

(11) Número de Publicação: **PT 1140088 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/445** (2007.10) **A61K 9/20** (2007.10)  
**A61K 9/50** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **1999.12.17**

(30) Prioridade(s): **1998.12.17 US 112667 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2001.10.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.05.21**  
**138/2008**

(73) Titular(es):

**EURO-CELTIQUE S.A.**  
**2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653**  
**LUXEMBOURG**

**LU**

(72) Inventor(es):

**THINNAYAM N. KRISHNAMURTHY** **CA**  
**ANDREW DARKE** **CA**  
**PAUL D. GOLDENHEIM** **US**  
**RICHARD S. SACKLER** **US**  
**BENJAMIN OSHLACK** **US**

(74) Mandatário:

**PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA**  
**RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES ORAIS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA/MODIFICADA DE METILFENIDATO**

(57) Resumo:

## **RESUMO**

### **"FORMULAÇÕES ORAIS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA/MODIFICADA DE METILFENIDATO"**

A invenção é dirigida a formulações de metilfenidato de libertação modificada/controlada, que proporcionam um início rápido de efeito e uma duração de efeito prolongada. De um modo preferido, o pico de concentração plasmático é inferior ao proporcionado pelo padrão de referência para formulações de metilfenidato de libertação imediata e a duração do efeito cai rapidamente no final do intervalo de dosagem, de modo a não afectar o apetite do doente ao jantar ou, de seguida, o sono do doente.

## **DESCRIÇÃO**

### **"FORMULAÇÕES ORAIS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA/MODIFICADA DE METILFENIDATO"**

Este pedido reivindica prioridade do Pedido provisório U.S. Nº 60/112667, apresentado a 17 de Dezembro de 1998.

#### **Antecedentes da Invenção**

As formas de dosagem de libertação sustida são fundamentais na pesquisa de uma terapia melhorada, através de um cumprimento melhorado por parte do doente e de incidências diminuídas de reacções adversas aos fármacos. É o objectivo de todas as formulações de libertação sustida proporcionar um período mais longo de acção farmacológica após administração do que é geralmente obtido após administração das formas de dosagem de libertação imediata. As composições de libertação sustida podem ser utilizadas para retardar a absorção de um medicamento até serem atingidas determinadas porções do tracto alimentar e manter uma concentração desejada do referido medicamento na corrente sanguínea durante um período mais longo do que ocorreria se fossem administradas formas de dosagem de libertação rápida convencionais. Tais períodos mais longos de resposta, proporcionam muitos benefícios terapêuticos que não são alcançados com preparações correspondentes de libertação imediata de acção mais curta. Assim, a terapia pode ser continuada sem interrupção do sono do doente, que é de especial importância, por exemplo, quando se está a tratar um doente com dor moderada a grave (e. g., um doente pós-cirurgia, um doente

com cancro, etc.) ou para os doentes que sofrem de enxaquecas ao acordar, bem como para o doente debilitado para o qual o sono é essencial. Uma outra vantagem geral das preparações de fármacos de acção mais longa é o cumprimento melhorado por parte do doente, resultante do evitar de doses perdidas devido ao esquecimento por parte do doente.

A não ser que a terapia com fármaco de acção rápida convencional seja administrada cuidadosamente a intervalos frequentes para manter os níveis eficazes de fármaco no sangue estáveis, iram ocorrer picos e vales no nível de fármaco activo no sangue, devido à rápida absorção, excreção sistémica do composto e através da inactivação metabólica, produzindo, deste modo, problemas especiais na manutenção da terapia pelo doente. Tendo em conta isto, é considerado um objectivo de muitos especialistas na técnica, que a forma de dosagem de libertação controlada irá proporcionar, de um modo ideal, uma concentração terapêutica de fármaco no sangue que seja mantida através do intervalo de dosagem com uma redução na proporção pico/redução da concentração. Central ao processo de desenvolvimento, estão muitas variáveis que influenciam a libertação *in vivo* e subsequente absorção dos ingredientes activos a partir do tracto gastrointestinal.

É conhecido na técnica farmacêutica como preparar composições que proporcionam a libertação sustida das substâncias farmacologicamente activas contidas nas composições após administração oral a humanos e animais. As formulações de libertação sustida conhecidas na técnica incluem peletes especialmente revestidos, comprimidos revestidos e cápsulas e resinas de permuta iónica, em que a libertação lenta do medicamento activo é efectuada através da quebra selectiva do

revestimento da preparação ou através da composição com uma matriz especial para afectar a libertação de um fármaco. Algumas formulações de libertação sustida proporcionam uma libertação sequencial relacionada de uma dose individual de um composto activo, em períodos pré-determinados, após administração.

Embora as composições de libertação sustida e/ou controlada tenham constituído um avanço definitivo na técnica, foram pensados melhoramentos nestas composições, particularmente para preparações disponíveis para patologias, tais como Distúrbio de Hiperactividade com Défice de Atenção (ADHD), diabetes, etc.

Os Distúrbios com Défice de Atenção são os distúrbios psiquiátricos mais comuns em crianças (Campbell et al., 1992) com razões divulgadas variando de 4% a 9% (Aman et al., 1983). O Distúrbio com Défice de Atenção (ADD) é caracterizado por falta de atenção e impulsividade e pode estar presente com hiperactividade (ADHD) (Shaywitz et al., 1984). Outras características podem incluir agressividade, roubar, mentir, vadiar, iniciar fogos, fugir, fazer explodir, problemas de aprendizagem e cognitivos, bem como capacidades sociais diminuídas (Campbell et al., 1992). É quatro a cinco vezes mais frequente em rapazes que em raparigas (Campbell et al., 1992).

A medicação com estimulantes, tais como anfetaminas, têm demonstrado ser os agentes mais eficazes no tratamento de crianças com distúrbios de modulação de actividade e regulação de atenção e resultam numa melhoria significativa em 70 a 80 por cento das crianças afectadas (Shaywitz et al., 1984). Os efeitos positivos dos estimulantes foram documentados em várias áreas, incluindo comportamental, social, desempenho perceptivo, actividade motora, controlo de impulsos, regulação de atenção e

desempenho cognitivo (Barkley 1977, Kavale 1983, Offenbacher et al., 1983, Rosenthal et al., 1978).

O metilfenidato {acetato de dl-treo-metil-2-fenil-2-(2-piperidilo)} é o psicoestimulante mais frequentemente utilizado no tratamento da hiperactividade e distúrbio com défice de atenção. Parece apresentar uma incidência superior de efeitos positivos e uma incidência inferior de efeitos adversos que outros psicoestimulantes. A eficácia do metilfenidato ("MPH") na melhoria da atenção e sintomas comportamentais tem sido suportada por muitos estudos.

As preparações de metilfenidato de libertação imediata, devido ao seu tempo de meia vida curto, requerem administração frequente em intervalos curtos para garantir o tratamento adequado ao longo do dia de escola da criança. O inicio e final rápido de preparações de metilfenidato de libertação imediata, significa que uma criança medicada, com distúrbio de défice de atenção, será afectada, de um modo máximo, apenas durante períodos relativamente breves durante o dia. Devido ao seu tempo de meia vida curto, o MPH é, normalmente, administrado duas vezes por dia, normalmente uma vez após o pequeno-almoço e uma vez durante o dia na escola, um acontecimento que, aparentemente, algumas crianças e algum pessoal afecto à escola evitam, resultando num cumprimento por parte do doente fraco com regimes prescritos (Brown et al., 1985; Firestone 1982). O cumprimento pelo doente é o maior problema para as crianças que necessitam de uma dose a meio do dia ou a meio da tarde, uma vez que muitas escolas proíbem as crianças de tomar medicamentos durante o dia de escola e outras insistem muitas vezes que todos os medicamentos devem ser administrados por uma enfermeira. O fraco cumprimento na toma dos medicamentos pode explicar, em

parte, os resultados variáveis e conflituosos referidos em muitos estudos do efeito da medicação na melhoria do comportamento de crianças hiperactivas. Estas limitações do metilfenidato de liberação imediata conduzem ao interesse em produtos com períodos de acção eficazes maiores. Estas limitações das preparações de liberação imediata de metilfenidato conduzem ao interesse em produtos com períodos de eficácia de acção maiores.

Está comercialmente disponível uma forma de liberação sustida de metilfenidato (Ritalin® SR). Como resultado de muitos ensaios clínicos, vários líderes de opinião no tratamento do distúrbio de hiperactividade com défice de atenção fizeram os seguintes comentários em relação à Ritalin® SR (metilfenidato de liberação sustida) produzido por Ciba-Geigy: (i) A Ritalin® SR não apresenta um início de efeito suficientemente rápido para permitir a gestão comportamental no início da manhã; (ii) A Ritalin® SR não apresenta os efeitos benéficos tardios que seriam produzidos por uma dose de metilfenidato de liberação imediata à hora do almoço, superando assim o objectivo da utilização de uma formulação de SR; (iii) Os efeitos da Ritalin® SR são inconsistentes ou erráticos durante o decorrer do dia.

O documento US 5837284 refere-se a formas de dosagem para administração oral de metilfenidato. As formas de dosagem, de acordo com o documento US 5837284, proporcionam uma dose substancialmente imediata de metilfenidato após ingestão, seguida por uma ou mais doses adicionais a tempos pré-determinados. A forma de dosagem correspondente contém dois grupos de partículas, cada um contendo o fármaco metilfenidato, em que o primeiro grupo de partículas proporciona uma dose

substancialmente imediata e o segundo grupo de partículas proporciona libertação sustida.

Existe uma necessidade na técnica para o desenvolvimento de formulações de fármaco que proporcionem um início rápido, uma acção prolongada, seguida por um final rápido de efeito, de modo a ultrapassar as deficiências do actual estado da técnica.

#### **OBJECTIVOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

É um objectivo da presente invenção proporcionar novas formulações de dosagem oral de metilfenidato ou fármacos de acção semelhante que resultem no cumprimento melhorado pelo doente.

É um objectivo da presente invenção proporcionar novas formulações de dosagem oral que representem melhorias sobre as preparações actualmente disponíveis, disponíveis para patologias tal como Distúrbio de Hiperactividade com Défice de Atenção (ADHD).

É um objectivo da presente invenção proporcionar novas formulações de dosagem oral de metilfenidato ou fármacos de acção semelhante que assegurem o tratamento adequado ao longo de um dia de escola da criança.

É um objectivo da presente invenção proporcionar novas formulações de dosagem oral que permitam, a uma criança com distúrbio com défice de atenção, maximizar o tratamento ao longo do dia, sendo administrada apenas uma vez, i. e., de manhã.

É outro objectivo da presente invenção proporcionar novas formulações de dosagem oral de libertação controlada/modificada que proporcionem um início rápido e um final rápido com uma libertação prolongada dos medicamentos activos nelas incorporados.

É ainda outro objectivo da presente invenção proporcionar novas formulações de dosagem oral de libertação controlada/modificada que são úteis em todos os tipos de ingredientes farmaceuticamente activos e que podem prolongar o tempo de libertação de todos estes ingredientes.

É ainda outro objectivo da presente invenção proporcionar uma formulação oral de libertação controlada que combine um início rápido e concentrações sustidas no plasma ao longo do dia.

É ainda outro objectivo da presente invenção proporcionar uma tecnologia de “libertação multi-camada” (MLR) que é útil para todos os tipos de ingredientes farmaceuticamente activos e que pode prolongar a duração da acção durante um período de tempo desejado.

Para ir ao encontro das deficiências mencionadas acima, bem como outros objectivos, a presente invenção é dirigida, em parte, para um produto de libertação controlada, que tem como objectivo combinar um início rápido e concentrações sustidas no plasma ao longo do dia. Significativamente, as formulações da presente invenção proporcionam um início rápido, uma acção prolongada seguida por um final rápido de efeito, *i. e.,* um perfil em “onda quadrada”.

De acordo com os objectivos acima e outros, a presente invenção é dirigida, em parte, para a forma de dosagem oral compreendendo uma quantidade eficaz de metilfenidato ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e, pelo menos, um material de modificação da libertação, que faz com que a formulação proporcione um tempo para a concentração máxima no plasma a cerca de 0,5 a cerca de 4 horas após administração oral, um pico de concentração plasmática de cerca de 3 ng/mL a cerca de 6,5 ng/mL por 20 mg de dose de metilfenidato contida na forma de dosagem oral, em que o pico de concentração plasmática é de cerca de 1,0 a cerca de 2,0 vezes a concentração plasmática de metilfenidato proporcionada pela formulação a cerca de 9 horas após administração oral e em que a duração do efeito proporcionado pelo metilfenidato contido na formulação diminua abaixo das concentrações eficazes no plasma a cerca de 8 até cerca de 12 horas após administração oral. Em determinadas formas de realização preferidas, a forma de dosagem oral proporciona um tempo para a concentração máxima no plasma de cerca de 0,5 a cerca de 2 horas após administração oral. Em determinadas formas de realização preferidas, o pico da concentração plasmática é cerca de 1,0 a cerca de 1,7 vezes a concentração plasmática de metilfenidato proporcionada pela forma de dosagem oral a cerca de 9 horas após a administração oral. Em certas outras formas de realização preferidas, a duração do efeito, proporcionado pelo metilfenidato contido na forma de dosagem oral, diminui abaixo das concentrações eficazes no plasma a cerca de 8 a 10 horas após administração oral.

Noutras determinadas formas de realização preferidas, a formulação proporciona um tempo para a concentração máxima no plasma de cerca de 0,5 a cerca de 4 horas após administração

oral e proporciona níveis eficazes no sangue durante, pelo menos, cerca de 6 horas após administração.

Noutras determinadas formas de realização preferidas, a formulação exibe uma "plataforma" na curva de plasma sanguíneo que se prolonga de cerca das 2 horas a cerca das 6 horas. Outras formas de realização exibem uma "plataforma" que se prolonga de cerca das 6 horas a cerca das 12 horas. A "plataforma" é caracterizada por uma concentração plasmática estável, em que o nível no plasma no final do intervalo determinado não difere em mais de 20%, de um modo preferido, em mais de 10% da concentração plasmática no inicio do intervalo determinado.

Noutras determinadas formas de realização preferidas, a formulação apresenta uma libertação bimodal do agente activo a partir da forma de dosagem. A libertação bimodal do agente activo é caracterizada pelo agente activo ser libertado da forma de dosagem por mais de uma taxa de libertação distintas. Nalgumas formas de realização, as taxas de libertação podem ser separadas por um intervalo sem libertação ou substancialmente sem libertação, embora isto não seja sempre necessário.

Noutras determinadas formas de realização, a formulação exibe uma absorção bifásica do agente activo. A absorção bifásica do agente activo é caracterizada pelo agente activo ser absorvido através de uma barreira natural (e. g., o revestimento mucosal do tracto gastrointestinal) por mais de uma taxa de absorção distintas. Nalgumas formas de realização, as razões de absorção podem ser separadas por um intervalo sem absorção ou substancialmente sem absorção, embora isto não seja sempre necessário. Uma formulação pode exibir uma absorção bifásica e uma libertação bimodal do agente activo, sendo a absorção

bifásica uma função da taxa de libertação bimodal. No entanto, a absorção bifásica não é sempre atribuída à taxa de libertação e pode ocorrer numa formulação que não exiba libertação bimodal.

Nas formas de realização preferidas, a formulação exibe uma libertação bimodal e/ou absorção bifásica para proporcionar uma "plataforma" na curva de plasma sanguíneo que dura de cerca de 2 horas a cerca de 6 horas. Outras formas de realização exibem uma libertação bimodal e/ou absorção bifásica para proporcionar uma "plataforma" que dura cerca de 6 horas a cerca de 12 horas. Outras formas de realização mantêm os níveis eficazes do agente activo no plasma durante cerca de 16 a cerca de 18 horas depois da administração da forma de dosagem.

A presente invenção é também dirigida para uma forma de dosagem oral compreendendo uma quantidade eficaz de metilfenidato ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e, pelo menos, um material modificador de libertação que faz com que a formulação proporcione uma dissolução do fármaco *in vitro* de cerca de 0 a cerca de 45% de libertação após 0,25 horas; de cerca de 10 a cerca de 50% de libertação após cerca de 1 hora; de cerca de 30 a cerca de 80% da libertação do fármaco após cerca de 4 horas; não menos de cerca de 65% de libertação de fármaco após 8 horas; e não menos de cerca de 80% da libertação do fármaco após 12 horas; a forma de dosagem oral quando administrada oralmente, a um doente humano, proporciona também um tempo para a concentração máxima no plasma de cerca de 0,5 a cerca de 2 horas após administração oral e uma duração do efeito que dura de cerca de 8 a cerca de 10 horas após administração oral, em que a concentração do fármaco no plasma decai rapidamente, a cerca das 8 até cerca das 10 horas após administração oral, para um nível que está abaixo da

concentração mínima eficaz no plasma. Em determinadas formas de realização preferidas, a forma de dosagem oral, quando administrada oralmente a um doente humano, proporciona um pico de concentração plasmática de cerca de 4 ng/mL a cerca de 6,5 ng/mL por 20 mg de dose de metilfenidato contidas na forma de dosagem oral. Em determinadas formas de realização preferidas, a forma de dosagem oral, quando administrada oralmente, proporciona um pico de concentração plasmática de cerca de 5 ng/mL a cerca de 6,5 ng/mL por 20 mg de dose de metilfenidato contida da forma de dosagem oral. Em determinadas formas de realização preferidas, a forma de dosagem oral proporciona um pico de concentração plasmática de cerca de 1,0 a cerca de 2,0 vezes a concentração plasmática de metilfenidato fazendo com que a formulação a cerca de 9 horas após administração oral e, de um modo mais preferido, de cerca de 1,0 a cerca de 1,7 vezes a concentração plasmática de metilfenidato proporcionada pela formulação a cerca de 9 horas após a administração oral.

Em relação ao fármaco metilfenidato e ADHD, os benefícios das novas formulações aqui descritas incluem: a) a capacidade para obviar a necessidade de uma dose à hora de almoço na escola e b) um início do efeito do fármaco que é equivalente ao da formulação de metilfenidato de liberação imediata; e c) a duração de acção prolongada para além do dia de escola, i. e., uma duração dos níveis sanguíneos eficazes de 10-12 horas.

Em determinadas formas de realização da invenção, a formulação de liberação controlada/modificada baseia-se numa tecnologia de liberação multicamada ("MLR") e o produto fármaco pode estar numa cápsula oral contendo esferas. No caso das esferas, encapsuladas numa cápsula, cada esfera contém uma série

de camadas com diferentes características - uma camada exterior de libertação imediata, uma camada de libertação retardada (revestimento entérico), uma camada de libertação controlada sobre uma camada de libertação imediata. A formulação de MLR é concebida de modo a que, após administração oral, a formulação proporciona uma dissolução e absorção rápida da camada exterior da formulação que contém uma porção do fármaco na forma de libertação imediata resultando, assim, num aumento rápido do fármaco para níveis terapêuticos no plasma. Isso é seguido por um período sem absorção (devido a um revestimento entérico), seguido depois por uma libertação controlada do fármaco a partir da formulação para manter os níveis no plasma. Após absorção do fármaco a partir de um núcleo de libertação imediata, então os níveis no plasma diminuem rapidamente. Em virtude da libertação do fármaco a partir da formulação de MLR, o nível de fármaco no plasma, quando representado graficamente numa curva tempo/concentração, fica com o aspecto de uma "onda quadrada".

Em determinadas formas de realização preferidas, é utilizada uma resina acrílica para proporcionar a libertação lenta controlada dos ingredientes terapeuticamente activos durante um período de tempo específico ou pré-determinado, compreendendo a resina acrílica uma parte significativa da "composição de base". As composições de base, preparadas a partir de tais resinas acrílicas, proporcionam a libertação sustida dos ingredientes terapeuticamente activos durante um período de tempo de cinco horas e no máximo 24 horas após administração, geralmente administração oral em humanos ou animais.

Noutras formas de realização da invenção, as formulações são compostas por:

- (i) uma mistura de partículas de libertação imediata (e. g., esferas) e partículas de libertação imediata revestidas entericamente (e. g., esferas);
- (ii) uma mistura de partículas de libertação imediata (e. g., esferas) e partículas de libertação controlada revestidas entericamente (e. g., esferas) ou
- (iii) uma mistura de partículas de libertação imediata (e. g., esferas) e partículas de libertação controlada (e. g., esferas). Em tal situação, a mistura de partículas possuindo diferentes propriedades de libertação são misturadas em conjunto e colocadas no interior de cápsulas de gelatina dura.

Em determinadas formas de realização preferidas, as formulações de metilfenidato de libertação controlada/modificada da invenção consistem numa pluralidade de esferas simples, cada uma contendo um componente de libertação imediata em combinação com um componente de libertação controlada entericamente revestido, para produzir um atraso no processo de absorção. O produto fármaco é uma cápsula oral contendo esferas de metilfenidato. Cada esfera contém várias camadas com diferentes características de libertação - uma camada exterior de libertação imediata; uma camada de retardamento de libertação; uma camada de libertação controlada; e um núcleo de libertação imediata. O produto final é uma cápsula contendo esferas de libertação multi-camada (MLR) que apresentam componentes de libertação imediata e de libertação controlada. É constituída por uma esfera de libertação controlada que é entericamente revestida para retardar a dissolução até depois do esvaziamento

gástrico. A esfera de libertação controlada entericamente revestida apresenta uma camada exterior de libertação imediata para proporcionar uma taxa inicial de absorção igual ou superior aos comprimidos de libertação imediata Ritalin. O componente de libertação imediata representa 40% da dose total por esfera e o componente de libertação controlada representa 60%. Esta formulação é concebida para produzir um aumento rápido para níveis terapêuticos no plasma após administração oral, devido à rápida dissolução e absorção da camada exterior, seguida por um período de absorção reduzida e, depois, libertação controlada do núcleo de libertação imediata, para manter os níveis terapêuticos no plasma. Após absorção do núcleo de libertação imediata, os níveis no plasma irão então diminuir rapidamente de acordo com as cinéticas de eliminação do metilfenidato. Os resultados de um estudo de biodisponibilidade desta formulação indicam um perfil de libertação bifásico que é consistente com a fundamentação farmacêutica aqui discutida.

Noutras formas de realização da invenção, o tamanho da esfera das formulações pode ser ajustado de modo a obter um perfil farmacocinético desejado baseado na correlação entre o esvaziamento gástrico e o tamanho da esfera. Um tamanho de esfera inferior exibe um esvaziamento gástrico mais rápido quando comparado com um tamanho de esfera superior.

Outros objectivos e vantagens da presente invenção irão ser evidentes a partir da leitura posterior da especificação e das reivindicações em anexo.

