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

(11) PI 0609636-0 B1

(22) Data do Depósito: 07/04/2006

(45) Data de Concessão: 29/12/2020

(54) Título: FORMULAÇÃO ORAL DE LIBERAÇÃO MODIFICADA QUE COMPREENDE UM AGENTE ATIVO E UM REVESTIMENTO ENTÉRICO

(51) Int.Cl.: A61K 9/48; A61K 31/192; A61K 9/00; A61K 9/20; A61K 9/28; (...).

(30) Prioridade Unionista: 08/04/2005 US 60/669,699.

(73) Titular(es): ABBOTT LABORATORIES.

(72) Inventor(es): TONG ZHU; TZUCHI R. JU; CLAUDIA M. DAVILA; KEVIN R. ENGH; YI GAO; LINDA E. GUSTAVSON; SHYAMALA C. JAYARAMAN; DAVID LEBLOND; DENNIS Y. LEE.

(86) Pedido PCT: PCT US2006013121 de 07/04/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/135480 de 21/12/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/10/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS A presente invenção diz respeito às tormulações orais que compreendem um agente ativo compreendendo pelo menos um de ácido 2-[4- (4-clorobenzoil) fenóxi]-2-metil-propanóico, sais de ácido 2-4-(4-clorobenzoil) fenóxi]-2-metil-propanóico ou ácido 2-[4-(4-clorobenzoil) fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado.

“FORMULAÇÃO ORAL DE LIBERAÇÃO MODIFICADA QUE COMPREENDE UM AGENTE ATIVO E UM REVESTIMENTO ENTÉRICO”

Campo da Invenção

[001]A presente invenção diz respeito às formas de dosagens sólidas que compreendem pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, sais de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado.

Antecedentes da Invenção

[002]O éster 1-metiletílico do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, também conhecido como "fenofibrato", da família dos fibratos, é um agente regulador de lipídio. O fenofibrato é descrito, por exemplo, nas Patentes U.S. Nos 3.907.792, 4.895.726, 6.074.670 e 6.277.405. O fenofibrato está comercialmente disponível em uma variedade de formulações diferentes e é usado no tratamento de hiperlipidemias endógenas em adultos, hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias. O metabólito ativo do fenofibrato é o ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, que é também conhecido como ácido fenofíbrico.

[003]Um dos desafios associados com os fibratos, tais como o fenofibrato, é que estes compostos são hidrofóbicos e insatisfatoriamente solúveis em água. Assim, a biodisponibilidade destes compostos (i.e., a sua absorção no trato digestivo) pode ser baixa. Devido à natureza hidrofóbica e à solubilidade deficiente do fenofibrato em água, a absorção do fenofibrato no trato digestivo de um paciente é aumentada após a ingestão de alimento pelo paciente (quando comparada a quanto o paciente ingere o fenofibrato sob condições de jejum). Este efeito do alimento é indesejável quando se compara a biodisponibilidade do fenofibrato nas condições alimentadas versus em jejum. Adicionalmente, a obediência pelo paciente é um problema com as drogas que têm um efeito do alimento, porque o paciente deve coordenar a administração da droga com a ingestão do alimento. Recentemente, têm sido usadas tecnologias

complexas para superar os problemas dos efeitos dos alimentos associados com o fenofibrato.

[004]Em contraste com o fenofibrato, o ácido fenofíbrico tem solubilidade mais elevada na região do intestino delgado. Entretanto, esta solubilidade aumentada poderia causar problemas em conexão com o controle da distribuição do ácido fenofíbrico, dos sais do ácido fenofíbrico ou do ácido fenofíbrico tamponado (tais como, o potencial para a Cmáx exceder os limites aceitos (aprovados) de uma composição farmacêutica de referência contendo o fenofibrato). Por exemplo, são descritas formas de dosagens de liberação imediata que compreendem o ácido fenofíbrico amorfo, por exemplo, no Pedido de Patente U.S. No 2005/0148594. Como descrito nele, as formulações compreendendo ácido fenofíbrico amorfo, quando administradas a um paciente, exibem uma biodisponibilidade que é duas vezes tão alta quanto uma formulação de cápsula contendo fenofibrato descrita no Exemplo 6 do dito pedido publicado. Em conseqüência disso, em vista da diferença na solubilidade descrita antes mencionada, o ingrediente ativo, a saber, o fenofibrato, simplesmente não pode ser substituído pelo ácido fenofíbrico em tais formas de dosagens. Assim, há uma necessidade na técnica por formas de dosagens sólidas contendo ácido fenofíbrico, sais de ácido fenofíbrico e/ou ácido fenofíbrico tamponando, onde a liberação do ácido fenofíbrico, dos sais de ácido fenofíbrico e/ou dos tampões de ácido fenofíbrico seja controlada em um modo tal que, quando a dita forma de dosagem sólida for administrada a um paciente. a Cmáx da dita forma de dosagem sólida não exceda 125% da Cmáx de uma composição farmacêutica de referência contendo o fenofibrato. Quando a Cmáx das ditas formas de dosagens sólidas não exceder 125% da Cmáx de uma composição farmacêutica de referência, então seria esperado que as ditas formas de dosagens sólidas proporcionassem um perfil de segurança comparável à composição farmacêutica de referência. Por razões de eficácia, há também uma necessidade na técnica por formas de dosagens sólidas de ácido fenofíbrico, sais de ácido fenofíbrico

e/ou tampões de ácido fenofíbrico que exibam uma AUC similar à AUC de tais composições farmacêuticas de referência.

[005]Além disso, há uma necessidade na técnica por formas de dosagens sólidas de ácido fenofíbrico, sais de ácido fenofíbrico e/ou ácido fenofíbrico tamponado que exibam uma ausência de um efeito do alimento significativo, quando administradas a um paciente sob condições alimentadas ou em jejum. Tais formas de dosagens sólidas melhorariam a obediência pelo paciente, dando ao paciente a flexibilidade de consumir a dita forma de dosagem sólida sob condições alimentadas ou em jejum. Contudo, o tempo e os recursos necessários para desenvolver estas formas de dosagens sólidas são significativos. As formas de dosagens sólidas requerem o teste em um modelo de animal apropriado e/ou em pacientes humanos. No caso de uma forma de dosagem sólida não conseguir atingir uma $C_{máx}$ e/ou AUC apropriada, uma rodada subseqüente de teste *in vitro* e teste *in vivo* pode ser requerida. Portanto, seria útil para aqueles versados na técnica se um ou mais modelos pudessem ser desenvolvidos para descrever a relação e proporcionar uma correlação entre uma propriedade *in vitro* de uma forma de dosagem sólida e uma resposta *in vivo* (tal como, por exemplo, o efeito do alimento, a bioequivalência e a $C_{máx}$). Tais modelos reduziriam a quantidade de tempo e recursos requeridos para desenvolver tais formas de dosagens sólidas. Além disso, tais modelos podem prover o formulador com uma orientação no desenvolvimento e no exame das formas de dosagens sólidas.

Resumo da Invenção

[006]Em um aspecto, a presente invenção diz respeito a uma forma de dosagem sólida que compreende um agente ativo, onde o agente ativo é pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado, onde uma porcentagem da forma de dosagem dissolvida em uma dissolução in vitro, em um pH individual, é: (a) menos do que, ou igual a, 70%

em trinta (30) minutos; (b) pelo menos 0,9% em trinta (30) minutos e menos do que, ou igual a, 70% em trinta (30) minutos; (c) menos do que, ou igual a, 80% em sessenta (60) minutos; (d) pelo menos 7,0% em sessenta (60) minutos e menos do que, ou igual a, 80% em sessenta (60) minutos; (e) pelo menos 0,9% e menos do que, ou igual a, 70% em trinta (30) minutos e é pelo menos 7,0% e menos do que, ou igual a, 80% em sessenta (60) minutos; (f) menos do que, ou igual a, 90% em noventa (90) minutos; ou (g) pelo menos 0,9% e menos do que, ou igual a, 70% em trinta (30) minutos, pelo menos 7,0% e menos do que, ou igual a, 80% em sessenta (60) minutos e menos do que, ou igual a, 90% em noventa (90) minutos.

[007]A forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (g)), após a administração a um paciente humano, sob condições de jejum, exibe uma $C_{máx}$ que não excede 125% de uma $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência. Especificamente, a $C_{máx}$ da forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (o)), após administração a um paciente humano, sob condições de jejum, é (1) menor do que a $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo menos 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 120% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (4) pelo menos 115% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (5) pelo menos 110% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 105% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 100% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 95% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (9) pelo menos 90% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 85% da composição farmacêutica de referência; ou (11) pelo menos 80% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência.

[008]Além disso, a AUC da forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (g)), após administração a um paciente humano sob condições de jejum, é (1) pelo menos 65% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo

menos 70% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 75% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (4) pelo menos 80% da AUC da composição farmacêutica de referência; (5) pelo menos 85% da AUC da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 90% da AUC da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 95% da AUC da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 100% da AUC da composição farmacêutica de referência; (9) pelo menos 105% da AUC da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 110% da AUC da composição farmacêutica de referência; (11) pelo menos 115% da AUC da composição farmacêutica de referência; (12) pelo menos 120% da AUC da composição farmacêutica de referência; ou (13) pelo menos 125% da AUC da composição farmacêutica de referência.

[009]Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a uma forma de dosagem sólida que compreende um agente ativo, onde o agente ativo é pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado, onde uma porcentagem da forma de dosagem dissolvida em uma dissolução in vitro em um pH individual (a) em 0,5 hora é pelo menos 15,0% e é menos do que, ou igual a, 57,0%; (b) em uma (1) hora é pelo menos 40,0% e menos do que, ou igual a, 70,0%; ou (c) em 0,5 hora é pelo menos 15,0% e é menos do que, ou igual a, 57,0% e em uma (1) hora é pelo menos 40,0% e menos do que, ou igual a, 70,0% e adicionalmente onde o perfil de dissolução da dita forma de dosagem sólida segue uma raiz quadrada do tempo.

[0010]A forma de dosagem acima descrita, após administração a um paciente humano, sob condições de jejum, é (1) pelo menos 65% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo menos 70% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 75% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (4) pelo menos 80% da AUC da composição

farmacêutica de referência; (5) pelo menos 85% da AUC da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 90% da AUC da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 95% da AUC da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 100% da AUC da composição farmacêutica de referência; (9) pelo menos 105% da AUC da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 110% da AUC da composição farmacêutica de referência; (11) pelo menos 115% da AUC da composição farmacêutica de referência; (12) pelo menos 120% da AUC da composição farmacêutica de referência; ou (13) pelo menos 125% da AUC da composição farmacêutica de referência.

[0011]Além disso, a AUC da forma de dosagem acima descrita, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, é (1) pelo menos 65% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo menos 70% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 75% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (4) pelo menos 80% da AUC da composição farmacêutica de referência; (5) pelo menos 85% da AUC da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 90% da AUC da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 95% da AUC da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 100% da AUC da composição farmacêutica de referência; (9) pelo menos 105% da AUC da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 110% da AUC da composição farmacêutica de referência; (11) pelo menos 115% da AUC da composição farmacêutica de referência; (12) pelo menos 120% da AUC da composição farmacêutica de referência; ou (13) pelo menos 125% da AUC da composição farmacêutica de referência.

[0012]Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a uma forma de dosagem sólida que compreende um agente ativo, onde o agente ativo é pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-

metil-propanóico tamponado, onde uma porcentagem da forma de dosagem dissolvida em uma dissolução in vitro, em um pH individual, é: (1) pelo menos 0,9% e menos do que, ou igual a, 62%, em 0,5 hora (trinta (30) minutos); (b) pelo menos 7,0% e menos do que, ou igual a, 71,0%, em uma (1) hora; ou (c) pelo menos 0,9% e menos do que, ou igual a, 62% em 0,5 hora (trinta (30) minutos) e pelo menos 7,0% e menos do que, ou igual a, 71,0% em uma (1) hora.

[0013]A forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (c)), após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibe uma $C_{máx}$ que não excede 125% de uma $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência. Especificamente, a $C_{máxi}$ da forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (o)), após administração a um paciente humano sob condições de jejum, é (1) menor do que a $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo menos 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 120% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (4) pelo menos 115% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (5) pelo menos 110% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 105% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 100% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 95% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (9) é pelo menos 90% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 85% da composição farmacêutica de referência; ou (11) pelo menos 80% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência.

[0014]Além disso, a AUC da forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (c)), após administração a um paciente humano sob condições de jejum, é (1) pelo menos 65% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo menos 70% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 75% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (4) pelo menos 80% da AUC da composição farmacêutica de referência; (5) pelo menos 85%

da AUC da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 90% da AUC da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 95% da AUC da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 100% da AUC da composição farmacêutica de referência; (9) pelo menos 105% da AUC da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 110% da AUC da composição farmacêutica de referência; (11) pelo menos 115% da AUC da composição farmacêutica de referência; (12) pelo menos 120% da AUC da composição farmacêutica de referência; ou (13) pelo menos 125% da AUC da composição farmacêutica de referência.

[0015]Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a uma forma de dosagem sólida que compreende um agente ativo, onde o agente ativo é pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado, onde uma porcentagem da forma de dosagem dissolvida em uma dissolução in vitro, em um pH individual, em: (1) uma (1) hora é pelo menos 7,0%; (b) duas (2) horas é pelo menos 16,0%; (c) três (3) horas é pelo menos 24,0%; (d) três horas e meia (3,5) é pelo menos 28,0%; (e) quatro (4) horas é pelo menos 29,0%; (f) uma (1) hora é pelo menos 7,0% e em duas (2) horas é pelo menos 16,0%; (g) uma (1) hora é pelo menos 7,0%, em duas (2) horas é pelo menos 16,0% e em três (3) horas é pelo menos 24,0%; (h) uma (1) hora é pelo menos 7,0%, em duas (2) horas é pelo menos 16,0%, em três (3) horas é pelo menos 24,0% e em três horas e meia (3,5) é pelo menos 28,0%; (i) uma (1) hora é pelo menos 7,0%, em duas (2) horas é pelo menos 16,0%, em três (3) horas é pelo menos 24,0%, em três horas e meia (3,5) é pelo menos 28,0% e em quatro (4) horas é pelo menos 29,0%; (j) uma (1) hora é menos do que, ou igual a, 41,0%; (k) em duas (2) horas é menos do que, ou igual a, 79,0%; (l) uma (1) hora é menos do que, ou igual a, 41,0% e em duas (2) horas é menos do que, ou igual a, 79,0%; (m) uma (1) hora é de 7,0% a 41,0%; (n) duas (2) horas é de 16,0% a 79,0%; ou (o) uma (1) hora é de 7,0 % a 41,0% e em

duas (2) horas é de 16,0% a 79,0%.

[0016]A forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (o)), após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibe uma $C_{máx}$ que não excede 125% de uma $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência. Especificamente, a $C_{máxi}$ da forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (o)), após administração a um paciente humano sob condições de jejum, é (1) menor do que a $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo menos 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 120% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (4) pelo menos 115% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (5) pelo menos 110% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 105% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 100% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 95% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (9) é pelo menos 90% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 85% da composição farmacêutica de referência; ou (11) pelo menos 80% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência.

[0017]Além disso, a AUC da forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (o)), após administração a um paciente humano sob condições de jejum, é (1) pelo menos 65% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo menos 70% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 75% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (4) pelo menos 80% da AUC da composição farmacêutica de referência; (5) pelo menos 85% da AUC da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 90% da AUC da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 95% da AUC da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 100% da AUC da composição farmacêutica de referência; (9) pelo menos 105% da AUC da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 110% da AUC da composição farmacêutica de referência;

(11) pelo menos 115% da AUC da composição farmacêutica de referência; (12) pelo menos 120% da AUC da composição farmacêutica de referência; ou (13) pelo menos 125% da AUC da composição farmacêutica de referência.

[0018]Em mais um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a uma forma de dosagem sólida que compreende um agente ativo, onde o agente ativo é pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado, onde uma porcentagem da forma de dosagem dissolvida em uma dissolução in vitro, em um pH individual, em: (1) uma (1) hora é pelo menos 9,0%; (b) duas (2) horas é pelo menos 21,0%; (c) três (3) horas é pelo menos 34,0%; (d) três horas e meia (3,5) é pelo menos 39,0%; (e) quatro (4) horas é pelo menos 44,0%; (f) uma (1) hora é pelo menos 7,0% e em duas (2) horas é pelo menos 21,0%; (g) uma (1) hora é pelo menos 9,0%, em duas (2) horas é pelo menos 21,0% e em três (3) horas é pelo menos 34,0%; (h) uma (1) hora é pelo menos 9,0%, em duas (2) horas é pelo menos 21,0%, em três (3) horas é pelo menos 34,0% e em três horas e meia (3,5) é pelo menos 39,0%; (i) uma (1) hora é pelo menos 9,0%, em duas (2) horas é pelo menos 21,0%, em três (3) horas é pelo menos 34,0%, em três horas e meia (3,5) é pelo menos 39,0% e em quatro (4) horas é pelo menos 44,0%; (j) uma (1) hora é de 9,0% a 41,0%; (k) duas (2) horas é de 21,0% a 79,0%, ou (l) uma (1) hora é de 9,0 % a 41,0% e em duas (2) horas é de 21,0% a 79,0%.

[0019]A forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (l)), após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibe uma $C_{máx}$ que não excede 125% de uma $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência. Especificamente, a $C_{máxi}$ da forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (o)), após administração a um paciente humano sob condições de jejum, é (1) menor do que a $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo menos 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 120% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica

de referência; (4) pelo menos 115% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (5) pelo menos 110% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 105% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 100% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 95% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (9) pelo menos 90% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 85% da composição farmacêutica de referência; ou (11) pelo menos 80% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência.

Além disso, a AUC da forma de dosagem acima descrita (a saber, (a) - (l)), após administração a um paciente humano sob condições de jejum, é (1) pelo menos 65% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo menos 70% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 75% de uma AUC de uma composição farmacêutica de referência; (4) pelo menos 80% da AUC da composição farmacêutica de referência; (5) pelo menos 85% da AUC da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 90% da AUC da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 95% da AUC da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 100% da AUC da composição farmacêutica de referência; (9) pelo menos 105% da AUC da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 110% da AUC da composição farmacêutica de referência; (11) pelo menos 115% da AUC da composição farmacêutica de referência; (12) pelo menos 120% da AUC da composição farmacêutica de referência; ou (13) pelo menos 125% da AUC da composição farmacêutica de referência.

[0020]Em mais ainda um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a uma forma de dosagem sólida que compreende um agente ativo, onde o agente ativo é pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado, onde a dita dosagem sólida exibe uma

diferença entre uma dissolução *in vitro* em um pH duplo e uma dissolução *in vitro* em um pH individual de (a) -10,0 a 17,0; (b) -10,0 a 9,0; ou (c) -10,0 a 2,0; e adicionalmente onde a dita dissolução no pH duplo e no pH individual é, cada uma, determinada em duas (2) horas. A AUC da forma de dosagem sólida acima descrita, com a administração oral a um paciente humano em um estado alimentado, não difere substancialmente, quando comparada a uma AUC da dita forma de dosagem com a administração oral a um paciente humano em um estado de jejum. Além disso, a AUC da dita forma de dosagem sob condições alimentadas, dividida pela AUC da dita forma de dosagem sob condições de jejum é entre (a) 0,7 e 1,43; ou (b) 0,80 e 1,25. Adicionalmente, a forma de dosagem acima descrita, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibe uma $C_{máx}$ que não excede 125% de uma $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência. Especificamente, a $C_{máxi}$ da forma de dosagem acima descrita, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, é (1) menor do que a $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo menos 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 120% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (4) pelo menos 115% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (5) pelo menos 110% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 105% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 100% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 95% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (9) pelo menos 90% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 85% da composição farmacêutica de referência; ou (11) pelo menos 80% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência.

