



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0709606-2 A2**

(22) Data de Depósito: 15/03/2007
(43) Data da Publicação: 19/07/2011
(RPI 2115)



(51) Int.Cl.:

A61K 9/58 2006.01
A61K 9/16 2006.01
A61K 47/48 2006.01
A61K 9/10 2006.01
A61K 9/20 2006.01

(54) Título: **FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO MODIFICADA CONTENDO COMPLEXOS FÁRMACO-RESINA DE TROCA IÔNICA**

(30) Prioridade Unionista: 16/03/2006 US 60/783,181

(73) Titular(es): Tris Pharma, Inc

(72) Inventor(es): Ketan Metha, Yu-Hsing Tu

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007006572 de 15/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/109104 de 27/09/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO MODIFICADA CONTENDO COMPLEXOS FÁRMACO-RESINA DE TROCA IÔNICA. A presente invenção provê um complexo de fármaco-resina de troca iônica com revestimento, compreendendo um núcleo composto por um fármaco formando um complexo com uma resina de troca iônica farmacologicamente aceitável. O complexo formado pelo fármaco e resina de troca iônica é misturado a um retardante de liberação. O revestimento contém um polímero de acetato de polivinila e um plastificante. São descritos métodos para formação e produtos contendo este complexo com revestimento.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO MODIFICADA CONTENDO COMPLEXOS FÁRMACO-RESINA DE TROCA IÔNICA**".

Antecedentes da invenção

5 A presente invenção refere-se a preparados farmacêuticos, contendo complexo fármaco-resina de troca iônica, submetido a tratamento para que exiba características de liberação controlada no trato gastrointestinal.

10 Uma característica importante da terapia farmacêutica é o efeito por tempo prolongado de um fármaco, sendo que, em muitas circunstâncias, quanto mais prolongado for o tempo, tanto maior o benefício.

O uso de resinas de troca iônica para formação de complexo fármaco-resina de troca iônica é bem conhecido e está descrito, por exemplo, na patente US Nº 2.990.332.

15 Nesta patente, é exposto o uso de resina de troca iônica na formação de complexo com fármacos iônicos e, pelo mesmo, o atraso na liberação do fármaco, presente nestes complexos. Esta liberação retardada do fármaco foi considerada de duração relativamente curta. Desde então, houve publicações e patentes adicionais (por exemplo, as patentes US Nºs 3
20 138 525, 3 499 960, 3 594 470, a patente belga 729 827; a patente alemã 2 246 037) que descreveram o uso destes complexos de resina de troca iônica com revestimentos de barreira permeáveis à difusão de água do complexo fármaco-resina de troca iônica revestido para alterar a liberação de fármacos do complexo fármaco-resina de troca iônica.

25 Formas farmacêuticas de liberação sustentada ou prolongada de vários fármacos são conhecidas e estão à disposição no mercado. No entanto, existem somente poucos produtos disponíveis que oferecem liberação sustentada de fármaco, proveniente das partículas muito finas de complexos revestidos de fármaco-resina de troca iônica. A publicação
30 recente de um pedido de Patente US, US 2005/0181050 A1, publicada em 18 de agosto de 2005, menciona que existem poucos líquidos modificados de liberação, contendo partículas de resina de troca iônica carregadas com

fármaco, disponíveis no mercado. Afirma ainda que esses produtos requerem várias etapas lentas, além de ter que ser conduzida uma etapa potencialmente perigosa de revestimento a partir de uma solução à base de solvente. As autoridades reguladoras exigem que estes solventes sejam
5 completamente removidos dos produtos farmacêuticos antes de sua ingestão.

Raghunathan, na Patente US N^{os} 4 221 778 e 4 847077, e Raghunathan *et al.* no *J. Pharm. Sci.*, Vol. 70, pág. 379-384, Abril 1981, descrevem o tratamento de complexos formados por fármaco e resina de
10 troca iônica com agentes impregnantes (de solvatação) hidrofílicos e solúveis em água, como polietilenoglicol e outros, para que complexos fármaco-resina de troca iônica possam ser revestidos com uma barreira permeável à difusão de água. Estas publicações indicam que o fármaco-resina de troca iônica tendia a se expandir quando em contato com água,
15 fazendo com que a camada de revestimento se rompesse e liberasse prematuramente o fármaco, exercendo, pelo mesmo, um impacto negativo sobre a finalidade do revestimento (ou seja, controle da liberação). Foram efetuadas tentativas para minimizar essa ruptura da camada de revestimento com agentes impregnantes (solvatação) que visavam o controle da
20 expansão do complexo fármaco-resina de troca iônica. Outras patentes descrevendo variações desse tipo de produto são mencionadas na Publicação do Pedido de Patente US 2003/0099711 A1, seção 0006.

Além disso, Kelleher *et al.*, na Patente US N^o 4 996 047, descrevem utilizar teor do fármaco acima de um valor especificado no
25 complexo fármaco-resina de troca iônica para evitar a expansão deste complexo e minimizar, pelo mesmo, a ruptura do revestimento. Umemoto *et al.* descrevem, na Patente US N^o 5 368 852, que apesar de o uso de agentes impregnantes, certos conservantes utilizados no preparado líquido tendem a causar a ruptura do revestimento de barreira à difusão do
30 complexo fármaco-resina de troca iônica. Umemoto *et al.* relataram ter resolvido a questão envolvendo ruptura da membrana de revestimento pelo uso de um conservante que não causa esse efeito.

Uma outra patente, Patente US Nº 6 001 392, concedida em 14 de dezembro de 1999, descreve certos polímeros à base de acrilato (por exemplo, sistema de polímeros EUDRAGIT) e etilcelulose (por exemplo, SURELEASE, AQUACOAT) para revestir o complexo fármaco-resina de troca iônica, empregando revestimento à base de solvente ou de água para prolongar a liberação do fármaco do complexo fármaco-resina de troca iônica. Não foram expostos dados significativos, referentes à integridade do filme de revestimento. Além disso, não há dados relatados ou evidências de liberação prolongada do fármaco do complexo revestido fármaco-resina de troca iônica, além de aproximadamente 12 horas. Um pedido de patente publicado mais recentemente, US 2003/0099711 A1, descreve o uso de polímero de etilcelulose em sistema de revestimento à base de água. Esta publicação descreve ainda o uso de revestimento entérico, como revestimento opcional acrescentado, para retardar a liberação do fármaco. Na literatura, há relatos desfavoráveis referentes ao uso de dispersões aquosas à base de etilcelulose como revestimentos para complexos de fármaco-resina de troca iônica.

Da mesma forma, há também relatos desfavoráveis, associados a polímeros utilizados anteriormente em sistemas de revestimento de dispersão aquosa à base de acrilato e metacrilato para revestir complexos fármaco-resina de troca iônica. Entre esses obstáculos observados consta força significativa de aderência na aplicação do revestimento e durante a cura, que dificulta o processo de revestimento de complexos formados por fármaco e resina de troca iônica e/ou requer a adição de outros componentes, como material antiaderência para neutralizar essa propriedade indesejável.

Sumário da invenção

A invenção provê preparados farmacêuticos compreendendo fármaco(s) unido(s) a uma resina de troca iônica, resultando em um complexo fármaco-resina de troca iônica, a mistura deste complexo com um polímero insolúvel em água que retarda a liberação e o revestimento desta mistura com uma membrana de difusão altamente flexível, substancialmente

sem aderência, não iônica, insolúvel em água, permeável à água, sendo esta de preferência à base de água, e provê uma membrana de revestimento que mantém a integridade de seu filme, provendo ainda liberação modificada controlável do(s) produto(s) farmacêuticamente ativos

5 no trato gastrointestinal por até aproximadamente 24 horas.

Em uma característica, a presente invenção provê composições farmacêuticas que podem ser ingeridas, compreendendo revestimentos de barreira à difusão, substancialmente livres de aderência, não-iônicos, permeáveis à água, para complexos fármaco-resina de troca iônica que não

10 requerem uso de solventes orgânicos para dissolver a composição do revestimento, não utiliza composições de polímeros à base de etilcelulose ou acrilato ou outros revestimentos convencionais empregados até agora para revestir complexos constituídos por fármaco e resina, não requerem o uso de agentes impregnantes (de solvatação), proporcionam excelentes

15 revestimentos com integridade de filme e são capazes de prover liberação prolongada controlável de até aproximadamente 24 horas de fármacos provenientes dos complexos formados por fármaco e resina de troca iônica.

Em uma outra característica, a presente invenção provê composições farmacêuticas, compreendendo revestimentos de barreira à

20 difusão, permeáveis à água, para complexos fármaco-resina de troca iônica que são à base de água, provêem revestimentos altamente flexíveis que são aplicados de maneira substancialmente sem aderências, facilitam o processamento destes revestimentos, na presença de níveis aceitáveis de plastificante, mantêm a integridade do filme de revestimento e minimizam o

25 rompimento da camada de revestimento, mesmo depois que este for submetido à alto nível de tensão física, incluindo a etapa de compressão de uma operação para formação de comprimidos.

Em ainda uma outra característica, a presente invenção provê um revestimento altamente flexível com o possível benefício de reduzir uso

30 abusivo de narcóticos ou de substâncias farmacêuticas controladas. O revestimento flexível pode reduzir a capacidade dos indivíduos de ficarem "altos" instantaneamente, ao tornar mais difícil o rompimento do

revestimento de barreira por mastigação ou outro meio mecânico, graças à resistência aumentada deste revestimento flexível à ruptura fácil.

Em uma outra característica, a presente invenção provê composições farmacêuticas orais, compreendendo um complexo formado por fármaco e resina de troca iônica que não necessita revestimento entérico para que liberação possa ser prolongada por até aproximadamente 24 horas.

Em ainda uma outra característica, a presente invenção provê composições farmacêuticas orais compreendendo um complexo formado por fármaco e resina de troca iônica que pode ser formulado de forma que a liberação de um ou mais fármacos destes complexos possa ser ajustada e programada, combinando-se a aplicação de um agente retardante de liberação associado a revestimento de barreira à difusão permeável à água que é à base de água, e cujo uso não era até agora destinado para filmes de revestimento de complexos fármaco-resina de troca iônica.

Uma outra vantagem desejável, previamente relatada quando resinas de troca iônica são utilizadas, é uma possível redução de sabores não desejados, às vezes associados à formulação de ingestão oral, quando sabor insuportável ou desagradável do princípio ativo pode ser um impedimento para recomendação de regime oral do medicamento.

Uma outra característica da presente invenção é prover um método de fabricação de complexos formados por fármaco e resina de troca iônico que confere flexibilidade, nível mais alto de eficiência de ligação e que traz benefícios ao carregamento e processamento do fármaco à produção destes complexos.

Foi observado pelos inventores que o uso de revestimentos em filme conhecidos até agora em sistema de polímeros EUDRAGIT à base de acrilato pode levar à aglomeração das partículas durante aplicação e/ou cura, especialmente cura em alta temperatura. Ademais, foi observado pelos inventores que estes sistemas de polímeros à base de acrilato causam aglomeração e migração de cor, na presença de corantes em suspensão líquida de ingestão oral, quando armazenados por período acima de

aproximadamente um mês. Além disso, os inventores observaram que sistemas de revestimento à base de etilcelulose causam floculação quando em suspensão líquida, dando origem, pelo mesmo, a sistema de revestimento defeituoso.

- 5 Por conseguinte, a presente invenção destina-se a dificuldades reconhecidas pela técnica e àquelas não relatadas, as quais os inventores previamente acreditam estão associadas a complexos formados por fármaco e resina de troca iônica da técnica anterior. Essas e outras vantagens da presente invenção se tornarão evidentes a partir da descrição detalhada a seguir da invenção.

Descrição detalhada da invenção

- A presente invenção provê uma composição de fármaco-resina de troca iônica com revestimento para uso posterior em formulação contendo componentes convencionais farmacêuticamente aceitáveis para que
- 15 composições que possam ser ingeridas possam ser providas. A apresentação farmacêutica final das composições pode ser em preparados líquidos, como suspensões, ou preparados sólidos como comprimidos, cápsulas, géis líquidos, pós, prensados, lâminas, etc. Em uma concretização preferida, o revestimento é à base de água. No entanto, a invenção pode
- 20 utilizar sistemas não aquosos, à base de solventes, isoladamente (desde que removido o excesso de solvente) ou associados a revestimento à base de água.

- Partículas de liberação controlada, contendo fármaco farmacêuticamente ativo, podem ser fabricadas revestidas com sistema à
- 25 base de água, fornecendo produtos seguros. É exposto o uso de revestimentos à base de água, o uso de um retardante de liberação e métodos de fabricação.

- Os inventores constataram que, utilizando um fármaco-resina de troca iônica com revestimento de barreira à difusão permeável à água,
- 30 conforme aqui descrito, é obtida liberação prolongada do fármaco do complexo formado por fármaco-resina de troca iônica sem necessitar o uso de agentes impregnantes (de solvatação) solúveis, conforme esses termos

são definidos na Patente US Nº 4 221 778.

O padrão de liberação de fármaco das composições da presente invenção pode ser ainda controlado ou modificado pela combinação do fármaco e resina para formação da matriz do complexo fármaco-resina de troca iônica, antes de ser aplicado o revestimento de barreira à difusão permeável em água. Polímeros insolúveis em água, úteis no revestimento de barreira, incluem um único polímero ou misturas deste que podem ser selecionados entre polímeros de etilcelulose, acetato de polivinila, polímeros comom ftalato de celulose, polímeros e copolímeros à base de acrílico (tais como, por exemplo, aqueles disponíveis sob o nome da marca EUDRAGIT) ou qualquer combinação destes polímeros ou sistemas de polímeros insolúveis, definidos nesta exposição como "retardante de liberação". O sistema de revestimento de barreira à difusão permeável à água, contando ou não com "retardante de liberação", pode ser formulado de modo que a duração de tempo desejada para taxa de liberação de fármaco destes complexos formados por fármaco-resina de troca iônica seja atingida. Estes sistemas de revestimento poderiam ser ainda configurados pela incorporação de plastificantes hidrofílicos ou lipofílicos, individualmente ou em combinação, em dispersão ou suspensão contendo o polímero do revestimento de barreira. Estes plastificantes incluem, por exemplo, propilenoglicol, polietilenoglicol, triacetina, acetato de trietila, sebacato de dibutila, óleo vegetal, lipídeos, etc.

Acetato de polivinila, graças a sua alta resistência à tensão, na presença de um plastificante(s), fornece um filme de revestimento flexível a ser utilizado como o revestimento de barreira à difusão permeável à água que mantém a integridade de seu filme, mesmo quando submetido a uma grande força física e tensão, conforme durante uma etapa de compressão em máquina de formação de comprimidos ou na trituração exercida por triturador de grãos de café, moinho, etc. Estes revestimentos, mesmo com a adição de plastificante, permanecem substancialmente sem aderência e favoráveis ao processo durante a operação de revestimento em leito fluidizado Wurster ou em outra operação de revestimento e não causam

aglomeração durante o revestimento de partículas muito finas de fármaco-resinas de troca iônica. Aglomeração (às vezes, denominada "empedramento" ou "formação de caroços"), durante a operação de revestimento, pode impedir a circulação de ar, destruir o padrão de circulação e/ou obstruir o bico do atomizador, aumentando, dessa forma, a possibilidade de revestimento imperfeito ou irregular das partículas de fármaco-resina de troca iônica.

Foi constatado que, empregando as composições acima descritas, é possível obter composições de liberação controlada altamente flexíveis e uso de um sistema de revestimento substancialmente antiaderentes durante a aplicação e cura do revestimento. Além disso, as composições da invenção não requerem o uso de agente impregnante (de solvatação) para controlar a expansão ou, de outra forma, impedir a ruptura da membrana de revestimento. Dessa forma, as composições da presente invenção são capazes de prover liberação programada e prolongada de fármacos de complexos de fármaco-resina de troca iônica, utilizando os sistemas de revestimento de barreira à difusão à base de água, descritos nesta exposição.

O termo "liberação programada" é utilizado para descrever um perfil predeterminado de liberação de fármaco do complexo formado por fármaco e resina de troca iônica para até aproximadamente 24 horas.

Graças ao prolongamento da liberação do fármaco de até aproximadamente 24 horas, as composições da presente invenção possuem vantagens concomitantes: em vez de tomar duas ou três doses por dia, uma pessoa pode tomar uma dose uma vez ao dia que supriria (liberaria) o fármaco mais uniformemente do que ocorreria se tivesse tomado várias vezes ao dia. Esse regime é especialmente vantajoso no caso de crianças pequenas, pessoas idosas ou outros com dificuldade para engolir formas farmacêuticas sólidas maiores, como comprimidos ou cápsulas.