O termo "dependente de pH" para os objectivos da presente invenção é definido como apresentando características (e. g., dissolução) que variam de acordo com o pH ambiente (e. g.,

devido a alterações no meio de dissolução *in vitro* ou devido à passagem da forma de dosagem através do tracto gastrointestinal.

O termo "independente de pH" para os objectivos da presente invenção é definido como apresentando características (e. g., dissolução) que não são substancialmente afectadas pelo pH, sendo essa diferença, em qualquer momento, entre uma quantidade de metilfenidato libertado a um pH e uma quantidade libertada a qualquer outro pH, quando determinada *in vitro* utilizando o Método de Pá USP da U.S. Pharmacopeia XXII (1990) a 100 rpm em 900 mL de tampão aquoso, não superior a 10%.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

As seguintes figuras são ilustrativas das formas de realização da invenção e não pretendem limitar o âmbito da invenção quando englobadas pelas reivindicações.

A Figura 1 é uma comparação gráfica da concentração plasmática média de metilfenidato, quando os indivíduos de teste são tratados com a Formulação 1 e Ritalin®, em função do tempo, quando administradas sob condições de jejum.

A Figura 2 é uma comparação gráfica da concentração plasmática média de metilfenidato, quando os indivíduos de teste são tratados com a Formulação 1 e Ritalin®, em função do tempo, quando administrada sob condições de alimentação.

A Figura 3 é uma comparação gráfica da concentração plasmática média de metilfenidato, quando os indivíduos de teste são tratados com a Formulação 1 em função do tempo,

quando administrada sob condições de jejum e de alimentação.

A Figura 4 é uma comparação gráfica da concentração plasmática média de metilfenidato, quando os indivíduos de teste são tratados com Ritalin®, em função do tempo, quando administrada sob condições de jejum e de alimentação.

A Figura 5 é uma comparação gráfica da concentração plasmática média de metilfenidato, quando os indivíduos de teste são tratados com a Formulação 2 sob condições de jejum e de alimentação e Ritalin® SR, sob condições de jejum, em função de tempo.

A Figura 6 é uma comparação gráfica da concentração plasmática média de metilfenidato, quando os indivíduos de teste são tratados com a Formulação 3 sob condições de jejum e de alimentação e Ritalin® SR, sob condições de jejum, em função do tempo.

A Figura 7 é uma comparação gráfica da concentração plasmática média de metilfenidato, quando os indivíduos de teste são tratados com as Formulações 2 e 3, sob condições de jejum, em função do tempo.

A Figura 8 é uma comparação gráfica da concentração plasmática média de metilfenidato, quando os indivíduos de teste são tratados com as formulações 2 e 3, sob condições de alimentação, em função de tempo.

A Figura 9 é uma representação gráfica de um perfil de concentração plasmática de fármaco alvo, de acordo com a invenção.

A Figura 10 é uma representação gráfica da correlação do perfil da dissolução de fármaco *in vitro* com o perfil de absorção *in vivo* da Formulação 1.

A Figura 11 é uma representação gráfica de um perfil de absorção alvo de uma formulação de acordo com a invenção.

### **DESCRÍÇÃO DETALHADA**

O metilfenidato (2-Ácido piperidinoacético,  $\alpha$ -fenil-, éter metílico) é um derivado de piperidina que está estruturalmente relacionado com a anfetamina e está comercialmente disponível na forma do sal de cloridrato. O metilfenidato é o psicoestimulante mais frequentemente utilizado no tratamento da hiperactividade e distúrbios de défice de atenção. Parece apresentar uma incidência superior de efeitos positivos e uma incidência inferior de efeitos adversos em relação a outros psicoestimulantes. Pensa-se que as formulações de metilfenidato de liberação controlada/modificada da invenção actuam por aumento da dopamina e norepinefrina extracelular, com o presumível mecanismo de acção sendo o bloqueio da absorção nos transportadores dos terminais nervosos.

As propriedades farmacológicas do metilfenidato são essencialmente as mesmas que das anfetaminas. No entanto, em contraste às anfetaminas, o metilfenidato é um estimulante moderado do SNC com efeitos mais proeminentes nas actividades

mentais do que nas motoras. O metilfenidato contém isómeros eritro e treo. A acção estimulante locomotora é específica à estrutura estéreo, enquanto a inibição da monoamina oxidase não o é. Tem sido especulado que o mecanismo de acção estimulante locomotora do metilfenidato pode ser outro que não a inibição da monoamina oxidase. Os estudos sugerem que a inibição sináptica da absorção da catecolamina pelo d-treo metilfenidato pode estar envolvida, fundamentalmente, nos efeitos comportamentais e pressor do fármaco racémico. O metilfenidato promove um perfil comportamental dependente da dose que é muito comparável ao da anfetamina. A anfetamina aumenta a norepinefrina e serotonina extracelular em adição aos seus efeitos na dopamina. Recentemente, o trabalho recente indica que a administração aguda de metilfenidato aumenta a dopamina e norepinefrina extracelular, consistente com o seu presumível mecanismo de acção como um bloqueador de absorção dos transportadores dos terminais nervosos.

O pico nos níveis sanguíneos após a administração do metilfenidato foi observado de 1 a 3 horas (Faraj *et al.*, 1974; Milberg *et al.*, 1975). O tempo de meia vida do fármaco varia de 2 a 4 horas (Faraj *et al.*, 1974; Hungund *et al.*, 1979; Soldin *et al.*, 1979) em adultos e crianças. Hungund *et al.*, (1979) registaram farmacocinéticas de metilfenidato em quarto crianças hiperdinâmicas. O tempo de meia vida médio foi de 2,5 horas. Embora se tenha verificado uma pequena variabilidade neste parâmetro, a eliminação corporal variou num factor de três. Isto sugeriu que os níveis plasmáticos de metilfenidato estão sujeitos a um grau considerável de variabilidade inter-doente.

A via primária do metabolismo para o metilfenidato é a desesterificação em ácido ritalínico, o que corresponde a 75% a

91% do metilfenidato urinário total. Surgem outros produtos metabólicos da p-hidroxilação ou oxidação em lactamo.

As formulações de metilfenidato da presente invenção podem ser administradas a crianças de 6 anos e mais e, de um modo preferido, têm uma duração de acção de cerca de 8 a cerca de 12 horas, de um modo preferido, de cerca de 8 a cerca de 10 horas. A formulação de metilfenidato da invenção deverá ser administrada ao pequeno-almoço e é concebida para substituir duas doses separadas de metilfenidato de libertação imediata administradas ao pequeno-almoço e almoço. Aos doentes com necessidade de uma administração mais frequente de metilfenidato de libertação imediata do que duas vezes diárias, pode-lhes ser administrada uma dose adicional de metilfenidato de libertação imediata à ceia, quando estão a receber a formulação de metilfenidato da invenção. Os conteúdos das cápsulas de Metilfenidato de MLR podem ser polvilhados em alimentos moles antes da administração.

As preparações de libertação controlada/modificada da presente invenção podem ser utilizadas em conjunto com qualquer sistema multiparticulado, tais como grânulos, esferóides, esferas, peletes, esferas de resina de permuta iónica e outros sistemas multiparticulados de modo a obter uma libertação sustida desejada do agente terapeuticamente activo. As esferas, grânulos, esferóides ou peletes, etc., preparados de acordo com a presente invenção podem ser apresentados numa cápsula ou em qualquer outra forma de dosagem unitária adequada. Numa cápsula pode se colocada uma quantidade das multipartículas eficazes para proporcionar a dose desejada de fármaco ao longo do tempo, pode estar contida numa embalagem e espalhada na comida ou pode estar incorporada em qualquer outra forma sólida oral adequada,

tal como um comprimido. Por outro lado, a presente invenção pode estar na forma de um comprimido de matriz. Em relação a todas as formulações opcionais, é desejado que a formulação seja preparada de forma a que uma libertação imediata inicial do fármaco proporcione um início imediato do efeito, cujo início é análogo a uma formulação de libertação imediata e que a formulação proporcione ainda um componente de libertação sustida que mantenha os níveis terapeuticamente eficazes do fármaco no plasma durante o tempo desejado, seguido por uma redução relativamente rápida nos níveis no plasma do sangue relativamente às formulações de libertação sustida típicas. Visto como um gráfico tempo/concentração *in vivo*, o nível plasmático de fármaco das formulações da presente invenção têm o aspecto de uma "onda quadrada". O componente de libertação imediata representa, de um modo preferido, de cerca de 30% a cerca 40% da dose total e o componente de libertação controlada, representa, de um modo preferido, de cerca de 60% a cerca de 70% da dose total de metilfenidato contida nas formulações da presente invenção. Em determinadas formas de realização preferidas, incluindo as formas de realização de MLR da invenção, o componente de libertação imediata representa cerca de 40% da dose total e o componente de libertação imediata representa cerca de 60% da dose total de metilfenidato contida na formulação.

No caso do metilfenidato, é desejado que o início da acção ocorra a cerca de 0,5 a cerca de 4 horas e, de um modo preferido, de cerca de 0,5 a cerca de 2 horas após a forma de dosagem oral ser administrada e é também desejado que a forma de dosagem não proporcione níveis plasmáticos de metilfenidato eficazes de cerca de 8 a cerca de 12, de um modo mais preferido, de cerca de 8 a cerca de 10 horas, após administração oral da

dose. Deste modo, a dose de metilfenidato pode ser administrada a uma criança de manhã antes da escola começar, proporcionando o efeito desejado no início do dia de escola, com a acção farmacológica do fármaco a não diminuir até ter terminado o dia de escola e, de um modo preferido, antes do jantar, de modo a que o fármaco não apresente os efeitos secundários de acção como um supressor do apetite.

As formulações da presente invenção são concebidas para produzir um aumento rápido para níveis terapêuticos no plasma após administração oral, devido à rápida dissolução e absorção da camada exterior, seguida por um período de absorção reduzida e depois libertação controlada do núcleo de libertação imediata, de modo a manter os níveis plasmáticos terapêuticos. Após a absorção do núcleo de libertação imediata, os níveis plasmáticos irão, então, diminuir rapidamente, de acordo com as cinéticas de eliminação do metilfenidato.

É geralmente reconhecido que a mera presença de uma substância activa nos fluidos gastrointestinais não garante, por si só, a biodisponibilidade. A biodisponibilidade, num sentido mais significativo, é o grau ou quantidade, ao qual a substância fármaco é absorvida pela circulação sistémica, de modo a estar disponível num local alvo do tecido. Para ser absorvida, uma substância fármaco activa deverá estar em solução. O tempo necessário para uma dada proporção de uma substância fármaco activa, contida numa unidade de dosagem, entrar numa solução em fluidos fisiológicos apropriados, é conhecida como o tempo de dissolução. O tempo de dissolução para uma substância activa de uma unidade de dosagem é determinado como a proporção da quantidade de substância fármaco activa libertada da unidade de dosagem, ao longo de um tempo específico, por um método de teste

efectuado sob condições padronizadas. Os fluidos fisiológicos do tracto gastrointestinal são o meio para determinar o tempo de dissolução. O actual estado da técnica do tempo de dissolução para composições farmacêuticas e estes processos de teste são descritos em compêndios oficiais por todo o mundo.

Embora existam diversos factores que influenciam a dissolução de uma substância fármaco do seu veículo, o tempo de dissolução determinado para uma substância farmacologicamente activa, a partir de uma composição específica, é relativamente constante e reprodutível. Entre os diferentes factores que afectam o tempo de dissolução, estão a área superficial da substância fármaco apresentada ao meio solvente da dissolução, o pH da solução, a solubilidade da substância no meio solvente específico e as forças motoras da concentração de saturação dos materiais dissolvidos no meio solvente. Assim, a concentração de dissolução de uma substância fármaco activa é dinamicamente modificada neste estado constante à medida que os componentes são removidos do meio de dissolução, através de absorção através do local do tecido. Sob condições fisiológicas, o nível de saturação dos materiais dissolvidos é completo a partir da reserva da forma de dosagem, de modo a manter uma concentração de dissolução relativamente uniforme e constante no meio solvente, proporcionando um estado de absorção constante.

O transporte através local de absorção do tecido no tracto gastrointestinal é influenciado pelas forças de equilíbrio osmótico de Donnan em ambos os lados da membrana, uma vez que a direcção da força motriz é a diferença entre as concentrações da substância activa em ambos os lados da membrana, *i. e.,* a quantidade dissolvida nos fluidos gastrointestinais e a quantidade presente no sangue. Uma vez que os níveis no sangue

estão constantemente a ser modificados por diluição, alterações de circulação, armazenamento no tecido, conversão metabólica e excreção sistémica, o fluxo dos materiais activos é direcionada do tracto gastrointestinal para a corrente sanguínea.

Apesar dos diversos factores que influenciam a dissolução e a absorção de uma substância fármaco, em muitos casos, pode ser estabelecida uma correlação entre o tempo de dissolução *in vitro*, determinado para uma forma de dosagem, e a biodisponibilidade *in vivo*. Esta correlação é tão firmemente estabelecida na técnica que o tempo de dissolução se tornou geralmente descritivo do potencial de biodisponibilidade, para muitas classes de componentes activos contidos numa forma de dosagem particular. Considerando esta relação, o tempo de dissolução determinado para uma composição, é uma das características fundamentais mais importantes a considerar, quando se avalia se uma formulação de libertação controlada deverá ser testada *in vivo*.

Considerando o acima explicado, a dissolução *in vitro* do fármaco, a vários pontos de tempo, para formulações de acordo com a presente invenção é proporcionado abaixo:

Tempo (horas)	% de Metilfenidato HCl dissolvido
0,25	0 - 45%
1	5-50%
4	40 - 90%
8	NLT 60%
12	NLT 80%

Em determinadas formas de realização preferidas da presente invenção, a dissolução *in vitro* do fármaco, a vários pontos de tempo, para formulações de acordo com a presente invenção, é proporcionada abaixo:

Tempo (horas)	% de Metilfenidato HCl dissolvido
0,25	0-45%
1	10-50%
4	30-80%
8	NLT 65%
12	NLT 80%

#### Revestimentos de Liberação Sustida

Em determinadas formas de realização preferidas, o fármaco é incorporado em ou dentro de um substrato e é aplicado a este um revestimento de liberação sustida. Por exemplo, o fármaco pode estar contido dentro ou num substrato como se segue: (i) incorporado em esferóides de matriz (e. g., em conjunto com um agente esferonizante farmaceuticamente aceitável, tal como celulose microcristalina), (ii) revestido em esferas farmaceuticamente aceitáveis inertes (e. g., esferas de Nupareil); (iii) incorporado num núcleo de comprimido de liberação normal; ou (iv) incorporado num núcleo de comprimido que comprehende uma matriz incluindo um material veículo de liberação sustida. Daqui para a frente, um revestimento de liberação sustida é aplicado em substratos, tais como aqueles mencionados em (i)-(iv) acima. As formas de dosagem da presente invenção podem, opcionalmente, ser revestidas com um ou mais

materiais adequados para a regulação da libertação ou para a protecção da formulação. Numa forma de realização, os revestimentos são proporcionados para permitir quer uma libertação dependente do pH ou independente do pH, e. g., quando expostos ao fluido gastrointestinal. Um revestimento dependente do pH serve para libertar o fármaco em áreas desejadas do tracto gastrointestinal (GI), e. g., o estômago ou intestino delgado. Quando é desejado um revestimento independente do pH, o revestimento é concebido para atingir a libertação óptima independentemente das alterações de pH no fluido ambiental, e. g., o tracto GI. É também possível formular composições que libertam uma porção da dose numa área desejada do tracto GI, e. g., o estômago e libertação da restante dose noutra área do tracto GI, e. g., o intestino delgado.

As formulações de acordo com a invenção que utilizam revestimentos dependentes do pH para obter formulações, podem conferir um efeito de acção repetida em que o fármaco não protegido é revestido sobre o revestimento entérico e é libertado no estômago, enquanto o restante, sendo protegido por um revestimento entérico, é libertado mais abaixo no tracto gastrointestinal. Os revestimentos que são dependentes do pH podem ser utilizados de acordo com a presente invenção, incluem goma laca, ftalato de acetato de celulose (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetylcelulose e copolímeros de éster do ácido metacrílico, zeina e semelhantes.

Em determinadas formas de realização preferidas, o substrato (e. g., esfera com núcleo de comprimido, partícula da matriz) compreendendo o fármaco, é revestido com um material hidrofóbico seleccionado de (i) uma alquilcelulose; (ii) um

polímero acrílico; ou (iii) suas misturas. O revestimento pode ser aplicado na forma de uma solução ou dispersão aquosa ou orgânica. O revestimento pode ser aplicado para obter um ganho de peso de cerca de 2 a cerca de 25% do substrato, de modo a obter um perfil de liberação sustida desejado. Tais formulações são descritas, e. g., em detalhe nas Patentes U.S. Nº 5273760 e 5286493, atribuídas ao Titular da presente invenção e aqui incorporadas por referencia. As partículas são, de um modo preferido, revestidas com película com um material que permite a liberação do fármaco de modo a atingir, em combinação com as outras propriedades referidas, uma taxa de liberação *in vitro* e níveis plasmáticos *in vivo* desejados. As formulações de revestimento de liberação sustida da presente invenção deverão ser capazes de produzir uma película contínua forte que é lisa e elegante, capaz de suportar pigmentos e outros aditivos de revestimento, não tóxicos, inertes e não adesivos.

Outros exemplos de formulações de liberação sustida e revestimentos que podem ser utilizados, de acordo com a presente invenção, incluem as Patentes U.S. Nº 5324351; 5356467 e 5472712 do Titular.

### Polímeros de Alquilcelulose

Os materiais e polímeros celulósicos, incluindo alquilceluloses, proporcionam materiais hidrofóbicos bem adequados para revestir as esferas de acordo com a invenção. Simplesmente a título de exemplo, um polímero de alquilcelulose preferido é a etilcelulose, embora o especialista irá apreciar que outros polímeros de celulose e/ou alquilcelulose possam ser rapidamente empregues, individualmente ou em qualquer

combinação, como a totalidade ou parte de um revestimento hidrofóbico de acordo com a invenção.

Uma dispersão aquosa comercialmente disponível de etilcelulose é a Aquacoat® (FMC Corp., Filadélfia, Pensilvânia, E.U.A.). A Aquacoat® é preparada por dissolução de etilcelulose num solvente orgânico imiscível em água e, depois, emulsificando a mesma em água na presença de um tensioactivo e um estabilizador. Após homogeneização para proporcionar gotículas em submícrones, o solvente orgânico é evaporado sob vácuo para formar um pseudolatex. O plastificador não é incorporado no pseudolatex durante a fase de preparação. Assim, antes da utilização do mesmo como um revestimento, é necessário misturar intimamente a Aquacoat® com um plastificante adequado antes da utilização.

Outra dispersão aquosa de etilcelulose está comercialmente disponível como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pensilvânia, E.U.A.). Este produto é preparado por incorporação do plastificante na dispersão durante o processo de preparação. Um polímero fundido a quente, plastificador (sebacato de dibutilo) e estabilizador (ácido oleico) é preparado como uma mistura homogénea, que é depois diluída com uma solução alcalina para obter uma dispersão aquosa que pode ser aplicada directamente nos substratos.

### Polímeros de Acrílico

O material hidrofóbico compreendendo o revestimento de libertação controlada pode compreender um polímero acrílico farmaceuticamente aceitável, incluindo, mas não limitado a

copolímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo) , poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anidrido de ácido metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicídilo.

Em determinadas formas de realização preferidas, o polímero acrílico é constituído por um ou mais copolímeros de metacrilato de amónio. Os copolímeros de metacrilato de amónio são bem conhecidos na técnica e são descritos em NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico e metacrílico com um baixo conteúdo em grupos de amónio quaternário.

De modo a obter um perfil de dissolução desejável, pode ser necessário incorporar dois ou mais copolímeros de metacrilato de amónio com diferentes propriedades físicas, tais como diferentes razões molares dos grupos de amónio quaternário para ésteres de (met)acrílico neutros.

Determinados polímeros do tipo éster do ácido metacrílico são úteis para a preparação de revestimentos dependentes de pH que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção. Por exemplo, existe uma família de copolímeros sintetizados de metacrilato de dietilaminoetilo e outros ésteres de metacrilato neutros, também conhecidos como copolímeros do ácido metacrílico ou metacrilatos poliméricos, comercialmente disponíveis como Eudragit® da Röhm Tech, Inc. Existem vários tipos diferentes de Eudragit®. Por exemplo, Eudragit® E é um exemplo de um copolímero

de ácido metacrílico que é passível de intumescimento e se dissolve no meio acídico. O Eudragit® L é um copolímero de ácido metacrílico que não é passível de intumescimento a cerca de pH < 5,7 e é solúvel a cerca de pH > 6. O Eudragit® S não intumesce a cerca de pH < 6,5 e é solúvel a cerca de pH > 7. O Eudragit® RL e o Eudragit® RS são passíveis de intumescer em água e a quantidade de água absorvida por estes polímeros é dependente do pH, no entanto, as formas de dosagem revestidas com Eudragit® RL e RS são independentes do pH.

Em determinadas formas de realização preferidas, o revestimento acrílico compreende uma mistura de duas lacas de resina acrílica comercialmente disponíveis de Rohm Pharma sob os nomes comerciais Eudragit® RL30D e Eudragit® RS30D, respectivamente. O Eudragit® RL30D e Eudragit® RS30D são copolímeros de ésteres de acrílico e metacrílico com um baixo conteúdo em grupos de amónio quaternário, sendo a proporção molar dos grupos amónio para os restantes ésteres de met(acrílicos) neutros 1:20 em Eudragit® RL30D e 1:40 em Eudragit® RS30D. O peso molecular médio é de cerca de 150000. As designações de código RL (permeabilidade elevada) e RS (permeabilidade baixa) referem-se às propriedades de permeabilidade destes agentes. As misturas de Eudragit® RL/RS são insolúveis em água e em fluidos digestivos. No entanto, os revestimentos formados a partir dos mesmos são passíveis de intumescimento e permeáveis em soluções aquosas e fluidos digestivos.

As dispersões de Eudragit® RL/RS da presente invenção podem ser misturadas em qualquer proporção desejada de modo a obter fundamentalmente uma formulação de libertação sustida com um perfil de dissolução desejado. As formulações de libertação

sustida podem ser obtidas, por exemplo, de um revestimento retardante derivado de Eudragit® RL a 100%, Eudragit® RL a 50% e Eudragit® RS a 50% e Eudragit® RL a 10%: Eudragit® RS a 90%. Com certeza, um especialista na técnica irá reconhecer que podem ser utilizados outros polímeros acrílicos tais como, por exemplo, Eudragit® L.

