é menos neutralizado que o material do revestimento interno ou que não é neutralizado.

A presente invenção fornece uma forma de dosagem sólida com revestimento entérico. Como uma forma de dosagem sólida com revestimento entérico, a forma de dosagem de acordo com a presente invenção tem resistência gástrica e mostra menos do que 10 por cento de liberação de fármaco em um fluido gástrico simulado por pelo menos 120 min de acordo com USP 28. Por exemplo, esse teste para mostrar a resistência gástrica pode ser realizado em uma solução de hidrócloro com pH 1,2.

Detalhadamente, a forma de dosagem sólida com revestimento entérico da presente invenção tem resistência gástrica (gástrica-resistente) e mostra menos do que 10 por cento de liberação de fármaco e, preferivelmente, essencialmente nenhuma liberação de fármaco em uma solução de hidrócloro com pH 1,2 por pelo menos 120 min, antes do que, por exemplo, é colocada em um tampão de fosfato de pH elevado, por exemplo de pH 5,6. Os presentes inventores mostraram que o uso de um revestimento interno, que está localizado entre o revestimento entérico externo e o núcleo da

forma de dosagem sólida, auxilia a desintegração e a liberação do fármaco em um certo pH precoce comparado com uma forma de dosagem sólida que tem um revestimento entérico sem o revestimento interno. O efeito pretendido é que, *in vivo*, a forma de dosagem sólida de acordo com a invenção libere sua substância ativa "precocemente", especialmente já na entrada do intesti-
5 no. A expressão "precocemente" significa aqui que a forma de dosagem sólida de acordo com a invenção começa a liberar a substância ativa ainda em um valor de pH baixo, comparado com o valor do pH normal do intestino, especialmente quando a forma de dosagem sólida é transferida do estômago
10 que tem um pH baixo, por exemplo, 1,2 para a entrada do intestino (por exemplo, pH 5,6) que tem um pH mais elevado comparado com o do estômago, mas não tão alto como no caso de regiões mais distais do intestino.

Esse efeito é obtido como se segue: no caso, revestimento interno é preparado a partir de uma solução aquosa ou dispersão contendo o
15 respectivo polímero aniônico nela, essa solução ou dispersão tendo um pH maior do que da solução ou dispersão a partir da qual é obtido o revestimento externo. Deve ser compreendido que o revestimento como tal na forma de dosagem não tem um pH. Aqui, a medida que o pH do revestimento ou filme é mencionado, ele significa o pH da solução ou dispersão a partir da qual o
20 revestimento é obtido. Ainda que não haja pH que possa ser medido no revestimento sólido, a diferença de pH da solução ou dispersão a partir da qual o revestimento interno é preparado é significativa.

No caso da preparação do polímero a partir de uma solução aquosa ou dispersão, em uma modalidade preferida o valor do pH da solução
25 ou dispersão a partir da qual o revestimento interno é obtível é de pelo menos 0,5 unidades de pH, mais preferivelmente pelo menos 1,0 unidade de pH, mais preferivelmente ainda pelo menos 1,5 unidades de pH, até mais preferivelmente ainda pelo menos 2,0 unidades de pH, até mais preferivelmente ainda pelo menos 2,5 unidades de pH, até mais preferivelmente ainda
30 pelo menos 3,0 unidades de pH, o mais preferivelmente ainda pelo menos 4,0 unidades de pH maior do que o valor do pH da solução ou dispersão a partir da qual o revestimento externo é obtível.

No caso em que o revestimento interno é preparado em um solvente orgânico, pode também não haver pH medido. Nesse caso, o polímero aniônico para o revestimento interno é obtido a partir de uma solução (orgânica) ou dispersão, em que o grau de neutralização dos grupos aniônicos é maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o revestimento externo é feito.

Em uma modalidade preferida, a diferença na neutralização entre o revestimento interno e o revestimento externo é de pelo menos 15 pontos percentuais, preferivelmente pelo menos 10 pontos percentuais e o mais preferivelmente de pelo menos 20 pontos percentuais. Mais preferivelmente, o grau de neutralização dos grupos aniônicos do revestimento externo é no máximo de 10 por cento, preferivelmente no máximo de 6 por cento, mais preferivelmente no máximo de 4 por cento, até mais preferivelmente no máximo de 2 por cento e mais preferivelmente 0.

Mais preferivelmente, o material polimérico compreendido no revestimento interno e no revestimento externo, respectivamente, é independentemente um do outro selecionado do grupo que consiste em poli(met)acrilatos, ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, metilcelulose ftalato de hidroxipropila, metilcelulose succinato de acetato de hidroxipropila (HPMC-AS), trimelitato de acetato de celulose ou goma laca.

Preferivelmente, o revestimento interno é feito de um copolímero de (met)acrilato aniônico parcialmente neutralizado consistindo em unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, em que de 1 a 80%, preferivelmente pelo menos de 2 a 70% dos grupos aniônicos contidos são neutralizados por um agente alcalino;

e o revestimento externo é feito de copolímero de (met)acrilato aniônico consistindo em unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico.

É preferível ainda que o sal do ácido carboxílico seja um sal de

metal alcalino, mais preferivelmente um sal de sódio ou de potássio.

Em uma modalidade particularmente preferida, o ácido carboxílico tem 2 a 16 átomos de carbono e até mais preferivelmente tem de 1, 2 ou 3 grupos carboxila. Como exemplos de ácidos carboxílicos que podem estar presentes no revestimento interno, os seguintes podem ser mencionados:

5 ácido sórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido acético, ácido glicólico, ácido malônico, ácido propanoico, ácido glicérico, ácido transcrotônico, ácido itacônico, ácido mesacônico, ácido trimetilacético, ácido isocítrico, ácido hexanoico, ácido 4-metilpentanoico, ácido gálico, ácido tereftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido alfa-fenilpropanoico, ácido beta-fenilpropanoico, ácido láurico, ácido caprílico, ácido caprínico, ácido mirístico e misturas dos mesmos, seus sais ou misturas do dito ácido e seu sal. Mais preferivelmente, o ácido carboxílico é o ácido adípico, ácido cítrico ou ácido sórbico. Exemplos de sal dos ácidos carboxílicos incluem o citrato de sódio. Além disso, é particularmente preferido o ácido adípico ou o ácido cítrico ou seus sais, por exemplo, citrato de sódio ou uma mistura de ácido e seu sal, por exemplo, o sistema tampão de ácido cítrico/citrato de Na. A quantidade do ácido carboxílico ou do seu sal, ou de misturas do dito

10 ácido e seu sal, preferivelmente cai dentro da faixa entre 5 a 35 por cento do peso, mais preferivelmente na faixa de 7 a 20 por cento do peso baseado no polímero seco do revestimento interno.

É preferível ainda que cada um dos revestimentos interno e externo contenha de 2 a 10, preferivelmente 2 a 8, mais preferivelmente 4 a 8

25 mg/cm² de ganho de peso do polímero. É ainda particularmente preferível que a relação entre o revestimento interno e o externo seja de 10:90 a 90:10, preferivelmente 30:70 a 70:30 do peso de polímero seco.

O objetivo da presente invenção também é solucionado por um método para a fabricação de uma forma de dosagem sólida com revestimento entérico, com resistência gástrica compreendendo as seguintes etapas:

30

a) uma etapa de revestimento de um núcleo que contém um ingrediente farmacologicamente ativo com um material polimérico;

b) uma etapa de revestimento com um material polimérico aniônico por cima do revestimento de a) para formar um revestimento entérico externo;

5 tal que a forma de dosagem sólida compreenda um revestimento interno localizado entre o núcleo que contém um ingrediente farmacêuticamente ativo e o dito revestimento entérico externo;

em que no caso da preparação do material polimérico a partir de soluções ou dispersões aquosas, o pH da solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado tenha um pH
10 maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado; ou em que no caso de preparação de material polimérico a partir de soluções ou dispersões baseadas em solventes orgânicos, o grau de neutralização da solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado é
15 maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado;

em que, sob condições de pH na faixa entre 3 a 7, onde as formas de dosagem sólida compreendendo o dito revestimento externo mas não compreendendo o dito revestimento interno alcancem uma liberação de
20 10 por cento do ingrediente farmacêuticamente ativo em um certo tempo dentro de 2 a 5 horas, as formas de dosagem sólida compreendendo o dito revestimento interno e o dito revestimento externo alcancem uma liberação de 10 por cento do ingrediente farmacêuticamente ativo dentro de 80% do tempo ou menos.

25 Além disso, o objetivo da presente invenção também é solucionado por uma forma de dosagem sólida com revestimento entérico, com resistência gástrica compreendendo

um revestimento interno localizado entre o núcleo que contém o ingrediente farmacêuticamente ativo e um revestimento entérico externo;

30 em que o revestimento interno compreende um material polimérico e o revestimento externo compreende um material polimérico aniônico; ou em que no caso de preparação de material polimérico a partir de solu-

ções ou dispersões baseadas em solventes orgânicos, o grau de neutralização da solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado é maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado;

5 em que, no caso de preparar o material polimérico a partir de soluções ou dispersões aquosas, o pH da solução ou da dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado tenha um pH maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado;

10 em que, sob condições de pH na faixa entre 3 a 7, onde as formas de dosagem sólida compreendendo o dito revestimento externo mas não compreendendo o dito revestimento interno alcancem uma liberação de 10 por cento do ingrediente farmacêuticamente ativo em um certo tempo dentro de 2 a 5 horas, as formas de dosagem sólida compreendendo o dito
15 revestimento interno e o dito revestimento externo alcancem uma liberação de 10 por cento do ingrediente farmacêuticamente ativo dentro de 80% do tempo ou menos.

Adicionalmente, o objetivo da presente invenção é solucionado pelo uso de um material polimérico para a fabricação da forma de dosagem
20 sólida com revestimento entérico, com resistência gástrica,

em que a dita forma de dosagem sólida compreende um revestimento interno localizado entre o núcleo que contém o ingrediente farmacêuticamente ativo e um revestimento entérico externo;

em que o dito material polimérico está compreendido no revestimento interno; em que, no caso de preparar o material polimérico a partir de soluções ou dispersões aquosas, o pH da solução ou da dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado tenha um pH maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado; ou em que no caso de
25 preparação de material polimérico a partir de soluções ou dispersões baseadas em solventes orgânicos, o grau de neutralização da solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é prepara-
30

do é maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado;

em que, sob condições de pH na faixa entre 3 a 7, onde as formas de dosagem sólida compreendendo o dito revestimento externo mas não compreendendo o dito revestimento interno alcancem uma liberação de 10 por cento do ingrediente farmacêuticamente ativo em um certo tempo dentro de 2 a 5 horas, as formas de dosagem sólida compreendendo o dito revestimento interno e o dito revestimento externo alcancem uma liberação de 10 por cento do ingrediente farmacêuticamente ativo dentro de 80% do tempo ou menos.

A seguir, serão descritas as modalidades preferidas da forma de dosagem sólida acima mencionada, o método para a sua fabricação ou o uso de um material polimérico para a fabricação da dita forma de dosagem sólida.

Como mencionado acima, em caso de revestimento interno preparado a partir de uma solução aquosa ou dispersão contendo o respectivo polímero, essa solução ou dispersão terá um pH maior do que a solução ou dispersão a partir da qual o revestimento externo é obtido. Deve ficar compreendido que o revestimento como tal na forma sólida não tem pH. Na medida em que o pH do revestimento ou do filme é mencionado, significa o pH da solução ou dispersão a partir da qual o revestimento é obtido. Apesar de não haver pH que possa ser medido no revestimento sólido, a diferença de pH da solução ou dispersão a partir da qual o revestimento interno é feito é significativa.

Se o revestimento interno for preparado em um solvente orgânico, também poderá não haver pH mensurável. Nesse caso, o polímero aniônico para o revestimento interno é obtido a partir de uma solução (orgânica) ou dispersão em que o grau de neutralização dos grupos aniônicos é maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o revestimento externo é feito.

É preferido que no caso do material polimérico aniônico, a diferença na neutralização de grupos aniônicos entre o revestimento interno e o

revestimento externo seja pelo menos de 5 pontos percentuais, preferivelmente pelo menos 10 pontos percentuais e mais preferivelmente pelo menos 20 pontos percentuais.

5 É preferível ainda que o grau de neutralização de grupos aniônicos do revestimento externo seja no máximo de 10 por cento, preferivelmente no máximo de 6 por cento, preferivelmente no máximo 4 por cento, mais preferivelmente ainda no máximo 2 por cento e o mais preferivelmente 0.

