



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

(11) PI 0721990-3 B1



(22) Data do Depósito: 25/09/2007

(45) Data de Concessão: 10/12/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DEPENDENTE DE PH, E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO

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

(30) Prioridade Unionista: 21/09/2007 IN 2130/CHE/2007.

(73) Titular(es): EVONIK RÖHM GMBH.

(72) Inventor(es): HANS-ULRICH PETEREIT; HEMA RAVISHANKAR; ASHWINI SAMEL.

(86) Pedido PCT: PCT EP2007060131 de 25/09/2007

(87) Publicação PCT: WO 2009/036812 de 26/03/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/03/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DEPENDENTE DE PH, E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO A presente invenção se refere a uma composição farmacêutica de liberação controlada dependente de pH, compreendendo um núcleo, compreendendo pelo menos um ingrediente ativo farmacêutico, que é um opióide, em que o núcleo está revestido pelo menos por uma camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica, em que a camada de revestimento compreende uma mistura de polímeros de i) 40-95% em peso, à base do peso seco da mistura de polímero, de pelo menos um polímero vinila essencialmente neutro insolúvel em água, e ii) 5-60% em peso, à base de peso seco da mistura de polímeros, de pelo menos um polímero ou copolímero aniônico, que é insolúvel em um meio tamponado abaixo de pH 4,0 e solúvel pelo menos na faixa de pH 7,0 a pH 8,0, sendo que a camada de revestimento ainda contém 110 a 250% em peso, calculado em peso seco da mistura de polímeros, de um lubrificante inerte não-poroso e a camada de revestimento está presente em uma quantidade de pelo menos 60% em peso calculada sobre o peso do núcleo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DEPENDENTE DE PH, E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO**".

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção se refere a uma composição farmacêutica de liberação controlada dependente de pH para fármacos narcóticos (opióides) com diminuída suscetibilidade à influência de etanol sobre a liberação de composto ativo.

Antecedentes da Técnica

[0002] US 2003/0118641 A1 descreve um procedimento para redução de potencial abuso de formas farmacêuticas orais que contêm opióides extraíveis. Neste procedimento, resistência a extração de composto ativo por meio de solventes domésticos usuais, tais como álcool isopropílico, vodca, vinagre de vinho branco, água quente ou peróxidos, HCl 0,01 em álcool diluído, em particular deve ser produzida. É proposto formular o composto ativo com um polímero formador de matriz e um material de troca de íons, por exemplo, polímeros estireno - divinil benzeno, em forma micronizada. O material de troca de íons é crucial para a função de aumentada resistência a extração de composto ativo. O polímero de formação de matriz obviamente serve como um agente proporcionando estrutura para o núcleo farmacêutico. Uma longa lista de substâncias possíveis é especificada para os polímeros formadores de matriz, que entre muitas outras substâncias também compreende polimetacrilatos. Agentes preferidos de formação de matriz são C₁₋₆ hidroxialquilceluloses.

[0003] US 2004/0052731 A1 descreve uma forma farmacêutica, em particular apropriada para compostos ativos opióides, que deve contribuir para a redução do potencial abuso como um resultado de administração imprópria. É proposto combinar uma variante de composto ativo lipofílico com um aditivo insolúvel em água, tal como, por

exemplo, um ácido graxo ou polissacarídeos solúveis em água reticulados.

[0004] US 2005/163856 A1 descreve um procedimento terapêutico para o tratamento de pacientes sofrendo de dor com uma forma farmacêutica contendo oxicodona tendo reduzido potencial de abuso como um resultado de dissolução em um solvente e subsequente administração imprópria. Para este fim, o composto ativo deve ser formulado com um polímero formando matriz selecionado do grupo consistindo em hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou hidroxietilcelulose.

[0005] WO 2006/002884 A1 descreve formas de administração oral protegidas contra abuso, que contêm um polímero, em particular um óxido de polialquileno, tendo uma resistência a fratura de pelo menos 500 N.

[0006] WO 2006/094083 A1 descreve uma forma farmacêutica tendo características de liberação controlada de venlafaxina. Para a redução do potencial abuso através de adição de etanol, o composto ativo é integrado em uma matriz de um polímero reticulado, gelificante, por exemplo, xantano. Ainda polímeros hidrofóbicos, inter alia também polimetacrilatos, podem ser adicionados como aditivos.

[0007] WO 2006/125483 descreve o uso de uma mistura de polímeros para a produção de formulações farmacêuticas revestidas e formulações farmacêuticas com revestimentos de polímeros mistos. As misturas de polímeros são pretendidas proverem perfis de liberação modificados, talho feito para certos requisitos terapêuticos de diferentes ingredientes farmacêuticos, que não podem ser obtidos através do uso de polímeros-padrão. Não há indicação sobre formas farmacêuticas resistentes a etanol. Nos exemplos formas farmacêuticas revestidas com misturas de Eudragit® NE e Eudragit® FS em razões de 5 a 50% em peso de Eudragit® FS são descritas. Entretanto, nenhum tal-

co é usado nos exemplos ou recomendado na descrição em altas quantidades como usadas na presente invenção. A apropriada espessura dos revestimentos de 2 a 20% em peso, à base do peso do núcleo, é muito inferior àquelas espessuras requeridas para a presente invenção.

[0008] WO 1994/0022431 A1 descreve uma preparação farmacêutica oral contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de morfina para administração. A mesma consiste em pelo menos 50 partículas individuais com um tamanho de partícula individual na faixa de 0,7 a 1,4 mm. Cada partícula tem um núcleo contendo um sal de morfina revestido com uma camada barreira. A camada barreira contém pelo menos um componente insolúvel em água selecionado do grupo etil celulose, copolímeros sintetizados de ésteres acrílicos ou metacrílicos e ceras naturais, e um plastificante, para provimento de liberação de fármaco através de camada barreira de revestimento que é substancialmente independente de pH na faixa de 1,0 a 7,0. A resultante concentração em soro de morfina obtida é pelo menos 50% da concentração máxima em soro durante pelo menos 12 horas após a administração de uma dose simples da dita preparação.

[0009] US 2007/053698 descreve processos de administração de liberação sustentada de opióides, incluindo, mas não limitado a hidromorfona e oxicodona, que exibem aperfeiçoadas propriedades com relação a coingestão com álcool aquoso.

Definições

Uma composição farmacêutica de liberação controlada dependente de pH

[00010] Uma composição farmacêutica de liberação controlada dependente de pH significa uma composição farmacêutica incluindo um ingrediente farmacêutico, que é um opióide, e que é formulada com polímeros formando filme farmacêuticamente aceitáveis e opcional-

mente com outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis, onde a composição farmacêutica mostra uma liberação controlada dependente de pH do ingrediente farmacêutico.

Liberação controlada dependente de pH

[00011] Uma liberação controlada dependente de pH do ingrediente farmacêutico significa que quando a composição farmacêutica é exposta em um teste de dissolução *in vitro* a meios USP tamponados com diferentes valores de pH de cerca de 1 etapa de pH na faixa de cerca de pH 1 a cerca de pH 7, a quantidade de ingrediente farmacêutico que é liberada ou dissolvida no meio em um certo intervalo de tempo difere significativamente nos meios com diferentes valores de pH.

[00012] Meios USP tamponados com diferentes valores de pH são conhecidos por aqueles versados na técnica. Meios USP com diferentes valores de pH podem ter valores de pH, por exemplo, de pH 1,2, pH 2,0, pH 5,8, pH 6,8 e pH 7,4. Um teste de dissolução *in vitro* pode ser realizado em uma aparelhagem de dissolução USP, por exemplo, aparelhagem N^o II (espátula), 37°C, agitação de dissolução de 50 rpm. Um certo intervalo de tempo pode ser, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 horas ou mesmo mais horas.

[00013] A taxa de dissolução nos meios com diferentes valores de pH difere significativamente quando testada em meios com diferentes valores de pH, pH 1,2, 2,0, 4,5, 6,8 e 7,4.

[00014] Por ilustração, em contraste ao comportamento de liberação controlada dependente de pH da presente invenção um comportamento de liberação controlada tipicamente independente de pH é mostrado, por exemplo, em WO 1994/022431A1 (vide especialmente p. 13, tabela 5).

[00015] Especialmente o comportamento de liberação de pH da composição farmacêutica da presente invenção é dependente de pH

devido sua resistência gástrica, que significa que em um meio ESP de pH 1,2 não há mais que 10% do ingrediente farmacêutico liberado dentro de 2 horas, enquanto em maiores valores de pH, por exemplo, em pH 7,4, há significativamente mais que 10% do ingrediente farmacêutico liberado dentro de 2 horas. Em contraste a forma de liberação independente de pH de WO 1994/022431A1 (s.p. 13, tabela 5) pode mostrar uma taxa de liberação idêntica de 15% após 2 horas em um meio tamponado de pH 1,2 ou pH 7,4.

Opióides

[00016] Um opióide no sentido da presente invenção significa um agente que se liga a um receptor de opióide encontrado no sistema nervoso central ou no trato gastrointestinal do homem ou animais mamíferos e mostra um efeito narcótico mais ou menos forte (agonista de opióide). Em contraste a opióides, antagonistas de opióides, como, por exemplo, naloxona, também podem ser ligar a receptores de opióides, mas não mostram fortes efeitos narcóticos. Um opióide no sentido da presente invenção compreende opióides selecionados de alcaloides de ópio, opióides semissintéticos ou opióides inteiramente sintéticos.

[00017] Opióides no sentido da presente invenção incluem sais farmacologicamente aceitáveis, formas de base livre ou ácido livre de alcaloides de ópio, opióides semissintéticos ou inteiramente sintéticos.

[00018] Sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a:

- sais de metais tais como sal de sódio, sal de potássio, sal de césio e similares;
- sais de metais alcalinos terrosos como sal de cálcio, sal de magnésio e similares;
- sais de ácido inorgânico como cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato e similares;
- sais de amina orgânica como sal de trietil amina, sal de pi-

ridina, sal de picolina, sal de etanol amina, sal de trietanol amina, sal de díciclo-hexilamina, sal de N,N'-dibenziletlenodiamina e similares;

- sais de ácidos orgânicos como metano sulfonato, benzeno sulfonato, p-tolueno sulfonato e similares;

- sais de aminoácidos como arginato, asparaginato, glutamato e similares.

[00019] Exemplos de alcaloides de ópio compreendem morfina, codeína e tebaína.

[00020] Exemplos de opióides semissintéticos compreendem diarmorfina (heroína), oxycodona, hidrocodona, di-hidrocodeína, hidromorfona, oximorfona, e nicomorfina.