### Plastificantes

Nas formas de realização da presente invenção onde o revestimento compreende uma dispersão aquosa de um material hidrofóbico, tal como uma alquilcelulose ou um polímero acrílico, a inclusão de uma quantidade eficaz de um plastificante na dispersão aquosa do material hidrofóbico irá também melhorar as propriedades físicas do revestimento de libertação sustida. Por exemplo, uma vez que a etilcelulose apresenta uma temperatura de transição vítreia relativamente elevada e não forma películas flexíveis sob condições normais de revestimento, é preferido incorporar um plastificante num revestimento de etilcelulose contendo revestimento de libertação sustida, antes de utilizar o mesmo como um material de revestimento. Geralmente, a quantidade de plastificante incluída numa solução de revestimento é baseada na concentração do formador de película, e. g., a maioria das vezes de cerca de 1 a cerca de 50 porcento em peso de formador de película. No entanto, a concentração do plastificante, pode apenas ser adequadamente determinada após experimentação cuidadosa com a solução de revestimento e método de aplicação particular.

Exemplos de plastificantes adequados para a etilcelulose incluem plastificantes insolúveis em água, tais como sebacato de

dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo e triacetina, embora seja possível utilizar outros plastificantes insolúveis em água (tais como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, óleo de ricino, etc.). O citrato de trietilo é um plastificante especialmente preferido para as dispersões aquosas de etilcelulose da presente invenção.

Exemplos de plastificantes adequados para os polímeros acrílicos da presente invenção incluem, mas não estão limitados a ésteres de ácido cítrico, tais como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo e, possivelmente, 1,2-propilenoglicol. Outros plastificantes que provaram ser adequados para melhorar a elasticidade das películas formadas a partir de películas acrílicas, tal como soluções laca de Eudragit® RL/RS, incluem polietilenoglicóis, propilenoglicol, ftalato de dietilo, óleo de rícino e triacetina. O citrato de trietilo é um plastificante especialmente preferido para as dispersões aquosas de etilcelulose da presente invenção.

Foi ainda verificado que a adição de uma pequena quantidade de talco reduz a tendência da dispersão aquosa para se aderir durante o processamento e actua como um agente de polimento.

Quando a dispersão aquosa do material hidrofóbico é utilizada para revestir um substrato incluindo o fármaco, por exemplo, esferas farmacêuticas inertes, tais como esferas 18/20 de Nupareil, uma pluralidade de esferas de libertação controlada sólidas estabilizadas resultantes podem ser colocadas posteriormente, numa cápsula de gelatina, numa quantidade suficiente para proporcionar uma dose de libertação controlada eficaz, quando ingerida e colocada em contacto com um fluido

ambiental, e. g., fluido gástrico ou meio de dissolução. Alternativamente, o substrato pode ser um núcleo de comprimido revestido com o revestimento de libertação sustida e, opcionalmente, um outro agente formador de película ou corante, tal como Opadry®.

Em formulações onde uma dispersão aquosa de um polímero hidrofóbico, tal como uma alquilcelulose, é aplicada ao substrato; é preferido que o substrato revestido seja curado a uma temperatura acima da temperatura de transição vítreia do polímero plastificante e a uma humidade relativa acima das condições ambientais, até ser atingido um ponto terminal ao qual a formulação revestida atinge um perfil de dissolução que não é substancialmente afectado por exposição a condições de armazenamento, e. g., de temperatura e/ou humidade elevada. Geralmente, em tais formulações, o tempo de cura é de cerca de 24 horas ou mais e as condições de cura podem ser, por exemplo, cerca de 60 °C e 85% de humidade relativa. No que se refere à estabilização de tais formulações, é apresentada informação detalhada nas Patentes U.S. Nº 5273760; 5681585 e 5472712.

Em formulações onde é aplicada uma dispersão aquosa de um polímero acrílico ao substrato, é preferido que o substrato revestido seja curado a uma temperatura acima da temperatura de transição vítreia do polímero plastificante até ser atingido um ponto terminal, no qual a formulação revestida atinge um perfil de dissolução que não é substancialmente afectado por exposição a condições de armazenamento, e. g., de temperatura e/ou humidade elevada. Geralmente, o tempo de cura é de cerca de 24 horas ou mais e a temperatura de cura podem ser, por exemplo, cerca de 45 °C. No que se refere à estabilização de tais

formulações, é apresentada informação detalhada nas Patentes U.S. Nº 5286493; 5580578; e 5639476.

O perfil de libertação sustida das formulações revestidas da invenção pode ser alterado, por exemplo, ao variar a quantidade de sobre-revestimento com a dispersão aquosa do material hidrofóbico, alterando o modo como o plastificante é adicionado à dispersão aquosa do material hidrofóbico, variando a quantidade de plastificante relativamente ao material hidrofóbico, por inclusão de ingredientes ou excipientes adicionais, por alteração do método de preparação, etc. O perfil de dissolução do produto final pode também ser modificado, por exemplo, por aumento ou diminuição da espessura do revestimento retardante.

São preparados esferóides ou esferas revestidas com um agente terapeuticamente activo, e. g., por dissolução do agente terapeuticamente activo em água e, depois, vaporizando a solução num substrato, por exemplo, esferas 18/20 de Nupareil, utilizando um dispositivo de inserção de Wuster. Opcionalmente, são também adicionados ingredientes adicionais antes do revestimento das esferas de modo a auxiliar a ligação do fármaco às esferas e/ou colorir a solução, etc. Por exemplo, pode ser adicionado um produto que inclui hidroxipropilmetylcelulose, etc. com ou sem corante (e. g., Opadry®, comercialmente disponível da Colorcon, Inc.) à solução e a solução misturada (e. g., durante cerca de 1 hora) antes da aplicação da mesma nas esferas. O substrato revestido resultante, neste exemplo, as esferas podem ser, depois, opcionalmente sobre-revestidas com um agente de barreira para separar o agente terapeuticamente activo do revestimento de libertação controlada hidrofóbico. Um exemplo de um agente de barreira adequado é um que compreenda

hidroxipropilmetylcelulose. No entanto, pode ser utilizado qualquer formador de película conhecido na técnica. É preferido que o agente de barreira não afecte a taxa de dissolução do produto final.

As esferas podem ser sobre-revestidas com uma dispersão aquosa do material hidrofóbico. A dispersão aquosa do material hidrofóbico, de um modo preferido, inclui também uma quantidade eficaz de plastificante, e. g., citrato de trietilo. Podem ser utilizadas dispersões aquosas pré-formuladas de etilcelulose, tais como Aquacoat® ou Surelease®. Se é utilizada Surelease, não é necessário adicionar separadamente um plastificante. Alternativamente, podem ser utilizadas dispersões aquosas pré-formuladas de polímeros acrílicos, tais como Eudragit.

As soluções de revestimento da presente invenção contêm, de um modo preferido, para além do formador de película, plastificante e sistema de solvente (*i. e.*, água), um corante para proporcionar elegância e distinção do produto. Em vez disso, pode ser adicionada cor à solução do agente terapeuticamente activo ou, além disso, à dispersão aquosa do material hidrofóbico. Por exemplo, pode ser adicionada cor ao Aquacoat via utilização de dispersões coloridas baseadas em álcool ou polietilenoglicol, lacas de alumínio moído e opacificadores, tal como dióxido de titânio, por adição de cor com cisalhamento à solução de polímero solúvel em água e, depois, utilizando cisalhamento reduzido ao Aquacoat plastificado. Alternativamente, pode ser utilizado qualquer método adequado para proporcionar cor às formulações da presente invenção. Os ingredientes adequados para proporcionar cor à formulação, quando é utilizada uma dispersão aquosa de um polímero acrílico, incluem dióxido de titânio e pigmentos de

cor, tais como pigmentos de óxido de ferro. A incorporação de pigmentos, pode, no entanto, retardar o efeito do revestimento.

A dispersão aquosa plastificada de material hidrofóbico pode ser aplicada no substrato, compreendendo o agente terapeuticamente activo, por vaporização, utilizando qualquer equipamento de vaporização adequado conhecido na técnica. Num método preferido, é utilizado um sistema de leito fluidificado de Wurster, no qual um jacto de ar, injectado por baixo, fluidifica o material do núcleo e efectua a secagem enquanto o revestimento de polímero acrílico é vaporizado. É, de um modo preferido, aplicada uma quantidade suficiente da dispersão aquosa de material hidrofóbico, para obter uma libertação sustida pré-determinada do agente terapeuticamente activo (*i. e.*, fármaco), quando o substrato revestido é exposto a soluções aquosas, *e. g.* é, de um modo preferido aplicado, fluido gástrico, tendo em conta as características físicas do agente terapeuticamente activo, o modo de incorporação do plastificante, etc. Após revestimento com o material hidrofóbico, é opcionalmente aplicado um sobre-revestimento de um formador de película sobre as esferas, tal como Opadry. Este sobre-revestimento é proporcionado, se de todo, de modo a reduzir substancialmente a aglomeração das esferas.

A libertação do fármaco a parir da formulação de libertação sustida da presente invenção pode ser depois influenciada, *i. e.*, ajustada para uma taxa desejada, por adição de um ou mais agentes modificadores de libertação ou ao proporcionar uma ou mais vias de passagem através do revestimento. A proporção de material hidrofóbico para material solúvel em água é determinada por, entre outros factores, a taxa de libertação necessária e características de solubilidade dos materiais seleccionados.

Os agentes modificadores de libertação que funcionam como formadores de poro, podem ser orgânicos ou inorgânicos e incluem materiais que podem ser dissolvidos, extraídos ou branqueados do revestimento para o ambiente de utilização. Os formadores de poro podem compreender um ou mais materiais hidrofílicos, tais como hidroxipropilmetylcelulose.

Os revestimentos de libertação sustida da presente invenção podem incluir também agentes promotores de erosão, tais como amido e gomas.

Os revestimentos de libertação sustida da presente invenção podem incluir, também, materiais úteis para preparar lâminas microporosas no ambiente de utilização, tais como policarbonatos compreendendo poliésteres lineares de ácido carbónico nos quais os grupos carbonatados se repetem na cadeia polimérica.

O agente modificador de libertação pode compreender também um polímero semi-permeável.

Em determinadas formas de realização preferidas, o agente modificador de libertação é seleccionado de hidroxipropilmetylcelulose, lactose, estearatos metálicos e misturas de qualquer um dos anteriores.

Os revestimentos de libertação sustida da presente invenção podem incluir também um meio de saída compreendendo, pelo menos, uma via de passagem, orifício ou semelhante. A via de passagem pode ser formada através de tais métodos como os divulgados nas Patentes U.S. Nº 3845770; 3916889; 4063064; e 4088864. A via de passagem pode apresentar qualquer forma, tal como redonda, triangular, quadrada, eliptica, irregular, etc.

O substrato da presente invenção pode ser preparado através de um agente esferonizante em conjunto com o ingrediente de agente activo que pode ser esferonizado de modo a formar esferóides. A celulose microcristalina é preferida. Uma celulose microcristalina adequada é, por exemplo, o material vendido como Avicel PH 101 (Marca Comercial, FMC Corporation). Em tais formas de realização, além dos ingredientes activos e agente esferonizante, os esferóides podem conter também um ligando. Os ligandos adequados, tais como polímeros solúveis em água de viscosidade baixa, serão bem conhecidos para os especialistas na técnica farmacêutica. No entanto, a celulose de hidroxialquila inferior solúvel em água, tal como hidroxipropilcelulose, são preferidas. Adicionalmente (ou alternativamente), os esferóides podem conter um polímero insolúvel em água, especialmente um polímero acrílico, um copolímero acrílico, tal como copolímero de acrilato de etilo de ácido metacrílico ou etilcelulose. Em tais formas de realização, o revestimento de liberação sustida irá, geralmente, incluir um material insolúvel em água, tal como (a) uma cera, quer individualmente ou em mistura com um álcool gordo; ou (b) goma laca ou zeína.

Numa forma de realização preferida particular da invenção, a formulação de metilfenidato de liberação controlada/modificada é preparada como uma formulação de liberação multi-camada (MLR) compreendendo esferas inertes revestidas. Um resumo de um método de preparação de tal formulação é descrito de seguida. Inicialmente, são preparadas esferas de metilfenidato de liberação imediata (IR) por vaporização de uma solução de metilfenidato em água sobre esferas de açúcar, num secador de leito fluidizado, com uma carga de fármaco de cerca de 8%. O processo de vaporização é efectuado num secador de leito fluidizado, equipado com uma

coluna Wurster. É aplicado um revestimento límpido de HPMC utilizando um material de Opadry® (e. g., Opadry® Clear (Fórmula Nº: YS-1-7006)), para um ganho de peso de cerca de 1%. De seguida, é aplicado um revestimento de libertação controlada às esferas de IR, que converte as mesmas em esferas de libertação controlada (CR). Isto é efectuado por vaporização de uma solução de Eudragit® RS 30 D, citrato de trietilo (plastificante) e talco (deslizante) sobre esferas de IR. De seguida, as esferas revestidas são curadas de modo a obter uma taxa de libertação estabilizada do agente terapeuticamente activo. Em formas de realização preferidas da presente invenção, onde o revestimento de CR utiliza uma resina acrílica para controlar a libertação do fármaco, as esferas de CR nesta fase são submetidas a uma cura em forno a uma temperatura superior à Tg do polímero acrílico plastificante do período de tempo necessário, sendo os valores óptimos da temperatura e tempo para a formulação particular determinados experimentalmente. Em determinadas formas de realização da presente invenção, os produtos estabilizados são obtidos via cura em forno efectuada a uma temperatura de cerca de 40-50 °C para um período de tempo de cerca de 12 a cerca de 24 horas ou mais. É então aplicado um revestimento entérico sob as esferas de CR para converter as mesmas em esferas de CR revestidas entericamente (ECCR). Isto é acompanhado por vaporização de uma solução de dispersão de Eudragit® L 30 D-55, citrato de etilo (plastificante) e talco (deslizante) em esferas de CR. Finalmente, é aplicado um revestimento de libertação imediata em esferas de ECCR (referidas como, e. g., um revestimento exterior de IR). Isto é acompanhado por vaporização de uma solução de metilfenidato em água sobre esferas de CR EC.

Os resultados dos estudos iniciais mostram, que a formulação é estável sob temperatura ambiente (25 °C, 60% de HR) e condições aceleradas (40 °C, 75% de HR).

#### Matrizes de Liberação Sustida

Em determinadas formas de realização preferidas da presente invenção, a formulação de liberação sustida compreende uma matriz incluindo o fármaco e um veículo de liberação sustida (que pode compreender um ou mais materiais hidrofóbicos, tal como um polímero acrílico e/ou alquilcelulose como aqui previamente definido). Os materiais adequados para inclusão numa matriz de liberação sustida irão depender do método utilizado para formar a matriz.

Os materiais adequados para inclusão nas matrizes de liberação sustida da invenção, para além do fármaco, incluem:

(A) materiais hidrofóbicos e/ou hidrofílicos, tais como gomas; celuloses de alquilo; éteres de celulose, incluindo hidroxialquilceluloses e carboxialquilceluloses; resinas acrílicas, incluindo todos os polímeros acrílicos e copolímeros discutidos acima e materiais derivados de proteínas. Esta lista não pretende ser exclusiva e pretende-se incluir aqui qualquer material hidrofóbico ou material hidrofílico farmaceuticamente aceitável, que é capaz de conferir o perfil de liberação sustida do fármaco desejado. A forma de dosagem pode compreender, e. g., de cerca de 1% a cerca de 80% em peso de tal material.

Em determinadas formas de realização preferidas da presente invenção, o material hidrofóbico é um polímero acrílico farmaceuticamente aceitável, incluindo, mas não limitado a copolímeros de ácido metacrílico e ácido acrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anidrido), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anidrido do ácido metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidilo. Noutras formas de realização, o material hidrofóbico é seleccionado de materiais, tais como hidroxialquilceluloses, tais como hidroxipropilmetylcelulose e misturas das anteriores. Ainda noutras formas de realização, o material hidrofóbico é uma alquilcelulose.

(B) hidrocarbonetos não substituídos ou substituídos de cadeia longa ( $C_8-C_{50}$ , especialmente  $C_{12}-C_{40}$ ) digestíveis, tais como ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres de glicerilo de ácidos gordos, óleos vegetais e minerais e ceras naturais ou sintéticas, álcoois poli-hídricos, incluindo polialquilenoglicóis. A forma de dosagem oral pode conter até 60% (em peso) de tal material. Em determinadas formas de realização, uma combinação de dois ou mais materiais de hidrocarboneto são incluídos nas formulações de matriz. Se é incluído um material de hidrocarboneto adicional é, de um modo preferido, seleccionado de ceras naturais e sintéticas, ácidos

gordos, álcoois gordos, álcoois gordos e misturas das mesmas.

Os hidrocarbonetos preferidos são insolúveis em água com tendências hidrofílicas e/ou hidrofóbicas mais ou menos pronunciadas e com um ponto de fusão de cerca de 30 °C a cerca de 200 °C, de um modo preferido, de cerca de 45 °C a cerca de 90 °C.

Para os objectivos da presente invenção, uma substância do tipo cera é definida como qualquer material que é normalmente sólido à temperatura ambiente e apresenta um ponto de fusão de cerca de 30 °C a cerca de 100 °C. As ceras adequadas incluem, por exemplo, cera de abelha, glicocera, cera de ricíno e cera de carnaúba.

O álcool alifático pode ser, por exemplo, álcool laurílico, álcool miristílico o álcool estearílico, cetílico e/ou cetoesterarílico. A quantidade de álcool alifático, se incluído na presente forma de dosagem oral, irá ser determinada, como acima, através da taxa de libertação exacta de fármaco necessária. Em determinadas formas de realização, a forma de dosagem oral contém entre 20% e 50% (em peso) de álcool alifático. Quando está presente, pelo menos, um polialquilenoglicol na forma de dosagem oral, então, o peso combinado de, pelo menos, um álcool alifático e, pelo menos, um polialquilenoglicol, de um modo preferido, constitui, entre 20% e 50% (em peso) da dose total.

Numa forma de realização, a razão de, e.g., de, pelo menos, uma resina de hidroxialquilcelulose ou acrílica para, pelo menos, um álcool alifático/polialquilenoglicol determina, a

uma extensão considerável, a taxa de libertação do fármaco a partir da formulação.

Os polialquilenoglicóis adequados incluem, por exemplo, polipropilenoglicol ou polietilenoglicol. O peso molecular médio de, pelo menos, um polialquilenoglicol é preferido entre 1000 e 15000, especialmente, entre 1500 e 12000.

Além dos ingredientes acima, uma matriz de libertação controlada pode conter também quantidades adequadas de outros materiais, e. g., diluentes, lubrificantes, ligandos, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e lubrificantes que são convencionais na técnica farmacêutica.

De modo a facilitar a preparação de uma forma de dosagem oral sólida de libertação sustida, de acordo com a invenção, pode ser utilizado qualquer método de preparação de uma formulação de matriz conhecido pelos especialistas na técnica. Por exemplo, a incorporação na matriz pode ser efectuada, por exemplo, por (a) formação de grânulos compreendendo, pelo menos, uma hidroxialquilcelulose solúvel em água e fármaco ou um sal de fármaco; (b) mistura de hidroxialquilcelulose contendo grânulos com, pelo menos, um álcool alifático C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>; e (c) opcionalmente, comprimindo e modelando os grânulos. De um modo preferido, os grânulos são formados por granulação húmida da de hidroxialquilcelulose/fármaco com água. Numa forma de realização particularmente preferida deste processo, a quantidade de água adicionada durante o passo de granulação húmida é, de um modo preferido, entre 1,5 e 5 vezes, especialmente, entre 1,75 e 3,5 vezes, o peso seco do fármaco.

Ainda noutras formas de realização alternativas, pode ser esferonizado um agente de esferonização em conjunto com um ingrediente activo de modo a formar esferóides. É preferida a celulose microcristalina. Uma celulose microcristalina adequada é, por exemplo, o material vendido como Avicel PH 101 (Marca Comercial, FMC Corporation). Em tais formas de realização, para além do ingrediente activo e agente de esferonização, os esferóides podem conter, também, um ligando. Os ligandos adequados, tais como os polímeros solúveis em água de baixa viscosidade, serão bem conhecidos para os especialistas na técnica farmacêutica. No entanto, é preferida a alquilcelulose inferior solúvel em água, tal como a hidroxipropilcelulose. Adicionalmente (ou alternativamente), os esferóides podem conter um polímero insolúvel em água, especialmente um polímero acrílico, um copolímero acrílico, tal como um copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico ou etilcelulose. Em tais formas de realização, o revestimento de libertação sustida irá geralmente incluir um material hidrofóbico, tal como (a) uma cera, quer isolada ou em mistura com um álcool gordo; ou (b) goma laca ou zeína.

#### Matrizes de Extrusão Fundidas

Em determinadas formas de realização preferidas da presente invenção, as matrizes de libertação sustida podem ser também preparadas via técnicas de granulação por fusão ou extrusão por fusão. Tais formulações são descritas no Pedido de Patente U.S. Nº de série 08/334209, apresentada a 4 de Novembro de 1994 e Pedido de Patente U.S. Nº de série 08/833948, apresentada a 10 de Abril de 1997. Geralmente, as técnicas de granulação por fusão envolvem fundir um material hidrofóbico normalmente

sólido, e. g., uma cera e incorporando neste um fármaco em pó. Para obter uma forma de dosagem de libertação sustida, pode ser necessário incorporar uma substância hidrofóbica adicional, e. g., etilcelulose ou polímero acrílico insolúvel em água, no material hidrofóbico de cera fundida. Exemplos de formulações de libertação sustida preparadas via técnicas de granulação por fusão são encontradas na Patente U.S. Nº 4861598, atribuída ao Titular da presente invenção.

O material hidrofóbico adicional pode compreender uma ou mais substâncias termoplásticas do tipo cera insolúveis em água, possivelmente misturadas com uma ou mais substâncias termoplásticas do tipo cera, sendo menos hidrofóbicas que as referidas uma ou mais substâncias do tipo cera insolúveis em água. De modo a atingir uma libertação constante, as substâncias do tipo cera individuais na formulação deverão ser substancialmente não degradáveis e insolúveis nos fluidos gastrointestinais durante as fases de libertação inicial. As substâncias do tipo cera não solúveis em água úteis, podem ser aquelas com uma solubilidade em água que é inferior a cerca de 1:5000 (p/p).

Para além dos ingredientes acima, uma matriz de libertação sustida pode conter também quantidades adequadas de outros materiais, e. g., diluentes, lubrificantes, ligandos, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e lubrificantes que são convencionais na técnica farmacêutica. A quantidade destes materiais adicionais será suficiente para proporcionar o efeito desejado para a formulação desejada. Além dos ingredientes acima, uma matriz de libertação sustida, incorporando multiparticulas extrusadas por fusão, pode conter também quantidades adequadas de outros materiais, e. g., diluentes,

lubrificantes, ligandos, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e lubrificantes que são convencionais na técnica farmacêutica, em quantidades até cerca de 50% em peso do particulado se desejado.