10 É preferível ainda, no caso de soluções ou dispersões aquosas, que o valor do pH da solução ou dispersão a partir da qual o revestimento interno é preparado seja de pelo menos 0,5 unidade de pH, mais preferivelmente pelo menos 1,0 unidade de pH, mais preferivelmente ainda pelo menos 1,5 unidade de pH, até mais preferivelmente ainda pelo menos 2,0 unidades de pH, até mais preferivelmente ainda pelo menos 2,5 unidades de pH, até mais preferivelmente ainda pelo menos 3,0 unidades de pH, o mais
15 preferivelmente ainda pelo menos 4,0 unidades de pH maior do que o valor do pH da solução ou dispersão a partir da qual o revestimento externo é preparado.

Preferivelmente, no caso de soluções ou dispersões aquosas, a diferença do valor do pH entre a solução ou dispersão a partir da qual o revestimento interno é preparado e a solução ou dispersão a partir da qual o
20 revestimento externo é preparado esteja na faixa de 2 a 4 unidades de pH.

É particularmente preferido que o revestimento interno compreenda ainda um ácido carboxílico que tenha de 2 a 16 átomos de carbono ou ácidos inorgânicos, seus sais ou misturas do dito ácido e seu sal. Preferi-
25 velmente, o sal é um sal de metal alcalino.

É preferido ainda que o ácido carboxílico seja selecionado do grupo que consiste em ácido sórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido acético, ácido glicólico, ácido malônico, ácido propanoico,
30 ácido glicérico, ácido transcrotônico, ácido itacônico, ácido mesacônico, ácido trimetilacético, ácido isocítrico, ácido hexanoico, ácido 4-metilpentanoico, ácido gálico, ácido tereftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido alfa-

fenilpropanoico, ácido beta-fenilpropanoico, ácido láurico, ácido caprílico, ácido caprílico, ácido mirístico e misturas dos mesmos, seus sais ou misturas do dito ácido e seu sal. É particularmente preferido que o ácido carboxílico seja o ácido adípico ou ácido cítrico. Exemplos de sal dos ácidos carboxílicos incluem o citrato de sódio. A quantidade do ácido carboxílico ou do seu sal, ou de misturas do dito ácido e seu sal, preferivelmente cai dentro da faixa entre 5 a 35 por cento do peso, mais preferivelmente na faixa de 7 a 20 por cento do peso baseado no polímero seco do revestimento interno. Os inventores descobriram que a presença de ácidos orgânicos ou inorgânicos, particularmente de ácidos carboxílicos que têm de 2 a 16 átomos de carbono e que têm 1, 2 ou 3 grupos carboxila, mais particularmente do ácido adípico ou do ácido cítrico, mas também de seus sais (por exemplo, citrato de Na) no revestimento interno acelera mais a taxa de liberação do fármaco.

Mais preferivelmente, o material polimérico do revestimento interno é um material polimérico aniônico ou um polímero solúvel em água selecionado do grupo que consiste em hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, enxerto de álcool polivinílico em poli(etilenóxido), polivinilpirrolidona (PVP), polietileno glicol (PEG) e/ou álcool polivinílico.

Em uma modalidade preferida da invenção, o material polimérico aniônico compreendido no revestimento interno é selecionado do grupo que consiste em poli(met)acrilatos, ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, metilcelulose ftalato de hidroxipropila, metilcelulose succinato de acetato de hidroxipropila (HPMC-AS) trimelitato de acetato de celulose ou goma laca.

Preferivelmente, o material polimérico aniônico compreendido no revestimento interno é um copolímero de (met)acrilato aniônico parcialmente neutralizado consistindo em unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, em que de 1 a 80%, preferivelmente pelo menos de 2 a 70% dos grupos aniônicos contidos são neutralizados por um agente alcalino.

É preferível ainda que o material polimérico aniônico compreen-

5 dido no revestimento externo seja selecionado do grupo que consiste em poli(met)acrilatos, ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, metilcelulose ftalato de hidroxipropila, metilcelulose succinato de acetato de hidroxipropila (HPMC-AS) trimelitato de acetato de celulose ou goma laca.

10 Em uma modalidade preferida posterior, o material polimérico aniônico compreendido no revestimento externo é um copolímero de (met)acrilato aniônico parcialmente neutralizado consistindo em unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, em que o revestimento externo é menos neutralizado do que o revestimento interno ou não é neutralizado.

15 Além disso, é preferível que os revestimentos externo e interno compreendam um copolímero de (met)acrilato aniônico parcialmente neutralizado consistindo em unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, em que o revestimento externo é menos neutralizado do que o revestimento interno ou não seja neutralizado, em que o revestimento interno compreenda 20 ainda ácidos carboxílicos ou ácidos inorgânicos, seus sais ou misturas dos mesmos.

25 É preferível ainda que cada um dos revestimentos interno e externo contenha de 2 a 10, preferivelmente de 2 a 8, mais preferivelmente de 4 a 6 mg/cm² de ganho de peso do polímero. Preferivelmente, a relação entre o revestimento interno e o revestimento externo é de 10:90 a 90:10, preferivelmente 30:70 a 70:30 do peso de polímero seco.

Modalidades adicionais

30 O objetivo da presente invenção é solucionado por uma forma de dosagem sólido com revestimento entérico, com resistência gástrica compreendendo

um revestimento interno localizado entre um núcleo que contém um ingrediente farmacologicamente ativo e um revestimento entérico externo;

em que o dito revestimento interno compreenda um material polimérico selecionado do grupo que consiste em um material polimérico aniônico ou um polímero neutro solúvel em água;

5 em que o dito revestimento interno compreenda ainda pelo menos um sal inorgânico solúvel em água, com a condição de que carbonatos e bicarbonatos sejam excluídos;

em que o dito revestimento externo compreenda um material polimérico aniônico que é menos neutralizado do que o material do revestimento interno ou que não é neutralizado.

10 No caso da preparação do material polimérico a partir de soluções ou dispersões aquosas, o pH da solução ou da dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado tem um pH maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado. No caso da preparação do
15 material polimérico a partir de soluções ou dispersões aquosas baseadas em solventes orgânicos, o grau de neutralização da solução ou da dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado é maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado.

20 Como mencionado acima, no caso em que o revestimento interno é preparado a partir de uma solução aquosa ou dispersão que contém nelas o respectivo polímero, é obtida essa solução ou dispersão que tem um pH maior do que a solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é obtido. Aqui, à medida que o pH do revestimento ou filme é mencionado, ele significa o pH da solução ou dispersão a
25 partir da qual o revestimento é obtido. Ainda que não haja pH que possa ser medido no revestimento sólido, a diferença de pH da solução ou dispersão a partir da qual o revestimento interno é preparado é significativa.

No caso em que o revestimento interno é preparado em um solvente orgânico, também não há pH mensurável. Nesse caso, o polímero aniônico para o revestimento interno é obtido a partir de uma solução (orgânica) ou dispersão, em que o grau de neutralização dos grupos aniônicos é
30

maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o revestimento externo é feito.

É preferido no caso do material polimérico aniônico que a diferença na neutralização entre o revestimento interno e o revestimento externo seja de pelo menos 5 pontos percentuais, preferivelmente pelo menos 10 pontos percentuais e o mais preferivelmente de pelo menos 20 pontos percentuais.

É preferível ainda que o grau de neutralização dos grupos aniônicos do revestimento externa seja no máximo de 10 por cento, preferivelmente no máximo de 6 por cento, mais preferivelmente no máximo 4 por cento, até mais preferivelmente de no máximo 2 por cento e o mais preferivelmente 0.

Mais preferivelmente, no caso das soluções ou dispersões aquosas o valor do pH da solução ou dispersão a partir da qual o revestimento interno é preparado é de pelo menos 0,5 unidade de pH, mais preferivelmente pelo menos 1.0 unidade de pH, mais preferivelmente ainda pelo menos 1,5 unidade de pH, até mais preferivelmente ainda pelo menos 2.0 unidades de pH, até mais preferivelmente ainda pelo menos 2,5 unidades de pH, até mais preferivelmente ainda pelo menos 3,0 unidades de pH, o mais preferivelmente ainda pelo menos 4,0 unidades de pH maior do que o valor do pH da solução ou dispersão a partir da qual o revestimento externo é preparado.

Preferivelmente, no caso das soluções ou dispersões aquosas, a diferença do valor do pH entre a solução ou dispersão a partir da qual o revestimento interno é preparado e a solução ou dispersão a partir da qual o revestimento externo é preparado está na faixa de 2 a 4 unidades de pH.

Preferivelmente, o polímero neutro solúvel em água é selecionado do grupo que consiste em hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, enxerto de álcool polivinílico em poli(etilenóxido), polivinilpirrolidona (PVP), polietileno glicol (PEG) e/ou álcool polivinílico. Preferivelmente, o material polimérico aniônico é selecionado do grupo que consiste em poli(met)acrilatos, ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila,

metilcelulose ftalato de hidroxipropila, metilcelulose succinato de acetato de hidroxipropila (HPMC-AS) trimelitato de acetato de celulose ou goma laca.

É particularmente preferido que o sal inorgânico seja selecionado a partir de um sal de metal alcalino, um sal de metal alcalino-terroso, um sal de amônia ou sais de metais solúveis. Como metais para os sais solúveis podem ser mencionados o manganês, ferro, cobre, zinco ou molibdênio. Preferivelmente, o sal inorgânico é selecionado entre cloreto, fluoreto, brometo, iodeto, fosfato, nitrato, nitrito, sulfato, borato, por exemplo, NaCl, KCl, NH₄Cl, NaI, KI, NaF, KF.

Em uma modalidade adicional preferida, o material polimérico aniônico compreendido no revestimento interno é um copolímero de (met)acrilato aniônico parcialmente neutralizado consistindo em unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, em que de 1 a 80%, preferivelmente pelo menos de 2 a 70% dos grupos aniônicos contidos são neutralizados por um agente alcalino.

Preferivelmente, o material polimérico aniônico compreendido no revestimento externo é um copolímero de (met)acrilato aniônico consistindo em unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, em que o revestimento externo é menos neutralizado do que o revestimento interno ou não é neutralizado.

Preferivelmente, os revestimentos interno e externo compreendem um copolímero de (met)acrilato aniônico consistindo em unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, em que o revestimento externo é menos neutralizado do que o revestimento interno ou não é neutralizado.

É preferível ainda que cada um dos revestimentos interno e externo contenha de 2 a 10, preferivelmente de 2 a 8, mais preferivelmente de 4 a 6 mg/cm² de ganho de peso do polímero. Preferivelmente, a relação en-

tre o revestimento interno e o externo é de 10:90 a 90:10, preferivelmente de 30:70 a 70:30 do peso de polímero seco.

Modo de execução da invenção

Polímeros aniônicos adequados para os revestimentos interno e externo são, por exemplo, os copolímeros de (met)acrilato aniônico. Copolímeros de (met)acrilato aniônico do tipo, por exemplo, de EUDRAGIT® L, EUDRAGIT® L 100-55, EUDRAGIT® S ou EUDRAGIT® FS, são conhecidos como revestimentos que são solúveis no suco intestinal para formas farmacêuticas. Dependendo da composição do monômero, mas dependendo especialmente do conteúdo de grupos aniônicos, os copolímeros de (met)acrilato aniônico são caracterizados pelos valores específicos de pH para a dissolução no suco intestinal ou no suco intestinal simulado. Dependendo do tipo de polímero, os valores de pH para dissolução ou os valores de pH para o início específico da dissolução, estão na faixa de, por exemplo, pH 5,5 a 7,5. No pH específico para a dissolução do respectivo copolímero de (met)acrilato aniônico e acima dele, as formas farmacêuticas revestidas liberam o ingrediente ativo contido. Os valores específicos do pH para a dissolução caracterizam assim o início da liberação do ingrediente ativo.

É conhecido o emprego de copolímeros de (met)acrilato aniônico em formas parcialmente neutralizadas como uma camada única a fim de melhorar a estabilidade de agentes ativos ácido-lábeis. Uma solubilidade melhorada do polímero em água e a estabilização das dispersões de polímero são atingidas com isso. As bases que podem ser usadas para a neutralização parcial são substâncias normalmente tais como NaOH, KOH, hidróxido de amônia ou bases orgânicas tal como, por exemplo, trietanolamina.

A comparação de filmes de copolímeros de (met)acrilato aniônico que foram parcialmente neutralizados, por exemplo, por meio de NaOH, e aqueles que não foram parcialmente neutralizados, revela que os filmes parcialmente neutralizados dissolvem mais rapidamente em um sistema tampão em seus pH específicos para dissolução do que os filmes não-neutralizados. Entretanto, uma neutralização necessária para elevar o pH aboliu a necessária resistência ao suco gástrico da composição farmacêutica.