Os fármacos-resinas de troca iônica com revestimento da presente invenção são formulados em formas farmacêuticas finais que podem ser ingeridas, como suspensão líquida ou comprimido de

desintegração em jejum que não precisam ser engolidos. Foi observado também que, em relação a uso em composições líquidas, o revestimento formador do filme da presente invenção para o complexo de fármaco-resina de troca iônica, quando formulado em suspensão líquida, não produz aglomerados indesejáveis e migração de cor das partículas suspensas no líquido, em presença de corante, cujo uso é desejável em medicamentos a serem tomados por crianças. Por conseguinte, estas composições de liberação prolongada podem aumentar a adesão.

Conforme utilizado nesta exposição, o termo "liberação modificada" refere-se a composições da invenção que são caracterizadas por liberação de fármaco de um complexo de fármaco-resina de troca iônica da invenção por um período de, pelo menos, aproximadamente 8 horas e, de preferência, de até aproximadamente 24 horas. Para produto de liberação de 24 horas, em uma característica, menos do que 50% do fármaco é liberado do complexo de fármaco-resina de troca iônica da invenção em aproximadamente 12 horas desde a administração. Em uma outra característica, menos do que 60% do fármaco é liberado do complexo de fármaco-resina de troca iônica da invenção em aproximadamente 12 horas desde a administração. Em ainda uma outra característica, menos do que 70% do fármaco é liberado do complexo de fármaco-resina de troca iônica da invenção em aproximadamente 12 horas desde a administração. Em ainda outras concretizações, menos do que 80% ou mais do fármaco é liberado do complexo de fármaco-resina de troca iônica da invenção em aproximadamente 12 horas desde a administração. O termo "liberação modificada" pode incluir, por exemplo, composições que são formulações de liberação ampliada, formulações de liberação sustentada ou formulações de liberação retardada.

Conforme utilizado nesta exposição, em referência a valores numéricos aqui providos, o termo "aproximadamente" pode indicar uma variação de, no máximo, 10%. O termo "compreende", "compreendendo" e suas variantes incluem outros componentes, integrantes e etapas. O termo "consiste", "consistindo" e suas variantes incluem outros componentes,

integrantes e etapas.

Uma descrição detalhada dos componentes das composições da presente invenção é apresentada a seguir:

Resina de troca iônica

5 O escopo desta invenção contempla compostos farmacologicamente ativos, seguros para ingestão, que formam um complexo com uma resina de troca iônica e são produzidos de acordo com as Boas Práticas de Fabricação (BPF) para produtos químico-farmacêuticos a granel. Estes compostos são, tipicamente, destinados para administração oral e
10 administração via tubo nasogástrico.

Resinas de troca iônica, cujo uso é adequado nesses preparados, são insolúveis em água e compreendem matriz orgânica e/ou inorgânica farmacologicamente inerte, contendo grupos funcionais iônicos ou capazes de ser ionizados sob condições apropriadas de pH. A matriz
15 orgânica pode ser sintética (por exemplo, polímeros ou copolímeros de ácido acrílico, de ácido metacrílico, estireno sulfonado, divinilbenzeno sulfonado) ou parcialmente sintética (por exemplo, celulose e dextranos modificados). A matriz inorgânica compreende, de preferência, sílica gel, modificado pela
20 adição de grupos iônicos. Grupos iônicos ligados covalentemente podem ser fortemente ácidos (por exemplo, ácido sulfônico, ácido fosfórico), fracamente ácidos (por exemplo, ácido carboxílico), fortemente básicos (por exemplo, amina primária), fracamente básicos (por exemplo, amônio quaternário) ou
25 uma combinação de grupos ácidos e básicos. Em geral, os tipos de trocadores iônicos, cujo uso é adequado em cromatografia por troca iônica e para aplicações como deionização de água, são adequados para uso na liberação controlada de preparados farmacológicos. Estes trocadores iônicos são descritos por H. F. Walton em "*Principles of Ion Exchange*" (pág.: 312-343) e "*Techniques and Applications of Ion-Exchange Chromatography*" (pág.: 344-361) em *Chromatography*. (E. Heftmann, editor), van Nostrand
30 Reinhold Company, New York (1975). Resinas de troca iônica que podem ser utilizadas na presente invenção possuem capacidade de troca de aproximadamente 6 miliequivalentes (meq)/grama e, de preferência,

aproximadamente 5,5 meq/grama ou abaixo.

O tamanho das partículas de troca iônica é, tipicamente, de aproximadamente 5 microns a aproximadamente 750 microns, de preferência, o tamanho de partícula varia de aproximadamente 40 microns a aproximadamente 250 microns para apresentações farmacêuticas líquidas, embora partículas de até aproximadamente 1.000 microns possam ser utilizadas para apresentações farmacêuticas sólidas, por exemplo, comprimidos e cápsulas. Tamanhos de partícula substancialmente abaixo do limite inferior são geralmente difíceis de manusear em todas as etapas do processamento. De modo geral, partículas não revestidas de fármaco-resina de troca iônica da invenção tenderão a se aproximar do limite inferior desse intervalo, enquanto que partículas revestidas de fármaco-resina de troca iônica da invenção tenderão a se aproximar do limite superior deste intervalo. Entretanto, tanto partículas não revestidas como revestidas de fármaco-resina de troca iônica podem ser criadas nesta variação de tamanho.

Resinas de troca iônica, disponíveis no mercado, com forma esférica e diâmetros de até aproximadamente 1.000 microns são arenosas em apresentações farmacêuticas líquidas e apresentam tendência maior de se romperem quando submetidas a ciclos de secagem-hidratação. Ademais, acredita-se que a distância maior a ser percorrida por um íon em deslocamento ao se difundir nestas partículas grandes, e a distância maior a ser percorrida pelo fármaco deslocado ao se difundir para fora destas partículas grandes causem um prolongamento mensurável, porém não prontamente controlado, da liberação quando os complexos formados por fármaco e resina de troca iônica não são revestidos. A liberação de fármaco de complexos não-revestidos de fármaco-resina de troca iônica, com tamanhos de partícula que variam de aproximadamente 40 microns a 250 micron, é relativamente rápida. O controle satisfatório da liberação do fármaco destes complexos é obtido por aplicação do revestimento de barreira à difusão e pode ser modificado pela inclusão de retardante de liberação, conforme descrito nesta exposição.

Partículas de forma regular e irregular podem ser utilizadas como resinas. Partículas de forma regular são aquelas cuja forma é substancialmente como as geométricas, como esférica, elíptica, cilíndrica e semelhantes, sendo exemplificadas pela Dow XYS-40010.00 e Dow XYS-40013.00 (The Dow Chemical Company). Partículas com forma irregular são todas aquelas cuja forma não é considerada regular, como as com formas amorfas e partículas com áreas de superfície aumentadas, resultantes de canais de superfície ou distorções. Resinas de troca iônica de forma irregular são exemplificadas pela Amberlite IRP-69 (Rohm and Haas). Duas resinas preferidas desta invenção são Amberlite IRP-69 e Dow XYS-40010.00. As duas são polímeros sulfonados, compostas por poliestireno em ligação cruzada e contendo aproximadamente 8% de divinilbenzeno, com capacidade de troca iônica de aproximadamente 4,5 a 5,5 meq/g de resina seca (forma de H^+). A diferença essencial entre as duas é a forma física. Amberlite IRP-69 é constituída por partículas de forma irregular com tamanho que varia de aproximadamente 5 microns a aproximadamente 149 microns, produzidas por trituração das esferas originais de tamanho maior da Amberlite IRP-120. O produto Dow XYS-40010.00 é constituído por partículas esféricas com tamanho que varia de 45 microns a 150 microns.

Outras resinas adequadas de troca iônica incluem resinas de troca aniônica, como as que foram descritas na técnica e estão à disposição no mercado. Estas resinas são especialmente bem adequadas para uso com fármacos ácidos, incluindo, por exemplo, ácido nicotínico, ácido mefanímico, indometacina, diclofenac, repaglinida, cetoprofeno, ibuprofeno, ácido valpróico, lansoprazol, ambroxol, omeprazol, acetaminofeno, topiramato e carbamazepina, pentobarbital, varfarina, triamtereno e prednisolona, bem como pró-fármacos, sais, isômeros, polimorfos e solvatos dos mesmos, assim como outros fármacos aqui identificados e/ou conhecidos na técnica.

Resina de colestiramina, uma resina de troca aniônica tipo 1 de base forte em pó com matriz de poliestireno e grupos funcionais de amônio quaternário, é um exemplo de resina de troca aniônica. O ânion trocável é geralmente cloreto que pode ser trocado ou substituído virtualmente por

qualquer espécie aniônica. A resina PUROLITE® A430MR é uma resina de colestiramina, disponível comercialmente. Conforme descrita por seu fabricante, esta resina possui tamanho de partícula, em média, inferior a 150 microns, pH no intervalo de 4-6 e capacidade de troca de 1,8 – 2,2 eq/grama seca. Outra resina de colestiramina disponível de grau farmacêutico é a DUOLITE® AP143/1094 [Rohm and Haas], cujo tamanho de partícula, conforme descrição pelo fabricante, está na faixa de 95%, inferior a 100 microns e de 40%, inferior a 50 microns. A literatura comercial fornecida pelos fornecedores destas e de outras resinas é aqui incorporada por referência neste pedido (PUROLITE A-430 MR; DOW Cholestyramine USP, Formulário Nº 177-01877-204, Dow Chemical Company; DUOLITE AP143/1083, Rohm and Haas Company, IE-566EDS – Fev 06).

Resinas de troca catiônica, por exemplo, AMBERLITE IRP-69, são especialmente bem adequadas para uso com fármacos e outras moléculas com funcionalidade catiônica, incluindo, por exemplo, acicloguanosina, tinidazol, deferiprona, cimetidina, oxicodona, remacemida, nicotina, morfina, hidrocodona, rivastigmina, dextrometorfano, propranolol, betaxolol, 4-aminopiridina, clorfeniramina, paroxetina, duloxetina HCl, atomoxetina HCl, risperidona, atovacona, esmolol, naloxona, fenilpropranolamina, gemifloxacina, oximorfinona, hidromorfinona, nalbuferina e O-desmetilvenlafaxina, bem como pró-fármacos, sais, isômeros, polimorfos e solvatos destes, assim como outros fármacos aqui identificados e/ou conhecidos na técnica. Resinas de troca catiônica são selecionadas de imediato para uso destes fármacos básicos ou de outros fármacos aqui identificados e/ou conhecidos pelos versados na técnica.

As resinas de troca iônica selecionadas podem ser ainda tratadas pelo fabricante ou o comprador para maximizar a segurança para uso farmacêutico ou para melhorar o desempenho das composições. As impurezas presentes nas resinas podem ser removidas ou neutralizadas pelo uso de agentes comuns de quelação, antioxidantes, conservantes como edetato dissódico, bissulfeto de sódio e assim por diante, pela incorporação dos mesmos em qualquer estágio de preparação, seja antes ou durante a

formação de complexo ou posteriormente. Estas impurezas, juntamente com o seu agente de quelação ao qual foram ligadas, podem ser removidas antes de tratamento posterior da resina de troca iônica com um retardante de liberação e revestimento de barreira contra difusão.

5 Fármacos

Os fármacos, cujo uso é adequado nestes preparados, em termos de natureza química, são moléculas ácidas, básicas, anfotéricas ou zwitteriônicas. Estes fármacos incluem pequenas moléculas, além de moléculas maiores selecionadas, incluindo grupamentos químicos e biológicos, como, por exemplo, uma proteína ou fragmento desta (por exemplo, peptídeo, polipeptídeo, etc.), enzima, anticorpo ou fragmento de anticorpo.

Os fármacos, cujo uso é adequado nestes preparados, incluem fármacos para o tratamento de doenças do trato respiratório como, por exemplo, expectorantes antitussígenos, como fosfato de dihidrocodeína, fosfato de codeína, noscapina, cloridrato de noscapina, cloridrato de fenilpropanolamina,, guaiacolssulfonato de potássio, fendizoato de cloperastina, bromidrato de dextrometorfano e cloridrato de cloperastina; broncodilatores como cloridrato de dl-metilefedrina e sacarinato de dl-metilefedrina; e antihistamínicos como fexofenadina HCl- ou maleato de dl-clorfeniramina. Outros fármacos úteis para invenção incluem fármacos para tratamento de distúrbios do trato digestivo como, por exemplo, antiespasmódicos do trato digestivo, incluindo bromidrato de escopolamina, cloridrato de metixeno e cloridrato de diciclomina, fármacos para tratamento de distúrbios do sistema nervoso central como, por exemplo, fármacos antipsicóticos, incluindo derivados de fenotizaina (cloridrato de clorpromazina, etc.) e compostos semelhantes à fenotiazina (cloridrato de clorprotexeno, etc.), fármacos antiespasmódicos como derivados de benzodiazepina (cloridrato de clordiazepóxido, diazepam, etc.), alprazolam, etc., antidepressivos como compostos de imipramina (cloridrato de imipramina, etc.), respiradona, sertalina HCl semelhante a SSRIs, paroxiteno HCl, venlafaxina HCl, etc., analgésicos antipiréticos como salicilato de sódio,

e hipnóticos como fenobarbital sódico; fármacos opióides analgésicos como alfentanil, aliprodina, alfaprodina, anileridina, benzilmorfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desmorfina, dextromoramida, dexocina, diampromida, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimexoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, dioxafetil butirato, dipipanona, eptazocina, etoteptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, fentanil, etonitazeno, heroína, hidrocodona, hidromorfinona, hidroxipetidina, isometadona, cetobermidona, levalorfanol, levorfanol, levofenacilmorfinano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopom, morfina, sulfato de morfina, mirofina, nalbufina, narceína, cicomorfina, norlevorfanol, nometadonol, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxycodona, ixmimorfinona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenmorfinano, fenazocina, fenoperidina, iminodina, piritamida, profeptazina, promedol, properidina, propiram, proposifeno, sufenanil, tramadol, tilina, sais destes, misturas de qualquer um dos precedentes, mistura de agonistas/antagonistas de mu, combinações de antagonistas de um e semelhantes; e fármacos para o tratamento de distúrbios do sistema respiratório como, por exemplo, dilatadores coronarianos, incluindo cloridrato de etafenona, antagonistas de cálcio como cloridrato de verapamil, fármacos hipotensivos como cloridrato de hidrazina, cloridrato de propranolol e cloridrato de clonidina, vasodilatadores/vasoconstritores periféricos como cloridrato de tolazolina, respiradona, outros agentes respiratórios como prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, albuterol, sulfato de albuterol, terbutalina, etc. Antibióticos podem ser úteis também, incluindo macrolídeos como fosfato de oleandomicina, tetraciclina como cloridrato de tetraciclina, estreptomicinas como fradiomicina, sulfato, e fármacos penicilínicos como amoxicilina, dicloxacilina sódica, cloridrato de pivmecilinam e carbenicilinindanil sódico. Fármacos quimioterápicos podem ser utilizados também como fármacos de sulfa como sulfisomidina sódica, fármacos antituberculínicos como sulfato de canamicina e fármacos contra protozoários como cloridrato de amodiaquina. Um efeito excelente de liberação sustentada é obtido em fármacos básicos para o trato respiratório

como fosfato de dihidrocodeína, cloridrato de dl-metil-efedrina e cloridrato de fenilpropanolamina. Fármacos ácidos que podem ser utilizados na presente invenção incluem, por exemplo, ácido dihidrocólico, diflunisal, ácido etacrínico, fenoprofeno, furosemide, genfibrozil, ibuprofeno, naproxeno, fenitoína, progencide, sulindac, teofilina, ácido salicílico e ácido acetilsalicílico. Fármacos básicos que podem ser utilizados na presente invenção incluem, por exemplo, acetofenazina, amitriptilina, anfetamina, benzotropina, biperideno, bromodifenildramina, bromofeniramina, carbinoxamina, cloperastina, clorciclizina, corfeniramina, clorfenoxamina, clorpromazina, clemastina, clomifeno, clonidina, codeína, ciclizina, ciclobenzaprina, ciproheptadina, desipramina, dexbromofeniramina, dexclorfeniramina, dextroanfetamina, dextrometorfano, diciclomina, difemanil, difenidramina, doxepina, doxilamina, ergotamina, flufenazina, haloperidol, hidrocodona, hidroxiclороquina, hidroxizina, hiosciamina, imipramina, levopropoxifeno, maprotilina, meclizina, mepenzolato, meperidina, mefentermina, mesoridazina, metformina, metadona, metilefedrina, metildilazina, metilescopolamina, metilsergide, metoprolol, nortriptileno, noscapina, nilindrina, oxibutinina, oxicodona, oximorfinona, orfenadrina, papaverina, pentazocina, fendimetrazina, fentermina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirilamina, tripelenamina, triprolidina, promazina, propoxifeno, propanolol, pseudoefedrina, pirilamina, quinidina, escopolamina, dextrometorfano, clorfeniramina e codeína. Fármacos anfotéricos que podem ser utilizados na presente invenção incluem, por exemplo, ácido aminocapróico, ácido aminossalicílico, hidromorfinona, isoxurprina, levorfanol, melfalano, morfina, ácido nalidíxico e ácido para-aminossalicílico.