Os exemplos específicos de veículos e excipientes farmaceuticamente aceitáveis, que podem ser utilizados para formular formas de dosagem oral, são descritos no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986).

A preparação de uma matriz extrusada por fusão adequada de acordo com a presente invenção pode, por exemplo, incluir os passos de misturar o fármaco analgésico (*i. e.*, fármaco) em conjunto com, pelo menos, um material hidrofóbico e, de um modo preferido, o material hidrofóbico adicional, para obter uma mistura homogénea. A mistura homogénea é depois aquecida para uma temperatura suficiente para, pelo menos, amolecer a mistura suficientemente para a poder extrusar. A mistura homogénea resultante é depois extrusada para formar tiras. O extrusado é, de um modo preferido, arrefecido e cortado em multiparticulados através de métodos conhecidos na técnica. As tiras são arrefecidas e cortadas em multiparticulados. Os multiparticulados são depois divididos em doses unitárias. O extrusado apresenta, de um modo preferido, um diâmetro de cerca de 0,1 a cerca de 5 mm e proporciona a liberação sustida do agente terapeuticamente activo durante um período de tempo de cerca de 8 a cerca de 24 horas. Os multiparticulados podem ser divididos em doses unitárias via colocação em cápsula de gelatina ou podem ser comprimidos numa forma de comprimido adequada.

Um processo opcional para preparar as extrusões por fusão, da presente invenção, inclui o doseamento directo para um extrusor de um material hidrofóbico, um agente terapeuticamente activo e um ligando opcional; aquecimento da mistura homogénea; extrusão da mistura homogénea para depois formar tiras; arrefecimento das tiras contendo a mistura homogénea; corte das tiras em partículas com um tamanho de cerca de 0,1 mm a cerca de 12 mm; e divisão das referidas partículas em doses unitárias. Neste aspecto da invenção, é realizado um processo de preparação relativamente contínuo.

O diâmetro da abertura do extrusor ou porta de saída do extrusor pode também ser ajustada de modo a variar a espessura das tiras extrusadas. Além disso, a parte de saída do extrusor não necessita de ser redonda; pode ser oblonga, rectangular, etc. As tiras que saem podem ser reduzidas a partículas utilizando um cortador de fio a quente, guilhotina, etc.

O sistema multiparticulado extrusado por fusão pode estar, por exemplo, na forma de grânulos, esferóides ou peletes, dependendo do orifício de saída do extrusor. Para os objectivos da presente invenção, os termos "multiparticulado(s) extrusado(s) por fusão" e "sistema(s) multiparticulado(s) extrusado(s) por fusão" e "partículas extrusadas por fusão" deverão referir-se a uma pluralidade de unidades, de um modo preferido, dentro de uma gama de tamanho e/ou forma semelhante e contendo um ou mais agentes activos e um ou mais excipientes, de um modo preferido, incluindo um material hidrofóbico como aqui descrito. Considerando isto, os multiparticulados extrusados por fusão iriam estar numa gama de cerca de 0,1 a cerca de 12 mm em comprimento e apresentam um diâmetro de cerca de 0,1 a cerca de 5 mm. Além disso, é para ser entendido que os multiparticulados

extrusados por fusão podem ter qualquer forma geométrica dentro desta gama de tamanhos. Alternativamente, o extrusado pode ser, simplesmente cortado nos comprimentos desejados e dividido em doses unitárias do agente terapeuticamente activo sem a necessidade de um passo de esferonização.

Numa forma de realização preferida, as formas de dosagem oral são preparadas para incluir uma quantidade eficaz de multiparticulados extrusados por fusão dentro de uma cápsula. Por exemplo, pode ser colocada uma pluralidade multiparticulados extrusados por fusão numa cápsula de gelatina, numa quantidade suficiente de modo a proporcionar uma dose de libertação sustida eficaz quando ingerida e colocada em contacto com o fluido gástrico.

Noutra forma de realização preferida, é comprimida uma quantidade adequada de extrudado multiparticulado num comprimido oral, utilizando equipamento de compressão convencional, utilizando técnicas convencionais. As técnicas e composições para preparar os comprimidos (compressos e moldados), cápsulas (gelatina dura e mole) e pílulas estão também descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

Ainda noutra forma de realização preferida, o extrusado pode ser moldado em comprimidos, como estabelecido na Patente U.S. Nº 4957681 (Klimesch, et. al.), descrita com detalhe adicional acima.

Opcionalmente, os sistemas multiparticulados extrusados por fusão de libertação sustida ou comprimidos, podem ser revestidos ou a cápsula de gelatina pode ser depois revestida com um

revestimento de libertação sustida, tal como os revestimentos de libertação sustida descritos acima. Tais revestimentos incluem, de um modo adequado, uma quantidade suficiente de material hidrofóbico para obter um nível de ganho de peso de cerca de 2 a cerca de 30 porcento, embora o revestimento exterior possa ser maior, dependendo das propriedades físicas do composto analgésico fármaco particular utilizado e da taxa de libertação desejada, entre outras coisas.

As formas de dosagem unitárias extrusadas por fusão da presente invenção, podem ainda incluir combinações de multiparticulados extrusados por fusão contendo um ou mais dos agentes terapeuticamente activos divulgados acima, antes de serem encapsulados. Além disso, as formas de dosagem unitárias podem incluir também uma quantidade de um agente terapeuticamente activo de libertação imediata para efeito terapêutico imediato. O agente terapeuticamente activo de libertação imediata pode ser incorporado, e. g., como peletes separados dentro de uma cápsula de gelatina ou podem ser revestidos na superfície dos multiparticulados após preparação das formas de dosagem (e. g., revestimento de libertação controlada ou baseado em matriz). As formas de dosagem unitárias da presente invenção podem conter também uma combinação de esferas de libertação controlada e multiparticulados de matriz, para atingir um efeito desejado.

As formulações de libertação sustida da presente invenção, libertam, de um modo preferido, lentamente o agente terapeuticamente activo, e. g., quando ingeridas e expostas aos fluidos gástricos e, depois, aos fluidos intestinais. O perfil de libertação sustida, das formulações extrusadas por fusão da invenção, pode ser alterado, por exemplo, por variação da

quantidade de retardante, i. e., material hidrofóbico, por variação da quantidade de plastificante relativamente ao material hidrofóbico, por inclusão de ingredientes ou excipientes adicionais, por alteração do método de produção, etc.

Noutras formas de realização da invenção, o material extrusado por fusão é preparado sem a inclusão do agente terapeuticamente activo, que é depois adicionado ao extrusado. Tipicamente, tais formulações irão apresentar o agente terapeuticamente activo, misturado em conjunto com o material de matriz extrusado e, depois, a mistura irá ser comprimida de modo a proporcionar uma formulação de libertação lenta. Tais formulações podem ser vantajosas, por exemplo, quando o agente terapeuticamente activo incluído na formulação é sensível às temperaturas necessárias para amolecer o material hidrofóbico e/ou material retardante.

Os substratos da presente invenção podem ser também preparados via uma técnica de sedimentação por fusão. Em tais circunstâncias, o fármaco activo na forma finamente dividida é combinado com um ligando (também na forma particular e outros ingredientes inertes opcionais e, depois, a mistura é sedimentada, e. g., por processamento mecânico da mistura num agitador de cisalhamento elevado para formar os peletes (grânulos, esferas). Depois disto, os peletes (grânulos, esferas) podem ser peneirados, de modo a obter peletes do tamanho necessário. O material de ligação está, de um modo preferido, na forma particulada e apresenta um ponto de fusão superior a cerca de 40 °C. As substâncias de ligação adequadas incluem, por exemplo, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal

hidrogenado, outras gorduras hidrogenadas, ésteres de ácido gordo, glicéricos de ácido gordo e semelhantes.

As dosagens propostas das formulações de metilfenidato da invenção podem ser, e. g., 10, 15, 20 e 30 mg. Nas formulações multiparticuladas de metilfenidato MLR da invenção, os tamanhos de cápsula e pesos de enchimento propostos para tais dosagens são como se segue:

Dosagens	Peso do Enchimento	Tamanho da Cápsula
10 mg	100 mg	4
15 mg	150 mg	3
20 mg	200 mg	2
30 mg	300 mg	1

Em determinadas formas de realização preferidas da presente invenção, uma quantidade eficaz do fármaco na forma de libertação imediata está incluída na formulação de fármaco. A forma de libertação imediata do fármaco está incluída numa quantidade que é eficaz para reduzir o tempo para a concentração máxima do fármaco no sangue (e. g., plasma), tal que o tempo para  $T_{máx}$  é reduzido para um tempo de, e. g., cerca de 0,5 a cerca de 2 horas. Ao incluir uma quantidade de fármaco de libertação imediata na formulação, o tempo para o início de acção é significativamente diminuído e é o mesmo ou mais rápido do que para o tratamento de IR convencional de referência (Ritalin de IR).

Em tais formas de realização, uma quantidade eficaz do fármaco, na forma de libertação imediata pode ser revestida nos substratos (e. g., multiparticulados ou comprimidos) da presente invenção. Por exemplo, quando a libertação prolongada do fármaco a partir da formulação é devida a um revestimento de libertação controlada, a camada de libertação imediata pode ser sobre-revestida por cima do revestimento de libertação controlada. Por outro lado, a camada de libertação imediata pode ser revestida na superfície de substratos em que o fármaco está incorporado numa matriz de libertação controlada. Quando são incorporada uma pluralidade de substratos de libertação sustida compreendendo uma dose unitária eficaz do fármaco (e. g., sistemas multiparticulados incluindo peletes, esferas, pérolas e semelhantes) numa cápsula de gelatina dura, a porção de libertação imediata da dose de fármaco pode ser incorporada na cápsula de gelatina via inclusão da quantidade suficiente do fármaco de libertação imediata, como um pó ou granulado, dentro da cápsula. Alternativamente, a própria cápsula de gelatina pode ser revestida com uma camada de libertação imediata do fármaco. Um especialista na técnica irá ainda reconhecer outras formas alternativas de incorporar a porção de fármaco de libertação imediata na dose unitária. Tais alternativas são consideradas como sendo englobadas pelas reivindicações em anexo.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS**

Os seguintes exemplos ilustram os vários aspectos da presente invenção.

## Exemplo de Referência 1

### Esferas de Libertação Imediata de Metilfenidato HCl

**TABELA 1**

Ingredientes	%
Cloridrato de metilfenidato	15,0
Esferas de açúcar 14/18	80,0
Opadry® clear YS-1-7006	5,0
Água	q.b.
Total	100,0

1. Carregar o Revestidor de Leito Fluidizado de Wurster Niro-Aeromatic Strea 1 de malha de 14/18 com PG Nupareil® (esferas de açúcar NF).
2. Revestir as esferas a 60 °C por vaporização de uma solução de cloridrato de metilfenidato (12% p/p) e Opadry clear (4% p/p) em água.
3. Após a conclusão do revestimento, deixar as esferas a secar a 60 °C durante 2 ou 3 minutos.
4. Arrefecer as esferas num recipiente raso à temperatura ambiente.
5. Quebrar os aglomerados, caso existam.
6. Peneirar as esferas através de uma peneira de Tyler de malha 10 (1,77 mm de abertura) e depois através de

---

uma peneira de Tyler de malha 20 (850 micrómetros de abertura) para remover impurezas.

7. Aplicar um revestimento exterior sob as esferas, por vaporização de uma solução de solução de Opadry clear colorida (4% p/p), para um ganho teórico em peso de 1% p/p.

Após completo o sobre-revestimento, as esferas são então colocadas nas cápsulas de gelatina dura a uma força de 20 mg.

O teste de dissolução foi efectuado nas cápsulas de IR cheias com esferas, utilizando um Dispositivo 1 USP (método de cesto) em 500 mL de suco gástrico simulado sem enzima, 100 rpm a 37 °C. Os resultados são como se segue:

**TABELA 2**

Tempo (minutos)	% de Metilfenidato HCl dissolvido
10	92,7
20	95,7
30	97,7
45	98,5

Os resultados de dissolução, como apresentados na tabela acima, indicam que 98,5% do cloridrato de metilfenidato foi dissolvido em 45 minutos.

## Exemplo de Referência 2

### Esferas de Liberação Controlada (CR) de Metilfenidato HCl com Revestimento de Polímero Acrílico

**TABELA 3**

Ingredientes	%
Esferas de IR de Metilfenidato	86,20
Eudragit® RS 30 D	8,63
Citrato de trietilo	1,72
Talco	3,45
Água	q.b.
Total	100,0

O revestimento de liberação controlada é preparado como se segue:

1. O Eudragit® RS 30 D é plastificado com citrato de trietilo e talco durante, aproximadamente, 30 minutos.
2. Uma carga das esferas de IR é carregada num local de inserção de Wurster de um Secador de Leito Fluidizado Aeromatic com um bocal de 1 mm e as esferas são revestidas para um ganho de peso de ~8%.
3. Após completo o revestimento, as esferas são curadas durante 24 horas a 40–45 °C.

As esferas foram então colocadas em cápsulas de gelatina dura a uma força e 20 mg.

Os testes de dissolução foram efectuados nas cápsulas de SR cheias com esferas, utilizando um Dispositivo USP (método de cesto). As cápsulas foram colocadas em 500 mL de suco gástrico simulado sem enzima, inicialmente durante 2 horas a 100 rpm e 37 °C e, depois, colocadas em 500 mL de fluido intestinal simulado sem enzima durante o período de teste restante. Os resultados são como se segue:

**TABELA 4**

Tempo (horas)	Metilfenidato HCl dissolvido
1	6,9
2	16,2
3	26,1
4	35,7
6	59,8
8	74,7
12	75,4
18	82,5
24	92,8

Os resultados de dissolução, como apresentados na tabela acima, indicam que existe 92,8% de cloridrato de metilfenidato dissolvidos em 24 horas.

### **Exemplos de Referência 3 & 4**

#### **Dependência da Taxa de Libertação do Metilfenidato HCl das Esferas de Libertação Controlada (CR) na Quantidade de Revestimento de Polímero Acrílico**

Ao ajustar a quantidade de Eudragit® RS 30 D aplicada, a taxa de libertação pode ser ajustada. Este efeito é ilustrado nos Exemplos 3 e 4 abaixo:

**TABELA 5**

Ingredientes	%	
	Exemplo 3	Exemplo 4
Esferas de IR de Metilfenidato HCl	91,2	94,0
Eudragit® RS 30 D	5,8	3,9
Citrato de trietilo	1,0	0,7
Talco	2,0	1,4
Água	-	-
Total	100,0	100,0

O método de preparação das esferas de libertação controlada nos Exemplos 3 e 4 é semelhante ao método descrito no Exemplo 2, ao variar a proporção das esferas e Eudragit® RS 30 D.

As esferas curadas foram colocadas dentro de cápsulas de gelatina dura a uma força de 20 mg.

Os resultados de dissolução, efectuados sob condições idênticas às encontradas no Exemplo 2, são apresentadas abaixo:

**TABELA 6**

Tempo (horas)	% de Metilfenidato HCl dissolvido	
	Exemplo 3	Exemplo 4
1	18,7	49,5
2	35,1	73,3
3	49,0	81,5
4	60,6	85,2
6	75,7	90,4
8	77,3	90,7
12	82,1	92,8

Os resultados de dissolução, como apresentados na tabela acima, indicam que existe 82,1% e 92,8%, respectivamente, de cloridrato de metilfenidato dissolvidos em 12 horas. No entanto, a libertação do fármaco do Exemplo 4 foi significativamente mais rápida nos pontos de tempo das 1, 2, 3, 4, 6 e 8 horas.

### Exemplo 5

**Esferas de Libertação Revestidas (CR) Revestidas  
Entericamente (EC) - Esferas CR EC.**

**TABELA 7**

Ingredientes	%
Esferas de CR de Metilfenidato	83,2
Eudragit® L 30 D55	9,9
Citrato de trietilo	2,0
Talco	4,9
Água	q.b.
Total	100,0

O processo de revestimento entérico é descrito abaixo:

1. O Eudragit® L 30 D 55 é plastificado com citrato de trietilo e talco durante, aproximadamente, 30 minutos.
2. Uma carga de esferas de CR de metilfenidato é carregada num local de inserção de Wurster de um Secador de Leito Fluidizado do Aeromatic com 1 bocal de vaporização de 1 mm e as esferas foram revestidas para um ganho de peso de ~9%.
3. Após completo o revestimento, as esferas foram curadas durante 18 horas a 40 °C.

4. As esferas curadas são depois peneiradas através de peneiras Tyler de malha 10 (abertura de 1,7 mm) e Tyler de malha 20 (abertura de 850 micrómetros), para remover quaisquer impurezas.

As esferas foram depois colocadas no interior de cápsulas de gelatina dura a uma força de 2 mg.

Foi efectuado o teste de dissolução às cápsulas cheias com esferas de CR, utilizando um Dispositivo 1 USP (método de cesto) de 500 mL a 100 rpm e 37 °C utilizando SGF sem enzima para as duas primeiras 2 horas e SIF sem enzima para o resto do período de teste. Os resultados são apresentados abaixo:

**TABELA 8**

Tempo (horas)	% Metilfenidato HCl dissolvido		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1	0,4	1,0	2,0
2	2,2	5,4	7,4
3	18,8	27,8	61,3
4	36,7	48,3	87,0
6	59,5	75,5	98,8
8	76,9	90,1	100,0
12	82,3	99,6	-

Os resultados de dissolução, como apresentados na tabela acima, indicam que estava muito pouco fármaco dissolvido no suco

gástrico após revestimento entérico e que o perfil de dissolução das esferas de CR foi modificado.

### **Exemplo 6**

#### **FORMULAÇÕES PARA ENSAIOS CLÍNICOS**

Os exemplos 6A, 6B e 6C abaixo estabelecem as formulações desenvolvidas e testadas nos estudos clínicos.

#### **Exemplo 6A: (Esferas de CR•EC•IR)**

#### **Revestimento de Liberação Imediata (IR) de Esferas de Metilfenidato de Liberação Controlada Revestidas Entericamente (CR•EC)**

A formulação (Esferas CR•EC•IR), daqui para a frente referida como a Formulação 1, é uma cápsula contendo esferas de liberação multi-camada que possuem componentes de liberação controlada e de liberação imediata. São constituídas por uma esfera de liberação controlada que é revestida entericamente de modo a retardar a dissolução até após o esvaziamento gástrico. A esfera de liberação controlada revestida entericamente possui um revestimento exterior de liberação imediata para proporcionar uma taxa inicial de absorção igual a, ou superior aos comprimidos de liberação imediata de Ritalin® IR. O componente de liberação imediata representa 40% da dose total por esfera e o componente de liberação controlada representa 60%.

**TABELA 9**

Ingredientes	%
Esferas de Metilfenidato HCl de Liberação Controlada de Revestimento Entérico	91,4
Cloridrato de Metilfenidato USP	6,5
Opadry® clear YS-1-7006	2,1
Água	q.b.
Total	100,0

A aplicação de um revestimento de liberação imediata sobre as esferas de CR de Revestimento Entérico é descrita abaixo:

1. Dissolver o Metilfenidato HCl USP e Opadry em água com agitação.
2. Carregar esferas CR•EC no local de inserção Wurster de um Secador de Leito Fluidizado Aeromatic.
3. Vaporizar as esferas com a solução de revestimento utilizando um bocal de vaporização de 1 mm a uma temperatura não superior a 50 °C.
4. Após completo o revestimento, arrefecer as esferas para a temperatura ambiente e passar através de peneiras Tyler de malha 10 e 20 para remover impurezas.

As esferas foram depois colocadas numa cápsula de gelatina dura para uma força de 20 mg.

O teste de dissolução foi efectuado nas cápsulas cheias com esferas da Formulação 1, utilizando um Dispositivo 1 USP (método de cesto) 100 rpm, 500 mL a 37 °C - suco gástrico simulado sem enzima durante a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> hora; da 3<sup>a</sup> hora para a frente fluido intestinal simulado sem enzima.

Os resultados são como se segue:

**TABELA 10**

Tempo (horas)	% de Metilfenidato HCl dissolvido
5 minutos	37,0
10 minutos	38,0
15 minutos	39,0
30 minutos	40,0
60 minutos	40,0
2	40,1
3	51,4
4	61,0
6	75,6
8	87,0
12	87,5

Os resultados de dissolução, como apresentados na tabela acima, indicam um início rápido na dissolução seguido por ação prolongada.

**Exemplo 6B: (Mistura CR•EC + IR)**

**Combinação de Esferas de Metilfenidato de Liberação Imediata (IR) e Esferas de Metilfenidato de Liberação Controlada (CR•EC) Revestidas Entericamente (CR)**

As esferas de liberação controlada revestidas entericamente (CR•EC) descritas no Exemplo 5 podem ser misturadas com as esferas de liberação imediata (IR) descritas no Exemplo 1 em proporções variadas e colocadas em cápsulas para obter a forma de dosagem misturada final (Mistura CR•EC + IR), daqui para a frente referidas como Formulação 2. A formulação 2 foi concebida para proporcionar uma taxa de absorção mais rápida da porção de liberação controlada que a Formulação 1. O componente de liberação imediata representa 35% da dose total por cápsula e o componente de liberação controlada representa 65%.

O teste de dissolução foi efectuado e os resultados comparativos são apresentados na Tabela 11 abaixo.

**Exemplo de Referência 6C: (Esferas CR•IR)**

**Revestimento de Liberação Imediata (IR) de Esferas de Metilfenidato de Liberação Controlada (CR)**

A formulação de esferas CR•IR, daqui para a frente referida como Formulação 3, é uma cápsula contendo esferas simples preparadas com um último revestimento de liberação imediata e um núcleo de liberação controlada e é concebida para

proporcionar uma taxa de absorção intermédia da porção de libertação controlada entre as das formulações de libertação controlada das Formulações 1 e 2. O componente de libertação imediata representa 30% da dose total por esfera e o componente de libertação controlada representa 70%.

O último revestimento de libertação imediata é aplicado nas esferas de CR como descrito no Exemplo 6A para a Formulação 1.

Os perfis de dissolução das Formulações 1-3 e Ritalin® SR, utilizada como comparação, são apresentados na Tabela 11 abaixo. Na 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> hora estão em 500 mL de fluido gástrico simulado. O fluido intestinal simulado (500 mL) é utilizado da 3<sup>a</sup> hora em diante. Os resultados do teste de dissolução confirmam o perfil de dissolução *in vitro* antecipado.