[0021]Em ainda mais um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a uma forma de dosagem sólida que compreende um agente ativo, onde o agente ativo é pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-

clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado, onde quando a dita dosagem sólida tem uma $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita de (a) -0,2 a +0,8; ou (b) -0,2 a +0,2. A AUC da forma de dosagem sólida acima descrita, com a administração oral a um paciente humano em um estado alimentado, não difere substancialmente, quando comparada a uma AUC da dita forma de dosagem com a administração oral a um paciente humano em um estado de jejum. Além disso, a AUC da dita forma de dosagem sob condições alimentadas, dividida pela AUC da dita forma de dosagem sob condições de jejum é entre (a) 0,7 e 1,43; ou (b) 0,80 e 1,25. Adicionalmente, a forma de dosagem acima descrita, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibe uma $C_{máx}$ que não excede 125% de uma $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência. Especificamente, a $C_{máxi}$ da forma de dosagem acima descrita, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, é (1) menor do que a $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência; (2) pelo menos 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (3) pelo menos 120% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (4) pelo menos 115% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (5) pelo menos 110% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (6) pelo menos 105% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (7) pelo menos 100% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (8) pelo menos 95% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (9) pelo menos 90% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência; (10) pelo menos 85% da composição farmacêutica de referência; ou (11) pelo menos 80% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência.

[0022]Em ainda mais um outro aspecto, a presente invenção diz respeito às novas formulações farmacêuticas que compreendem pelo menos um agente ativo, onde o agente ativo é pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado ou uma mistura de pelo

menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado.

[0023]Em ainda mais um outro aspecto, a presente invenção diz respeito às novas formulações farmacêuticas orais de liberação modificada que compreendem pelo menos um agente ativo, onde o agente ativo é pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado ou uma mistura de pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado. Opcionalmente, as ditas formulações podem compreender pelo menos um mecanismo controlador de taxa, pelo menos um revestimento entérico, ou qualquer combinação de pelo menos um mecanismo controlador de taxa e pelo menos um revestimento entérico.

[0024]Em um aspecto adicional, as composições farmacêuticas orais de liberação modificada da presente invenção podem compreender pelo menos um núcleo. O núcleo da formulação da presente invenção pode conter pelo menos um agente ativo. Por exemplo, o núcleo pode compreender pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, sais de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado. Alternativamente, o núcleo pode compreender uma mistura de pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado. Opcionalmente, o núcleo pode também compreender pelo menos um mecanismo controlador de taxa.

[0025]O núcleo acima descrito pode ser circundado por, ou revestido com, pelo menos uma camada não controladora de taxa, pelo menos um mecanismo

controlador de taxa, pelo menos um revestimento entérico ou quaisquer combinações destes. Por exemplo, o núcleo pode ser circundado por um revestimento entérico. Alternativamente, o núcleo pode ser circundado ou revestido com uma camada não controladora de taxa. Opcionalmente, esta camada não controladora de taxa pode ser circundada ou revestida com um mecanismo controlador de taxa, um revestimento entérico ou uma combinação de um mecanismo controlador de taxa e um revestimento entérico. Alternativamente, o núcleo pode ser circundado ou revestido com um mecanismo controlador de taxa. Este mecanismo controlador de taxa pode ser circundado ou revestido com uma camada não controladora de taxa, um revestimento entérico ou uma combinação de um mecanismo não controlador de taxa e um revestimento entérico.

[0026]Em um outro aspecto, o núcleo pode compreender um substrato inerte. O substrato inerte pode ser revestido com pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, sais de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado ou uma mistura de pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, um sal de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou um ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado. Este substrato revestido pode ser circundado ou revestido com pelo menos uma camada não controladora de taxa, pelo menos um mecanismo controlador de taxa, pelo menos um revestimento entérico ou quaisquer combinações destes. Por exemplo, o núcleo pode ser circundado por um revestimento entérico. Alternativamente, o substrato pode ser circundado ou revestido com uma camada não controladora de taxa. Opcionalmente, esta camada não controladora de taxa pode ser circundada ou revestida com um mecanismo controlador de taxa, um revestimento entérico ou uma combinação de um mecanismo controlador de taxa e um revestimento entérico. Alternativamente, o substrato pode ser circundado ou revestido com um mecanismo controlador de taxa. Este mecanismo

controlador de taxa pode ser circundado ou revestido com uma camada não controladora de taxa, um revestimento entérico ou uma combinação de um mecanismo não controlador de taxa e um revestimento entérico.

[0027]As formulações de liberação modificada, descritas aqui, podem conter pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Qualquer excipiente farmaceuticamente aceitável que seja apropriado para uso na formulação da presente invenção pode ser usado ou incluído, tal como, porém não limitado às, cargas, aglutinantes, lubrificantes, agentes de deslizamento, agentes intensificadores da solubilidade, agentes de suspensão, agentes adoçantes e/ou aromatizantes, conservantes, tampões, agentes molhantes, agentes desintegrantes, agentes efervescentes, tensoativos, umectantes, retardadores de solução e suas combinações.

[0028]O pelo menos um mecanismo controlador de taxa descrito neste documento pode ser usado em uma mistura contendo agentes ativos ou um revestimento (membrana) circundando os agentes ativos. Quando usado como uma mistura contendo os agentes ativos, o mecanismo controlador de taxa usado na formulação da presente invenção pode ser agentes hidrofílicos, agentes hidrofóbicos ou suas combinações. Adicionalmente, o mecanismo controlador de taxa da presente invenção pode opcionalmente incluir qualquer excipiente farmaceuticamente aceitável que possa auxiliar a modular a hidrofilicidade e/ou a hidrofobicidade dos agentes hidrofílicos e/ou hidrofóbicos. Os exemplos de agentes hidrofílicos que podem ser usados incluem, porém não estão limitados às, celuloses (tais como hidroxipropil metilceluloses, hidroxipropil celulose e hidroxietil celuloses), poli(óxidos de etileno), polietileno glicóis, gomas xantana, alginatos, polivinil pirrolidonas, amidos, homopolímeros e copolímeros reticulados de ácido acrílico e suas combinações. Os agentes hidrofóbicos que podem ser usados incluem, porém não estão limitados às, ceras ou agentes insolúveis em água. Os exemplos de ceras que podem ser usadas incluem, porém não estão limitados às, ceras naturais e sintéticas, tais como, cera de carnaúba, cera de

abelhas, cera de candelilla, ceras de parafina e suas combinações. Os agentes insolúveis em água que podem ser usados incluem, porém não estão limitados aos, copolímeros de metacrilato de amônio (tais como Eudragit® RL100 e RS100), celulose, etilcelulose, acetatos de celulose, acetato butirato de celulose, acetato propionato de celulose, copolímeros de éster metacrílico (tais como Eudragit® NE30D), celulose microcristalina e fosfato de cálcio dibásico e suas combinações. Quando usado como um revestimento (membrana) circundando o(s) agente(s) ativo(s), o mecanismo controlador de taxa inclui, porém não está limitado à, etilcelulose (tal como Surelease® e Aquacoat® ECD), copolímeros de metacrilato de amônio (tais como Eudragit® RL30D e RS30D) e copolímeros de éster metacrílico (tais como Eudragit® NE30D).

[0029]Conforme descrito anteriormente neste documento, a formulação da presente invenção pode conter uma ou mais camadas não controladoras de taxa, membranas ou revestimentos. A posição da camada não controladora de taxa na formulação não é crítica. Por exemplo, a camada não controladora de taxa pode estar presente entre o pelo menos um núcleo e um revestimento entérico ou um mecanismo controlador de taxa. Alternativamente, a camada não controladora de taxa pode circundar ou revestir um revestimento entérico ou um mecanismo controlador de taxa. A camada não controladora de taxa pode ser feita de um ou mais polímeros, assim como outros ingredientes conhecidos na técnica, tais como, porém não limitados aos, agentes plasticizantes, pigmentos/agentes de opacificação, etc. Os exemplos de polímeros que podem ser usados incluem, porém não estão limitados à, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, metilcelulose, etilcelulose, poli(álcool vinílico), e polietileno glicol. Os exemplos de agentes plasticizantes que podem ser usados incluem, porém não limitados ao(s), polietileno glicol(óis), glicerina, triacetina, citrato de trietila, ftalato de dietila e óleos minerais. Os exemplos de pigmentos/agentes de opacificação que podem ser usados incluem, porém não estão limitados aos, corantes solúveis em água, pigmentos, e produtos naturais.

[0030]Conforme também discutido anteriormente neste documento, as formulações da presente invenção podem também incluir pelo menos um revestimento entérico. Qualquer revestimento entérico pode ser usado na presente invenção, incluindo, porém não limitado às, soluções ou dispersões de copolímeros de ácido metacrílico e éster metacrílico, acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose, poli(acetato ftalato de vinila), copolímeros de acrilato de etila/ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulose, goma-laca e suas combinações. Adicionalmente, o revestimento entérico usado nas formulações da presente invenção pode ser formado como uma camada única ou múltiplas camadas. A espessura do revestimento pode ser prontamente determinada por aqueles versados na técnica, porém deve ser suficiente para proteger a formulação no ambiente ácido do estômago.

[0031]As formulações da presente invenção podem adicionalmente conter agentes ativos diferentes do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, dos sais de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado. A posição destes outros agentes dentro da formulação não é crítica. Alternativamente, as formulações da presente invenção podem ser co-administradas com uma ou mais formas de dosagens separadas que contêm um ou mais agentes diferentes do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, dos sais de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico e/ou do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado. Os exemplos dos outros agentes diferentes do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, dos sais de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico ou do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado que podem ser usados incluem, porém não estão limitados aos, agentes reguladores de lipídios (tais como, porém não limitados à, atorvastatina, sinvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, ácido clofíbrico, niacina/ácido

nicotínico, torcetrapib, colestipol, ésteres etílicos de ácido ômega-3, colesevelam, colestiramina, ezetimibe, MD-0727, genfibrozil ou probucol); agentes anti-hipertensivos (tais como, porém não limitados à, anlodipina, benazepril, benidipina, candesartam, captopril, carvedilol, darodipina, dilitazem, diazoxida, doxazosina, enalapril, eplerononа, eprosartam, felodipina, fenoldopam, fosinopril, guanabenz, iloprost, irbesartam, isradipina, lercardinipina, lisinopril, losartam, minoxidil, nebivolol, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, omapatrilat, fenoxibenzamina, prazosina, quinapril, reserpina, semotiadil, sitaxsentam, terazosina, telmisartam, labetolol, valsartam, trianterenо, metoprolol, metildopa, ramipril, olmesartam, timolol, verapamil, clonidina, nadolol, bendrometiazida, torsemida, hidroclorotiazida, espinronolactona, perindopril, hidralazina, betaxolol, furosimida, pembutolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, nadolol, pembutolol, pindolol, propranolol, timolol, indapamida, trandolopril, amilorida, moexipril, metolozona, ou valsartam); agentes antidiabéticos (tais como, porém não limitados à, acarbose, insulina oral, acetoexamida, clorpropamida, ciglitazona, farglitazar, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glucagon, gliburida, glimepirida, miglitol, pioglitazona, nateglinida, pimagedina, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida, triampterina ou troglitazona); agentes de perda de peso (tais como, porém não limitados à, fentermina, fendimetrazina, benzfetamina, dietilpropiom, sibutramina, orlistat ou rimonabant); agentes anti-retrovirais (tais como, porém não limitados ao, amprenavir, tiprinavir, lamivudina, indinavir, entricitabina, abacavir, enfuvirtida, saquinavir, lopinavir, ritonavir, fosamprenavir, mesilato de delaviradina, zidovudina, atazanavir, efavirenz, tenofivir, entricitabina, didanosina, nelfinavir, nevirapina, ou estavudina); agentes antiplaquetas (tais como, porém não limitados à, aspirina, cilostazol, ou pentoxifilina); ou vitaminas, minerais ou combinações de vitaminas e minerais (tais como, porém não limitadas ao, ácido fólico, cálcio, ou ferro).

Breve Descrição das Figuras

[0032]A Figura 1 mostra a previsão do efeito do alimento *in vivo* com relação

à $C_{máx}$ a partir de diferenças de dissolução *in vitro* em pontos de tempo de 0,5, 1,0 e 2,0 horas.

[0033]A Figura 2 mostra a previsão do efeito do alimento *in vivo* com relação à $C_{máx}$ a partir de diferenças de dissolução *in vitro* em 2,0 horas.

[0034]A Figura 3 mostra os perfis de dissolução das Formulações 1-13, usando um método do pH individual.

[0035]A Figura 4 mostra os perfis de dissolução das Formulações 1-13, usando um método de pH duplo.

Descrição Detalhada da Invenção

I.Definições

[0036]Conforme usadas neste relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem as referências plurais, a não ser que o contexto claramente dite de outro modo. Assim, por exemplo, a referência a "um agente ativo" inclui um único agente ativo, bem como dois ou mais agentes ativos diferentes em combinação, a referência a "um excipiente" inclui as misturas de dois ou mais excipientes, bem como um único excipiente, e similar.

[0037]Ao descrever e reivindicar a presente invenção, a terminologia a seguir será usada de acordo com as definições apresentadas abaixo.

[0038]Conforme usado aqui, o termo "cerca de" é usado de modo sinônimo com o termo "aproximadamente". De forma ilustrativa, o uso do termo "cerca de" indica aqueles valores ligeiramente fora dos valores citados, a saber, mais ou menos 10%. Tais dosagens estão, assim, incluídas pelo escopo das reivindicações que citam os termos "cerca de" e "aproximadamente".

[0039]Conforme usado aqui, o termo "AUC" refere-se à área sob a curva de concentração no plasma tempo do agente ativo e que é calculada usando a regra trapezoidal. O termo "AUC_t" significa a área sob a curva de concentração no plasma tempo a partir do tempo 0 até 120 horas após a administração, em unidades de

ng•h/mL, como determinada usando a regra trapezoidal. O termo "AUC_{∞}" significa a área sob a curva de concentração no plasma tempo a partir do tempo 0 até o tempo infinito. A AUC_{∞} é calculada como AUC_t + LMT/(-β), onde "LMT" é a última concentração no plasma medível e β é a constante de taxa de eliminação de fase terminal. A não ser que de outro modo observado neste documento, o valor descrito para a AUC é o valor central da AUC.

[0040]Conforme usados aqui, os termos "agente ativo", "agente farmacologicamente ativo", e "droga" são usados de modo intercambiável neste documento para se referirem ao ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico. Os termos também incluem os sais e o ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado. Quando os termos "agente ativo", "agente farmacologicamente ativo" e "droga" forem usados, é para ser entendido que os Requerentes pretendem incluir o ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico *per se*, bem como os sais e o ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado. Os sais de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico incluem, porém não estão limitados à, colina, etanolamina, dietanolamina, dicicloexilamina, trometamina, lisina, piperazina, cálcio e trometamina. Os exemplos de contra-íons que podem ser usados para proporcionar o ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado incluem, porém não estão limitados ao, hidróxido de cálcio, hidróxido de colina, dietiletanolamina, dietanolamina, etilenodiamina, guanidina, hidróxido de magnésio, meglumina, etanolamina, piperazina, peperidina, hidróxido de cálcio, trietilamina, trometamina, benzatina, benzeno-etanamina, adenina, hidróxido de alumínio, hidróxido de amônio, citosina, dietilamina, glicosamina, guanina, nicotinamida, hidróxido de potássio, hidróxido de zinco, hidrabamina, tributilamina, deanol, epolamina, hidróxido de lítio, procaína, piridoxina, trietanolamina, ornitina, glicina, lisina, arginina, valina, serina, prolina, ácido aspártico, alanina, isoleucina, leucina, metionina ou trenina. A forma em estado sólido do agente ativo usado na preparação das formas de dosagens sólidas da presente invenção não

é crítica. Por exemplo, o agente ativo usado na preparação da forma de dosagem sólida pode ser amorfo ou cristalino. A forma de dosagem final contém pelo menos uma quantidade detectável de agente ativo cristalino. A natureza cristalina do agente ativo pode ser detectada usando análise por difração de raios X de pó, por calorimetria de varredura diferencial ou quaisquer outras práticas conhecidas na técnica.

[0041]Conforme descrito neste documento, dois produtos, as formas de dosagens sólidas ou os métodos são considerados ser "bioequivalentes" se o Intervalo de Segurança de 90% ("CI") para comparar as AUCs entre as duas formulações for entre 0,70 e 1,43, mais preferivelmente, o CI for entre 0,80 e 1,25.

[0042]Conforme usado aqui, o termo "CL/F" refere-se à depuração oral aparente e é calculado por divisão da dose pela AUC.

[0043]Conforme usado neste documento, o termo "$C_{máx}$" refere-se à concentração no plasma máxima observada do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico. A não ser que de outro modo observado aqui, o valor descrito para a $C_{máx}$ é o valor central da $C_{máx}$.

[0044]Conforme usado aqui, o termo "liberação retardada" refere-se a um tipo de liberação modificada onde uma forma de dosagem de droga exibe um retardo de tempo entre a administração oral da forma de dosagem de droga e a liberação da droga da dita forma de dosagem. Os sistemas de liberação pulsada (também conhecidos como liberação de droga pulsátil) e o uso de revestimentos entéricos, que são bem conhecidos para aqueles versados na técnica, são exemplos de mecanismos de liberação retardada.

[0045]Conforme usada neste documento, a expressão "delta de dissolução no tempo" ou "$\Delta diss_t$" refere-se à seguinte fórmula:

[0046]$\Delta diss_t$ = dissolução no tempo t (usando o método de pH duplo) - dissolução no tempo t (usando o método de pH individual).

[0047]Por exemplo, o tempo ("t") pode ser 0,5 hora (30 minutos), 1,0 hora, 2,0

horas, etc.

[0048]Conforme usado aqui, o "$\Delta diss_{0,5h}$" refere-se ao valor ou número obtido a partir da diferença na liberação como medida usando um teste de dissolução *in vitro* em um pH duplo, em 0,5 hora (30 minutos), para uma forma de dosagem, e uma dissolução *in vitro* em um pH individual, em 0,5 hora (30 minutos), para a dita mesma forma de dosagem.

[0049]Conforme usado aqui, o "$\Delta diss_{1,0h}$" refere-se ao valor ou número obtido a partir da diferença na liberação como medida usando um teste de dissolução *in vitro* em um pH duplo, em uma (1) hora, para uma forma de dosagem, e uma dissolução *in vitro* em um pH individual, em uma (1) hora, para a dita mesma forma de dosagem.

[0050]Conforme usado aqui, o "$\Delta diss_{2,0h}$" refere-se ao valor ou número obtido a partir da diferença na liberação como medida usando um teste de dissolução *in vitro* em um pH duplo, em duas (2) horas, para uma forma de dosagem, e uma dissolução *in vitro* em um pH individual, em duas (2) horas, para a dita mesma forma de dosagem.

[0051]Conforme usada neste documento, a expressão "dissolução em um pH duplo", "um pH duplo" ou um "sistema de pH duplo", conforme usada intercambiavelmente aqui, refere-se ao método descrito na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1

Parâmetro	Condição
Aparelho	Aparelho USP 2 (USP 29 NF 24)
Agitação	50 RPM±4%
Meio	Dois Estágios: <u>Estágio Ácido:</u> • 500 mL de tampão de fosfato de sódio a 0,05 M + NaCl a 0,2 M, 500 mL, pH 3,5 ± 0,05

	mantido a 37 ± 0,5ºC por 2 horas. <u>Estágio de Tampão</u> • Seguidos por 400 mL de fosfato de sódio a 0,05 M (pH aproximadamente 11,5), adicionados ao meio de Estágio Ácido para um volume total de 900 mL e um pH final 6,8 mantido a 37 ± 0,5ºC
Pontos de Tempo de Amostragem	2,25 - 12 horas (Os tempos de amostragem iniciam a partir do gotejamento das formas de dosagem em tampão de fosfato de sódio a 0,05 M + NaCl a 0,2 M (pH 3,5))
Análise por Espectrofotometria de UV	A 300 nm

[0052]Para evitar dúvidas, em um sistema de pH duplo, a medição da porcentagem (%) de um agente ativo dissolvido no dito sistema começa depois de uma forma de dosagem ou composição ter sido exposta por duas (2) horas no meio de estágio ácido, pH 3,5. Por exemplo, a quantidade de agente ativo X dissolvido em 30 minutos em um sistema de pH duplo é medida duas (2) horas e trinta (30) minutos depois do meio de estágio ácido ser adicionado. A forma de dosagem ou a composição que contém o agente ativo X gasta umas duas (2) horas iniciais no estágio ácido. Após a forma de dosagem ter sido exposta a duas (2) horas no estágio ácido, pH 3,5, 400 mL do fosfato de sódio a 0,05 M (pH aproximadamente 11,5) são adicionados aos 500 mL de tampão de fosfato de sódio a 0,05 M + NaCl a 0,2 M (pH 3,5), produzindo o tampão de fosfato de sódio a 0,05 M, pH 6,8 ± 0,05. A quantidade de agente ativo dissolvido (a saber, a porcentagem (%) de dissolução) é medida trinta (30) minutos depois do meio de estágio de tampão ser adicionado. A porcentagem (%) de dissolução medida

sob este método de pH duplo foi normalizada até a concentração da forma de dosagem.