Outros fármacos contemplados incluem metilfenidato, dexmetilfenidato, oximorfinona, codeína, hidrocodona, clorfeniramina, niacina, aspirina, sais destes e combinações destes. Sais incluem, entre outros, metilfenidato HCl, dexmetilfenidato HCl, oximorfinona HCl, fosfato de codeína, bitartarato de hidrocodona, sulfato de albuterol, fosfato de albuterol, maleato de clorfeniramina, maleato de dexclorfeniramina,

metformina HCl, oxibutinina HCl, sulfato de albuterol, cloridrato de saligenina, cloridrato de cetirizina, ranitidina HCl, todos individualmente ou em combinações.

Fármacos representativos de outras classes adequadas e
5 fármacos específicos, porventura não mencionados nesta exposição, podem ser encontrados na Patente US 5 900 882 (colunas 7 a 11), cujo conteúdo é aqui incorporado em sua totalidade por referência neste pedido de patente. Ademais, pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, sais, isômeros, polimorfos e solvatos dos fármacos identificados acima podem ser utilizados
10 na presente invenção. Além disso, a base livre dos sais listados especificamente pode ser substituída por outros sais farmaceuticamente aceitáveis, ou utilizada como a base livre ou uma forma de pró-fármaco.

Complexos fármaco-resina de troca iônica.

Ligação do fármaco ou combinação de fármaco selecionados
15 para a resina de troca iônica poderão ser unidos empregando métodos conhecidos na técnica. Qualquer técnico no assunto poderá determinar facilmente o método apropriado, de acordo com o fármaco. Tipicamente, quatro reações gerais são utilizadas para ligação de um fármaco básico, ou sejam, (a) resina (forma de Na^+) mais fármaco (forma de sal); (b) resina
20 (forma de Na^+) mais fármaco (como base livre); (c) resina (forma de H^+) mais fármaco (forma de sal); e (d) resina (forma de H^+) mais fármaco (como base livre). Todas estas reações, exceto (d), possuem subprodutos catiônicos e estes subprodutos, por competição com o fármaco catiônico por sítios de ligação na resina, reduzem a quantidade de fármaco ligado em equilíbrio.
25 Em relação a fármacos básicos, a ligação estequiométrica do fármaco à resina ocorre somente através da reação (d).

Quatro reações análogas de ligação podem ser conduzidas para ligar um fármaco ácido a uma resina de troca aniônica. Estas são (a) resina (forma de Cl^-) mais fármaco (forma de sal); (b) resina (forma de Cl^-) mais
30 fármaco (como ácido livre); (c) resina (forma de OH^-) mais fármaco (forma de sal); (d) resina (forma de OH^-) mais fármaco (como ácido livre). Todas estas reações, exceto (d), possuem subprodutos iônicos e os ânions gerados,

quando as reações ocorrem, competem com o fármaco aniônico por sítios de ligação na resina, resultando em níveis reduzidos de fármaco ligado em equilíbrio. Em relação a fármacos ácidos, a ligação estequiométrica do fármaco à resina ocorre somente através da reação (d). A ligação pode ser realizada, por exemplo, em lote ou processo em coluna, conforme é conhecido na técnica.

Tipicamente, o complexo fármaco-resina de troca iônica assim formado é coletado por filtração e lavado com solventes apropriados para remoção de qualquer fármaco não ligado ou de subprodutos. Os complexos podem ser secos por ar em bandejas, em secador de leito fluidizado ou outro secador adequado, em temperatura ambiente ou temperatura elevada.

Para preparar os complexos, a equilibração do lote é a prática preferida ao se carregar um fármaco em resinas de troca iônica em pó finamente dividido. Devido a seu tamanho fino de partícula, a resina de troca iônica não se presta a operações convencionais de coluna, utilizadas com resinas de troca iônica. A capacidade total de troca iônica representa a capacidade máxima alcançável de troca de cátions ou ânions, medida sob condições laboratoriais ideais. A capacidade que será realizada quando um fármaco for carregado em resina de troca iônica será influenciada por fatores como a seletividade inerente da resina de troca iônica pelo fármaco, a concentração do fármaco na solução a ser carregada e a concentração de íons competidores, presentes também na solução a ser carregada. A taxa de carregamento será afetada pela atividade do fármaco e suas dimensões moleculares, bem como o nível de expansão existente da fase constituída por polímeros durante o carregamento.

Quando for utilizado lote ou processo em equilíbrio para carregamento de um fármaco na resina de troca iônica, é geralmente desejável carregar tanto quanto possível da substância de valor na resina de troca iônica. A transferência completa do fármaco da solução de carregamento não é possivelmente em um único estágio de equilíbrio. De acordo com o mesmo, mais de uma equilibração pode ser precisa para ser atingido o carregamento desejado na resina de troca iônica. O uso de dois

ou mais estágios de carregamento, separando a resina da fase líquida entre estágios, é uma maneira de se obter carregamento máximo do fármaco na resina de troca iônica, embora ocorra perda do fármaco da fase líquida do estágio final.

- 5 Apesar de experimentos laboratoriais cuidadosamente controlados serem requeridos para estabelecer condições de carregamento preciso e de eluição, é possível utilizar alguns princípios gerais. Capacidade alta de carregamento será favorecida por densidade alta de carga no fármaco. Uma taxa alta de carregamento é favorecida em peso molecular
- 10 mais baixo. Concentrações mais altas do fármaco na solução de carregamento, com quantidade mínima de íons competidores, favorecerão também capacidade mais alta de adsorção.

- A quantidade de fármaco que pode ser carregada em uma resina variará tipicamente de aproximadamente 1% a aproximadamente
- 15 75%, em peso das partículas do fármaco-resina de troca iônica. Qualquer versado na técnica, exibindo experiência limitada, pode determinar o carregamento ótimo de qualquer complexo de fármaco e resina. Em uma concretização, pode ser empregado carregamento de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% em peso, de preferência, de
- 20 aproximadamente 15% a aproximadamente 30% em peso das partículas do fármaco-resina de troca iônica. Carregamentos típicos de aproximadamente 25% em peso das partículas do fármaco-resina de troca iônica podem ser vantajosamente empregados.

- Dessa forma, em uma característica, a invenção provê
- 25 complexos de fármaco-resina de troca iônica, compreendendo fármaco carregado em uma resina de troca iônica conforme descrito neste pedido. Os fármacos e resinas de troca iônica podem ser selecionados rapidamente dentre aqueles fármacos e resinas descritos neste pedido. A invenção provê ainda matrizes de fármaco-resina de troca iônica, definidas da forma como
- 30 segue.

Retardantes de liberação

A taxa de liberação de fármacos das composições da presente

invenção pode ser ainda prolongada ou modificada por tratamento do complexo de fármaco-resina de troca iônica, antes que ser aplicado o revestimento de barreira à difusão permeável à água, descrito nesta exposição, com um retardante de liberação, sendo este um polímero insolúvel em água ou uma combinação de polímeros insolúveis em água.

Vantajosamente, o retardante de liberação não forma uma camada separada sobre o complexo do fármaco-resina de troca iônica, porém forma uma matriz com o mesmo. Exemplos de retardantes de liberação adequados incluem, entre outros, um polímero de acetato de polivinila ou uma mistura de polímeros contendo o mesmo (por exemplo, KOLLICOAT SR 30D), acetatos de celulose, polímeros de etilcelulose (por exemplo, AQUACOAT® ECD-30 ou SURELEASE®), polímeros ou copolímeros à base de acrílico (representados, por exemplo, pela família EUDRAGIT de resinas acrílicas), ftalato de celulose, ou qualquer combinação destes polímeros ou sistemas de polímeros insolúveis em água, todos estes definidos no presente como "retardantes de liberação". Estes retardantes quando utilizados podem prolongar ou alterar ainda a liberação do fármaco do complexo fármaco-resina de troca iônica revestido e maximizar a obtenção do perfil desejado de liberação. Além disso, o uso de retardante de liberação permite em alguns casos diminuir a espessura do revestimento, necessária para ser obtida liberação prolongada do fármaco de até 24 horas. Estes retardantes podem ser utilizados em forma substancialmente pura ou de preparado comercial, obtido de um fornecedor. O retardante de liberação preferido é polímero de acetato de polivinila, conforme descrito nesta exposição, ou polímero acrílico da família EUDRAGIT. Exemplos de polímeros acrílicos adequados da família EUDRAGIT podem incluir, entre outros, um copolímero compreendendo acrilato de etila e metacrilato de metila (por exemplo, EUDRAGIT NE-30D), ou EUDRAGIT RS, RL30D, RL100, ou NE, os quais são polímeros extremamente independentes de pH; embora menos desejável, certos membros dependentes de pH da família de polímeros EUDRAGIT, por exemplo, os polímeros L, S e E, podem ser selecionados.

A quantidade de polímero acrescentada como retardante de liberação varia tipicamente de aproximadamente 3% a aproximadamente 30% ou mais em peso das partículas não revestidas de fármaco-resina de troca iônica. De preferência, o retardante de liberação, se utilizado, varia entre aproximadamente 5% e aproximadamente 20% e, o mais preferível, varia de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, em peso das partículas não revestidas do fármaco-resina de troca iônica, dependendo da natureza do complexo de fármaco-resina de troca iônica e do perfil desejado de liberação do(s) agente(s) farmacêutico(s).

Estes retardantes de liberação podem ser acrescentados durante a formação do complexo de fármaco-resina de troca iônica, quer no início, durante o meio ou depois que uma quantidade substancial de complexos tenha sido formada. Na concretização mais preferida, o retardante é acrescentado após a formação de complexo de fármaco-resina de troca iônica. Depois de se misturarem, as partículas do complexo do fármaco-resina de troca iônica com o retardante, a mistura é secada e triturada apropriadamente. Em algumas circunstâncias, a trituração é conduzida antes de ter sido concluída a secagem do complexo e, em seguida, mais uma vez após trituração para serem obtidas as características desejadas do complexo.

Uma outra concretização é o uso de agente impregnante (de solvatação) como retardante de liberação, incorporado no complexo de fármaco-resina de troca iônica farmacêuticamente aceitável, antes de ser adicionado o revestimento à base de água. Este agente impregnante (de solvatação) é um agente hidrofílico (solúvel em água), exemplificado pelos materiais, descritos por exemplo na Patente US Nº 4 221 778 e Publicação de pedido de Patente US Nº US 2003/009971 A1, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência neste pedido de patente. Exemplos específicos de agentes impregnantes adequados incluem propilenoglicol, polietilenoglicol, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona (por exemplo, KOLLIDON® K30) manitol, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose e sorbitol.

Sistema de revestimento

O sistema de revestimento utilizado na presente invenção confere várias vantagens ao preparo do complexo revestido de fármaco-resina de troca iônica. Mais especialmente, os polímeros utilizados no revestimento da invenção são insolúveis em água e geralmente não iônicos, por natureza. Os polímeros de revestimento evitam problemas associados com força relativamente alta de aderência, encontrados na aplicação e cura de sistemas de revestimento da técnica anterior (incluindo, por exemplo, polímeros iônicos e aqueles do sistema de polímeros da marca EUDRAGIT®). Foi constatado, pelos presentes inventores, que estes problemas com força de aderência de sistemas da técnica anterior resultam em empilhamento indesejável das partículas revestidas e requerem processamento adicional para separar partículas revestidas com estes polímeros. Foram efetuadas tentativas para resolver este problema anteriormente na técnica, incluindo, por exemplo, a adição de agentes antiaderência a sistemas de revestimento da técnica anterior. No entanto, estes agentes não resolvem satisfatoriamente estes problemas. Além disso, foi constatado, pelos presentes inventores, que os sistemas de revestimento bem conhecidos da técnica anterior, baseados em uso de muitos polímeros da marca EUDRAGIT® (3 polímeros iônicos) exibiam empecilhos adicionais por outros motivos, visto causarem problemas quanto à estabilidade física, incluindo aglomeração e migração de cor quando um corante é utilizado para formulações em suspensão líquida.

O sistema de revestimento da presente invenção pode ser aplicado sob a forma de dispersão substancialmente antiaderentes, sem problemas de empilhamento associados a certos sistemas de revestimento da técnica anterior durante o processo de revestimento e cura em alta temperatura. Além disso, o sistema de revestimento da invenção provê um revestimento de barreira de alta resistência à tensão.

Em uma concretização, a camada de revestimento de barreira e de aproximadamente 5% a aproximadamente 200%, em peso, do complexo não-revestido de fármaco-resina de troca iônica. Em uma outra

concretização, a camada de revestimento é de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50% em peso do complexo não-revestido de fármaco-resina de troca iônica, de aproximadamente 30% a aproximadamente 45% em peso do complexo não-revestido, ou de aproximadamente 35 a
5 aproximadamente 40% em peso do complexo não-revestido de fármaco-resina de troca iônica.

Adequadamente, a presente invenção provê um revestimento de barreira compreendendo um polímero insolúvel em água, constando de polímero de acetato de polivinila ou de mistura de polímeros compreendendo
10 um polímero de acetato de polivinila. Em uma concretização, o revestimento de barreira contém ainda um plastificante que pode facilitar o revestimento uniforme do complexo de fármaco-resina de troca iônica e que aumenta a resistência à tensão da camada de revestimento de barreira.

As dispersões de revestimento à base de água da presente
15 invenção, utilizadas para prover revestimento de barreira à difusão, são caracterizadas por força de aderência relativamente baixa, na ausência ou presença de plastificante(s), e proporcionam alto percentual de alongamento do filme do polímero (elasticidade), em cisão, na presença ou ausência de plastificante(s). Mais especificamente, o revestimento em filme de polímero é
20 caracterizado por exibir força de aderência, conforme medida pelo método de Hössel, descrito por P. Hössel, *Cosmetics and Toiletries*, 111 (8) 73 (1996), a 20°C/80% UR e 30°C/75%UR de aproximadamente 2 ou menos, na presença ou ausência de plastificante, e de preferência de aproximadamente 0,5 ou menos.

25 O uso de barreira em filme com força de aderência relativamente baixa da presente invenção, empregando polímero de acetato de polivinila (PVA) facilita processamento mais rápido e mais fácil da composição de revestimento e permite o uso de quantidades menores de plastificante. Isso permite que o alongamento (elasticidade) e flexibilidade do filme de
30 revestimento sejam melhores, uma propriedade desejável do filme de polímero, sem aumentar significativamente a força de aderência para níveis não desejáveis, em decorrência de uso de plastificante.

Um sistema de revestimento útil na invenção, de preferência contendo polímero de acetato de polivinila, é caracterizado por ser capaz de formar filme em temperatura relativamente baixa, ou seja, aproximadamente 20 °C ou menos, sem plastificante. A combinação de plastificante com sistema de polímero de acetato de polivinila pode diminuir ainda mais a temperatura de formação de filme do sistema à base de acetato de polivinila.