**Tabela 11. Comparaçao da Dissoluçao das Formulações**

Tempo (Horas)	Ritalin de SR	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3
10 min	21,4	38,0	32,0	28,6
30 min	31,4	40,0	36,7	34,0
1	45,7	40,0	38,2	40,5
2	62,3	40,1	40,4	57,6
3	75,8	51,4	68,1	70,6
4	79,5	61,0	86,4	79,5
6	88,0	75,6	95,4	89,6
8	90,7	87,0	96,2	92,7
12	91,3	87,5	97,0	93,1

### Exemplo 7

#### Comparação em Quatro Modos da Formulação 1 de Dose Única (Alimentação e Jejum) com Duas doses de Ritalin de IR (Alimentação e Jejum)

A biodisponibilidade das cápsulas de Metilfenidato de MLR foi investigada num estudo de quatro vias com ocultação que, compara a Formulação 1, 20 mg de formulação de dosagem única sob condições de alimentação e jejum, com duas doses de Ritalin® IR (com 4 horas de intervalo).

Foi administrada uma dose única de 20 mg da Formulação 1 ou duas doses de metilfenidato de liberação imediata de 10 mg cada, com quatro horas de intervalo, a voluntários do sexo masculino saudáveis, quer sob condições de alimentação quer de jejum (n=12). As condições de "alimentação" indicam que a formulação de teste foi administrada aos indivíduos após estes terem ingerido um pequeno-almoço com alto teor em gorduras. Após um jejum de um dia para o outro de, pelo menos, 10,0 horas, foi administrado a cada um dos indivíduos do sexo masculino saudáveis, não fumadores e normais, os seguintes tratamentos, de acordo com o esquema de 4 tratamentos aleatórios concebido por Williams.

*Tratamento 1:* Produto de Teste: metilfenidato de liberação controlada, Formulação 1, cápsula de 20 mg, na manhã sob condições de jejum.

*Tratamento 2:* Produto de Referência: metilfenidato de liberação imediata, Ritalin® (Novartis), comprimido de 10 mg pela manhã e 4 horas mais tarde, sob condições de jejum.

*Tratamento 3:* Produto de Teste: metilfenidato de liberação controlada, Formulação 1, cápsula de 20 mg, administrada 5 minutos após um pequeno-almoço com alto teor em gorduras.

*Tratamento 4:* Produto de Referência: metilfenidato de liberação imediata, Ritalin® (Novartis), comprimido de 10 mg pela manhã e 4 horas mais tarde, administrado 5 minutos após um pequeno-almoço com alto teor em gorduras.

Existiu um período de sete dias de lavagem entre os períodos de estudo. Durante cada período de estudo, foram retiradas amostras de sangue (1 x 5 mL cada) de cada indivíduo no período de uma hora antes do doseamento e a 0,250, 0,500, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 3,00, 3,50, 4,00, 4,50, 5,00, 6,00, 7,00, 8,00, 10,0, 12,0, 16,0, 24,0 horas após a dose para a Formulação 1 e antes da dose, 0,250, 0,500, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 3,00, 3,50, 4,00, 4,50, 5,00, 6,00, 7,00, 8,00, 10,0, 12,0, 16,0, 24,0 horas após dose com Ritalin® IR. Foi recolhido o plasma de cada amostra de sangue e armazenado num congelador a -20°C até ser ensaiada para a concentração plasmática de metilfenidato. O ensaio das concentrações plasmáticas de metilfenidato foi efectuado utilizando cromatografia gasosa/espectrometria de massa (GC/EM).

As concentrações plasmáticas médias, desvios padrão e coeficientes de variação são apresentados em função do tempo nas Tabelas 12 e 13, para condições de alimentação e jejum, respectivamente.

Estes dados são apresentados graficamente nas Figuras 1-4. A Figura 1 apresenta a concentração plasmática média versus tempo para a Formulação 1 e Ritalin® sob condições de jejum. A

Figura 2 apresenta a concentração plasmática média *versus* tempo, para a Formulação 1 e Ritalin®, sob condições de alimentação. A Figura 3 apresenta a concentração plasmática média *versus* tempo, para a Formulação 1, sob condições de alimentação e jejum. A Figura 4 apresenta a concentração plasmática média *versus* tempo, para a Ritalin®, sob condições de alimentação e jejum.

**Tabela 12. Concentrações Plasmáticas Médias de Metilfenidato (pg/mL): Formulação 1 e Ritalin® IR (jejum)**

Tempo da Amostra (h)	Formulação 1			Ritalin		
	Concentração	SD(±)	CV(%)	Concentração	SD(±)	CV (%)
0,000	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-
0,250	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-
0,500	817,53	801,84	98,08	883,96	686,65	77,68
0,750	2268,79	1128,12	49,72	2485,74	828,38	33,33
1,00	3108,79	756,66	24,34	3468,74	1172,28	33,80
1,50	3597,88	740,36	20,58	4388,04	998,86	22,76
2,00	3675,60	1315,29	35,78	4289,39	1144,40	26,68
2,50	3469,81	882,62	25,44	4121,37	1014,57	24,62
3,00	3573,56	1031,61	28,87	3528,56	863,25	24,46
3,50	3637,01	1008,73	27,74	3020,93	716,36	23,71
4,00	3604,03	1071,59	29,73	2747,91	698,95	25,44
4,50	3494,44	1069,13	30,60	2958,49	799,89	27,04
5,00	3446,41	1069,50	31,03	4394,22	1603,40	36,49
5,50	-	-	-	5525,84	1766,58	31,97
6,00	3421,13	1166,25	34,09	5927,06	1955,99	33,00
6,50	-	-	-	5528,41	1758,49	31,81
7,00	3422,32	958,42	28,00	4860,45	1482,24	30,50
8,00	3338,59	724,49	21,70	3795,34	1500,79	39,54
10,0	2858,42	612,21	21,42	2223,48	926,11	41,65

(Continuação)

Tempo da Amostra (h)	Formulação 1			Ritalin		
	Concentração	SD(±)	CV (%)	Concentração	SD(±)	CV (%)
12,0	2073,97	536,08	25,85	1334,71	523,37	39,21
16,0	1180,67	502,11	42,53	455,86	287,79	63,13
24,0	275,87	201,51	73,04	55,10	99,99	181,46

**Tabela 13. Concentrações Plasmáticas Médias de Metilfenidato (pg/mL): Formulação 1 e Ritalin® IR (alimentação)**

Tempo da Amostra (h)	Formulação 1			Ritalin		
	Concentração	SD(±)	CV (%)	Concentração	SD(±)	CV (%)
0,000	0,00	0,00	-	0,00	0,00	-
0,250	0,00	0,00	-	53,12	133,84	251,95
0,500	291,66	271,58	93,11	1256,61	1602,66	127,54
0,750	910,22	653,80	71,83	2984,60	3406,53	114,14
1,00	1580,66	983,13	62,20	3400,39	2301,87	67,69
1,50	2760,68	797,24	28,88	5205,16	1882,17	36,16
2,00	3098,73	874,49	28,22	5146,55	1617,43	31,43
2,50	3655,68	982,31	26,87	5157,11	1227,99	23,81
3,00	3625,88	797,55	22,00	4546,61	932,94	20,52
3,50	3717,71	951,58	25,60	4184,34	1080,71	25,83
4,00	3650,63	875,97	23,99	3652,57	1023,22	28,01
4,50	3627,41	835,40	23,03	3811,27	1103,83	28,96
5,00	3430,14	783,72	22,85	5158,45	1714,53	33,24
5,50	-	-	-	5982,98	1618,65	27,05
6,00	3418,03	937,07	27,42	6228,81	1591,64	25,55
6,50	-	-	-	6054,32	1919,95	31,71
7,00	4218,94	775,86	18,39	5538,57	1741,02	31,43
8,00	4679,67	1126,52	24,07	4350,90	1611,95	37,05
10,0	3858,58	1045,56	27,10	2577,66	896,59	34,78

(Continuação)

Tempo da Amostra (h)	Formulação 1			Ritalin		
	Concentração	SD(±)	CV (%)	Concentração	SD(±)	CV (%)
12,0	2610,98	902,53	34,57	1521,52	611,54	40,19
16,0	1372,86	737,71	53,74	577,90	334,26	57,84
24,0	334,79	306,63	91,59	94,23	144,99	153,86

## RESULTADOS EXPERIMENTAIS

Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados com base nos dados do estudo de quatro vias.  $AUC_{0-t}$  (pg•h/mL),  $AUC_{0-inf}$  (pg•h/mL),  $AUC_{t/inf}(\%)$ ,  $C_{máx}$  (pg/mL),  $T_{máx}$  (horas),  $T_{1/2el}$  (horas),  $K_{el}$  (hora<sup>-1</sup>), TLIN (horas) e LQCT (horas), foram calculados como descrito abaixo.

Para os objectivos da presente invenção, pretende-se que os seguintes termos possuam os seguintes significados:

### Análise dos Dados de Farmacocinética e Análise Estatística

#### **AUC<sub>0-t</sub>**

Área sob a curva de concentração-tempo a partir do tempo zero até ao tempo da última concentração não zero (isto corresponde à área sob a curva de concentração-tempo, ao longo do intervalo de dosagem da formulação de teste para ambas as formulações de libertação

	controlada e libertação imediata)
<b>AUC<sub>0-inf</sub></b>	Área sob a curva de concentração-tempo a partir do tempo zero até infinito
<b>I.C.</b>	Intervalo de confiança
<b>CV</b>	Coeficiente de variação
<b>C<sub>máx</sub></b>	Concentração máxima observada
<b>K<sub>el</sub></b>	Constante de taxa de eliminação
<b>LQCT</b>	O último tempo de concentração quantificável
<b>SD</b>	Desvio padrão
<b>TLIN</b>	O ponto de tempo onde começa a eliminação linear do log
<b>T<sub>1/2el</sub></b>	Tempo para C <sub>máx</sub> observada
<b>Tempo de Recolha da Amostra</b>	Tempo após recolha da dose de plasma com base nos parâmetros a serem estudados

<b>Tempo Programado</b>	O tempo pré-determinado (relógio) em que devem ser retiradas as amostras
<b>Tempo actual</b>	O tempo exacto (relógio) em que foi retirada a amostra

Os desvios de tempo durante a recolha de amostras para fármacos com um  $T_{\text{máx}} \leq 4$  horas foram tratados como se segue:

entre as 0 e 6 horas após a dosagem, o tempo de recolha da amostra foi utilizado na análise estatística se o atraso entre o tempo actual e estabelecido de recolha do sangue foi < 10%. Acima de 6 horas após dosagem, o tempo de recolha da amostra foi utilizado na análise estatística se o atraso entre o tempo actual e estabelecido de recolha de plasma foi < 15%. Quando os tempos de recolha da amostra foram utilizados quando os critérios de aceitação previamente descritos, foram utilizados os itens de amostragem corrigidos quando se procedeu aos cálculos dos parâmetros farmacocinéticos. Os tempos de recolha da amostra são apresentados em tabelas de concentração e gráficos de apresentação estatística.

A média, desvio padrão (SD) e coeficiente de variação (CV) foram calculados para as concentrações de metilfenidato no plasma para cada tempo de recolha da amostra e tratamento. Do mesmo modo, foram calculadas a média, SD e CV para  $AUC_{0-t}$  (pg•h/mL),  $AUC_{0-\infty}$  (pg•h/mL),  $C_{\text{máx}}$  (pg/mL),  $T_{\text{máx}}$  (hora),  $T_{1/2el}$

(horas),  $K_{el}$  ( $\text{hora}^{-1}$ ), TLIN (hora) e LQCT (hora). O cálculo destes parâmetros farmacocinéticos é explicado abaixo.

### **Áreas sob as Curvas de Concentração-Tempo**

Foi calculado o  $AUC_{0-t}$  utilizando a regra trapezoidal linear.

O  $AUC_{0-1}$  foi derivado, onde t é o tempo (t) da última concentração mensurável (não zero) ( $C_t$ ) para cada tratamento.

O  $AUC_{0-\infty}$  foi calculado como:

$$AUC_{0-t} + \frac{C_t}{K_{el}}$$

Onde  $C_t$  = à última concentração não zero para esse tratamento,  $AUC_{0-t}$  = o AUC do tempo zero ao tempo da última concentração não-zero para esse tratamento e  $K_{el}$  = a constante da taxa de eliminação.

### **Concentração Máxima Observada e tempo do Pico de Concentração Observado**

A concentração máxima observada,  $C_{\max}$  e o tempo para atingir o pico de concentração,  $T_{\max}$ , foram determinados para cada indivíduo e para cada tratamento.

### **Constante da Taxa de Eliminação e Tempo de Meia Vida**

Para calcular a constante da taxa de eliminação ( $K_{el}$ ), foram efectuadas análises de regressão linear no log natural (Ln) dos valores de concentração plasmática (y) versus tempo (x). Os cálculos foram efectuados entre um ponto de tempo onde começa a fase de eliminação linear log (LQCT). O  $K_{el}$  foi retirado como o declive multiplicado por (-1) e o tempo de meia vida aparente ( $T_{\frac{1}{2} el}$ ) como  $0,693/K_{el}$ .

### **TLIN e LQCT**

O TLIN, o ponto de tempo onde começa a eliminação linear log e LQCT, o último tempo de concentração mensurável, foram determinados para cada indivíduo e para cada tratamento.

### **Percentagem de Fármaco Absorvida**

A percentagem de fármaco absorvida foi calculada para cada tempo de recolha de amostra (t) através do método de Wagner-Nelson Modificado, como implementado no software de kinética, versão 2.0.1, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{C_t + (K_{el} \times AUC_{0-t})}{(K_{el} \times AUC_{0-\infty})} \times 100$$

Todas as ANOVA foram efectuadas com o Processo dos Modelos Lineares Gerais SAS (GLM). Para todas as análises, os efeitos

foram considerados estatisticamente significativos se a probabilidade associada a 'F' for inferior a 0,050. Com base nas comparações emparelhadas dos dados de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  e  $C_{\max}$  transformado em ln, foram determinadas as razões relativas das médias geométricas, calculadas de acordo com a fórmula " $e^{(X-Y)} \times 100$ " bem como os intervalos de confiança geométricos a 90%.

## **RESULTADOS**

A concentração plasmática de metilfenidato não carregado após a administração da formulação de liberação controlada, Formulação 1, atingiu a concentração máxima ( $C_{\max}$ ) a uma média de 3,27 horas sob condições de jejum e 7,29 horas sob condições de alimentação, reflectindo um perfil de absorção bifásico. A concentração plasmática de metilfenidato não carregado após administração de duas doses da formulação de liberação imediata (Ritalin® IR) atingiu a concentração máxima ( $C_{\max}$ ) às 5,96 horas sob condições de jejum e às 3,54 horas sob condições de alimentação. Quando a determinação de  $C_{\max}$  foi restringida à primeira dose de metilfenidato de liberação imediata, o  $T_{\max}$  foi às 1,71 horas sob condições de jejum e às 1,63 horas sob condições de alimentação.

Os parâmetros de farmacocinética completos de 20 mg de metilfenidato de liberação controlada, Formulação 1, e 10 mg de metilfenidato de liberação imediata (Ritalin® IR) sob condições de alimentação e jejum, são apresentados nas Tabelas 14 e 15 abaixo.

**Tabela 14. Parâmetros de Farmacocinética para Formulação 1**

Parâmetros	Formulação 1 (jejum) Média ± SD	CV (%)	Formulação 1 (alimentação) Média ± SD	CV (%)
<b>AUC<sub>0-t</sub></b> <b>(pg.h/mL)</b>	48493,80 ± 13430,27	27,69	54686,38 ± 15118,66	27,65
<b>AUC<sub>0-inf</sub></b> <b>(pg.h/mL)</b>	51213,86 ± 13260,14	26,59	57931,47 ± 16762,54	28,94
<b>C<sub>máx</sub></b> <b>(pg/mL)</b>	4410,25 ± 1188,68	26,95	4879,37 ± 1027,85	21,07
<b>T<sub>máx</sub> (h)</b>	3,27 ± 2,54	77,64	7,29 ± 1,29	17,65
<b>K<sub>el</sub> (h<sup>-1</sup>)</b>	0,1672 ± 0,0339	20,25	0,1812 ± 0,0392	21,65
<b>T<sub>1/2 el</sub> (h)</b>	4,32 ± 0,96	22,18	4,06 ± 1,25	30,91

**Tabela 15. Parâmetros de Farmacocinética para a Ritalin® IR**

Parâmetros	RITALIN® (jejum) Média ± SD	CV (%)	RITALIN® (alimentação) Média ± SD	CV (%)
<b>AUC<sub>0-t</sub> (pg.h/mL)</b>	44644,22 ± 13806,82	30,93	52781,49 ± 15194,94	28,79
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (pg.h/mL)</b>	46466,23 ± 14012,73	30,16	54783,17 ± 15311,08	27,95
<b>C<sub>máx</sub> (pg/mL)</b>	6536,04 ± 1669,29	25,54	7571,74 ± 1534,58	20,27
<b>T<sub>máx</sub> (h)</b>	5,96 ± 0,54	9,09	3,54 ± 2,42	68,43
<b>K<sub>el</sub> (h<sup>-1</sup>) -</b>	0,2481 ± 0,0550	22,17	0,2449 ± 0,0719	29,37
<b>T<sub>1/2 el</sub> (h)</b>	2,93 ± 0,71	24,10	3,08 ± 0,96	31,26

Os resultados da ANOVA e do Teste de Gama Múltipla de Duncan nos dados de AUC<sub>0-t</sub> transformados em ln, mostram uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para este parâmetro. De acordo com o Teste de Gama Múltipla de Duncan, o AUC<sub>0-t</sub> do tratamento 1 foi significativamente diferente do AUC<sub>0-t</sub> dos tratamentos 2 e 3. No entanto, o Teste de Gama

Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 3 e 4 para este parâmetro. Foram efectuadas análises estatísticas aos dados sumariados na Tabela 16 abaixo:

**TABELA 16**

AUC <sub>0-t</sub> (pg•h/mL)	TRT1 vs. TRT 2	TRT 3 vs. TRT 4	TRT 1 vs. TRT 3
<b>Razão</b>	109,90%	104,08%	88,65%
<b>I.C. Geométrico a 90%</b>	102,59% a 117,74%	97,15% a 111,50%	82,75% a 94,97%

Os resultados da ANOVA e do Teste de Gama Múltipla de Duncan, efectuado aos dados de AUC<sub>0-inf</sub> transformados em ln, mostram uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para este parâmetro. De acordo com o Teste de Gama Múltipla de Duncan, o AUC<sub>0-inf</sub> do tratamento 1 foi significativamente diferente do AUC<sub>0-inf</sub> dos tratamentos 2 e 3. No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 3 e 4 para este parâmetro. As análises estatísticas efectuadas aos dados estão sumariadas abaixo, na Tabela 17:

**TABELA 17**

AUC <sub>0-inf</sub> (pg•h/mL)	TRT 1 vs. TRT 2	TRT 3 vs. TRT 4	TRT 1 vs. TRT 3
<b>Razão</b>	111,65%	105,86%	88,85%
<b>I.C. Geométrico a 90%</b>	104,09% a 119,95%	98,70% a 113,55%	82,84% a 95,30%

Os resultados de ANOVA e Teste de Gama Múltipla de Duncan efectuados aos dados de  $C_{\max}$  transformados em  $\ln$ , mostram uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para este parâmetro. De acordo com o Teste de Gama Múltipla de Duncan, o  $C_{\max}$  do tratamento 1 não foi significativamente diferente do  $C_{\max}$  do tratamento 3. No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan detectou diferenças estatisticamente significativas para  $C_{\max}$  quando comparado os tratamentos 1 e 2 e tratamentos 3 e 4. As análises estatísticas efectuadas aos dados estão sumariadas abaixo na Tabela 18:

**TABELA 18**

$C_{\max}$ (pg/mL)	TRT 1 vs. TRT 2	TRT 3 vs. TRT 4	TRT 1 vs. TRT 3
<b>Razão</b>	67,48%	64,38%	89,37%
<b>I.C. Geométrico a 90%</b>	60,28% a 75,54%	57,51% a 72,07%	79,83% a 100,04%

A ANOVA e o Teste de Gama Múltipla de Duncan, efectuados aos dados de  $T_{\max}$ , detectaram uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para este parâmetro. O Teste de Gama Múltipla de Duncan detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 1 e 2, tratamentos 3 e 4 e tratamentos 1 e 3 para este parâmetro.

A ANOVA e o Teste de Gama Múltipla de Duncan, efectuados nos dados de  $T_{rel}$ , detectaram uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para este parâmetro. O Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 1 e 3 para  $T_{rel}$ . No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan detectou

diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 1 e 2 e tratamentos 3 e 4 para este parâmetro.

Os resultados de ANOVA e Teste de Gama Múltipla de Duncan, efectuados aos dados de  $K_{el}$ , mostram uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para este parâmetro. Foram detectadas diferenças estatisticamente significativas, através do Teste de Gama Múltipla de Duncan, entre os tratamentos 1 e 2 e tratamentos 3 e 4, mas não para os tratamentos 1 e 3.

### **Sumário e Análise**

As razões de AUC e  $C_{máx}$  de 20 mg de metilfenidato de liberação controlada, Formulação 1, sob condições de alimentação e jejum estão sumariadas na Tabela 19 abaixo. Na Tabela 20 abaixo, está sumariada a comparação das razões de AUC e  $C_{máx}$  para 10 mg de metilfenidato de liberação imediata (Ritalin® IR) e Formulação 1 sob condições de jejum. A Tabela 21 mostra as razões comparativas para 10 mg de metilfenidato de liberação imediata (Ritalin® IR) e Formulação 1 sob condições de alimentação.