[0053]Conforme usada neste documento, a expressão "dissolução em um pH individual", "um pH individual" ou um "sistema de pH individual", como usada intercambiavelmente aqui, refere-se ao método descrito na Tabela 2 abaixo:

Tabela 2

Parâmetro	Condição
Aparelho	Aparelho USP 2 (USP 29 NF 24)
Agitação	50 RPM±4%
Meio	900 mL de tampão de fosfato de sódio a 0,05 M, pH 6,8 ± 0,05, mantido a 37 ± 0,5ºC
Pontos de Tempo de Amostragem	30 minutos a 10 horas
Análise por Espectrofotometria de UV	A 300 nm

[0054]A porcentagem (%) de dissolução medida sob este método de pH duplo foi normalizada até a concentração da forma de dosagem.

[0055]Por uma "quantidade efetiva" ou uma "quantidade terapeuticamente efetiva" de um agente ativo pretende-se uma quantidade não tóxica, porém suficiente, do agente ativo, para proporcionar o efeito desejado. A quantidade de agente ativo que é "efetiva" variará de paciente para paciente, dependendo da idade e da condição geral do indivíduo, do agente ou dos agentes ativos particulares, e similares. Assim, não é sempre possível especificar uma "quantidade efetiva" exata. Entretanto, uma "quantidade efetiva" apropriada em qualquer caso individual pode ser determinada por

alguém de habilidade comum na técnica, usando experimentação de rotina.

[0056]Conforme usado neste documento, o termo "liberação prolongada" ou "liberação continuada" refere-se a uma formulação de droga que proporciona a liberação gradual de uma droga durante um período prolongado de tempo.

[0057]Conforme usado aqui, um paciente "em jejum", "condições de jejum" ou "jejum" refere-se a um paciente que não tenha comido qualquer alimento, i.e, que tenha jejuado por pelo menos 10 horas, antes da administração da formulação oral da presente invenção que compreende pelo menos um agente ativo, e que não come qualquer alimento e continue a jejuar por pelo menos 4 horas após a administração da formulação. A formulação é preferivelmente administrada com 240 ml de água durante o período de jejum, e a água pode ser deixada ad libitum até 1 hora antes e 1 hora depois da ingestão.

[0058]Conforme usado neste documento, um "paciente alimentado", "condições alimentadas" ou "alimentado" refere-se a um paciente que tenha jejuado por pelo menos 10 horas, durante a noite, e então tenha consumido uma refeição de teste inteira, começando 30 minutos antes da primeira ingestão das formulações de teste. A formulação da presente invenção é administrada com 240 ml de água, dentro de 5 minutos após o término da refeição. Nenhum alimento é então permitido por pelo menos 4 horas após a dose. A água pode ser deixada ad libitum até 1 hora antes e 1 hora depois da ingestão. Uma refeição de teste com alto teor de gordura proporciona aproximadamente 1000 calorias para o paciente, das quais aproximadamente 50% do teor calórico são derivados do teor de gordura da refeição. Uma refeição de teste representativa de alta caloria, com alto teor de gordura, compreende 2 ovos fritos na manteiga, 2 tiras de bacon, 2 fatias de torrada com manteiga, 113 gramas (4 onças) de batatas douradas picadas e 0,24 litro (8 onças) de leite integral, para proporcionar 150 calorias de proteínas, 250 calorias de carboidratos e 500 a 600 calorias de gordura. As refeições com alto teor de gordura podem ser usadas no efeito clínico dos

estudos dos alimentos de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico. Um paciente que recebe tal refeição de teste com alto teor de gordura é referido neste documento como estando sob "condições alimentadas de alto teor de gordura". Uma refeição de teste com baixo teor de gordura proporciona aproximadamente 500 calorias para o paciente, das quais aproximadamente 30% do teor calórico são derivados do teor de gordura da refeição. Um paciente que recebe tal refeição de teste com baixo teor de gordura é referido aqui como estando sob "condições alimentadas de baixo teor de gordura".

[0059]Conforme usados aqui, os termos "formulação", "forma" ou "forma de dosagem", como usados intercambiavelmente neste documento, significam qualquer forma de uma composição farmacêutica que contenha uma quantidade de agente ativo suficiente para atingir o efeito terapêutico desejado. A freqüência de administração que proporcionará os resultados mais efetivos em um modo eficiente, sem dosagem em excesso, variará com as características do agente ativo particular, incluindo tanto as suas características farmacológicas quanto as suas características físicas.

[0060]Conforme usado aqui, o termo "substrato inerte" refere-se aos (a) substratos ou sementes insolúveis em água compreendendo óxidos diferentes, celuloses, polímeros orgânicos e outros materiais, sozinhos ou em misturas; ou aos (b) substratos ou sementes solúveis em água compreendendo sais inorgânicos diferentes, açúcares, "non-pareils" ("confeitos sem iguais") e outros materiais, sozinhos ou em misturas.

[0061]Conforme usado aqui, o termo "membrana" refere-se a um filme ou camada que é permeável às soluções aquosas ou aos fluidos corpóreos e pode também ser permeável ao agente ativo.

[0062]Conforme usado aqui, o termo "modificada" refere-se a uma formulação contendo droga na qual a liberação da droga não é imediata (Ver, por exemplo, *Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up*

and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution, Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation, U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research ("CDER"), setembro de 1997 CMC 8, página 34, aqui incorporado por referência). Em uma formulação modificada, a administração da dita formulação não resulta na liberação imediata da droga ou do agente ativo em uma fonte de absorção. O termo é usado intercambiavelmente com "liberação não imediata", como definido em Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Décima Nona Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995). Conforme usado neste documento, o termo "liberação modificada" inclui as formulações de liberação prolongada, liberação continuada, liberação retardada, e liberação controlada.

[0063]Conforme usada neste documento, a expressão "$\Delta C_{máx\ Relativa}$ Observada" refere-se à seguinte fórmula:

[0064]$\Delta C_{máx\ Relativa}$ Observada = $C_{máx}$ Relativa Sob Condições Alimentadas - $C_{máx}$ Relativa Sob Condições de Jejum

[0065]Conforme usada aqui, a expressão "farmaceuticamente aceitável", tal como na citação de um "excipiente farmaceuticamente aceitável" ou um "aditivo farmaceuticamente aceitável", significa um material que é não-tóxico ou, de outro modo, fisiologicamente aceitável.

[0066]Conforme usado neste documento, o termo "composição farmacêutica de referência" ou "Referência" refere-se a uma cápsula contendo 200 mg de éster 1-metiletílico do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico. A composição farmacêutica de referência é administrada oralmente a um paciente humano, sob condições alimentadas de baixo teor de gordura. A composição farmacêutica de referência é o TRICOR®, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois.

[0067]Conforme usado aqui, o termo "$C_{máx}$ Relativa" refere-se à seguinte fórmula:

$$\text{C máx Relativa} = \frac{\text{C máx Observada}}{\text{Cmáx Observada em uma Composição Farmacêutica de Referência}}$$

[0068]A "$C_{máx}$ Observada" na fórmula acima descrita é a $C_{máx}$ da forma de dosagem de teste (tal como, porém não limitada a, uma forma de dosagem da presente invenção, após administração oral sob condições alimentadas ou de jejum).

[0069]Conforme usado aqui, o termo "fator de similaridade" ou "f_2" refere-se à seguinte fórmula:

$$f_2 = 50 \text{ LOG } \{[1+1/n \sum_{t=1}^{n}(R_t-T_t)^2]^{-0,5} \text{ x } 100\}$$

onde LOG = logaritmo para base 10, n = o número de pontos de tempo de amostragem, $\sum$ = somatório sobre os pontos de tempo, R_t = dissolução média no ponto de tempo t da formulação farmacêutica de referência e T_t = dissolução média no ponto de tempo t da forma de dosagem de teste (tal como, porém não limitada a, uma forma de dosagem sólida da presente invenção).

[0070]Um valor de f_2 entre 50 e 100 sugere que dois perfis de dissolução são similares. Uma discussão detalhada do fator de similaridade ou f_2 pode ser encontrada no *Guidance for Industry SUPAC*-MR*: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution, Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation*, U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research ("CDER"), setembro de 1997 CMC 8, páginas 32-33, aqui incorporado por referência.

[0071]Conforme usado aqui, o termo "paciente" refere-se a um animal, preferivelmente um mamífero, incluindo um ser humano ou um ser não humano. Os termos doente e paciente podem ser usados intercambiavelmente nesse documento.

[0072]Conforme usado aqui, o termo "$T_{máx}$" refere-se ao tempo até a concentração no plasma máxima observada.

[0073]Conforme usados aqui, os termos "tratar" e "tratamento" referem-se à

redução na gravidade e/ou na freqüência dos sintomas, à eliminação dos sintomas e/ou da causa básica, à prevenção da ocorrência dos sintomas e/ou de sua causa básica, e à melhora ou à cura do dano. Assim, por exemplo, "tratar" um paciente envolve a prevenção de um distúrbio particular ou evento fisiológico adverso em um indivíduo suscetível, bem como o tratamento de um indivíduo clinicamente sintomático, inibindo ou causando a regressão de um distúrbio ou doença.

[0074]A presente invenção diz respeito às formas de dosagens sólidas que compreendem pelo menos um agente ativo. As formas de dosagens sólidas da presente invenção atingem diversos objetivos. Primeiro, as formas de dosagens sólidas da presente invenção, quando administradas a um paciente humano sob condições de jejum, atingem uma $C_{máx}$ que não excede a $C_{máx}$ de uma composição farmacêutica de referência. Tais formas de dosagens sólidas proporcionam um perfil de segurança comparável à composição farmacêutica de referência. Segundo, algumas das formas de dosagens sólidas da presente invenção, quando administradas a um paciente humano, exibem uma AUC que não difere substancialmente da AUC da composição farmacêutica de referência. Assim, tais formas de dosagens sólidas exibem uma eficácia que é similar àquela da composição farmacêutica de referência. Terceiro, algumas das formas de dosagens sólidas da presente invenção não exibem um efeito do alimento significativo, quando administradas a um paciente sob condições alimentadas e de jejum. Tais formas de dosagens sólidas levam a uma comodidade aumentada para o paciente, o que resulta na obediência crescente pelo paciente, visto que o paciente não necessita assegurar-se que ele está tomando a forma de dosagem com ou sem alimento. Isto é significativo, porque quando há uma obediência insatisfatória pelo paciente, a condição médica para a qual a droga está sendo prescrita pode não ser adequadamente controlada.

[0075]A presente invenção também proporciona um modelo para determinar se uma forma de dosagem sólida recentemente desenvolvida é provável de ser

bioequivalente a uma composição farmacêutica de referência, com base em uma correlação entre a dissolução *in vitro* e a bioequivalência. Adicionalmente, a presente invenção adicionalmente proporciona um modelo para determinar se uma forma de dosagem sólida recentemente desenvolvida é provável de exibir um efeito do alimento significativo, quando administrada a um paciente humano. Além disso, a presente invenção também proporciona um modelo para prever a $C_{máx}$ de uma forma de dosagem sólida recentemente desenvolvida, com base em uma correlação entre a dissolução *in vitro* e a $C_{máx}$. Os modelos descritos aqui reduzem o tempo e os recursos necessários para desenvolver tais formas de dosagens.

II.As Formas de Dosagens da Presente Invenção

A.Dissolução

[0076]Os valores de dissolução mostrados neste documento foram determinados com uma forma de dosagem convencional contendo 130 mg ou 135 mg de agente ativo, a não ser que de outro modo observado.

[0077]Em um aspecto, a presente invenção diz respeito às formas de dosagens que compreendem pelo menos um agente ativo, onde a porcentagem (%) do agente ativo da forma de dosagem dissolvida em uma dissolução *in vitro*, em um pH individual, é como mostrada abaixo, nas Tabelas 3 e 4. Os valores de dissolução mostrados na Tabela 3 foram determinados usando o método de pH individual com uma cápsula convencional contendo 135 mg do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico (nas partes que se seguem, "Droga Pura"). Com base nos valores de $C_{máx}$ nas Tabelas 25-30 nos Exemplos, a $C_{máx}$ da Droga Pura é esperada exceder a $C_{máx}$ da Composição Farmacêutica de Referência. O limite superior dos valores de dissolução mostrados na Tabela 4 é a partir da Tabela 3. Os limites inferiores dos valores de dissolução mostrados na Tabela 4 foram determinados com base nos cálculos do fator de similaridade, usando as Formulações 1-2 e 5-13 (descritas nos Exemplos). Os valores de dissolução representam o menor valor de todos os fatores

de similaridade calculados para as Formulações acima descritas.

Tabela 3

Porcentagem (%) de dissolvido	Tempo
Menos do que, ou igual a, cerca de 70%	Em torno de trinta (30) minutos
Menos do que, ou igual a, cerca de 80%	Em torno de sessenta (60) minutos
Menos do que, ou igual a, cerca de 90%	Em torno de noventa (90) minutos

Tabela 4

Pelo menos cerca de 0,9% em torno de trinta (30) minutos e menos do que, ou igual a, cerca de 70% em torno de trinta (30) minutos
Pelo menos cerca de 7,0% em torno de sessenta (60) minutos e menos do que, ou igual a, cerca de 80% em torno de sessenta (60) minutos
Pelo menos cerca de 0,9% em torno de trinta (30) minutos, menos do que, ou igual a, cerca de 70% em torno de trinta (30) minutos, pelo menos cerca de 7,0% em torno de sessenta (60) minutos e menos do que, ou igual a, cerca de 80% em torno de sessenta (60) minutos
Pelo menos cerca de 0,9% em torno de trinta (30) minutos, menos do que, ou igual a, cerca de 70% em torno de trinta (30) minutos, pelo menos cerca de 7,0% em torno de sessenta (60) minutos, menos do que, ou igual a, cerca de 80% em torno de sessenta (60) minutos e menos do que, ou igual a, cerca de 90% em torno de noventa (90) minutos

[0078]As formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano, sob condições de jejum, todas têm uma $C_{máx}$ que não excede 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. De preferência, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, todas têm uma $C_{máx}$ que é menor do que a $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Adicionalmente, as formas de dosagens descritas acima podem ter uma $C_{máx}$ que é cerca de 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 120% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 115% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 110% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 105% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência ou uma $C_{máx}$ que é cerca de 100% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Além disso, as formas de dosagens descritas acima têm uma $C_{máx}$ que é cerca de 95% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 90% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 85% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, ou uma $C_{máx}$ que é cerca de 80% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Em conseqüência disso, as formas de dosagens descritas neste documento seriam esperadas proporcionar um perfil de segurança que fosse comparável à, ou melhor do que a, composição farmacêutica de referência.

[0079]Além disso, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibem uma AUC que é pelo menos 65% da AUC da composição farmacêutica de referência. Mais especificamente, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibem uma AUC que é pelo menos 70% da AUC da composição farmacêutica de referência, exibem uma AUC que é pelo menos 75%

da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 80% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 85% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 90% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 95% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 100% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 105% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 110% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 115% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 120% da AUC da composição farmacêutica de referência; ou pelo menos 125% da AUC da composição farmacêutica de referência.

[0080]Em um segundo aspecto, a presente invenção diz respeito às formas de dosagens sólidas onde as características de liberação de pelo menos um agente ativo das ditas formas de dosagens sólidas seguem um perfil de raiz quadrada do tempo (t) em uma dissolução *in vitro*, em um pH individual. Os perfis de dissolução que seguem a raiz quadrada do tempo são conhecidos na técnica e são descritos, por exemplo, em T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.,* 52:1145 (1963), Peppas e col., *Pharm. Aata. Helv.*, 60:110-111 (1985); e J.L. Ford e col., *Int. J. Pharm.*, 71:95-104 (1991)). O perfil de raiz quadrada do tempo, usado neste documento, tem a fórmula:

$$\% \text{ de Dissolvido} = A + B(t^n)$$

onde A é a intercepção Y estimada em unidades de % de dissolução. B é uma constante relacionada à taxa de dissolução. A e B são característicos de uma forma de dosagem sólida específica que contém pelo menos um agente ativo. t é o tempo (em horas). n é um expoente de difusão. Para as formas de dosagens sólidas da presente invenção, n é de cerca de 0,4 a cerca de 0,8, preferivelmente de cerca de 0,4 a cerca de 0,7.

[0081]A porcentagem (%) do agente ativo da forma de dosagem dissolvido em uma dissolução *in vitro*, em um pH individual, é como mostrada abaixo, na Tabela 5.

Tabela 5

Porcentagem (%) de dissolvido	Tempo
Pelo menos cerca de 15,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 71,0%	Em torno de 0,5 hora (30 minutos)
Pelo menos cerca de 40,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 81,0%	Em torno de 1,0 hora

[0082]A dissolução do agente ativo em um pH individual, na dita dissolução *in vitro*, é medida em um mínimo de três (3) pontos de tempo, que são selecionados antes da porcentagem de dissolvido ser cerca de 80%. De preferência, estas medições são feitas em réplicas de pelo menos 3 (embora um número maior de réplicas possa ser usado), e o valor médio (também conhecido como média) a partir destas medições usado na fórmula de raiz quadrada do tempo. As formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, todas têm uma $C_{máx}$ que não excede 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. De preferência, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, todas têm uma $C_{máx}$ que é menor do que a $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Adicionalmente, as formas de dosagens descritas acima podem ter uma $C_{máx}$ que é cerca de 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 120% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 115% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 110% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 105% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência ou uma $C_{máx}$ que é cerca de 100% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Além disso, as formas de dosagens descritas

acima têm uma $C_{máx}$ que é cerca de 95% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 90% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 85% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, ou uma $C_{máx}$ que é cerca de 80% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Em conseqüência disso, as formas de dosagens descritas neste documento seriam esperadas proporcionar um perfil de segurança que fosse comparável à, ou melhor do que a, composição farmacêutica de referência.

[0083]Além disso, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibem uma AUC que é pelo menos 65% da AUC da composição farmacêutica de referência. Mais especificamente, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibem uma AUC que é pelo menos 70% da AUC da composição farmacêutica de referência, exibem uma AUC que é pelo menos 75% da AUC da composição farmacêutica de referência, exibem uma AUC que é pelo menos 80% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 85% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 90% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 95% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 100% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 105% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 110% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 115% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 120% da AUC da composição farmacêutica de referência; ou pelo menos 125% da AUC da composição farmacêutica de referência.

[0084]Em um terceiro aspecto, a presente invenção diz respeito às formas de dosagens que compreendem pelo menos um agente ativo, onde a porcentagem (%) do agente ativo da forma de dosagem dissolvido em uma dissolução *in vitro*, em um pH individual, é como mostrada abaixo, na Tabela 6. Os valores de dissolução

mostrados abaixo, na Tabela 6, foram determinados usando um fator de similaridade. Os limites inferiores dos valores de dissolução mostrados na Tabela 6 foram determinados com base nos cálculos do fator de similaridade, usando as Formulações 1-2 e 5-13. Os valores de dissolução representam o menor valor de todos os fatores de similaridade calculados para as Formulações acima descritas. Os limites superiores dos valores de dissolução mostrados na Tabela 6 foram determinados com base nos cálculos do fator de similaridade usando a Droga Pura. Os valores de dissolução representam o menor valor dos fatores de similaridade calculados para a Droga Pura.

Tabela 6

Porcentagem (%) de dissolvido	Tempo
Menos do que, ou igual a, 56,0%	Aproximadamente 0,25 hora (15 minutos)
Pelo menos cerca de 0,9%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 62,0%	Aproximadamente 0,5 hora (30 minutos)
Menos do que, ou igual a, 66,0%	Aproximadamente 0,75 hora (45 minutos)
Pelo menos cerca de 7,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 71,0%	Aproximadamente uma (1) hora (60 minutos)
Menos do que, ou igual a, 79%	Aproximadamente 1,5 hora (90 minutos)

[0085]As formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, todas têm uma $C_{máx}$ que não excede 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. De preferência, as formas de

dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, todas têm uma $C_{máx}$ que é menor do que a $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Adicionalmente, as formas de dosagens descritas acima podem ter uma $C_{máx}$ que é cerca de 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 120% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 115% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 110% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 105% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência ou uma $C_{máx}$ que é cerca de 100% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Além disso, as formas de dosagens descritas acima têm uma $C_{máx}$ que é cerca de 95% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 90% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 85% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, ou uma $C_{máx}$ que é cerca de 80% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Em conseqüência disso, as formas de dosagens descritas neste documento seriam esperadas proporcionar um perfil de segurança que fosse comparável à, ou melhor do que a, composição farmacêutica de referência.