Dessa forma, os critérios de seleção para o plastificante incorporado na composição da dispersão de polímeros à base de água baseiam-se na capacidade de melhorar a alta flexibilidade ou alongamento (elasticidade) do revestimento em filme, em cisão, medido pelo analisador de textura TA-XT2 HiR (Stable Microsystems) e pelo método relatado pelo fabricante em sua literatura [ou seja, Jan-Peter Mittwollen, *Evaluation of the Mechanical Behavior of Different Sustained Release Polymers, Business Briefing: Pharmagenerics*, 2003, pág. 1-3, BASF], em, pelo menos, aproximadamente 100%, pelo menos, aproximadamente 125% e, de preferência, em um intervalo entre aproximadamente 150% e aproximadamente 400%, ao mesmo tempo em que não aumentando substancialmente a força de aderência do filme do polímero acima de aproximadamente 2 (em que o filme é medido pelo método de Hössel, mencionado acima, independente de qualquer composição sobre a qual ele tenha sido depositado). Os intervalos mais altos de elasticidade são geralmente atingidos com revestimentos da presente invenção, utilizando quantidade relativamente baixa de platificante. O uso de quantidade relativamente baixa de plastificante não permite que o plastificante atinja níveis suficientemente altos que afetem desfavoravelmente as propriedades do revestimento. Foi constatado que esses objetivos são atingidos ao ser utilizado percentual relativamente mais baixo em peso do(s) plastificante(s) selecionado(s), com base no percentual em peso dos sólidos presentes na composição aquosa de polímeros que formam o filme.

O percentual utilizado de plastificante, ou o combinado de uma mistura de plastificantes, varia, geralmente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 50% em peso da camada de revestimento, mais

preferivelmente de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 20% em peso da camada de revestimento sobre o complexo revestido do fármaco-resina de troca iônica. De preferência, a quantidade de plastificante variando de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% em peso da camada de revestimento, com base no complexo revestido, proporciona as propriedades mais desejadas.

Plastificantes adequados são solúveis em água e insolúveis em água. Exemplos de plastificantes adequados incluem, por exemplo, sebacato de dibutila, propilenoglicol, polietilenoglicol, álcool polivinílico, citrato de trietila, acetil citrato de trietila, acetil citrato de tributila, citrato de tributila, triacetina e Soluphor® P (2-pirrolidona), e misturas destes. Outros plastificantes são descritos na publicação do pedido de patente US 2003/0099711 A1, 29 de maio de 2003, página 4 (0041), cujo conteúdo é aqui incorporado por referência neste pedido de patente.

A composição do revestimento da presente invenção é aplicada, de preferência, na forma de dispersão aquosa de revestimento à base de polímero de acetato de polivinila (PVA). PVA é insolúvel em água em temperatura ambiente e pode ser utilizado em forma substancialmente pura ou como mistura. Misturas comerciais contêm primariamente um polímero de acetato de polivinila, um estabilizante e quantidades mínimas de tensoativo como lauril sulfato de sódio. Mais especificamente, a solução de revestimento à base de água preferida é KOLLICOAT SR 30 D (BASF Corporation), cuja composição é de aproximadamente 27% de polímero de PVA, aproximadamente 2,7% de polivinilpirrolidona (PVP) e aproximadamente 0,3% lauril sulfato de sódio (Teor sólido de 30% p/p). Consultar também a Patente US 6.066.334 que é aqui incorporada por referência neste pedido. PVP e o tensoativo ajudam a estabilizar a dispersão aquosa de PVA. Estes componentes estabilizantes estão presentes geralmente em quantidade que totaliza menos do que aproximadamente 10% p/p, de preferência, menos do que aproximadamente 5% p/p. Em uma concretização, se for utilizado PVA em forma substancialmente pura, é possível dissolvê-lo em solvente não aquoso adequado para fornecer uma

solução de revestimento para o complexo de fármaco-resina de troca iônica.

Em uma concretização particularmente desejável, os inventores constataram que é possível obter liberação modificada ótima quando a dispersão aquosa de KOLLICOAT® SR-30D é curada. De preferência, o revestimento é curado por aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. Em concretizações alternativas, o revestimento é curado por aproximadamente 4 a aproximadamente 16 horas e, de preferência, por aproximadamente 5 horas em alta temperatura, por exemplo, aproximadamente 50 °C a aproximadamente 65 ° C e, de preferência, aproximadamente 60 °C.

Quando o revestimento de barreira compreende polímero de PVA, a quantidade deste polímero é de aproximadamente 70% a aproximadamente 90% p/p da camada final de revestimento de barreira, de, pelo menos, aproximadamente 75%, de, pelo menos, aproximadamente 80%, aproximadamente 85% p/p camada final de revestimento de barreira.

Quando o revestimento de barreira compreende também PVP como componente estabilizante (por exemplo, conforme presente em KOLLICOAT® SR 30D), a camada final de revestimento de barreira contém geralmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10% p/p de polivinil pirrolidona.

A taxa de liberação dos presentes revestimentos de polímeros à base de água da invenção, destinados a fornecer composições farmacêuticas em apresentação final de ingestão oral, como em suspensão líquida, comprimidos, etc., são configurados para fornecer o perfil desejado de liberação de fármacos por um período de aproximadamente 8 a 24 horas e, de preferência, de 12 a 24 horas. Esta taxa de liberação programável pode ser controlada principalmente por duas variáveis, ou seja, a espessura do revestimento de barreira à difusão do revestimento em filme polimérico e, opcionalmente, porém preferido, o uso de componente "retardante de liberação", conforme descrito acima, adicionado ao complexo do fármaco-resina de troca iônica, formando uma matriz fina particulada antes de ser conduzida a etapa de revestimento com filme polimérico. O retardante de

liberação é, de preferência, um polímero insolúvel em água, conforme previamente descrito, como dispersão de PVA que possui a mesma composição de sólidos, ou semelhante, da dispersão aquosa preferida de revestimento à base de polímeros formadores de filme, descrita neste relatório, utilizada na etapa de revestimento, ou um polímero à base de acrílico, disponível no mercado sob o nome de marca EUDRAGIT®, fabricado por Rohm Pharma Polymers. As propriedades de diferentes composições EUDRAGIT®, disponíveis no mercado, são descritas em literatura da Rohm Pharma e são descritas também na patente US 6 419 960 (coluna 10-11), cujo conteúdo é aqui incorporado por referência neste pedido de patente. Outros polímeros insolúveis em água incluem aqueles listados na coluna 10, linhas 41-53 da patente US 6 419 960, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência neste pedido.

Formulações de doses finais

Os complexos de fármaco-resina de troca iônica da presente invenção podem ser rapidamente formulados com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com métodos bem conhecidos de versados na técnica. Em uma concretização, estas formulações contêm um complexo de fármaco-resina de troca iônica substancialmente revestido da invenção, opcionalmente com um retardante de liberação. Em uma outra concretização, estas formulações podem conter também uma quantidade selecionada de complexo não-revestido de fármaco-resina de troca iônica, opcionalmente com retardante de liberação, conforme descrito nesta exposição. Em certas formulações, estão presentes misturas de complexos revestidos e não-revestidos de fármaco-resina de troca iônica. Estas formulações podem conter qualquer relação adequada de produto revestido para não-revestido.

Por exemplo, uma formulação da invenção, compreendendo o componente ativo dextrometorfano, contém desejavelmente uma mistura de complexo revestido e não-revestido de fármaco de troca iônica da invenção, a fim de ser atingido o perfil ótimo de liberação. A relação entre o complexo não-revestido de dextrometorfano-resina de troca iônica e o complexo

revestido de dextrometorfano-resina de troca iônica presentes pode ser de 100:1 a 1:100 em peso. Em certas concretizações, a relação pode ser de aproximadamente 30:70, de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, ou de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, em peso.

- 5 Em ainda uma outra concretização, as formulações da invenção podem conter mais de um componente ativo. Por exemplo, a formulação pode conter mais de fármaco carregado em resina de troca iônica para formar um complexo da invenção. Como um outro exemplo, a formulação pode conter um primeiro complexo de fármaco-resina de troca iônica da
- 10 invenção em combinação com um outro componente ativo (fármaco) que pode estar em um segundo complexo de fármaco-resina de troca iônica da invenção. Em ainda um outro exemplo, a formulação pode conter um complexo de fármaco-resina de troca iônica da invenção em combinação com um ou mais componentes que não estão em um complexo de fármaco-
- 15 resina de troca iônica.

- O complexo revestido de fármaco-resina de troca iônica da invenção pode ser formulado para administração por qualquer via adequada, incluindo, exemplo, via oral, tópica, intraperitoneal, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transoral, intranasal, lipossomal, inalação, vaginal,
- 20 liberação local (por exemplo, por cateter ou *stent*), subcutânea, intra-adiposa, intra-articular- intra-tecal. De preferência, o complexo é formulado para administração oral.

- A composição do fármaco-resina de troca iônica assim preparada pode ser armazenada para uso futuro, ou formulada
- 25 imediatamente associada a veículos convencionais farmaceuticamente aceitáveis para preparar composições finais que podem ser ingeridas para administração por via oral, tubo nasogástrico ou por outros meios. As composições desta invenção podem assumir, por exemplo, a forma de preparados líquidos, como suspensões, ou sólidos, como cápsulas,
- 30 comprimidos, tabletes, sublinguais, pós, prensados, lâminas, géis, incluindo géis líquidos, etc. Em uma concretização, é formulado um comprimido da invenção sob a forma de comprimido de desintegração oral. Estes

comprimidos de dissolução oral podem desintegrar-se na boca em menos de aproximadamente 60 segundos.

As composições de fármaco-resina de troca iônica com revestimento podem ser formuladas com veículos ou excipientes convencionais farmacêuticamente aceitáveis e técnicas bem estabelecidas. Sem limitar-se a estes, estes veículos ou excipientes convencionais incluem diluentes, ligantes e adesivos (ou seja, derivados de celulose e derivados acrílicos), lubrificantes (ou seja, estearato de magnésio ou de cálcio ou óleos vegetais, polietilenoglicóis, talco, lauril sulfato de sódio, monoestearato de polioxietileno), espessantes, solubilizantes, umectantes, desintegrantes, corantes, aromatizantes, agentes estabilizadores, adoçantes e materiais diversos como tampões e adsorventes a fim de ser preparada uma composição farmacêutica em particular. Os agentes estabilizantes podem incluir conservantes e antioxidantes, entre outros componentes, que serão imediatamente evidentes para qualquer técnico no assunto.

Espessantes adequados incluem, por exemplo, tragacanto, goma xantana, amido, acácia e éteres de alquilas menores de celulose (incluindo os derivados hidróxi e carbóxi dos éteres de celulose). Exemplos de celulose incluem, por exemplo, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica, celulose microcristalina (MCC) e MCC com carboxilmetilcelulose sódica. Em uma concretização, tragacanta é utilizada e incorporada em quantidade de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0% em peso por volume (p/v) da composição e, mais preferivelmente, aproximadamente 0,5% p/v da composição. Goma xantana é utilizada em quantidade de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 0,5% p/v e, de preferência, de aproximadamente 0,25% p/v.

As composições de resina de troca iônica de liberação sustentada podem incluir uma composição umectante para conferir mais viscosidade e estabilidade ao líquido. Umectantes adequados, úteis nas formulações finais, incluem glicerina, polietilenoglicol, propilenoglicol e misturas destes.

As composições líquidas orais da presente invenção podem compreender também um ou mais tensoativos em quantidades de até aproximadamente 5,0% p/v e, de preferência, de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 3,0% p/v da composição total. Os tensoativos úteis no
5 preparo das composições finais da presente invenção são geralmente materiais orgânicos que auxiliam na estabilização e dispersão dos ingredientes em sistemas aquosos para uma composição homogênea adequada. De preferência, os tensoativos de escolha são não-iônicos, como monooleato de poli(oxietileno)(20) de sorbitano e monooleato de sorbitano.
10 Estes tensoativos são conhecidos comercialmente como TWEENS e SPANS e produzidos em uma extensa variedade de estruturas e pesos moleculares.

Embora qualquer um entre alguns tensoativos possa ser utilizado, é empregado, de preferência, um composto do grupo constituído por copolímeros de polissorbato (sorbitan-mono-9-octadecenoato-poli(oxi-
15 1,2-etanodiol)). Este composto possui também funções adicionais de manter aromatizantes e adoçantes homogeneamente dissolvidos e dispersos em solução.

Polissorbatos adequados incluem polissorbato 20, polissorbato 40, polissorbato 80 e misturas destes. O preferível é empregar polissorbato
20 80. O componente tensoativo compreenderá de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0% p/v da composição total e, de preferência, compreenderá aproximadamente 0,1% p/v do peso total da composição.

Pode ser empregado um segundo emulsificante/tensoativo útil em combinação com polissorbatos e este é, de preferência, um poloxâmero
25 como Poloxâmero 407. O Poloxâmero 407 possui HLB (equilíbrio hidrofílico/lipofílico) de aproximadamente 22 e é vendido sob o nome comercial de Pluronic-127 (BASF – NJ). Os dois tensoativos podem ser empregados em quantidades substancialmente equivalentes. Por exemplo, o Poloxâmero 407 e polissorbato 80 podem ser empregados juntos, cada um
30 em níveis de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 4,0% p/v do peso total da formulação.

É possível obter suspensões aquosas por dispersão das

composições fármaco-resina de troca iônica em veículo aquoso adequado, opcionalmente com a adição de agente(s) adequado(s) que melhora(m) a viscosidade (por exemplo, derivados de celulose, goma xantana, etc.). É possível obter suspensões não aquosas por dispersão das composições

5 precedentes em veículo adequado em base não aquosa, opcionalmente com a adição de agente(s) adequado(s) que melhora(m) a viscosidade (por exemplo, gorduras hidrogenadas comestíveis, estado em alumínio, etc.). Veículos não-aquosos adequados incluem, por exemplo, óleo de amêndoa, óleos de amendoim, óleo de soja ou óleos vegetais fracionados como óleo

10 de coco fracionado.

Conservantes úteis incluem, entre outros, benzoato de sódio, ácido benzóico, sorbato de potássio, sais de edetato (conhecidos também como sais de ácido etilenodiamino tetraacético ou EDTA, como EDTA dissódico), parabenos (por exemplo, metila, etila, propila ou butil-

15 hidroxibenzoatos, etc.) e ácido sórbico. Entre os conservantes úteis estão incluídos agentes quelantes, alguns dos quais listados acima e outros agentes quelantes, por exemplo, ácido nitrilotriacético (NTA); ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA), ácido hidroxietilenodiamino triacético (HEDTA), ácido dietilenotriamino pentacético (DPTA), ácido 1,2-

20 diaminopropano tetraacético (1,2-PDTA); ácido 1,3-diaminopropano tetraacético (1,3-PDTA); 2,2-etilenodioxibis[etilimiodi(ácido acético)] (EGTA); 1,10-bis(2-piridilmetil)-1,4,7,10-tetra-azadecano (BPTETA); etilenodiamino (EDAMINE); ácido trans-1,2-diaminociclohexano-N, N, N', N'-tetra-acético (CDTA); etilenodiamino-N, N'-diacetato (EDDA); metossulfato de fenazina

25 (PMS); 2, 6-dicloro-indofenol (DCPIP); Bis(carboximetil)di-az-18-coroa-6 (CROWN); porfina; clorofil; dimercaprol (2, 3-dimercapto-1-propanol); ácido cítrico; ácido tartárico; ácido fumárico; ácido málico; e sais destes. Os conservantes listados acima são exemplares, porém cada conservante deverá ser avaliado em cada formulação, para assegurar a compatibilidade e

30 eficácia do conservante. Métodos de avaliação da eficácia de conservantes em formulações farmacêuticas são conhecidos de versados na técnica. Conservantes preferidos são os conservantes de parabeno, incluindo metila,

etila, propila e butila parabeno. Metila e propila parabeno são os mais preferidos. De preferência, tanto metil como propil parabeno estão presentes na formulação, sendo a relação de metil parabeno para propil parabeno de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 16:1, de preferência, 9:1.

- 5 Na circunstância de serem utilizados adoçantes auxiliares, a presente invenção contempla a inclusão daqueles adoçantes bem conhecidos na técnica, incluindo adoçantes naturais e artificiais. Dessa forma, os adoçantes adicionais podem ser escolhidos da lista seguinte não limitante: Agentes adoçantes solúveis em água, como monossacarídeos, 10 dissacarídeos e polissacarídeos, como xilose, ribose, glicose, manose, galactose, frutose, xarope de milho rico em frutose, dextrose, sacarose, açúcar, maltose, amido parcialmente hidrolisado, ou sólidos de xarope de milho e álcoois de açúcar como sorbitol, xilitol, manitol e misturas destes;

- Em geral, a quantidade de adoçante variará com a quantidade 15 de adoçantes selecionados para uma formulação líquida em particular. Esta quantidade será normalmente de 0,001 a aproximadamente 90% em peso, por volume da composição líquida final, quando for utilizado adoçante de fácil extração. Os adoçantes solúveis em água descritos acima são utilizados, de preferência, em quantidades que variam de aproximadamente 20 5 a aproximadamente 70% em peso por volume e, o mais preferível, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50% em peso por volume da composição líquida final. Por outro lado, a quantidade utilizada dos adoçantes artificiais (por exemplo, sacralose, acesulfame K e adoçantes à base de dipeptídeos) varia de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 25 5,0% e, o mais preferível, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,5% em peso por volume da composição líquida final. Estas quantidades são comumente necessárias para obter nível desejado de doçura, independente do nível de sabor obtido de óleos de sabor.

