



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

(11) PI 0615860-9 B1



(22) Data do Depósito: 11/09/2006

(45) Data de Concessão: 17/12/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA MONOLÍTICA SÓLIDA

(51) Int.Cl.: A61K 47/36; A61K 31/135; A61K 31/165; A61K 31/496; A61K 9/22.

(30) Prioridade Unionista: 09/09/2005 US 60/715162.

(73) Titular(es): LABOPHARM EUROPE LIMITED; LABOPHARM INC.; LABOPHARM (BARBADOS) LIMITED.

(72) Inventor(es): DAMON SMITH; PAULINE CONTAMIN; RACHID OUZÉROUROU; MY LINH MA; SONIA GERVAIS.

(86) Pedido PCT: PCT CA2006001483 de 11/09/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/048219 de 03/05/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/03/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA, FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA, E, MÉTODO. A invenção diz respeito a uma formulação de liberação prolongada para distribuir ou mais agentes farmacêuticamente ativos. A formulação compreende amido reticulado com alto teor de amilose e pelo menos um agente farmacêuticamente ativo, e opcionalmente pode ser subdividido em formas de dosagem menores, onde as formas de dosagem menores têm substancialmente as mesmas propriedades de liberação prolongada da formulação da qual elas foram derivadas. As formulações podem fornecer liberação prolongada por até pelo menos 24 horas, e em virtude de sua divisibilidade, permite que um recipiente do agente ativo ou a pessoa que administra o agente ativo titule a dosagem do agente.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA MONOLÍTICA SÓLIDA”

CAMPO TÉCNICO

[001] A presente invenção diz respeito, de uma maneira geral, a uma composição de droga de liberação prolongada e, mais particularmente, a uma composição de droga de liberação prolongada que, quando subdividida em formas de dosagem menores, as formas de dosagem menores revelam substancialmente o mesmo perfil de liberação de droga da composição da qual elas foram derivadas.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO.

[002] Tipicamente, formas de dosagem oral para a distribuição de agentes farmacologicamente ativos ou droga liberam o agente durante a passagem através do trato gastrointestinal. A parte do trato gastrointestinal na qual o agente ativo é distribuído depende em parte do tipo de sistema de distribuição envolvido. Certos sistemas de distribuição liberam a substância ativa rapidamente, levando, por exemplo, a um aumento rápido até uma concentração máxima de droga no sangue, normalmente seguido por uma diminuição rápida na concentração de maneira que a droga seja eliminado do corpo. Se a concentração de droga aumenta e/ou diminui rapidamente, isto pode criar uma janela estreita de tempo durante o qual a droga é terapeuticamente efetiva. Com um resultado, eficácia terapêutica prolongada pode exigir administração de doses sequenciais múltiplas da droga. Além disto, se a liberação de droga no corpo não for controlada desta maneira, eventos adversos associados com a droga não podem ser controláveis e a droga não pode ser efetivamente distribuída no local do tratamento exigido.

[003] Várias composições e formas de dosagem têm sido usadas para controlar liberação de droga e fornecer assim liberação prolongada de agentes ativos para fornecer eficácia prolongada a partir de uma composição. Por

exemplo, um meio bem conhecido de controlar a liberação de droga é aplicar um revestimento a um núcleo sólido. Por exemplo, um revestimento de polímero pode produzir um filme de controle da taxa na superfície do núcleo. A taxa de liberação do agente terapêutico pode em seguida ser alterada por fatores incluindo a espessura do revestimento, a difusividade do agente através do revestimento e a taxa de biodegradação do revestimento. Se a forma de dosagem revestida for quebrada, ou danificada, durante ou após a administração, o revestimento pode não mais fornecer um filme de controle da taxa efetiva, em decorrência do que a droga é rapidamente liberada do núcleo.

[004] Regimes de dosagem de droga, sejam eles agudos ou crônicos, podem variar de paciente para paciente. Diferentes pacientes podem ter respostas terapêuticas diferentes a uma dada dose de droga. Adicionalmente, algumas vezes médicos iniciam com uma dose menor recomendada que a de uma droga e titulam a dose para cima com o tempo de forma a minimizar, para o paciente, a frequência e severidade dos efeitos adversos associados com concentrações sanguíneas ideais da droga. Alternativamente, para alguns pacientes e/ou terapias de droga, os médicos começam com uma dose maior ou carregada de droga para obter benefício terapêutico máximo e rápido e em seguida reduzem a dose administrada de forma a manter a eficácia. Tais regimes de dosagem exigem controle preciso sobre a dosagem administrada, que, com a formulação certa, pode ser obtida usando, por exemplo, um comprimido simples que pode ser subdividido em subunidades, cada qual tendo uma dose menor da droga, onde cada uma das subunidades distribui a droga da mesma maneira que o comprimido do qual elas foram derivadas.

[005] Portanto, existe uma necessidade de uma formulação de um agente farmacologicamente ativo que, quando subdividido ou

quebrado em formas de dosagem menores, obtém substancialmente o mesmo perfil de liberação prolongada da formulação original, e que convenientemente permite modificação de regimes de dosagem.

[006] REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

[007] A invenção diz respeito as formas de dosagem de liberação de droga prolongado sólidas, que podem ser subdivididas nas formas de dosagem menores. As formas de dosagem menores fornecem substancialmente a mesma cinética de liberação de droga da forma de dosagem sólida de onde elas foram criadas. As formulações aqui fornecidas permitem a um recipiente, um médico, ou uma pessoa administrar a droga, para criar convenientemente formas de dosagem menores que podem ser usadas para distribuir mais exatamente e precisamente a quantidade apropriada de droga ao recipiente.

[008] Em um aspecto, a invenção diz respeito a uma composição farmacêutica de liberação prolongada monolítica sólida, compreendendo: (a) uma matriz de liberação prolongada tendo uma superfície acessível ao solvente, em que a matriz compreende amido reticulado com alto teor de amilose; e (b) uma quantidade eficaz de pelo menos um agente farmaceuticamente ativo disposto dentro da matriz. A composição tem uma dureza maior que cerca de 100 N, por exemplo, na faixa de cerca de 100 N a cerca de 350 N.

[009] Uma composição como essa, quando administrada a um mamífero, por exemplo, um humano, obtém uma concentração plasmática efetiva, por exemplo, uma concentração plasmática terapeuticamente efetiva do agente ativo de pelo menos cerca de 1 hora até pelo menos cerca de 24 horas após a administração inicial. A composição compreende uma superfície acessível ao solvente que opcionalmente define uma marcação ou marcações raiadas, que permite

que a composição seja subdividida ao longo da marcação para produzir pelo menos duas subunidades, cada qual tendo uma nova superfície acessível ao solvente. Pelo menos uma das subunidades resultantes tem substancialmente a mesma cinética de liberação do agente ativo que a composição intacta da qual ela foi derivada. Além do mais, os perfis de dissolução de pelo menos uma das subunidades e da composição da qual ela foi derivada tem um fator de similaridade de pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, e pelo menos 80 %.

[0010] Em um outro aspecto, a invenção diz respeito a uma composição farmacêutica de liberação prolongada sólida compreendendo: (a) uma matriz de liberação prolongada tendo uma superfície acessível ao solvente, em que a matriz compreende amido reticulado com alto teor de amilose; e (b) uma quantidade eficaz de um agente farmacologicamente ativo disposto dentro da matriz. A composição (i) apresenta substancialmente a mesma cinética de liberação quando a composição é quebrada ou subdividida ao longo de uma marcação, para criar uma nova superfície acessível ao solvente, e/ou (ii) pode ser dividida em pelo menos duas subunidades, onde cada subunidade libera o agente ativo com substancialmente o mesmo perfil de liberação da composição da qual elas foram derivadas.

[0011] A composição tem uma dureza maior que cerca de 100 N e, por exemplo, tem uma dureza na faixa de cerca de 100 N a cerca de 350 N. Uma composição como essa pode ser monolítica por natureza. A nova superfície acessível ao solvente criada dividindo ou quebrando a forma de dosagem original e, como a superfície acessível ao solvente original da forma intacta original, pode formar uma barreira tendo propriedades tipo membrana quando exposta a um solvente aquoso.

[0012] Os perfis de dissolução de pelo menos uma subunidade e da composição da qual ela foi derivada têm um fator de similaridade de pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, e pelo menos 80 %. As subunidades e a composição intacta da qual eles são derivados pode ser planejada para ser bioequivalente, e cada subunidade pode liberar o agente ativo por pelo menos cerca de 12 horas, cerca de 18 horas, ou pelo menos 24 horas.

[0013] As composições aqui descritas compreendem de cerca de 15 % a cerca de 60 % em peso do ingrediente ativo e de cerca de 15 % a cerca de 85 % em peso de um excipiente de liberação controlada que define a matriz de liberação prolongada, de cerca de 20 % a cerca de 50 % em peso do ingrediente ativo e de cerca de 20 % a cerca de 50 % em peso do excipiente de liberação controlada, e de cerca de 35 % a cerca de 50 % em peso do ingrediente ativo e de cerca de 20 % a cerca de 50 % em peso do excipiente de liberação controlada.

[0014] Contempla-se que inúmeros excipientes de liberação controlada diferentes podem ser usados na prática da invenção. Os excipientes de liberação controlada compreendem amido reticulado com alto teor de amilose. Em certas modalidades, o amido reticulado com alto teor de amilose é reticulado com oxicloreto de fósforo e/ou compreende cadeias laterais de hidroxipropila. Em certas outras modalidades, o amido reticulado com alto teor de amilose compreende entre cerca de 65 % e cerca de 75 % em peso de amilose e é reticulado com oxicloreto de fósforo. Um amido reticulado com alto teor de amilose preferido usado na prática da invenção é conhecido como CONTRAMID® reticulado, amido com alto teor de amilose, comercialmente disponível de Labopharm, Inc., Laval, Canada.

[0015] Contempla-se que inúmeros agentes farmacologicamente ativos diferentes podem ser incorporados nas composições e formas de dosagem da invenção. Tais agentes ativos podem incluir, por exemplo, antidepressivos, por exemplo, trazodona, e analgésicos, por exemplo, tramadol e acetaminofen ou suas combinações. Contempla-se que um, dois, três ou mais agentes ativos podem ser incorporados nas formulações aqui descritas.