[00021] Exemplos de opióides inteiramente sintéticos compreendem metadona, cloridrato de acetato de levometadila (LAAM), petidina (meperidina), cetobemidona, propoxifeno, dextro propoxifeno, dextromoramida, bezitramida, piritramida, pentazocina e fenazocina.

[00022] Outros opióides são conhecidos por aqueles versados na técnica. Opióides preferidos na prática da presente invenção são biodisponíveis oralmente. Opióides mais preferidos compreendem morfina, hidromorfina, hidrocodona, oximorfona, e oxycodona. Outros opióides são buprenorfina, hidromorfona, levorfanol, tramadol, tilidina, sufentanil, pentozocina, nalbufina, meptazinol, meperidina ou fentanil.

[00023] Em uma modalidade preferida da presente invenção a composição farmacêutica pode conter somente um opióide (agonista de opióide) e nenhum outro ingrediente ativo.

[00024] Em uma outra modalidade preferida da presente invenção a composição farmacêutica pode conter misturas de diferentes opióides (agonistas de opióides). Preferivelmente exceto da mistura de opióides ainda nenhum ingrediente ativo farmacêutico que não seja opióide pode ser incluído, especialmente nenhum antagonista de opióide pode estar contido.

[00025] Em uma outra modalidade preferida da presente invenção a composição farmacêutica pode conter uma mistura ou uma combinação de um ou mais opióides (agonistas de opióides) e um ou mais antagonistas de opióides. Preferivelmente somente uma combinação de um opióide e um antagonista de opióide pode ser incluída. Misturas conhecidas ou combinações de agonistas de opióide e antagonistas de opióides são, por exemplo, as combinações de pentazocina e naloxona, tilidina e naloxona e morfina e naloxona (vide, por exemplo, EP 1 810 678 A1 ou US 2007/053698).

[00026] Em uma outra modalidade preferida da presente invenção a composição farmacêutica preferivelmente contém um ingrediente ativo farmacêutico que é um opióide (agonista de opióide) e, se aplicável, um outro ingrediente ativo farmacêutico, que não é um opióide.

Lubrificantes não-porosos inertes

[00027] A camada de revestimento ainda pode conter 110 a 250, preferivelmente 140 a 220% em peso, calculado em peso seco da mistura de polímeros, de um lubrificante inerte não-poroso.

[00028] Lubrificantes (algumas vezes também chamados glidantes) são substâncias farmacêuticamente aceitáveis que auxiliam na prevenção de aglomeração de polímeros durante o processo de revestimento.

[00029] Lubrificantes porosos como pulverizados de sílica não são apropriados para os propósitos da presente invenção. Estruturas porosas podem possivelmente causar efeitos capilares que promovem a aperfeiçoada penetração do revestimento por alcoólico aquoso respectivamente meios etanólicos.

[00030] Inerte significa que o lubrificante normalmente não interage quimicamente com outras substâncias e não é solúvel ou somente pobremente solúvel em água e/ou etanol. Não solúvel ou somente pobremente solúvel significa mais que 10 partes em peso de solvente

requeridas por 1 parte em peso de soluto. Além disso lubrificantes não-porosos inertes essencialmente não influenciam a temperatura de transição vítrea da mistura de polímeros do revestimento.

[00031] Lubrificantes como monoestearato de glicerol (GMS), que não podem ser aplicados em quantidades suficientes à camada de revestimento para levar resistência contra meios aquosos contendo etanol são *per se* impróprios no sentido da invenção. Assim, monoestearato de glicerol (GMS) não é inerte no sentido da invenção.

[00032] O lubrificante inerte não-poroso pode ser um componente de sílica em camadas, um pigmento ou um composto estearato.

[00033] O lubrificante inerte pode ser um estearato de Ca ou Mg. O lubrificante inerte pode ser TiO_2 .

[00034] Mais preferido como um lubrificante não-poroso inerte é talco.

Formulações farmacêuticas resistentes a etanol

[00035] Formulações farmacêuticas resistentes a etanol são formulações com cinéticas de liberação não afetadas significativamente na presença de etanol. Resistência a etanol pode ser um importante requisito de registro no futuro próximo. Convencionais revestimentos farmacêuticos, particularmente sobre péletes, não são suficientemente resistentes a álcool. Surpreendentemente foi verificado que revestimentos combinando um formador de filme insolúvel e solúvel provêm uma maior resistência a álcool.

[00036] Uma formulação resistente a etanol ou algumas vezes também chamada áspera é definida através de comparação de dados de liberação *in vitro* a partir de testes em pH 6,8 em meios livres de álcool e meios equivalentes contendo etanol 40% (vide detalhes em inserção) e mantendo uma diferença em perfis de liberação de menos que 15% se a liberação em meios livres de álcool é menos que 20% da dose total e uma diferença de menos que 30% de diferença, se a libe-

ração da dose total está entre 20% e 80%.

Objeto e obtenção

[00037] A presente invenção origina-se das formas farmacêuticas de liberação controlada para administração oral. Este tipo de forma farmacêutica é pretendido para liberação mais longa de composto ativo, usualmente durante passagem intestinal. É tentada ser obtida por meio de uma apropriada formulação da forma farmacêutica, que, após um inicial aumento da concentração do composto ativo no nível de sangue, o nível de sangue deve permanecer na faixa terapêuticamente ótima tanto quanto possível. Especialmente concentrações muito altas em nível de sangue do composto ativo, que podem ter efeitos tóxicos, devem ser evitadas.

[00038] No caso das formulações de retardo de liberação das formas farmacêuticas orais, a influência do suco gástrico e dos sucos intestinais, em particular a resistência iônica e o pH ambiental, é para ser substancialmente considerada em uma maneira conhecida *per se*. Existe um problema em que as razões ideais aqui assumidas para a liberação de composto ativo podem ser alteradas pelos hábitos genéricos de vida, inconscientemente ou através de comportamento viciado dos pacientes com relação ao uso de etanol ou drinques contendo etanol. Nestes casos, a forma farmacêutica que é realmente projetada para um meio exclusivamente aquoso é adicionalmente exposta a um meio contendo etanol de maior ou menor resistência.

[00039] Por conta da dissolução de formas farmacêuticas de liberação retardada oral em drinques alcoólicos ou sua tomada simultânea ou em sobreposição com drinques alcoólicos, uma aceleração e diminuição indesejada ou mesmo crítica da liberação de composto ativo pode ocorrer. Na maioria dos casos a presença de etanol conduz a uma aceleração de liberação do ingrediente. Assim aceleração é o principal problema, enquanto diminuição é usualmente menos crítica.

Uma aceleração ou uma adição de mais que 30% da liberação do ingrediente ativo farmacêutico absolutamente para a liberação em % sem a presença de etanol 40% tem de ser criticamente considerada.

[00040] Uma vez que nem todos os pacientes estão cientes do risco de tomada simultânea de uma forma farmacêutica de liberação controlada e drinques contendo etanol ou não seguem ou não são capazes de seguir apropriados avisos, conselho ou recomendações, o objetivo é projetar formas farmacêuticas de liberação retardada oral de modo que seu modo de ação seja afetado tão pouco quanto possível pela presença de etanol.

[00041] A composição farmacêutica de liberação controlada dependente de pH de acordo com a invenção também pode ser usada para reduzir o risco de abuso do ingrediente ativo farmacêutico incluído através de extração *in vitro* usando meios contendo etanol antes de ingestão oral.

[00042] O propósito da presente invenção é expressivamente não estimular, promover ou tornar possível a tomada de drinques contendo etanol junto com formas farmacêuticas de liberação retardada, mas aliviar ou evitar as consequências possivelmente fatais de abuso intencional ou inadvertido. *In vitro* significa que reação ocorre fora do corpo humano, por exemplo, por extração do opióide através de adição de alta porcentagem de drinques alcoólicos como uísque ou vodca à forma de dosagem em um copo.

Objetivo da Invenção

[00043] Devido à imprevisibilidade de efeitos *in vivo*, a presente invenção é à base de condições *in vitro* como bases objetivamente compreensíveis de medição. Como um severa condição teste , condições *in vitro* de acordo com USP Processo 1 (cesta), 100 rpm, tampada em pH 6,8 (Farmacopeia Europeia) em um meio com e sem a adição de etanol 40% (v/v) pode ser escolhida.

[00044] Um objetivo da invenção caminho resolvido quando a composição farmacêutica de liberação controlada satisfaz as seguintes condições:

- sob condições de acordo com USP Processo 1 (cesta), 100 rpm tamponada em pH 6,8 (Farmacopeia Europeia) onde o ingrediente ativo farmacêutico é liberado par aum grau de menos que 20% sem a adição de etanol 40% (v/v), a diferença na com a adição de etanol 40% (v/v) não deve ser mais que mais ou menos 15% do correspondente valor de liberação sem etanol 40% (v/v). Por exemplo, sob condições onde o ingrediente ativo farmacêutico é liberado em um grau de 18% sem a adição de etanol 40% (v/v), a taxa de liberação com a adição de etanol 40% (v/v) não deve diferir mais que mais ou menos 15% do valor de liberação sem etanol 40% (v/v), o que significa que pode estar na faixa de 3 a 33%.

- sob condições de acordo com USP Processo 1 (cesta), 100 rpm tamponada em pH 6,8 (Farmacopeia Europeia) onde o ingrediente ativo farmacêutico é liberado em um grau de 20-80% sem a adição de etanol 40% (v/v), a diferença na taxa de liberação com a adição de etanol 40% (v/v) não deve ser mais que mais ou menos 30% do correspondente valor de liberação sem etanol 40% (v/v). Por exemplo, onde o ingrediente ativo farmacêutico é liberado em um grau de 50% sem a adição de etanol 40% (v/v), a taxa de liberação com a adição de etanol 40% (v/v) não deve diferir mais que mais ou menos 30% do valor de liberação sem etanol 40% (v/v), o que significa que pode estar na faixa de 20 a 80%.

[00045] Uma composição farmacêutica de liberação controlada que satisfaz esta condição pode ser considerada resistente contra liberação criticamente acelerada do composto ativo inconscientemente ou através de comportamento viciado dos pacientes com relação ao uso de etanol ou drinques contendo etanol.

[00046] Esta situação se refere essencialmente ao consumo simultâneo ou subsequente de um drinque alcoólico junto com a tomada da forma farmacêutica de liberação controlada, de modo que a forma farmacêutica é exposta a um forte meio contendo etanol no estômago ou intestino.

Processos de Medição

[00047] A medição da porcentagem de quantidade de composto ativo liberado pode ser realizada, por exemplo, por espectroscopia UV em - linha em um comprimento de onda apropriado para o respectivo composto ativo. A metodologia é familiar para aqueles versados na técnica.