- Aditivos adequados de sabor incluem sabores naturais e 30 artificiais, e mentas como hortelã, mentol, baunilha artificial, cravo, vários sabores de frutas, óleos essenciais, individuais ou misturados (por exemplo, timol, eucaliptol e salicilato de metila) e semelhantes são contemplados. A

quantidade empregada de aditivos de sabor é normalmente uma questão de preferência, subordinado a fatores como tipo de sabor, sabor individual e concentração desejada. Dessa forma, é possível variar a quantidade para se obter o resultado desejado no produto final. Estas variações estão ao
5 alcance da capacidade de versados na técnica sem necessidade de experiência exagerada. As quantidades utilizadas dos aditivos de sabor variarão dependendo do sabor individual e podem, por exemplo, ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3% em peso por volume do peso da composição final.

10 Os corantes úteis na presente invenção incluem os pigmentos como dióxido de titânico e podem ser incorporados em quantidades de até aproximadamente 1% em peso por volume e, de preferência, de até aproximadamente 0,6% em peso por volume. Além disso, os colorantes podem incluir corantes adequados para aplicações em alimentos, fármacos
15 e cosméticos, e conhecidos como corantes D&C e F.D. & C. e semelhantes. Os materiais aceitáveis para o espectro precedente de uso são, de preferência, solúveis em água. Exemplos ilustrativos incluem corante indigóide, conhecido como F.D. & C. Azul Nº 2, que é o sal dissódico do ácido 5,5'-indigotindissulfônico. Igualmente, o corante conhecido como F.D. &
20 C. Verde Nº1 compreende um corante de trifenilmetano e é o sal monossódico de 4-[4-N-etil p-sulfobenzilamino)difenilmetileno]-[1-(N-etil-N-p-sulfoniobenzil)-2,5-ciclohexadienimina]. Uma récita completa de todos os corantes F.D. & C. e D. & C. e suas estruturas químicas correspondentes pode ser encontrada na enciclopédia *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical*
25 *Technology*, Volume 5, nas páginas 857-884, cujo texto é, de acordo com o mesmo, aqui incorporado por referência neste pedido.

Óleos e gorduras adequados que podem ser utilizados incluem gorduras animais ou vegetais parcialmente hidrogenadas, como óleo de coco, óleo de palmiste, sebo bovino, banha de porco e os semelhantes. As
30 quantidades geralmente utilizadas desses ingredientes, em relação ao produto comestível, são de até aproximadamente 7,0% em peso e, de preferência, até aproximadamente 3,5% em peso do produto final.

Agentes umidificantes podem ser empregados também nas composições da invenção para facilitar a dispersão de quaisquer ingredientes hidrofóbicos. A concentração de agentes umidificantes, na composição, deve ser selecionada para ser atingida dispersão ótima do ingrediente na composição com a menor concentração possível do agente umidificante. Cabe observar que concentração excessiva do agente umidificante pode provocar a floculação da composição, como em suspensão. Versados na técnica são bem versados em métodos empíricos adequados para determinar os agentes umidificantes e concentrações apropriadas para se obter dispersão ótima e evitar floculação. Agentes umidificantes adequados estão listados na Farmacopéia US 29.

Em uma outra característica, a invenção provê um produto contendo um complexo revestido de fármaco-resina de troca iônica.

Em algumas concretizações, os complexos revestidos de fármaco-resina de troca iônica da invenção são embalados para administração imediata, por exemplo, em embalagem blister, frasco, seringas, embalagens a vácuo, sachês ou outro recipiente adequado. Em outras concretizações, as composições da invenção estão em forma concentrada em embalagens, opcionalmente com o diluente exigido para ser feita uma solução final para administração. Em ainda outras concretizações, o produto contém um composto útil na invenção em forma sólida e, opcionalmente, um recipiente separado com uma base adequada em suspensão ou outro veículo para o complexo de fármaco-resina de troca iônica, útil na invenção.

Em ainda outras concretizações, as embalagens/kits acima incluem outros componentes, por exemplo, um aparelho/dispositivo de medição de dose, instruções para diluição, mistura e/ou administração do produto, outros recipientes, tubos nasogástricos, etc. Outros componentes desta embalagem/kit serão rapidamente reconhecidos para qualquer técnico no assunto.

Foram descritos dispositivos, e muitos estão à disposição no mercado, destinados a administração dosimetrada de fármacos, incluindo

dispositivos para infusão controlada (por exemplo, para analgesia controlada por paciente), inaladores dosimetrados e bombas implantáveis. Por exemplo, foram descritos vários dispositivos para dosimetria líquida de frascos compressíveis (*squeezable*) [Patente US Nº 6 997 358, Patente US Nº 3 146 5 919, depositada em 1960, Patente US Nº 3 567 079, depositada em 1968, e GB 2201395, depositada em 1986]. Na Patente US Nº 6 997 219 é provido um dispositivo para dispensação de composições múltiplas.

Métodos e aparelho para liberação de fármacos através de tubos nasogástricos são bem conhecidos de qualquer técnico no assunto. Consultar, por exemplo, E. Bryson, "*Drug Administration via Nasogastric Tube*", *Nurs Times*, 2001, Abr 19-25 97(16):51. A presente invenção pode ser rapidamente administrada empregando estes dispositivos. Tubos nasogástricos estão à disposição no mercado e/ou foram descritos. Consultar, por exemplo, a Patente US Nº 5 334 166; Patente US Nº 5 322 15 073; Patente US Nº 4 619 673 e Patente US Nº 4 363 323.

Os exemplos seguintes são fornecidos para ilustrar mais especificamente as composições de liberação modificada da presente invenção e não destinam ser limitantes. Eles são somente para fins ilustrativos e percebe-se que mudanças e alterações podem ser efetuadas sem se distanciar do espírito e abrangência da invenção. 20

Os Exemplos 1 a 17 são ilustrativos do preparo de complexos revestidos típicos de fármaco-resina de troca iônica da invenção. Algumas amostras das composições descritas nestes exemplos foram ainda processadas em formas farmacêuticas finais, e outras foram armazenadas para formulação futura e testes de estabilidade em andamento, sob condições aceleradas e em temperatura ambiente. 25

O Exemplo 18 ilustra as composições de um comprimido de desintegração oral, empregando as composições da presente invenção.

O Exemplo 19 e 20 fornecem as composições contendo EUDRAGIT e AQUACOAT como composições de revestimento que resultaram em migração de cor e causaram floculação/aglomeração. 30

Os Exemplos 21 e 22 ilustram formulações da invenção que

reduzem o potencial de abuso dos fármacos, empregando os fármacos-resinas de troca iônica com revestimento da presente invenção.

Preparo de complexo revestido de fármaco-resina

Exemplo 1

5 Preparo de Complexo Revestido de Morfina-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Morfina-Resina	
Sulfato de morfina	450 g
Água purificada	5 litros
RESINA AMBERLITE IRP-69	807 g
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	501 g
Complexo revestido de Morfina-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	952 g
Triacetina	14 g
Água purificada	533 g
Complexo de morfina-resina	600 g

- O Complexo de Morfina-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 450 g de sulfato de morfina em 5 litros de água purificada e adicionando lentamente 807 g da resina AMBERLITE® IRP-69, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em
- 10 repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 25%.
- 15 501 g de KOLLICOAT® SR-30D foram adicionados, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 20%. Os grânulos semi-secos foram moídos, em seguida, através de tela
- 20 de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®, sendo prosseguida a secagem abaixo de 50°C até que o teor de umidade fosse entre 4-6%. Os

grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL® [QUADRO].

A solução de revestimento foi preparada, dispersando 952 g de KOLLICOAT® SR-30D, 14 g de triacetina em 533 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leite fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 1.350 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Morfina-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 45% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 77-82°C, temperatura do produto de 26-33°C, circulação de ar de 17-18 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 5-8 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Morfina-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 2

Preparo de Complexo Revestido de Oxycodona-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Oxycodona-Resina	
Oxycodona HCl	450 g
Água purificada	8 litros
Resina AMBERLITE IRP-69	1,427 g
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	500 g
Complexo Revestido de Oxycodona-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	825 g
Triacetina	12 g
Água purificada	462 g
Complexo de Oxycodona-Resina	600 g

O Complexo de Oxycodona-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 450 g de oxycodona HCl em 8 litros de água purificada e adicionando lentamente 1.427 g da resina AMBERLITE® IRP-69, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em

repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 15%. 500 g de KOLLICOAT® SR-30D foram adicionados, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 12%. Os grânulos semi-secos foram moídos, em seguida, através de tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®, sendo prosseguida a secagem abaixo de 50°C até que o teor de umidade fosse entre 4-6%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, dispersando 825 g de KOLLICOAT® SR-30D, 12 g de triacetina em 462 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leito fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 1.200 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Oxidodona-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 40% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 70-80°C, temperatura do produto de 25-31°C, circulação de ar de 16-17 cfm, pressão no bocal de 2,5 – 3,0 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1,0 kg/cm² e taxa de atomização de 3-5 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Oxidodona-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 3

Preparo de Complexo Revestido de Albuterol-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Albuterol-Resina	
Sulfato de albuterol	286 g
Água purificada	8 litros

Resina AMBERLITE IRP-69	1.837 g
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	640 g
Complexo Revestido de Albuterol-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	952 g
Triacetina	14 g
Água purificada	533 g
Complexo de Albuterol-Resina	600 g

O Complexo de Albuterol-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 286 g de sulfato de albuterol em 8 litros de água purificada e adicionando lentamente 1.837 g da resina AMBERLITE® IRP-69, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 30%.

640 g de KOLLICOAT® SR-30D foram adicionados, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 25%. Os grânulos semi-secos foram moídos, em seguida, através de tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®, sendo prosseguida a secagem abaixo de 50°C até que o teor de umidade fosse entre 4-6%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, dispersando 952 g de KOLLICOAT® SR-30D, 14 g de triacetina em 533 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leite fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 1.350 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Albuterol-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 45% de ganho de

- peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 60°C, temperatura do produto de 31-34°C, circulação de ar de 18-19 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 3-6 g/min para que fosse obtido um
- 5 revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Albuterol-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 4

Preparo de Complexo Revestido de Metilfenidato-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Metilfenidato-Resina	
Metilfenidato HCl	500 g
Água purificada	8 litros
Resina AMBERLITE IRP-69	1.306 g
Sistema polimérico EUDRAGIT NE-30D	467 g
Ingrediente	Quantidade
Complexo Revestido de Metilfenidato-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	635 g
Triacetina	9,5 g
Água purificada	356 g
Complexo de Metilfenidato-Resina	600 g

- O Complexo de Metilfenidato-Resina foi preparado, dissolvendo
- 10 inicialmente 500 g de metilfenidato HCl em 8 litros de água purificada e adicionando lentamente 1.306 g da resina AMBERLITE[®] IRP-69, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas
- 15 vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR[®], mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 20-30%. 467 g de EUDRAGIT[®] ND-30D foram adicionados, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid)
- 20 para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi passada, em seguida, através de tela de malha 10 e secada de novo a 50°C em estufa de

convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 4-6%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

- A solução de revestimento foi preparada, dispersando 635 g de KOLLICOAT® SR-30D, 9,5 g de triacetina em 356 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leito fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 900 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Metilfenidato-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 30% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 55-62°C, temperatura do produto de 29-31°C, circulação de ar de 20-24 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-6 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Metilfenidato-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 5

Preparo de Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Dextrometorfano-Resina	
Dextrometorfano HBr	954 g
Água purificada	8 litros
Resina AMBERLITE IRP-69	1.758 g
Polímero KOLLIDON K-30	116 g
Água purificada	1.150 g
Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	762 g
Triacetina	11 g
Água purificada	427 g
Complexo de Dextrometorfano-Resina	600 g

- O Complexo de Dextrometorfano-Resina foi preparado, dissolvendo iniciando 954 g de dextrometorfano HBr em 8 litros de água purificada, aquecida até 75-80°C, e adicionando, em seguida, lentamente, 1.758 g da resina AMBERLITE® IRP-69 sob mistura contínua ao mesmo

tempo em que resfriando até a temperatura ambiente. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas vezes com

5 quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 20-25%. Em um recipiente separado, o polímero KOLLIDON K-30 (116 g) foi dissolvido em 1.150 g de água purificada e aplicado lentamente ao complexo da resina úmida em

10 misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada, em seguida, a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade fosse em torno de 4-6%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

15 A solução de revestimento foi preparada, dispersando 762 g de KOLLICOAT® SR-30D, 11 g de triacetina em 427 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leite fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 1.050 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Dextrometorfano-Resina,

20 utilizando o processo de WURSTER que resultou em 35% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 64-71°C, temperatura do produto de 27-35°C, circulação de ar de 15-20 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-6 g/min para que fosse

25 obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 6

Preparo de Complexo Revestido de Codeína-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Codeína-Resina	
Fosfato de codeína	500 g

Água purificada	5 kg
Resina AMBERLITE IRP-69	1.856 g
Sistema polimérico EUDRAGIT NE-30D	668 g
Água purificada	1.150 g
Complexo Revestido de Codeína-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	635 g
Triacetina	9,5 g
Água purificada	356 g
Complexo de codeína-resina	600 g

- O Complexo de Codeína-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 500 g de fosfato de codeína em 8 litros de água purificada e adicionando lentamente 1.856 g da resina AMBERLITE® IRP-69, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em
- 5 repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 20-30%.
- 10 O sistema polimérico EUDRAGIT® NE-30D (668 g) foi misturado com 1.150 g de água purificada e adicionado, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 3-7%. Os
- 15 grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

- A solução de revestimento foi preparada, dispersando 635 g de KOLLICOAT® SR-30D, 9,5 g de triacetina em 356 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em
- 20 processador de leite fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 900 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Codeína-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 30% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura

inicial de 54-68°C, temperatura do produto de 30-35°C, circulação de ar de 19-23 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-6 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Codeína-

- 5 Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 7

Preparo de Complexo Revestido de Tramadol-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Tramadol-Resina	
Tramadol HCl	500 g
Água purificada	8 litros
Resina AMBERLITE IRP-69	1.345 g
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	467 g
Complexo Revestido de Tramadol-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	762 g
Triacetina	11 g
Água purificada	427 g
Complexo de Tramadol-Resina	600 g

- O Complexo de Tramadol-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 500 g de tramadol HCl em 8 litros de água purificada e
- 10 adicionando lentamente 1.345 g da resina AMBERLITE® IRP-69, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas
- vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido
- 15 da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 25%. O polímero KOLLICOAT® SR-30D (467 g) foi adicionado, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada
- 20 de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade

ficasse em torno de 20%. Os grânulos semi-secos foram moídos, em seguida, através de tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®, sendo prosseguida a secagem abaixo de 50°C até que o teor de umidade fosse entre 4-6%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, dispersando 762 g de KOLLICOAT® SR-30D, 11 g de triacetina em 427 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leito fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 1.050 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Tramadol-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 35% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 60-66°C, temperatura do produto de 25-33°C, circulação de ar de 16-19 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-5 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Tramadol-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 8

Preparo de Complexo Revestido de Pseudoefedrina-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Pseudoefedrina-Resina	
Pseudoefedrina HCl	857 g
Água purificada	5 litros
Resina AMBERLITE IRP-69	1.589 g
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	668 g
Ingrediente	Quantidade
Complexo Revestido de Pseudoefedrina-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	825 g
Triacetina	12 g
Água purificada	462 g
Complexo de Pseudoefedrina-Resina	600 g

dissolvendo inicialmente 857 g de pseudoefedrina HCl em 5 litros de água purificada e adicionando lentamente 1.589 g da resina AMBERLITE® IRP-69, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. A suspensão foi filtrada e lavada 3 vezes com quantidades suficientes de água. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 25%. O polímero KOLLICOAT® SR-30D (668 g) foi adicionado, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 30%. Os grânulos semi-secos foram moídos, em seguida, através de tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®, sendo prosseguida a secagem abaixo de 50°C até que o teor de umidade fosse entre 4-6%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, dispersando 825 g de KOLLICOAT® SR-30D, 12 g de triacetina em 462 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leito fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 1.200 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Pseudoefedrina-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 40% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 68-72°C, temperatura do produto de 26-32°C, circulação de ar de 16-19 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-6 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Pseudoefedrina-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 9