[0016] Além do mais, a composição farmacêutica de liberação prolongada inclui opcionalmente um ou mais aditivos farmacêuticos. Aditivos farmacêuticos exemplares incluem agentes de ligação (por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose), agentes solubilizantes (por exemplo, povidona ou cloreto de cetilpirimidínio), agentes acidificantes (por exemplo, ácido algínico), agentes de formação de poros (por exemplo, sacarose); lubrificantes (por exemplo, estearil fumarato de sódio), e agente deslizantes (por exemplo, dióxido de silício coloidal).

[0017] A composição farmacêutica de liberação prolongada pode ser formulada em uma variedade de perfis e formas tal como comprimidos e comprimidos alongados (*caplets*) adequados para administração oral. Em uma modalidade, a invenção diz respeito a um comprimido alongado (*caplet*). Tais comprimidos, incluindo suas formas alongadas (*caplets*), podem ser marcados com raias em um ou ambos lados, e/ou terem múltiplas marcações raiadas.

[0018] Também são fornecidos métodos de fazer as formulações aqui descritas bem como métodos de usar tais formulações.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

[0019] A invenção é ilustrada, mas não é limitada pelos desenhos anexos, nos quais

A FIGURA 1 é uma representação esquemática de uma formulação

exemplar da invenção;

A FIGURA 2 é um gráfico que ilustra o perfil de dissolução *in vitro* de um comprimido intacto (▲) comparado com um comprimido seccionado (o) de uma formulação de 300 mg exemplar de trazodona;

A FIGURA 3 é um gráfico que ilustra o perfil de dissolução *in vitro* de um comprimido intacto de uma formulação exemplar contendo 300 mg de trazodona (•) com uma marcação de intensidade seccionada de 23 % da intensidade de copo do comprimido e um comprimido subdividido (o) derivado de um comprimido intacto com a mesma marcação;

A FIGURA 4 é um gráfico que ilustra o perfil de dissolução *in vitro* de um comprimido intacto de uma formulação exemplar contendo 300 mg de trazodona (•) com uma marcação de intensidade seccionada de 95 % de intensidade de copo do comprimido e um comprimido subdividido (o) derivado de um comprimido intacto com a mesma marcação;

A FIGURA 5 é um gráfico que ilustra o teste de uniformidade de massa em uma formulação de comprimido exemplar contendo 150 mg de trazodona onde uma dureza de 111 N é exigida para se obter um desvio padrão relativo (RSD) de menos de 6 % exigido pelo U.S.P.; e

A FIGURA 6 é um gráfico que ilustra o perfil de dissolução *in vitro* de um comprimido intacto (▲) comparado com um comprimido seccionado (o) de uma formulação de trazodona exemplar de 150 mg;

A FIGURA 7 é um gráfico que ilustra o perfil de dissolução *in vitro* de um comprimido intacto (▲) comparado com um comprimido seccionado (o) de uma formulação exemplar de 300 mg de tramadol.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0020] A invenção é baseada, em parte, na revelação de que é possível formular uma composição de liberação prolongada que, quando subdividida, por exemplo, quebrada ou separada nas subunidades ou

formas de dosagem menores, pelo menos uma das subunidades resultantes ou formas de dosagem menores tem substancialmente o mesmo perfil de liberação de droga da composição intacta original da qual ela foi derivada. Uma composição de liberação prolongada como esta, quer subdividida quer intacta, fornece uma taxa de liberação de agente ativo que é controlada por um período de tempo até cerca de 12 horas, até cerca de 18 horas, ou até cerca de 24 horas, ou mais. Após a administração de uma composição de liberação prolongada como esta, a concentração plasmática da droga de um paciente pode ser controlada, por exemplo, até 12 horas, até 18 horas, e 24 horas. Esta revelação foi surpreendente em virtude de, se subdividida (quebrada ou separada em subunidades), composições de liberação prolongada ou controlada podem perder suas propriedades de liberação prolongada, isto é, as subunidades distribuem o agente ativo de uma maneira rápida e não controlada.

[0021] Conseqüentemente, em um aspecto a invenção diz respeito a uma composição farmacêutica de liberação prolongada monolítica sólida compreendendo; (a) uma matriz de liberação prolongada tendo uma superfície acessível ao solvente, em que a matriz compreende amido reticulado com alto teor de amilose; e (b) uma quantidade eficaz de pelo menos um agente farmacologicamente ativo disposto na matriz, a composição tem uma dureza maior que cerca de 100 N, por exemplo, na faixa de cerca de 100 N a cerca de 350 N.

[0022] Da maneira aqui usada, o termo "quantidade eficaz" pode incluir quantidades terapeuticamente efetivas e quantidades adequadas para regimes de titulação e similares, onde, por exemplo, múltiplos comprimidos ou comprimidos subdivididos precisam ser administrados a um indivíduo para obter uma eficácia terapêutica máxima com mínimos

efeitos adversos.

[0023] O termo "efeito terapêutico" é reconhecido na tecnologia e refere-se a um efeito local ou sistêmico em animais, particularmente mamíferos, e mais particularmente humanos, causado por uma substância farmacologicamente ativa. O termo significa assim qualquer substância destinada ao uso no diagnóstico, cura, alívio, tratamento ou prevenção da doença, ou na melhoria do desenvolvimento e/ou condições físicas ou mentais desejáveis em um animal ou humano. A frase "quantidade terapeuticamente efetiva" significa a quantidade de uma tal substância que produz o mesmo efeito local ou sistêmico desejado em uma razão de custo/benefício razoável aplicável a qualquer tratamento. A quantidade terapeuticamente efetiva de tal substância variará dependendo do sujeito e condição da doença que está sendo tratada, do peso e idade do sujeito, da severidade da condição da doença, do modo de administração e similares, que pode facilmente ser determinada pelos versados na tecnologia. Por exemplo, certas composições da presente invenção podem ser administradas em uma quantidade suficiente para produzir uma quantidade em uma razão de custo/benefício razoável aplicável a tal tratamento.

[0024] Em um outro aspecto, a invenção diz respeito a uma composição farmacêutica de liberação prolongada sólida compreendendo: (a) uma matriz de liberação prolongada tendo uma superfície acessível ao solvente, em que a matriz compreende amido reticulado com alto teor de amilose; e (b) uma quantidade eficaz de um agente farmaceuticamente ativo disposto na matriz. A composição (i) apresenta substancialmente a mesma cinética de liberação quando a composição é subdividida quebrando ou fraturando para criar uma nova superfície acessível ao solvente, e/ou (ii) pode ser dividida em pelo

menos duas subunidades, onde cada subunidade libera o agente ativo com substancialmente o mesmo perfil de liberação da composição da qual ela foi derivada.

[0025] Estas formulações podem ser monolíticas por natureza. Da maneira aqui usada, entende-se que o termo "monolítica" significa uma composição que libera um agente ativo de um modo substancialmente uniforme, com a composição dissolvendo-se ou desintegrando-se de uma maneira substancialmente uniforme, e não em camadas,

[0026] As composições apresentadas têm dureza maior que cerca de 100 N. As composições tem tipicamente uma dureza na faixa de cerca de 110 N a cerca de 350. Conseqüentemente, as composições opcionalmente podem ter uma dureza de 110 N, 120 N, 140 N ou mais. A faixa de dureza preferida é de cerca de 100 N a cerca de 180 N, ou de 110 N a cerca de 140 N, ou cerca de 140 N a cerca de 180 N. Por exemplo, a dureza pode variar dependendo do tamanho do comprimido, por exemplo, um comprimido pequeno pode ter uma dureza de cerca de 100 N a cerca de 140 N; um comprimido grande pode ter uma dureza de cerca de 220 N a 260 N. Da maneira aqui usada, o termo "dureza" é usado para descrever a resistência à ruptura diametral medida por equipamento de teste de dureza farmacêutica convencional. Preferivelmente, tal compressão é realizada em um processo simples.

[0027] As matrizes de liberação prolongada incluem um excipiente de liberação controlada. A composição compreende de cerca de 15 % a cerca de 60 % em peso de agente farmacêuticamente ativo, e de cerca de 15 % a cerca de 85 % em porcentagem de peso de um excipiente de liberação controlada. O excipiente de liberação controlada, quando administrada oralmente a um mamífero, por exemplo, uma pessoa, permite o agente farmacêuticamente ativo obter e/ou manter

concentrações plasmáticas efetivas e/ou controladas, por exemplo, uma concentração plasmática efetiva por até cerca de 24 horas após a administração inicial. Tais cinéticas de liberação são substancialmente as mesmas quando uma composição intacta, por exemplo, um comprimido é quebrada, separada ou subdividida em subunidades,

[0028] Da maneira mostrada na figura 1, uma composição de liberação prolongada sólida exemplar 10 inclui (i) uma matriz de liberação prolongada tendo um interior ou núcleo 20 e uma superfície acessível ao solvente 30, e (ii) um agente farmacologicamente ativo 40 disposto nela. A matriz de liberação prolongada inclui um excipiente de liberação controlada, tal como amido reticulado com alto teor de amilose. Quando a composição, tal como uma forma de dosagem sólida, é fraturada ou dividida para produzir subunidades 60, cada subunidade contém uma porção da superfície acessível ao solvente original 30 e uma superfície acessível ao solvente novamente exposta 70. Sem querer estar ligado pela teoria, o excipiente de liberação controlada, por exemplo, amido reticulado com alto teor de amilose, pode formar uma membrana, por exemplo, uma membrana semipermeável, ou camada de barreira, que pode ser, por exemplo, sobre a superfície acessível ao solvente, diretamente nela ou constituir parte da mesma (30 e 70). Uma barreira como essa pode contribuir para estabilizar substancialmente a cinética de liberação do agente ativo nas formas subdivididas ou intactas.

[0029] A composição de liberação prolongada sólida intacta 10 compreende opcionalmente uma ou mais marcações raiadas 50, mostradas em linha tracejada na figura 1. As marcações raiadas podem ser usadas para guiar a subdivisão do comprimido intacto. Embora a figura 1 apresente um comprimido com duas marcações raiadas adjacentes, entretanto, contempla-se que o comprimido pode conter mais

marcações raiadas, se mais que duas subunidades forem desejadas.