[00048] A liberação de composto ativo pode ser determinada de acordo com USP, em particular USP 28-NF23, Capítulo Genérico <711>, *Dissolução*, Aparelhagem 2 (espátula), Processo <724> "Artigos de Liberação Retardada (Revestidos Entéricos) - Padrão de Liberação de Fármaco Genérico" necessária citação correta!, Processo B (100 rpm, 37°C), cesta tipo I, com a seguinte modificação: as formas farmacêuticas são primeiro testadas em pH 6,8 usando um tampão fosfato(Farmacopeia Europeia (EP)), que corresponde a um meio intestinal artificial. A medição em meio aquoso contendo etanol é realizada usando a apropriada quantidade de etanol 30 ou preferivelmente 40% (v/v) no meio.

Detalhes da Invenção

[00049] A invenção está relacionada a
uma composição farmacêutica de liberação controlada dependente de pH, compreendendo:

um núcleo, compreendendo pelo menos um ingrediente ativo farmacêutico, que é um opióide, onde o núcleo é revestido por pelo menos uma camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica,

em que a camada de revestimento compreende uma mistura de polímeros de

i) 40 a 95, preferivelmente 50 a 80% em peso de pelo menos um polímero vinila essencialmente neutro insolúvel em água, à base de peso seco da mistura de polímeros, e

ii) 5 a 60, preferivelmente 20 a 50% em peso, à base do peso seco da mistura de polímeros, de pelo menos um polímero ou copolímero aniônico, que é insolúvel em um meio tamponado abaixo de pH 4,0 e solúvel pelo menos na faixa de pH 7,0 a pH 8,0.

caracterizada em que

a camada de revestimento ainda contém 110 a 250, preferivelmente 140 a 220% em peso, calculado em peso seco da mistura de polímeros, de um lubrificante inerte não-poroso e o revestimento está presente em uma quantidade de pelo menos 60% em peso calculado sobre o peso de núcleo.

O Núcleo

[00050] Em uma maneira conhecida *per se*, núcleos contendo ingrediente ativo ou núcleos péletes formam a base para os revestimentos de (co)polímeros vinila. Pelotização pode ser realizada sobre esferas livres de ingrediente ativo (*nonpareils*) ou péletes livres - núcleo, núcleos péletes, podem ser produzidas. Primeiro, um substrato contendo ingrediente ativo, arredondado, com ou sem um núcleo é produzido. Por meio de um processo de leito fluidizado, líquido pode ser aplicado a péletes de placebo ou outros materiais veículos apropriados, o solvente ou agente de suspensão sendo evaporado. De acordo com o processo de preparação, uma etapa de secagem pode ser adicionada. A etapa de secagem e subsequentemente secagem pode ser repetida várias vezes até a quantidade pretendida de ingrediente ativo farmacêutico ser inteiramente aplicada.

[00051] O ingrediente ativo é como uma regra colocado em um sol-

vente orgânico ou em água e misturado. De modo a garantir a capacidade de espargimento satisfatória da mistura, é usualmente necessário formular uma mistura com viscosidade relativamente baixa. A adição de um detergente, por exemplo, Tween, em contrações de 0,1 a 20, preferivelmente 0,5 a 10% em peso, pode ser vantajosa para a redução da tensão superficial. Em adição ao ingrediente ativo, as mesmas ainda podem conter excipientes farmacêuticos: ligantes, como celulose e seus derivados, polivinil pirrolidona (PVP), agentes de retenção de umidade, promotores de desintegração, lubrificantes, desintegrantes, (met)acrilatos, amido e seus derivados, solubilizantes açúcares ou outros.

[00052] Processos de aplicação apropriada são conhecidos, por exemplo, de Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang "Überzogene Arzneiformen" [Coated Pharmaceutical Forms] *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart*, Chap. 7, pp. 165-196.

[00053] Detalhes são, além disso, conhecidos por aqueles versados na técnica a partir de livros textos. Vide, por exemplo:

- Voigt, R (1984): *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Textbook of Pharmaceutical Technology]*; Verlag Chemie Weinheim - Beerfield Beach/Florida - Basle.

- Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.: *Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology]*, George Thieme Verlag Stuttgart (1991), em particular capítulos 15 e 16, pp. 626-642.

- Gennaro, A., R. (Editor), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1985), Chapter 88, pp. 1567-1573.

- List, P. H. (1982): *Arzneiformenlehre [Pharmaceutical Form Theory]*, *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart*.

[00054] Núcleos de péletes podem ser arredondados por processos tais como aglomeração de rotor, processos de precipitação ou espar-

gimento, em particular processos de espargimento de vórtice ultrassônico, para render núcleos ainda não-revestidos ou núcleos de péletes de tamanho definido, por exemplo, 50 a 1000 μm . Isto tem a vantagem de que o inteiro volume de núcleo é disponível para carga de ingrediente ativo. A carga de ingrediente ativo pelo que pode novamente ser aumentada em relação à realização tendo um núcleo inerte.

[00055] Um processo de compactação direta pode ser usado para produzir núcleos "mintablets".

[00056] Além de ingrediente ativo farmacêutico, o núcleo pode ainda compreender excipientes farmacêuticos: ligantes tais como celulose e seus derivados, polivinilpirrolidona (PVP), umectantes, promotores de desintegração, lubrificantes, desintegrantes, amido e seus derivados, solubilizantes açúcares ou outros.

Camada de revestimento controlando a liberação da composição farmacêutica

[00057] O núcleo é revestido pelo menos por uma, preferivelmente por uma ou mais, preferivelmente por somente uma camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica. A camada de revestimento transporta o efeito de resistência do perfil de liberação contra meios aquosos contendo etanol. A camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica também pode ser chamada de uma camada de revestimento exterior porque a mesma circunda o núcleo.

[00058] A camada de revestimento (exterior) controla a liberação da composição farmacêutica. A camada de revestimento transporta o efeito de resistência do perfil de liberação contra meios aquosos contendo etanol.

[00059] Em caso de incompatibilidades entre ingredientes do núcleo e ingredientes do revestimento um sub-revestimento isolante pode ser aplicado entre o núcleo e a camada de revestimento (exterior).

[00060] A camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica, pode ser ainda coberta com um revestimento superior preferivelmente solúvel em água, não-funcional, que essencialmente não tem influência sobre as características de liberação.

[00061] Após preparação dos núcleos contendo ingrediente ativo ou núcleos péletes, estes são providos em processos de espargimento com a camada de revestimento, de modo que núcleos revestidos ou péletes revestidos respectivamente sejam obtidos. O revestimento é preparado por meio de aplicação de espargimento a partir de solução orgânica, ou preferivelmente a partir de dispersões aquosas. Para implementação, é crucial aqui que revestimentos livres de poros, uniformes, resultem. Como uma regra, os péletes revestidos são adicionalmente subsequentemente secadas por uns poucos minutos após a aplicação de espargimento antes de processo de condicionamento ser iniciado. Como uma regra, os revestimentos de polímeros contêm excipientes farmacêuticamente usuais tais como, por exemplo, agentes de liberação ou plastificantes.

[00062] A camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica, está presente em uma quantidade de pelo menos 60% em peso, calculada sobre o peso de núcleo. O revestimento está preferivelmente presente em uma quantidade de 60 a 200, mais preferivelmente 75 a 180% em peso, calculada sobre o peso de núcleo.

[00063] A quantidade do revestimento pode corresponder a uma espessura média da camada de revestimento na faixa de cerca de 75 a 200, preferivelmente na faixa de 100 a 150 μm .

Péletes

[00064] A composição farmacêutica de liberação controlada pode preferivelmente estar presente na forma de péletes revestidos com um diâmetro médio total de 100 a 2000, preferivelmente 300 a 1000 μm .

[00065] A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção pode estar presente na forma de péletes revestidos com um diâmetro médio total na faixa de 100 a 3000 μm .

[00066] A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção pode estar presente na forma de péletes revestidos tendo um diâmetro médio total na faixa entre 100 a 700 μm .

[00067] A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção pode estar presente na forma de péletes revestidos tendo um diâmetro médio total na faixa entre 1400 a 3000 μm .

Minicomprimidos

[00068] A composição farmacêutica de liberação controlada preferivelmente pode estar presente na forma de mini comprimidos revestidos, onde os mini comprimidos têm um diâmetro médio de 1 a 3 mm.

Polímeros ou copolímeros vinila essencialmente neutros insolúveis em água

[00069] Polímeros ou copolímeros essencialmente neutros insolúveis em água são entendidos significarem aqueles polímeros ou copolímeros que são insolúveis em água sobre a inteira faixa de pH de 1 a 14 e somente intumescíveis em água.

[00070] Um polímero vinila origina-se da polimerização de monômeros com grupos vinila tais como monômeros (met)acrílicos.

[00071] Essencialmente neutro é pretendido no sentido em que os polímeros podem conter, se alguma, somente pequenas quantidades de grupos iônicos. Mesmo se pequenas quantidades de grupos iônicos estão presentes o comportamento físico - químico de tais polímeros é quase o mesmo como a físico - química de polímeros sem quaisquer grupos iônicos. Essencialmente neutro é especialmente pretendido no sentido em que os polímeros contêm menos que 5, menos que 4, menos que 3, menos que 2, ou menos que 1% em peso de resíduos de monômero com grupos laterais aniônicos ou catiônicos. Preferivelmen-

te os polímeros ou copolímeros vinila neutros insolúveis em água não contêm quaisquer grupos catiônicos. Mais preferivelmente os polímeros ou copolímeros vinila essencialmente neutros insolúveis em água não contêm quaisquer grupos iônicos e assim são polímeros vinila insolúveis em água neutros (100% neutros).

[00072] Especialmente polímeros (met)acrílicos insolúveis em água compostos por 5 ou 10% em peso de resíduos monômeros contendo grupos amônio quaternários catiônicos, por exemplo, do tipo Eudragit® RS ou Eudragit® RL, não são apropriados para os propósitos da presente invenção uma vez que as resultantes composições farmacêuticas não são suficientemente resistentes contra a influência de etanol 40%.

[00073] Em geral, somente um ou um tipo de polímero ou copolímero vinila essencialmente neutro insolúvel em água está presente na composição farmacêutica. Entretanto, também é possível, se apropriado, que dois ou mais polímeros ou copolímeros insolúveis em água ou tipos de tais polímeros ou copolímeros estejam presentes juntos um com outro ou em uma mistura.

Polímeros insolúveis em água do tipo acetato de polivinila

[00074] Apropriados polímeros insolúveis em água são do tipo de polímeros ou copolímeros de acetato de polivinila derivados dos mesmos.