Preparo de Complexo Revestido de Fenilefrina-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Fenilefrina-Resina	
Fenilefrina HCl	400 g
Água purificada	8 litros
Resina AMBERLITE IRP-69	1.165 g
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	467 g
Complexo Revestido de Fenilefrina-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	825 g
Triacetina	12 g
Água purificada	462 g
Complexo de Fenilefrina-Resina	600 g

O Complexo de Fenilefrina-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 400 g de fenilefrina HCl em 8 litros de água purificada e

5 adicionando lentamente 1.165 g da resina AMBERLITE® IRP-69, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas

10 vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 25%. O polímero KOLLICOAT® SR-30D (467 g) foi adicionado, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada

15 de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 30%. Os grânulos semi-secos foram moídos, em seguida, através de tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®, sendo prosseguida a secagem abaixo de 50°C até que o teor de umidade fosse entre 4-6%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida,

20 através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, dispersando 825 g de KOLLICOAT® SR-30D, 12 g de triacetina em 462 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leite fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 1.200 g da
 5 solução de revestimento a 600 g do Complexo de Fenilefrina-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 40% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 60-72°C, temperatura do produto de 25-34°C, circulação de ar de 16-19 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do
 10 acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-6 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Fenilefrina-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 10

Preparo de Complexo Revestido de Hidrocodona-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Hidrocodona-Resina	
Bitartarato de hidrocodona	450 g
Água purificada	8 kg
Resina AMBERLITE IRP-69	1.407 g
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	500 g
Complexo Revestido de Hidrocodona-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	952 g
Triacetina	14 g
Água purificada	533 g
Complexo de Hidrocodona-Resina	600 g

15 O Complexo de Hidrocodona-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 450 g de bitartarato de hidrocodona em 8 kg de água purificada e adicionando lentamente 1.407 g da resina AMBERLITE® IRP-69, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação
 20 do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido

da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 20-25%. O polímero KOLLICOAT® SR-30D (500 g) foi adicionado, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 15-20%. Os grânulos semi-secos foram moídos, em seguida, através de tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®, sendo prosseguida a secagem abaixo de 50°C até que o teor de umidade fosse entre 3-7%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, dispersando 952 g de KOLLICOAT® SR-30D, 14 g de triacetina em 533 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leite fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 1.050 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Hidrocodona-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 35% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 55-66°C, temperatura do produto de 26-32°C, circulação de ar de 16-20 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-5 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Hidrocodona-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 hours para cura.

Exemplo 11

25 Preparo de Complexo Revestido de Venlafaxina-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Venlafaxina-Resina	
Venlafaxina HCl	500 g
Água purificada	5 litros
Resina AMBERLITE IRP-69	1.000 g
Sistema polimérico EUDRAGIT NE-30D	467 g

Complexo Revestido de Venlafaxina-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	635 g
Triacetina	9,5 g
Água purificada	356 g
Complexo de Venlafaxina-Resina	600 g

O Complexo de Venlafaxina-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 500 g de venlafaxina HCl em 5 litros de água purificada e adicionando lentamente 1.000 g da resina AMBERLITE® IRP-69, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 25%. O polímero EUDRAGIT® NE-30D (467 g) foi adicionado, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 4-6%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, dispersando 635 g de KOLLICOAT® SR-30D, 9,5 g de triacetina em 356 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leiteo fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 900 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Venlafaxina-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 30% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 40-45°C, temperatura do produto de 29-33°C, circulação de ar de 40 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1,0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-7 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Venlafaxina-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 12

Preparo de Complexo Revestido de Oxibutinina-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Oxibutinina-Resina	
Cloridrato de oxibutinina	300 g
Água purificada	8 litros
Resina AMBERLITE IRP-69 (anídrica)	1.586 g
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	540 g
Complexo Revestido de Oxibutinina-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	761,9 g
Triacetina	11,4 g
Água purificada	426,7 g
Complexo de Oxibutinina-Resina	600 g

O Complexo de Oxibutinina-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 300 g de cloridrato de oxibutinina em 8 litros de água purificada e adicionando lentamente 1.586 g da resina AMBERLITE® IRP-69, sob mistura contínua. O pH foi ajustado para 3,9. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 25%. O sistema polimérico KOLLICOAT® SR-30D (540 g) foi adicionado, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 25%. Os grânulos semi-secos foram moídos, em seguida, através de tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®, sendo prosseguida a secagem a 50°C até que o teor de umidade fosse entre 3-7%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando

moinho da marca CO-MIL[®].

- A solução de revestimento foi preparada, dispersando 761,9 g de KOLLICOAT[®] SR-30D, 11,4 g de triacetina em 426,7 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em
- 5 processador de leite fluidizado VECTOR[®] FLM-1, aplicando-se 1.050 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Oxibutinina-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 35% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura
- 10 inicial de 58-72°C, temperatura do produto de 26-32°C, circulação de ar de 16-20 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-6 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Oxibutinina-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 13

- 15 Preparo de Complexo Revestido de Metformina-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Metformina-Resina	
Metformina HCl	225 g
Água purificada	4 litros
Resina AMBERLITE IRP-69 (anídrica)	735 g
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	250 g
Água purificada	150 g
Ingrediente	Quantidade
Complexo Revestido de Metformina-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	761,9 g
Triacetina	11,4 g
Água purificada	426,7 g
Complexo de Metformina-Resina	600 g

O Complexo de Metformina-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 225 g de metformina HC em 4 litros de água purificada e adicionando lentamente 735g da resina AMBERLITE[®] IRP-69, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em

repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 25%. KOLLICOAT® SR-30D (250 g) foi misturado inicialmente a 150 g de água purificada e a mistura foi adicionada, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 20%. Os grânulos semi-secos foram moídos, em seguida, através de tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®, sendo prosseguida a secagem a 50°C até que o teor de umidade fosse entre 3-7%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, dispersando 761,9 g de KOLLICOAT® SR-30D, 11,4 g de triacetina em 426,7 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leite fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 1.050 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Metformina-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 35% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 68-72°C, temperatura do produto de 28-35°C, circulação de ar de 16-24 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 5-7 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Metformina-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Exemplo 14

Preparo de Complexo Revestido de Ibuprofeno-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Ibuprofeno-Resina	
Ibuprofeno	400 g

Água purificada	8 litros
Resina PUROLITE A430MR	800 g
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	250 g
Ingrediente	Quantidade
Complexo Revestido de Ibuprofeno-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	762,9 g
Triacetina	11,4 g
Água purificada	426,7 g
Complexo de Ibuprofeno-Resina	600 g

O Complexo de Ibuprofen-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 400 g de Ibuprofeno em 8 litros de água purificada (ajustada para pH > 8 com NaOH a 10 N), e adicionado lentamente a 800 g da resina PUROLITE® A430MR, sob mistura contínua. A dispersão foi misturada por 4 horas e ao final, deixada em repouso para que se restabelecesse antes de ser efetuada a decantação do sobrenadante. O processo de suspensão/decantação foi repetido duas vezes com quantidades suficientes de água purificada. O complexo úmido da resina foi secado em seguida em estufa do tipo convecção VWR®, mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse aproximadamente 25%. KOLLICOAT® SR-30D (250 g) foi adicionado, em seguida, lentamente ao complexo úmido da resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme. A massa úmida foi secada de novo a 50°C em estufa de convecção VWR® para que o teor de umidade ficasse em torno de 20%. Os grânulos semi-secos foram moídos, em seguida, através de tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®, sendo prosseguida a secagem a 50°C até que o teor de umidade fosse entre 4-6%. Os grânulos secos foram moídos de novo através de uma tela de malha 40, empregando moinho CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, dispersando 761,9 g de KOLLICOAT® SR-30D, 11,4 g de triacetina em 426,7 g de água purificada e misturando por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leito fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 1.050 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Ibuprofeno-Resina,

- utilizando o processo de WURSTER que resultou em 35% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 55-70°C, temperatura do produto de 28-33°C, circulação de ar de 16-21 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-7 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Ibuprofeno-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Preparo de suspensão

Exemplo 15

- 10 Preparo de suspensão de Albuterol

Ingrediente	Quantidade
Base de suspensão de placebo	
Água purificada	500 g
Ácido cítrico, anídrico	4 g
FD&C Amarelo N°6	0,032 g
FD&C Vermelho N°40	0,072 g
Xarope de milho 42 rico em frutose	600 g
Metilparabeno	3,6 g
Propilparabeno	0,4 g
Glicerina	200 g
Sacarose	300 g
Amido	50,13 g
Goma xantana	4,35 g
Sabor de morango/banana	22,44 g
Água purificada QS	1.742,45 g
Suspensão de Albuterol ER	
Água purificada	100 g
Polissorbato 80	0,55 g
Complexo Revestido de Albuterol-Resina (Exemplo 3)	5,54 g
Base de suspensão de placebo	435,6 g
Água purificada	QS 500 ml

A Base de Suspensão de Placebo foi preparada, dissolvendo inicialmente 4 g de ácido cítrico em 500 g de água purificada no recipiente

principal, seguido por adição de 600 g de xarope de milho rico em frutose e 300 g de sacarose para ser obtida a solução completa. Em recipiente separado, foram dissolvidos 0,032 g do corante FD&C Amarelo Nº 6 e 0,072 g do FD&C Vermelho Nº 40 em quantidade suficiente de água purificada, e

5 transferidos, em seguida, para o recipiente principal. O amido (50,13 g) foi introduzido, em seguida, lentamente no recipiente principal, em mistura sob condições de alta velocidade/cisalhamento para ser obtida dispersão uniforme. Em outro recipiente, 200 g de glicerina foram adicionados e aquecidos até 45-50°C, antes de serem adicionados 3,6 g de metilparabeno

10 e 0,4 g de propilparabeno. Depois que os dois parabenos foram dissolvidos, a solução foi resfriada, em seguida, até a temperatura ambiente, e 4,35 g de goma xantana foram lentamente introduzidos na solução a fim ser formada dispersão uniforme. A goma em dispersão foi transferida, em seguida, para o

15 recipiente principal, em mistura sob condições de alta velocidade/cisalhamento para ser obtida suspensão uniforme. 22,44 g de sabor de morango/banana foram adicionados e a Base de Suspensão de Placebo foi obtida, ajustando-se o peso final para 1.742,45 g com água purificada e misturando até que uniforme. A fim de ser preparada a

20 suspensão final, foram dissolvidos 0,55 g de polissorbato 80 em 100 g de água purificada, seguido por adição de 435,6 g de Base de Suspensão de Placebo. O Complexo Revestido de Albuterol-Resina, preparado conforme descrito no Exemplo (5,54 g) foi, em seguida, introduzido lentamente na dispersão acima, misturando-se suavemente. A suspensão final foi obtida

25 por ajuste do volume para 500 ml com a quantidade apropriada de água purificada e mistura até que uniforme.

Exemplo 16

Preparo de Suspensão de Morfina

Ingrediente	Quantidade
Base de suspensão de placebo	
Ácido tartárico	8 g
FD&C Vermelho Nº 40	0,144 g
Sabor de cereja	2,06 g

Xarope de milho 42 rico em frutose	1.200 g
Metilparabeno	7,2 g
Propilparabeno	0,8 g
Glicerina	400 g
Sacarose	600 g
Celulose microcristalina AVICEL RC-591	48 g
Goma xantana	7,68 g
Água purificada	QS 3.484,91 g
Ingrediente	Quantidade
Suspensão de Morfina ER	
Água purificada	20 g
Metabissulfito de sódio	0,1 g
Tensoativo Polissorbato 80	1.758 g
Complexo Revestido de Morfina-Resina (Exemplo 1)	3,2 g
Base de suspensão de placebo	87,12 g
Água purificada	QS 100 ml

- A Base de Suspensão de Placebo foi preparada, dissolvendo inicialmente 8 g de ácido tartárico em quantidade apropriada de água purificada no recipiente principal, seguido por adição de 1.200 g de xarope de milho rico em frutose e 600 g de sacarose para ser obtida a solução completa. Em recipiente separado, foram dissolvidos 0,144 g de FD&C Vermelho Nº 40 em quantidade suficiente de água purificada, e transferidos, em seguida, para o recipiente principal. A celulose microcristalina AVICEL RC-591 (48 g) foi introduzida, em seguida, lentamente no recipiente principal, em mistura sob condições de alto cisalhamento para ser obtida dispersão uniforme. Em outro recipiente, 400 g de glicerina foram adicionados e aquecidos até 45-50°C, antes de serem adicionados 7,2 g de metilparabeno e 0,8 g de propilparabeno. Depois que os dois parabenos foram dissolvidos, a solução foi resfriada, em seguida, até a temperatura ambiente, e 7,68 g de goma xantana foram lentamente introduzidos na solução a fim de ser formada dispersão uniforme. A goma em dispersão foi

- transferida, em seguida, para o recipiente principal, em mistura sob condições de alta velocidade/cisalhamento para ser obtida suspensão uniforme. 2,06 g de sabor de cereja foram adicionados e a Base de Suspensão de Placebo foi obtida, ajustando-se o peso final para 3.484,91 g
- 5 com água purificada e misturando até que uniforme. A fim de ser preparada a suspensão final, foram dissolvidos 0,1 g de metilbissulfito e 0,11 g do tensoativo Polissorbato 80 em 20 g de água purificada, seguido por adição de 87,12 g de Base de Suspensão de Placebo. O Complexo Revestido de Morfina-Resina, preparado de acordo com o Exemplo 1 de 3,2 g, foi, em
- 10 seguida, introduzido lentamente na dispersão acima, misturando-se suavemente. A suspensão final foi obtida por ajuste do volume para 500 ml com a quantidade apropriada de água purificada e mistura até que uniforme.

Exemplo 17

Preparo de Suspensão de Oxycodona

Ingrediente	Quantidade
Base de suspensão de placebo	
Ácido tartárico	8 g
FD&C Vermelho N° 40	0,144 g
Sabor de morango	2,06 g
Xarope de milho 42 rico em frutose	1.200 g
Metilparabeno	7,2 g
Propilparabeno	0,8 g
Glicerina	400 g
Ingrediente	Quantidade
Base de Suspensão de Placebo (continuação)	
Sacarose	600 g
Celulose microcristalina AVICEL RC-591	48 g
Goma xantana	7,68 g
Água purificada	QS 3.484,91 g
Suspensão de Oxycodona ER	
Água purificada	100 g
Metabissulfito de sódio	0,5 g
Tensoativo Polissorbato 80	0,55 g

Complexo Revestido de Oxidodona-Resina (do Exemplo 2)	5,66 g
Base de suspensão de placebo	435,6 g
Água purificada	QS 500 ml

A Base de Suspensão de Placebo foi preparada, dissolvendo inicialmente 8 g de ácido tartárico em quantidade apropriada de água purificada no recipiente principal, seguido por adição de 1.200 g de xarope de milho rico em frutose e 600 g de sacarose para ser obtida a solução completa. Em recipiente separado, foram dissolvidos 0,144 g de FD&C Vermelho N° 40 em quantidade suficiente de água purificada, e transferidos, em seguida, para o recipiente principal. A celulose microcristalina AVICEL RC-591 (48 g) foi introduzida, em seguida, lentamente no recipiente principal, em mistura sob condições de alto cisalhamento para ser obtida dispersão uniforme. Em outro recipiente, 400 g de glicerina foram adicionados e aquecidos até 45-50°C, antes de serem adicionados 7,2 g de metilparabeno e 0,8 g de propilparabeno. Depois que os dois parabenos foram dissolvidos, a solução foi resfriada, em seguida, até a temperatura ambiente, e 7,68 g de goma xantana foram lentamente introduzidos na solução a fim de ser formada dispersão uniforme. A goma em dispersão foi transferida, em seguida, para o recipiente principal, em mistura sob condições de alta velocidade/cisalhamento para ser obtida suspensão uniforme. 2,06 g de sabor de morango foram adicionados e a Base de Suspensão de Placebo foi obtida, ajustando-se o peso final para 3.484,91 g com água purificada e misturando até que uniforme. A fim de ser preparada a suspensão final, foram dissolvidos 0,5 g de metilbissulfito e 0,55 g do tensoativo Polissorbato 80 em 100 g de água purificada, seguido por adição de 435,6 g de Base de Suspensão de Placebo. O Complexo Revestido de Oxidodona-Resina, preparado de acordo com o Exemplo 2 (5,66 g), foi, em seguida, introduzido lentamente na dispersão acima, misturando-se suavemente. A suspensão final foi obtida por ajuste do volume para 500 ml com a quantidade apropriada de água purificada e mistura até que uniforme.