[0030] Conseqüentemente, a invenção fornece uma forma de dosagem sólida de liberação prolongada compreendendo amido reticulado com alto teor de amilose e um agente farmacologicamente ativo, em que a forma de dosagem sólida pode ser separada em subunidades, com cada subunidade tendo substancialmente as mesmas propriedades de liberação prolongada da forma de dosagem sólida intacta ou não quebrada. Formas de dosagem podem ser seccionadas, por exemplo, divididas em duas partes substancialmente iguais, ou podem ser divididas em outras seções fracionais, por exemplo, terços ou quartos. Formas de dosagem podem também ser divididas em seções desiguais, por exemplo, um terço/dois terços.

[0031] Perfis de dissolução *in vitro* de formulações prolongadas intactas e separadas da maneira aqui descritas podem ser comparados usando fatores de ajuste ou outras comparações matemáticas. Tais fatores de ajuste são conhecidos pelos versados na tecnologia e são usados para prever bioequivalência de diferentes formas de dosagem. O fator de ajuste f_1 representa erro relativo entre duas curvas, ou, em outras palavras, a diferença relativa média em todos os pontos medidos. O fator de ajuste f_1 é algumas vezes referido como o fator da diferença. A diferença relativa média para cada ponto da amostra deve ser entre cerca de 0 a cerca de 15 % para bioequivalência. Em algumas modalidades, composições e/ou formulações podem ter fatores de similaridade entre uma forma de dosagem intacta e subunidades da forma de dosagem intacta de menos que cerca de 15 %, menos que cerca de 10 %, ou menos que cerca de 7 %. O fator de ajuste f_2 é uma transformação logarítmica da média das diferenças dos quadrados entre duas curvas. O fator de ajuste f_2 é algumas vezes referido como o fator de similaridade. O fator

de similaridade deve ser entre cerca de 50 % e cerca de 100 % para bioequivalência, por exemplo, entre as formas de subunidade e formas de dosagem intactas. Em algumas modalidades, composições e/ou formulações podem ter fatores de similaridade entre uma forma de dosagem intacta e as subunidades derivadas da forma de dosagem intacta de pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 %, pelo menos 75 %, e pelo menos 80 %.

[0032] As formulações aqui descritas podem fornecer aumento nas concentrações plasmáticas do ingrediente ativo, que posteriormente permanecem relativamente e substancialmente estáveis por pelo menos 10, pelo menos 12, pelo menos 18, ou pelo menos 24 horas ou mais, independente se a forma de dosagem é separada nas subunidades ou é em uma forma intacta. A concentração plasmática entre uma hora e 24 horas pode permanecer em cerca de 45 % da concentração plasmática média, mais preferivelmente entre cerca de 30 % da média, e mais preferivelmente entre cerca de 15 % da concentração plasmática média. Em certas formulações, após uma liberação rápida inicial do agente ativo, em uma hora de ingestão o agente ativo é liberado *in vivo* com cinéticas de ordem aproximadamente zero por pelo menos cerca de 24 horas, levando a concentração plasmática de patamar.

[0033] Dosagens em uma formulação de liberação prolongada particular podem variar substancialmente, dependendo das necessidades exigidas do paciente e dos requisitos específicos do médico. Por exemplo, a dosagem de quaisquer composições da presente invenção variará dependendo dos sintomas, idade e peso corpóreo do paciente, da natureza e severidade da desordem a ser tratada ou prevenida, da via de administração, e da forma da composição em questão. Dosagens para as composições da presente invenção podem ser facilmente determinadas

por técnicas conhecidas pelos versados na tecnologia ou da maneira aqui preceituada. O tempo preciso de administração e quantidade de qualquer composição particular em questão que fornecerá o tratamento mais efetivo em um dado paciente dependerá da atividade, farmacocinética e biodisponibilidade de uma composição em questão, da condição fisiológica do paciente (incluindo idade, sexo, tipo e estágio da doença, condição física geral, receptividade a uma dada dosagem e tipo de medicamento), via de administração e similares. As diretrizes aqui apresentadas podem ser usadas para otimizar o tratamento, por exemplo, determinar o tempo e/ou quantidade ideal de administração, que não exigirá mais que experimentação de rotina consistindo de monitorar o sujeito e ajustar a dosagem e/ou tempo de administração.

[0034] Dosagens prolongadas específicas podem ser feitas sob medida usando as formas de dosagem, quebrando as formas de dosagem aqui reveladas em doses substancialmente similares, mas menores, tendo perfis de liberação prolongada substancialmente similares. Por exemplo, doses menores podem ser usadas para pacientes mais leves e/ou para uso pediátrico. Alternativamente, pode ser fornecida, uma dosagem, mas de uma forma menor, que pode ser mais aceitável para um paciente. Por exemplo, um paciente pode ser capaz de dividir uma dosagem em componentes fáceis de engolir, mantendo ainda as propriedades de liberação prolongada da forma de dosagem. A capacidade de alterar a dosagem em uma base de paciente por paciente com uma forma de dosagem pode também ser conveniente, por exemplo, para um médico ou um farmacêutico.

[0035] Para alguns pacientes, uma dose recomendada típica pode ser maior que aquela necessária, aumentando a chance de efeitos adversos. Por exemplo, pacientes tomando tramadol, que reportaram

reações adversas incluem vertigem, náusea e constipação. Efeitos adversos reportados para formulações de trazodona incluem vertigem, boca seca, nervosismo e fadiga. Pacientes que toma betaistidina têm reportado distúrbio gástrico, náusea e dor de cabeça.

[0036] Uma abordagem para diminuir efeitos adversos é titulação de dose. Por exemplo, para pacientes que não exigem uma resposta imediata, uma dose que é cerca de um quarto até metade da dose recomendada pode ser inicialmente administrada e por um período de tempo, por exemplo, duas a quatro semanas, a dose pode ser titulada ou aumentada até o efeito desejado ser obtido. Para condições agudas, a titulação pode ocorrer por um período de dias, a não ser semanas. As formas de dosagem reveladas podem ser usadas em tal regime de titulação de dose, por exemplo, dividindo uma forma intacta em subseções que podem ser tomadas individualmente para doses menores e em seguida tomadas em subseções ou formas intactas maiores para doses maiores. Titulação de dose é freqüentemente usada, por exemplo, na administração de analgésicos tais como opióides para obter alívio da dor, mantendo ainda um nível aceitável de efeitos colaterais adversos.

[0037] As formas de dosagem reveladas podem ser usadas em tais regimes de dosagem que começam, por exemplo, com a dose recomendada, e subsequente têm dosagens reduzidas de acordo com as necessidades do paciente. Por exemplo, um regime como esse pode ser realizado administrando uma forma de dosagem intacta da maneira aqui revelada e em seguida dividindo uma forma intacta em subunidades, cada uma das quais pode ser tomada individualmente para doses menores.

[0038] A composição de acordo com a invenção é normalmente preparada na forma de um comprimido. Embora o comprimido possa

adotar uma ampla variedade de formas da maneira bem conhecida pelos versados na tecnologia, a forma preferida é um comprimido alongado (*caplet*). Tais comprimidos alongados podem ser formadas, por exemplo, com composição incluindo um excipiente de liberação controlada e pelo menos um agente ativo e usando conjunto de punções superior e inferior em uma máquina de fazer comprimido como é conhecido na tecnologia. Em algumas modalidades, comprimidos podem incluir um revestimento, tal como, por exemplo, um revestimento inerte contendo um colorante. Revestimentos adequados incluem, por exemplo, polímeros de revestimento de filme aquoso tal como álcool polivinílico, talco, macrogel e similares, e suas misturas. Colorantes adequados incluem, por exemplo, óxidos de ferro, tinta vermelha, colorantes naturais e outros colorantes conhecidos pelos versados na tecnologia. Preferivelmente, um revestimento como esse não afeta a cinética de liberação, por exemplo, o desempenho da dissolução de uma forma de dosagem quando intacta ou quando subdividida.

[0039] Em algumas modalidades, as formas de dosagem, por exemplo, comprimidos podem ser marcados com raias. Preferivelmente, comprimidos marcados com raias ou comprimidos não marcados com raias são quebrados com precisão de alta ruptura, assegurando-se assim perfis de liberação adequados ou proporcionais de cada subdivisão resultante. Precisão de ruptura pode ser determinada, por exemplo, avaliando a uniformidade das partes separadas, por exemplo, partes seccionadas do mesmo comprimido. A uniformidade da massa de um comprimido pode ser determinada em termos de desvio de padrão relativo (RSD) da massa média das seções de comprimido usando o limite de teste de uniformidade U.S.P. (RSD abaixo de 6 %). A figura 5 indica, para a formulação exemplar da maneira descrita no Exemplo 2,

aqui a seguir, que, para uma formulação como essa, a dureza do comprimido mínima necessária para uniformidade de massa com um RSD abaixo de 6 % é cerca de 110 N.

[0040] Marcação pode ter variadas intensidades, por exemplo, de cerca de 0 % (por exemplo, nenhuma marcação) a cerca de 95 % da intensidade de copo do comprimido. Cada comprimido pode ter uma, duas, ou múltiplas marcações raiadas, e/ou marcação em um ou ambos lados do comprimido. Como pode ser visto no Exemplo 1, aqui a seguir, marcação não afeta substancialmente os perfis de liberação dos comprimidos quando intactos ou quando quebrados ao longo da marcação.

[0041] As formulações podem ter perfis *in vitro* da maneira descrita nos Exemplos aqui a seguir. Os perfis de liberação *in vitro* podem ser medidos usando o método de pá U.S.P. (aparelho tipo II da maneira descrita em U.S.P. XXVI) a 150 revoluções por minuto, a $37 \pm 0,5$ °C, em 900 mL de solução de cloridrato/cloreto de sódio pH 1,2 (estágio do ácido) seguido após uma hora por 900 mL de tampão monobásico de fosfato de sódio pH 6,0 (estágio do tampão). Em algumas modalidades, formulações podem ter cinética de liberação, pelas quais, quando testadas pelo método anterior, não mais que cerca de 30 % do ingrediente ativo são liberados por 1 hora após o início do experimento, cerca de 35 % a 55 % do ingrediente ativo são liberados por 6 horas, não mais que cerca de 80 % do ingrediente ativo são liberados por 12 horas, e/ou não menos que cerca de 80 % do ingrediente ativo são liberados por 24 horas.