Copolímero de (met)acrilato aniônico

Em uma modalidade preferida, os copolímeros de (met)acrilato aniônico são usados para ambos os revestimentos externo e interno. Se os copolímeros de (met)acrilato aniônico forem usados no revestimento interno, eles serão parcialmente neutralizados. O copolímero de (met)acrilato aniônico compreende de 25 a 95, preferivelmente de 40 a 95, em particular de 60 a 40% em peso de radical livre polimerizado de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 75 a 5, preferivelmente de 60 a 5, em particular de 40 a 60% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico.

As proporções mencionadas normalmente somam 100% em peso. Entretanto é possível além disso, sem que isso leve a um prejuízo ou à alteração das propriedades essenciais, que pequenas quantidades na faixa de 0 a 10, por exemplo de 1 a 5 % em peso, de monômeros capazes de copolimerização vinílica, tais como, por exemplo, (met)acrilato de hidroxietila ou acrilato de hidroxietila estejam presentes. É preferível que monômeros capazes de polimerização vinílica adicionais não estejam presentes.

Os ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico são em particular o (met)acrilato de metila, (met)acrilato de etila, (met)acrilato de butila, acrilato de metila, acrilato de etila e acrilato de butila.

Um monômero de (met)acrilato que tem um grupo aniônico, por exemplo, é o ácido acrílico, com preferência pelo ácido metacrílico.

Copolímeros de (met)acrilato aniônico adequados são aqueles compostos de 40 a 60% em peso por ácido metacrílico e 60 a 40% em peso por (met)acrilato de metila ou 60 a 40% de peso por acrilato de etila (tipo EUDRAGIT[®] L ou EUDRAGIT[®] L 100-55).

EUDRAGIT[®] L é um copolímero com 50% em peso de (met)acrilato de metila e 50% em peso de ácido metacrílico. O pH do início da liberação do ingrediente ativo específico no suco intestinal ou no suco intestinal simulado pode ser determinado ser pH 6,0.

EUDRAGIT[®] L 100-55 é um copolímero com 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 no suco intestinal simulado pode ser determinado ser pH 5,5.

5 Igualmente adequados são os copolímeros de (met)acrilato ani-
 ônico compostos por de 20 a 40% em peso de ácido metacrílico e de 80 a
 60% em peso por (met)acrilato de metila (tipo EUDRAGIT® S). O pH do iní-
 cio da liberação do ingrediente ativo específico no suco intestinal ou no suco
 intestinal simulado pode ser determinado ser pH 7,0.

10 Copolímeros de (met)acrilato aniônico adequados são aqueles
 que consistem em de 10 a 30% em peso de (met)acrilato de metila, de 50 a
 70% em peso de acrilato de metila e de 5 a 15% em peso de ácido metacríli-
 co (tipo EUDRAGIT® FS). O pH do início da liberação do ingrediente ativo
 específico no suco intestinal ou no suco intestinal simulado pode ser deter-
 minado ser pH 7,0.

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

20 Adicionalmente adequado é um copolímero composto 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 onde apropriado,
 0 a 10% em peso de monômeros adicionais capazes de copoli-
 merização vinílica,

25 com a ressalva de que a temperatura de transição vítrea do co-
 polímero de acordo com ISO 11357-2, subseção 3.3.3, não seja mais do que
 60°C. Esse copolímero de (met)acrilato é particularmente adequado, por
 causa do bom alongamento da propriedade de ruptura, para a compressão
 de péletes para comprimidos.

30 Adicionalmente adequado é um copolímero composto 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/ou onde apropriado,
0 a 10% em peso de monômeros adicionais capazes de copoli-
merização vinílica,
onde as proporções dos monômeros somam 100% em peso,
- 5 com a ressalva de que a temperatura de transição vítrea do co-
polímero de acordo com ISO 11357-2, subseção 3.3.3 (temperatura do ponto
médio T_{mg}), seja de 55 a 70°C. Copolímeros desse tipo são particularmente
adequados por causa de suas boas propriedades mecânicas para a com-
pressão de péletes para comprimidos.
- 10 O copolímero acima mencionado é composto, em particular, por
unidades polimerizadas de radical livre de
20 a 33, preferivelmente 25 a 32, particularmente preferível de
28 a 31% em peso por ácido metacrílico ou ácido acrílico, com a preferência
pelo ácido metacrílico.
- 15 5 a 30, preferivelmente de 10 a 28, particularmente preferível de
15 a 25% em peso por acrilato de metila,
20 a 40, preferivelmente 25 de a 35, particularmente preferível
de 18 a 22% em peso por acrilato de etila e
mais do que 10 a 30, preferivelmente de 15 a 25, particularmen-
20 te preferível de 18 a 22% em peso por (met)acrilato de butila,
onde a composição do monômero é escolhida tal que a tempera-
tura de transição vítrea do copolímero está entre 55 a 70°C, preferivelmente
59 a 66°C, particularmente preferível 60 a 65°C.
- 25 Temperatura de transição vítrea, nesse contexto em particular,
significa a temperatura do ponto médio T_{mg} de acordo com ISO 11357-2,
subseção 3.3.3. A medida é feita sem a adição de plastificante, com conteú-
do residual de monômero (REMO) menor do que 100 ppm, com uma taxa de
aquecimento de 10°C/min e sob uma atmosfera de nitrogênio.
- 30 Preferivelmente, copolímero consiste em, essencialmente a ex-
clusivamente, 90, 95 ou 99 a 100% em peso dos monômeros de ácido meta-
crílico, acrilato de metila, acrilato de etila e (met)acrilato de butila nas faixas
de quantidades indicadas acima.

Entretanto, é possível, sem que isso leve necessariamente a um prejuízo das propriedades essenciais, que pequenas quantidades na faixa de 0 a 10, por exemplo, de 1 a 5% em peso, de monômeros adicionais capazes de copolimerização vinílica estejam adicionalmente presentes, tais como, por exemplo, (met)acrilato de metila, acrilato de butila, (met)acrilato de hidroxietila, vinilpirrolidona, ácido vinilmalônico, estireno, álcool vinílico, acetato de vinila e/ou derivados dos mesmos.

Preparação dos copolímeros de (met)acrilato aniônico

Os copolímeros de (met)acrilato aniônico podem ser preparados de uma maneira conhecida *per se* pela polimerização de radical livre dos monômeros (vide, por exemplo, 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 *per se* pela polimerização de uma emulsão de radical livre em fase aquosa na presença de, preferivelmente, emulsificadores aniônicos, por exemplo, pelo processo descrito em DE-C 2.135.073.

O copolímero pode ser preparado por processos convencionais de polimerização de radical livre continuamente ou descontinuamente (processos em lotes) na presença de iniciadores que formem radical livre e, onde apropriado, reguladores para ajustar o peso molecular não-diluído, em solução, por polimerização em esfera ou em emulsão. O peso molecular médio Mw (peso médio determinado, por exemplo, pela medição da viscosidade da solução) pode estar na faixa entre 80.000 a 1.000.000 (g/mol). A polimerização por emulsão em fase aquosa na presença de iniciadores solúveis em água e emulsificadores (preferivelmente aniônicos) é preferida.

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

Os copolímeros de (met)acrilato são obtidos de uma maneira conhecida por polimerização em massa, solução, esfera ou emulsão de radical livre. Antes do processamento, eles devem ser trazidos para a média de tamanho de partícula da invenção por processos de trituração, secagem ou pulverização. Isso pode ocorrer pela simples trituração de péletes extrusados e resfriados ou corte a quente.

O uso de pós pode ser vantajoso especialmente sobre uma mistura com outros pós ou líquidos. Equipamentos adequados para a produção de pós são familiares para a pessoa versada na técnica, por exemplo, moinhos a jato de ar, moinhos de disco fixo, moinhos compartimentados. É possível, onde apropriado, incluir etapas de peneiração apropriadas. Um moinho adequado para grandes quantidades industriais é, por exemplo, um moinho de jato oposto (Multi N° 4200) operado com uma pressão manométrica de cerca de 600 kPa (6 bar).

Neutralização parcial

As bases adequadas para os propósitos da invenção são aquelas expressamente mencionadas na EP 0.088.951 A2 ou WO 2004/096185 ou seus derivados. Estão excluídas as seguintes em particular: solução de hidróxido de sódio, solução de hidróxido de potássio (KOH), hidróxido de amônia 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 trietanolamina ou tris(hidroximetil)aminometano.

Bases orgânicas catiônicas adequadas são os aminoácidos de histidina, arginina e/ou lisina.

Ajuste do grau de neutralização parcial pelas misturas

As misturas também resultam em vantagens técnicas no ajuste do grau de neutralização parcial. Em uma modalidade preferida da invenção, o revestimento interno é feito com o uso de misturas de copolímeros de (met)acrilato aniônico que diferem no grau de neutralização parcial, consistindo em unidades de radical livre polimerizadas com de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, em que de 1 a 80% dos grupos aniônicos contidos, como a média calculada para a mistura, são neutralizados por uma base. É possível, por exemplo, misturar um copolímero de (met)acrilato aniônico que não está parcialmente neutralizado e consiste em unidades de radical livre polimerizadas com de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou meta-

crílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, com um grupo parcialmente neutralizado de copolímero de (met)acrilato da mesma composição de monômeros dentro das faixas de quantidades determinadas, tal que de 1 a 80% dos grupos aniônicos contidos, como a média calculada para a mistura, são neutralizados. A mistura pode ser preparada, por exemplo, pela agitação de um pó que foi obtido de uma dispersão de copolímero de (met)acrilato aniônico parcialmente neutralizado, por exemplo, por pulverização ou liofilização, em uma dispersão de copolímero de (met)acrilato aniônico que não foi parcialmente neutralizado.

10 Misturas

O copolímero de (met)acrilato aniônico que foi parcialmente neutralizado de acordo com a invenção também é adequado para a misturação com copolímeros utilizados farmaceuticamente, a fim de modificar suas propriedades. Isso aumenta o escopo para a configuração por uma pessoa versada na técnica quando ajustando perfis de liberação especialmente modificados. Consequentemente, a invenção refere-se a um copolímero de (met)acrilato parcialmente neutralizado, caracterizado em que ele está presente em uma mistura com copolímeros de (met)acrilato de metila e/ou (met)acrilato de etila e quando apropriado menos do que 5% em peso de ácido metacrílico, copolímeros de (met)acrilato de metila e (met)acrilato de dimetila, copolímeros de (met)acrilato de metila, acrilato de etila e (met)acrilato de trimetilamonimetila, copolímeros de (met)acrilato de metila e acrilato de etila, polivinilpirrolidonas (PVP), alcoóis polivinílicos, copolímeros enxertados de álcool polivinílico-polietileno glicol (Kollicoat[®]), amido e derivados dos mesmos, ftalato de acetato de polivinila (PVAP, Coateric[®]), acetato de polivinila (PVAc, Kollicoat), copolímero de acetato de vinilvinilpirrolidona (Kollidon[®] VA64), copolímero 9:1 de acetato de vinila:ácido crotônico (VAC:CRA, Kollicoat[®] VAC), polietileno glicóis que têm um peso molecular acima de 1000 (g/mol), quitosana, ácido poliacrílico reticulado e/ou não reticulado, alginato de Na e/ou pectina.

Dispersões

O copolímero de (met)acrilato não-neutralizado ou parcialmente

neutralizado pode estar, por exemplo, na forma de uma dispersão aquosa com um conteúdo de sólidos entre 10 a 50 por cento.

O copolímero de (met)acrilato não-neutralizado ou parcialmente neutralizado pode estar na forma de um pó redispersível que foi obtido de uma dispersão, por exemplo, por pulverização.

Dispersões/neutralização parcial

A emulsão de polímero é produzida e usada, preferivelmente, na forma de uma dispersão aquosa de 10 a 50 por cento do peso, em particular de 20 a 40%. Um conteúdo de sólidos de 30% em peso é preferido como forma comercial. A neutralização parcial de unidades de ácido metacrílico pode ser dispensada com o processamento; entretanto, é possível um adicional de até 5 ou 10% em mol se a estabilização ou o espessamento da dispersão de agente de revestimento forem desejáveis. O peso-tamanho médio (raio) das partículas de látex é normalmente de 40 a 100 nm, preferivelmente 50 a 70 nm, assegurando assim uma viscosidade inferior a 1000 mPa.s que é favorável para as técnicas de processamento. O tamanho da partícula pode ser determinado por difração a laser, por exemplo, usando o Mastersizer 2000 (da Malvern).

Com maiores graus de neutralização, por exemplo, de 10 a 50% em mol, ou a neutralização completa é possível converter o copolímero em um estado dissolvido.