Exemplo 18Formulação de Comprimido de Desintegração OralPreparo de Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Dextrometorfano-Resina	
Dextrometorfano HBr USP	954 g
Água purificada	8 litros
Resina AMBERLITE IRP-69 (anidro)	1.758 g
PVP da marca KOLLIDON K-30	116 g
Água purificada	1.151 g
Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	635 g
Triacetina	9,5 g
Água purificada	356 g
Complexo de Dextrometorfano-Resina	600 g

O Complexo de Dextrometorfano-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 954 g de dextrometorfano HBr em 8 litros de água purificada, aquecida até 75-80°C, seguido pela adição de 1.758 g da resina AMBERLITE® IRP-69, misturando-se suavemente por 4 horas. Ao final, a suspensão foi deixada em repouso para que se restabelecesse e lavada com água purificada duas vezes, sendo secada em estufa mantida a 50°C até que a umidade fosse em torno de 5%. A solução PVP foi preparada, dissolvendo-se 116 g de PVP da KOLLIDON K-30 em 1.151 g de água purificada, e a solução foi adicionada lentamente ao Complexo de Dextrometorfano-Resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme, secada a 50°C até que a umidade atingisse entre 3-7%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, inicialmente misturando-se suavemente 635 g de KOLLICOAT® SR-30D, 9,5 g de triacetina em 356 g de água purificada por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leite fluidizado VECTOR®

- FLM-1, aplicando-se 900 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Dextrometorfano-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 30% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 62-76°C, temperatura do produto de 28-35°C, circulação de ar de 16-20 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-6 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

10 Preparo de Complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Resina

Um Complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Resina foi preparado da forma como segue:

Ingrediente	Quantidade
Complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Resina	
Dextrometorfano HBr USP	119,28 g
Água purificada	1 litro
Resina AMBERLITE IRP-69 (anídrica)	223,01 g

- O Complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 119,28 g de dextrometorfano HBr em 1 litro de água purificada, aquecida até 75-80°C, seguido pela adição de 223,01 g da resina AMBERLITE® IRP-69, misturando-se suavemente por 4 horas. Ao final, a suspensão foi deixada em repouso para que se restabelecesse, sendo em seguida decantada e lavada com água purificada duas vezes e secada em estufa mantida a 50°C até que a umidade fosse em torno de 5%. O complexo seco da resina foi peneirado manualmente através de tela de malha 40.

Preparo de comprimidos

- A Resina Revestida de Dextrometorfano e a Resina Não Revestida de Dextrometorfano deste exemplo foram utilizadas no preparo de comprimidos da forma como segue

Ingrediente	Quantidade por comprimido	Quantidade
Resina Não-Revestida de Dextrometorfano	23,78 mg	4,76 g
Resina Revestida de Dextrometorfano	72,70 mg	14,54 g
Silicato de cálcio	49 mg	9,8 g
Zeopharm	3,5 mg	0,7 g
Dióxido de silicone	5,0 mg	1,0 g
Celulose microcristalina	24 mg	4,8 g
Substituto de açúcar Acesulfame K	2 mg	0,4 g
Aspartame	5 mg	1,0 g
Hortelã	2,5 mg	0,5 g
Crospovidona	15 mg	3,0 g
Manitol	124 mg	24,8 g
Estearato de Mg	5 mg	1,0 g
Total	331,48 mg	66,30 g

Um lote pequeno de comprimidos foi preparado, adicionando-se inicialmente quantidades da Resina Não-Revestida e da Revestida de Dextrometorfano, silicato de cálcio, zeopharm, dióxido de silicone, celulose microcristalina, crospovidona, substituto de açúcar Acessulfame-K, Aspartame e manitol, nas quantidades especificadas na formulação acima, em misturador e misturando-se por 10 minutos. Estearato de magnésio (1,0 g) foi adicionado à mistura em pó e misturado por mais 3 minutos. A mistura final foi descarregada em uma máquina para pressionar comprimidos RIMEK®, equipada com ferramenta côncava convencional de 3/8", e comprimidos de dureza moderada (3-6 Kp testados pelo analisador de dureza de comprimido VANDERKAMP®) foram comprimidos.

A taxa de liberação da dissolução dos comprimidos de liberação prolongada de dextrometorfano de desintegração oral da invenção foi conduzida em 900 ml 0.4M KH₂PO₄ em pá, 50 rpm, e os resultados dos comprimidos foram comparáveis aos resultados da suspensão ER.

Exemplo 19

Migração de cor de corantes solúveis em água em formulações finais contendo Complexos de Fármaco-Resina de Troca Iônica revestidos com Revestimento Polimérico da marca EUDRAGIT – Exemplo comparativo

- 5 Em uma suspensão de Dextrometorfano, preparada com Complexo de Dextrometorfano-Resina sem revestimento e revestido com EUDRAGIT, foi observada migração de cor; esta migração de cor foi mais acentuada a 40°C/ 75% UR, comparado a 25°C / 60% UR.

Preparo de Complexo Não-revestido e Revestido de Dextrometorfano-

10 Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Resina	
Dextrometorfano HBr USP	119,28 g
Água purificada	1 litro
Resina AMBERLITE IRP-69 (anídrica)	223,01 g

- 15 O Complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 119,28 g de dextrometorfano HBr em 1 litro de água purificada, aquecida até 75-80°C, seguido pela adição de 223,01 g da resina AMBERLITE® IRP-69, misturando-se suavemente por 4 horas. Ao final, a suspensão foi deixada em repouso para que se restabelecesse, sendo em seguida decantada e lavada com água purificada duas vezes e secada em estufa mantida a 50°C até que o teor de umidade fosse em torno de 5%. O complexo seco da resina foi peneirado manualmente através de tela de malha 40.

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Dextrometorfano-Resina	
Dextrometorfano HBr USP	954,2 g
Água purificada	8 litros
Resina AMBERLITE IRP-69 (anídrica)	1784,0 g
Polivinil pirrolidona KOLLIDON K-30	116 g
Água purificada	528,4 g

Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina	
Sistema polimérico EUDRAGIT NE-30D	334,89 g
Trietil citrato	20,25 g
Talco	50,19 g
Tensoativo Polissorbato 80	0,29 g
Água purificada	292,2 g
Complexo de Dextrometorfano-Resina	600 g

O Complexo de Dextrometorfano-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 954,2 g de dextrometorfano HBr em 8 litros de água purificada, aquecida até 75-80°C, seguido pela adição de 1.784 g da resina AMBERLITE® IRP-69, misturando-se suavemente por 4 horas. Ao final, a suspensão foi deixada em repouso para que se restabelecesse, decantada e lavada com água purificada duas vezes, sendo secada em estufa mantida a 50°C até que a umidade fosse em torno de 5%. A solução de PVP foi preparada, dissolvendo-se 116 g de KOLLIDON K-30 em 528,4 g de água purificada, sendo esta adicionada lentamente ao Complexo de Dextrometorfano-Resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme, secada a 50°C até que a umidade atingisse entre 3-7%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, misturando-se suavemente 334,89 g do sistema polimérico Eudragit RS-30D, 0,29g do tensoativo polissorbato 80, 20,25 g de citrato de trietila e 292,2 g de água purificada por 45 minutos, seguido por adição de 50,19 g de talco, sendo prosseguida a mistura por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leite fluidizado Glatt GPCG-1, aplicando-se 698 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Dextrometorfano-Resina, utilizando o Processo de WURSTER que resultou em 28,5% de ganho de peso. O Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Preparo de Suspensão de Dextrometorfano

Ingrediente	Quantidade
Base de suspensão de placebo	
Ácido cítrico	6 g
FD&C Amarelo Nº 6	0,03278 g
Sabor de laranja	2,01 g
Xarope de milho 42 rico em frutose	600 g
Metilparabeno	3,6 g
Propilparabeno	0,6 g
Propilenoglicol	100 g
Sacarose	300 g
Goma tragacanta	10,51 g
Goma xantana	3,59 g
Água purificada	1.015 g
Suspensão de Dextrometorfano	
Água purificada	10 g
Tensoativo Polissorbato 80	0,22 g
Complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Resina	2,68 g
Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina	1,00 g
Base de suspensão de placebo	203,15 g
Água purificada	QS 200 ml

A Base de Suspensão de Placebo foi preparada, dissolvendo inicialmente 6 g de ácido cítrico em quantidade apropriada de água purificada do total de 1.015 g no recipiente principal, seguido por adição de

5 300 g de sacarose e 600 g de xarope de milho rico em frutose para ser obtida a solução completa. Em recipiente separado, foram dissolvidos 0,03278 g de FD&C Amarelo Nº 6 em quantidade suficiente de água purificada, e transferidos, em seguida, para o recipiente principal. Em outro

10 recipiente, 100 g de propilenoglicol foram adicionados e aquecidos até 45-50°C, antes de serem adicionados 3,6 g de metilparabeno e 0,6 g de propilparabeno. Depois que os dois parabenos foram dissolvidos, a solução foi resfriada, em seguida, até a temperatura ambiente, e 10,51 g de goma

tragacanta e 3,59 g de goma xantana foram lentamente introduzidos na solução a fim de ser formada dispersão uniforme. A goma em dispersão foi transferida, em seguida, para o recipiente principal, em mistura sob condições de alta velocidade/cisalhamento para ser obtida suspensão

5 uniforme. 2,01 g de sabor de laranja foram adicionados e a Base de Suspensão de Placebo foi obtida por adição do restante da água purificada e misturada até que uniforme. A fim de ser preparada a suspensão final, foram dissolvidos 0,22 g do tensoativo Polissorbato 80 em 10 g de água purificada, seguido por adição de 203,15 g de Base de Suspensão de Placebo. 2,69 g

10 de complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Renina e 1 g de Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina foram introduzidos lentamente na dispersão acima, misturando-se gentilmente. A suspensão final foi obtida por ajuste do volume para 200 ml com a quantidade apropriada de água purificada e mistura até que uniforme.

15 Quando complexos de fármaco-resina de troca iônica, que foram preparados de acordo com a invenção e revestidos com copolímeros de ácido metacrílico, como revestimento de polímero da marca EUDRAGIT, foram misturados com corante na suspensão líquida, o corante tendeu a migrar para a superfície do polímero e resultou em distribuição não uniforme

20 de cor no líquido. O uso de polímero da marca EUDRAGIT na suspensão líquida final, contendo corantes solúveis em água, cria questões relativas à distribuição de cor não uniforme, em decorrência de migração da cor. Além disso, em virtude de a natureza do polímero da marca EUDRAGIT, o polímero causou floculação da resina, resultando em aglomerados em flocos

25 na suspensão líquida.

Exemplo 20

Etilcelulose-Fármaco Revestido – Resina de Troca Iônica em Formulação de Suspensão Líquida – Exemplo comparativo

Em suspensão de Dextrometorfano, preparada com complexo

30 de dextrometorfano-resina não-revestido e revestido com AQUACOAT®, foram observados flocos soltos e espessos na suspensão. Essa formação foi mais pronunciada a 40°C/ 75% UR do que a 25°C/ 60% UR.

Preparo de Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina	
Sistema polimérico AQUACOAT ECD-30	460,08 g
Sebacato de dibutila	33,56 g
Água purificada	115,97 g
Complexo Revestido de Morfina-Resina (do Exemplo 18)	600 g

- A solução de revestimento foi preparada, inicialmente misturando-se suavemente 460,08 g de AQUACOAT ECD-30 e 33,56 g de sebacato de dibutila por 45 minutos, seguido por adição de 115,97 g de água purificada e prosseguindo a mistura por 30 minutos. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leite fluidizado Glatt GPCG-1, aplicando-se 615 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Dextrometorfano-Resina, utilizando o Processo de WURSTER que resultou em 28,9% de ganho de peso. O Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Preparo de suspensão de Dextrometorfano

Ingrediente	Quantidade
Suspensão de Dextrometorfano ER	
Água purificada	10 g
Tensoativo Polissorbato 80	0,22 g
Complexo Revestido de Morfina-Resina (do Exemplo 18)	1,50 g
Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina	2,68 g
Base de Suspensão de Placebo (do Exemplo 18)	203,14 g
Água purificada	QS 200 ml

- A fim de ser preparada a suspensão final, foram dissolvidos 0,22 g do tensoativo Polissorbato 80 em 10 g de água purificada, seguido por adição de 203,14 g de Base de Suspensão de Placebo. 1,50 g de complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Resina e 2,68 g de Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina foram introduzidos lentamente na dispersão acima, misturando-se gentilmente. A suspensão final foi obtida por ajuste do

volume para 200 ml com a quantidade apropriada de água purificada e mistura até que uniforme.

- Quando as partículas revestidas por etilcelulose foram produzidas em suspensão líquida, as partículas revestidas se apresentaram em flocos, expandidas e espessadas, indicando que o revestimento de etilcelulose estava pouco aderido à superfície da partícula. Estas partículas revestidas por etilcelulose exibiram pouca ou nenhuma redução significativa na taxa de liberação do fármaco.

Características de resistência a abuso de produtos da invenção

- 10 Exemplo 21 - Preparo de Complexo Não-revestido e Revestido de Dextrometorfano-Resina

Ingrediente	Quantidade
Complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Resina	
Dextrometorfano HBr USP	95,42 g
Água purificada	0,8 litro
Resina AMBERLITE IRP-69 (anídrica)	175,82 g

- O Complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 95,42 g de dextrometorfano HBr em 0,8 litro de água purificada, aquecida até 75-80°C, seguido pela adição de 175,82 g da resina AMBERLITE® IRP-69 (anídrica), misturando-se suavemente por 4 horas. Ao final, a suspensão foi deixada em repouso para que se restabelecesse, decantada e lavada com água purificada duas vezes, sendo secada em estufa mantida a 50°C até que a umidade fosse em torno de 5%. O complexo seco da resina foi peneirado manualmente através de tela de malha 40.

Ingrediente	Quantidade
Complexo de Dextrometorfano-Resina	
Dextrometorfano HBr USP	954 g
Água purificada	8 litros
Resina AMBERLITE IRP-69 (anídrica)	1.758 g
Polivinil pirrolidona KOLLIDON K-30	116 g
Água purificada	1.151 g

Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina	
Sistema polimérico KOLLICOAT SR-30D	761 g
Triacetina	11,4 g
Água purificada	427 g
Complexo de Dextrometorfano-Resina	1.200 g

O Complexo de Dextrometorfano-Resina foi preparado, dissolvendo inicialmente 954 g de dextrometorfano HBr em 8 litros de água purificada, aquecida até 75-80°C, seguido pela adição de 1.758 g da resina AMBERLITE® IRP-69, misturando-se suavemente por 4 horas. Ao final, a suspensão foi deixada em repouso para que se restabelecesse, decantada e lavada com água purificada duas vezes, sendo secada em estufa mantida a 50°C até que a umidade fosse em torno de 5%. A solução de polivinil pirrolidona (PVP) foi preparada, dissolvendo 116 g de PVP KOLLIDON K-30 em 1.151 g de água purificada, sendo a solução adicionada lentamente ao Complexo de Dextrometorfano-Resina em misturador do tipo Hobart (Kitchen Aid) para formar uma massa uniforme, secada a 50°C até que a umidade atingisse entre 3-7%. Os grânulos secos foram moídos, em seguida, através de uma tela de malha 40, empregando moinho da marca CO-MIL®.

A solução de revestimento foi preparada, inicialmente misturando-se suavemente 761 g de KOLLICOAT® SR-30D, 11,4 g de triacetina em 427 g de água purificada por 1 hora. O processo de revestimento foi conduzido em processador de leite fluidizado VECTOR® FLM-1, aplicando-se 1.050 g da solução de revestimento a 600 g do Complexo de Dextrometorfano-Resina, utilizando o processo de WURSTER que resultou em 35% de ganho de peso. As condições do revestimento foram controladas com temperatura inicial de 59-75°C, temperatura do produto de 27-35°C, circulação de ar de 15-20 cfm, pressão no bocal de 2,5 kg/cm², pressão atmosférica do acelerador 1.0 kg/cm² e taxa de atomização de 4-6 g/min para que fosse obtido um revestimento uniforme. O Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina foi posto, em seguida, a 60°C por 5 horas para cura.