[0086]Além disso, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibem uma AUC que é pelo menos 65% da AUC da composição farmacêutica de referência. Mais especificamente, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibem uma AUC que é pelo menos 70% da AUC da composição farmacêutica de referência, exibem uma AUC que é pelo menos 75% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 80% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 85% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 90% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 95% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo

menos 100% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 105% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 110% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 115% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 120% da AUC da composição farmacêutica de referência; ou pelo menos 125% da AUC da composição farmacêutica de referência.

[0087]Em um quarto aspecto, a presente invenção diz respeito às formas de dosagens que compreendem pelo menos um agente ativo, onde a porcentagem (%) do agente ativo da forma de dosagem dissolvido em uma dissolução *in vitro*, em um pH individual, é como mostrada abaixo, nas Tabelas 7, 8, 9, 10, 11 e 12. Os valores de dissolução mostrados abaixo, nas Tabelas 7, 8, 9, 10, 11 e 12 foram determinados usando um fator de similaridade. Os limites inferiores dos valores de dissolução mostrados nas Tabelas 7, 8, 11 e 12 foram determinados com base nos cálculos do fator de similaridade, usando as Formulações 1-2 e 5-13. Os valores de dissolução representam o menor valor de todos os fatores de similaridade calculados para as Formulações acima descritas. Os limites superiores dos valores de dissolução mostrados nas Tabelas 9, 10, 11 e 12 foram determinados com base nos cálculos do fator de similaridade usando as Formulações 1-2 e 5-13. Os valores de dissolução representam o maior valor de todos os fatores de similaridade calculados para as Formulações acima descritas.

Tabela 7

Porcentagem (%) de dissolvido	Tempo
Pelo menos cerca de 7,0%	Aproximadamente uma (1) hora

Pelo menos cerca de 16,0%	Aproximadamente duas (2) horas
Pelo menos cerca de 24,0%	Aproximadamente três (3) horas
Pelo menos cerca de 28,0%	Aproximadamente três horas e meia (3,5)
Pelo menos cerca de 29,0%	Aproximadamente quatro (4) horas
Pelo menos cerca de 31,0%	Em torno de cinco (5) horas
Pelo menos cerca de 32,0%	Em torno de seis (6) horas
Pelo menos cerca de 35,0%	Em torno de oito (8) horas
Pelo menos cerca de 37,0%	Em torno de dez (10) horas

Tabela 8

Pelo menos cerca de 7,0% em torno de 1 hora e pelo menos cerca de 16,0% em torno de 2 horas
Pelo menos cerca de 7,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0% em torno de 2 horas e pelo menos cerca de 24,0% em torno de 3 horas
Pelo menos cerca de 7,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0% em torno de 3 horas, e pelo menos cerca de 28,0% em torno de 3,5 horas
Pelo menos cerca de 7,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 28,0% em torno de 3,5 horas e pelo menos cerca de 29,0% em torno de 4 horas
Pelo menos cerca de 7,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 28,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 29,0%

em torno de 4 horas e pelo menos cerca de 31,0% em torno de 5 horas
Pelo menos cerca de 7,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 28,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 29,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 31,0% em torno de 5 horas, e pelo menos cerca de 32,0% em torno de 6 horas
Pelo menos cerca de 7,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 28,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 29,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 31,0% em torno de 5 horas, pelo menos cerca de 32,0% em torno de 6 horas, e pelo menos cerca de 35,0% em torno de 8 horas
Pelo menos cerca de 7,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 28,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 29,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 31,0% em torno de 5 horas, pelo menos cerca de 32,0% em torno de 6 horas, pelo menos cerca de 35,0% em torno de 8 horas e pelo menos cerca de 37,0% em torno de 10 horas

Tabela 9

Porcentagem (%) de dissolvido	Tempo
Menos do que, ou igual a, cerca de 41,0%	Em torno de uma (1) hora
Menos do que, ou igual a, cerca de 79,0%	Em torno de duas (2) horas

Tabela 10

Menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora e menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas

Tabela 11

Porcentagem (%) de dissolvido	Tempo
Pelo menos cerca de 7,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0%	Aproximadamente uma (1) hora
Pelo menos cerca de 16,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0%	Aproximadamente duas (2) horas
Pelo menos cerca de 24,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Aproximadamente três (3) horas
Pelo menos cerca de 28,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Aproximadamente três horas e meia (3,5)
Pelo menos cerca de 29,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Aproximadamente quatro (4) horas
Pelo menos cerca de 31,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Em torno de cinco (5) horas
Pelo menos cerca de 32,0%, porém	Em torno de seis (6) horas

menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	
Pelo menos cerca de 35,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Em torno de oito (8) horas
Pelo menos cerca de 37,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Em torno de dez (10) horas

Tabela 12

Pelo menos cerca de 7,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora e pelo menos cerca de 16,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas
Pelo menos cerca de 7,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas e pelo menos cerca de 24,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em 3 horas
Pelo menos cerca de 7,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas e pelo menos cerca de 28,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas
Pelo menos cerca de 7,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0%,

porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 28,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas e pelo menos 29,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 4 horas
Pelo menos cerca de 7,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 28,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos 29,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 4 horas e pelo menos cerca de 31,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 5 horas
Pelo menos cerca de 7,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 28,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos 29,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 31,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 5 horas, e pelo menos cerca de 32,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 6 horas
Pelo menos cerca de 7,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 28,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos 29,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca

de 100,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 31,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 5 horas, pelo menos cerca de 32,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 6 horas, e pelo menos cerca de 35,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 8 horas
Pelo menos cerca de 7,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 16,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 24,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 28,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos 29,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 31,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 5 horas, pelo menos cerca de 32,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 6 horas, pelo menos cerca de 35,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 8 horas e pelo menos cerca de 37,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 10 horas

[0088]As formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, todas têm uma $C_{máx}$ que não excede 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. De preferência, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, todas têm uma $C_{máx}$ que é menor do que a $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Adicionalmente, as formas de dosagens descritas acima podem ter uma $C_{máx}$ que é cerca de 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 120% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 115% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência,

uma $C_{máx}$ que é cerca de 110% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 105% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência ou uma $C_{máx}$ que é cerca de 100% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Além disso, as formas de dosagens descritas acima têm uma $C_{máx}$ que é cerca de 95% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 90% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 85% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, ou uma $C_{máx}$ que é cerca de 80% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Em conseqüência disso, as formas de dosagens descritas neste documento seriam esperadas proporcionar um perfil de segurança que fosse comparável à, ou melhor do que a, composição farmacêutica de referência.

[0089]Além disso, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibem uma AUC que é pelo menos 65% da AUC da composição farmacêutica de referência. Mais especificamente, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibem uma AUC que é pelo menos 70% da AUC da composição farmacêutica de referência, exibem uma AUC que é pelo menos 75% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 80% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 85% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 90% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 95% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 100% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 105% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 110% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 115% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 120% da AUC da composição farmacêutica de referência; ou pelo menos 125% da AUC da composição farmacêutica de referência.

[0090]Em um quinto aspecto, a presente invenção diz respeito às formas de

dosagens que compreendem pelo menos um agente ativo, onde a porcentagem (%) do agente ativo da forma de dosagem dissolvido em uma dissolução *in vitro*, em um pH individual, é como mostrada abaixo, nas Tabelas 13. 14. 15 e 16. Os valores de dissolução mostrados abaixo, nas Tabelas 13, 14, 15 e 16 foram determinados usando um fator de similaridade. Os limites inferiores dos valores de dissolução mostrados nas Tabelas 13 e 14 foram determinados com base nos cálculos do fator de similaridade, usando as Formulações 1, 5, 8 e 9-13. Os valores de dissolução representam o menor valor de todos os fatores de similaridade calculados para as Formulações acima descritas. Os limites superiores dos valores de dissolução mostrados nas Tabelas 15 e 16 foram determinados com base nos cálculos do fator de similaridade usando as Formulações 1, 5, 8 e 9-13. Os valores de dissolução representam o maior valor de todos os fatores de similaridade calculados para as Formulações acima descritas.

Tabela 13

Porcentagem (%) de dissolvido	Tempo
Pelo menos cerca de 9,0%	Aproximadamente uma (1) hora
Pelo menos cerca de 21,0%	Aproximadamente duas (2) horas
Pelo menos cerca de 34,0%	Aproximadamente três (3) horas
Pelo menos cerca de 39,0%	Aproximadamente três horas e meia (3,5)
Pelo menos cerca de 44,0%	Aproximadamente quatro (4) horas
Pelo menos cerca de 49,0%	Em torno de cinco (5) horas
Pelo menos cerca de 54,0%	Em torno de seis (6) horas
Pelo menos cerca de 60,0%	Em torno de oito (8) horas
Pelo menos cerca de 67,0%	Em torno de dez (10) horas

Tabela 14

Pelo menos cerca de 9,0% em torno de 1 hora e pelo menos cerca de 21,0% em torno de 2 horas
Pelo menos cerca de 9,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0% em torno de 2 horas e pelo menos cerca de 34,0% em torno de 3 horas
Pelo menos cerca de 9,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 34,0% em torno de 3 horas, e pelo menos cerca de 67,0% em torno de 3,5 horas
Pelo menos cerca de 9,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 34,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 67,0% em torno de 3,5 horas e pelo menos cerca de 44,0% em torno de 4 horas
Pelo menos cerca de 9,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 34,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 67,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 44,0% em torno de 4 horas e pelo menos cerca de 49,0% em torno de 5 horas
Pelo menos cerca de 9,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 34,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 67,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 44,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 49,0% em torno de 5 horas, e pelo menos cerca de 54,0% em torno de 6 horas
Pelo menos cerca de 9,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 34,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 67,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 44,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 49,0% em torno de 5 horas, pelo menos cerca de

54,0% em torno de 6 horas, e pelo menos cerca de 60,0% em torno de 8 horas
Pelo menos cerca de 9,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 34,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 67,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 44,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 49,0% em torno de 5 horas, pelo menos cerca de 54,0% em torno de 6 horas, pelo menos cerca de 60,0% em torno de 8 horas e pelo menos cerca de 67,0% em torno de 10 horas

Tabela 15

Porcentagem (%) de dissolvido	Tempo
Pelo menos cerca de 9,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0%	Aproximadamente uma (1) hora
Pelo menos cerca de 21,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0%	Aproximadamente duas (2) horas
Pelo menos cerca de 34,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Aproximadamente três (3) horas
Pelo menos cerca de 39,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Aproximadamente três horas e meia (3,5)
Pelo menos cerca de 44,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Aproximadamente quatro (4) horas
Pelo menos cerca de 49,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de	Em torno de cinco (5) horas

100,0%	
Pelo menos cerca de 54,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Em torno de seis (6) horas
Pelo menos cerca de 60,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Em torno de oito (8) horas
Pelo menos cerca de 67,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0%	Em torno de dez (10) horas

Tabela 16

Pelo menos cerca de 9,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora e pelo menos cerca de 21,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas
Pelo menos cerca de 9,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas e pelo menos cerca de 34,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em 3 horas
Pelo menos cerca de 9,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 34,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas, e pelo menos cerca de 39,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas
Pelo menos cerca de 9,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0%

em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 34,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 39,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas e pelo menos cerca de 44,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 4 horas
Pelo menos cerca de 9,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 34,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 39,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 44,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 4 horas e pelo menos cerca de 49,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 5 horas
Pelo menos cerca de 9,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em 2 horas, pelo menos cerca de 34,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 39,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 44,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 49,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 5 horas, e pelo menos cerca de 54,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 6 horas
Pelo menos cerca de 9,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 34,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas, pelo

menos cerca de 39,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 44,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 49,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 5 horas, pelo menos cerca de 54,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 6 horas, e pelo menos cerca de 60,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 8 horas
Pelo menos cerca de 9,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 41,0% em torno de 1 hora, pelo menos cerca de 21,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 79,0% em torno de 2 horas, pelo menos cerca de 34,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3 horas, pelo menos cerca de 39,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 3,5 horas, pelo menos cerca de 44,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 4 horas, pelo menos cerca de 49,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 5 horas, pelo menos cerca de 54,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 6 horas, pelo menos cerca de 60,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 8 horas e pelo menos cerca de 67,0%, porém menos do que, ou igual a, cerca de 100,0% em torno de 10 horas

[0091]As formas de dosagens tendo os valores de dissolução mostrados acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibem uma AUC similar (a saber, elas são bioequivalentes) à AUC da composição farmacêutica de referência. Em conseqüência disso, as formas de dosagens descritas neste documento seriam esperadas proporcionar uma eficácia comparável à composição farmacêutica de referência.

[0092]Além disso, as formas de dosagens descritas acima, após

administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibem uma AUC que é pelo menos 65% da AUC da composição farmacêutica de referência. Mais especificamente, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, exibem uma AUC que é pelo menos 70% da AUC da composição farmacêutica de referência, exibem uma AUC que é pelo menos 75% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 80% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 85% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 90% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 95% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 100% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 105% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 110% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 115% da AUC da composição farmacêutica de referência, pelo menos 120% da AUC da composição farmacêutica de referência; ou pelo menos 125% da AUC da composição farmacêutica de referência.

[0093]As formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, todas têm uma $C_{máx}$ que não excede 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. De preferência, as formas de dosagens descritas acima, após administração a um paciente humano sob condições de jejum, todas têm uma $C_{máx}$ que é menor do que a $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Adicionalmente, as formas de dosagens descritas acima podem ter uma $C_{máx}$ que é cerca de 125% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 120% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 115% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 110% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 105% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência ou uma $C_{máx}$ que é cerca de 100% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Além disso, as formas de dosagens descritas acima têm uma $C_{máx}$ que é cerca de

95% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 90% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, uma $C_{máx}$ que é cerca de 85% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência, ou uma $C_{máx}$ que é cerca de 80% da $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência. Em conseqüência disso, as formas de dosagens descritas neste documento seriam esperadas proporcionar um perfil de segurança que fosse comparável à, ou melhor do que a, composição farmacêutica de referência.

B.Ausência de Efeito do Alimento Significativo sobre a Administração Oral

[0094]A presente invenção também diz respeito às formas de dosagens sólidas contendo pelo menos um agente ativo que não têm um efeito do alimento significativo sobre a administração oral da dita forma de dosagem a um ou mais pacientes necessitando de seu tratamento. Conforme usado aqui, o termo "não tem um efeito do alimento significativo" significa (a) que, quando uma forma de dosagem sólida da presente invenção, que contém um agente ativo, for oralmente administrada a um paciente humano, sob condições alimentadas, a dita forma de dosagem exibe uma AUC que é similar à (ou não difere substancialmente da) AUC da dita forma de dosagem após a administração oral a um paciente humano, sob condições de jejum (significando que a AUC da forma de dosagem da presente invenção, após a administração oral a um paciente humano, sob condições alimentadas, não é afetada pelo alimento); ou (b) que, quando a $C_{máx}$ da forma de dosagem sólida da presente invenção (nas partes que se seguem, "$C_{máx}$ P.I."), após administração oral a um paciente humano, sob condições alimentadas ou de jejum, for dividida pela $C_{máx}$ da composição farmacêutica de referência (nas partes que se seguem, "$C_{máx}$ R.P.C."), a razão resultante é menor do que 1,25 (a saber, [$C_{máx}$ P.I. (alimentada ou em jejum) / $C_{máx}$ R.P.C. (condições alimentadas de baixo teor de gordura)] < 1,25). De preferência, as formas de dosagens sólidas da presente invenção, com a administração oral a um paciente humano em um estado alimentado e em jejum, têm uma AUC (alimentado)/AUC (em

jejum) que é entre 0,70 e 1,43 ou mais preferivelmente, entre 0,80 e 1,25.

[0095]Em um aspecto, a presente invenção diz respeito às formas de dosagens compreendendo um agente ativo, onde a dita forma de dosagem exibe um $\Delta diss_{2,0h}$ de entre -10,0 a 17,0, preferivelmente entre -10,0 a 9,0, mais preferivelmente entre -10,0 a 2,0. As formas de dosagens exibindo um $\Delta diss_{2,0h}$ de entre -10,0 a 17,0, preferivelmente -10 a 9,0, mais preferivelmente, -10,0 a 2,0 (daqui por diante referidas como as "Δ de faixas de dissolução") foram verificadas não ter um efeito do alimento significativo com a administração oral a um paciente humano, sob condições alimentadas. Não somente de fato as formas de dosagens exibindo a Δ de faixa de dissolução exibem uma ausência de um efeito do alimento significativo com a administração oral, como também a correlação aqui antes descrita, a saber, a diferença na liberação como medida usando $\Delta diss_t$, proporciona um modelo preditivo que pode ser usado para descrever a relação entre uma propriedade *in vitro* (a saber, a dissolução) da forma de dosagem sólida e uma propriedade *in vivo*, a saber, o efeito do alimento. Este modelo pode ser usado para auxiliar no desenvolvimento de novas dosagens sólidas compreendendo o ingrediente ativo. Especificamente, este modelo permite que um formulador efetue um teste de dissolução *in vitro* relativamente rápido, para determinar se uma forma de dosagem recentemente desenvolvida, contendo o ingrediente ativo, é ou não provável de exibir um efeito do alimento significativo com a administração oral a um paciente sob condições alimentadas, sem a necessidade de conduzir testes *in vivo* (a saber, ser humano) mais caros. Usando este modelo, as formas de dosagens identificadas como prováveis de não exibir um efeito do alimento significativo com a administração oral podem ser alvejadas para desenvolvimento de produto adicional, enquanto que aquelas formas de dosagens identificadas como prováveis de exibir um efeito do alimento significativo podem ser descontinuadas de qualquer desenvolvimento adicional.

[0096]O modelo acima descrito foi desenvolvido primeiramente determinando

o $\Delta diss_{2,0h}$ para cada uma das sete formas de dosagens contendo pelo menos um agente ativo (a saber, as formas de dosagens 1, 2, 5, 6, 7, 8 e 10, que são descritas em mais detalhe nos Exemplos). O $\Delta diss_{2,0h}$ obtido para cada forma de dosagem foi considerado ser um indicador de um efeito do alimento *in vivo* com relação à $C_{máx}$.

[0097]Além do $\Delta diss_{2,0h}$, a $\Delta C_{máx}$ Relativa Observada foi determinada para cada uma das sete formas de dosagens descritas acima. Os valores da $\Delta C_{máx}$ Relativa Observada obtidos para cada forma de dosagem foram então regredidos no $\Delta diss_{2,0h}$ usando a regressão linear simples, para obter a equação de predição de regressão dos mínimos quadrados, que envolve somente uma curva e uma intercepção. Esta equação de predição de regressão foi usada para obter a $\Delta C_{máx}$ Relativa predita (daqui por diante "$\Delta C_{máx}$ Relativa Predita"). Os valores mínimos e máximos da $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita foram considerados como a faixa aceitável para a $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita. As faixa aceitáveis associadas para o $\Delta diss_{2,0h}$ (a saber, a Δ de faixa de dissolução descrita acima) foram obtidas por resolução da equação de predição de regressão para $\Delta diss_{2,0h}$ na faixa mínima e máxima para a $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita (Ver a Figura 2).

[0098]Em um outro aspecto, a presente invenção diz respeito às formas de dosagens compreendendo um agente ativo, onde a dita forma de dosagem tem uma $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita de -0,2 a +0,8, preferivelmente de -0,2 a +0,2 (daqui por diante referida como a "faixa de $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita"). Para determinar se uma forma de dosagem sólida tem uma $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita de -0,2 a +0,8, a seguinte fórmula é usada:

$$\Delta C_{máx} \text{ Relativa Predita} = 0,096 - 0,035\Delta diss_{0,5h} + 0,082\Delta diss_{1,0h} + 0,037\Delta diss_{2,0h}$$

[0099]As formas de dosagens tendo uma $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita que incide na faixa de $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita (a saber, -0,2 a +0,8, preferivelmente -0,2 a +0,2), não têm um efeito do alimento significativo com a administração oral a um paciente, sob

condições alimentadas ou em jejum. Não somente de fato as formas de dosagens tendo um valor dentro da faixa de $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita exibem uma ausência de um efeito do alimento significativo com a administração oral, como também a correlação aqui antes descrita proporciona um modelo preditivo que pode ser usado para descrever a relação entre a propriedade *in vitro* (a saber, a dissolução) da forma de dosagem sólida e uma propriedade *in vivo*, a saber, o efeito do alimento. Este modelo pode ser usado para auxiliar no desenvolvimento de novas dosagens sólidas compreendendo o ingrediente ativo. Especificamente, este modelo permite que um formulador efetue um teste de dissolução *in vitro* relativamente rápido, para determinar se uma forma de dosagem recentemente desenvolvida, contendo o ingrediente ativo, é ou não provável de exibir um efeito do alimento significativo com a administração oral a um paciente sob condições alimentadas, sem a necessidade de conduzir testes *in vivo* (a saber, ser humano) mais caros. Usando este modelo, as formas de dosagens identificadas como prováveis de não exibir um efeito do alimento significativo com a administração oral podem ser alvejadas para desenvolvimento de produto adicional, enquanto que aquelas formas de dosagens identificadas como prováveis de exibir um efeito do alimento significativo podem ser descontinuadas de qualquer desenvolvimento adicional.