A fim de preparar uma solução do copolímero aniônico, é normalmente necessário que os grupos ácidos sejam parcialmente ou completamente neutralizados. O copolímero aniônico, por exemplo, pode ser agitado gradualmente em uma concentração final entre 1 a 40% em peso em água e, durante essa, ser parcialmente ou completamente neutralizado pela adição de uma substância básica de acordo com a invenção tal como, por exemplo, NaOH. Também é possível empregar um pó do copolímero, ao qual uma base já foi adicionada durante a sua preparação com o propósito de neutralização (parcial), tal que o pó já é um polímero neutralizado (parcialmente). O pH da solução é normalmente acima de 4, por exemplo, na faixa de 4 a cerca de 8. Também é possível, nesse contexto para lotes de disper-

sões completamente ou parcialmente neutralizadas, serem misturadas com dispersões não-neutralizadas e processadas posteriormente da maneira descrita, isto é, usar a mistura para revestimentos ou inicialmente liofilizar ou pulverizar para obter um pó.

5 A dispersão, por exemplo, pode ser pulverizada ou liofilizada de uma maneira conhecida *per se* e ser fornecida na forma de um pó redispersível (vide, por exemplo, EP-A 0.262.326). Processos alternativos são liofilizar ou coagular e remover a água em um extrusor com granulação subsequente (vide, por exemplo, EP-A 0.683.028).

10 Dispersões de copolímero de pós pulverizados ou liofilizados e redispersos podem, exibir uma estabilidade de cisalhamento aumentada. Isso é vantajoso em particular para aplicação em spray. Essa vantagem é acentuadamente evidente, em particular, quando o copolímero presente na dispersão está parcialmente neutralizado em uma extensão de 2 a 10, preferi-
15 velmente de 5 a 7% em mol (baseado no grupo ácido presente no copolímero). Um emulsificador aniônico está presente, preferivelmente, em uma quantidade de 0,1 a 2% em peso. O lauril sulfato de sódio é particularmente preferido como emulsificador.

Uso de copolímeros de (met)acrilato parcialmente neutralizados

20 O copolímero de (met)acrilato parcialmente neutralizado pode ser usado como agente de revestimento para o revestimento interno de uma forma farmacêutica que, no teste de liberação da USP 28 após duas horas em pH 1,2 e uma alteração subsequente no tampão para o pH do início da liberação do ingrediente ativo, libere 90%, preferivelmente 95 ou
25 100% do ingrediente ativo contido em não mais do que 80%, preferivelmente não mais do que 75%, preferivelmente não mais do que 50%, em particular não mais do que 25% do tempo que transcorre para tal com um farmacêutico comparável que tem um revestimento entérico externo mas sem o revestimento interno de copolímero de (met)acrilato parcialmente
30 neutralizado.

Se uma forma farmacêutica em desacordo com a invenção libera, no teste de liberação da USP 28 após duas horas em pH 1,2 e com uma

alteração subsequente no tampão para o pH do início da liberação do ingrediente ativo, por exemplo pH 5,6, 10% ou menos do ingrediente ativo em, por exemplo, mais 250 minutos, uma forma farmacêutica comparável de acordo com a invenção requer não mais do que, por exemplo, 55 minutos (22% do tempo), não mais do que por exemplo 35 minutos (14% do tempo) ou não mais do que, por exemplo, 15 minutos (6% do tempo) para tal.

Se uma forma farmacêutica em desacordo com a invenção libera, no teste de liberação da USP 28 após duas horas em pH 1,2 e com uma alteração subsequente no tampão para o pH do início da liberação do ingrediente ativo, por exemplo pH 5,6, 10% ou menos do ingrediente ativo em, por exemplo, mais 250 minutos, uma forma farmacêutica comparável de acordo com a invenção requer não mais do que, por exemplo, 80 minutos (32% do tempo), não mais do que por exemplo 50 minutos (20% do tempo) ou não mais do que, por exemplo, 30 minutos (12% do tempo) para liberar pelo menos 30% do ingrediente ativo.

O teste de liberação da USP 28, em particular pelo método da pá (=aparelho 2) da USP 28 <711>, é suficientemente bem conhecido pela pessoa versada na técnica.

O procedimento típico do teste é como se segue:

1. Os recipientes do aparelho de liberação são carregados, cada um, com 900 ml de HCl a 0,1 M (pH 1,2) e a temperatura do banho-maria é ajustada para $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

2. A pá agitadora é ligada com uma taxa de rotação de 50 rpm.

3. 1 comprimido ou uma certa quantidade de péletes contendo uma quantidade comparável do ingrediente ativo como 1 comprimido é colocado em cada recipiente do aparelho. Deve-se tomar cuidado para não haver bolhas de ar sobre o pélete ou a superfície do comprimido.

4. Após 120 minutos, os comprimidos ou péletes são removidos do ácido e colocados em uma solução de 900 ml de tampão de fosfato com valores de pH de 5,5, 5,6, 5,8, 6,0 ou 7,0.

5. Determinação do percentual de ingrediente ativo liberado como uma função do tempo, dependendo do ingrediente ativo, por exemplo,

por fotometria a 271 nm no caso de teofilina, ou 247 nm no caso de prednisona, no método circulante.

Forma Farmacêutica

Uma modalidade preferida da invenção é uma forma farmacêutica compreendendo um núcleo contendo um ingrediente ativo farmacêutico e compreendendo um revestimento de polímero interno de um copolímero de met(acrilato) parcialmente neutralizado e um revestimento externo de copolímero de (met)acrilato que não é neutralizado ou é menos neutralizado.

10 A forma farmacêutica pode compreender preferivelmente um revestimento de polímero com NaOH como agente neutralizante em combinação com 0 a 70% em peso de um plastificante. A forma farmacêutica pode ainda compreender adicionalmente um revestimento de polímero com um ácido orgânico tal como ácido cítrico (preferivelmente de 10 a 30% em peso) e NaOH como agente neutralizante em combinação com 5 a 25% em peso de um plastificante ou uma mistura de citrato de Na e ácido cítrico (preferivelmente de 10 a 30% em peso) em combinação com 5 a 25% em peso de um plastificante.

20 A forma farmacêutica correspondente pode estar por exemplo na forma de uma forma farmacêutica multiparticulada, comprimidos contendo péletes, minicomprimidos, cápsulas, sachês, comprimidos efervescentes ou pós reconstituíveis.

Processo para produzir uma forma farmacêutica

25 A invenção refere-se ainda a um processo para produzir a forma farmacêutica de acordo com a invenção de uma forma conhecida *per se* pelos processos farmacêuticos usuais tais como compressão direta, compressão de grânulos secos, úmidos ou sinterizados, extrusão e subsequente arredondamento, granulação seca ou úmida ou peletagem direta ou por aglutinação de pós (colocação de pós em camadas) sobre esferas sem ingredientes ativos ou núcleos neutros ("desiguais") ou partículas contendo ingredientes ativos e pela aplicação do revestimento de polímero em um processo de pulverização ou por granulação em leito fluidizado.

Produção de formas farmacêuticas multiparticuladas

A invenção é adequada, em particular, para produzir formas farmacêuticas multiparticuladas, pelo fato de que o copolímero de acordo com a invenção suporta as altas pressões na compressão dos péletes com a carga.

5 A produção de formas farmacêuticas multiparticuladas por compressão de um aglutinante farmacêuticamente usual com partículas contendo ingrediente ativo é descrita em detalhe, por exemplo, em *Beckert et al.* (1996), "Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets", *International Journal of Pharmaceutics* 143, pp. 13-23, e no WO 96/01624.

10 Péletes contendo ingredientes ativos podem ser produzidos pela aplicação do ingrediente ativo por meio de um processo superposição. Para este propósito, o ingrediente ativo é homogeneizado junto com excipientes adicionais (agente de liberação, onde apropriado, plastificante) e dissolvido ou suspenso em um aglutinante. O líquido pode ser aplicado por meio de um
15 processo de leito fluidizado a péletes de placebo ou outros materiais transportadores adequados, com evaporação do solvente ou agente de suspensão (literatura: *International Journal of Pharmaceutics* 143, pp. 13-23). O processo de produção pode ser seguido por uma etapa de secagem. O ingrediente ativo pode ser aplicado em uma variedade de camadas.

20 Alguns ingredientes ativos, por exemplo, ácido acetilsalicílico, estão disponíveis comercialmente na forma de cristais de ingrediente ativo e podem ser empregados nesta forma ao invés de péletes contendo ingrediente ativo.

 Revestimentos de filme sobre péletes contendo ingredientes ativos
25 são normalmente aplicados em aparelhos de leito fluidizado. Exemplos de formulação são mencionados neste pedido. Formadores de filme são normalmente misturados com plastificantes e agentes de liberação por um processo adequado. Neste caso é possível que os formadores de filme estejam na forma de uma solução ou suspensão. Os excipientes para a formação de filme podem ser dissolvidos ou suspensos de forma similar. Ainda é
30 possível usar estabilizadores para estabilizar a dispersão (por exemplo: Tween 80 ou outros emulsificantes ou estabilizadores adequados).

Exemplos de agentes de liberação são monoestearato de glicerol ou outros derivados de ácido graxo adequados, derivados de sílica ou talco. Exemplos de plastificantes são propileno glicol, ftalatos, polietileno glicóis, sebacatos ou citratos, e outras substâncias mencionadas na literatura.

5 De acordo com a invenção, entre um núcleo contendo ingrediente ativo e a camada de copolímero solúvel no intestino, está localizado um revestimento interno, que pode consistir em formadores de filme inertes (por exemplo, HPMC, HPC ou copolímeros de ácido (met)acrílico) ou, por exemplo, talco, ou outras substâncias farmacêuticas adequadas. Também é possível
10 usar combinações de formadores de filme e talco ou substâncias similares.

Misturas para produzir comprimidos a partir de partículas revestidas são preparadas por misturar os péletes com aglutinantes adequados para compressão, se necessário adicionar substâncias promotoras de desintegração e se necessário adicionar lubrificantes. A mistura pode ocorrer em
15 máquinas adequadas. Misturadores inadequados são aqueles que levam a dano nas partículas revestidas, por exemplo, misturadores de relha. Uma sequência específica de adição de excipientes às partículas revestidas pode ser necessária para se obter tempos curtos de desintegração. É possível
20 com a pré-mistura das partículas revestidas com o lubrificante ou o agente desmoldante estearato de magnésio para sua superfície ser tornada hidrofóbica e assim a adesão ser evitada.

Misturas adequadas para encapsulação normalmente compreendem de 3 a 15% em peso de um auxiliar de desintegração, por exemplo,
25 Kollidon CL e, por exemplo, de 0,1 a 1% em peso de um lubrificante e um agente desmoldante tal como estearato de magnésio. O conteúdo do aglutinante é determinado pela proporção requerida de partículas revestidas.

Exemplos de aglutinantes típicos são Cellactose[®], celulose microcristalina, fosfatos de cálcio, Ludipress[®], lactose ou outros açúcares adequados, sulfatos de cálcio ou derivados de amido. Substâncias de baixa
30 densidade aparente são preferidas.

Auxiliares de desintegração típicos (desintegrantes) são amido

reticulado ou derivados de celulose e polivinilpirrolidona reticulada. Os derivados de celulose são igualmente adequados. O uso de auxiliares de desintegração pode ser dispensado através da seleção de um aglutinante adequado.

5 Lubrificantes e agentes desmoldantes típicos são os estearatos de magnésio ou outros sais adequados de ácidos graxos ou as substâncias mencionadas na literatura para esse propósito (por exemplo, ácido láurico, estearato de cálcio, talco, etc.). O uso de um lubrificante e um desmoldante na mistura pode ser dispensado com o uso de equipamentos adequados (por exemplo, prensa de comprimido com lubrificação externa) ou com for-
10 mulações adequadas.

Um auxiliar para melhorar a fluidez pode ser adicionado à mistura onde apropriado (por exemplo, derivados de sílica coloidal, talco, etc.).

A prensagem do comprimido pode ocorrer em prensas para comprimido convencionais, prensas para comprimido excêntricas ou rotatórias, com
15 forças compressivas na faixa de 5 a 40 kN, preferivelmente de 10 a 20 kN. As prensas para comprimidos podem estar equipadas com sistemas para lubrificação externa. Sistemas especiais para adição de corante que evitam a adição de corante por meio de pás impulsoras são empregados onde apropriado.

Processos adicionais para a produção da forma farmacêutica de acordo com a invenção
20

O processo de aplicação ocorre pela aplicação de um spray de solução orgânica ou preferivelmente de dispersões aquosas por fusão ou aplicação direta do pó. O fator crucial para a aplicação, nesse caso, é que os revestimentos resultem uniformes, sem poros. Para os processos de aplica-
25 ção da técnica anterior vide, por exemplo, Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang, "Überzogene Arzneiformen" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Chapter 7, pp. 165-196.