[0042] Formulações aqui contempladas podem alcançar estado estacionário, por exemplo, em média, em uma população normal, após cerca da quarta administração. A razão do pico para o vale produzido

pelas formulações em estado estacionário pode ser cerca de 60 % a cerca de 100 %.

[0043] As formulações aqui descritas são particularmente usadas na distribuição de agentes farmacologicamente ativos e seus derivados. Derivados incluem pró-drogas farmacologicamente aceitáveis, metabólitos, sais e ésteres, ou similares. Por exemplo, o termo "sais farmacologicamente aceitáveis" é reconhecido na tecnologia e refere-se aos sais de adição ácida inorgânicos e orgânicos relativamente não tóxicos de compostos, incluindo, por exemplo, os contidos em composições da presente invenção.

[0044] O termo "agente farmacologicamente ativo" refere-se a qualquer fração química que é uma substância biologicamente, fisiologicamente, ou farmacologicamente ativa que age local ou sistemicamente em um sujeito. Exemplos de agentes farmacologicamente ativos, também referidos aqui como "drogas," são descritos em referências da literatura bem conhecidas tal como o Merck Index, o Physicians Desk Reference, e The Pharmacological Basis of Therapeutics, e eles incluem, sem limitação, medicamentos; vitaminas; suplementos minerais; substâncias usadas para o tratamento, prevenção, diagnóstico, cura ou alívio de uma doença ou enfermidade; substâncias que afetam a estrutura ou função do corpo; ou pró-drogas, que tornam-se biologicamente ativos ou mais ativos depois que eles são colocados em um ambiente fisiológico.

[0045] Composições e formulações aqui contemplados podem incluir um ou mais agentes farmacologicamente ativos, Por exemplo, uma composição pode incluir dois, três ou mais agentes farmacologicamente ativos diferentes.

[0046] A substância farmacologicamente ativa da invenção pode

variar amplamente com o propósito da composição. Contempla-se que um ou uma pluralidade de agentes farmacologicamente ativos diferentes são incluídos nas formulações aqui descritas. Exemplos não limitantes de categorias amplas de agentes farmacologicamente ativos usados incluem as seguintes categorias terapêuticas: agentes anabólicos, agentes antiácidos, agentes antiasmáticos, agentes anticolésterolêmicos e antilipídios, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidiarréico antieméticos, agentes anti-infecciosos, agentes anti-inflamatórios, agentes antimaníacos, agentes antinauseantes, antineoplásicos, agentes antiobesidade, agentes antipirético e analgésico, agentes antiespasmódico, agentes antitrombóticos, agentes antiuricêmicos, agentes anti-anginais, anti-histaminas, antitussígeno, moderadores de apetite, dilatadores cerebrais biológicos, dilatadores coronários, descongestionantes, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes eritropoiéticos, expectorantes, sedativos gastrintestinais, agentes hiperglicêmicos, hipnóticos, agentes hipoglicêmicos, resinas de troca iônicas, laxantes, suplementos minerais, agentes mucolíticos, drogas neuromusculares, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, sedativos, estimulantes, agentes da tireóide e antitireóide, relaxantes uterinos, vitaminas, e pró-drogas.

[0047] Mais especificamente, exemplos não limitantes de substâncias farmacologicamente ativas usadas incluem as seguintes categorias terapêuticas: analgésicos, tais como drogas anti-inflamatórias não esteroidais, opiato agonistas e salicilatos; anti-histaminas, tais como bloqueadores de H1 - e bloqueadores de H2; agentes anti-infecciosos, tais como anti-helmínticos, anti-anaeróbicos, antibióticos, antibióticos de aminoglicosídeo, antibióticos antifúngicos, antibióticos de cefalosporinas, antibióticos macrolídeo, antibióticos β -lactam miscelâneo, antibióticos de penicilina, antibióticos de quinolona,

antibióticos de sulfonamida, antibióticos de tetraciclina, antimicobacterianos, antimicobacterianos antituberculose, antiprotozoários, antiprotozoários antimalária, agentes antivirais, agentes anti-retrovirais, escabicidas, e antiinfeciosos urinários; agentes antineoplásicos, tais como agentes de alquilação, agentes de alquilação de nitrogênio mostarda, agentes de alquilação de nitrosouréia, antimetabólitos, antimetabólitos análogos de patina, antimetabólitos análogos de piridina, antineoplasias hormonais, antineoplásicos naturais, antibióticos naturais, antineoplásicos, e antineoplásicos naturais de alcalóide de vinca; agentes autonômicos, tais como anticolinérgicos, anticolinérgicos antimuscarínico, alcalóides do ergot, parasimpatomiméticos, parasimpatomiméticos do agonista colinérgico, parasimpatomiméticos inibidores de colinesterase, simpatolíticos, α -bloqueadores simpatolíticos, β -bloqueadores simpatolíticos, simpatomiméticos, e simpatomiméticos do agonista adrenérgico; agentes cardiovasculares, tais como antianginosos, β -bloqueador antianginosos, bloqueador antianginosos do canal de cálcio, nitrato antianginosos, antiarrítmicos, antiarrítmicos glicosídeo cardíaco, antiarrítmicos classe I, antiarrítmicos classe II, antiarrítmicos classe III, antiarrítmicos classe IV, agentes anti-hipertensivos, α -bloqueador anti-hipertensivos, inibidor da enzima de conversão de angiotensina (inibidor de ACE) anti-hipertensivos, β -bloqueadores anti-hipertensivos, anti-hipertensivos bloqueadores do canal de cálcio, anti-hipertensivos de ação central adrenérgico, agentes anti-hipertensivos diuréticos, anti-hipertensivos vasodiladores periféricos, antilipêmicos, antilipêmicos seqüestrante de ácido biliar, inibidores de redução de HMG-COA, antilipêmicos, inótropos, inótropos glicosídeo cardíaco, e agentes trombolíticos; agentes dermatológicos, tal como anti-histaminas, agentes anti-

inflamatórios, agentes antiinflamatórios corticosteróide; agentes eletrolíticos e renais, tal como agentes acidificantes, agentes de alcalinização, diuréticos, diuréticos inibidores anidrase carbônico, loop diuréticos, diuréticos osmóticos, potássio fraco em diuréticos, diuréticos tiazida, substituições eletrolíticas, e agentes uricosúrico; enzimas, tais como enzimas pancreática e enzimas trombolíticas; agentes gastrintestinais, tais como antidiarréicas, antieméticas, agentes antiinflamatórios gastrintestinais, agentes antiinflamatórios gastrintestinais de salicilato, agentes antiácido antiúlcera, agentes antiúlcera inibidores de bomba de ácido gástrico, agentes antiúlcera da mucosa gástrica, agentes antiúlcera bloqueadores de H₂, agentes colelitólíticos, digestivos, eméticos, laxantes e fezes moles, e agentes procinéticos; agentes hematológicos, tais como agentes antianemia, agentes antianemia hematopoiéticos, agentes de coagulação, anticoagulantes, agentes de coagulação hemostáticos, agentes de coagulação inibidores de plaqueta sangüínea, agentes de coagulação da enzima trombolítica, e expensor do volume plasmático; hormônios e modificadores de hormônio, tais como abortivos, agentes supra-renais, agentes supra-renais corticosteróides, andrógenos, anti-andrógenos, agentes antidiabéticos, agentes antidiabéticos sulfoniluréia, agentes anti-hipoglicêmicos, contraceptivos orais, contraceptivos de progestina, estrógenos, agentes da fertilidade, oxitócicos, agentes paratireóides, hormônios pituitários, progestinas, agentes antitireóide, hormônios da tireóide, e tocolíticos; agentes imunobiológicos, tais como imunoglobulinas, imunossupressivos, toxóides, e vacinas; anestésicos locais, tais como anestésicos locais de amida e anestésicos locais de éster; agentes musculoesqueléticos, tais como agentes antiinflamatórios anti-gota, agentes antiinflamatórios corticosteróide, agentes

antiinflamatórios do composto dourado, agentes antiinflamatórios imunossupressivos, drogas antiinflamatórias não esteroidais (NSAIDs), agentes antiinflamatórios de salicilato, relaxantes do músculo esquelético, relaxantes do músculo esquelético do bloqueador neuromuscular, e relaxantes do músculo esquelético do bloqueador neuromuscular reverso; agentes neurológicos, tais como anticonvulsivos, anticonvulsivos barbituratos, anticonvulsivos benzodiazepinas, agentes antieméticos, agentes antiparkinsoniano, agentes antivertigem, agonistas de opioide, e antagonistas de opioide; agentes psicotrópicos, tais como antidepressivos, antidepressivos heterocíclicos, inibidores de oxidase monoamina (MAOIs), inibidores de recaptação de serotonina seletivos (SSRIs), antidepressivos tricíclicos, antimaníacos, antipsicóticos, antipsicóticos fenotiazina, ansiolíticos, sedativos, e hipnóticos, sedativos barbituratos e hipnóticos, ansiolíticos de benzodiazepina, sedativos, e hipnóticos, e psicoestimulantes; agentes respiratórios, tais como antitussígenos, broncodilatadores, broncodilatadores do agonista adrenérgico, broncodilatadores antimuscarínicos, expectorantes, agentes mucolíticos, agentes antiinflamatórios respiratórios, e agentes antiinflamatórios corticosteroide respiratórios; agentes de toxicologia, tais como antídotos, antagonista metal pesado/agentes quelantes, agentes do abuso de substância, agentes do abuso de substância dissuasora, e retirada de agentes do abuso de substância; minerais; e vitaminas, tais como vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E, e vitamina K,