[00100]O modelo acima descrito foi desenvolvido primeiramente determinando os $\Delta diss_{0,5h}$, $\Delta diss_{1,0h}$ e $\Delta diss_{2,0h}$ para sete formulações (a saber, as formas de dosagens 1, 2, 5, 6, 7, 8 e 10, que são descritas em mais detalhe nos Exemplos). Os $\Delta diss_{0,5h}$, $\Delta diss_{1,0h}$ e $\Delta diss_{2,0h}$ obtidos para cada forma de dosagem, em cada um destes pontos de tempo, foram considerados ser indicadores de um efeito do alimento *in vivo* com relação à $C_{máx}$.

[00101]Além dos $\Delta diss_{0,5h}$, $\Delta diss_{1,0h}$ e $\Delta diss_{2,0h}$ descritos acima, a $\Delta C_{máx}$ Relativa Observada foi determinada para cada uma das sete formas de dosagens descritas acima. A $\Delta C_{máx}$ Relativa Observada para cada forma de dosagem foi então regredida nos $\Delta diss_{0,5h}$, $\Delta diss_{1,0h}$ e $\Delta diss_{2,0h}$ usando a regressão linear múltipla, para obter a

equação de predição de regressão dos mínimos quadrados. A equação de predição de regressão (daqui por diante "RPE") obtida era a mesma equação usada para a $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita descrita neste documento (a saber, $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita = $0,096 - 0,035\Delta diss_{0,5h} + 0,082\Delta diss_{1,0h} + 0,037\Delta diss_{2,0h}$). Assim, esta equação foi usada para obter a $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita. Os valores mínimos e máximos da $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita foram considerados como a faixa aceitável para a $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita. Um gráfico de correlação da $\Delta C_{máx}$ Relativa Observada (sobre o eixo Y) contra a $\Delta C_{máx}$ Relativa Predita mínima e máxima (sobre o eixo X) é mostrado na Figura 1. O coeficiente de correlação foi determinado ser 0,986.

III.Composição e Métodos para Preparar as Formas de Dosagens da Presente Invenção

[00102]Os benefícios das formas de dosagens da presente invenção podem ser obtidos com qualquer forma de dosagem que proporcione uma liberação modificada do agente ativo. Os exemplos de tais formas de dosagens que podem ser usadas incluem, porém não estão limitados aos, sistemas de matrizes, sistemas controlados de membranas (que são também referidos como "sistemas de reservatórios"), sistemas de liberação em pulsos ou bombas osmóticas. Cada um destes sistemas é descrito em mais detalhe neste documento. Uma discussão detalhada de tais formas de dosagens pode também ser encontrada em: (i) *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, ed. D. L. Wise, e col., Marcel Dekker, Inc., Nova York, Nova York (2000), e (ii) e *Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, and Applications*, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc., Nova York, Nova York (1992).

[00103]Os sistemas de matrizes são bastante conhecidos para aqueles versados na técnica. Para as formas de dosagens da presente invenção, pelo menos um agente ativo é homogeneamente disperso em pelo menos um mecanismo controlador de taxa e opcionalmente, com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Esta mistura pode ser preparada em uma forma de dosagem, tal como, porém não limitada a, um pó, um grânulo, glóbulo, precipitado, particulado, um comprimido, um minicomprimido ou um aglomerado. A presente invenção também contempla que a forma de dosagem, tal como, porém não limitada a um pó, um grânulo, glóbulo, precipitado, particulado, um comprimido, um minicomprimido ou um aglomerado, pode ser espalhada sobre o alimento ou dissolvida em uma bebida apropriada para consumo do paciente. A presente invenção também contempla que, após a dita forma de dosagem ser preparada, ela pode ser opcionalmente circundada ou revestida com uma ou mais camadas controladoras de taxa e/ou um ou mais revestimentos entéricos, que serão descritos em mais detalhe neste documento.

[00104]Conforme usado aqui, o termo "pelo menos um mecanismo controlador de taxa" refere-se a um agente que controla ou modula a taxa de liberação do agente ativo a partir da forma de dosagem. O pelo menos um mecanismo controlador de taxa geralmente compreende um material não tóxico, inerte, que é pelo menos parcialmente, e em geral substancial e completamente passível de desgaste em um ambiente de uso. A seleção dos materiais adequados para o mecanismo controlador de taxa da presente invenção dependerá do período desejado para a liberação do agente ativo da forma de dosagem, o que é bastante conhecido para aqueles versados na técnica.

[00105]O mecanismo controlador de taxa usado em uma forma de dosagem de matriz pode ser um agente hidrofílico, agentes hidrofóbicos ou suas combinações. Adicionalmente, o mecanismo controlador de taxa pode opcionalmente incluir qualquer excipiente farmaceuticamente aceitável que possa auxiliar a modular a hidrofilicidade e/ou a hidrofobicidade dos agentes hidrofílicos e/ou hidrofóbicos. Os agentes hidrofílicos que podem ser usados incluem, porém não estão limitados à, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, poli(óxido de etileno), polietileno glicóis ("PEG"), goma xanthum, alginatos, polivinil pirrolidonas, amidos,

homopolímeros e copolímeros reticulados de ácido acrílico e outras substâncias farmaceuticamente aceitáveis com propriedades de intumescimento e/ou formação de gel e suas combinações. Os agentes hidrofóbicos que podem ser usados incluem, porém não estão limitados às, ceras e agentes insolúveis em água. Os exemplos de ceras que podem ser usadas incluem, porém não estão limitados às, ceras naturais e sintéticas, tais como, cera de carnaúba, cera de abelhas, cera de candelilla, ceras de parafina e suas combinações. Os agentes insolúveis em água incluem, porém não estão limitados aos, copolímeros de metacrilato de amônio (tais como Eudragit® RL100, RS100), celulose, etilcelulose, acetatos de celulose, acetato butirato de celulose, acetato propionato de celulose, copolímeros de éster metacrílico (Eudragit® NE30D), celulose microcristalina e fosfato de cálcio dibásico e suas combinações. Os exemplos de um mecanismo controlador de taxa usado na forma de um revestimento ou membrana incluem, porém não estão limitados à, etilcelulose (tal como Surelease® e Aquacoat® ECD), copolímeros de metacrilato de amônio (tais como Eudragit® RL30D e RS30D) e copolímeros de éster metacrílico (tais como Eudragit® NE30D).

[00106]Alguém versado na técnica seria capaz de determinar os tipos e as quantidades de excipientes farmaceuticamente aceitáveis que seriam adequados e apropriados para tais formas de dosagens de matrizes. Os exemplos de excipientes farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados nas formas de dosagens da presente invenção incluem, porém não estão limitados a, uma ou mais cargas, aglutinantes, lubrificantes/agentes de deslizamento, agentes intensificadores da solubilidade, agentes de suspensão, agentes adoçantes e/ou aromatizantes, conservantes, tampões, agentes molhantes, agentes desintegrantes, agentes efervescentes, tensoativos, umectantes, retardadores de solução, absorventes, solventes, outros aditivos farmaceuticamente aceitáveis e suas combinações.

[00107]As cargas que podem ser usadas na presente invenção incluem, porém não estão limitadas aos, amidos, lactose, celulose microcristalina, sacarose,

glicose, sorbitol, manitol e suas combinações. Os exemplos de cargas que podem ser usadas são a celulose microcristalina, tal como Avicel® PH101 e Avicel® PH102; a lactose, tal como o monoidrato de lactose, a lactose anidra e Pharmatosee DCL21; o fosfato de cálcio dibásico, tal como Emcompress®.

[00108]Os aglutinantes que podem ser usados na presente invenção incluem, porém não estão limitados às, celuloses, tais como hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, celulose microcristalina, polivinil pirrolidona, amidos e outras substâncias farmaceuticamente aceitáveis com propriedades coesivas.

[00109]Os lubrificantes e os agentes de deslizamento que podem ser usados na presente invenção incluem, porém não estão limitados ao, dióxido de silício coloidal, tal como Aerosil® 200, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, polietileno glicóis sólidos, estearil fumarato de sódio, sílica gel e suas misturas e outras substâncias com propriedades lubrificantes ou de deslizamento.

[00110]Os agentes intensificadores da solubilidade que podem ser usados incluem, porém não estão limitados aos, co-solventes, tais como etanol ou propileno glicol, tensoativos e substâncias poliméricas, tais como polissorbatos, polialquileno glicóis, poloxâmeros ou polivinilpirrolidona, e ácidos graxos oleosos e seus ésteres mono- ou diglicerílicos, tais como ácido linoléico ou monolaurato de glicerila.

[00111]Os agentes de suspensão que podem ser usados incluem, porém não estão limitados à, carboximetilcelulose, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulose e polietileno glicóis.

[00112]Os adoçantes que podem ser usados na presente invenção são qualquer adoçante natural ou artificial, tal como, porém não limitado à, sacarose, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartame e acessulfame. Os exemplos de agentes aromatizantes são Magnasweet®, essência de goma de mascar, essências de frutas e similares.

[00113]Os conservantes que podem ser usados na presente invenção incluem,

porém não estão limitados ao, sorbato de potássio, metilparaben, propilparaben, ácido benzóico e seus sais, outros ésteres de ácido para-hidroxibenzóico, tais como butil-paraben, álcoois, tais como álcool etílico ou benzílico, compostos fenólicos, tais como fenol, ou compostos quaternários, tais como cloreto de benzalcônio.

[00114]Os tampões adequados que podem ser usados na presente invenção incluem, porém não estão limitados aos, tampões de fosfato, acetato, citrato, succi-nato e histidina.

[00115]Os agentes molhantes que podem ser usados na presente invenção incluem, porém não estão limitados ao, lauril sulfato de amônio e lauril sulfato de sódio.

[00116]Os agentes desintegrantes adequados, que podem ser usados na pre-sente invenção, incluem, porém não estão limitados à, polivinil pirrolidona reticulada, amido de milho, amido de batata, amido de maíz e amidos modificados, ágar-ágar, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, ácidos algínicos, croscarmelose sódica, amido glicolato de sódio, celulose microcristalina e suas misturas.

[00117]Os agentes efervescentes adequados, que podem ser usados na pre-sente invenção, são os conjugados efervescentes, tais como, porém não limitados a, um ácido orgânico e um carbonato ou bicarbonato. Os ácidos orgânicos adequados incluem, porém não estão limitados aos, ácidos e anidridos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico, e algínico, e aos sais de ácidos. Os carbonatos e os bicarbonatos adequados incluem, porém não estão limitados ao, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, carbonato de magnésio, glicina carbonato de sódio, carbonato de L-lisina e carbonato de arginina.

[00118]O termo "tensoativo" é usado em seu sentido convencional na pre-sente invenção. Qualquer tensoativo é adequado, quer seja ele anfotérico, não-iônico, catiônico, quer seja aniônico. Os exemplos de tensoativos adequados incluem, porém não estão limitados ao, lauril sulfato de sódio, polissorbatos, tais como monooleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato de polioxietileno sorbitan, ou um outro

éster de polioxietileno sorbitan (p.ex., os Tweens® comercialmente disponíveis, tais como, o Tween® 20 e o Tween® 80 (ICI Speciality Chemicals)), dioctilsulfossuccinato de sódio (DOSS), lecitina, álcool estearílico, álcool cetoestearílico, colesterol, óleo de polioxietileno ricina, glicerídeos de ácidos graxos de polioxietileno, poloxâmeros (p.ex., os Pluronics F68® e F108®, que são copolímeros em blocos de óxido de etileno e óxido de propileno); derivados de óleo de polioxietileno rícino ou suas misturas.

[00119]Os exemplos de umectantes que podem ser usados incluem, porém não estão limitados ao, glicerol, sorbitol, pentatol, polietileno glicol ou propileno glicol.

[00120]Os exemplos de absorventes que podem ser usados incluem, porém não estão limitados ao, caulim e bentonita.

[00121]A forma de dosagem pode opcionalmente ser circundada ou revestida com pelo menos uma camada não controladora de taxa. As funções da camada não controladora de taxa incluem, porém não estão limitadas a, proporcionar estabilidade para o agente ativo, funcionar como um auxiliar de processo e/ou como um intensificador cosmético para a formulação. A camada não controladora de taxa pode ser formada como uma camada, revestimento ou membrana individual ou uma pluralidade de camadas, revestimentos ou membranas individuais.

[00122]Quando a forma de dosagem contiver uma camada não controladora de taxa, a dita camada não controladora de taxa pode ser feita de um ou mais polímeros, bem como outros ingredientes conhecidos na técnica, tais como, porém não limitados aos, agentes plasticizantes, pigmentos/agentes de opacificação, ceras, etc. Os exemplos de polímeros que podem ser usados incluem, porém não estão limitados à, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, metilcelulose, poli(álcool vinílico) e polietileno glicol. Os exemplos de agentes plasticizantes que podem ser usados incluem, porém não limitados ao(s), polietileno glicol(óis), glicerina, triacetina, citrato de trietila, ftalato de dietila, e óleos minerais. Os exemplos de pigmentos/agentes de opacificação que podem ser usados incluem, porém não estão limitados aos, corantes

solúveis em água (por exemplo, amarelo sunset, amarelo quinolina, eritrosina, e tartrazina), pigmentos (por exemplo, lacas de alumínio, óxidos de titânio, óxidos de ferro e talco), e produtos naturais (por exemplo, riboflavina, carotenóides, clorofila, antocianinas, e carmina). Os exemplos de uma cera que pode ser usada é uma cera de parafina.

[00123]As formas de dosagens de matrizes podem ser preparadas usando práticas padrões bastante conhecidas para aqueles versados na técnica, mistura direta, granulação a seco (compressão com cilindro), granulação a úmido (granulação de alto cisalhamento), moagem ou peneiramento, secagem (se a granulação a úmido for usada), extrusão/esferonização, rolagem ou compressão, e, opcionalmente, revestimento. Por exemplo, tais formas de dosagem podem ser preparadas misturando-se pelo menos um agente ativo, pelo menos um mecanismo controlador de taxa, e opcionalmente, pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, para obter uma mistura de pós. A mistura de pós pode então ser despejada em uma cápsula ou comprimida em comprimidos. Adicionalmente, a mistura de pós pode ser adicionalmente submetida à granulação ou à extrusão e o granulado ou o extrudado pode ser moldado em um comprimido ou despejado em uma cápsula, usando práticas de rotina conhecidas na técnica. Tais formas de dosagens de matrizes podem conter o agente ativo na quantidade de cerca de 10 a cerca de 85% em uma base de peso para peso, com base no peso final da forma de dosagem. O restante da dosagem pode conter os ingredientes acima descritos em quantidades que possam ser ajustadas para atingir o perfil de liberação do agente desejado, cujas práticas são conhecidas na técnica.

[00124]A presente invenção também contempla que as formas de dosagens de matrizes descritas neste documento possam, tal como após serem despejadas em cápsulas ou comprimidas em comprimidos, ser subsequentemente revestidas com um ou mais revestimentos entéricos. Os revestimentos entéricos que podem ser usados para tais revestimentos são descritos em mais detalhe aqui. Por exemplo, tais formas

de dosagens podem ser preparadas misturando-se pelo menos um agente ativo e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, para obter uma mistura de pós. A mistura de pós pode então ser revestida entérica, pode ser comprimida em um comprimido que pode ser revestido entérico ou pode ser despejada em uma cápsula, que pode ser revestida entérica. Também, a mistura de pós pode ser submetida a uma granulação adicional usando práticas de rotina, conhecidas na técnica, e os grânulos resultantes revestidos entéricos. Os grânulos resultantes podem então ser despejados em uma cápsula e a cápsula revestida com pelo menos um revestimento entérico, usando práticas de rotina conhecidas na técnica.

[00125]Um outro sistema que pode ser usado para preparar as formas de dosagens da presente invenção é um sistema de reservatório. Neste sistema, pelo menos um núcleo contendo ou compreendendo pelo menos um agente ativo é revestido ou acamado com pelo menos um revestimento, camada ou membrana farmaceuticamente aceitável. O revestimento, a camada ou a membrana, e a sua quantidade relativa, oferecem uma resistência predeterminada à difusão do agente ativo a partir do reservatório para o trato gastrointestinal. Assim, o agente ativo é gradualmente liberado do núcleo para o trato gastrointestinal, desse modo proporcionando uma liberação continuada desejada do pelo menos um agente ativo.

[00126]Conforme resumidamente mencionado acima, os sistemas de reservatórios e os métodos para preparar tais formas de dosagens são bastante conhecidos na técnica. Por exemplo, as Patentes U.S. Nos 5.286.497 e 5.737.320, ambas as quais são, pelo presente, incorporadas por referência, descrevem tais formas de dosagens e os seus métodos de produção. Nas formas de dosagens da presente invenção, o(s) núcleo(s) pode(m) ser um grânulo, glóbulo, precipitado, particulado, microesfera, minicomprimido, comprimido ou aglomerado. O núcleo pode ser preparado em uma variedade de modos diferentes. Por exemplo, o núcleo pode compreender uma mistura de pelo menos um agente ativo e pelo menos um dos mecanismos

controladores de taxas descritos anteriormente neste documento e, opcionalmente, pelo menos um dos excipientes farmaceuticamente aceitáveis descritos anteriormente aqui. Alternativamente, o núcleo pode compreender pelo menos um agente ativo e, opcionalmente, pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável e pode ser adicionalmente circundado ou revestido com pelo menos um mecanismo controlador de taxa. Alternativamente, o núcleo pode compreender um substrato inerte, sobre o qual é aplicado pelo menos um agente ativo e, opcionalmente, pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Além disso, o substrato pode ser adicionalmente circundado ou revestido com pelo menos um mecanismo controlador de taxa, pelo menos uma camada não controladora de taxa, pelo menos um revestimento entérico ou quaisquer combinações destes.

[00127]Opcionalmente, o núcleo pode também conter uma ou mais camadas não controladoras de taxas, conforme descrito anteriormente aqui. A posição da camada não controladora de taxa na formulação não é crítica. Por exemplo, a camada não controladora de taxa pode estar presente entre o núcleo e um revestimento entérico ou outro revestimento polimérico. Alternativamente, a camada não controladora de taxa pode circundar ou revestir um revestimento entérico ou outro revestimento polimérico.

[00128]O núcleo pode conter o agente ativo na quantidade de cerca de 10 a cerca de 99%, em uma base de peso para peso, com base no peso final do núcleo. O restante do núcleo pode conter os ingredientes acima descritos em quantidades que possam ser ajustadas para atingir o perfil de liberação do agente ativo desejado, cujas práticas são conhecidas na técnica.

[00129]O núcleo pode ser produzido usando práticas de rotina, conhecidas na técnica, tais como, porém não limitadas à, mistura direta, granulação a seco (compressão com cilindro), granulação a úmido (granulação de alto cisalhamento), moagem ou peneiramento, secagem (se a granulação a úmido for usada),

extrusão/esferonização, rolagem ou compressão, e, opcionalmente, revestimento.