[00075] Exemplos de polímeros ou copolímeros do tipo acetato de polivinila insolúveis em água são acetato de polivinila (PVAc, Kollicoat), copolímero de acetato de vinila - vinilpirrolidona (Kollidon VA64).

Copolímeros (met)acrílicos insolúveis em água

[00076] Entre os copolímeros (met)acrílicos insolúveis em água neutros ou essencialmente neutros, copolímeros metacrilato são apropriados para propósitos da presente invenção.

Copolímeros (met)acrilato neutros (tipo EUDRAGIT® NE tipo EU-

DRAGIT® NM)

[00077] Copolímeros metacrilato neutros ou essencialmente neutros consistem pelo menos em uma extensão de mais que 95% em peso, em particular em uma extensão de pelo menos 98% em peso, preferivelmente em uma extensão de pelo menos 99% em peso, em particular em uma extensão de pelo menos 99% em peso, mais preferivelmente em uma extensão de 100% em peso, de monômeros (met)acrilato com radicais neutros, especialmente radicais C₁₋₄ alquila.

[00078] Monômeros apropriados (met)acrilato com radicais neutros são, por exemplo, metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de butila, acrilato de metila, acrilato de etila, acrilato de butila. É dada preferência a metacrilato de metila, acrilato de etila e acrilato de metila.

[00079] Monômeros metacrilato com radicais aniônicos, por exemplo, ácido acrílico e/ou ácido metacrílico, podem estar presentes em pequenas quantidades de menos que 5% em peso, preferivelmente não mais que 2% em peso, mais preferivelmente não mais que 1 ou 0,05 a 1% em peso.

[00080] Exemplos apropriados são copolímeros de (met)acrilato neutros ou virtualmente neutros compostos por 20 a 40% em peso de acrilato de etila, 60 a 80% em peso de metacrilato de metila e 0 a menos que 5% em peso, preferivelmente 0 a 2 ou 0,05 a 1% em peso de ácido acrílico ou ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® NE ou EUDRAGIT® NM).

[00081] EUDRAGIT® NE e EUDRAGIT® NM são copolímeros compostos por unidades polimerizadas radicalmente livres de 30% em peso de acrilato de etila e 70% em peso de metacrilato de metila.

[00082] É dada preferência a copolímeros acrilato de metila neutros ou essencialmente neutros que, de acordo com WO 01/68767, foram preparados como dispersões usando 1 a 10% em peso de um emulsi-

ficante não-iônico tendo um valor HLB de 15,2 a 17,3. O último oferece a vantagem de que não há separação de fase com formação de estruturas de cristal pelo emulsificante (tipo Eudragit® NM).

[00083] De acordo com EP 1 571 164 A2, correspondentes copolímeros (met)acrilato virtualmente neutros com pequenas proporções de 0,05 a 1% em peso de ácidos C₃₋₈ carboxílicos mono olefinicamente insaturados podem, entretanto, também ser preparados por polimerização de emulsão na presença de quantidades comparativamente pequenas de emulsificantes aniônicos, por exemplo, 0,001 a 1% em peso.

[00084] Um apropriado polímero insolúvel em água é um copolímero composto por unidades polimerizadas radical - livre de mais que 95 até 100% em peso de C₁₋₄ alquil ésteres de ácido acrílico ou de ácido metacrílico e menos que 5% em peso de ácido acrílico ou metacrílico.

Polímeros aniônicos solúveis em água

[00085] Um polímero aniônico solúvel em água no sentido da presente invenção é um polímero que é insolúvel abaixo de pH 5,0 e solúvel pelo menos na faixa de pH 7,0 a pH 8,0, preferivelmente na faixa de pH 6,0 a 8,0, mais preferivelmente solúvel na faixa de 5,5 a 8,0 em um meio tamponado apropriado, preferivelmente um meio tamponado de acordo com padrões USP ou Farmacopeia Europeia. Maioria dos polímeros que são solúveis na faixa de pH 7,0 a pH 8,0 em um apropriado meio aquoso tamponado não é solúvel em água pura ou água desmineralizada.

Derivados aniônicos de celulose solúveis em água

[00086] Derivados aniônicos de celulose são à base de uma cadeia de celulose natural e modificada com compostos aniônicos. O polímero pode ser parcial ou totalmente neutralizado, preferivelmente com íons alcalinos. Exemplos de derivados aniônicos de celulose são acetato ftalato de celulose (CAP), ftalato de hidróxi propil metil celulose

(HPMCP), carbóxi metil celulose (CMC), acetato succinato de hidroxil propil metil celulose (HPMCAS) ou acetato succinato de celulose (CAS).

Copolímeros (met)acrilato aniônicos solúveis em água

[00087] Um apropriado copolímero (met)acrilato aniônico solúvel em água é composto por unidades polimerizada por radical livre de 25 a 95, preferivelmente 40 a 95, em particular 60 a 40% em peso de C₁₋₄ alquil ésteres de ácido acrílico ou metacrílico polimerizados com radical livre e 75 a 5, preferivelmente 60 a 5, em particular 40 a 60% em peso de monômeros (met)acrilato tendo um grupo aniônico.

[00088] As proporções mencionadas normalmente adicionam até 100% em peso. Entretanto, também é possível em adição, sem isto conduzir a um prejuízo ou alteração das propriedades essenciais da invenção, pequenas quantidades na região de até 10 ou 0 a 10, por exemplo, 1 a 5% em peso de ainda monômeros capazes de copolimerização vinílica, tais como, por exemplo, metacrilato de hidroxietila, ou acrilato de hidroxietila, estarem presentes. Entretanto, é preferido que ainda nenhum monômero capaz de copolimerização vinílica esteja presente. É genericamente preferido que nenhum monômero exceto aqueles explicitamente mencionados esteja nos copolímeros (met)acrilato aniônicos solúveis em água.

[00089] C₁₋₄ alquil ésteres de ácido acrílico ou metacrílico são em particular metacrilato de metila, metacrilato de etila, metacrilato de butila, acrilato de metila, acrilato de etila, e acrilato de butila.

[00090] Um monômero de (met)acrilato tendo um grupo aniônico é, por exemplo, ácido acrílico, com preferência para ácido metacrílico.

[00091] Copolímeros apropriados (met)acrilato aniônicos são aqueles compostos por 40 a 60% em peso de ácido metacrílico e 60 a 40% em peso de metacrilato de metila ou 60 a 40% em peso de acrilato de etila (tipos EUDRAGIT® L ou EUDRAGIT® L 100-55).

[00092] EUDRAGIT® L é um copolímero de 50% em peso de metacrilato de metila e 50% em peso de ácido metacrílico. O pH da partida da liberação de ingrediente ativo específico em suco intestinal ou fluido intestinal simulado pode ser estabelecido ser pH 6,0.

[00093] EUDRAGIT® L 100-55 é um copolímero de 50% em peso de acrilato de etila e 50% em peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® L 30 D-55 é uma dispersão compreendendo 30% em peso de EUDRAGIT® L 100-55. O pH da partida da liberação de ingrediente ativo específico em suco intestinal ou fluido intestinal simulado pode ser estabelecido ser pH 5,5.

[00094] Da mesma maneira são apropriados copolímeros (met)acrilato aniônicos compostos por 20 a 40% em peso de ácido metacrílico e 80 a 60% em peso de metacrilato de metila tipo EUDRAGIT® S). O pH do início da liberação de ingrediente ativo específico em suco intestinal ou fluido intestinal simulado pode ser estabelecido ser pH 7,0.

[00095] Apropriados copolímeros (met)acrilato são aqueles consistindo em 10 a 30% em peso de metacrilato de metila, 50 a 70% em peso de acrilato de metila e 5 a 15% em peso de ácido metacrílico (tipo EUDRAGIT® FS). O pH no início da liberação de ingrediente ativo específico em suco intestinal ou fluido intestinal simulado pode ser estabelecido ser pH 7,0.

[00096] EUDRAGIT® FS é um copolímero polimerizado de 25% em peso de metacrilato de metila, 65% em peso de acrilato de metila e 10% em peso de ácido metacrílico. EUDRAGIT® FS 30 D é uma dispersão compreendendo 305 em peso de EUDRAGIT® FS.

[00097] É adicionalmente apropriado um copolímero composto por:
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 ainda monômeros capazes de copolimerização vinílica,

com a condição de que a temperatura de transição vítrea do copolímero de acordo com ISO 11357-2, subseção 3.3.3, não seja mais que 60°C. Este copolímero (met)acrilato é particularmente apropriado, devido sua boa alongação de ruptura, para compressão de péletes a comprimidos.

[00098] Adicionalmente apropriado é um copolímero composto por 20 a 33% em peso de ácido metacrílico e/ou ácido acrílico, 5 a 30% em peso de acrilato de metila e 20 a 40% em peso de acrilato de etila e mais que 10 a 30% em peso de metacrilato de butila e onde apropriado 0 a 10% em peso de ainda monômeros capazes de copolimerização vinílica, onde as proporções dos monômeros adicionam até 100% em peso,

com a condição de que a temperatura de transição vítrea do copolímero de acordo com ISO 11357-2, subseção 3.3.3 (temperatura de ponto médio T_{mg}), é de 55 a 70°C. Copolímeros deste tipo são particularmente apropriados, devido suas boas propriedades mecânicas, para compressão de péletes em comprimidos.

[00099] O copolímero mencionado acima é composto em particular por unidade polimerizadas por radical livre de

20 a 33, preferivelmente 25 a 32, particularmente preferivelmente 28 a 31% em peso de ácido metacrílico ou ácido acrílico, com preferência por ácido metacrílico, 5 a 30, preferivelmente 10 a 28, particularmente preferivelmente 15 a 25% em peso de acrilato de metila,

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

mais que 10 a 30, preferivelmente 15 a 25, particularmente

preferivelmente 18 a 22% em peso de metacrilato de butila,

onde a composição de monômero é escolhida, de modo que a temperatura de transição vítrea do copolímero seja de 55 a 70°C, preferivelmente 59 a 66, particularmente preferivelmente 60 a 65°C.

[000100] Temperatura de transição vítrea significa neste sentido em particular a temperatura de ponto médio T_{mg} de acordo com ISO 11357-2, subseção 3.3.3. Medição ocorre sem plastificante adicionado, com teores de monômero (REMO) de menos que 100 ppm, com uma taxa de aquecimento de 10°C/minuto e sob uma atmosfera de argônio.

[000101] O copolímero preferivelmente consiste essencialmente a exclusivamente em 90, 95 ou 99 a 100% em peso dos monômeros de ácido metacrílico, acrilato de metila, acrilato de etila, e metacrilato de butila nas faixas de quantidades indicadas acima.