[0048] Classes preferidas de agentes farmacologicamente ativos usados das categorias anteriores incluem: (1) drogas antiinflamatórias não esteroidais (NSAIDs) analgésicos, tal como diclofenac, ibuprofeno,

cetoprofeno, e naproxeno; (2) analgésicos do agonista de opio, tais como codeína, fentanila, tramadol, hidromorfona, e morfina; (3) analgésicos de salicilato, tais como aspirina; (4) anti-histaminas do bloqueador de H1, tal como clemastina e terfenadina; (5) anti-histaminas do bloqueador de H2, tais como cimetidina, famotidina, nizatidina, e ranitidina; (6) agentes anti-infecciosos, tal como mupirocina; (7) anti-infecciosos anti-infecciosos, tais como cloramfenicol e clindamicina; (8) anti-infecciosos antibiótico antifungo, tais como amfotericina B, clotrimazol, fluconazol, e cetaconazol; (9) anti-infecciosos antibiótico macrídeo, tais como azitromicina e eritromicina; (10) anti-infecciosos antibiótico β -lactam miscelâneo, tais como aztreonam e imipenem; (11) anti-infecciosos antibiótico penicilina, tal como nafcilina, oxacilina, penicilina G, e penicilina V; (12) anti-infecciosos antibiótico quinolona, tais como ciprofloxacina e norfloxacina; (13) anti-infecciosos antibiótico tetraciclina, tais como doxiciclina, minociclina e tetraciclina; (14) anti-infecciosos antimicrobacteriana antituberculose tais como isoniazid (INH), e rifampina; (15) anti-infecciosos antiprotosoário, tais como atovaquona e dapsona; (16) anti-infecciosos antiprotosoário antimalária, tal como cloroquina e pirimetamina; (17) anti-infecciosos anti-retrovírus, tais como zidovudina e zidovudina; (18) agentes anti-infecciosos antivírus, tais como aciclovir, ganciclovir, alfa interferon, e rimantadina; (19) agentes antineoplásicos de alquilação, tais como carboplatina e cisplatina; (20) agentes óticos de alquilação de nitrosourea, tal como carmustina (BCNU); (21) agentes antineoplásicos antimetabólitos, tal como metotrexato; (22) agentes antineoplásicos antimetabólito análogos de pirimidina, tal como fluoruracila (5-FU) e gemcitabina; (23) antineoplásicos hormonais, tais como goserelina, leuprolida, e tamoxifeno; (24) antineoplásicos naturais, tais como

aldesleucina, interleucina-2, docetaxel, etoposídeo (VF-16), alfa interferon, paclitaxel, e tretixioína (ATRA); (25) antineoplásicos naturais de antibiótico, tais como bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, e mitomicina; (26) antineoplásicos naturais de alcalóide vinca, tal como vinblastina e vincristina; (27) agentes autonômicos, tal como nicotina; (28) agentes autonômicos anticolinérgico, tais como benztropina e triexifenidila; (29) agentes autonômicos anticolinérgicos antimuscrínicos, tais como atropina e oxibutinina; (30) agentes autonômicos alcalóide de ergot, tal como bromacriptina; (31) parasimpatomiméticos do agonista colinérgico, tal como pilocarpina; (32) parasimpatomiméticos inibidor de colinesterase, tal como piridostigmina; (33) simpatolíticos α -bloqueadores, tal como prazosina; (34) simpatolíticos β -bloqueadores, tal como atenolol; (35) simpatomiméticos do agonista adrenérgico, tais como albuterol e dobutamina; (36) agentes cardiovasculares, tal como aspirina; (37) antianginais i-bloqueador, tal como atenolol e propranolol; (38) antianginosos do bloqueador de canal de cálcio, tais como nifedipina e verapamil; (39) antianginosos de nitrato, tal como dinitrato de isosorbido (ISDN); (40) antiarrítmicos glicosídeo cardíaco, tal como digoxina; (41) antiarrítmicos classe I, tais como lidocaína, mexiletina, fentoína, procainamide, e quinidina; (42) antiarrítmicos classe II, tais como atenolol, metoprolol, propranolol, e timoiol; (43) antiarrítmicos classe III, tal como amiodarona; (44) antiarrítmicos classe IV, tal como diltiazem e verapamil; (45) anti-hipertensivos α bloqueador, tal como prazosina; (46) inibidor da enzima de conversão de aniotensina (inibidor de ACE) anti-hipertensivos, tais como captopril e enalapril; (47) β -bloqueador anti-hipertensivos, tais como atenolol, metoprolol, nadolol, e propranolol; (48) agentes anti-hipertensivos bloqueadores do canal de

cálcio, tal como diltiazem e nifedipina; (49) anti-hipertensivos adrenérgicos de ação central, tais como clonidina e metildopa; (50) agentes anti-hipertensivos diuréticos, tais como amilorida, furosemida, hidroclorotiazida (HCTZ), e espironolactona; (51) anti-hipertensivos vasodiladores periféricos, tais como hidralazina e minoxidil; (52) antilipêmicos, tal como gemfibrozil e probucol; (53) antilipêmicos de seqüestrante de ácido biliar, tal como colestiramina; (54) HMG-CoA antilipêmicos inibidores de redutase, tais como lovastatina e pravastatina; (55) inótropos, tais como amrinona, dobutamina, e dopamina; (56) cardíaco glicosídeo inótropos, tal como digoxina; (57) agentes trombolíticos, tais como alteplase (TPA), anistreplase, estreptoquinase, e uroquinase; (58) agentes dermatológicos, tais como colchicina, isotretinoína, metotrexato, minoxidil, tretinoína (AT); (59) dermatológicos agentes antiinflamatórios de corticosteróide, tais como betametasona e dexametasona; (60) antiinfeciosos antifungo, tal como amfotericina B, clotriniazol, miconazol, e nistatina; (61) antiinfeciosos antivírus, tal como aciclovir; (62) antineoplásicos, tal como fluoruracila (5-FU); (63) agentes eletrolíticos e renais, tal como lactulose; (64) diuréticos de laço, tal como furosemida; (65) diuréticos fracos de potássio, tal como triamtereno; (66) diuréticos tiazida, tal como hidroclorotiazida (UCTZ); (67) agentes uricosúricos, tal como probenecid; (68) enzimas tal como RNase e DNase; (69) enzimas trombolíticas, tais como alteplase, anistreplase, estreptoquinase e uroquinase; (70) antieméticos, tal como proclorperazina; (71) agentes antiinflamatórios gastrintestinais de salicilato, tal como sulfasalazina; (72) agentes antiúlcera inibidores de bomba de ácido gástrico, tal como omeprazol; (73) agentes antiúlcera bloqueadores de H₂, tal como cimetidina, famotidina, nizatidina, e ranitidina; (74) digestivos, tal como

pancrelipase; (75) agentes de procinética, tal como eritromicina; (76) fentanila; (77) agentes de antianemia hematopoiéticos, tal como eritropoietina, filgrastim (G-CSF), e sargramostim (GM-CSF); (78) agentes de coagulação, tal como fatores anti-hemofílicos 1-10 (AHF 1-10); (79) anticoagulantes, tal como warfarina; (80) agentes de coagulação da enzim trombótica, tais como alteplase, anistreplase, estreptoquinase e uroquinase; (81) hormônios e modificadores de hormônio, tal como bromocriptina; (82) abortivos, tal como metotrexato; (83) agentes antidiabéticos, tal como insulina; (84) contraceptivos orais, tal como estrógeno e progestina; (85) contraceptivos de progestina, tal como levonorgestrel e norgestrel; (86) estrógenos tal como estrógenos conjugados, dietilestilbestrol (DES), estrógeno (estradiol, estrona, e estropipato); (87) agentes da fertilidade, tais como clomifeno, gonadotrofina coriônica humana (HCG), e menopausinas; (88) agentes paratireóide tal como calcitonina; (89) hormônios pituitários, tais como desmopressina, goserelina, oxitocina, e vasopressina (ADH); (90) progestinas, tal como medroxiprogesterona, noretindrona, e progesterona; (91) hormônios da tireóide, tal como levotiroxina; (92) agentes imunobiológicos, tais como beta-lb interferon e gama-lb interferon; (93) imunoglobulinas, tal como globulina imune IM, IMIG, IGIM e globulina imune IV, IVIG, IGIV; (94) anestésicos locais de amida, tal como lidocaína; (95) anestésicos locais de éster, tal como benzocaína e procaína; (96) agentes antiinflamatórios corticosteróide musculoesqueléticos, tal como beclometasona, betametasona, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, e prednisona; (97) imunossupressivos antiinflamatórios musculoesqueléticos, tal como azatioprina, ciclofosfamida, e metotrexato; (98) drogas antiinflamatórias não estereoidais musculoesquelético (NSAIDs), tal como diclofenac,

ibuprofeno, cetoprofeno, ceterlac, e naproxeno; (99) relaxantes do músculo esquelético, tais como baclofen, ciclobenzaprina, e diazepam; (100) relaxantes do músculo esquelético do bloqueador neuromuscular reverso, tal como piridostigmina; (101) agentes neurológicos, tais como nimodipina, riluzol, tacrina, trazodona, e ticlopidina; (102) anticonvulsivos, tais como carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína, e ácido valpróico; (103) anticonvulsivos barbituratos, tal como fenobarbital e primidona; (104) anticonvulsivos benzodiazepina, tal como clonazepam, diazepam, e lorazepam; (105) agentes antiparkinsoniano, tal como bromocriptina, levodopa, carbidopa, e pergolídeo; (106) agentes antiverigem, tal como meclizina; (107) agonistas de opio, tal como codeína, fentanila, hidromorfona, metadona, tramadol, e morfina; (108) antagonistas de opio, tal como naloxona; (109) agentes antiglaucoma β -bloqueadores, tal como timolol; (110) agentes antiglaucoma mióticos, tal como pilocarpina; (111) anti-infecciosos aminoglicosídeo oftálmico, tais como gentamicina, neomicina, e tobramicina; (112) anti-infecciosos quinolona oftálmico, tal como ciprofloxacina, norfloxacina, e ofloxacina; (113) agentes anti-inflamatórios corticosteróide oftálmico, tal como dexametasona e prednisolona; (114) drogas anti-inflamatórias não estereoidais oftálmico (NSAIDs), tal como diclofenac; (115) antipsicóticos, tais como clozapina, haloperidol, e risperidona; (116) ansiolíticos benzodiazepina, sedativos e hipnóticos, tais como clonazepam, diazepam, lorazepam, oxazepam, e prazepam; (117) psicoestimulantes, tais como metilfenidato e pemolina; (118) antitussígenos, tal como codeína; (119) broncodilatadores, tal como teofilina; (120) broncodilatadores do agonista adrenérgico, tal como albuterol; (121) agentes anti-inflamatórios respiratórios corticosteróide, tal como dexametasona; (122) antídotos, tal

como flumazenil e naloxona; (123) antagonistas de metal pesado/agentes quelantes, tal como penicilamina; (124) agentes do abuso de substância dissuasora, tais como dissulfiram, naltrexona, e nicotina; (125) retirada de agentes de abuso de substância, tal como bromocriptina; (126) minerais, tais como ferro, cálcio, e magnésio; (127) compostos de vitamina B, tal como cianocobalamina (vitamina B₁₂) e niacina (vitamina B₃); (128) compostos de vitamina C, tal como ácido ascórbico; (129) compostos de vitamina D, tal como calcitriol, e (130) drogas tipo histamina tal como cloridrato de betaistina.