### **Tratamento 1 (Formulação 1, jejum) versus Tratamento 3 (Formulação 1, alimentação)**

As ANOVA detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  e  $C_{máx}$  transformados em  $\ln$  e  $T_{máx}$ ,  $K_{el}$ ,  $T_{1/2el}$ . não transformado o Teste de Gama Múltipla de Duncan detectou diferenças estatisticamente

significativas entre os tratamentos 1 e 3 para  $AUC_{0-t}$  transformados em ln e  $AUC_{0-inf}$  e  $T_{max}$  não transformados. No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para  $C_{max}$  transformado em ln e  $K_{el}$  e  $T_{1/2el}$  não transformados. Verificou-se que todas as razões de formulação, bem como os intervalos de confiança geométricos a 90% da média relativa de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  e  $C_{max}$  do produto de teste (Formulação 1, jejum) para o produto de referência (Formulação 1, alimentação) estavam dentro da gama de 80 a 125%. Isto é sumariado na Tabela 19 abaixo:

**Tabela 19. Formulação 1 (Alimentação) vs. Formulação 1 (Jejum)**

	<b><math>AUC_{0-t}</math></b>	<b><math>AUC_{0-inf}</math></b>	<b><math>C_{max}</math></b>
Razão <sup>1</sup>	112,80%	112,54%	111,90%
I.C. Geométrico a 90% <sup>2</sup>	105,29%-120,84%	104,93%-120,71%	99,96%-125,27%

<sup>1</sup> Calculada utilizando as médias geométricas de acordo com a fórmula:  $e^{[Fórmula\ 1(alimentação)-Fórmula\ 1(jejum)]} \times 100$

<sup>2</sup> Intervalo de Confiança Geométrico a 90% utilizando os dados transformados em ln

**Tratamento 1 (Formulação 1, jejum) versus Tratamento 2 (Ritalin®, jejum)**

As ANOVA detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  e  $C_{max}$  transformados em ln e  $T_{max}$ ,  $K_{el}$ ,  $T_{1/2el}$  não transformado. O Teste de

Gama Múltipla de Duncan detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 1 e 2 para todos os parâmetros. Com a excepção do  $C_{\max}$ , verificou-se que todas as razões das formulações bem como os intervalos de confiança geométrico a 90% da média relativa de  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{0-\infty}$  do produto de teste (Formulação 1) para produto de referência (Ritalin) estavam dentro da gama de 80 a 125%. Isto é sumariado na Tabela 20 abaixo:

**TABELA 20. Formulação 1 (Jejum) vs Ritalin® (Jejum)**

	<b><math>AUC_{0-t}</math></b>	<b><math>AUC_{0-\infty}</math></b>	<b><math>C_{\max}</math></b>
<b>Razão<sup>1</sup></b>	109,90%	111,65%	67,48%
<b>I.C.<sup>2</sup> Geométrico a 90%<sup>2</sup></b>	102,59%-117,74%	104,09%-119,75%	60,28%-75,54%

<sup>1</sup> Calculada utilizando médias geométricas de acordo com a fórmula:  
 $e^{[\text{Formulação 1 (jejum)} - \text{Ritalin de IR (jejum)}]} \times 100$

<sup>2</sup>Intervalo de Confiança geométrico a 90% utilizando os dados transformados em ln

#### **Tratamento 3 (Formulação 1, alimentação) versus Tratamento 4 (Ritalin®, alimentação)**

As ANOVA detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  e  $C_{\max}$  transformados em ln e  $T_{\max}$ ,  $K_{el}$ ,  $T_{1/2el}$  não transformados. O Teste de Gama Múltipla de Duncan detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 3 e 4 para todos os parâmetros com a excepção do  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{0-\infty}$  transformados em ln.

Com a excepção do  $C_{\text{máx}}$ , verificou-se que todas as razões das formulações, bem como os intervalos de confiança geométrico a 90% da média relativa de  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{0-\infty}$  do produto de teste (Formulação 1) para o produto de referência (Ritalin), estavam dentro da gama de 80% a 125%. Tal está sumariado na Tabela 21 abaixo:

**TABELA 21. Formulação 1 (Alimentação) vs. Ritalin® IR (Alimentação)**

	<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	<b>AUC<sub>0-inf</sub></b>	<b>C<sub>máx</sub></b>
<b>Razão<sup>1</sup></b>	104,08%	105,86%	64,38%
<b>I.C Geométrico a 90%<sup>2</sup></b>	97,15%-111,50%	98,70%-113,55%	57,51%-72,07%

<sup>1</sup> Calculada utilizando médias geométricas de acordo com a fórmula:

$$e^{\frac{[\text{Formulação 1(alimentação)} - \text{Ritalin de IR (alimentação)}]}{2}} \times 100$$

<sup>2</sup> Intervalo de Confiança Geométrico a 90% utilizando os dados transformados em ln

## Conclusões

A revisão das curvas de tempo-MPH no plasma individuais indica o seguinte:

As concentrações de MPH no plasma às 12 horas foram superiores para a Formulação 1 do que para a Ritalin de IR em todos os indivíduos, sob condições de alimentação e de jejum.

Foi evidente um perfil bifásico sob condições de jejum em 7-10/12 indivíduos e em 8-10/12 sob condições de alimentação. A curva média, mostrando uma plataforma estável sob condições de

jejum, não é, deste modo, totalmente representativa dos perfis individuais. Deste modo, o revestimento entérico proporciona um perfil bifásico em alguns indivíduos mesmo sob condições de jejum.

Sob condições de jejum, a taxa aparente de aumento de MPH no plasma foi equivalente a, ou mais rápida que a Ritalin de IR em 8/12 indivíduos sob condições de jejum e 4-5/12 indivíduos sob condições de alimentação. As curvas médias que demonstram uma taxa equivalente de aumento sob condições de jejum e um aumento mais lento sob condições de alimentação foram, por isso, altamente indicativas dos perfis individuais.

A biodisponibilidade da Formulação 1 relativamente à Ritalin de IR foi aceitável tanto sob condições de alimentação como de jejum ( $AUC_{inf}$  relativo 106% e 112%). Verificou-se um aumento no AUC da Formulação 1 e Ritalin, quando administradas com alimentos (13,1% e 17,9%, respectivamente).

A Formulação 1 possui um perfil de tempo-concentração plasmática média de MPH mais prolongado do que duas doses de Ritalin de IR. Um estudo cruzado de comparação indica que a Formulação 1 apresenta também um perfil mais prolongado do que a Ritalin de SR.

Sob condições de jejum, a Formulação 1 apresenta uma taxa inicial média de aumento de MPH no plasma que é semelhante à da Ritalin de IR e uma plataforma relativamente constante até às 8 horas após dosagem.

Sob condições de alimentação, o aumento inicial de MPH no plasma da Formulação 1 foi mais lento que sob condições de jejum

e a plataforma apresentou um perfil bifásico. Isto foi consistente com previsões de que o revestimento entérico deveria retardar a libertação do componente de libertação controlada e que este atraso iria ser mais longo sob condições de alimentação (permitindo ao pico de concentração inicial no plasma, devido ao componente de IR, baixar antes do início da libertação do componente de libertação controlada).

A Formulação 1 resulta tanto numa taxa inicial rápida de aumento da concentração plasmática de metilfenidato e uma duração prolongada. A transformação de um perfil de plataforma prolongado sob condições de jejum para um perfil bifásico sob condições de alimentação, foi como o previsto. Deste modo, a Formulação 1 possui um potencial para atingir o duplo objectivo de início rápido e duração prolongada, que são consideradas características desejáveis para uma formulação de metilfenidato de libertação controlada para o tratamento de ADD/ADHD.

Um estudo de biodisponibilidade piloto inicial concluído em voluntários adultos saudáveis confirmou que uma dose única de 20 mg desta formulação possui uma extensão equivalente de absorção às duas doses de metilfenidato de libertação imediata (10 mg) administradas com 4 horas de intervalo. As concentrações plasmáticas máximas com a formulação de libertação controlada são semelhantes às obtidas com a primeira dose de metilfenidato de libertação imediata e de, aproximadamente, 10 horas após dosagem, são superiores à segunda dose de metilfenidato de libertação imediata.

Os resultados indicam o potencial para uma dose única pela manhã desta formulação para produzir os efeitos clínicos que são, pelo menos, equivalentes aos das duas doses de

metilfenidato de libertação imediata administradas ao pequeno-almoço e almoço, com uma duração de acção que pode reduzir a necessidade de uma terceira dose de metilfenidato de libertação imediata mais tarde durante o dia.

### Exemplo 8

#### Comparação em Cinco Modos da Formulação 2 de Dose Única (Alimentação e Jejum), da Formulação 3 de Dose Única (Alimentação e Jejum) e de Ritalin de SR de Dose Única (Jejum)

Foi efectuado um estudo cego em cinco modos que comparou uma dose única da Formulação 2, 20 mg, tanto com alimentação como sob jejum, uma dose única da Formulação 3, 20 mg, tanto com alimentação como sob jejum e uma dose única de Ritalin de SR, 20 mg, sob jejum. De acordo com a literatura publicada e comentários anedóticos dos médicos, a Ritalin de SR é utilizada em menos de 20% dos doentes tratados com metilfenidato.

Foi administrada uma dose única a doze voluntários do sexo masculino saudáveis de 20 mg, quer da Formulação 2 quer da Formulação 3, com quatro horas de intervalo sob condições de alimentação e de jejum ( $n=12$ ) ou 20 mg de metilfenidato de libertação lenta (Ritalin de SR) sob condições de jejum. As condições de "alimentação" indicam que a formulação de teste foi administrada aos indivíduos após estes terem ingerido um pequeno-almoço com alto teor em gorduras. Após um jejum de um dia para o outro de, pelo menos, 10,0 horas, foi administrado a cada um dos indivíduos machos, não fumadores saudáveis e normais os seguintes tratamentos, de acordo com o esquema de 5 tratamentos aleatórios concebido por Williams.

*Tratamento 1:* Produto de Teste: metilfenidato de liberação controlada, Formulação 2, cápsula de 20 mg pela manhã, sob condições de jejum.

*Tratamento 2:* Produto de Teste: metilfenidato de liberação controlada, Formulação 2, cápsula de 20 mg pela manhã, sob condições de alimentação.

*Tratamento 3:* Produto de Teste: metilfenidato de liberação controlada, Formulação 3, cápsula de 20 mg, sob condições de jejum.

*Tratamento 4:* Produto de Teste: metilfenidato de liberação controlada, Formulação 3, cápsula de 20 mg, sob condições de alimentação.

*Tratamento 5:* Produto de Referência: comprimido de metilfenidato de liberação lenta de 20 mg de Ritalin de SR (Novartis), sob condições de jejum.

Existiu um período de lavagem de sete dias entre os períodos de estudo. Durante cada período do estudo, foram recolhidas amostras de sangue (1 x 5 mL cada) de cada indivíduo no período de uma hora antes da dosagem e a 0,250, 0,500, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 2,50, 3,00, 3,50, 4,00, 4,50, 5,00, 6,00, 7,00, 8,00, 10,0, 12,0, 16,0, 24,0 horas após dosagem. O plasma foi recolhido de cada amostra de sangue e armazenado num congelador a -20 °C até ao ensaio de concentração plasmática de metilfenidato.

Os dados são apresentados graficamente nas Figuras 5-8. A Figura 5 apresenta a concentração plasmática média versus tempo para a Formulação 2 sob condições de jejum e de alimentação e Ritalin® sob condições de jejum. A Figura 6 apresenta a concentração plasmática média versus tempo para a Formulação 3 sob condições de jejum e de alimentação e Ritalin® sob condições de jejum. A Figura 7 apresenta a concentração plasmática média versus tempo para as Formulações 2 e 3 sob condições de jejum. A Figura 8 apresenta a concentração plasmática média versus tempo para as Formulações 2 e 3 sob condições de alimentação.

Nas Tabelas 22-24 abaixo são sumariados os parâmetros farmacocinéticos completos de 20 mg de metilfenidato de liberação controlada (Formulação 2 e 3), sob condições de alimentação e jejum e de 20 mg de metilfenidato de liberação lenta (Ritalin® SR), sob condições de jejum.

**Tabela 22. Parâmentros Farmacocinéticos para a Formulação 2**

<b>Parâmetros</b>	<b>Tratamento 1, Jejum</b>		<b>Tratamento 2, Alimentação</b>	
	<b>Médias ± SD</b>	<b>CV (%)</b>	<b>Médias± SD</b>	<b>CV (%)</b>
<b>AUC<sub>0-t</sub></b> (pg.h/mL)	48190,73 ± 11668,71	24,21	53452,63 ± 12820,39	23,98
<b>AUC<sub>0-inf</sub></b> (pg.h/mL)	49787,07 ± 12053,23	24,21	55690,49 ± 12691,52	22,79
<b>C<sub>máx</sub></b> (pg.h/mL)	7498,57 ± 1968,38	26,25	6879,09 ± 1486,53	21,61
<b>T<sub>máx</sub></b> (h)	3,63 ± 0,57	15,70	6,42 ± 1,08	16,89
<b>K<sub>el</sub></b> (h <sup>-1</sup> )	0,2391 ± 0,0428	17,91	0,2321 ± 0,0342	14,75
<b>T<sub>1/2</sub></b> (h)	3,00 ± 0,64	21,32	3,05 ± 0,48	15,74

**Tabela 23. Parâmentos Farmacocinéticos para a Formulação 3**

<b>Parâmetros</b>	<b>Tratamento 3, Jejum</b>		<b>Tratamento 2, Alimentação</b>	
	<b>Médias ± SD</b>	<b>CV (%)</b>	<b>Médias± SD</b>	<b>CV (%)</b>
<b>AUC<sub>0-t</sub> (pg.h/mL)</b>	48057,06 ± 14743,87	30,68	54128,75 ± 14787,94	27,32
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (pg.h/mL)</b>	49984,68 ± 14873,03	29,76	56315,66 ± 14779,59	26,24
<b>C<sub>máx</sub> (pg.h/mL)</b>	6080,97 ± 2048,60	33,69	6959,07 ± 1559,34	22,41
<b>T<sub>máx</sub> (h)</b>	3,46 ± 0,89	25,76	4,42 ± 0,56	12,62
<b>K<sub>el</sub> (h<sup>-1</sup>)</b>	0,2009 ± 0,0468	23,32	0,2057 ± 0,0390	18,97
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	3,65 ± 0,97	26,52	3,49 ± 0,70	20,01

**Tabela 24. Parâmentos Farmacocinéticos para a Ritalin SR®**

<b>Parâmetros</b>	<b>Média ± SD</b>	<b>CV (%)</b>
<b>AUC<sub>0-t</sub> (pg.h/mL)</b>	47404,51 ± 12754,66	26,91
<b>AUC<sub>0-inf</sub> (pg.h/mL)</b>	49252,17 ± 12841,52	26,07
<b>C<sub>máx</sub> (pg/mL)</b>	6783,09 ± 1496,65	22,06
<b>T<sub>máx</sub> (h)</b>	3,50 ± 0,43	12,18
<b>K<sub>el</sub> (h<sup>-1</sup>)</b>	0,2282 ± 0,0320	14,01
<b>T<sub>1/2 el</sub> (h)</b>	3,10 ± 0,47	15,14

Os resultados da ANOVA e do Teste de Gama Múltipla de Duncan, efectuados aos dados de C<sub>máx</sub> transformados em ln, mostram uma diferença estatisticamente significativa entre tratamentos para este parâmetro. De acordo com o Teste de Gama Múltipla de Duncan, a C<sub>máx</sub> do tratamento 3 foi significativamente diferente da C<sub>máx</sub> dos tratamentos 4 e 5. No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para C<sub>máx</sub> quando comparado o tratamento 1 vs. tratamento 2 ou tratamento 1 vs. tratamento 5. As análises estatísticas efectuadas aos dados estão sumariadas na Tabela 25 abaixo:

**TABELA 25**

<b>C<sub>máx</sub></b> <b>(pg/mL)</b>	<b>TRAT 1 vs.</b> <b>TRAT 2</b>	<b>TRAT 3 vs.</b> <b>TRAT 4</b>	<b>TRT 1 vs.</b> <b>TRAT 5</b>	<b>TRT 3 vs.</b> <b>TRAT 5</b>
<b>Razão</b>	103,73%	84,78%	109,25%	87,40%
<b>I.C.</b>				
<b>Geométrico</b>	98,94% a	78,59% a	101,28% a	81,05% a
<b>a 90%</b>	115,14%	91,45%	117,85%	94,26%

A ANOVA e o Teste de Gama Múltipla de Duncan, efectuados aos dados de T<sub>máx</sub> transformados em ln, detectaram uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para este parâmetro. O Teste de Gama Múltipla de Duncan detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 1 e 2 e tratamentos 3 e 4, para este parâmetro. O Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para T<sub>máx</sub>, quando se compararam os tratamentos 1 vs. 3 ou tratamentos 3 vs. 5.

A ANOVA, efectuada aos dados de T<sub>½el</sub>, detectou uma diferença estatisticamente significativa para este parâmetro entre os tratamentos. O Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 1 e 2, tratamentos 3 e 4 e tratamentos 1 e 5 para T<sub>½el</sub>. No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan detectou diferenças significativas entre os tratamentos 3 e 5 para este parâmetro.

A ANOVA, efectuada aos dados de K<sub>el</sub>, mostrou uma diferença estatisticamente significativa para estes parâmetros entre os tratamentos. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas pelo Teste de Gama Múltipla de Duncan para K<sub>el</sub>, entre tratamentos, quando se compararam os tratamentos 1 e 2,

tratamentos 3 e 4 ou tratamentos 1 e 5. No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan detectou diferenças estatisticamente significativas para este parâmetro entre os tratamentos 3 e 5.

A ANOVA e o Teste de Gama Múltipla de Duncan, efectuados aos dados  $AUC_{0-t}$  transformados em  $\ln$ , mostram uma diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos para este parâmetro. De acordo com o Teste de Gama Múltipla de Duncan, o  $AUC_{0-t}$  dos tratamentos 1 e 3 foi significativamente diferente do  $AUC_{0-t}$  dos tratamentos 2 e 4, respectivamente. No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas para  $AUC_{0-t}$  entre os tratamentos, quando comparados o tratamento 1 vs. tratamento 5 ou tratamento 3 vs. tratamento 5. As análises estatísticas efectuadas aos dados estão sumariadas na Tabela 26 abaixo:

**TABELA 26**

<b><math>AUC_{0-t}</math> (<math>\text{pg} \cdot \text{h}/\text{mL}</math>)</b>	<b>Tratamento 1 vs. Tratamento 2</b>	<b>Tratamento 3 vs. Tratamento 4</b>	<b>Tratamento 1 vs. Tratamento 5</b>	<b>Tratamento 3 vs. Tratamento 5</b>
<b>Razão</b>	89,21%	88,23%	101,82%	100,63%
<b>I.C Geométrico a 90%</b>	84,03% a 94,71%	83,10% a 93,67%	95,91% a 108,10%	94,81% a 106,81 %

A ANOVA e o Teste de Gama Múltipla de Duncan, efectuados aos dados de  $AUC_{0-\infty}$  transformados em  $\ln$ , mostram uma diferença estatisticamente significativa para este parâmetro, entre os tratamentos. De acordo com o Teste de Gama Múltipla de Duncan, o  $AUC_{0-\infty}$  dos tratamentos 1 e 3 foi significativamente diferente do

$AUC_{0-\infty}$  dos tratamentos 2 e 4, respectivamente. No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas para  $AUC_{0-\infty}$  entre os tratamentos, quando comparado o tratamento 1 vs. tratamento 3 ou tratamento 3 vs. tratamento 5. As análises estatísticas efectuadas aos dados estão sumariadas na Tabela 27:

**TABELA 27**

<b>AUC<sub>0-inf</sub> (pg•h/mL)</b>	<b>TRAT 1 vs. TRAT 2</b>	<b>TRAT 3 vs. TRAT 4</b>	<b>TRAT 1 vs. TRAT 5</b>	<b>TRAT 3 vs. TRAT 5</b>
<b>Razão</b>	88,33%	88,14%	101,14%	100,82%
<b>I.C Geométrico a 90%</b>		83,32% a 93,24%	95,61% a 106,99%	95,33% a 106,63%

**Tratamento 1 (Formulação 2, Jejum) vs. Tratamento 2  
(Formulação 2, Alimentação)**

As ANOVA detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 1 e 2, sob condições de alimentação e de jejum, para o  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  e  $C_{\max}$  transformados em  $\ln$  e  $T_{\max}$ ,  $T_{1/2el}$  e  $K_{el}$  não transformado. O Teste de Gama Múltipla de Duncan detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 1 e 2 para  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{0-\infty}$  transformados em  $\ln$  e  $T_{\max}$  não transformado. No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para  $C_{\max}$  transformado em  $\ln$  e  $T_{1/2el}$  e  $K_{el}$  não transformados. Verificou-se que todas as razões das formulações, bem como os intervalos de confiança geométricos a 90% da média relativa de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  e  $C_{\max}$  estavam na gama dos 80% a 125%, como apresentado na

Tabela 28 abaixo. Assim, parece que os alimentos aumentam a extensão da absorção do metilfenidato para a Formulação 2. No entanto, este efeito dos alimentos foi, em média, inferior a 20%.

**TABELA 28**

<b>Formulação 2, Alimentação versus Jejum</b>			
	<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	<b>AUC<sub>0-inf</sub></b>	<b>C<sub>máx</sub></b>
<b>Razão<sup>1</sup></b>	112,09%	113,21%	93,69%
<b>I.C. Geométrico a 90%<sup>2</sup></b>	105,58% a 119,00%	107,03% a 119,76%	86,85% a 101,07%

<sup>1</sup>Calculada utilizando médias geométricas de acordo com a fórmula:  
 $e^{(\text{Formulação 2 (Alimentação)} - \text{Formulação 2 (Jejum)})} \times 100$

<sup>2</sup>Intervalo de Confiança Geométrico a 90% utilizando os dados transformados em ln

**Tratamento 3 (Formulação 3, Jejum) vs. Tratamento 4 (Formulação 3, Alimentação)**

As ANOVA detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>máx</sub> transformados em ln e T<sub>máx</sub>, T<sub>1/2el</sub> e K<sub>el</sub> não transformados. O Teste de Gama Múltipla de Duncan detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 3 e 4 para AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> e C<sub>máx</sub> transformados em ln e T<sub>máx</sub> não transformado. No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para T<sub>1/2el</sub> e K<sub>el</sub> não transformados. Com a exceção do intervalo de confiança geométrico a 90% para C<sub>máx</sub>, verificou-se que todas as razões das

formulações, bem como os intervalos de confiança geométricos a 90% da média relativa de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  e  $C_{max}$  se encontram dentro dos 80% a 125%, como é apresentado na Tabela 29 abaixo. Assim, parece que os alimentos aumentam a extensão da absorção do metilfenidato para a Formulação 3. No entanto, este efeito dos alimentos foi inferior, em média, a 20%.

**TABELA 29**

<b>Formulação 3, Alimentação versus Jejum</b>			
	<b><math>AUC_{0-t}</math></b>	<b><math>AUC_{0-inf}</math></b>	<b><math>C_{max}</math></b>
<b>Razão<sup>1</sup></b>	113,35%	113,45%	117,96%
<b>I.C.</b>			
<b>Geométrico</b>			
<b>a 90%<sup>2</sup></b>	106,76% a 120,33%	107,25% a 120,01%	109,35% a 127,25%

<sup>1</sup> Calculada utilizando médias geométricas de acordo com a fórmula:  
 $e^{\frac{(F3\text{ (alimentação)} - F3\text{ (Jejum)})}{2}} \times 100$

<sup>2</sup> Intervalo de Confiança Geométrico a 90% utilizando os dados transformados em ln

**Tratamento 1 (Formulação 2, Jejum) vs. Tratamento 5 (Ritalin SR®, Jejum)**

As ANOVA detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  e  $C_{max}$  transformados em ln e  $T_{máx}$ ,  $T_{1/2el}$  e  $K_{el}$  não transformados. O Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 1 e 5 para todos os parâmetros. Verificou-se que todas as razões das formulações, bem como os intervalos de confiança geométrico a

90% da média relativa de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  e  $C_{máx}$  do produto de referência e de teste estavam dentro dos 80% a 125%, como apresentado na Tabela 30 abaixo. Assim, a Formulação 2 é bioequivalente ao produto de referência Ritalin SR®, sob condições de jejum.