[00130]O segundo componente principal de um sistema de reservatório é pelo menos um revestimento, camada ou membrana para uso no controle da liberação do agente ativo da forma de dosagem. Um exemplo de um revestimento, camada ou membrana que pode ser usada é um revestimento polimérico. Os exemplos de polímeros adequados que podem ser usados incluem, porém não estão limitados à, etilcelulose, acetato de celulose, propionato de celulose (peso molecular mais baixo, médio ou mais elevado), acetato propionato de celulose, acetato butirato de celulose, acetato ftalato de celulose, triacetato de celulose, poli(metacrilato de metila), poli(metacrilato de etila), poli(metacrilato de butila), poli(metacrilato de isobutila), poli(metacrilato de hexila), poli(metacrilato de isodecila), poli(metacrilato de laurila), poli(metacrilato de fenila), poli(acrilato de metila), poli(acrilato de isopropila), poli(acrilato de isobutila), poli(acrilato de octadecila), poli(etileno), poli(etileno) de baixa densidade, poli(etileno) de alta densidade, poli(propileno), poli(óxido de etileno), poli(tereftalato de etileno), poli(éter vinil isobutílico), poli(acetato de vinila), poli(cloreto de vinila) ou poliuretano ou suas misturas.

[00131]O revestimento polimérico pode ser aplicado ao núcleo usando métodos e práticas conhecidos na técnica. Os exemplos de dispositivos de revestimento adequados incluem os revestidores de leitos fluidos e os revestidores de tanques. As técnicas de aplicação são descritas em mais detalhe em: i) Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical compositions, ed. J. W. McGinity, Marcel Dekker, Inc. Nova York, Nova York (1997); e ii) Pharmaceutical compositions: Tablets Vol. 3. ed. H. A. Lieberman, L. Lachman e J. B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. Nova York, Nova York, págs. 77-287, (1990).

[00132]Um outro revestimento, camada ou membrana que pode ser aplicada ao núcleo é pelo menos um revestimento entérico. Um ou mais revestimentos entéricos podem ser aplicados sobre o núcleo (o núcleo pode conter ou não uma ou mais

camadas controladoras de taxas, camadas não controladoras de taxas ou combinações de camadas controladoras de taxas e camadas não controladoras de taxas). Por exemplo, um revestimento entérico pode ser disperso ou dissolvido em água ou em um solvente orgânico adequado e então pulverizado sobre o núcleo ou aplicado como um revestimento seco sobre o núcleo. Qualquer revestimento entérico pode ser usado na presente invenção, incluindo, porém não limitado às, soluções ou dispersões de copolímeros de ácido metacrílico e éster metacrílico, acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose, poli(acetato ftalato de vinila), copolímeros de acrilato de etila/ácido metacrílico, acetato trimelitato de celulose, goma-laca e suas combinações. Por razões ambientais, os revestimentos de base aquosa podem ser usados na presente invenção também. Os exemplos de revestimentos de base aquosa que podem ser usados incluem, porém não estão limitados aos, copolímeros de ácido metacrílico e éster metacrílico, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose, copolímeros de acrilato de etila/ácido metacrílico, acetato ftalato de celulose e suas combinações.

[00133]O revestimento entérico pode ser formado como uma camada única ou como camadas múltiplas. A espessura do revestimento pode ser prontamente determinada por aqueles versados na técnica, porém deve ser suficiente para proteger a forma de dosagem no ambiente ácido do estômago.

[00134]O(s) revestimento(s) entérico(s) pode(m) conter um ou mais agentes plasticizantes farmaceuticamente aceitáveis (para obter propriedades mecânicas desejáveis, tais como, porém não limitadas à, flexibilidade e resistência aperfeiçoadas do revestimento entérico), tais como, porém não limitados à, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, sebacato de dibutila, álcool cetílico, polietileno glicóis, polissorbatos. O tipo e a quantidade de agente plasticizante usado dependerão da composição pretendida do revestimento entérico e podem ser prontamente determinados por alguém versado na técnica. Além de um ou mais agentes

plasticizantes, o revestimento entérico pode também conter agentes antiaglutinação, tais como talco, bem como dispersantes, colorantes, pigmentos, agentes antiespumantes, assim como outros agentes farmaceuticamente aceitáveis, para aumentar a espessura do revestimento entérico e/ou regular ou modular a difusão dos sucos gástricos ácidos no núcleo.

[00135]Se um ou mais revestimentos entéricos forem usados, um revestimento entre o núcleo e o revestimento entérico pode também ser usado (tal revestimento é frequentemente referido como um "sub-revestimento"). Qualquer polímero formador de filme pode ser usado como um sub-revestimento. Por exemplo, polímeros tais como o poli(álcool vinílico), a hidroxipropil celulose, a hidroxipropil metil celulose podem ser usados.

[00136]Em um sistema de bomba osmótica, um núcleo é envolvido por uma membrana semipermeável tendo pelo menos um orifício. A membrana semipermeável é permeável à água, porém impermeável ao agente ativo. Quando o sistema for exposto aos fluidos corpóreos, a água penetrará através da membrana semipermeável até o núcleo do comprimido contendo os excipientes osmóticos e pelo menos um agente ativo. A pressão osmótica aumenta dentro da forma de dosagem e o agente ativo é liberado através do orifício em uma tentativa de igualar a pressão.

[00137]Nas bombas mais complexas, o núcleo pode conter múltiplos compartimentos internos. Por exemplo, o primeiro compartimento pode conter pelo menos um agente ativo e o segundo compartimento pode conter pelo menos um polímero que incha no contato com o fluido. Após a ingestão, o polímero incha no compartimento contendo o agente ativo em uma taxa predeterminada e força o agente ativo a partir da forma de dosagem naquela taxa.

[00138]Os sistemas de liberação em pulsos são também bastante conhecidos para aqueles versados na técnica. Os sistemas de liberação em pulsos liberam pelo menos um agente ativo em pulsos (a saber, em diferentes pontos de tempo). Os

sistemas de liberação em pulsos podem também incluir uma combinação de liberação imediata e liberação prolongada. As múltiplas configurações são adequadas para as formas de dosagens de liberação em pulsos do agente ativo.

[00139]As bombas osmóticas são bastante conhecidas na técnica e têm sido descritas na literatura. Por exemplo, as Patentes U.S. Nos 4.088.864, 4.200.098, e 5.573.776; todas as quais são, pelo presente, incorporadas por referência, descrevem bombas osmóticas e métodos para a sua fabricação.

[00140]Em geral, as bombas osmóticas são tipicamente formadas por compressão de um comprimido de uma droga osmoticamente ativa (ou uma droga osmoticamente inativa em combinação com um agente osmoticamente ativo ou osmagente) e então revestimento do comprimido com uma membrana semipermeável, que é permeável a um fluido de base aquosa externo, porém impermeável à passagem de droga e/ou osmagente. Um ou mais orifícios de distribuição podem ser perfurados através da parede da membrana semipermeável. Alternativamente, o(s) orifício(s) através da parede pode(m) ser formado(s) in situ por incorporação na parede de materiais formadores de poros capazes de lixiviação. Em operação, o fluido de base aquosa externo é absorvido através da parede da membrana semipermeável e contata o pelo menos um agente ativo para formar uma solução ou suspensão do agente ativo. A solução ou suspensão de agente ativo é então "bombeada" para fora, através do orifício, à medida que fluido novo é absorvido através da membrana semipermeável.

[00141]Conforme mencionado anteriormente neste documento, as bombas osmóticas podem conter múltiplos compartimentos distintos. O primeiro compartimento pode conter o agente ativo, conforme descrito acima, e o segundo compartimento pode conter um elemento acionador expansível, consistindo em uma camada de um polímero hidrofílico capaz de intumescer, o qual opera para diminuir o volume ocupado pelo agente ativo, desse modo distribuindo o agente ativo a partir do dispositivo, em uma taxa controlada, durante um período de tempo prolongado.

Alternativamente, os compartimentos podem conter doses separadas de pelo menos um agente ativo.

[00142]As membranas semipermeáveis que podem ser usadas incluem, porém não estão limitadas aos, polímeros semipermeáveis, conhecidos na técnica como membranas de osmose e osmose reversa, tais como acrilato de celulose, diacilato de celulose, triacilato de celulose, acetato de celulose, diacetato de celulose, triacetato de celulose, acetato de ágar, triacetato de amilose, acetato de beta glucano, dimetil acetato de acetaldeído, acetato etil carbamato de celulose, poliamidas, poliuretanos, poliestirenos sulfonados, acetato ftalato de celulose, acetato metil carbamato de celulose, acetato succinato de celulose, acetato dimetil aminoacetato de celulose, acetato etil carbamato de celulose, acetato cloroacetato de celulose, dipalmitato de celulose, dioctanoato de celulose, dicaprilato de celulose, dipentanlato de celulose, acetato valerato de celulose, acetato succinato de celulose, propionato succinato de celulose, metil celulose, acetato p-tolueno sulfonato de celulose, acetato butirato de celulose, polímeros semipermeáveis reticulados seletivamente, formados pela co-precipitação de um poliânion e um policátion, conforme divulgado nas Patentes U.S. Nos 3.173.876, 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006, e 3.546.142, polímeros semipermeáveis, como divulgados por Loeb e Sourirajan na Patente U.S. No 3.133.132, derivados de poliestireno ligeiramente reticulados, poli(estireno sulfonato de sódio) reticulado, poli(cloreto de vinilbenziltrimetil amônio), acetato de celulose tendo um grau de substituição até 1 e um teor de acetila até 50%, diacetato de celulose tendo um grau de substituição de 1 a 2 e um teor de acetila de 21 a 35%, triacetato de celulose tendo um grau de substituição de 2 a 3 e um teor de acetila de 35 a 44,8%, conforme divulgado na Patente U.S. No 4.160.020.

[00143]O agente osmótico presente na bomba, que pode ser usado quando o pelo menos um agente ativo, ele próprio, não for, de modo suficiente, osmoticamente ativo, são compostos osmoticamente efetivos solúveis no fluido que entra na bomba,

e exibe um gradiente de pressão osmótica através da parede semipermeável contra o fluido externo. Os osmagentes osmoticamente efetivos, úteis para o presente propósito, incluem o sulfato de magnésio, o sulfato de cálcio, o cloreto de magnésio, o cloreto de sódio, o cloreto de lítio, o sulfato de potássio, o carbonato de sódio, o sulfito de sódio, o sulfato de lítio, o cloreto de potássio, o sulfato de sódio, o d-manitol, a uréia, o sorbitol, o inositol, a rafinose, a sacarose, a glicose, os polímeros hidrofílicos, tais como os polímeros de celulose, as suas misturas, e similares. O osmagente pode estar presente em uma quantidade em excesso, e ele pode estar em qualquer forma física, tal como partícula, pó, grânulo, e similares. A pressão osmótica nas atmosferas dos osmagentes adequados para a invenção será maior do que zero e geralmente até cerca de 50.662,5 kPa (500 atm), ou maior.

[00144]O elemento acionador expansível pode ser um polímero hidrofílico, capaz de intumescer, o qual interage com a água e os fluidos biológicos aquosos e intumesce ou expande até um estado de equilíbrio. Os polímeros exibem a capacidade de intumescer em água e reter uma parte significativa da água absorvida dentro da estrutura polimérica. Os polímeros intumescem ou expandem até um grau muito alto, normalmente exibindo um aumento de volume de 2 a 50 vezes. Os polímeros podem ser reticulados ou podem não ser reticulados. Os polímeros hidrofílicos, capazes de intumescer, podem ser ligeiramente reticulados, tais reticulações sendo formadas por ligações iônicas covalentes ou ligações de hidrogênio. Os polímeros podem ser de origem de planta, animal ou sintética. Os polímeros hidrofílicos que podem ser usados na presente invenção incluem o poli(hidróxi metacrilato de alquila) tendo um peso molecular de 30.000 a 5.000.000; a carragenina capa, a polivinilpirrolidona tendo peso molecular de 10.000 a 360.000; os hidrogéis aniônicos e catiônicos; os complexos de polieletrólitos; o poli(álcool vinílico) tendo baixo teor de acetato residual, reticulado com glioxal, formaldeído, ou glutaraldeído e tendo um grau de polimerização de 200 a 30.000; uma mistura de metil celulose; ágar reticulado e carboximetil celulose; um

copolímero insolúvel em água, capaz de intumescer em água, produzido por formação de uma dispersão de copolímero finamente dividido de anidrido maléico com estireno, etileno, propileno, butileno ou isobutileno reticulado com de 0,001 a cerca de 0,5 mol de agente de reticulação saturado por mol de anidrido maléico no copolímero; os polímeros capazes de intumescer em água de N-vinil lactams, e similares.

[00145]O termo "orifício", conforme usado neste documento, refere-se aos meios e métodos adequados para liberar o pelo menos um agente ativo de um sistema osmótico. A expressão inclui uma ou mais aberturas ou orifícios que tenham sido perfurados através da membrana semipermeável por procedimentos mecânicos. Alternativamente, o orifício pode ser formado por incorporação de um elemento passível de desgaste, tal como um tampão de gelatina, na membrana semipermeável. Nos casos onde a membrana semipermeável for suficientemente permeável à passagem de agente ativo, os poros na membrana podem ser suficientes para liberar o pelo menos um agente ativo em quantidades suficientes para atender o limiar de plasma. Em tais casos, o termo "passagem" refere-se aos poros dentro da parede da membrana, embora nenhum furo ou outro orifício tenha sido perfurado através dela. Uma descrição detalhada das passagens osmóticas e das dimensões máximas e mínimas para uma passagem é divulgada nas Patentes dos Estados Unidos Nos 3.845.770 e 3.916.899, cujas divulgações são incorporadas neste documento, por referência.

[00146]As bombas osmóticas podem ser feitas usando práticas de rotina, conhecidas para aqueles versados na técnica. Por exemplo, em uma modalidade, o pelo menos um agente ativo, pelo menos um mecanismo controlador de taxa e, opcionalmente, pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável podem ser alojados em uma área do compartimento adjacente à passagem, são comprimidos em um sólido tendo uma dimensão que corresponde às dimensões internas da área do compartimento que o pelo menos um agente ativo ocupará, ou o agente ativo, o mecanismo controlador de taxa e os excipientes e um solvente são misturados em uma

forma sólida ou semi-sólida por métodos convencionais, tais como, porém não limitados à, moagem por bolas, calandragem, agitação ou moagem por rolos, e então comprimidos em um formato pré-selecionado. A seguir, uma camada de um polímero hidrofílico é colocada em contato com a camada de droga em um modo similar, e as duas camadas circundadas com uma parede semipermeável. A sobreposição da formulação de droga e do polímero hidrofílico pode ser fabricada por técnicas convencionais de prensagem de duas camadas. A parede pode ser aplicada por moldagem, pulverização ou imersão dos formatos comprimidos em um material formador de parede. Uma outra técnica que pode ser usada para aplicar a parede é o procedimento de suspensão em ar. Este procedimento consiste em suspender e tombar o agente comprimido e o polímero hidrofílico seco em uma corrente de ar e uma composição formadora de parede até a parede ser aplicada ao compósito de agente-polímero hidrofílico. O procedimento de suspensão em ar é descrito na Patente U.S. No 2.799.241; J. Am. Pharm. Assoc., 48:451-459 (1979). Os outros procedimentos de manufatura são descritos em Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46. págs. 62-70 (1969); e em Pharmaceutical Sciences, por Remington, Décima Quarta Edição, págs. 1626-1678 (1970), publicado por Mack Publishing Company, Easton, PA.

[00147]Conforme mencionado anteriormente neste documento, a presente invenção inclui quaisquer formas de dosagens adequadas para a administração oral, incluindo, porém não limitadas às, cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, etc. As formas de dosagens líquidas para a administração oral são também contempladas aqui e incluem, porém não estão limitadas às, emulsões, soluções, suspensões ou xaropes farmaceuticamente aceitáveis.

[00148]Alguém de habilidade comum na técnica apreciará que a quantidade efetiva de pelo menos um agente ativo contido em qualquer forma de dosagem pode ser determinada empiricamente, usando experimentação de rotina. Os níveis reais de dosagem do agente ativo nas formulações da presente invenção podem ser

variados para obter uma quantidade de agente ativo que seja efetiva para obter uma resposta terapêutica desejada. O nível de dosagem selecionado depende do efeito terapêutico desejado, da rota de administração, da potência do agente ativo administrado, da duração desejada do tratamento e de outros fatores.

IV.Outros Agentes Ativos Farmaceuticamente Aceitáveis e Terapia de Combinação

[00149]As formas de dosagens sólidas da presente invenção podem também compreender agentes ativos farmaceuticamente aceitáveis diferentes do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, dos sais de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico e/ou do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado (os ditos agentes ativos diferentes do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, dos sais de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico e/ou do ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado são coletivamente referidos aqui como "outros agentes"). Adicionalmente, estes outros agentes podem ser co-acondicionados com as formas de dosagens da presente invenção ou co-administrados como uma ou mais formas de dosagens separadas e distintas, juntamente com as formas de dosagens sólidas da presente invenção. Estes outros agentes podem ser da mesma classe terapêutica que o agente ativo (p.ex., agentes farmacêuticos reguladores de lipídios) ou podem ser de diferentes classes terapêuticas (p.ex., agentes farmacêuticos anti-hipertensivos). Os exemplos de outros agentes que podem ser incluídos nas, ou como parte das, formas de dosagens da presente invenção, ou co-administrados com as formulações da presente invenção incluem, porém não estão limitados aos, agentes reguladores de lipídios, agentes anti-hipertensivos, agentes antidiabéticos, agentes de perda de peso, agentes anti-retrovirais, agentes antiplaquetas ou vitaminas e minerais.

[00150]Os exemplos de tais outros agentes ativos incluem, porém não estão limitados aos:

•agentes reguladores de lipídios (tais como, porém não limitados à, atorvastatina, sinvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, ácido clofíbrico, niacina/ácido nicotínico, torcetrapib, colestipol, ésteres etílicos de ácido ômega-3, colesevelam, colestiramina, ezetimibe, MD-0727, genfibrozil ou probucol);

•agentes anti-hipertensivos (tais como, porém não limitados à, anlodipina, benazepril, benidipina, candesartam, captopril, carvedilol, darodipina, dilitazem, diazoxida, doxazosina, enalapril, epleronona, eprosartam, felodipina, fenoldopam, fosinopril, guanabenz, iloprost, irbesartam, isradipina, lercardinipina, lisinopril, losartam, minoxidil, nebivolol, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, omapatrilat, fenoxibenzamina, prazosina, quinapril, reserpina, semotiadil, sitaxsentam, terazosina, telmisartam, labetolol, valsartam, triantereno, metoprolol, metildopa, ramipril, olmesartam, timolol, verapamil, clonidina, nadolol, bendrometiazida, torsemida, hidroclorotiazida, espinronolactona, perindopril, hidralazina, betaxolol, furosimida, pembutolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, nadolol, pembutolol, pindolol, propranolol, timolol, indapamida, trandolopril, amilorida, moexipril, metolozona, ou valsartam);

•agentes antidiabéticos (tais como, porém não limitados à, acarbose, insulina oral, acetoexamida, clorpropamida, ciglitazona, farglitazar, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glucagon, gliburida, glimepirida, miglitol, pioglitazona, nateglinida, pimagedina, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida, triampterina ou troglitazona);

•agentes de perda de peso (tais como, porém não limitados à, fentermina, fendimetrazina, benzfetamina, dietilpropiom, sibutramina, orlistat ou rimonabant);

•agentes anti-retrovirais (tais como, porém não limitados ao, amprenavir, tiprinavir, lamivudina, indinavir, entricitabina, abacavir, enfuvirtida, saquinavir, lopinavir, ritonavir, fosamprenavir, mesilato de delaviradina, zidovudina, atazanavir, efavirenz, tenofivir, entricitabina, didanosina, nelfinavir, nevirapina, ou estavudina);

•agentes antiplaquetas (tais como, porém não limitados à, aspirina, cilostazol, ou pentoxifilina); ou

•vitaminas, minerais ou combinações de vitaminas e minerais (tais como, porém não limitadas ao, ácido fólico, cálcio, ou ferro).

[00151]Conforme aludido brevemente neste documento, o(s) outro(s) agente(s) pode(m) ser incluído(s) nas formas de dosagens da presente invenção. A posição e a quantidade exatas do(s) outro(s) agente(s) a ser(em) incluído(s) nas formas de dosagens da presente invenção podem ser prontamente determinadas por alguém versado na técnica e dependerão do(s) outro(s) agente(s) a ser(em) distribuído(s), bem como do tratamento a ser proporcionado. Quando o(s) outro(s) agente(s) for(em) incluído(s) nas formas de dosagens da presente invenção, então o agente ativo (pelo menos um de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico, sais de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico e/ou ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico tamponado) e o(s) outro(s) agente(s) são administrados em uma única formulação. Alternativamente, o(s) outro(s) agente(s) e o agente ativo podem estar contidos, cada um, em formas de dosagens separadas e então ser administrados simultânea ou sucessivamente.