[0049] Em algumas modalidades, composições aqui reveladas incluem mais que cerca de 15 % do ingrediente farmacêuticamente ativo em peso, por exemplo, entre cerca de 15 % e cerca de 60 %, ou entre cerca de 20 % e cerca de 60 %, ou entre cerca de 20 % e cerca de 55 % em peso. Em outras modalidades, composições aqui contempladas podem incluir mais que cerca de 15 % de peso do excipiente de liberação controlada tal como amido reticulado com alto teor de amilose, por exemplo, entre cerca de, 15 % e cerca de 85 %, ou cerca de 20 % e cerca de 85 %, ou cerca de 20 % e cerca de 60 %, ou cerca de 20 % e cerca de 50 %, ou cerca de 30 % e cerca de 50 % em peso. A composição de acordo com a invenção preferivelmente compreende de cerca de 15 % a cerca de 50 % em peso, mais preferivelmente, de cerca de 25 % a cerca de 50 % do ingrediente ativo e de cerca de 20 % a 60 % em peso, mais preferivelmente de cerca de 25 % a cerca de 50 % em peso do excipiente de liberação controlada. Em uma modalidade particular, esta invenção é direcionada a uma composição compreendendo cerca de 5 % a cerca de 50 % em peso de ingrediente ativo e cerca de 30 % a cerca de 50 % em peso de amido alta de amilose reticulado.

[0050] Excipientes de liberação controlada aqui contemplados

podem variar substancialmente como é bem conhecido pelos versados na tecnologia, desde que uma formulação incluindo um excipiente tenha as propriedades de liberação reveladas e/ou ação terapêutica. Excipientes de liberação controlada podem incluir amidos reticulados, hidrogéis, celuloses, e/ou polímeros, e outros excipientes de liberação controlada conhecidos pelos versados na tecnologia.

[0051] Em uma modalidade, o excipiente de liberação controlada preferivelmente compreende um amido reticulado com alto teor de amilose, por exemplo, onde o amido reticulado com alto teor de amilose é reticulado com oxiclureto de fósforo e/ou compreende cadeias laterais de hidroxipropila. Um excipiente adequado tem sido desenvolvido e encontra-se comercialmente disponível pela Labofarm, Inc., Laval, Canadá, com a marca registrada CONTRAMID®. A síntese do excipiente CONTRAMID® é descrito, por exemplo, em Patente U.S. 6.607.748, incorporada por meio desta pela referência na sua íntegra com todos os propósitos. Composições aqui contempladas podem incluir amido reticulado com alto teor de amilose juntamente com um ou mais excipientes de liberação controlada adicionais.

[0052] Reticulação do amido representa um método potente para modificar amido. Normalmente, grânulos de amido são reticulados para aumentar a resistência da pasta ao cisalhamento ou calor. Tais amidos quimicamente reticulados fornecem uma textura lisa desejável e possuem estabilidade da viscosidade por todas operações do processo e vida em prateleira normal. Em algumas modalidades, amido reticulado com alto teor de amilose da maneira aqui contemplada pode ser gelatinizado após reticulação. Em uma modalidade preferida, amido reticulado com alto teor de amilose pode incluir modificação química adicional (por exemplo, hidroxipropilação) antes da gelatinização.

[0053] A reticulação de amido com alto teor de amilose pode ser realizada de acordo com procedimentos descritos na tecnologia. Por exemplo, reticulação de amilose pode ser realizada da maneira descrita em Mateescu [BIOCHEMIE 60: 535-537 (1978)] reagindo amilose com epicloroidrina em um meio alcalino. Da mesma maneira, amido pode também ser reticulado com um reagente selecionado do grupo que consiste em epicloroidrina, anidrido do ácido adípico, oxicloreto de trimetafosfato e fósforo de sódio ou outros agentes de reticulação incluindo, mas sem limitações, 2,3-dibromopropanol, anidridos mistos lineares de ácidos acéticos e di ou tribásico carboxílico, vinil sulfona, diepóxidos, cloreto cianúrico, hexaidro-1,3,5-trisacriloil-s-triazina, hexametileno diisocianato, tolueno 2,4-dilsocianato, N,N-metilenobisacrilaróide, N,N'-bis (hidroximetil) etilenouréia, anidrido do ácido carbônico-carboxílico misto, imidazolidas de carbônico e ácidos carboxílicos polibásicos, sais de imidazólio de ácidos carboxílicos polibásicos, e derivados de guanidina de ácidos policarboxílicos. As condições de reação variarão com o tipo e quantidade do agente de reticulação que é usado, bem como a concentração da base, quantidade e tipo de amido.

[0054] Contempla-se que amidos contendo mais que cerca de 40 % em peso amilose podem ser usados para formar amido reticulado com alto teor de amilose, por exemplo, amido de ervilha e ervilha rugosa, amido de feijão, tapioca ou amido de batata híbrido ou geneticamente modificado, ou qualquer outro amido de raiz, bulbo ou cereal. Preferivelmente, amido com alto teor de amilose contendo cerca de 70 % em peso de amilose é usado como o material de base. Por exemplo, amido com alto teor de amilose, Cerestar AmyloGel 03003 (Cerestar U.S.A. Inc.), pode ser usado. Em certas formulações, o excipiente

compreende amido reticulado com alto teor de amilose compreendendo entre cerca de 65 % e cerca de 75 % em peso de amilase reticulado com oxicloreto de fósforo.

[0055] A composição farmacêutica de acordo com a invenção opcionalmente pode também compreender aditivos farmacêuticamente aceitáveis. Tais aditivos podem incluir, por exemplo, açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; outros amidos, tal como amido de milho e amido de batata; celulose, e seus derivados, tal como carboximetil celulose de sódio, etil celulose e acetato de celulose; tragacân pulverizado; malte; gelatina; talco; glicóis, tal como propileno glicol; polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes de tamponamento, tal como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; e outras substâncias compatíveis não tóxicas empregadas em formulações farmacêuticas. Tais aditivos podem também incluir colorantes e/ou aditivos de mascaramento de paladar.

[0056] Por exemplo, as composições aqui reveladas podem incluir qualquer uma de uma mistura de um agente de ligação, um agente solubilizante, um agente acidificante, um agente de formação de poros, um lubrificante, um agente deslizante, como é bem conhecido pelos versados na tecnologia. Aditivos farmacêuticos preferidos que são usados para fornecer uma composição de acordo com a invenção podem incluir, por exemplo, agentes de ligação que incluem hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, fosfato de dicálcio, fosfato de cálcio, celulose microcristalina, amido ou similares, agente solubilizantes tais como povidona, cloreto de cetilpirimidínio, ou similares, agentes acidificantes tais como ácido algínico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido biliar ou

similares, um agente de formação de poro tais como sacarose, lactose, manitol ou similares, lubrificantes tais como estearil fumarato de sódio, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, óleos vegetais hidrogenados ou similares e/ou agente deslizantes tais como dióxido de silício coloidal, talco ou similares. Outros aditivos bem conhecidos pelos versados na tecnologia podem é claro ser incluídos na composição de acordo com a invenção sem fugir do escopo e espírito da presente invenção.

[0057] Por exemplo, em uma modalidade, a composição pode compreender cerca de 10 % a 50 % em peso do ingrediente ativo, por exemplo, tramadol, acetaminofen, betaistina, cerca de 20 % a 60 % em peso de amido reticulado com alto teor de amilose (por exemplo, amido reticulado com alto teor de amilose CONTRAMID®), cerca de 10 % a 25 % em peso de hidroxipropilmetilcelulose, cerca de 1% a 5 % em peso de estearil fumarato de sódio, e até cerca de 1 por cento em peso de dióxido de silício coloidal.

[0058] Em um protocolo de formulação exemplar para produzir um lote de 5 kg de uma formulação exemplar de liberação prolongada contendo trazodona, excipiente CONTRAMID®, hidroxipropilmetilcelulose, HCl de trazodona e estearil fumarato de sódio são individualmente pesados e filtrado através um filtro de malha 30. Dióxido de silício coloidal é pesado e pré-misturado com CONTRAMID®, filtrado através de um filtro de malha 30, e misturado por 10-30 segundos, por exemplo, 15 segundos para produzir uma pré-mistura. Hidroxipropilmetilcelulose, trazodona e a pré-mistura de dióxido de silício Contramid®-colodial, são combinados e misturados por 5-10 minutos, por exemplo, 7 minutos, para produzir uma mistura volumosa. Uma pequena porção da mistura volumosa resultante é combinadas com

o fumarato estearila de sódio e misturada por 20-60 segundos, por exemplo, 30 segundos. A mistura de estearil fumarato de sódio resultante é combinada com o mistura volumosa residual, e a mistura resultante por cerca de 2-6 minutos, por exemplo, 4 minutos. A mistura final é prensada nos comprimidos usando uma pressão de compressão de 27 kN. Comprimidos alongados são formadas usando um perfurador côncavo padrão de comprimido alongado.

[0059] A invenção será agora ilustrada por meio dos seguintes exemplos que são dados com o propósito somente de ilustração e sem qualquer intenção de limitar o escopo da presente invenção.

[0060] EXEMPLOS

[0061] Exemplo 1

[0062] Uma liberação prolongada de trazodona 300 mg contendo formulação (Formulação 1 estipulada) foi preparada tendo a composição apresentada na TABELA 1.

TABELA 1- Formulação 1.

Ingredientes	comprimido (mg)	comprimido %
excipiente CONTRAMID®	200	32,1
HCl de trazodona	300	48,2
hidroxipropilmetilcelulose K100 M	100	16,1
Dióxido de silício coloidal	3	0,5
estearil fumarato de sódio	9	1,4
Opadry II, Pink 85F94306	10,4	1,7
Total	622,4	100

[0063] A formulação 1 foi compactada em comprimidos e analisada. A cinética de liberação *in vitro* da forma de dosagem intacta e subdividida (seccionada) dosagem fortes criadas quebrando a forma de dosagem intacta em duas foram medidas como a seguir.