**TABELA 30**

<b>Formulação 2 (Jejum) versus Ritalin de SR (Jejum)</b>			
	<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	<b>AUC<sub>0-inf</sub></b>	<b>C<sub>máx</sub></b>
<b>Razão<sup>1</sup></b>	101,82%	101,14%	106,99%
<b>I.C. geométrico a 90%<sup>2</sup></b>	95,91 % a 108,10%	95,61% a 106,99%	101,28 a 117,85%

<sup>1</sup> Calculada utilizando médias geométricas de acordo com a fórmula:  
 $e^{(Fórmulação 2 (jejum)-Ritalin de SR (Jejum))} \times 100$

<sup>2</sup> Intervalo de Confiança Geométrico a 90% utilizando os dados transformados em ln

**Tratamento 3 (Formulação 3, Jejum) vs. Tratamento 5 (Ritalin SR®, Jejum)**

As ANOVA detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  e  $C_{máx}$  transformados em ln e  $T_{máx}$ ,  $T_{1/2el}$  e  $K_{el}$  não transformados. O Teste de Gama Múltipla de Duncan detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos 3 e 5 para  $C_{máx}$  transformado em ln e  $T_{1/2el}$  e  $K_{el}$  não transformados. No entanto, o Teste de Gama Múltipla de Duncan não detectou diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos para  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{0-inf}$ .

transformados em ln e  $T_{\text{máx}}$  não transformado. Verificou-se que todas as razões das formulações, bem como os intervalos de confiança geométrico a 90% da média relativa de  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  e  $C_{\text{máx}}$  do produto de teste e de referência estavam na gama dos 80% a 125%, como apresentado na Tabela 31 abaixo. Assim, a Formulação 3 é bioequivalente ao produto de referência Ritalin SR®, sob condições de jejum.

**Tabela 31**

<b>Formulação 3 (Jejum) versus Ritalin de SR (Jejum)</b>			
	<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	<b>AUC<sub>0-inf</sub></b>	<b>C<sub>max</sub></b>
<b>Razão<sup>1</sup></b>	101,63%	100,82%	87,40%
<b>I.C.</b>	94,81% a 106,81%	95,33% a 106,63%	81,05 a 94,26%
<b>Geométrico a 90%<sup>2</sup></b>			

<sup>1</sup> Calculada utilizando médias geométricas de acordo com a fórmula:  
 $e^{(\text{Formulação (jejum)} - \text{Ritalin de SR(Jejum)})} \times 100$

<sup>2</sup> Intervalo de Confiança Geométrico a 90% utilizando os dados transformados em ln

## Conclusões

A biodisponibilidade da Formulação 2 relativamente à Ritalin SR® é aceitável sob condições de jejum ( $AUC_{\infty}$  Relativa de 101% - Condições de Alimentação não testadas).

A biodisponibilidade da Ritalin SR® sob condições de jejum é semelhante à da Ritalin® IR, como discutido no Exemplo 7 ( $AUC_{\infty}$  29,2 vs. 46,5 ng.h/mL, respectivamente). Os dados da literatura

que indicam que a Ritalin® IR e SR são absorvidas a razões equivalentes sugerem que as comparações entre os estudos apresentados nos Exemplos 7 e 8 são razoáveis.

A biodisponibilidade das Formulações 1 e 2 são semelhantes sob condições de jejum e de alimentação (jejum: 49,8 vs 51,2 ng.h/mL; alimentação: 55,7 vs. 57,9 ng.h/mL).

A partir das curvas médias da Formulação 2 e Ritalin SR®, a taxa inicial de aumento da concentração plasmática de MPH é ligeiramente mais rápida para a Formulação 2 comparativamente à Ritalin SR®. Sob condições de alimentação, a taxa de aumento de MPH no plasma com a Formulação 2 diminuiu e o  $T_{\text{máx}}$  foi retardado em comparação à Formulação 2 sob jejum e Ritalin SR® sob jejum.

A biodisponibilidade da Formulação 3 relativamente à Ritalin SR® é aceitável sob condições de jejum ( $AUC_{\text{inf}}$  Relativo de 100,8% - condições de alimentação não testadas).

A biodisponibilidade das Formulações 1 e 3 são semelhantes sob condições de jejum e alimentação (jejum: 50,0 versus 51,2 ng/hmL; alimentação: 56,3 versus 57,9 ng•h/mL). Notar também que as Formulações 2 e 3 apresentam valores quase idênticos de AUC.

A partir das curvas médias para a Formulação 3 e Ritalin SR®, a taxa inicial de aumento das concentrações de MPH no plasma é ligeiramente mais rápida para a Formulação 3 comparativamente à Ritalin SR®.

Em contraste com a Formulação 2, o efeito dos alimentos na taxa inicial de aumento da concentração é mínimo. Uma vez que a

Formulação 3 não contém um revestimento entérico, isto sugere que os alimentos retardam a libertação inicial do componente de IR das formulações que contêm um revestimento entérico, quer quando o revestimento entérico é parte da mesma esfera (por baixo do revestimento de IR, no caso da Formulação 1) quer quando está numa esfera separada (como para a Formulação 2).

Também em contraste à Formulação 2, o  $T_{\text{máx}}$  da curva média da Formulação 3 ocorre a um tempo semelhante ao da Ritalin SR® sob condições de alimentação e de jejum. Para a Formulação 2 (e Formulação 1), o  $T_{\text{máx}}$  da segunda fase de absorção, sob condições de alimentação, é substancialmente retardado relativamente à Ritalin SR®.

### **Conclusões- Exemplos 7 e 8**

1. A Formulação 1 apresenta uma taxa inicial rápida de aumento, pelo menos sob condições de jejum, e uma duração prolongada. Como previsto, a transformação de um perfil de plataforma prolongado sob condições de jejum para um perfil bifásico sob condições de alimentação. Uma vez que estas condições representam os extremos de "stress alimentar", pode-se prever que a administração em associação com refeições e tempos normais irá proporcionar um perfil intermediário. É também possível que o esvaziamento gástrico em crianças, sob um calendário de refeições normal, irá ser mais rápido do que em adultos alimentados com uma refeição com alto teor em gorduras - isto tende a proporcionar que ocorra uma segunda fase de absorção mais cedo e produza concentrações inferiores nas 12 horas seguintes. Deste

modo, a Formulação 1 cumpre dois objectivos de um início rápido e duração prolongada.

2. A Formulação 2 é também muito semelhante à Ritalin SR® sob condições de jejum, mas apresenta um pico retardado sob condições de alimentação, tal que as concentrações de MPH no plasma são superiores à da Ritalin SR® (jejum) a partir das 6 horas após dosagem, em diante. O componente de libertação controlada na Formulação 2 é libertado mais rapidamente que o da Formulação 1 e as concentrações de MPH no plasma são inferiores para a Formulação 2 a partir das 10 horas após dosagem.

3. No geral, a Formulação 3 (não revestida entericamente) apresenta um perfil muito semelhante ao da Ritalin SR®, sob condições de alimentação e jejum. O componente IR da Formulação 3 proporciona algum aumento na taxa de absorção relativamente à Ritalin SR®, sob condições de jejum. Uma vez que as concentrações ao fim do dia são semelhantes para as duas formulações, isto confirma o conceito que um aumento inicial rápido e concentrações mais elevadas ao fim do dia não são possíveis à mesma dose, a não ser que seja introduzido um atraso na libertação de um componente da dose total.

### **EXEMPLO 9**

O Exemplo 9 é direcccionado a outra forma de realização da invenção, em que é preparada uma formulação que proporciona um início rápido do efeito e uma duração prolongada e que proporciona um pico de concentração que não é inferior ao da

Ritalin de IR, enquanto proporciona uma duração prolongada que não demasiado longa e que não provoca insónias à noite. Na Figura 9, é apresentado um perfil de concentração plasmática ideal de fármaco alvo, que é uma representação gráfica de Ritalin de IR *versus* Ritalin de SR *versus* Formulação 1 (descrito acima no Exemplo 7) *versus* a formulação "alvo" do Exemplo 9.

Assumindo a eliminação de primeira ordem do metilfenidato em humanos, foi estimada a constante da taxa de eliminação de primeira ordem a partir do declive terminal linear da curva de concentração plasmática de metilfenidato (como representado graficamente em papel linear log) após administração oral da Ritalin de IR. O perfil de absorção da Formulação 1, descrito acima, pode ser obtido após cálculo por desconvolução do perfil de concentração plasmático de fármaco do mesmo, utilizando o Método de Wagner-Nelsen ("Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics" por John G. Wagner, Drug Intelligence Publications, Inc. 1975, página 174). Como apresentado na Figura 10, o perfil de dissolução do fármaco *in vitro* correlaciona bem o perfil de absorção *in vivo*. Esta correlação indica que o método de dissolução *in vitro* pode ser utilizado para prever a absorção de fármaco *in vivo*.

Para obter um perfil de absorção/dissolução alvo, assumindo a eliminação de primeira ordem do metilfenidato em humanos, foi estimada a constante da taxa de eliminação de primeira ordem a partir do declive terminal linear da curva de concentração plasmática de metilfenidato (como representado graficamente em papel linear log) após administração oral da Ritalin de IR, via o Método de Wagner-Nelsen. O perfil de absorção alvo é apresentado na Figura 11. Com base na correlação *in vitro/in vivo* estabelecida, como apresentado na Figura 10,

assumindo que é utilizado um mecanismo de libertação de fármaco semelhante, esta curva de absorção *in vivo* pode ser considerada como o perfil de dissolução alvo.

### **Exemplo de Referência 10**

No Exemplo 10, é preparada uma formulação de metilfenidato, de acordo com a presente invenção, utilizando uma técnica de granulação por extrusão por fusão (MEG). Os ingredientes são apresentados na Tabela 32.

**Tabela 32**

<b>Ingrediente</b>	<b>mg/comprimido</b>
Metilfenidato HCl	15,0
Eudragit RSPO	25,0
Álcool estearílico	25,0
Eudragit L 100-55	5,0
Avicel PH 102	30,0
Talco	2,0
Estearato de Magnésio	1,0
	103

### **Metodo de Preparação:**

O Metilfenidato HCl, Eudragit RSPO, Álcool Estearílico, Eudragit L100-55 e Avicel são misturados. A mistura em pó é colocada num extrusor de fusão de parafuso. As zonas de aquecimento são estabelecidas para 80 °C e a velocidade do

parafuso a 30 rpm e o pó é alimentado através do extrusor a uma temperatura elevada e é extrusado como tiras quentes através de uma placa de molde com orifícios de 1 mm. As tiras extrusadas são arrefecidas num tapete rolante. As tiras arrefecidas são depois cortadas em pequenos pedaços. As tiras cortadas são depois moídas num granulador utilizando um Fitzmill. A granulação é depois misturada com o talco e estearato de magnésio e compressa em comprimidos, utilizando uma máquina de compressão.

A dissolução esperada destes comprimidos, utilizando um dispositivo em cesto USP 1 com uma velocidade de pá de 100 rpm em 500 mL de SGF a pH 1,2, durante duas horas, seguido por 500 mL de tampão fosfato a pH 5,8, é apresentada na Tabela 33:

**Tabela 33- Dissolução In Vitro**

<b>Horas</b>	<b>% Dissolvida</b>	<b>% Dissolvida no alvo</b>
1	31	31
3	61	58
8	89	98

**Exemplo 11**

No Exemplo 11, é preparada uma formulação de metilfenidato de acordo com a presente invenção, utilizando a técnica de granulação de extrusão por fusão (MEG), como apresentado no Exemplo 10. Os ingredientes são apresentados na Tabela 34.

**TABELA 34**

<b>Ingrediente</b>	<b>mg/comprimido</b>
Metilfenidato HCl	15,0
Eudragit RSPO	25,0
Álcool Estearílico	15,0
Eudragit L 100-55	5,0
Avicel PH 102	30,0
Polietilenoglicol 8000	10,0
Talco	2,0
Estearato de Magnésio	1,0
	103

A dissolução esperada de ambos os comprimidos, utilizando um dispositivo de cesto USP 1 com uma velocidade de pá de 100 rpm em 500 mL de SGF a pH 1,2, durante duas horas, seguido por 500 mL de tampão fosfato a pH 5,8, é apresentada na Tabela 35:

**TABELA 35**

<b>Horas</b>	<b>% Dissolvida</b>	<b>% Dissolvida no alvo</b>
1	30	31
3	59	58
8	90	98

### **Exemplo 12**

No Exemplo 12, é utilizado outro método de produção de comprimidos de Metilfenidato HCl de libertação controlada, de acordo com a presente invenção, via uma técnica de compressão directa.

Os ingredientes do Exemplo 12 são apresentados na Tabela 36 abaixo:

**TABELA 36**

<b>Ingrediente</b>	<b>mg/comprimido</b>
Metilfenidato HCl	15,0
Lactose DT	15,0
Metocel	67,0
Talco	2,0
Estearato de Magnésio	1,0
	100

### **Método de Preparação:**

Os ingredientes são misturados. O material misturado é transformado em comprimidos. Quando estes comprimidos foram testados para dissolução, utilizando a mesma metodologia referida acima, os resultados foram como apresentados na Tabela 37 abaixo:

**TABELA 37**

<b>Horas</b>	<b>% Dissolvida</b>	<b>% Dissolvida no Alvo</b>
1	33	31
3	71	58
8	98	98

**Exemplo 13**

No Exemplo 13, é utilizado o método de produção de comprimidos de Metilfenidato HCl de libertação controlada, de acordo com o Exemplo 12, via uma técnica de compressão directa, para produzir outra formulação. Os ingredientes do Exemplo 13 são apresentados na Tabela 38 abaixo:

**TABELA 38**

<b>Ingrediente</b>	<b>mg/comprimido</b>
Metilfenidato HCl	15,0
Lactose DT	15,0
Eudragit L100-55	15,0
Metocel	52,0
Talco	2,0
Estearato de Magnésio	<u>1,0</u>
	100

Quando os comprimidos foram testados para dissolução, utilizando a mesma metodologia como referido acima, os resultados foram como apresentados na Tabela 39 abaixo:

**TABELA 39**

<b>Hora</b>	<b>% Dissolvida</b>	<b>% Dissolvida no alvo</b>
1	37	31
3	67	58
8	87	98

Os exemplos proporcionados acima não pretendem ser exclusivos. Muitas outras variações da presente invenção serão óbvias para os especialistas na técnica e são contempladas para estarem no âmbito nas reivindicações em anexo.

Lisboa, 4 de Julho de 2008

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Forma de dosagem oral compreendendo uma quantidade eficaz de metilfenidato ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que uma porção do metilfenidato ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, está na forma de libertação imediata e uma porção do metilfenidato ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, está na forma de libertação controlada, a forma de libertação controlada compreendendo um material modificador de libertação dependente de pH, a forma de dosagem proporcionando um tempo para o pico de concentração plasmática de 0,5 a 4 horas após administração oral, um pico de concentração plasmática de 3 ng/mL a 6,5 ng/mL por 20 mg de dose de metilfenidato contida na forma de dosagem oral, em que o pico de concentração plasmático é de 1,0 a 2,0 vezes a concentração plasmática de metilfenidato proporcionada pela formulação às 9 horas, após administração oral, em que a duração do efeito proporcionado pelo metilfenidato contido na formulação diminui abaixo das concentrações no plasma eficazes às 8 a 12 horas, após administração oral, em que a forma de dosagem, quando testada com um dispositivo de cesto 1 USP com uma velocidade de pá de 100 rpm em 500 mL de SGF a pH 1,2, durante duas horas, seguido por 500 mL de tampão fosfato a pH 5,8, proporciona uma dissolução *in vitro* como se segue:

Tempo (horas)	% de Metilfenidato HCl dissolvido
0,25	0 - 45%
1	5-50%
4	40 - 90%
8	não menos de 60%
12	não menos de 80%

2. Forma de dosagem oral da reivindicação 1, em que a forma de dosagem oral proporciona um tempo para o pico de concentração plasmática às 0,5 a 2 horas após administração oral.
  
3. Forma de dosagem oral da reivindicação 2, em que o pico de concentração plasmática é 1,0 a 1,7 vezes a concentração plasmática de metilfenidato proporcionada pela formulação 9 horas após administração oral.
  
4. Forma de dosagem oral da reivindicação 3, em que a duração do efeito proporcionado pelo metilfenidato contido na forma de dosagem oral, diminui abaixo das concentrações eficazes plasmática 8 a 10 horas após administração oral.
  
5. Forma de dosagem oral da reivindicação 1 que proporciona um perfil plasmático de “onda quadrada”.
  
6. Forma de dosagem oral da reivindicação 1 que, quando testada com um dispositivo em cesto 1 USP com uma velocidade de pá de 100 rpm em 500 mL de SGF a pH 1,2, durante duas horas, seguido por 500 mL de tampão fosfato a pH 5,8, proporciona uma dissolução *in vitro* como se segue:

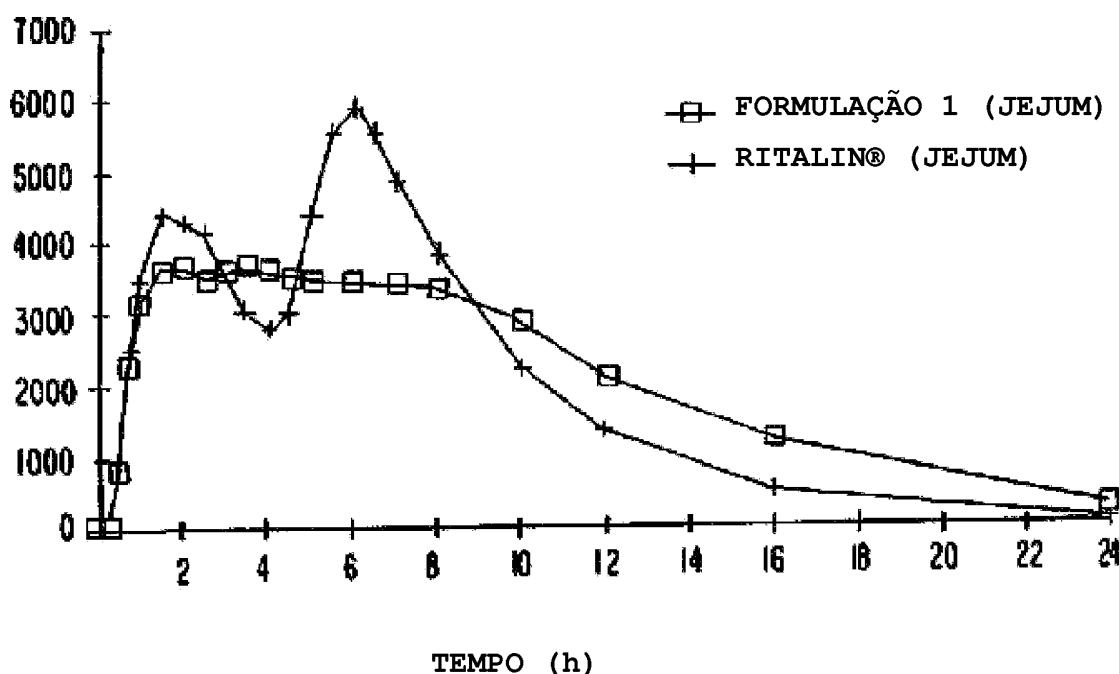
Tempo (horas)	% de Metilfenidato HCl dissolvido
0,25	0 - 45%
1	10-50%
4	30 - 80%
8	não menos de 65%
12	não menos de 80%

Lisboa, 4 de Julho de 2008

**FIG. 1**

CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÉDIA DE METILFENIDATO

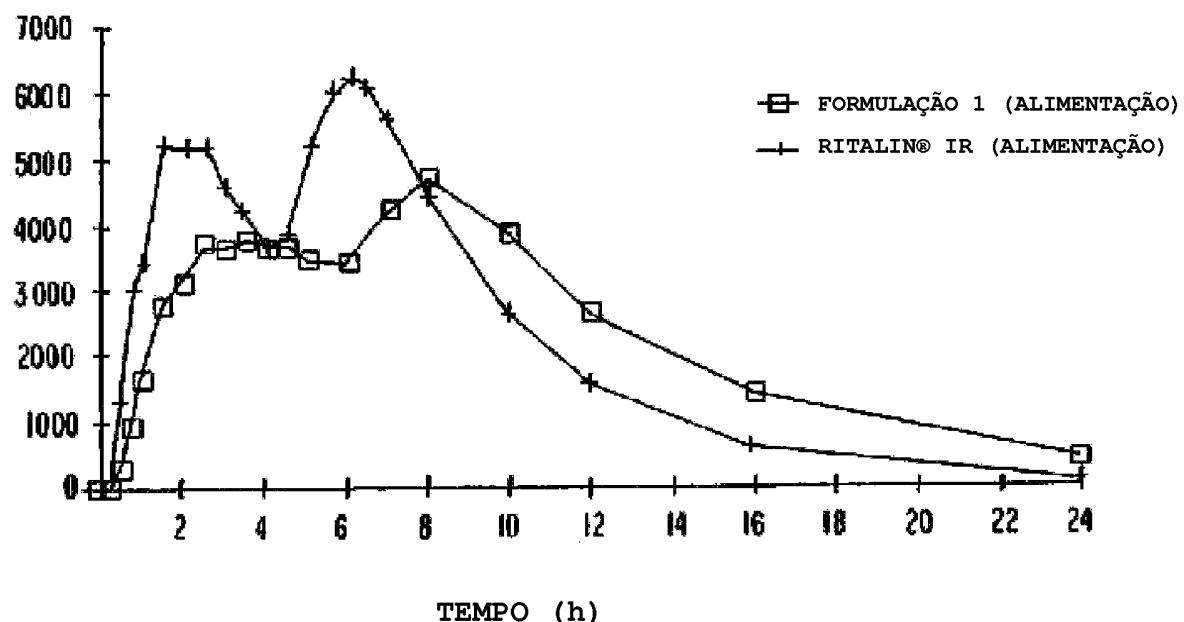
CONCENTRAÇÃO  
PLASMÁTICA  
(pg/mL)