V.Métodos de Utilização das Formas de Dosagens da Presente Invenção

[00152]As formulações orais da presente invenção podem ser usadas no tratamento de uma variedade de condições. Quando as formulações orais da presente invenção contiverem pelo menos um agente ativo e as suas combinações, tais formulações podem ser usadas no tratamento de condições, tais como a hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia, os distúrbios cardiovasculares, a doença cardíaca coronária, a doença vascular periférica (incluindo a doença da artéria carótida sintomática) e os distúrbios metabólicos (tais como, porém não limitados à, obesidade, diabete, hiperfagia, anormalidades endócrinas, doença de armazenagem de triglicerídeos, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Lawrence-Moon, síndrome de Prader-Labhart-

Willi, hipofagia, anorexia e caquexia). Além disso, estas formulações podem ser usadas como terapia adjuntiva para a redução do colesterol lipoproteína de baixa densidade (daqui por diante, "C-LDL "), colesterol total (daqui por diante, "C-total"), triglicerídeos, e apolipoproteína B (nas partes que se seguem, "Apo B") em pacientes adultos com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista (Tipos IIa e IIb de Fredrickson). Estas composições podem também ser usadas como terapia adjuntiva para o tratamento de pacientes adultos com hipertrigliceridemia (hiperlipidemia Tipos IV e V de Fredrickson). Os níveis marcadamente elevados de triglicerídeos no soro (por exemplo, >2000 mg/dL) podem aumentar o risco de desenvolver pancreatite. Adicionalmente, estas formulações podem adicionalmente ser usadas para outras indicações orais onde os agentes reguladores de lipídios forem tipicamente usados.

[00153]Como forma de exemplo, e não de limitação, os exemplos da presente invenção serão dados agora.

EXEMPLO 1: Formulações Farmacêuticas

[00154]As formulações a seguir foram preparadas e testadas *in vitro* e também em pacientes humanos saudáveis: (a) três formulações de mini-comprimidos (cada uma não tendo nenhum revestimento entérico) contendo ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico (Formulações 1, 2, e 8); (b) seis (6) formulações de mini-comprimidos revestidas contendo sal de colina de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico (Formulações 5 e 9-13); (c) comprimido revestido entérico de unidade única contendo sal de colina de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico (Formulação 6); e (d) grânulos revestidos contendo ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico em cápsulas (Formulação 7). As Formulações 3 e 4 (contendo um sal de colina de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico) foram preparadas, testadas *in vitro*, porém não testadas em pacientes humanos. Além disso, uma bomba osmótica de protótipo contendo o sal de colina de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico foi testada *in vitro*, porém não foi testada em

seres humanos.

[00155]As composições das formulações acima descritas são listadas abaixo, nas Tabelas 15 a 24 (estas formulações são referidas nos exemplos subseqüentes como "Formulação 1" ou "Forma 1", "Formulação 5" ou "Forma 5", ou "Formulação 10" ou "Forma 10", etc., respectivamente). Todas as formulações são manufaturadas usando um processo de manufatura similar, exceto pelo processo de revestimento. Especificamente, um processo de granulação de alto cisalhamento é usado para incorporar o ingrediente ativo e os excipientes farmaceuticamente aceitáveis nos grânulos. Os grânulos são peneirados, secados, peneirados (ou moídos) e misturados com os ingredientes restantes, para formar a mistura final de pós. A partir desse ponto, ocorrem diversos processos. Para todas as formulações, com a exceção da Formulação 7, a mistura final de pós foi adicionalmente comprimida usando uma máquina de compressão rotativa para produzir os comprimidos. Para as Formulações 5-6 e 9-13, os comprimidos são revestidos com um revestimento entérico. As Formulações 1, 2, 3 e 8 não foram revestidas. As misturas de pós da Formulação 7 e os mini-comprimidos da Formulação 4 foram revestidos com um mecanismo controlador de taxa (a saber, um polímero controlador de taxa).

[00156]Uma descrição detalhada de todos os processos de manufatura é proporcionada abaixo.

Tabela 15

Composição da Formulação 1 (mini-comprimidos sem revestimento entérico em cápsulas). O tamanho de cada comprimido é aproximadamente 2 mm de diâmetro. A concentração de dose de cada cápsula é 130 mg de equivalente de ácido livre.

Ingrediente	% P/P

	(com base no peso do núcleo do comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico	35%
HPMC K15M	10%
Avicel PH101	12%
PVP 30	2,25%
Extragranular	
Dióxido de silício coloidal	0,5%
HPMC K15	40%
Estearato de magnésio	0,25%
Revestimento	Não aplicado

Processo de Manufatura para a Formulação 1

Etapa	
1	Pesar a quantidade apropriada para cada ingrediente. Carregar os ingredientes intragranulares para uma granuladora de alto cisalhamento e misturar a seco por aproximadamente 1 minuto
2	Adicionar quantidade apropriada de água na granuladora de alto cisalhamento acima mencionada e iniciar a granulação.
3	Interromper a adição de água e continuar a granulação por uma quantidade apropriada de tempo até um ponto final predeterminado (por exemplo, potência ou tempo).
4	Descarregar a granulação acima mencionada através de uma

	peneira com malha e colocar em uma secadora de leito fluido para a secagem.
5	Peneirar a granulação a seco.
6	Peneirar a HPMC K15M extracelular e o dióxido de silício coloidal através de uma peneira com malha, carregar para um misturador e misturar por 2 minutos.
7	Carregar a granulação seca e peneirada da etapa 5 para o misturador e misturar por 5 minutos
8	Peneirar o estearato de magnésio através de uma peneira com malha, carregar para o misturador acima mencionado e misturar por 1 minuto.
9	Descarregar a mistura de pós acima mencionada da etapa 8 para uma máquina de prensagem rotativa. Comprimir os comprimidos no peso-alvo do comprimido.
10	Encapsular os comprimidos revestidos em cápsulas. Conduzir a detecção de metal das cápsulas e descartar as cápsulas rejeitadas. Acondicionar as cápsulas aceitáveis em frascos para suprimentos clínicos.

Tabela 16

Composição da Formulação 2 (mini-comprimidos sem revestimento entérico em cápsulas). O tamanho de cada comprimido é aproximadamente 3,2 mm de diâmetro. A concentração de dose de cada cápsula é 130 mg de equivalente de ácido livre.

Ingrediente	% P/P (com base no peso do núcleo do

	comprimido)
Núcleo	
Ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico	40%
Fosfato de cálcio dibásico	15%
Avicel PH101	24%
PVP 30	5%
Monoidrato de lactose	15%
Estearato de magnésio	1%
Revestimento	Não aplicado

Processo de Manufatura para a Formulação 2

Etapa	
1	Pesar a quantidade apropriada para cada ingrediente. Carregar todos os ingredientes (exceto o estearato de magnésio) para uma granuladora de alto cisalhamento e misturar a seco por aproximadamente 1 minuto
2	Adicionar quantidade apropriada de água na granuladora de alto cisalhamento acima mencionada e iniciar a granulação.
3	Interromper a adição de água e continuar a granulação por uma quantidade apropriada de tempo até um ponto final predeterminado (por exemplo, potência ou tempo).
4	Descarregar a granulação acima mencionada através de uma peneira com malha e colocar em um forno para a secagem.
5	Moer a granulação a seco e descarregar para o misturador.
6	Peneirar o estearato de magnésio através de uma peneira com

	malha, carregar para o misturador acima mencionado e misturar por uma quantidade apropriada de tempo.
7	Descarregar a mistura de pós acima mencionada para uma máquina de prensagem rotativa. Comprimir os comprimidos no peso-alvo do comprimido.
8	Encapsular manualmente os comprimidos revestidos em cápsulas. Conduzir a detecção de metal das cápsulas e descartar as cápsulas rejeitadas. Acondicionar as cápsulas aceitáveis em frascos para suprimentos clínicos.

Tabela 17

Composição da Formulação 3 (comprimidos à base de HPMC de unidade individual sem revestimento). A concentração de dose de cada comprimido é 130 mg de equivalente de ácido livre.

Ingrediente	% P/P (com base no peso do núcleo do comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Sal de colina de ácido 2-[4-(4-cloroben-zoil)fenóxi]-2-metil-propanóico	61,0%
HPMC K15M	30,25%
Avicel PH101	5,0%
PVP 30	3,0%
Extragranular	
Dióxido de silício coloidal	0,25%

Estearato de magnésio	0,5%
Revestimento	
Nenhum	

Processo de Manufatura para a Formulação 3

Etapa	
1	Pesar a quantidade apropriada para cada ingrediente. Carregar os ingredientes intragranulares para uma granuladora de alto cisalhamento e misturar a seco até ficar uniforme.
2	Adicionar quantidade apropriada de água na granuladora de alto cisalhamento acima mencionada e iniciar a granulação.
3	Interromper a adição de água e continuar a granulação por uma quantidade apropriada de tempo até um ponto final predeterminado (por exemplo, potência ou tempo).
4	Descarregar a granulação acima mencionada através de uma peneira com malha e colocar em um forno para a secagem.
5	Passar a granulação a seco através de uma peneira com malha. Moer a granulação retida sobre a peneira.
6	Carregar as granulações peneiradas e moídas para um misturador em V. Peneirar o dióxido de silício coloidal através de uma peneira com malha e carregar para o mesmo misturador em V. Misturar até ficar uniforme.
7	Peneirar o estearato de magnésio através de uma peneira com malha e carregar para o misturador em V acima mencionado. Misturar até ficar uniforme.
8	Descarregar a mistura de pós acima mencionada para uma máquina

	de prensagem rotativa. Comprimir os comprimidos no peso-alvo do comprimido.
9	Acondicionar os comprimidos em frascos para suprimentos clínicos.

Tabela 18

Composição da Formulação 4 (mini-comprimidos revestidos em cápsula). A concentração de dose de cada cápsula é 130 mg de equivalente de ácido livre.

Ingrediente	% P/P (com base no peso do núcleo do comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Sal de colina de ácido 2-[4-(4-cloroben-zoil)fenóxi]-2-metil-propanóico	40,0%
Avicel PH101	24,0%
Fosfato de dicálcio	15,0%
Monoidrato de lactose	15,0%
PVP 30	5,0%
Extragranular	
Estearato de magnésio	1,0%
Revestimento	
Surelease E-7-19010 (teor de sólidos)	6,0%
Opadry Clear	1,5%

Processo de Manufatura para a Formulação 4

Etapa	
1	Pesar a quantidade apropriada para cada ingrediente. Carregar os ingredientes intragranulares para uma granuladora de alto cisalhamento e misturar a seco até ficar uniforme.
2	Adicionar quantidade apropriada de água na granuladora de alto cisalhamento acima mencionada e iniciar a granulação.
3	Interromper a adição de água e continuar a granulação por uma quantidade apropriada de tempo até um ponto final predeterminado (por exemplo, potência ou tempo).
4	Descarregar a granulação acima mencionada através de uma peneira com malha e colocar em um forno para a secagem.
5	Passar a granulação a seco através de uma peneira com malha. Moer a granulação retida sobre a peneira.
6	Carregar as granulações peneiradas e moídas para um misturador em V.
7	Peneirar o estearato de magnésio através de uma peneira com malha e carregar para o misturador em V acima mencionado. Misturar até ficar uniforme.
8	Descarregar a mistura de pós acima mencionada para uma máquina de prensagem rotativa. Comprimir os comprimidos no peso-alvo do comprimido.
9	Carregar a água, o talco, e o citrato de trietila para um recipiente e misturar, e então misturar bem com o Surelease e o Opadry.
10	Carregar os comprimidos prensados acima mencionados para um revestidor Wuster e iniciar o revestimento usando a solução de revestimento pré-misturada. Interromper o revestimento quando o nível-alvo de revestimento for atingido.

11	Encapsular manualmente os comprimidos revestidos em cápsulas. Conduzir a detecção de metal das cápsulas e descartar as cápsulas rejeitadas. Acondicionar as cápsulas aceitáveis em frascos para suprimentos clínicos.

Tabela 19

Composição da Formulação 5 (mini-comprimidos revestidos entéricos em cápsula). O tamanho de cada comprimido é aproximadamente 3,2 mm de diâmetro. A concentração de dose de cada cápsula é 130 mg de equivalente de ácido livre.

Ingrediente	% P/P (com base no peso do núcleo do comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Sal de colina de ácido 2-[4-(4-cloroben-zoil)fenóxi]-2-metil-propanóico	49,9%
HPMC K15M	35,0%
Avicel PH101	11,1%
PVP 30	3%
Extragranular	
Dióxido de silício coloidal	0,5%
Estearato de magnésio	0,5%
Revestimento	
Eudragit® L30 D55	10,4%
Talco	5,2%
Citrato de Trietila	1,6%

Processo de Manufatura para a Formulação 5

Etapa	
1	Pesar a quantidade apropriada para cada ingrediente. Carregar os ingredientes intragranulares para uma granuladora de alto cisalhamento e misturar a seco por 1 minuto.
2	Adicionar quantidade apropriada de água na granuladora de alto cisalhamento acima mencionada e iniciar a granulação.
3	Interromper a adição de água e continuar a granulação por uma quantidade apropriada de tempo até um ponto final predeterminado (por exemplo, potência ou tempo).
4	Descarregar a granulação acima mencionada através de uma peneira com malha e colocar em um forno para a secagem.
5	Passar a granulação a seco através de uma peneira com malha. Moer a granulação retida sobre a peneira.
6	Carregar as granulações peneiradas e moídas para um misturador em V. Peneirar o dióxido de silício coloidal através de uma peneira com malha e carregar para o mesmo misturador em V. Misturar por 5 minutos.
7	Peneirar o estearato de magnésio através de uma peneira com malha e carregar para o misturador em V acima mencionado. Misturar por 2 minutos.
8	Descarregar a mistura de pós acima mencionada para uma máquina de prensagem rotativa. Comprimir os comprimidos no peso-alvo do comprimido.
9	Carregar a água, o talco, e o citrato de trietila para um recipiente e misturar, e então misturar bem com a suspensão de Eudragit®

	L30 D55.
10	Carregar os comprimidos prensados acima mencionados para um revestidor Wuster e iniciar o revestimento usando a solução de revestimento pré-misturada. Interromper o revestimento quando o nível-alvo de revestimento for atingido.
11	Encapsular manualmente os comprimidos revestidos em cápsulas. Conduzir a detecção de metal das cápsulas e descartar as cápsulas rejeitadas. Acondicionar as cápsulas aceitáveis em frascos para suprimentos clínicos.

Tabela 20

Composição da Formulação 6 (comprimido revestido entérico de unidade individual). A concentração de dose de cada comprimido é 130 mg de equivalente de ácido livre.

Ingrediente	% P/P (com base no peso do núcleo do comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Sal de colina de ácido 2-[4-(4-cloroben-zoil)fenóxi]-2-metil-propanóico	65%
HPMC K15M	15%
Avicel PH101	10,75%
PVP 30	3%
Extragranular	
Avicel PH102	5,0%

Dióxido de silício coloidal	0,75%
Estearato de magnésio	0,5%
Revestimento	
Eudragit® L30 D55	9,5%
Talco	4,8%
Citrato de Trietila	1,4%

Processo de Manufatura para a Formulação 6

Etapa	
1	Pesar a quantidade apropriada para cada ingrediente. Carregar os ingredientes intragranulares para uma granuladora de alto cisalhamento e misturar a seco até ficar uniforme.
2	Adicionar quantidade apropriada de água na granuladora de alto cisalhamento acima mencionada e iniciar a granulação.
3	Interromper a adição de água e continuar a granulação por uma quantidade apropriada de tempo até um ponto final predeterminado (por exemplo, potência ou tempo).
4	Descarregar a granulação acima mencionada através de uma peneira com malha e colocar em um forno para a secagem.
5	Passar a granulação a seco através de uma peneira com malha. Moer a granulação retida sobre a peneira.
6	Carregar as granulações peneiradas e moídas para um misturador em V. Peneirar o dióxido de silício coloidal e o Avicel® através de uma peneira com malha e carregar para o mesmo misturador em V. Misturar até ficar uniforme.
7	Peneirar o estearato de magnésio através de uma peneira com

	malha e carregar para o misturador em V acima mencionado. Misturar até ficar uniforme.
8	Descarregar a mistura de pós acima mencionada para uma máquina de prensagem rotativa. Comprimir os comprimidos no peso-alvo do comprimido.
9	Carregar a água, o talco, e o citrato de trietila para um recipiente e misturar, e então misturar bem com a suspensão de Eudragit® L30 D55.
10	Carregar os comprimidos prensados acima mencionados para um revestidor e iniciar o revestimento usando a solução de revestimento pré-misturada. Interromper o revestimento quando o nível-alvo de revestimento for atingido.
11	Acondicionar os comprimidos aceitáveis em frascos para suprimentos clínicos.

Tabela 21

Composição da Formulação 7 (grânulos revestidos em cápsulas). A concentração de dose de cada cápsula é 130 mg de equivalente de ácido livre.

Ingrediente	% P/P (com base no peso de recheio)
Intragranular	
Ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico	91,4%
Eudragit® NE 30D	4,9%
PVP K30	2,7%
Extragranular	
Estearato de magnésio	1,0%

Revestimento	
Eudragit® NE 30D	7,0
Talco	7,0

Processo de Manufatura para a Formulação 7

Etapa	
1	Pesar a quantidade apropriada para cada ingrediente. Carregar os ingredientes intragranulares para uma granuladora de alto cisalhamento e misturar a seco até ficar uniforme.
2	Adicionar quantidade apropriada de suspensão de Eudragit® NE30D na granuladora de alto cisalhamento acima mencionada e iniciar a granulação.
3	Interromper a adição de Eudragit® NE30D e continuar a granulação por uma quantidade apropriada de tempo até um ponto final predeterminado (por exemplo, potência ou tempo).
4	Descarregar a granulação acima mencionada através de uma peneira com malha e colocar em uma secadora de leito fluido para a secagem.
5	Peneirar a granulação seca.
7	Carregar a granulação seca e peneirada da etapa 5 para o misturador e misturar até ficar uniforme.
8	Peneirar o estearato de magnésio através de uma peneira com malha, carregar para o misturador acima mencionado e misturar até ficar uniforme.
9	Carregar a água, o talco para um recipiente e misturar, e então misturar bem com a suspensão de Eudragit® NE30D.
10	Carregar os grânulos acima mencionados da etapa 8 para um

	revestidor e iniciar o revestimento usando a solução de revestimento pré-misturada. Interromper o revestimento quando o nível-alvo de revestimento for atingido.
11	Encapsular os grânulos revestidos em cápsulas. Conduzir a detecção de metal das cápsulas e descartar as cápsulas rejeitadas. Acondicionar as cápsulas aceitáveis em frascos para suprimentos clínicos.

Tabela 22

Composição da Formulação 8 (mini-comprimidos sem revestimento em cápsulas). O tamanho de cada comprimido é aproximadamente 2,0 mm de diâmetro. A concentração de dose de cada cápsula é 130 mg de equivalente de ácido livre.

Ingrediente	% P/P (com base no peso do núcleo do comprimido)
Intragranular	
Ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico	91,8%
Eudragit® NE 30D	5,0%
PVP K30	2,8%
Extragranular	
Estearato de magnésio	0,5%

Processo de Manufatura para a Formulação 8

Etapa	
1	Pesar a quantidade apropriada para cada ingrediente. Carregar os ingredientes intragranulares para uma granuladora de alto

	cisalhamento e misturar a seco até ficar uniforme.
2	Adicionar Eudragit® NE30D apropriado na granuladora de alto cisalhamento acima mencionada e iniciar a granulação.
3	Interromper a adição de Eudragit® NE30D e continuar a granulação por uma quantidade apropriada de tempo até um ponto final predeterminado (por exemplo, potência ou tempo).
4	Descarregar a granulação acima mencionada através de uma peneira com malha e colocar em uma secadora de leito fluido para a secagem.
5	Peneirar a granulação seca.
6	Carregar a granulação seca e peneirada da etapa 5 para o misturador.
7	Peneirar o estearato de magnésio através de uma peneira com malha, carregar para o misturador acima mencionado e misturar até ficar uniforme.
8	Descarregar a mistura de pós acima mencionada para uma máquina de prensagem rotativa. Comprimir os comprimidos no peso-alvo do comprimido.
9	Encapsular manualmente os comprimidos em cápsulas. Conduzir a detecção de metal das cápsulas e descartar as cápsulas rejeitadas. Acondicionar as cápsulas aceitáveis em frascos.