[0064] Resumidamente, as cinéticas de liberação *in vitro* da formulação 1 foram medidas usando o método de pá U.S.P. (aparelho tipo II da maneira descrita em U.S.P. XXVI) a 150 revoluções por minuto, a $37 \pm 0,5$ °C, em 900 mL de solução de cloridrato/cloreto de sódio pH 1,2 (estágio do ácido) seguido de uma hora por 900 mL de fosfato de sódio, tampão monobásico de pH 6,0 (estágio do tampão). Os perfis de dissolução *in vitro*, da maneira mostrada na figura 2, mostram que nesta formulação, os perfis de liberação tanto do comprimido intacto quanto seccionado têm um fator de similaridade de 73,9 e um fator da diferença de 6,1.

[0065] Além do mais, o efeito das diferentes intensidades da marcação na cinética de liberação foi medida. A cinética de liberação *in vitro* de duas formas do comprimido tendo 23 % de marcação e 95 % de marcação está mostrada nas Figuras 3 e 4, respectivamente. As figuras 3 e 4 demonstram que o perfil de liberação *in vitro* desta formulação (tanto do comprimido intacto quanto do comprimido subdividido criado quebrando o comprimido intacto ao longo da marcação) não é substancialmente afetada pela intensidade da marcação.

Exemplo 2

[0066] Uma liberação prolongada de 150 mg de trazodona contendo formulação (Formulação 2 estipulada) foi preparada tendo a composição apresentada na TABELA 2.

TABELA 2 - Formulação 2

Ingredientes	Comprimido	Comprimido
--------------	------------	------------

	(mg)	%
excipiente CONTRAMID®	252	46,8
HCl de trazodona	150	27,8
Hidroxipropilmetilcelulose K100 M	126	23,4
Dióxido de silício coloidal	3	0,5
fumarato estearila de sódio	8	1,5
Total	540	100

[0067] A formulação 2 foi compactada em comprimidos. Teste de uniformidade de massa nesta formulação usando o limite de teste U.S.P. de uniformidade para obter um RSD abaixo de 6 % indica que dureza do comprimido mínima necessária para obter uniformidade de massa é cerca de 110 N (ver, figura 5).

[0068] As cinéticas de liberação *in vitro* da forma de dosagem intacta e subdividida (seccionada) formas de dosagem criadas quebrando a forma de dosagem intacta em duas foram medidas da maneira descrita no Exemplo 1. Os perfis de dissolução *in vitro*, da maneira mostrada na figura 6, mostra que nesta formulação, os perfis de liberação tanto para o comprimido intacto quanto para o seccionado tem um fator de similaridade de 73,4 e um fator da diferença de 6,4.

Exemplo 3

[0069] Uma liberação prolongada de 300 mg de tramadol contendo formulação (Formulação 3 estipulada) foi preparada tendo a composição apresentada na TABELA 3.

TABELA 3 - Formulação 3

Ingredientes	Comprimido (mg)	Comprimido %
excipiente CONTRAMID®	200	32,7

HCl de tramadol	300	49,0
Hidroxipropilmetilcelulose K100 M	100	16,3
Dióxido de silício coloidal	3	0,5
Estearil fumarato de sódio	9	1,5
Total	612	100

[0070] A formulação anterior foi compactada em comprimidos. As cinéticas de liberação *in vitro* da forma de dosagem intacta e subdividida (seccionada) formas de dosagem criada quebrando a forma de dosagem intacta em duas foram medidas como a seguir. Resumidamente, as cinéticas de liberação *in vitro* dos comprimidos intactos e seccionados foram medidas usando o método de cesta U.S.P. (aparelho tipo I da maneira descrita em U.S.P. XXVI) a 100 revoluções por minuto, a $37 \pm 0,5$ °C, em 900 mL de tampão monobásico de fosfato de sódio pH 6,8. Os perfis de dissolução *in vitro*, da maneira mostrada na figura 7, mostram que em nesta formulação, os perfis de liberação tanto para os comprimido intactos quanto para os seccionados tem um fator de similaridade de 58,3 e um fator da diferença de 14,2.

Exemplo 4

[0071] Uma liberação prolongada de 300 mg de acetaminofeno contendo formulação (Formulação 4 estipulada) pode ser preparada tendo a composição apresentada na TABELA 4.

TABELA 4 - Formulação 4

Ingredientes	Comprimido mg)	Comprimido %
excipiente CONTRAMID®	200	32,1
Acetaminofeno	300	48 2
Hidroxipropilmetilcelulose K100 M	100	16,1

Dióxido de silício coloidal	3	0,5
Fumarato estearila de sódio	9	1,4
Total	612	100

[0072] Contempla-se que com esta formulação, quando compactada em comprimidos, as formas de dosagem intactas e seccionadas revelarão cinéticas de liberação substancialmente similar *in vitro*.

Exemplo 5

[0073] Uma liberação prolongada de 48 mg de betalistidina contendo formulação (Formulação 5 estipulada) pode ser preparada tendo a composição apresentada na TABELA 5.

TABELA 5 - Formulação 5

Ingredientes	Comprimido (mg)	Comprimido %
excipiente CONTRAMID [®]	168	54,90
HCl de betaistina	48	15,69
Hidroxipropilmetilcelulose K100 M	84	27,45
Dióxido de silício coloidal	1,5	0,49
estearil fumarato de sódio	4,5	1,47
Total	306	100,00

[0074] Contempla-se que com esta formulação, quando compactada em comprimidos, as formas de dosagem intactas e seccionadas revelarão cinéticas de liberação substancialmente similares *in vitro*.

[0075] Embora a presente invenção tenha sido ilustrada por meio de suas modalidades preferidas, entende-se que a invenção visa cobrir aspectos amplos destes, sem fugir do espírito e escopo da invenção, da maneira definida nas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de liberação prolongada monolítica sólida, caracterizada pelo fato de que compreende:

a. uma matriz de liberação prolongada tendo uma superfície acessível ao solvente, em que a matriz compreende amido reticulado com alto teor de amilose;

b. uma quantidade eficaz de pelo menos um agente farmacologicamente ativo disposto na matriz; e

c. um aditivo farmacêutico selecionado do grupo que consiste em um agente de ligação, um agente solubilizante, um agente acidificante, um agente de formação de poro, um lubrificante, e um agente deslizante

em que a composição tem uma dureza de 100 N a 350 N,

em que a composição apresenta substancialmente a mesma cinética de liberação quando a composição é quebrada para criar uma nova superfície acessível ao solvente, e

em que a composição compreende de 20 % a 50 % em peso do ingrediente ativo e de 20 % a 50 % em peso do amido.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dureza é na faixa de 110 N a 180 N ou de 220 N a 260 N.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a dureza é na faixa de 140 N a 180 N.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dureza é 110 N, 120 N ou 140 N.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a superfície acessível ao solvente define uma marcação que permite à composição ser fraturada ao longo da marcação para produzir pelo menos duas subunidades, cada qual tendo uma nova superfície acessível ao solvente.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a nova superfície acessível ao solvente é capaz de formar uma barreira mediante o contato com um solvente.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que a composição libera o agente por pelo menos 12 horas.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a composição libera o agente por pelo menos 18 horas.

9. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a composição libera o agente por pelo menos 24 horas.

10. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender de 35 % a 50 % em peso do ingrediente ativo e de 20 % a 50 % em peso do amido.

11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que o amido é reticulado com oxicloreto de fósforo.

12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que o amido compreende cadeias laterais de hidroxipropila.

13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que o agente ativo é selecionado do grupo que consiste em um antidepressivo ou um analgésico.

14. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o antidepressivo é trazodona.

15. Composição de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o analgésico é tramadol, acetaminofen ou uma combinação destes.

16. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que o agente de ligação é hidroxipropilmetilcelulose.

17. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que o lubrificante é estearil fumarato de sódio.

18. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que o agente deslizante é dióxido de silício coloidal.

19. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que a composição é na forma de um comprimido.

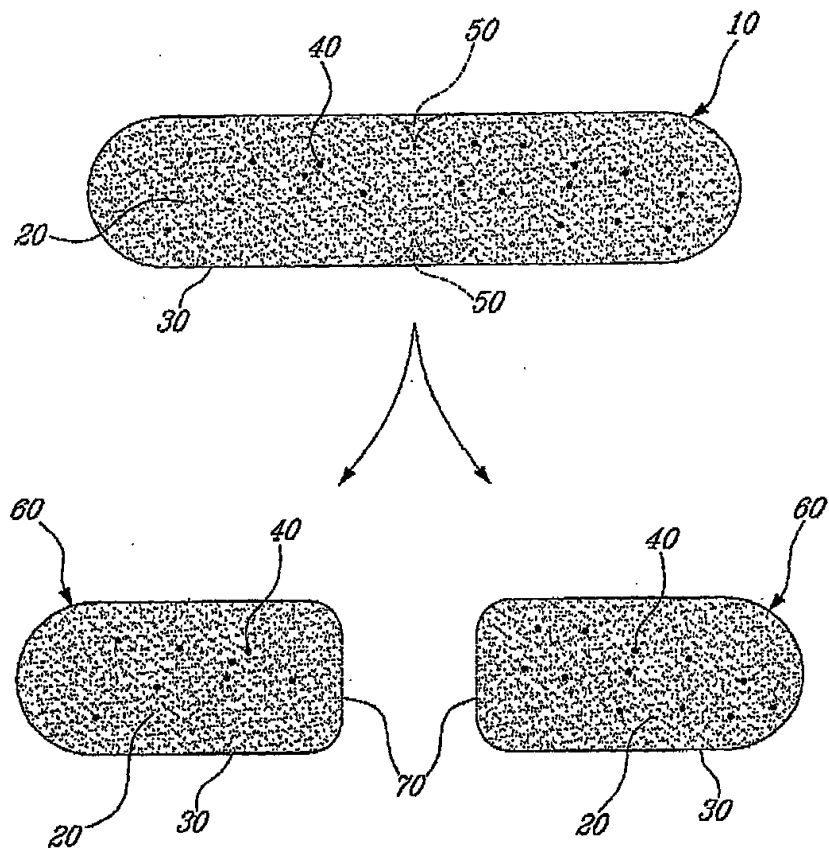
20. Composição de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o comprimido tem uma marcação.