As propriedades relevantes, os testes necessários e as especificações para a aplicação estão listados nas farmacopeias.

30 Detalhes podem ser encontrados nos livros de texto habituais, por exemplo:

- Voigt, R. (1984): Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie;

Verlag Chemie Weinheim – Beerfield Beach/Florida – Basle.

- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1991), especially Chapters 15 and 16, pp. 626-642.

5 - 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.

10 A presente invenção será explicada ainda em mais detalhes pelos seguintes exemplos, que são considerados não limitar o escopo da invenção de forma alguma.

Exemplos

1. Considerações gerais

15 A fim de encontrar uma solução para o objetivo da presente invenção, os inventores descobriram, por exemplo, que uma dispersão de Eudragit®L30D-55 contendo 10 por cento em peso de ácido adípico, que foi neutralizado para pH 5,6, poderia se alterar para uma solução clara e o filme assim fundido dissolveria muito rápido em tampão de fosfato pH 5,8. O respectivo filme se expandiu e tornou-se claro dentro de 5 min. Entretanto,
20 o ácido adípico neutralizado pode ser removido do filme com HCl a 0,1M, o que torna o desempenho do filme no tampão de fosfato subsequente sem diferença como o filme de controle.

25 A experimentação posterior resultou na presente invenção. De acordo com a presente invenção, durante a aplicação de um revestimento normal de Eudragit®L30D-55 sobre o revestimento contendo ácido adípico neutralizado de formas de dosagem sólida, o revestimento externo de Eudragit® protege o revestimento interno que contém ácido adípico em HCl a 0,1M. Durante o tratamento subsequente dos respectivos péletes ou comprimidos em tampão de fosfato que tem, por exemplo, um pH de 5,6, a solução tampão se difundiu através do revestimento externo e contactou o revestimento interno. Como resultado, o revestimento interno contendo o ácido adípico pode dissolver muito rápido e presumivelmente pode se difundir para
30

o revestimento externo, auxiliando portanto na ruptura do revestimento externo assim como na liberação do fármaco.

2. Materiais

Prednisolona foi adquirida de Aventis Pharma., Antony, France.

- 5 Péletes de teofilina (de 1,00 a 1,25 mm) foram adquiridos de Klinge Pharm. Lactose (Pharmatose, 110 µm) foi adquirida de Ellis & Everard, Essex, UK. Carboximetilcelulose de sódio (Ac-di-sol) foi doada por FMC International, Cork, Eire. Polivinilpirrolidona (PVP) foi adquirida de VWR International Ltd, Poole, UK. Eudragit®L30D-55 (Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt, Germany). HPMC E5 (hidroxipropil metilcelulose) foi doado por Colorcon Inc., Dartford, UK. HP-55 (metilcelulose ftalato de hidroxipropila) foi adquirido de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd, Tokyo, Japan. Citrato de trietila (TEC) foi adquirido de Lancaster Synthesis, Lancashire, UK. Todos os outros reagentes foram adquiridos de Sigma, St. Louis, MO, USA.

3. Preparação de comprimidos e péletes de prednisolona

- Como forma de dosagem sólida, comprimidos contendo a substância ativa Prednisolona foram usados nos testes. Os comprimidos redondos (que representam o núcleo da forma de dosagem sólida) com um diâmetro de 8 mm foram preparados por granulação úmida. Cada comprimido contém 5% em peso de prednisolona (10 mg), 88,5% em peso de lactose, 5% em peso de PVP, 0,5% de Ac-di-sol e 1% em peso de estearato de magnésio. Os comprimidos obtidos foram ainda revestidos pelas respectivas camadas.

- Péletes de prednisolona (de 0,71 a 1,0 mm) foram preparados pela extrusão e esferonização. Cada pélete contém 35% em peso de prednisolona, 40% em peso de lactose e 25% em peso de Avicel PH101.

4. Revestimento de comprimidos e péletes de prednisolona

Os comprimidos e péletes de prednisolona foram revestidos em leite fluidizado (Strea-1, Aeromatic).

4.1 Formulações de revestimento

30 Eudragit®L30D-55 com revestimento interno de ácido orgânico

Ácido adípico e cítrico, respectivamente, (de 5 a 30%, com base no peso do polímero), citrato de trietila de 5% (TEC) com base no peso do

polímero foram dissolvidos em água e adicionados em dispersões de Eudragit®L30D-55. As dispersões acima foram então neutralizadas para pH de 5,6, 5,8 ou 6,0 pelo uso de NaOH 1M e as dispersões tornaram-se soluções claras. Talco a 50% com base no peso do polímero foi homogeneizado em água e adicionado à solução acima. O conteúdo total de sólidos da dispersão de revestimento era de 10%. Foram aplicados 5 mg/cm² de polímero.

Eudragit® L 100 com revestimento interno de ácido orgânico

10% de ácido cítrico e 50% de TEC (ambos com base no peso do polímero) foram dissolvidos em água. Eudragit® L 100 foi disperso na solução acima e neutralizado até uma solução clara com pH 6,2 ou 6,8. 50% de talco com base no peso do polímero foi homogeneizado em água e adicionado à solução acima. O conteúdo total de sólidos da dispersão de revestimento era de 10%. Foram aplicados 5 mg/cm² de polímero.

HPMC como revestimento

15 10% em peso de soluções de HPMC E5 com ou sem 10% em peso de citrato de Na, 10% de ácido cítrico e 10% de NaCl foram usados. Foram aplicados 1, 3, 5 mg/cm² de polímero.

Eudragit®L30D-55 de controle e para revestimento externo:

20 10% de TEC (com base no peso do polímero) foi dissolvido em água e adicionado a uma dispersão de Eudragit®L30D-55. Talco a 50% com base no peso do polímero foi homogeneizado em água e adicionado à dispersão acima. O conteúdo total de sólidos da dispersão de revestimento era de 20%. Foram aplicados 5 mg/cm² de polímero.

Revestimento com HP-55 (metilcelulose ftalato de hidroxipropila)

25 A solução de HP-55 6% foi preparada pela dissolução em etanol/água (80:20). Foram aplicados 5 mg/cm² de polímero.

4.2 Condições de revestimento

A Tabela 2 sumariza as condições de revestimento para comprimidos de prednisolona e a tabela 3 sumariza as condições de revestimento para péletes de prednisolona.

Tabela 2: mostra as condições de revestimento para comprimidos de prednisona.

Formulações	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de saída (°C)	Capacidade de ventilação	Pressão de atomização (bar)	Taxa de fluxo (ml/min)
L30D-55, revestimento interno com ácido orgânico	40	30	15	0,2	de 0,5 a 1,5
revestimento interno de L100/S100/FS	40	30	15	0,2	1,5
sub-revestimento de HPMC E5	40	30	15	0,2	1,5
L30D-55 controle e revestimento externo	40	30	15	0,2	2,0
revestimento de HP-55	45	35	15	0,2	2,0

Tabela 3: mostra as condições de revestimento para péletes de prednisolona.

Formulações	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de saída (°C)	Capacidade de ventilação	Pressão de atomização (bar)	Taxa de fluxo (ml/min)
L30D-55, revestimento interno com ácido orgânico	40	30	15	0,6	1,5
sub-revestimento de HPMC	45	35	15	2,0	1,5
L30D-55 controle e revestimento externo	40	30	15	0,6	2

5. Revestimento para péletes de teofilina

Os péletes de teofilina foram revestidos em leito fluidizado (Huetlin Mycrolab).

5.1 Formulações de revestimento

5 EudragitL30D-55 com revestimento interno com 10% de ácido cítrico:

10% de ácido cítrico (com base no peso do polímero), 5% de citrato de trietila (TEC) (com base no peso do polímero) foram dissolvidos em água e adicionados a dispersões de EUDRAGIT® L30 D-55. As dispersões acima foram então neutralizadas para pH de 5,6 usando NaOH a 1M e as dispersões tornaram-se soluções claras. 50% de talco com base no peso do polímero foi homogeneizado em água e adicionado a solução acima. O conteúdo total de sólidos da dispersão de revestimento era de 10%. Foram aplicados 5 mg/cm² de polímero.

Eudragit®L30D-55 de controle e para revestimento externo:

15 10% de TEC (com base no peso do polímero) foi dissolvido em água e adicionado a uma dispersão de Eudragit®L30D-55. Talco a 50% com base no peso do polímero foi homogeneizado em água e adicionado à dispersão acima. O conteúdo total de sólidos da dispersão de revestimento era de 20%. Foram aplicados 5 mg/cm² de polímero.

20 4.2 Condições de revestimento

EudragitL30D-55 com revestimento interno de 10% de ácido cítrico

Temperatura de entrada do ar: de 38,0 a 40,0°C; temperatura do produto: de 28 a 30°C; temperatura de exaustão do ar: de 27 a 29°C; umidade do ar expelido: de 25 a 38%; microclima: 60 kPa (0,6 bar); fluxo de ar: 20,0 m³/h; pressão de atomização do ar: 0,16 – 0,23 MPa (1,6-2,3 bar); taxa de pulverização: 2,2 g/min.

EudragitL30D-55 de controle e revestimento externo:

30 Temperatura de entrada do ar: 40,0-45,0°C; temperatura do produto: 28-30°C; temperatura de exaustão do ar: 27-27°C; umidade do ar expelido: 40-45%; microclima: 0,04 mPa (0,4 bar); fluxo de ar: 16,0-18,0 m³/h; pressão de atomização do ar: 0,06 – 0,08 mPa (0,6-0,8 bar); taxa de pulverização: 2,2 g/min.

6. Testes de dissolução para comprimidos e péletes revestidos com Eudragit[®], compreendendo prednisolona e teofilina como ingrediente ativo, respectivamente.

O teste de dissolução para comprimidos e péletes revestidos, compreendendo como ingrediente ativo a prednisolona ou a teofilina, respectivamente, foram realizados usando o aparelho de pá BP Method II (Modelo PTWS, Pharmatest, Hainburg, Alemanha). O volume do meio de dissolução era de 900 ml, mantidos a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e foi empregada uma velocidade da pá de 50 rpm. A quantidade de prednisolona ou teofilina liberada dos comprimidos ou péletes foi determinada por espectrometria com UV a 247 nm para prednisolona e a 271 nm para a teofilina, respectivamente. Os comprimidos ou péletes foram colocados por 120 minutos HCl a 0,1N e subsequentemente em um pH diferente com tampão fosfato.

Exemplo 1: efeitos de concentrações diferentes de ácido no revestimento interno sobre a liberação do fármaco de um sistema de revestimento duplo.

O presente exemplo mostra os efeitos de diferentes concentrações de ácido adípico no revestimento interno (ph 5,6) sobre a liberação do fármaco. Para esse experimento, os seguintes comprimidos contendo prednisolona foram usados: i) comprimidos de controle contendo Eudragit[®]L30D-55, 5mg/cm²; ii) comprimidos com revestimento duplo compreendendo um revestimento externo de Eudragit[®]L30D-55, 5mg/cm², revestimento interno de Eudragit[®]L30D-55, 5mg/cm², 10, 15 e 20% em peso de ácido adípico, respectivamente, ph 5,6. Os comprimidos foram submetidos a uma solução de HCl a 0,1 N por duas horas e subsequentemente a um tampão de fosfato ph 5,6.

A taxa de liberação do fármaco foi acentuadamente aumentada com o uso da concentração de 10%, 15% e 20% em peso de ácido adípico no revestimento interno, comparada com a forma de dosagem de controle que tem o mesmo revestimento externo mas que não compreende um revestimento interno (dados não mostrados). Além disso, foi observado que o processo de revestimento, usando Eudragit[®]L30D-55 neutralizado para ph 5,6 compreendendo ainda ácido adípico como revestimento interno, foi fácil e

quanto maior a concentração de ácido adípico, mais fácil era o processo de revestimento.

Experimentos adicionais foram realizados com os seguintes comprimidos contendo prednisolona: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 5mg/cm²; ii) comprimidos com revestimento duplo compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10, 15, 20 e 30% em peso de ácido cítrico, respectivamente, pH 5,6. Os comprimidos foram submetidos a uma solução de HCl a 0,1 N por duas horas e subsequentemente a um tampão de fosfato pH 5,6.

A Tabela 4 resume uma comparação de diferentes concentrações de ácido cítrico no revestimento interno. A liberação do fármaco a partir de comprimidos duplamente revestidos com uma concentração de 10% de ácido cítrico foi mais rápida do que a dos comprimidos duplamente revestidos com 10% de ácido adípico (vide tabela 5). Em tampão com pH 5,6, as diferenças na liberação do fármaco de formulações de ácido cítrico a 10, 15, 20 e 30% foram muito pequenas.