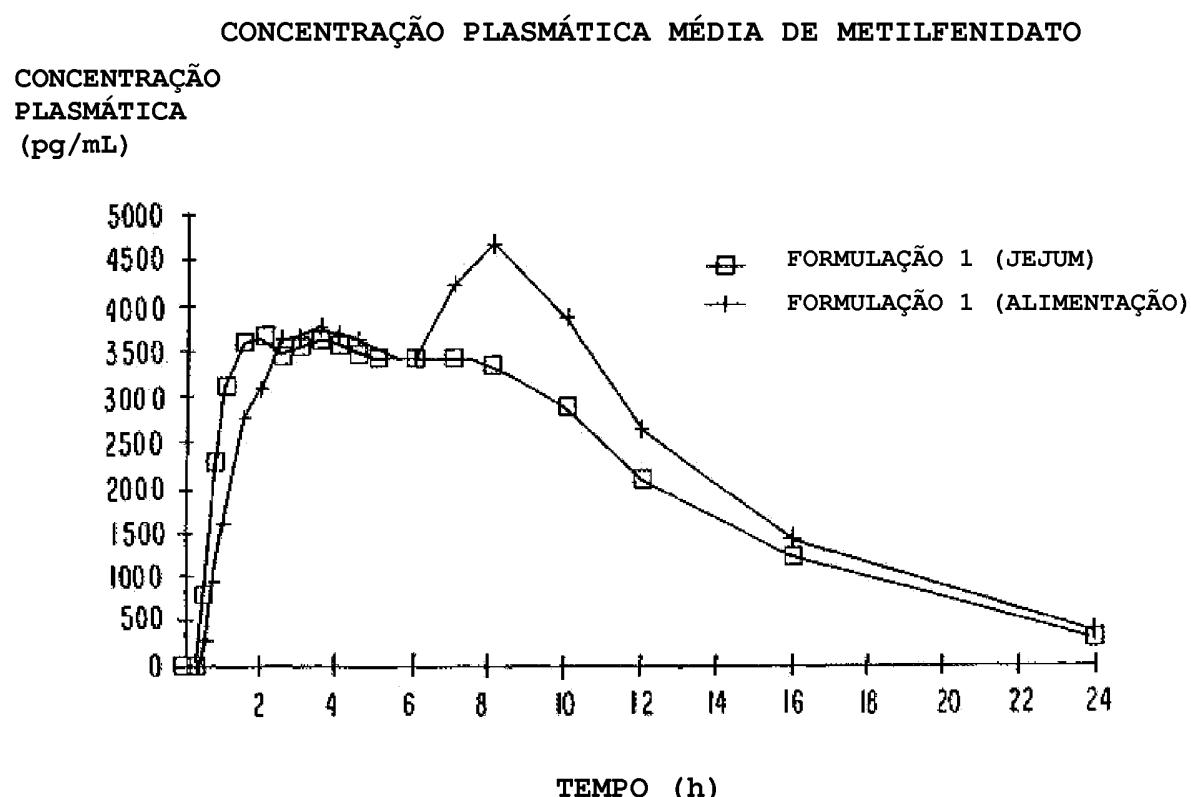


**FIG. 2**

**CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÉDIA DE METILFENIDATO**

CONCENTRAÇÃO  
PLASMÁTICA  
(pg/mL)

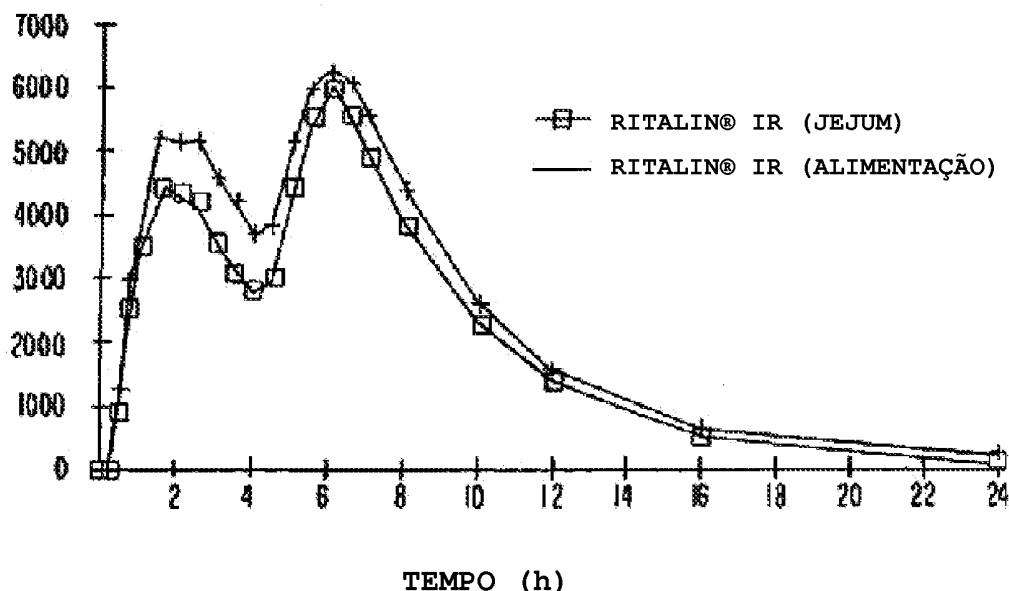


**FIG. 3**

**FIG. 4**

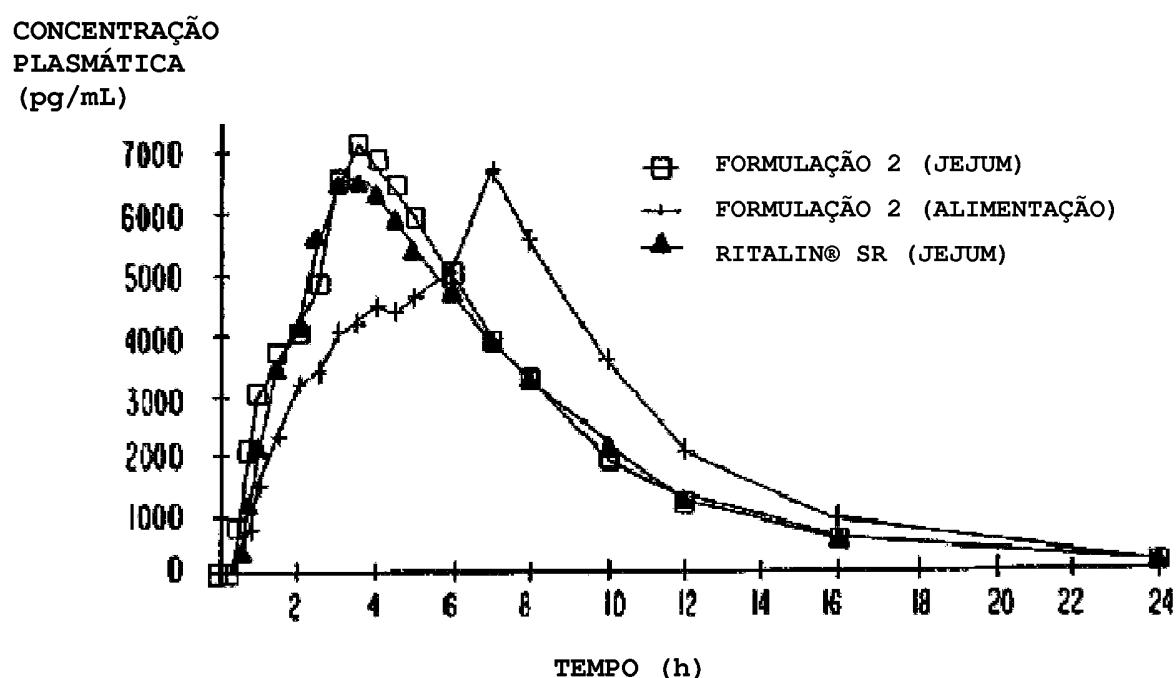
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÉDIA DE METILFENIDATO

CONCENTRAÇÃO  
PLASMÁTICA  
(pg/mL)



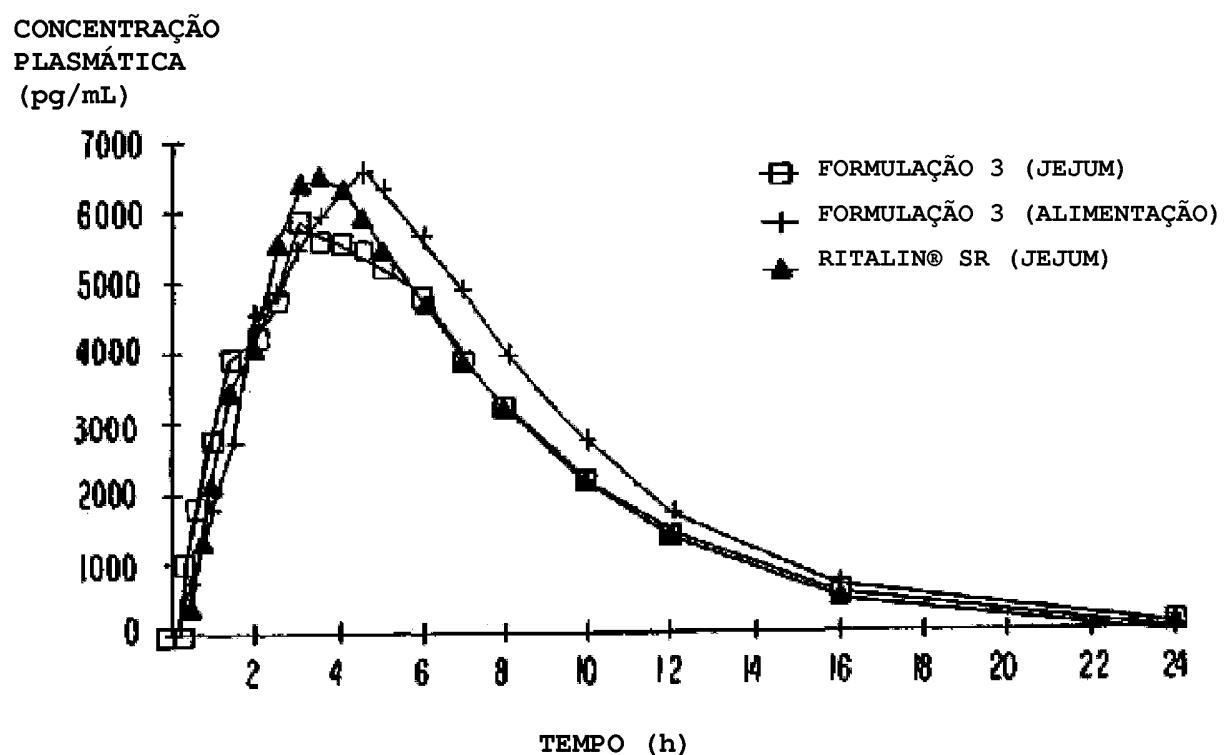
**FIG. 5**

## CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÉDIA DE METILFENIDATO



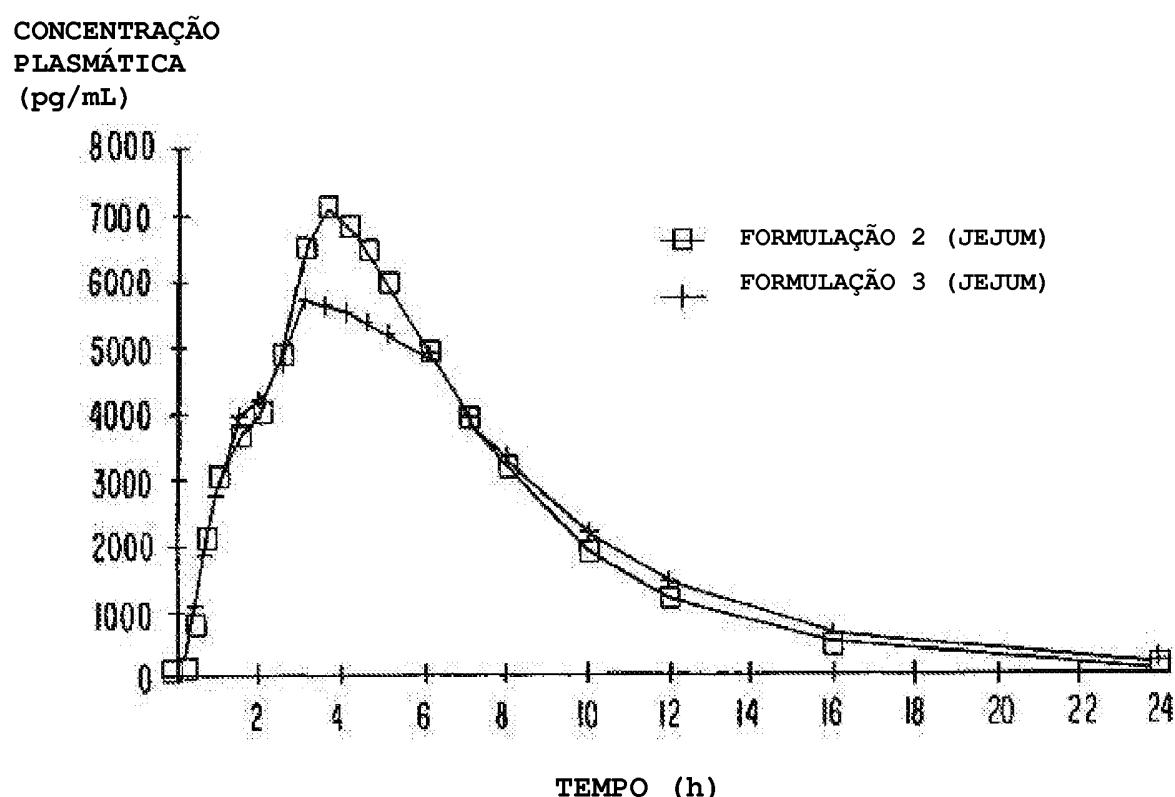
**FIG. 6**

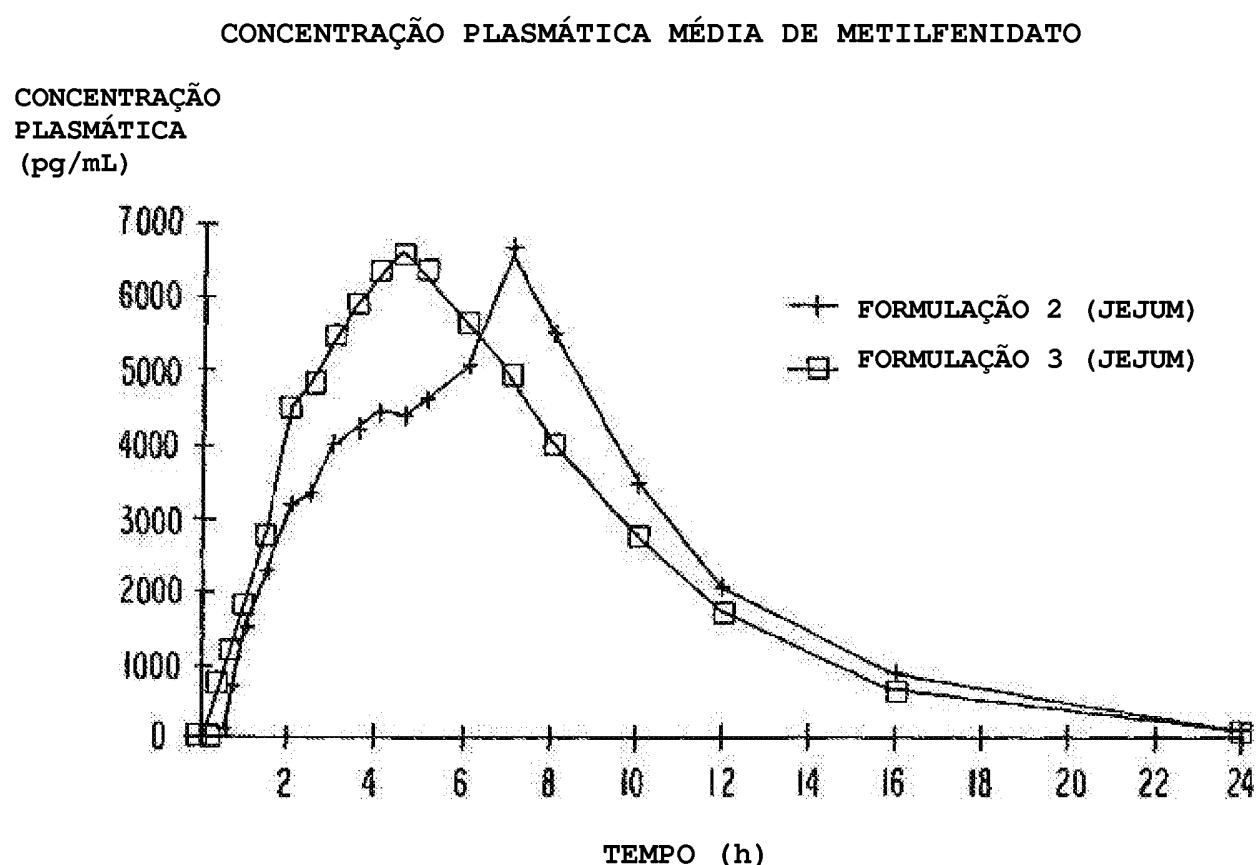
## CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÉDIA DE METILFENIDATO



**FIG. 7**

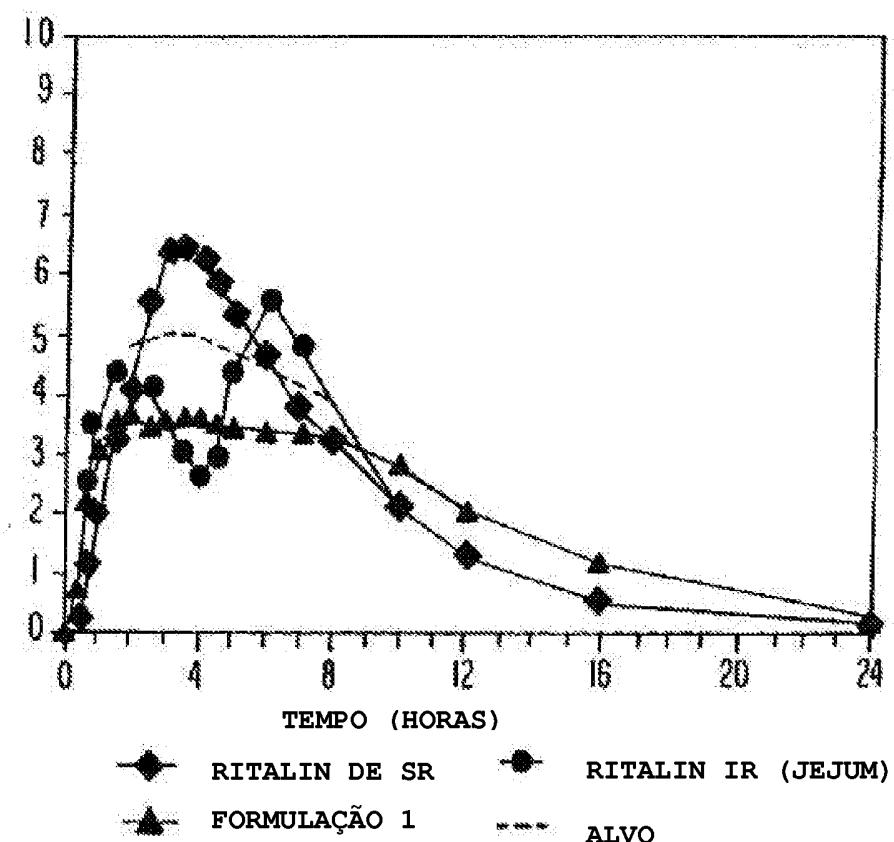
**CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÉDIA DE METILFENIDATO**



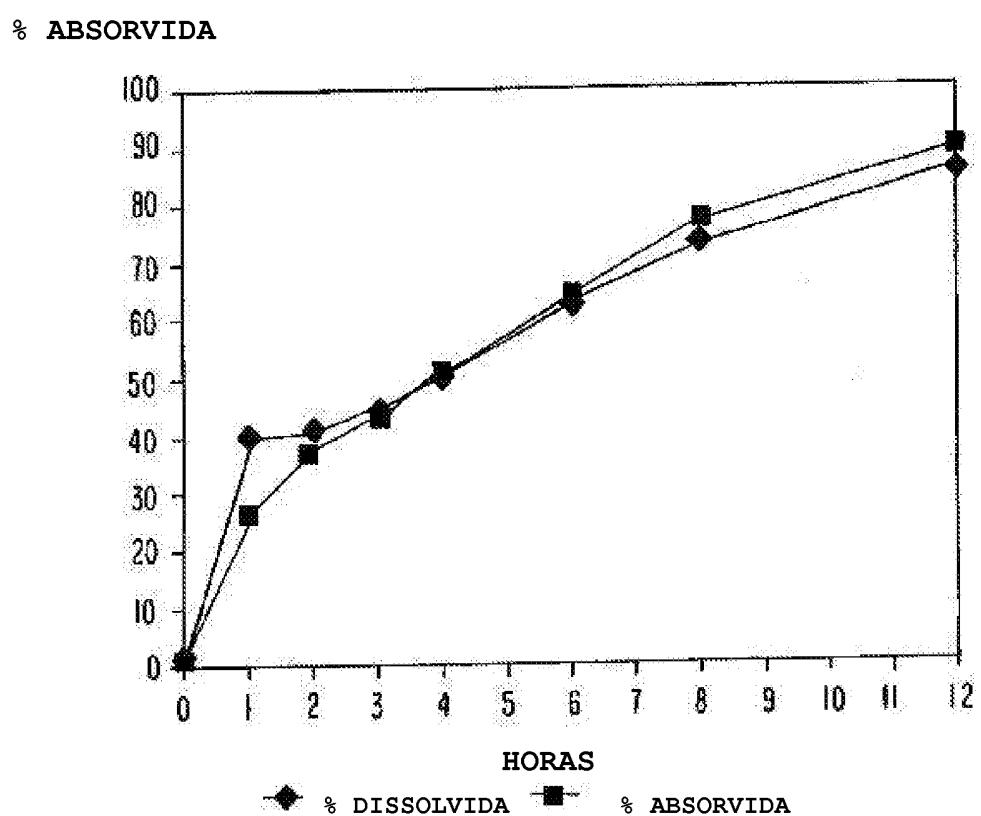
**FIG. 8**

**FIG. 9**

METILFENIDATO  
(ng/mL)



**FIG. 10**



**FIG. 11**

**% ABSORVIDA**