[000102] Entretanto, é possível, sem isto necessariamente conduzir a um prejuízo das propriedades essenciais, pequenas quantidades na faixa de 0 a 10, por exemplo, 1 a 5% em peso de ainda monômeros capazes de copolimerização vinílica estarem adicionalmente presentes, tais como, por exemplo, metacrilato de metila, acrilato de butila, metacrilato de hidroxí etila, vinil pirrolidona, ácido vinil malônico, estireno, álcool vinílico, acetato de vinila, e/ou seus derivados.

Preparação de copolímeros de (met)acrilato aniônicos

[000103] Os copolímeros de (met)acrilato aniônicos podem ser preparados em uma maneira conhecida *per se* através de 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 em uma maneira conhecida *per se* através de polimerização de emulsão de radical livre em fase aquosa na presença de, preferivelmente, emulsificantes aniônicos, por exemplo, através do processo descrito em DE-C 2 135 073.

[000104] O copolímero pode ser preparado através de processos convencionais de polimerização com radical livre continuamente ou descontinuamente (processos de bateladas) na presença de iniciadores de formação de radical livre e, onde apropriado, reguladores para ajuste de peso molecular não-diluído, em solução, através de polimerização de pérola ou em emulsão. O peso molecular médio M_w (média de peso, determinada, por exemplo, através de medição de viscosidade de solução) pode estar, por exemplo, na faixa de 80 000 a 1 000 000 (g/mol). Polimerização de emulsão em fase aquosa na presença de iniciadores solúveis em água e emulsificantes (preferivelmente aniônicos) é preferida.

[000105] No caso de polimerização de volume, o copolímero pode ser obtido em forma sólida através de trituração, extrusão, granulação ou corte quente.

[000106] Os copolímeros (met)acrilato são obtidos em uma maneira conhecida *per se* através de polimerização de volume de radical livre, solução, pérola ou emulsão. Os mesmos têm de ser levados antes de processamento para a faixa de tamanho de partícula da invenção através de apropriados processos de trituração, secagem ou espargimento. Isto pode ocorrer através de simples trituração de péletes extrudadas e resfriadas ou corte quente.

[000107] O uso de pulverizados pode ser vantajoso especialmente em mistura com outros pulverizados ou líquidos. Apropriadas aparelhagens para produção de pulverizados são familiares para aqueles versados na técnica, por exemplo, moinhos de jato de ar, moinhos de disco de pinos, moinhos de compartimentos. É possível onde apropriado incluir apropriadas etapas de peneiramento. Um apropriado moinho para grandes quantidades industriais é, por exemplo, um moinho de jato oposto (Multi N^o 4200) operado com uma pressão de medidor de cerca de 0,6 MPa (6 bar).

Neutralização Parcial

[000108] Os polímeros aniônicos podem ser parcial ou inteiramente neutralizados por bases. Bases apropriadas são aquelas expressamente mencionadas em EP 0 088 951 A2 ou WO 2004/096185 ou deriváveis das mesmas. Em particular, solução de hidróxido de sódio, solução de hidróxido de potássio (KOH), hidróxido de amônio ou bases orgânicas tais como, por exemplo, trietanol amina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio, fosfato de tri-sódio, citrato de tri-sódio, ou amônia ou aminas toleradas fisiologicamente tais como trietanolamina ou tris(hidroximetil) amino metano. Bases orgânicas, catiônicas ainda apropriadas são aminoácidos básicos histidina, arginina e/ou lisina.

Formas farmacêuticas multi-partículas

[000109] A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção pode ter a forma de péletes, que são contidas em uma forma farmacêutica multipartículas, por exemplo, na forma de um comprimido, cápsulas, sachets, comprimidos efervescentes ou pulverizados reconstituíveis.

Revestimento superior e sub-revestimentos

[000110] A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção ainda pode ser revestida com um sub-revestimento e/ou um revestimento superior.

[000111] Um sub-revestimento pode estar localizado entre o núcleo e a camada de revestimento controlando a liberação da substância ativa farmacêutica (camada de controle). Um sub-revestimento pode ter a função de separar as substâncias do núcleo de substâncias da camada de controle que podem ser incompatíveis umas às outras. O sub-revestimento não tem essencialmente influência sobre as características de liberação. Um sub-revestimento é preferivelmente essencialmente solúvel em água, por exemplo, o mesmo pode consistir em

substâncias como hidroxil propil metil celulose (HPMC) como um formador de filme. A espessura média da camada de sub-revestimento é muito fina, por exemplo, não mais que 15 μm , preferivelmente não mais que 10 μm .

[000112] Um revestimento superior é também essencialmente solúvel em água. Um revestimento superior pode ter a função de colorir a forma farmacêutica ou proteção de influências ambientais, por exemplo, de umidade durante estocagem. O revestimento superior pode consistir em um ligante, por exemplo, um polímero solúvel em água como um polissacarídeo ou HPMC, ou um composto açúcar como sacarose. O revestimento superior ainda pode conter excipientes farmacêuticos como pigmentos ou lubrificantes em pequenas quantidades. O revestimento superior essencialmente não tem influência sobre as características de liberação.

[000113] As expressões sub-revestimento e revestimento superior são bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

Processo para produção de uma forma farmacêutica de acordo com a invenção

[000114] A composição farmacêutica de liberação controlada de acordo com a invenção pode ser produzida em uma maneira conhecida *per se* através de processos farmacêuticamente usuais tais como compressão direta, compressão de grânulos secos, úmidos ou sinterizados e subsequente arredondamento, granulação úmida ou seca ou pelotização direta ou através de pulverizados ligantes (formação de camada de pulverizado) sobre pérolas livres de ingredientes ativos ou núcleos neutros ("nonpareilles") ou partículas contendo ingrediente ativo e através de aplicação de revestimento de polímero em um processo de espargimento ou através de granulação de leito fluidizado.

Excipientes/Aditivos Usuais

[000115] O núcleo ainda pode conter, além de ingrediente ativo far-

macêutico, excipientes ou aditivos usuais respectivamente em uma maneira conhecida por aqueles versados na técnica.

[000116] A camada de revestimento também pode, além de mistura de polímeros e o lubrificante inerte não-poroso como ingredientes essenciais, ainda conter excipientes ou aditivos usuais respectivamente em uma maneira conhecida por aqueles versados na técnica.

[000117] Excipientes ou aditivos usuais respectivamente serão adicionados somente em quantidades que não influenciem negativamente a função do núcleo e a camada de revestimento exterior de acordo com a invenção como aqui mostrado. Como uma diretriz, excipientes ou aditivos usuais podem ser, por exemplo, usados em uma maneira similar ou idêntica como nos exemplos de trabalho aqui mostrados.

[000118] Excipientes usuais em farmácia, ocasionalmente também referidos como aditivos usuais, são adicionados à formulação da invenção, preferivelmente durante produção dos grânulos ou pulverizados. É claro, sempre é necessário para todos os excipientes ou aditivos usuais empregados serem toxicologicamente aceitáveis e utilizáveis em particular em medicamentos sem um risco para pacientes.

[000119] As quantidades empregadas e o uso de excipientes usuais em farmácia para revestimentos de medicamento ou formação de camadas são familiares para o trabalhador versado. Exemplos de possíveis excipientes ou aditivos usuais em farmácia são agentes de liberação, pigmentos, estabilizadores, antioxidantes, formadores de poros, promotores de penetração, agentes de brilho, substâncias aromatizantes ou flavorizantes. Eles servem como auxiliares de processamento e são pretendidos para assegurarem um processo de produção confiável e reproduzível e boa estabilidade de estocagem de longo termo ou eles obtêm adicionais propriedades vantajosas na forma farmacêutica. Eles são adicionados às preparações de polímeros antes de processamento e podem influenciar a permeabilidade dos revestimentos,

sendo possível utilizar isto onde apropriado como adicional parâmetro de controle.

Pigmentos:

[000120] Se pigmentos estão adicionalmente presentes, eles são preferivelmente adicionados ao revestimento superior. Pigmentos incompatíveis com o agente de revestimento são em particular aqueles pigmentos que, podem ser adicionados diretamente a uma dispersão, por exemplo, através de agitação, nas quantidades usuais usadas, por exemplo, de 20 a 400% em peso à base do peso seco do copolímero (met)acrilato, conduzem a desestabilização da dispersão, coagulação, a sinais de falta de homogeneidade ou efeitos similarmente indesejados. Os pigmentos a serem usados são além disso, é claro, não-tóxicos e apropriados para propósitos farmacêuticos. Com relação a isto, vide também, por exemplo, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald, Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, N^o. 4, p. 156 (1978); Arzneimittel-farbstoffverordnung AmFarbV de 25.08.1980.

[000121] Pigmentos incompatíveis com o agente de revestimento podem ser, por exemplo, pigmentos de alumina. Exemplos de pigmentos incompatíveis são amarelo-laranja, laca vermelha cochineal, pigmentos coloridos à base de alumina ou corantes azo, corantes de ácido sulfônico, amarelo-laranja S (E110, C.I. 15985, FD&C Amarelo 6), índigo carmim (E132, C.I. 73015, FD&C Azul 2), tartrazina (E 102, C.I. 19140, FD&C Amarelo 5), Ponceau 4R (E 125, C.I. 16255, FD&C Cochineal Vermelho A), amarelo quinolina (E 104, C.I. 47005, FD&C Amarelo 10), eritrosina (E127, C.I. 45430, FD&C Vermelho 3), azorubina (E 122, C.I. 14720, FD&C Carmoisina), amaranto (E 123, C.I. 16185, FD&C Vermelho 2), verde brilhante ácido (E 142, C.I. 44090, FD&C Verde S).

[000122] Os números E indicados para os pigmentos referem-se a

uma numeração EU. Com relação a isto, vide também "Deutsche Forschungsgemeinschaft, Farbstoffe für Lebensmittel, Harald Boldt Verlag KG, Boppard (1978); Deutsche Lebensmittelrundschau 74, N°. 56 (1978); Arzneimittelfarbstoffverordnung AmFarbV de 25.08.1980. Os números FD&C referem-se à aprovação em alimento, fármacos e cosméticos pela U.S food and drug administration (FDA) descrita em: U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors: Code of Federal Regulations - Title 21 Color Additive Regulations Part 82, Listing of Certified Provisionally Listed Colors and Specifications (CFR 21 Part 82).

Plastificantes

[000123] Ainda aditivos também podem ser plastificantes. Plastificantes podem ser favoravelmente adicionados à camada de revestimento. As quantidades usuais estão entre 0 e 50, preferivelmente 5 a 20% em peso à base, por exemplo, do copolímero (met)acrilato da camada de revestimento.