Em tampão com pH de 5,5, a formulação com ácido cítrico a 15% mostrou liberação mais rápida do fármaco do que com ácido cítrico 10% (dados não mostrados).

Tabela 4 mostra os perfis de dissolução de comprimidos de prednisolona duplamente revestidos com Eudragit®L30D-55 contendo ácido cítrico em HCl a 0,1N por duas horas e subsequente tampão de fosfato pH 5,6 (todas as formulações têm o mesmo revestimento externo: Eudragit®L30D-55, 5mg/cm²).

tempo [min]	Controle: Revestimento entérico Eudragit®L30D-55; sem revestimento interno	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55 10% em peso de ácido cítrico pH 5,6	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55 15% em peso de ácido cítrico, pH 5,6
120	0,0	0,0	0,0
150	0,0	0,5	1,1
155	0,0	1,0	2,0
160	0,0	2,8	5,5
165	0,0	7,1	14,1
170	0,0	12,7	24,7
180	0,0	32,9	48,8
195	0,0	62,8	72,0
240	1,1	103,8	94,0
375	10,0	106,8	97,1

tempo [min]	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55 20% em peso de ácido cítrico, pH 5,6	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; 30% em peso de ácido cítrico pH 5,6
120	0,0	0,0
150	1,1	2,4
155	4,9	7,8
160	6,9	17,3
165	9,0	21,1
170	13,2	26,3
180	63,1	34,8
195	87,0	41,0
240	94,6	89,2
375	99,3	98,1

Exemplo 2: efeitos de diferentes quantidades de revestimento externo:

Nesse experimento, os efeitos da aplicação de diferentes quantidades de revestimento externo sobre a dissolução foram investigados. Para esse experimento, os seguintes comprimidos contendo prednisolona foram usados: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 3, 4 e 5 mg/cm², respectivamente; ii) comprimidos com revestimento duplo compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 3, 4 e 5mg/cm², respectivamente; revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 20% em peso de ácido cítrico, ph 5,6. Os comprimidos foram submetidos a uma solução de HCl a 0,1 N por duas horas e subsequentemente a um tampão de fosfato ph 5,6.

Foi mostrado que a taxa de dissolução de um revestimento externo de 5 mg/cm² (liberação de 30% foi obtida em 175 min, liberação de 50% foi obtida em 180 minutos) era maior do que a de 4 mg/cm² (liberação de 30% em 175 minutos, liberação de 50% em 220 minutos), que também foi maior do que aquela com revestimento externo de 3 mg/cm² (liberação de 30% em 340 minutos), comparada com os controles (que não têm revestimento interno): revestimento externo de 5 mg/cm²: liberação de 50% foi obtida em 530 minutos; revestimento externo de 4 mg/cm²: liberação de 50% em 415 minutos; revestimento externo de 3 mg/cm²: liberação de 50% em 275 minutos.

Experimentos adicionais foram realizados com os seguintes comprimidos contendo prednisolona: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 3,4 e 5mg/cm²; ii) comprimidos com revestimento duplo compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 3, 4 e 5mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% em peso de ácido adípico, respectivamente, ph 5,6. Os comprimidos foram submetidos a uma solução de HCl a 0,1 N por duas horas e subsequentemente a um tampão de fosfato ph 5,6. A tabela 5 mostra os resultados da dissolução de comprimidos duplamente revestidos para uma formulação com 10% de ácido adípico. Tabela 5 mostra os perfis de dissolução de comprimidos de prednisolona duplamente revestidos com Eudragit®L30D-55 contendo ácido adípico 10%

em HCl a 0,1N por duas horas e subsequente tampão de fosfato pH 5,6 (todas as formulações têm o mesmo revestimento externo: Eudragit®L30D-55, 5mg/cm²).

tempo [min]	Controle: <u>revestimento:</u> Eudragit®L30D-55 5 mg/cm ²	Controle: <u>revestimento:</u> Eudragit®L30D-55 4 mg/cm ²	Controle: <u>revestimento:</u> Eudragit®L30D-55 3 mg/cm ²
120	0,0	0,0	0,0
165	0,0	0,0	0,4
180	0,0	0,0	1,3
200	0,2	0,5	3,6

tempo [min]	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 5 mg/cm ² <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; ácido adípico a 10%, pH 5,6, 5 mg/cm ²	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 4 mg/cm ² <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; ácido adípico a 10%, pH 5,6, 5 mg/cm ²	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 3 mg/cm ² <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; ácido adípico a 10%, pH 5,6, 5 mg/cm ²
120	0,0	0,0	0,0
165	0,6	11,9	4,5
180	2,2	36,1	7,1
200	29,9	67,7	10,0

Exemplo 3: efeitos do grau de neutralização da solução de revestimento interno

Nesse experimento, os efeitos do grau de neutralização da solução de revestimento interno sobre os perfis de liberação do fármaco foram investigados. Para esse teste, foram usados comprimidos duplamente revestidos com um revestimento interno de Eudragit®L30D-55 compreendendo 10% em peso de ácido cítrico. Em detalhes: para esse experimento foram usados os seguintes comprimidos contendo prednisolona: i) comprimidos de

controle contendo Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos com revestimento duplo compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% em peso de ácido cítrico, ph 5,6, 5,8 e 6,0, respectivamente, 5 mg/cm². Os comprimidos foram submetidos a uma solução de HCl a 0,1 N por duas horas e subsequentemente a um tampão de fosfato ph 5,6.

O experimento mostrou um discreto aumento na liberação do fármaco quando o pH da solução de revestimento interno foi aumentado de 5,6 para 5,8. Quando a solução do revestimento interno foi neutralizada para pH 6,0, a taxa de liberação do fármaco foi significativamente aumentada (vide tabela 6). Aqui, o tempo de latência da liberação do fármaco em tampão de fosfato ph 5,6 foi reduzido de 40 min para 5 min. Tabela 6 mostra os perfis de dissolução de comprimidos de prednisolona duplamente revestidos com Eudragit®L30D-55 contendo 10% de ácido cítrico com diferentes valores de neutralização em HCl a 0,1N por duas horas e subsequente tampão de fosfato ph 5,6 (todas as formulações têm o mesmo revestimento externo: Eudragit®L30D-55, 5mg/cm²).

tempo [min]	Controle: <u>Revesti- mento :</u> Eudra- git®L30D- 55 5 mg/cm ²	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; 10% em peso de áci- do cítrico, ph 5,6	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; a 10% em peso de ácido cítrico, pH 5,8	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; a 10% em peso de ácido cítrico, pH 6,0
120	0,0	0,0	0,0	0,0
135	0,0	0,0	0,0	9,9
160	0,0	2,8	12,9	57,4
170	0,0	12,7	24,8	78,2
190	0,0	52,1	60,3	92,4
375	10,0	106,3	96,0	94,9
535	50,0	n.d.	n.d.	n.d.

Exemplo 4: efeitos sobre a liberação do fármaco usando Eudragit L 100 como revestimento interno

Para investigar a influência do tipo do polímero sobre a liberação do fármaco, foi usado Eudragit®L100 como a solução para revestimento interno, que foi neutralizada para pH 6,2. Para esse experimento, os seguintes comprimidos contendo prednisolona foram usados: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos com revestimento duplo compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L100, 10% em peso de ácido cítrico, pH 6,2, 5 mg/cm². Os comprimidos foram submetidos a uma solução de HCl a 0,1 N por duas horas e subsequentemente a um tampão de fosfato pH 5,6.

Como resultado, foi observado que a liberação do fármaco pelos comprimidos duplamente revestidos com Eudragit®L100 e 10% em peso de ácido cítrico como revestimento interno mostraram um perfil de liberação do fármaco muito rápido, com apenas 5 min de tempo de latência (10% de fármaco liberado em 145 min, 50% de fármaco liberado em 170 min), o que foi muito mais rápido do que o revestimento de Eudragit®L30D-55 de controle (10% de fármaco liberado em 370 min, 50% de fármaco liberado em 530 min).

Além disso, valores de neutralização diferentes de Eudragit®L100 como pH 6,2 e pH 6,8 foram comparados. Para esse experimento, os seguintes comprimidos contendo prednisolona foram usados: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos com revestimento duplo compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L100, 10% em peso de ácido cítrico, pH 6,2 e 6,8, respectivamente, 5 mg/cm²; iii) comprimidos com um revestimento duplo compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L100, 15% em peso de ácido adípico, pH 6,8, 5 mg/cm²; iv) comprimidos com revestimento duplo compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% em

peso de ácido cítrico, pH 5,6 e 6,0, respectivamente, 5 mg/cm². Os comprimidos foram submetidos a uma solução de HCl a 0,1 N por duas horas e subsequentemente a um tampão de fosfato pH 5,6.

Os valores de neutralização diferentes de Eudragit®L100 como pH 6,2 e pH 6,8 foram comparados e os perfis de liberação do fármaco nesses dois valores de neutralização não mostraram diferença (Tabela 7). Comparando com a formulação de revestimento duplo Eudragit®L30D-55 como revestimento interno em um nível de neutralização de pH 6,0, a liberação do fármaco dos comprimidos duplamente revestidos com Eudragit®L100 com 10% de ácido cítrico teve o mesmo tempo de latência (5 min), mas mostrou um declínio levemente mais lento do perfil de liberação. Uma formulação de revestimento interno com Eudragit®L100 com 15% de ácido adípico também foi investigada e mostrou uma liberação muito rápida do fármaco, com tempo de latência de 15 min e um declínio da liberação similar ao da formulação de Eudragit®L30D-55, pH 6,0.

Tabela 7: Perfis de dissolução de comprimidos de prednisolona duplamente revestidos com Eudragit®L30D-55, L100 em HCl a 0,1N por duas horas e subsequente tampão de fosfato pH 5,6 (todas as formulações têm o mesmo revestimento externo: Eudragit®L30D-55, 5mg/cm²)

tempo [min]	Controle: <u>revestimento:</u> Eudragit®L30D- 55 5 mg/cm ²	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L100, ácido cítrico 10%, pH6,2	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L100, ácido cítrico 10%, pH6,8
120	0,0	0,3	0,0
135	0,0	3,9	4,2
150	0,0	18,3	19,1
170	0,0	49,7	55,2
190	0,0	83,1	81,1
375	10,0	96,1	94,5

tempo [min]	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno :</u> Eudragit®L30D-55; ácido cítrico a 10%, pH6,0	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; ácido cítrico a 10%, pH5,6	<u>revestimento exter-</u> <u>no:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L100; ácido adípico a 10%, pH6,8
120	0,0	0,0	0,0
135	9,9	0,0	8,3
150	36,0	0,5	30,6
170	78,2	12,7	67,7
190	92,4	52,1	88,2
375	94,9	106,8	92,6

Exemplo 5: testes de resistência ao ácido para comprimidos de prednisolona com revestimento duplo

Nesse experimento, a resistência ao ácido de comprimidos de prednisolona duplamente revestidos foi estudada. Para esse experimento, os seguintes comprimidos contendo prednisolona foram usados: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos com revestimento duplo compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% em peso de ácido adípico, pH 5,6, 5 mg/cm². Os comprimidos foram submetidos a soluções de HCl a 0,1 N de diferentes pH. Como resultado, foi mostrado que não houve liberação de fármaco em HCl a 0,1 N por 21 horas e também nenhuma liberação de fármaco por 3 horas em solução de HCl que tinha pH 2,0, 3,0 e 4,0, respectivamente. Esses resultados indicam que o sistema de revestimento duplo tem boa resistência ao ácido (dados não mostrados).

Exemplo 6: comparação de liberação de fármaco de comprimidos de prednisolona duplamente revestidos compreendendo tanto ácido cítrico quanto ácido adípico.

Nesse experimento, a influência do tipo de ácido orgânico é investigada. Para esse experimento, os seguintes comprimidos contendo prednisolona foram usados: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos com revestimento duplo compreen-

dendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% em peso de ácido adípico ou ácido cítrico, respectivamente, ph 5,6, 5 mg/cm².

A tabela 8 mostra a comparação da liberação de fármaco a partir de comprimidos de controle duplamente revestidos e comprimidos de prednisolona duplamente revestidos em tampão de fosfato ph 5,6 após duas horas em HCl a 0,1N. Todo o revestimento interno das formulações duplamente revestidas foi neutralizado para ph 5,6.

Em particular, o fármaco liberado de comprimidos duplamente revestidos com 10% de ácido cítrico e 10% de ácido adípico em tampão com pH 5,5, 5,6 e 5,8 foi testado (a tabela 8 mostra apenas os comprimidos revestidos duplamente em tampão com ph 5,6). Em todos os testes de valores de pH, os comprimidos com revestimento duplo contendo um ácido orgânico (tanto ácido cítrico quanto ácido adípico) mostraram liberação mais lenta do fármaco do que os comprimidos revestidos de controle. Em todos três valores de pH, a formulação com 10% de ácido cítrico mostrou taxas de liberação de fármaco mais rápidas do que a formulação com 10% de ácido adípico.