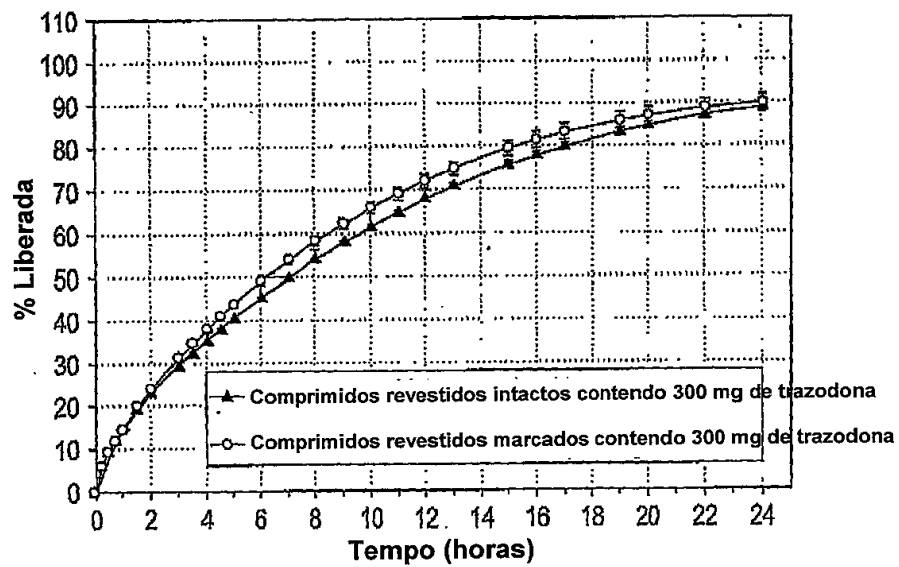
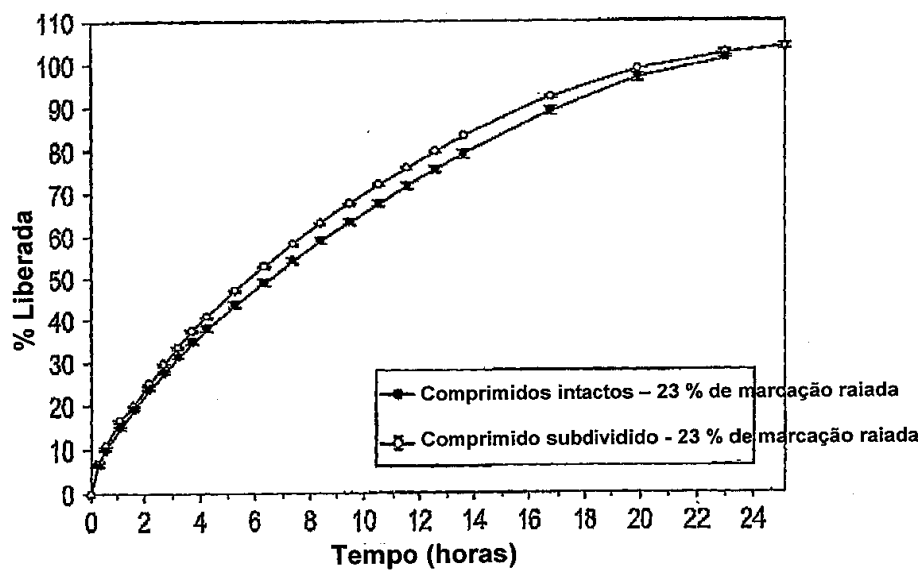
21. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que a composição é na forma de um comprimido alongado.

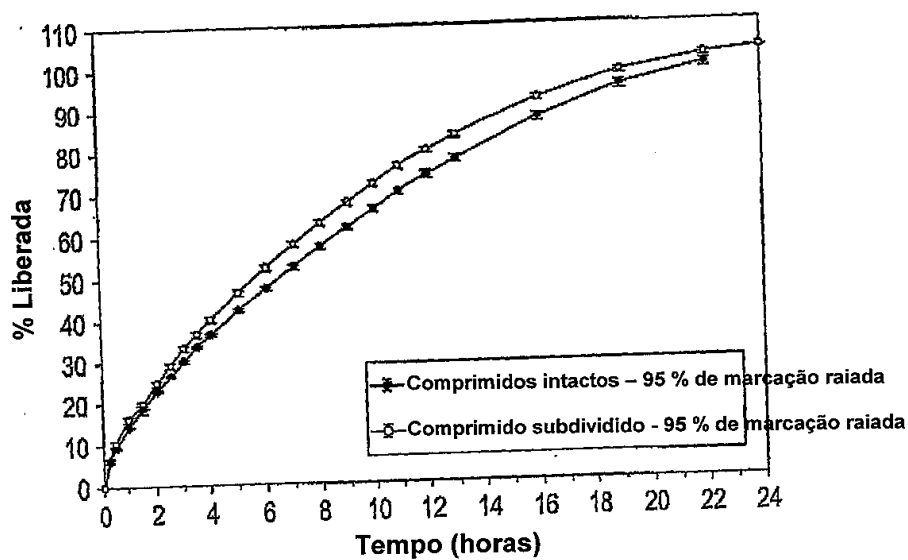
22. Composição de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o comprimido alongado tem uma marcação.

23. Composição de acordo com a reivindicação 20 ou 22, caracterizada pelo fato de que a composição, quando fraturada ao longo da marcação, cria uma nova superfície acessível ao solvente.

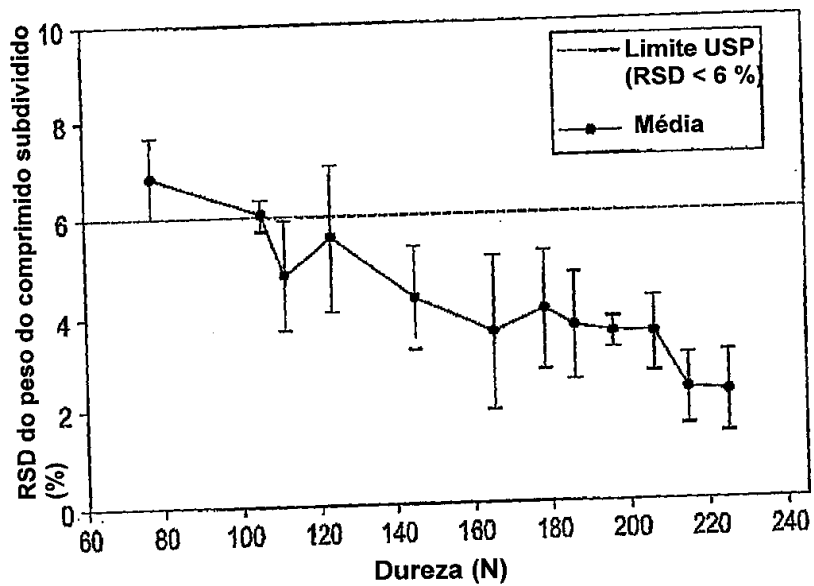
24. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-23, caracterizada pelo fato de que é para uso no tratamento de um mamífero.

FIG. 1

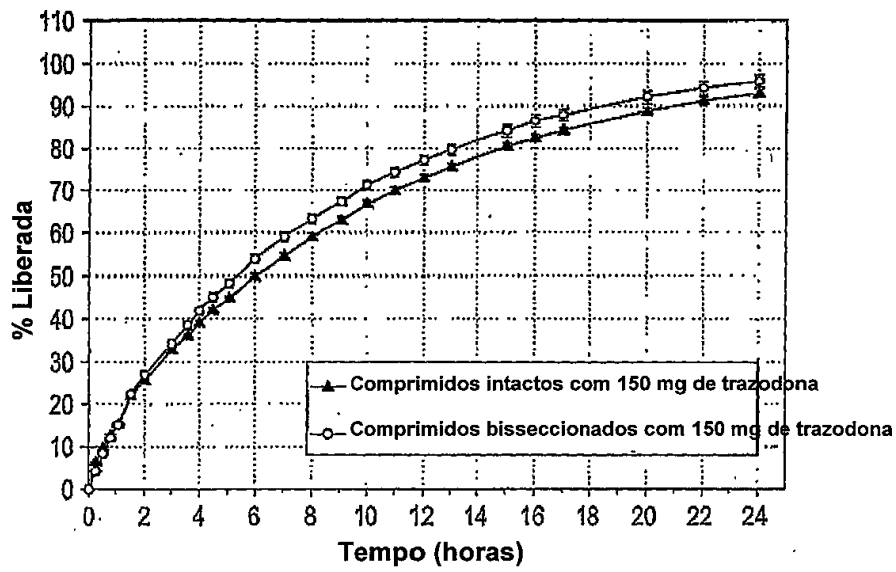
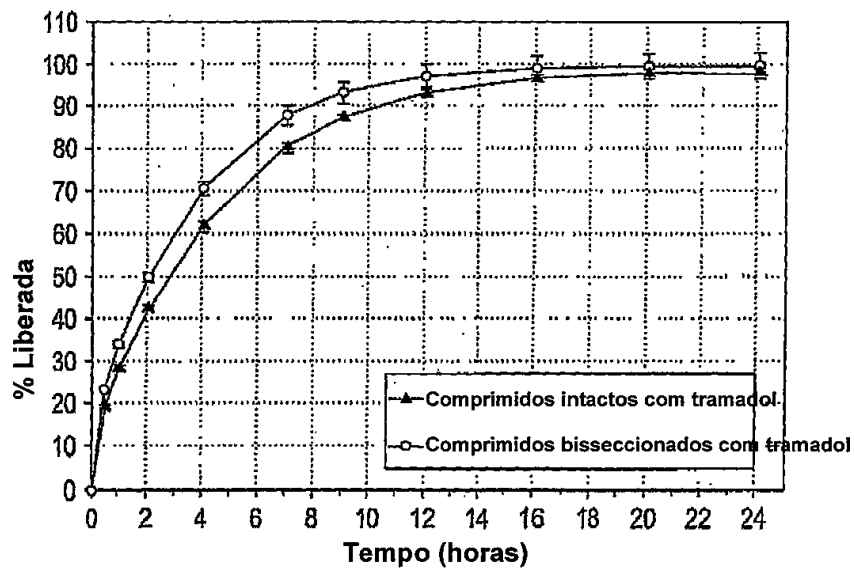
TEST 2TEST 3



FEI-4



FEI-5

FEF-6FEF-7