[000124] Plastificantes podem influenciar a funcionalidade da camada de polímero, dependendo do tipo (lipofílico ou hidrofílico) e quantidade adicionada. Plastificantes obtêm através de interação física com os polímeros uma redução na temperatura de transição vítrea e promovem formação de filme, dependendo da quantidade adicionada. Apropriadas substâncias usualmente têm um peso molecular de entre 100 e 20 000 e compreendem um ou mais grupos hidrofílicos na molécula, por exemplo, grupos hidroxila, éster ou amino.

[000125] Exemplos de apropriados plastificantes são citratos de alquila, ésteres de glicerol, ftalatos de alquila, sebacatos de alquila, ésteres de sucrose, ésteres de sorbitano, sebacato de dietila, sebacato de dibutila, e polietileno glicóis de 200 a 12 000. Plastificantes preferidos são citrato de trietila(TEC), citrato de acetil trietila (ATEC) e sebacato de dibutila (DBS). Adicionalmente deve ser feita menção de ésteres

que são usualmente líquidos em temperatura ambiente, tais como citratos, ftalatos, sebacatos ou óleo de mamona. Ésteres de ácido cítrico e ácido sebácico são preferivelmente usados.

[000126] Adição dos plastificantes à formulação pode ser realizada em uma maneira conhecida, também é possível empregar misturas de plastificantes.

Uso

[000127] A composição farmacêutica de liberação controlada dependente de pH de acordo com a invenção pode ser usada para reduzir o risco de aperfeiçoada liberação do ingrediente ativo farmacêutico incluído após ingestão oral através de consumo simultâneo ou subsequente de drinques contendo etanol (uso errado).

[000128] A composição farmacêutica de liberação controlada dependente de pH de acordo com a invenção pode ser usada para reduzir o risco de abuso do ingrediente ativo farmacêutico incluído através de extração *in vitro* usando meios contendo etanol antes de ingestão oral.

Exemplos

Processos

Fármaco Modelo

[000129] Foram conduzidos estudos usando sulfato de morfina como um fármaco modelo. Talco micronizado foi usado como um excipiente.

Estudos de Dissolução

[000130] Péletes revestidos foram testados de acordo com USP 28-NF23, Capítulo Genérico <711>, Dissolução.

Parâmetros de Dissolução:

[000131] Aparelhagem: USP Tipo-I (Cesta)

[000132] RPM: 100/minuto

[000133] Temperatura: 37,5±0,5°C

[000134] Volume de dissolução: 500 mL.

[000135] Volume de retirada: 5 mL retirados manualmente usando

pipeta, sem reabastecimento do meio.

[000136] Intervalo de retirada: 1,0 h, 2,0 h, 3,0 h, 4,0 h, 5,0 h, 6,0 h, 7,0 h, 8,0 h, 9,0 h, 10,0 h, 11,0 h e 12,0 h.

[000137] Modo de detecção: HPLC

Meio de dissolução 1:

[000138] Solução salina tamponada com fosfato pH 6,8 (Farmacopeia Europeia = EP)

Meio de Dissolução 2:

[000139] Solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, EP com álcool 30% v/v - 0,9 g de KH_2PO_4 , 1,8 g de K_2HPO_4 , 7,65 g de NaCl com 630 mL água D.M. e 270 mL de álcool.

[000140] Meio de Dissolução 3:

[000141] Solução salina tamponada com fosfato pH 6,8, EP álcool 40% v/v - 0,9 g de KH_2PO_4 , 1,8 g de K_2HPO_4 , 7,65 g de NaCl com 540 mL de água D.M. e 360 mL de álcool.

Copolímeros

[000142] EUDRAGIT® NE é um copolímero composto por unidades polimerizadas com radical livre de 30% em peso de acrilato de etila e 70% em peso de metacrilato de metila.

[000143] EUDRAGIT® FS é um copolímero composto por unidades polimerizadas com radical livre de 25% em peso de metacrilato de metila, 65% em peso de acrilato de metila e 10% em peso de ácido metacrílico.

[000144] EUDRAGIT® L 100-55 é um copolímero composto por unidades polimerizadas por radical livre de 50% em peso acrilato de etila e 50% em peso de ácido metacrílico.

Detalhes de Formulação

[000145] Núcleos (esfera de açúcar, etc.) de 400-600 micra foram carregados com sulfato de morfina penta-hidratado em um processador de leiteo fluidizado usando espargimento inferior. Polivinil pirrolidona

foi usada como um ligante.

Preparação de suspensão de revestimentos:

[000146] Dispersões de EUDRAGIT® são misturadas em um vaso apropriado aplicando agitação suave. Lubrificantes e diferentes polímeros são dissolvidos ou dispersos em água aplicando altas forças de cisalhamento. A suspensão lubrificante é vertida na dispersão de EUDRAGIT® aplicando agitação suave. Agitação é continuada por todo o processo de revestimento.

Processo de Revestimento:

[000147] 300 g de péletes em camadas de fármaco foram revestidos com diferentes suspensões de revestimento em uma aparelhagem de leiteo fluidizado sob condições apropriadas, isto é, uma taxa de espargimento de aproximadamente 20 g/minuto de suspensão de revestimento por kg de núcleos e uma temperatura de leiteo de aproximadamente 25-28°C. Após revestimento os péletes foram fluidizados a 50°C por uma hora em um processador de leiteo fluidizado.

Exemplo 1 (Exemplo Comparativo)

[000148] EUDRAGIT® NE 30 D/Talco (200% peso/peso do polímero)/90% peso/peso de ganho de peso por camada de revestimento

[000149] Detalhes de formulação de suspensão de revestimento para 300 g de núcleos:

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30 D	300	90
Polímero solúvel	--	-	-
Lubrificante	Talco	180	180
Diluyente	Água, purificada	1320	-

Procedimento:

[000150] 300 g de péletes de sulfato de morfina foram revestidos com EUDRAGIT® NE 30D em nível de 90% peso/peso com 200% peso/peso de talco como um lubrificante não-poroso inerte na suspensão de revestimento. O revestimento foi realizado em processador de leiteo

fluido usando parâmetros de processo normais.

Resultados de Dissolução:

[000151] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 30% v/v.

Tempo em (horas)	Liberação de fármaco em %	
	Sem EtOH	Com EtOH 30% (v/v)
0	0,00	0,00
1	0,01	4,24
2	0,20	8,52
3	2,52	16,84
4	4,11	20,35
5	8,58	29,38
6	12,32	36,30
7	18,58	58,88
8	22,21	65,86
9	28,54	69,86
10	40,98	74,43
11	58,21	78,00
12	60,23	80,01

Conclusão:

[000152] Os péletes revestidos falharam para mostrar resistência em mesmo nível de 30% v/v de álcool e por isso não são esperados serem resistentes contra etanol 40%, portanto nenhuma combinação de polímero inventiva foi aplicada.

Exemplo 2 (Exemplo Comparativo)

[000153] EUDRAGIT® NE 30 D - HPMC (94:6)/Talco (200% peso/peso do polímero)/105% peso/peso de ganho de peso por camada de revestimento

Detalhes de formulação de suspensão de revestimento para 300 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30 D	333	100
Polímero solúvel	HPMC, 5 cps	6	6
Lubrificante	Talco	210	210
Diluyente	Água, purificada	1552	

Procedimento:

[000154] Péletes de sulfato de morfina foram revestidos com hidroxipropil metil celulose (HPMC), 5 cps em combinação com EUDRAGIT® NE 30 D com 200% peso/peso de talco como um lubrificante não-poroso inerte na suspensão de revestimento. A razão de substância seca EUDRAGIT® NE 30 D para hidroxipropil metil celulose foi de 94,3% : 5,7%. O revestimento foi realizado em um processador de leito fluido usando parâmetros de processo normais.

Resultados de Dissolução:

[000155] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8 (Eur. Pharm.) e correspondente meio alcoólico com álcool 30% v/v.

Tempo em	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 30% (v/v)
H		
0,00	0,00	0,00
1,00	0,06	5,06
2,00	8,32	22,64
3,00	14,54	37,86
4,00	18,87	50,11
5,00	28,21	65,01
6,00	36,56	72,54
7,00	46,25	81,55
8,00	57,68	87,33
9,00	67,45	91,77
10,00	75,58	94,43
11,00	81,56	97,43
12,00	84,68	100,00

Conclusão:

[000156] Os péletes revestidos falharam em mostrar resistência em mesmo nível de 30% v/v de álcool e por isso não são esperados serem resistentes contra etanol 40%, portanto o polímero solúvel em água (HPMC) não é aniônico mas neutro.

Exemplo 3 (Exemplo Comparativo)

[000157] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® FS 30 D (1:9)/Talco (200% peso/peso do polímero)/105% peso/peso de ganho de peso por

camada de revestimento

Detalhes de formulação de suspensão de revestimento para 300 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	35	10,5
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	315	94,5
Lubrificante	Talco	210	210
Diluyente	Água, purificada	1540	

Procedimento:

[000158] Péletes de sulfato de morfina foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30 D e EUDRAGIT® FS 30 D usando 200% peso/peso de talco como um lubrificante não-poroso inerte na suspensão de revestimento. A razão de substância seca EUDRAGIT® NE 30 D e substância seca EUDRAGIT® FS 30 D foi 10% : 90%. O revestimento foi realizado em processador de leite fluido usando parâmetros normais de processo.

Resultados de dissolução:

[000159] Perfis de liberação comparativa em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 30% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 30% (v/v)
0,00	0,00	0,00
1,00	3,65	6,98
2,00	20,02	62,32
3,00	41,23	82,37
4,00	66,65	96,32
5,00	85,36	99,06
6,00	92,65	100,00
7,00	99,20	
8,00	100,00	

Conclusão:

[000160] Os péletes revestidos falharam em mostrar resistência em mesmo um nível de 30% v/v de álcool e por isso não são esperados serem resistentes contra etanol 40%, portanto concentração do copo-

límero metacrilato neutro foi muito baixa.

Exemplo 4 (Exemplo Comparativo)

[000161] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® FS 30 D (5,5 : 4,5/Talco (100% peso/peso do polímero)/70% peso/peso ganho de peso por camada de revestimento

Detalhes de formulação de suspensão de revestimento para 300 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30 D	193	58
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30 D	157	47
Lubrificante	Talco	105	105
Diluyente	Água, purificada	945	

Procedimento:

[000162] Péletes de sulfato de morfina foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30 D e EUDRAGIT® FS 30 D usando 100% peso/peso de talco como um lubrificante não-poroso inerte em suspensão de revestimento. A razão de substância seca EUDRAGIT® NE 30 D e substância seca EUDRAGIT® FS 30 D foi 55% : 45%. O revestimento foi realizado em um processador de leite fluido usando parâmetros normais de processo.