Tabela 8: perfis de liberação de fármaco de comprimidos duplamente revestidos com Eudragit®L30D-55 de controle e com prednisolona em HCl a 0,1N por duas horas e subsequente tampão de fosfato ph 5,6: todas as formulações duplamente revestidas tinham o mesmo revestimento externo: Eudragit®L30D-55, 5mg/cm²

tempo [min]	Controle: <u>revestimento:</u> Eudragit®L30D-55 5 mg/cm ²	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55, ácido adípico a 10%, pH5.6	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55, ácido cítrico a 10%, pH5.6
120	0,0	0,0	0,0
155	0,0	0,0	1,0
170	0,0	1,0	12,7
190	0,0	6,7	52,1
200	0,2	29,9	71,9
235	1,0	93,3	102,8
375	10,0	103,0	106,8

Exemplo 7: estudos de liberação de fármaco com péletes de teofilina; comparação

O presente exemplo mostra os efeitos do duplo revestimento sobre péletes de teofilina. Para esse experimento, os seguintes péletes contendo teofilina foram usados: 1) péletes de controle contendo Eudragit® L30D-55, 5 mg/cm²; ii) péletes duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico, pH 5,6.

Nesse experimento, a resistência ao ácido de péletes de teofilina duplamente revestidos foi testada. Foi mostrado que com o uso de um ingrediente ativo diferente, a teofilina, não houve liberação de fármaco dos péletes duplamente revestidos em HCl a 0,1 N por duas horas, o que indica que a formulação para o revestimento duplo tem boa resistência ao ácido.

Testes posteriores relatam a liberação do fármaco dos péletes duplamente revestidos de controle e duplamente revestidos com teofilina em pH 5,0 e 5,5, tampão de fosfato após duas horas em HCl a 0,1 N. Houve liberação muito lenta do fármaco dos péletes revestidos de controle em pH 5,5 e não houve liberação de fármaco por esses péletes em pH 5,0. Entretanto, para os péletes duplamente revestidos, a liberação do fármaco começou já em pH 5,0 e mostrou uma liberação rápida e completa do fármaco em pH 5,5.

Exemplo 8: processo de dissolução de revestimento de péletes de prednisona duplamente revestidos com revestimento interno de HPMC ("sub-revestimento") e revestidos de controle

Para esse experimento, os seguintes péletes contendo prednisona foram usados: i) péletes de controle contendo Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²; ii) péletes duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 15% em peso de ácido adípico, pH 5,6, 5 mg/cm²; iii) péletes sub-revestidos com HPMC contendo revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de HPMC pH 7,0, 3 mg/cm².

Como resultado, observou-se que não houve liberação de fármaco de ambos os péletes duplamente revestidos com 15% de ácido adípico e

duplamente revestidos com Eudragit®L30D-55 de controle em HCl a 0,1N por duas horas. Entretanto, no tampão com pH 5,5 subsequente, a liberação de prednisolona dos péletes duplamente revestidos com 15% de ácido adípico foi muito mais rápida do que dos péletes duplamente revestidos de controle, com tempo de latência de 40 minutos e 105 minutos respectivamente.

Os péletes com HPMC E5 (hidroxipropil metilcelulose) 3 mg/cm² como um sub-revestimento (revestimento interno) também foram investigados. O tempo de latência para a liberação do fármaco de péletes sub-revestidos com HPMC foi reduzido para 90 minutos, 15 minutos mais rápido do que os péletes duplamente revestidos de controle (dados não mostrados).

Exemplo 9: liberação de fármaco de comprimidos que compreendem um revestimento interno apenas com neutralização sem ácido orgânico

Para esse experimento os seguintes comprimidos contendo prednisolona foram usados: i) comprimidos de controle contendo Eudragit® L30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico, pH 5,6 ou 6,0, respectivamente; iii) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55 (5 mg/cm²), pH 5,8 ou 6,0, respectivamente. Com a neutralização do revestimento interno para pH 5,8 e pH 6,0 sem adição de ácido orgânico, os comprimidos duplamente revestidos ainda mostraram liberação de fármaco mais rápida do que o controle. Entretanto, as formulações inventivas com 10% de ácido cítrico mostraram liberação até mais rápida em valores comparáveis de pH 5,8 ou 6,0 respectivamente (tabela 9). Esses resultados mostram claramente que sem a adição de ácidos orgânicos é obtido um dramático aumento na taxa de liberação de fármaco com o simples aumento do grau de neutralização do revestimento interno em comparação com o revestimento externo; entretanto, a taxa de liberação de fármaco não é tão boa quanto a de formulações que incluem ácidos orgânicos no revestimento interno.

Tabela 9: perfis de dissolução de comprimidos de prednisolona duplamente revestidos com Eudragit®L30D-55 com ou sem ácido cítrico em HCl a 0,1N por duas horas e subseqüente tampão de fosfato pH 5,6 (todas as formulações tinham o mesmo revestimento externo: Eudragit®L30D-55, 5mg/cm²)

tempo [min]	Controle: <u>revestimento:</u> Eudragit®L30D-55 5mg/cm ²	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico pH 5,8	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico, pH 6,0
120	0,0	0,0	0,0
125	0,0	0,0	0,4
140	0,0	1,4	17,4
155	0,0	8,7	46,5
170	0,0	24,9	78,3
180	0,0	43,1	89,1
190	0,0	60,4	92,4
210	0,2	83,3	93,7
375	10,0	96,0	94,9

tempo [min]	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55, pH 5,8 (sem adição de ácido)	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55, pH 6,0 (sem adição de ácido)
120	0,0	0,0
125	0,0	0,0
140	0,0	1,7
155	0,5	11,6
170	5,1	30,2
180	14,9	45,4
190	26,6	59,4
210	53,6	80,5
375	95,1	90,4

Exemplo 10: liberação de fármaco de comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento interno com ácido orgânico mas sem neutralização

Para esse experimento, os seguintes comprimidos contendo prednisolona foram usados: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 20% de ácido cítrico, pH 5,6, 5 mg/cm²; iii) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 20% em peso de ácido cítrico, não-neutralizado, 5 mg/cm². Os comprimidos duplamente revestidos com revestimento interno contendo 20% de ácido cítrico, mas não-neutralizado, não mostraram liberação do fármaco em tampão de fosfato pH 5,6 por 12 h (tabela 10 mostra até 6 horas). Possivelmente, a acidez do ácido cítrico no revestimento interno diminuiu o pH do micro-ambiente do revestimento externo de Eudragit®L30D-55, diminuindo assim a velocidade de dissolução do revestimento.

Tabela 10: perfis de dissolução de comprimidos de prednisolona duplamente revestidos com Eudragit®L30D-55 com e sem neutralização em HCl a 0,1N por duas horas e subsequente tampão de fosfato pH 5,6 (todas as formulações tinham o mesmo revestimento externo: Eudragit®L30D-55, 5mg/cm²)

tempo [min]	Controle: <u>revestimento</u> Eudragit®L30D-55 5 mg/cm ²	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55, 20% ácido cítrico, pH5.6	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; 20% ácido cítrico, não-neutralizado
120	0,0	0,0	0,0
165	0,0	9,0	0,2
170	0,0	13,2	0,1
175	0,0	31,4	0,0
185	0,0	77,1	0,0
195	0,0	87,0	1,4
300	5,2	97,7	0,5
375	10,0	99,3	0,7

Exemplo 11: liberação de fármaco de comprimidos duplamente revestidos compreendendo HPMC como revestimento interno

Para esse experimento, os seguintes comprimidos contendo prednisolona foram usados: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 20% de ácido cítrico, pH 5,6, 5 mg/cm²; iii) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55 5 mg/cm², revestimento interno de HPMC E5, usando 1, 3 e 5 mg/cm², respectivamente, pH 7,0.

Os comprimidos foram submetidos a HCl a 0,1 N por duas horas e subsequentemente ao tampão de fosfato pH 5,6. As taxas de dissolução para comprimidos com revestimento interno com 1 mg/cm² e 3 mg/cm² de HPMC E5 foram mais rápidas do que para o revestimento de controle (dados não mostrados). A liberação de fármaco mais rápida foi encontrada com o revestimento interno de HPMC E5 na quantidade de 3 mg/cm², mas ainda mais lenta do que a formulação de revestimento interno com Eudragit®L30D-55, 20% de ácido cítrico, pH 5,6.

Experimentos adicionais foram realizados com os seguintes comprimidos contendo prednisolona: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico, pH 5,6 e 6,0, respectivamente, 5 mg/cm²; iii) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55 5 mg/cm², revestimento interno de HPMC E5, 5 mg/cm², tanto com a) 10% de ácido cítrico que foi completamente neutralizado quanto com b) 10% de citrato de Na ou c) 10% de NaCl, respectivamente, cada um tendo pH 7,0.

Como resumido na tabela 11, os comprimidos que compreendem 10% de NaCl, citrato de Na e ácido cítrico (com quantidades iguais de moles de NaOH para neutralização completa) incluídos na formulação de revestimento interno de HPMC E5 mostraram perfis rápidos de liberação de

fármaco (tabela 11). As formulações de HPMC E5 com 10% de sal mostraram liberação lenta do fármaco em comparação com a formulação de revestimento interno com Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico, pH 6,0.

5 **Tabela 11:** Perfis de dissolução de comprimidos duplamente revestidos de prednisolona com Eudragit®L30D-55 com HPMC E5 como revestimento interno em HCl a 0,1N por duas horas e tampão de fosfato subsequente pH 5,6 (todas as formulações tinham o mesmo revestimento externo: Eudragit®L30D-55, 5mg/cm²)

tempo [min]	Controle: revestimento entérico com Eudragit®L30D-55; sem revestimento interno	revestimento externo: Eudragit®L30D-55 revestimento interno: HPMC; 10% de ácido cítrico completamente neutralizado com NaOH;	revestimento externo: Eudragit®L30D-55 revestimento interno: HPMC; 10% de citrato de Na, sem neutralização
120	0,0	0,0	0,0
135	0,0	0,0	0,0
145	0,0	0,2	0,1
155	0,0	0,3	0,6
170	0,0	5,7	7,5
175	0,0	10,0	10,1
185	0,0	22,3	18,4
195	0,0	37,7	29,5
200	0,2	48,3	34,5
215	0,3	75,1	52,8

tempo [min]	revestimento externo: Eudragit®L30D-55 revestimento interno: HPMC; 10% de NaCl, sem neutralização	revestimento externo: Eudragit®L30D-55 revestimento interno: Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico pH 5,6	revestimento externo: Eudragit®L30D-55 revestimento interno: Eudragit®L30D-55; 10% de ácido cítrico pH 6,0
120	0,0	0,0	0,0
135	0,0	0,0	9,9
145	0,0	0,3	25,8
155	0,0	1,0	46,4
170	0,0	12,7	78,2
175	2,2	22,6	85,1
185	14,1	42,4	91,3
195	33,4	62,8	92,9
200	45,0	71,9	93,2
215	71,6	90,4	93,4

Exemplo 12: liberação de fármaco de comprimidos duplamente revestidos compreendendo HP-55 (metilcelulose ftalato de hidroxipropila) como revestimento externo.

Para esse experimento, os seguintes comprimidos contendo prednisolona foram usados: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico, ph 5,6, 5 mg/cm²; iii) comprimidos revestidos com HP-55, 5 mg/cm²; iv) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de HP-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico, ph 5,6, 5 mg/cm². Os comprimidos foram submetidos a HCl a 0,1 N por duas horas e subsequentemente a ph 5,6 em tampão fosfato.

Os comprimidos de prednisolona com revestimento entérico com HP-55 (metilcelulose ftalato de hidroxipropila que é um polímero aniônico) como polímero de revestimento mostraram liberação de fármaco muito mais rápida do que Eudragit®L30D-55 com a mesma quantidade de polímero aplicada (5 mg/cm²). Não houve liberação de fármaco dos comprimidos revestidos com HP-55 em HCl a 0,1 N por duas horas. No tampão de fosfato ph 5,6 subsequente, quase não houve tempo de latência para a liberação de fármaco no revestimento com HP-55. Os perfis de liberação de fármaco para o revestimento com HP-55 mostraram duas fases em tampão de fosfato ph 5,6. A liberação do fármaco foi lenta nos primeiros 20 minutos e tornou-se muita rápida depois disso. O revestimento externo de HP-55 com Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico, ph 5,6 como revestimento interno mostrou uma melhora adicional de liberação de fármaco. Esses resultados estão resumidos na tabela 12.