Preparo de Suspensão de Dextrometorfano ER

Ingrediente	Quantidade
Suspensão de Dextrometorfano ER	
Água purificada	20 g
Polissorbato 80	0,11 g
Complexo Não-revestido de Dextrometorfano-Resina	0,476 g
Complexo Revestido de Dextrometorfano-Resina	1.596 g
Metabissulfito de sódio	0,1 g
Base de Suspensão de Placebo (do Exemplo 18)	87,12 g
Água purificada	QS 100 ml

A fim de preparar a Suspensão de Dextrometorfano ER, a mistura da resina foi preparada por mistura de 0,476 g de resina não revestida de dextrometorfano e 1.596 g de resina revestida de dextrometorfano. Foi efetuada, subsequente-
5 tuada, a passagem da mistura através de moinho da marca CO-MIL®, equipado com tela de malha 40. A Suspensão de Dextrometorfano foi preparada, dissolvendo 0,11 g do tensoativo Polissorbato 80 e 0,1 g de metabissulfito de sódio em 20 g de água purificada, seguido por adição de 87,12 g de base de suspensão de placebo. A mistura da resina,
10 constituída por Complexo de Dextrometorfano-Resina revestido e não-revestido foi introduzida, lentamente, na dispersão acima, misturando-se suavemente. A suspensão final foi obtida por ajuste do volume para 100 ml com a quantidade apropriada de água purificada e mistura até que uniforme.

Uma outra suspensão foi preparada com os mesmos ingredientes e procedimentos, exceto que a mistura da resina não foi moída com moinho da marca CO-MIL®.
15

Foi efetuada a dissolução de ambas as suspensões em 500 ml de HCl a 0,1 N por 1 hora, seguido por 900 ml de tampão em pH 6,8, até completar 24 horas, sob mistura com pás, 50 rpm, e estas foram compara-
20 das. Os resultados indicaram não haver diferenças estatisticamente significativas entre ambas. As forças externas potentes da moagem, aplicadas ao complexo de resina não-revestido e revestido, não alteraram o perfil de dissolução de sua suspensão, quando comparado à suspensão preparada com

mistura de resina não moída, indicando que o filme flexível não é rompido.

- O complexo de fármaco-resina com filme de polímero exibiu resistência aumentada a um possível uso excessivo. As partículas revestidas, submetidas a formas mecânicas de trituração, conforme descrito acima, não alteraram os seus perfis de dissolução, indicando que a formação de complexo associado a filme altamente flexível faz com que a remoção do fármaco das partículas revestidas com meios mecânicos comuns seja extremamente difícil.

Exemplo 22

10 Preparo de Suspensão de Pseudoefedrina

Ingrediente	Quantidade
Base de suspensão de placebo	
Ácido cítrico	8 g
FD&C Amarelo Nº 6	0,064 g
FD&C Vermelho Nº 40	0,144 g
Sabor de morango/banana	44,88 g
Xarope de milho 42 rico em frutose	1.200 g
Metilparabeno	7,2 g
Propilparabeno	0,8 g
Glicerina	400 g
Sacarose	600 g
Amido	100,26 g
Goma xantana	8,7 g
Água purificada	QS 3484,91 g
Suspensão de Pseudoefedrina ER	
Água purificada	20 g
Tensoativo Polissorbato 80	0,11 g
Complexo Revestido de Pseudoefedrina-Resina (do Exemplo 8)	3,11 g
Base de suspensão de placebo	87,12 g
Água purificada	QS 100 ml

A Base de Suspensão de Placebo foi preparada, dissolvendo

- inicialmente 8 g de ácido cítrico em quantidade apropriada de água purificada no recipiente principal, seguido por adição de 600 g de sacarose e 1.200 g de xarope de milho rico em frutose para ser obtida a solução completa. Em recipiente separado, foram dissolvidos 0,064 g do corante FD&C Amarelo Nº
- 5 6 e 0,144 g do FD&C Vermelho Nº 40 em quantidade suficiente de água purificada, sendo transferidos, em seguida, para o recipiente principal. O amido (100,26 g) foi introduzido, em seguida, lentamente no recipiente principal, em mistura sob condições de alta velocidade/cisalhamento para ser obtida dispersão uniforme. Em outro recipiente, foram adicionados 400 g de glicerina e
- 10 aquecidos até 45-50°C, antes de serem adicionados 7,2 g de metilparabeno e 0,8 g de propilparabeno. Depois que os dois parabenos foram dissolvidos, a solução foi resfriada, em seguida, até a temperatura ambiente, e 8,7 g de goma xantana foram lentamente introduzidos na solução a fim de ser formada dispersão uniforme. A goma em dispersão foi transferida, em seguida,
- 15 para o recipiente principal, em mistura sob condições de alta velocidade/cisalhamento para ser obtida suspensão uniforme. 44,88 g de sabor de morango/banana foram adicionados e a Base de Suspensão de Placebo foi obtida por adição do restante da água purificada e misturada até que uniforme.
- 20 A fim de ser preparada a Suspensão de Pseudoefedrina ER, foi efetuada a passagem de 3,11 g do Complexo Revestido de Pseudoefedrina-Resina através do CO-MIL[®], equipado com tela de malha 40. A Suspensão de Pseudoefedrina foi preparada, dissolvendo 0,11 g do tensoativo Polissorbato 80 em 20 g de água purificada, seguido por adição de 87,12 g de Base
- 25 de Suspensão de Placebo. O Complexo Revestido de Pseudoefedrina-Resina foi introduzido, em seguida, lentamente na dispersão acima, misturando-se suavemente. A suspensão final foi obtida por ajuste do volume para 100 ml com a quantidade apropriada de água purificada e mistura até que uniforme.
- 30 Uma outra suspensão foi preparada com os mesmos ingredientes e procedimentos, exceto que o Complexo Revestido de Pseudoefedrina-Resina não foi moído com CO-MIL[®].

Foi efetuada a dissolução de ambas as suspensões em 500 ml de HCl a 0,1 N por 1 hora, seguido por 900 ml de tampão em pH 6,8, até completar 24 horas, sob mistura com pás, 50 rpm, e estas foram comparadas. Os resultados indicaram não haver diferenças estatisticamente significativas entre ambas. As forças externas potentes de moagem, aplicadas ao complexo revestido de resina moído não alteraram o perfil de dissolução de sua suspensão quando comparado à suspensão preparada com resina revestida não moída.

Todas as patentes, publicações de patentes e outras publicações listadas neste relatório descritivo são aqui incorporadas por referência neste pedido de patente. Embora a invenção tenha sido descrita em referência a uma concretização especialmente preferida, será apreciado que modificações podem ser efetuadas sem se distanciar do espírito da invenção. Estas modificações destinam-se a se ser enquadradas na abrangência das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação com características de liberação modificada, compreendendo excipientes farmacologicamente aceitáveis e, pelo menos, um complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento, compreendendo um fármaco ativo ligado a uma resina de troca iônica farmacologicamente aceitável e contando com revestimento de barreira polimérico, não iônico, permeável à água, insolúvel em água e de alta resistência à tensão, em que a formulação é um comprimido que se desintegra por via oral, o complexo fármaco-resina de troca iônica compreendendo ainda um retardante de liberação em uma matriz com o complexo fármaco-resina de troca iônica.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que o referido revestimento de barreira é caracterizado por ser substancialmente antiaderente quando aplicado ao complexo na ausência de um agente antiaderente.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento compreende ainda um retardante de liberação em uma matriz com o complexo fármaco-resina de troca iônica.

4. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, em que o referido retardante de liberação é selecionado do grupo constituído por um polímero de acetato de polivinila, um acetato de celulose, polímeros de etilcelulose e ftalato de celulose.

5. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, em que o revestimento de barreira possui aderência de aproximadamente 2 ou menos quando medida pelo método de Hössel a 20°C/80% de umidade relativa e 30°C/75% de umidade relativa.

6. Formulação de acordo com a reivindicação 5, em que o revestimento de barreira possui aderência de aproximadamente 0,5 ou menos.

7. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, em que o revestimento de barreira possui fator de alongamento de, pelo menos, aproximadamente 100%.

8. Formulação de acordo com a reivindicação 7, em que o revestimento de barreira possui fator de alongamento que varia de aproximadamente 150% a 400%.

5 9. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, em que o revestimento de barreira compreende de 5% a 200% em peso do complexo não-revestido.

10. Formulação de acordo com a reivindicação 9, em que o revestimento de barreira compreende de 25% a 50% em peso do complexo não-revestido.

10 11. Formulação de acordo com a reivindicação 9 ou 10, em que o revestimento de barreira compreende de 30% a 45% em peso do complexo não-revestido.

12. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, em que o revestimento de barreira é um revestimento curado.

15 13. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, em que o complexo compreende ainda um agente impregnante hidrofílico.

20 14. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, em que o revestimento de barreira compreende um polímero de acetato de polivinila.

15. Formulação de acordo com a reivindicação 14, em que o polímero de acetato de polivinila compreende de aproximadamente 70% a aproximadamente 95% p/p da camada de revestimento.

25 16. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, em que o revestimento de barreira compreende um polímero de acetato de polivinila, um estabilizante, um tensoativo e um plastificante.

17. Formulação de acordo com a reivindicação 16, em que o estabilizante é polivinilpirrolidona e o tensoativo é lauril sulfato de sódio.

30 18. Formulação de acordo com a reivindicação 17, em que a polivinilpirrolidona compreende de aproximadamente 5 a aproximadamente 25% p/p do revestimento.

19. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 16 a 18, em que o plastificante compreende de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 25% p/p dos sólidos no revestimento.

20. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 16 a 19, em que o plastificante é selecionado do grupo constituído por sebacato de dibutila, polietilenoglicol, polivinil álcool, citrato de trietila, acetil trietil citrato, acetil tributil citrato, citrato tributil, triacetina, Soluphor P e misturas destes.

21. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, em que a formulação compreende dois ou mais princípios farmacologicamente ativos.

22. Formulação de acordo com a reivindicação 21, em que a formulação compreende, pelo menos, um complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento, compreendendo um primeiro fármaco farmacologicamente ativo, e um segundo complexo fármaco-resina de troca iônica, compreendendo um segundo fármaco farmacologicamente ativo.

23. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, em que a formulação compreende ainda uma mistura de complexo fármaco-resina sem revestimento, compreendendo um fármaco farmacologicamente ativo ligado a uma resina de troca iônica.

24. Formulação de acordo com a reivindicação 23, em que o fármaco farmacologicamente ativo é dextrometorfano.

25. Formulação de acordo com a reivindicação 23 ou 24, em que a proporção existente entre o complexo fármaco-resina sem revestimento e o complexo fármaco-resina com revestimento é de 30:70 em peso.

26. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25, a qual é uma suspensão líquida que compreende uma base em suspensão farmacologicamente aceitável.

27. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25, a qual é uma formulação sólida.

28. Formulação de acordo com a reivindicação 27, em que a formulação sólida é um comprimido que se desintegra por via oral.

29. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 1 a 23, 25 a 28, em que o fármaco é selecionado do grupo constituído por morfina, oxicodona, albuterol, metilfenidato, dextrometorfano, codeína tramadol, pseudoefedrina, fenilefrina, hidrocodona, venlafaxina, ibuprofeno, oxibutinina, metformina, clonidina, dexclorfeniramina, fexofenadina, difenidramina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, anfetamina, naproxeno, diclofenac, selegilina, paroxetina, amoxicilina e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

30. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 29, em que o fármaco farmaceuticamente ativo no, pelo menos, único complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento é morfina.

31. Formulação de acordo com a reivindicação 30, em que a morfina é sulfato de morfina.

32. Complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento, útil no preparo de formulações de liberação modificada, o referido complexo compreendendo um fármaco farmaceuticamente ativo ligado a uma resina de troca iônica farmaceuticamente aceitável, e com revestimento curado de barreira polimérico não iônica, permeável à água, insolúvel em água e de alta resistência à tensão.

33. Complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento de acordo com a reivindicação 32, compreendendo ainda um agente impregnante hidrofílico.

34. Complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento de acordo com a reivindicação 32, compreendendo ainda um retardante de liberação insolúvel em água.

35. Complexo de fármaco-resina de troca iônica com revestimento em matriz, útil no preparo de formulações de liberação modificada, o referido complexo compreendendo um fármaco farmaceuticamente ativo ligado a uma resina de troca iônica farmaceuticamente aceitável, e com revestimento curado de barreira polimérico não iônico, permeável à água, insolúvel em água e de alta resistência à tensão, além de um retardante de liberação insolúvel em água em uma matriz com o complexo fármaco-resina de troca iônica.

36. Complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento de acordo com a reivindicação 34 ou Matriz de acordo com a reivindicação 35, em que o retardante de liberação compreende um polímero acrílico.

5 37. Complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento ou matriz de acordo com a reivindicação 36, em que o retardante de liberação é selecionado do grupo constituído por polímero de acetato de polivinil, etilcelulose, acetato de celulose, polímeros ou copolímeros à base de acrílico, ftalato de celulose e misturas destes.

10 38. Complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento ou matriz de acordo com a reivindicação 37, em que o retardante de liberação compreende um polímero de acetato de polivinila.

15 39. Complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento ou matriz de acordo com a reivindicação 37, em que o retardante de liberação compreende um copolímero neutro, incluindo etilacrilato e metil metacrilato.

40. Complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento ou matriz de acordo com a reivindicação 37, em que o revestimento de barreira compreende polímero de acetato de polivinila, um estabilizante, um tensoativo e um plastificante.

20 41. Complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento ou matriz de acordo com a reivindicação 40, em que o plastificante é selecionado do grupo constituído por sebacato de dibutila, propilenoglicol, polietilenoglicol, polivinil álcool, citrato de trietila, acetil trietil citrato, acetil tributil citrato, tributil citrato, triacetina, Soluphor P e misturas destes.

25 42. Complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento ou matriz de acordo com a reivindicação 41, em que o plastificante é triacetina.

30 43. Método de preparo de um complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento, útil no preparo de formulações de liberação modificada, o referido método compreendendo as etapas de:
formação de um complexo fármaco-resina de troca iônica que é composto por um fármaco farmaceuticamente aceitável e uma resina de troca iônica

farmaceuticamente aceitável;

mistura de um retardante de liberação insolúvel em água;

aplicação de uma camada de revestimento ao complexo fármaco-resina de troca iônica, compreendendo um revestimento de barreira substancialmente

5 antiaderentes, de alta resistência à tensão e permeável à água; e

cura da referida camada de revestimento.

44. Método de acordo com a reivindicação 43, em que a referida camada de revestimento compreende um plastificante.

45. Método de acordo com a reivindicação 43, em que o revestimento de barreira é aplicado sob a forma de dispersão à base de água.
10

46. Método de acordo com a reivindicação 43, em que o revestimento de barreira permeável à água compreende um polímero de acetato de polivinila.

47. Método de acordo com a reivindicação 43, em que o complexo fármaco-resina de troca iônica é formado antes de ser acrescentado o retardante de liberação insolúvel em água.
15

48. Produto para liberação modificada de um fármaco, o referido produto compreendendo embalagem incluindo o complexo fármaco-resina ou matriz do complexo fármaco-resina, como definido em qualquer uma das reivindicações de 32 a 42.
20

49. Produto de acordo com a reivindicação 48, em que o produto é uma embalagem em blister.

50. Produto de acordo com a reivindicação 48, em que a referida embalagem compreende um frasco.

25 51. Produto de acordo com a reivindicação 48, em que a referida embalagem compreende um dispositivo dosimetrado.

52. Produto de acordo com a reivindicação 48, compreendendo um primeiro recipiente contendo uma base em suspensão e um segundo recipiente contendo um complexo fármaco-resina de troca iônica com revestimento, como definido em qualquer uma das reivindicações de 32 a 42.
30

P10709606-2

RESUMO

Patente de Invenção: "FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO MODIFICADA
CONTENDO COMPLEXOS FÁRMACO-RESINA DE TROCA IÔNICA".

A presente invenção provê um complexo de fármaco-resina de
5 troca iônica com revestimento, compreendendo um núcleo composto por um
fármaco formando um complexo com uma resina de troca iônica farmaceuti-
camente aceitável. O complexo formado pelo fármaco e resina de troca iôni-
ca é misturado a um retardante de liberação. O revestimento contém um po-
límico de acetato de polivinila e um plastificante. São descritos métodos pa-
10 ra formação e produtos contendo este complexo com revestimento.