Resultados de dissolução:

[000163] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 40% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0	0,00
1,00	2,23	21,18
2,00	20,20	56,09
3,00	44,00	82,21
4,00	60,20	91,56
5,00	70,90	96,21
6,00	79,80	98,30
7,00	88,21	100,00
8,00	95,32	

9,00	98,21	
10,00	100,00	

Conclusão:

[000164] Os péletes revestidos falharam em mostrar resistência em nível de 40% v/v de álcool, portanto o nível do lubrificante inerte não-poroso foi muito baixo.

Exemplo 5 (Exemplo Comparativo)

[000165] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® L 30 D-55 (7 : 3)/Talco (150% peso/peso do polímero)/50% peso/peso de ganho de peso por camada de revestimento

Detalhes de formulação de suspensão de revestimento para 300 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	140	42
Polímero solúvel	EUDRAGIT® L 30D-55	60	18
Lubrificante	Talco	90	90
Diluyente	Água, purificada	860	-

Procedimento:

[000166] Péletes de sulfato de morfina foram revestidos com combinação de EUDRAGIT® NE e EUDRAGIT® L 30 D-55 usando 150% peso/peso de tal como um lubrificante não-poroso inerte em suspensão de revestimento. A razão de substância seca EUDRAGIT® NE 30 D e substância seca EUDRAGIT® L 30 D-55 (= EUDRAGIT® L 100-55) foi 70% : 30%. O revestimento foi realizado em processador de leite fluido usando parâmetros normais de processo.

Resultados de dissolução:

[000167] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 40% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0	0
1,00	5,67	10,04
2,00	24,13	52,76
3,00	42,78	76,05
4,00	55,67	92,31
5,00	60,83	97,82
6,00	81,07	100,00
7,00	91,24	
8,00	97,58	
9,00	100,00	

Conclusão:

[000168] Os péletes revestidos falharam em mostrar resistência em nível de 40% v/v de álcool, portanto o nível de revestimento foi muito baixo.

Exemplo 6 (Exemplo Comparativo)

[000169] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® L 30 D-55 (3,5:6,5)/Talco (200% peso/peso do polímero)/105% peso/peso de ganho de peso por camada de revestimento

Detalhes de formulação de suspensão de revestimento para 300 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30 D	123	37
Polímero solúvel	EUDRAGIT® L 30 D-55	227	68
Lubrificante	Talco	210	210
Diluyente	Água, purificada	1540	-

Procedimento:

[000170] Péletes de sulfato de morfina foram revestidos com uma combinação de EUDRAGIT® NE e EUDRAGIT® L 30 D-55 usando 200% peso/peso de talco como um lubrificante não-poroso inerte em suspensão de revestimento. A razão de substância seca EUDRAGIT® NE 30 D e substância seca EUDRAGIT® L 30 D-55 (= EUDRAGIT® L 100-55) foi 35% : 65%. O revestimento foi realizado em processador de leite fluido usando parâmetros normais de processo.

Resultados de dissolução:

[000171] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 40% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0,00	0,00
1,00	5,67	12,21
2,00	24,13	51,09
3,00	40,78	77,34
4,00	54,01	93,72
5,00	66,83	100,00
6,00	79,89	
7,00	91,24	
8,00	97,58	
9,00	100,00	

Conclusão:

[000172] Os péletes revestidos falharam em mostrar resistência em nível de 40% v/v de álcool, portanto o nível de polímero insolúvel EUDRAGIT NE 30 D foi muito baixo.

Exemplo 7

[000173] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® FS 30D (8:2)/Talco (200% peso/peso do polímero)/105% peso/peso de ganho de peso por camada de revestimento

Detalhes de formulação de suspensão de revestimento para 300 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	280	84
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	70	21
Lubrificante	Talco	210	210
Diluyente	Água, purificada	1540	--

Procedimento:

[000174] Péletes de sulfato de morfina foram revestidos com combinação de EUDRAGIT® NE e EUDRAGIT® FS usando 100% peso/peso de talco como um lubrificante não-poroso inerte em suspen-

são de revestimento. A razão de substância seca EUDRAGIT® NE 30 D e substância seca EUDRAGIT® FS 30 D foi 80% : 20%. O revestimento foi realizado em um processador de leite fluido usando parâmetros normais de processo.

Resultados de dissolução:

[000175] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 30% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármacos	
	Sem EtOH	Com EtOH 30% (v/v)
0,00	0	0,00
1,00	2,23	1,50
2,00	5,39	2,12
3,00	8,45	4,68
4,00	11,36	5,98
5,00	16,36	8,35
6,00	23,78	12,98
7,00	32,57	20,45
8,00	44,89	31,29
9,00	58,45	41,36
10,00	69,35	52,45
11,00	78,65	63,78
12,00	83,60	74,60

Conclusão:

[000176] Valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução hidroalcoólico de 30% v/v foram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução sem álcool para todos os pontos de tempo.

[000177] Perfis de liberação comparativa em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 40% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0	0,00
1,00	2,23	1,25
2,00	5,39	1,96

3,00	8,45	3,98
4,00	11,36	4,56
5,00	16,36	7,98
6,00	23,78	10,25
7,00	32,57	16,98
8,00	44,89	25,45
9,00	58,45	38,54
10,00	69,35	48,69
11,00	78,65	59,45
12,00	83,60	70,87

Conclusão:

[000178] Valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução hidro - alcoólico 40% v/v foram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes testadas em meio de dissolução sem álcool para todos os pontos de tempo.

Exemplo 8

[000179] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® FS 30 D (7:3)/Talco (200% peso/peso do polímero)/105% peso/peso de ganho de peso por camada de revestimento

Detalhes de formulação de suspensão de revestimento para 300g de núcleos.

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	247	74
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	103	31
Lubrificante	Talco	210	210
Diluyente	Água, purificada	1540	

Procedimento:

[000180] Péletes de sulfato de morfina foram revestidos com combinação de EUDRAGIT® NE e EUDRAGIT® FS usando 200% peso/peso de talco como um lubrificante não-poroso inerte em suspensão de revestimento. A razão de substância seca EUDRAGIT® NE 30 D e substância seca EUDRAGIT® FS 30 D foi 70% : 30%. O revestimento foi realizado em processador de leite fluido usando parâmetros normais de processo.

Resultados de dissolução:

[000181] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 30% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 30% (v/v)
0,00	0	0
1,00	2,23	0
2,00	15,39	9,57
3,00	32,45	24,69
4,00	45,23	35,45
5,00	56,78	49,23
6,00	69,78	58,32
7,00	79,12	70,30
8,00	86,21	79,54
9,00	95,23	88,15
10,00	99,69	94,32
11,00	100,00	99,01

Conclusão:

[000182] Valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos testadas em meio de dissolução hidroalcoólico 30% v/v foram resistentes quando comparados com os perfis dos péletes revestidos testadas em meio de dissolução sem álcool para todos os pontos de tempo.

[000183] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 40% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0	0
1,00	2,23	7,84
2,00	15,39	21,56
3,00	32,45	39,45
4,00	45,23	51,65
5,00	56,78	64,32
6,00	69,78	78,65
7,00	79,12	89,32
8,00	86,21	97,12
9,00	95,23	100,00
10,00	99,69	
11,00	100,00	

Conclusão:

[000184] Valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução hidroalcoólico 40% v/v foram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução sem álcool para todos os pontos de tempo.

Exemplo 9

[000185] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® FS 30 D (5,5:4,5)/Talco (200% peso/peso do polímero)/105% peso/peso de ganho de peso por camada de revestimento

Detalhes de formulação de suspensão de revestimento para 300 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	193	57,75
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	158	47,25
Lubrificante	Talco	210	210
Diluyente	Água, purificada	1540	

Procedimento:

[000186] Péletes de sulfato de morfina foram revestidos com combinação de EUDRAGIT® NE e EUDRAGIT® FS usando 200% peso/peso de talco como um lubrificante não-poroso inerte em suspensão de revestimento. A razão de substância seca EUDRAGIT® NE 30 D e substância seca EUDRAGIT® FS 30 D foi 55% : 45%. O revestimento foi realizado em um processador de leite fluido usando parâmetros normais de processo.

Resultados de dissolução:

[000187] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 30% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 30% (v/v)
0,00	0,00	0,00
1,00	0,40	7,40
2,00	27,20	27,60
3,00	58,00	48,70
4,00	80,20	65,10
5,00	92,90	85,10
6,00	99,80	98,10
7,00	100,00	100,00

Conclusão:

[000188] Valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução hidroalcoólico 30% v/v foram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução sem álcool para todos os pontos de tempo.

[000189] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 40% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0,00	0,00
1,00	0,40	8,30
2,00	27,20	25,50
3,00	58,00	46,00
4,00	80,20	66,60
5,00	92,90	87,10
6,00	99,80	98,80
7,00	100,00	100,00

Conclusão:

[000190] Valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução hidroalcoólico 40% v/v foram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos em meio de dissolução sem álcool para todos os pontos de tempo.

Estudos de dissolução para mostrar dependência de pH

[000191] A dependência de pH de formulação resistente a álcool e sua resistência em meio de dissolução alcoólico com diferente pH de-

ve ser demonstrada.

(1) A formulação no Exemplo 9 foi analisada em HCl a 0,1 N, USP (pH = 1,2) por 2 horas e seu correspondente meio alcoólico com 40% v/v de álcool.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00
0,50	0,00	0,05
0,75	0,10	0,50
1,00	0,20	0,83
1,50	0,40	5,68
2,00	0,50	11,61

(2) A formulação no Exemplo 9 foi analisada em HCl 0,01 N, USP (pH = 2,0) por 2,0 horas e seu correspondente meio alcoólico com 40% v/v de álcool

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00
0,50	0,01	0,12
0,75	0,25	0,80
1,00	0,30	1,02
1,50	0,45	8,95
2,00	0,60	12,61

(3) A formulação no Exemplo 9 foi analisada em pH 4,5, meio de dissolução USP por 2 horas e seu correspondente meio alcoólico com 40% v/v de álcool.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0,00	0,00
0,25	0,00	0,00
0,50	0,00	0,00
0,75	0,00	0,00
1,00	0,01	0,05
1,50	0,02	0,08
2,00	0,03	1,00

(4) A formulação no Exemplo 9 foi analisada em pH 6,8, meio de dissolução USP por 12 horas e seu correspondente meio al-

coólico com 40% v/v de álcool

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0,00	0,00
1,00	0,10	6,2
2,00	20,32	34,62
3,00	47,89	54,21
4,00	70,32	89,32
5,00	79,35	94,56
6,00	85,78	99,56
7,00	96,45	100,00
8,00	100,00	

(5) A formulação no Exemplo 9 foi analisada em pH 7,4, meio de dissolução USP por 12 horas e seu correspondente meio alcoólico com 40% v/v de álcool.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0,00	0,00
1,00	2,20	0,98
3,00	65,32	55,24
4,00	88,89	75,32
5,00	95,23	84,45
6,00	99,23	89,14
7,00	100,00	92,87
8,00		96,32
9,00		100,00

Conclusão:

[000192] Os perfis de liberação provam que péletes revestidos provam ser dependentes de pH. Valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução hidroalcoólico 40% v/v foram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução sem álcool para todos os pontos de tempo.