Tabela 12: comparação de liberação de fármaco de revestimento com Eudragit®L30D-55 e revestimento com HP-55 em HCl a 0,1 N por duas horas e tampão de fosfato subsequente pH 5,6

tempo [min]	Controle: revestimento entérico com Eudragit®L30D- 55; sem revestimento interno	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; 10% de ácido cítrico, pH 5,6	HP-55 <u>reves-</u> <u>tido</u> sem revesti- mento interno	<u>revestimento externo:</u> HP-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; 10% de ácido cítrico, pH 5,6
120	0,0	0,0	0,0	0,0
135	0,0	0,0	2,2	5,6
145	0,0	0,3	4,0	10,6
165	0,0	7,1	10,5	36,0
180	0,0	32,9	28,1	57,8
175	0,0	22,6	20,7	50,4
180	0,0	32,9	28,1	57,8
190	0,0	52,1	42,7	70,1

Exemplo 13: liberação de fármaco de comprimidos duplamente revestidos compreendendo 10% de ácido cítrico, 10% de citrato de Na e 20% de NaCl, respectivamente, como revestimento interno

- Para esse experimento, os seguintes comprimidos contendo prednisolona foram usados: i) comprimidos de controle contendo Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm²; ii) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55, 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico, pH 5,6, 5 mg/cm²; iii) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% de ácido cítrico, pH 6,0, 5 mg/cm²; iv) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 10% de citrato de Na, pH 6,0, 5 mg/cm²; v) comprimidos duplamente revestidos compreendendo um revestimento externo de Eudragit®L30D-55 5 mg/cm², revestimento interno de Eudragit®L30D-55, 20% em peso de NaCl, pH 5,6, 5

mg/cm². Os comprimidos foram submetidos a HCl a 0,1 N por duas horas e subsequentemente a pH 5,6 em tampão fosfato.

A tabela 13 mostra o perfil de liberação de fármaco dos comprimidos de prednisolona duplamente revestidos com 10% de citrato de Na no revestimento interno e neutralizado para pH 6,0. Comparada com a formulação com 10% de ácido cítrico (também neutralizada para pH 6,0), a liberação de fármaco da formulação com 10% de citrato de Na foi mais lenta.

O comprimido duplamente revestido que tem uma formulação de revestimento interno com 20% de NaCl, também neutralizado para pH 5,6 mostrou uma liberação de fármaco que foi similar a da formulação com 10% de ácido cítrico, pH 5,6 (tabela 13).

Não foi possível revestir com a formulação de Eudragit®L30D-55 contendo NaCl não-neutralizado. A dispersão de Eudragit®L30D-55 mudou para semissólida após a adição de NaCl à dispersão. As partículas sedimentadas redissolveram com a adição de NaOH a 1M e neutralização para pH 5,6.

Tabela 13: Teste de dissolução de comprimidos duplamente revestidos de prednisolona com Eudragit®L30D-55 em HCl a 0,1 N por duas horas e tampão de fosfato subsequente pH 5,6 (todas as formulações tinham o mesmo revestimento externo: Eudragit®L30D-55, 5mg/cm²).

Tempo [min]	Controle: revestimento entérico com Eudragit®L30D-55; sem revestimento interno	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; 10% de ácido cítrico, pH 5,6	<u>revestimento externo:</u> Eudragit®L30D-55 <u>revestimento interno:</u> Eudragit®L30D-55; 10% de ácido cítrico, pH 6,0
120	0,0	0,0	0,0
135	0,0	0,0	9,9
150	0,0	0,5	36,0
160	0,0	2,8	57,4
170	0,0	12,7	78,2
180	0,0	32,9	89,1
190	0,0	52,1	92,4
375	10,0	106,8	94,9

Tempo [min]	<u>revestimento externo:</u> Eudragit® L30D-55	<u>revestimento externo:</u> Eudragit® L30D-55
	<u>revestimento interno:</u> Eudragit® L30D-55; 10% de citrato de Na, pH 6,0	<u>revestimento interno:</u> Eudragit® 30D-55, 20% de Na- Cl, pH5,6
120	0,0	0,0
135	0,5	0,0
150	5,6	0,0
160	16,1	0,2
170	34,0	11,6
180	53,6	27,2
190	72,5	43,2
375	n,d,	94,1

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem sólida, caracterizada pelo fato de que compreende:

5 um revestimento interno localizado entre o núcleo que contém um ingrediente farmacêuticamente ativo e um revestimento entérico externo; em que o dito revestimento interno compreende um material polimérico aniônico parcialmente neutralizado e pelo menos um ácido carboxílico que tem 2 a 16 átomos de carbono, seus sais ou misturas do dito ácido e seu sal;

10 em que o dito revestimento externo compreende um material polimérico aniônico que é menos ou não é tão neutralizado quanto o material do revestimento interno.

2. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a diferença na neutralização entre o revestimento interno e o revestimento externo é de pelo menos 5 pontos percentuais, no grau de neutralização de grupos aniônicos, preferivelmente pelo menos 10 pontos percentuais e o mais preferivelmente pelo menos 20 pontos percentuais.

20 3. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de

em que o revestimento interno é feito de um copolímero de (met)acrilato aniônico parcialmente neutralizado, consistindo em unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, em que pelo menos 1 a 80%, preferivelmente 2 a 70% dos grupos aniônicos contidos são neutralizados por um agente alcalino; e

em que o revestimento externo é feito de um copolímero de (met)acrilato aniônico parcialmente neutralizado, compreendendo unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico.

4. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o sal é um sal de metal alcalino, preferivelmente sais de sódio ou potássio, um sal de metal alcalino-terroso, um sal de amônia ou um sal de metal solúvel.

5 5. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o ácido carboxílico tem 2 a 16 átomos de carbono e tem 1, 2 ou 3 grupos carboxila.

6. Método para fabricar uma forma de dosagem sólida com revestimento entérico, com resistência gástrica, compreendendo as seguintes etapas:

10 a) uma etapa de revestimento de um núcleo que contém um ingrediente farmacologicamente ativo com um material polimérico;

b) uma etapa de revestimento com um material polimérico aniônico por cima do revestimento de a) para formar um revestimento entérico externo;

15 tal que a forma de dosagem sólida compreenda um revestimento interno localizado entre o núcleo que contém um ingrediente farmacologicamente ativo e o dito revestimento entérico externo;

em que no caso da preparação do material polimérico a partir de soluções ou dispersões aquosas, o pH da solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado tenha um pH maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado; ou em que no caso de preparação de material polimérico a partir de soluções ou dispersões baseadas em solventes orgânicos, o grau de neutralização da solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado é maior comparado com a solução ou dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado;

25 30 caracterizado em que, sob condições de pH na faixa entre 3 a 7, onde as formas de dosagem sólida compreendendo o dito revestimento externo mas não compreendendo o dito revestimento interno alcancem uma liberação de 10 por cento do ingrediente farmacologicamente ativo em um

certo tempo dentro de 2 a 5 horas, as formas de dosagem sólida compreendendo o dito revestimento interno e o dito revestimento externo alcancem uma liberação de 10 por cento do ingrediente farmacêuticamente ativo dentro de 80% do tempo ou menos.

5 7. Forma de dosagem sólida com revestimento entérico e resistência gástrica compreendendo

um revestimento interno localizado entre o núcleo que contém um ingrediente farmacêuticamente ativo e um revestimento entérico externo;

em que o dito revestimento interno compreende um material polimérico e o revestimento externo compreende um material polimérico aniônico;

10

em que no caso da preparação do material polimérico a partir de soluções ou dispersões aquosas, o pH da solução ou da dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado tem um pH maior em comparação com a solução ou a dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado; ou no caso da preparação do material polimérico a partir de soluções ou dispersões baseadas em solventes orgânicos, o grau de neutralização da solução ou da dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado é maior comparado com o da solução ou da dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado;

15

20

caracterizada pelo fato de que, sob condições na faixa entre pH 3 a 7, onde as formas de dosagem sólida que compreendem o dito revestimento externo mas não compreendem o dito revestimento interno, atinjam uma liberação de 10 por cento do ingrediente farmacêuticamente ativo em um certo período dentro de 2 a 5 horas, as formas de dosagem sólida compreendendo os ditos revestimentos interno e externo atinjam uma liberação de 10 por cento do ingrediente farmacêuticamente ativo em 80 por cento do tempo ou menos.

25

30 8. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que no caso de soluções ou dispersões aquosas, o valor do pH da solução ou da dispersão a partir da qual o revestimento

interno é preparado seja de pelo menos 0,5 unidade de pH, mais preferivelmente pelo menos 1,0 unidade de pH, mais preferivelmente ainda pelo menos 1,5 unidade de pH, até mais preferivelmente ainda pelo menos 2,0 unidades de pH, até mais preferivelmente ainda pelo menos 2,5 unidades de pH, até mais preferivelmente ainda pelo menos 3,0 unidades de pH, o mais preferivelmente ainda pelo menos 4,0 unidades de pH maior do que o valor do pH da solução ou dispersão a partir da qual o revestimento externo é preparado.

9. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizada pelo fato de que o revestimento interno compreende ainda um ácido carboxílico que tem 2 a 16 átomos de carbono ou ácidos inorgânicos, seus sais ou misturas do dito ácido com seu sal.

10. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizada pelo fato de que o material polimérico do revestimento interno é um material polimérico aniônico ou um polímero solúvel em água é selecionado do grupo que consiste em hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, enxerto de álcool polivinílico em poli(etilenóxido), polivinilpirrolidona (PVP), polietileno glicol (PEG) e/ou álcool polivinílico.

11. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o material polimérico aniônico compreendido no revestimento interno é selecionado do grupo que consiste em poli(met)acrilatos, ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, metilcelulose ftalato de hidroxipropila, metilcelulose succinato de acetato de hidroxipropila (HPMC-AS), trimelitato de acetato de celulose ou goma laca.

12. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o material polimérico aniônico compreendido no revestimento interno é um copolímero de (met)acrilato aniônico parcialmente neutralizado, consistindo em unidades polimerizadas de radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁ a C₄-alquila de ácido acrílico ou metacrílico e de 5 a 75% em peso de monômeros de (met)acrilato que têm um grupo aniônico, em que pelo menos 1 a 80%, preferivelmente 2 a 70% dos grupos aniônicos contidos são neutralizados por um agente alcalino.

13. Forma de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, caracterizada pelo fato de que o material polimérico aniônico compreendido no revestimento externo é selecionado do grupo que consiste em poli(met)acrilatos, ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, metilcelulose ftalato de hidroxipropila, metilcelulose succinato de acetato de hidroxipropila (HPMC-AS), trimelitato de acetato de celulose ou goma laca.

14. Uso de um material polimérico, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de uma forma de dosagem sólida com revestimento entérico e resistência gástrica,

em que a dita forma de dosagem sólida compreende um revestimento interno localizado entre o núcleo que contém um ingrediente farmacologicamente ativo e um revestimento entérico externo;

em que o dito material polimérico está compreendido no revestimento interno;

em que no caso da preparação do material polimérico a partir de soluções ou dispersões aquosas, o pH da solução ou da dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado tem um pH maior em comparação com a solução ou a dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado; ou no caso da preparação do material polimérico a partir de soluções ou dispersões baseadas em solventes orgânicos, o grau de neutralização da solução ou da dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento interno é preparado é maior comparado com o da solução ou da dispersão a partir da qual o material polimérico do revestimento externo é preparado;

em que, sob condições na faixa entre pH 3 a 7, onde as formas de dosagem sólida que compreendem o dito revestimento externo mas não compreendem o dito revestimento interno, atinjam uma liberação de 10 por cento do ingrediente farmacologicamente ativo em um certo período dentro de 2 a 5 horas, as formas de dosagem sólida compreendendo os ditos revestimentos interno e externo atinjam uma liberação de 10 por cento do ingrediente farmacologicamente ativo em 80 por cento do tempo ou menos.

15. Forma de dosagem sólida com revestimento entérico, com resistência gástrica, caracterizada pelo fato de que compreende um revestimento interno localizado entre um núcleo contendo um ingrediente farmacêuticamente aceitável e um revestimento entérico externo;

5 em que o dito revestimento interno compreende um material polimérico selecionado do grupo que consiste em um material polimérico aniônico ou um polímero solúvel em água;

 em que o dito revestimento interno compreende ainda um sal inorgânico solúvel em água, com a condição de que carbonatos e bicarbona-
10 tos sejam excluídos;

 em que o dito revestimento externo compreende um material polimérico aniônico que é menos neutralizado do que o material do revestimento interno ou que não é neutralizado.