Exemplo 10

[000193] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® L 30 D-55 (7:3)/Talco (125% peso/peso do polímero)/79% peso/peso de ganho de peso por camada de revestimento

Detalhes de formulação de suspensão de revestimento para

300 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	247	74
Polímero solúvel	EUDRAGIT® L 30D-55	103	31
Lubrificante	Talco	131	131
Diluyente	Água, purificada	1092	

Procedimento:

[000194] Péletes de sulfato de morfina foram revestidas com combinação de EUDRAGIT® NE e EUDRAGIT® L 30 D-55 usando 125% peso/peso de talco como um lubrificante inerte em suspensão de revestimento. A razão de substância seca EUDRAGIT® NE 30 D e substância seca EUDRAGIT L 30 D-55 (= EUDRAGIT® L 100-55) foi 70% : 30%. O revestimento foi realizado em um processador de leite fluido usando parâmetros normais de processo.

Resultados de dissolução:

[000195] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com 40% v/v de álcool.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0	0
1,00	2,23	5,32
2,00	12,35	26,95
3,00	28,54	54,32
4,00	40,23	69,45
5,00	50,36	80,12
6,00	61,32	90,45
7,00	73,56	96,35
8,00	81,57	100,00
9,00	89,47	
10,00	95,98	
11,00	100,00	

Conclusão:

[000196] Valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução hidroalcoólico 40% v/v foram resistentes

quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos em meio de dissolução sem álcool para todos os pontos de tempo.

Exemplo 11 (inventivo)

[000197] EUDRAGIT® NE 30 D/EUDRAGIT® FS 30 D (7:3)/Talco (200% peso/peso do polímero)/165% peso/peso ganho de peso por camada de revestimento

Detalhes de formulação de 55% peso/peso de suspensão de revestimento para 300 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	385	115,5
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	165	49,5
Lubrificante	Talco	330	330,0
Diluyente	Água, purificada	2420	-

Procedimento:

[000198] Péletes de sulfato de morfina foram revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D em uma razão de 7:3 usando 200% peso/peso de talco como um lubrificante em suspensão de revestimento. O revestimento foi realizado em um processador de leito fluido usando parâmetros normais de processo .

Resultados de dissolução:

[000199] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 30% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 30% (v/v)
0,00	0,00	0,00
1,00	0,56	0,00
2,00	1,25	3,45
3,00	2,23	4,12
4,00	15,39	20,45
5,00	24,21	32,25
6,00	31,45	42,36
7,00	41,23	52,47

8,00	53,56	67,89
9,00	64,50	78,98
10,00	78,90	89,12
11,00	86,45	95,54
12,00	94,78	99,21
14,00	98,97	99,21
16,00	100,00	

Conclusão:

[000200] Valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução hidroalcoólico 30% v/v foram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução sem álcool para todos os pontos de tempo.

Resultados de dissolução:

[000201] Perfis de liberação comparativos em solução salina tampoadada com fosfato pH 6,8, EP e correspondente meio alcoólico com álcool 40% v/v.

Tempo em horas	% de liberação de fármaco	
	Sem EtOH	Com EtOH 40% (v/v)
0,00	0,00	0,00
1,00	0,56	1,25
2,00	1,25	5,45
3,00	2,23	8,54
4,00	15,39	23,54
5,00	24,21	38,45
6,00	31,45	47,64
7,00	41,23	58,78
8,00	53,56	73,45
9,00	64,50	85,95
10,00	78,90	96,23
11,00	86,45	99,45
12,00	94,78	
13,00	98,97	
14,00	100,00	

Conclusão:

[000202] Valores dos perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução hidroalcoólico 40% v/v foram resistentes quando comparados com os perfis de liberação dos péletes revestidos testados em meio de dissolução sem álcool para todos os pontos de

tempo.

Exemplo 12 (Exemplo Comparativo)

[000203] EUDRAGIT® NE 30D/EUDRAGIT® FS 30D, 7:3/Lubrificante: monoestearato de glicerila (GMS) (50% peso/peso do polímero)/84% peso/peso revestimento/núcleo

Detalhes de formulação de suspensão de revestimento para 300 g de núcleos

Função	Ingredientes	Quantidade em g	Sólidos em g
Polímero insolúvel	EUDRAGIT® NE 30D	385	115,5
Polímero solúvel	EUDRAGIT® FS 30D	165	49,5
Lubrificante	GMS	83	83
Emulsificante	Tween 80	3,3	3,3
Diluyente	Água, purificada	1205	-

Procedimento:

[000204] Péletes de sulfato de morfina foram supostos serem revestidos com uma mistura de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D em uma razão de 7:3 usando 50% peso/peso de monoestearato de glicerila como um lubrificante em suspensão de revestimento. O revestimento foi pretendido ser aplicado em processador de leite fluido usando parâmetros normais de processo.

Nota:

[000205] Revestimento de péletes carregados com fármaco usando combinação de EUDRAGIT® NE 30D e EUDRAGIT® FS 30D com 50% peso/peso de GMS como um lubrificante em uma suspensão de revestimento não foi praticamente exequível devido bloqueio de bocal.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de liberação controlada dependente de pH, compreendendo:

um núcleo, compreendendo pelo menos um ingrediente ativo farmacêutico, que é um opióide, sendo que o núcleo está revestido pelo menos por uma camada de revestimento, controlando a liberação da composição farmacêutica,

sendo que a camada de revestimento compreende uma mistura de polímeros de:

- i) 40-95% em peso, à base do peso seco da mistura de polímeros, de pelo menos um polímero ou copolímero vinila neutro insolúvel em água, e
- ii) 5-60% em peso, à base do peso seco da mistura de polímeros, de pelo menos um polímero ou copolímero aniônico, que é insolúvel em um meio tamponado abaixo de pH 4,0 e solúvel pelo menos na faixa de pH 7,0 a pH 8,0,

a referida composição sendo caracterizada pelo fato de que:

a camada de revestimento ainda contém 110 a 250% em peso, calculado em peso seco da mistura de polímeros, de um lubrificante inerte não-poroso e a camada de revestimento está presente em uma quantidade de pelo menos 60% em peso calculada sobre o peso de núcleo.

2. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o lubrificante inerte não-poroso é um componente sílica em camadas, um pigmento ou um composto estearato.

3. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o lubrifi-

cante inerte é talco.

4. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o lubrificante inerte é estearato de Ca ou Mg.

5. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o polímero vinila essencialmente neutro insolúvel em água é um copolímero composto por unidades polimerizadas com radical livre de mais que 95 até 100% em peso de ésteres de C₁₋₄ alquila de ácido acrílico ou metacrílico e menos que 5% em peso de ácido acrílico ou metacrílico.

6. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o polímero essencialmente neutro insolúvel em água é um polímero ou copolímero tipo acetato de polivinila.

7. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o polímero aniônico solúvel em água é um copolímero (met)acrilato composto por unidades polimerizadas com radical livre de 25 a 95% em peso de ésteres de C₁₋₄ alquila de ácido acrílico ou metacrílico e 5 a 75% em peso de monômeros (met)acrilato tendo um grupo aniônico.

8. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que, sob condições *in vitro* de acordo com USP espátula, 100 rpm, tamponada em pH 6,8 em um meio com e sem a adição de etanol 40% (v/v), ela tem as seguintes propriedades:

- quando o ingrediente ativo farmacêutico é liberado para um grau de menos que 20% sem a adição de etanol 40% (v/v), a diferença na taxa de liberação com a adi-

ção de etanol 40% (v/v) não é mais que mais ou menos 15% do correspondente valor de liberação sem etanol 40% (v/v).

- quando o ingrediente ativo farmacêutico é liberado em um grau de 20-80% sem a adição de etanol 40% (v/v), a diferença na taxa de liberação com a adição de etanol 40% (v/v) não é mais que mais ou menos 30% do correspondente valor de liberação sem etanol 40% (v/v).

9. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com qualquer uma ou mais das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o opióide compreende morfina, codeína, e tebaína, oxicodona, hidrocodona, di-hidrocodeína, hidromorfona, oximorfona, nicomorfina, metadona, cloridrato de acetato de levometadila (LAAM), petidina (meperidina), cetobemidona, propoxifeno, dextropropoxifeno, dextromoramida, bezitramida, piritramida, pentazocina ou fenazocina, hidromorfina, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, buprenorfina, hidromorfona, levorfanol, tramadol, tilidina, sufentanil, pentozocina, nalbufina, meptazinol, meperidina, ou fentanila incluindo formas ácido livre, ou base livre, sais farmacologicamente aceitáveis ou misturas das ditas substâncias.

10. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que está na forma de péletes contidos em uma forma farmacêutica multipartículas, por exemplo, na forma de um comprimido, cápsulas, sachês, comprimidos efervescentes, ou pulverizados reconstituíveis.

11. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que ela é equipada com um sub-revestimento e/ou um revestimento superior.

12. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que está presente na forma de péletes revestidos com um diâmetro médio total na faixa de 100 a 3000 μm .

13. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os péletes revestidos apresentam um diâmetro médio total na faixa entre 100 a 700 μm .

14. Composição farmacêutica de liberação controlada, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que péletes revestidos apresentam um diâmetro médio total na faixa entre 1400 a 3000 μm .

15. Processo para preparação de uma composição farmacêutica de liberação controlada, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que é em uma maneira conhecida por compressão direta, compressão de grânulos secos, úmidos ou sinterizados e subsequente arredondamento, granulação úmida ou seca ou pelletização direta ou através de ligação de pulverizados (formação de camadas de pulverizado) sobre pérolas livres de ingrediente ativo ou núcleos neutros "nonpareilles" ou partículas contendo ingrediente ativo e através de aplicação de revestimento de polímero em um processo de espargimento ou através de granulação em leite fluidizado.