Tabela 23

Composição das Formulações 9, 10, e 11 (mini-comprimidos revestidos entéricos em cápsulas). O tamanho de cada comprimido é aproximadamente 3 mm de diâmetro. A concentração de dose de cada cápsula é 135 mg de equivalente de ácido livre.

Composição das Formulações 9, 10 e 11

Ingredientes	Formulação 9 (% p/p)	Formulação 10 (% p/p)	Formulação 11 (% p/p)
Intragranular			
Sal de colina de ácido fenofí-brico	57,5	65,5	71,5
HPMC K15M	37	27	21
PVP K30	3	3	3
Extragranular			
HPC EXF	3	3	3
Dióxido de Silício Coloidal	0,5	0,5	0,5
Estearil fumarato de sódio	1	1	1
Revestimento			
Eudragit® L30-D55	9,9	9,9	9,9
Talco	4,55	4,55	4,55
Citrato de trietila	1,36	1,36	1,36

Processo de Manufatura para as Formulações 9, 10, e 11

Etapa	
1	Pesar a quantidade apropriada para cada ingrediente. Carregar os ingredientes intragranulares para uma granuladora de alto cisalha-mento e misturar a seco até ficar uniforme.
2	Adicionar quantidade apropriada de água na granuladora de alto cisalhamento acima mencionada e iniciar a granulação.
3	Interromper a adição de água e continuar a granulação por uma

	quantidade apropriada de tempo até um ponto final predeterminado (por exemplo, potência ou tempo).
4	Descarregar a granulação acima mencionada através de uma peneira com malha e colocar em um forno para a secagem.
5	Passar a granulação a seco através de uma peneira com malha. Moer a granulação retida sobre a peneira.
6	Carregar as granulações peneiradas e moídas para um misturador em V. Peneirar o dióxido de silício coloidal e a HPC EXF através de uma peneira com malha e carregar para o mesmo misturador em V. Misturar até ficar uniforme.
7	Peneirar o estearato de magnésio através de uma peneira com malha e carregar para o misturador em V acima mencionado. Misturar até ficar uniforme.
8	Descarregar a mistura de pós acima mencionada para uma máquina de prensagem rotativa. Comprimir os comprimidos no peso-alvo do comprimido.
9	Carregar a água, o talco, e o citrato de trietila para um recipiente e misturar, e então misturar bem com a suspensão de Eudragit® L30 D55.
10	Carregar os comprimidos prensados acima mencionados para um revestidor Wuster e iniciar o revestimento usando a solução de revestimento pré-misturada. Interromper o revestimento quando o nível-alvo de revestimento for atingido.
11	Encapsular manualmente os comprimidos revestidos em cápsulas. Conduzir a detecção de metal das cápsulas e descartar as cápsulas rejeitadas. Acondicionar as cápsulas aceitáveis em frascos para suprimentos clínicos.

Tabela 24

Composição das Formulações 12 e 13 (mini-comprimidos revestidos entéricos em cápsulas). O tamanho de cada comprimido é aproximadamente 3 e 4 mm, respectivamente. A concentração de dose de cada cápsula é 135 mg de equivalente de ácido livre.

Composição das Formulações 12 e 13

Ingredientes	Formulação 12 (% p/p)	Formulação 13 (% p/p)
Intragranular		
Sal de colina de ácido fenofíbrico	65,5	65,5
HPMC K15M	5	27
HPMC K100LV	22	0
PVP K30	3	3
Extragranular		
HPC EXF	3	3
Dióxido de Silício Coloidal	0,5	0,5
Estearil fumarato de sódio	1	1
Revestimento		
Eudragit® L30-D55	9,9	9,9
Talco	4,55	4,55
Citrato de trietila	1,36	1,36

Processo de Manufatura para as Formulações 12 e 13

Etapa	

1	Pesar a quantidade apropriada para cada ingrediente. Carregar os ingredientes intragranulares para uma granuladora de alto cisalhamento e misturar a seco até ficar uniforme.
2	Adicionar quantidade apropriada de água na granuladora de alto cisalhamento acima mencionada e iniciar a granulação.
3	Interromper a adição de água e continuar a granulação por uma quantidade apropriada de tempo até um ponto final predeterminado (por exemplo, potência ou tempo).
4	Descarregar a granulação acima mencionada através de uma peneira com malha e colocar em um forno para a secagem.
5	Passar a granulação a seco através de uma peneira com malha. Moer a granulação retida sobre a peneira.
6	Carregar as granulações peneiradas e moídas para um misturador em V. Peneirar o dióxido de silício coloidal e a HPC EXF através de uma peneira com malha e carregar para o mesmo misturador em V. Misturar até ficar uniforme.
7	Peneirar o estearato de magnésio através de uma peneira com malha e carregar para o misturador em V acima mencionado. Misturar até ficar uniforme.
8	Descarregar a mistura de pós acima mencionada para uma máquina de prensagem rotativa. Comprimir os comprimidos no peso-alvo do comprimido.
9	Carregar a água, o talco, e o citrato de trietila para um recipiente e misturar, e então misturar bem com a suspensão de Eudragit® L30 D55.
10	Carregar os comprimidos prensados acima mencionados para um revestidor Wuster e iniciar o revestimento usando a solução de

	revestimento pré-misturada. Interromper o revestimento quando o nível-alvo de revestimento for atingido.
11	Encapsular manualmente os comprimidos revestidos em cápsulas. Conduzir a detecção de metal das cápsulas e descartar as cápsulas rejeitadas. Acondicionar as cápsulas aceitáveis em frascos para suprimentos clínicos.

EXEMPLO 2: Métodos de Dissolução

[00157]O dado de dissolução a partir das Formulações 1-2 e 5-13 conforme descritas no Exemplo 1 foi coletado e é representado na Figura 3, usando o método de pH individual.

[00158]O dado de dissolução a partir das Formulações 1-2 e 5-13 conforme descritas no Exemplo 1 foi coletado e é representado na Figura 4, usando o método de pH duplo.

Exemplo 3: Bioestudos Humanos

[00159]O propósito dos estudos descritos nos Exemplos 4, 5, 6 e 7 foi determinar a biodisponibilidade das Formulações 1-2 e 5-13. Estes utilizaram um estudo de rótulo aberto ("open-label"), de dose única, de Fase 1, conduzido de acordo com um projeto de cruzamento. O número de pacientes variou de estudo para estudo. O número de pacientes que entraram nos estudos e completaram pelo menos uma parte dos estudos é observado em cada um dos exemplos descritos neste documento. Os pacientes entraram no estudo e foram designados para receber um dos seguintes regimes, em cada período do estudo: (1) a Referência; (2) uma Formulação de teste sob condições alimentadas de alto teor de gordura; ou (3) uma Formulação de teste sob condições de jejum. As seqüências dos regimes foram tais que um número predeterminado de pacientes recebeu todos os regimes no término do estudo, enquanto outro recebeu parte dos regimes. Um intervalo de depuração total de tipicamente

cerca de 14 dias separou a dosagem em dois (2) períodos consecutivos. Pacientes adultos homens e mulheres, em saúde geral boa, foram selecionados para participar no estudo.

[00160]Para um estudo típico, os pacientes foram confinados no local do estudo e supervisionados por aproximadamente 6 dias em cada período de estudo. O confinamento em cada período começou à tarde, no Dia de Estudo 1 (1 dia antes do dia de dosagem) e terminou após a coleta das amostras de sangue de 120 horas, e os procedimentos de estudo programados foram completados na manhã do Dia de Estudo 6. Não foi permitida uma atividade árdua durante o confinamento.

[00161]Com a exceção do café-da-manhã no Dia de Estudo 1 em cada período, os pacientes receberam uma dieta padrão, proporcionando aproximadamente 34% de calorias de gordura por dia, para todas as refeições durante o confinamento. Para aqueles pacientes que receberam uma Formulação de teste sob condições de jejum, nenhum alimento ou bebida, exceto pela água para conter a sede, foi permitida, começando 10 horas antes da dosagem e continuando até após a coleta da amostra de sangue de 4 horas no dia seguinte (Dia de Estudo 1). Nenhum fluido foi permitido por 1 hora antes da dosagem e 1 hora após a dosagem. Para o café-da-manhã no Dia de Estudo 1 em cada período, os pacientes receberam uma refeição ou nenhuma refeição, correspondendo ao seu regime determinado. Os pacientes designados para receber a formulação de teste sob condições alimentadas receberam um café-da-manhã com alto teor de gordura, que proporcionou aproximadamente 1000 kcal e 50% das calorias de gordura, começando 30 minutos antes da dosagem.

[00162]No Dia de Estudo 1, todos os pacientes foram servidos de almoço após a coleta da amostra de sangue de 4 horas, jantar após a coleta da amostra de sangue de 10 horas, e um lanche aproximadamente 4 horas após o jantar. O teor das refeições, com a exceção do café-da-manhã, foi idêntico nos dias de amostragem farmacocinética intensiva (Dia de Estudo 1) de todos os quatro períodos.

[00163]Tipicamente, as amostras de sangue foram coletadas dos pacientes antes da dosagem e em 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 48, 72, 96 e 120 horas após a dosagem em cada período. As amostras de sangue foram centrifugadas para separar o plasma. As amostras de plasma foram armazenadas congeladas até serem analisadas.

[00164]As concentrações de ácido fenofíbrico no plasma foram determinadas usando um método cromatográfico líquido validado com detecção espectrométrica de massa.

[00165]Os valores para os parâmetros farmacocinéticos do ácido fenofíbrico foram estimados usando métodos não compartimentais. Primeiro, a concentração no plasma máxima observada ($C_{máx}$) e o tempo até a $C_{máx}$ (tempo de pico, $T_{máx}$) foram determinados diretamente a partir do dado de concentração no plasma-tempo. Segundo, o valor da constante de taxa de eliminação de fase terminal (λ_z) foi obtido a partir da curva da regressão linear dos mínimos quadrados dos logaritmos dos dados de concentração no plasma *versus* tempo a partir da fase terminal log-linear do perfil. Um mínimo de três pontos de dados de concentração-tempo foi usado para determinar a λ_z. A meia-vida de eliminação da fase terminal ($t_{1/2}$) foi calculada como $\ln(2)/\lambda_z$. Terceiro, a área sob a curva de concentração no plasma-tempo (AUC) a partir do tempo 0 até o tempo da última concentração medível (AUC_t) foi calculada pela regra trapezoidal linear. A AUC foi extrapolada até o tempo infinito por divisão da última concentração no plasma medível (C_t) por λ_z, para dar a AUC a partir do tempo 0 até o tempo infinito (AUC_∞).

[00166]Uma análise da variância (ANOVA) foi efetuada para o $T_{máx}$ e os logaritmos naturais de $C_{máx}$ e AUC. O modelo incluiu os efeitos para a seqüência, o paciente estabelecido dentro da seqüência, o período e o regime. Os efeitos da seqüência, do período e do regime foram fixados, enquanto o efeito do paciente foi aleatório. Para o teste sobre os efeitos da seqüência, a soma dos quadrados do denominador para a

estatística F foi a soma dos quadrados para o paciente estabelecido dentro da seqüência. Para os testes sobre os efeitos do período e do regime, a soma dos quadrados do denominador foi a soma dos quadrados residual. Os testes estatísticos foram efetuados em um nível significativo de 0,05.

[00167]A biodisponibilidade do regime de refeição com alto teor de gordura em relação àquela dos regimes em jejum foi avaliada pelo procedimento de dois testes unilaterais, via intervalos de segurança de 90%.

[00168]A média ± desvio padrão (SD) e os valores mínimos e máximos observados para os parâmetros farmacocinéticos do ácido fenofíbrico, após administração, são listados nas Tabelas mostradas nos Exemplos 4, 5, 6 ou 7. Nas Tabelas mostradas nos Exemplos 4, 5, 6 e 7, o valor superior mostrado em cada célula é a média ± SD, a não ser que de outro modo observado. O valor do meio mostrado em cada célula é o mínimo. O valor inferior mostrado em cada célula é o máximo.

EXEMPLO 4: Efeito do Alimento - Formulações 1, 2, 5, 6, 7 e 8

[00169]As Formulações 1 e 2, 5 e 6, 7 e 8 foram testadas em pacientes saudáveis, em jejum e alimentados, conforme descrito no Exemplo 3. O teor de ácido fenofíbrico no plasma foi medido para cada amostra. Os dados a partir destes estudos são resumidos abaixo, nas Tabelas 25-27.

Tabela 25 Parâmetros Farmacocinéticos do Ácido Fenofíbrico a partir das Formulações 1 e 2

	Regimes£				
Parâmetros Farmacocinéticos	A: Referência, Refeição com Baixo Teor	B: Formulação 1, Refeição com Alto Teor de	C: Formulação 1,	D: Formulação 2, Refeição com Alto Teor de	E: Formulação 2,

(unidades)		de Gordura (N = 48)	Gordura (N = 18)	Jejum (N = 30)	Gordura (N = 18)	Jejum (N = 30)
$T_{máx}$	(h)	4,8 ± 2,0	5,9 ± 1,5	4,5 ± 2,9†	9,6 ± 3,9†	6,1 ± 3,8
		2,0	4,0	2,0	5,0	3,0
		12,0	9,0	18,0	18,0	24,0
$C_{máx}$	(µg/mL)	5,89 ± 1,67	7,62 ± 1,32§	3,92 ± 1,55*†	5,03 ± 1,74†	2,96 ± 1,59*
		3,23	5,43	1,90	2,51	0,86
		11,26	11,27	8,72	8,72	7,59
$AUC_{\infty}$$^{\$}$	(µg•h/mL)	112,2 ± 41,3	111,3 ± 31,4§	99,6 ± 37,4*†	97,7 ± 40,3†	71,7 ± 43,3*
		51,3	60,6	31,2	40,6	23,7
		231,5	175,3	194,0	187,7	204,8
$t_{1/2}$¢	(h)	15,9	14,4	14,8*	14,4	15,1
		9,4	8,4	9,5	8,8	8,4
		29,4	22,5	26,3	31,9	26,1

£ Os Regimes B, C, D e E foram administrados como uma cápsula de 130 mg de ácido fenofíbrico. O regime A foi administrado como uma cápsula de 200 mg de fenofibrato.

* Estatística e significativamente diferente do Regime A (ANOVA, $p < 0,05$).

§ Estatística e significativamente diferente do Regime C (ANOVA, $p < 0,05$).

† Estatística e significativamente diferente do Regime E (ANOVA, $p < 0,05$).

¢ As avaliações da média harmônica de $t_{1/2}$ foram baseadas em testes estatísticos para λ_z.

Tabela 26 Parâmetros Farmacocinéticos do Ácido Fenofíbrico a partir das Formulações 5 e 6

Parâmetros Farmacocinéticos (unidades)		Regimes[£]				
		A: Referência, Refeição com Baixo Teor de Gordura (N = 41)	B: Formulação 5, Refeição com Alto Teor de Gordura (N = 21)	C: Formulação 5, Jejum (N = 21)	D: Formulação 6, Refeição com Alto Teor de Gordura (N = 21)	E: Formulação 6, Jejum (N = 21)
$T_{máx}$	(h)	4,6 ± 1,3	12,8 ± 4,5*§	5,0 ± 2,1	18,5 ± 14,2*†	7,9 ± 3,3
		3,0	7,0	3,0	5,0	4,0
		10,0	24,0	10,0	72,0	18,0
$C_{máx}$	(µg/mL)	8,53 ± 2,27	5,51 ± 1,54*§	6,40 ± 0,93*	4,04 ± 2,49*	4,03 ± 1,46*
		3,19	3,12	4,60	0,89	1,96
		12,48	9,78	8,01	10,68	8,43
AUC_t	(µg•h/mL)	154,4 ± 43,2	136,1 ± 34,2*	143,5 ± 41,1	106,9 ± 52,3*	108,4 ± 34,0*
		77,5	70,2	77,9	38,8	64,6
		243,8	205,6	224,7	231,1	170,6
AUC_∞[$]	(µg•h/mL)	159,6 ± 46,7	140,3 ± 35,6*	148,4 ± 44,5	115,2 ± 56,9*	110,4 ± 34,9*
		79,5	70,8	78,8	51,4	65,4
		257,9	212,0	238,4	239,9	174,2
$t_{1/2}$[ø$]	(h)	22,27 ± 6,50	20,47 ± 5,98*	21,34 ± 7,36	19,27 ± 5,27*	18,71 ± 5,14*

		11,79	12,81	11,98	11,60	9,71
		47,07	35,58	34,83	69,46	25,01
CL/F	(L/h)	NA	0,99 ± 0,29	0,95 ± 0,29	1,36 ± 0,54	1,29 ± 0,38
			0,61	0,55	0,54	0,75
			1,84	1,65	2,53	1,99

£ Os Regimes B e C foram administrados como uma cápsula individual contendo mini-comprimidos de sal de colina de ácido fenofíbrico, equivalentes a 130 mg de ácido fenofíbrico. Os Regimes D e E foram administrados como um comprimido de unidade individual contendo sal de colina de ácido fenofíbrico equivalente a 130 mg de ácido fenofíbrico. O Regime A foi administrado como uma cápsula de 200 mg de fenofibrato.

* Estatística e significativamente diferente do Regime A (ANOVA, $p < 0,05$).

§ Estatística e significativamente diferente do Regime C (ANOVA, $p < 0,05$).

† Estatística e significativamente diferente do Regime E (ANOVA, $p < 0,05$).

¢ Média harmônica e desvio pseudopadrão. As avaliações da média harmônica de $t_{1/2}$ foram baseadas em testes estatísticos para λ_z.

$ Para o Regime D, N = 20 para AUC_∞ e $t_{1/2}$.

Tabela 27 Parâmetros Farmacocinéticos do Ácido Fenofíbrico a partir das Formulações 7 e 8

	Regimes£				
	A:	B:	C:	D:	E:

Parâmetros Farmacocinéticos (unidades)		Referência, Fenofibrato, Refeição com Baixo Teor de Gordura (N = 39)	Formulação 7, Refeição com Alto Teor de Gordura (N = 19)	Formulação 7, Jejum (N = 19)	Formulação 8, Refeição com Alto Teor de Gordura (N = 20)	Formulação 8, Jejum (N = 18)
$T_{máx}$	(h)	4,8 ± 0,9	9,9 ± 1,4*§	4,7 ± 2,0	9,7 ± 2,6*	9,8 ± 3,6*
		3,0	7,0	3,0	5,0	4,0
		7,0	12,0	10,0	18,0	18,0
$C_{máx}$	(µg/mL)	7,53 ± 2,44	4,16 ± 1,28*	4,89 ± 1,22*	5,77 ± 2,12*†	3,68 ± 1,13*
		1,21	2,20	3,10	1,78	1,68
		11,64	7,31	7,70	9,77	6,02
AUC_t	(µg•h/mL)	149,5 ± 47,7	122,3 ± 47,3*	121,2 ± 38,1*	120,3 ± 38,7*	114,4 ± 30,5*
		39,6	52,9	50,8	65,5	69,6
		241,3	244,8	209,1	186,1	179,7
AUC_∞	(µg•h/mL)	156,3 ± 54,2	131,8 ± 58,6*	128,9 ± 50,8*	123,3 ± 41,7*	117,6 ± 32,6*
		41,6	53,6	51,7	66,4	70,5
		277,5	294,9	272,6	197,4	192,6
$t_{1/2}$¢	(h)	20,29 ± 6,50	20,18 ± 8,22	20,18 ± 8,79	18,73 ± 4,27*†	19,91 ± 4,33
		10,70	9,80	9,96	13,33	14,18
		62,47	51,07	64,19	39,11	31,00

CL/F	(L/h)	NA	1,18 ± 0,53	1,15 ± 0,46	1,18 ± 0,40	1,19 ± 0,33
			0,44	0,48	0,66	0,68
			2,43	2,52	1,96	1,84

£ Os Regimes B e C foram administrados como uma cápsula de 130 mg de ácido fenofíbrico como grânulos. Os Regimes D e E foram administrados como uma cápsula de 130 mg de ácido fenofíbrico como mini-comprimidos. O Regime A foi administrado como uma cápsula de 200 mg de fenofibrato.

* Estatística e significativamente diferente do Regime A (ANOVA, $p < 0,05$).

§ Estatística e significativamente diferente do Regime C (ANOVA, $p < 0,05$).

† Estatística e significativamente diferente do Regime E (ANOVA, $p < 0,05$).

¢ Média harmônica e desvio pseudopadrão. As avaliações da média harmônica de $t_{1/2}$ foram baseadas em testes estatísticos para λ_z.

NA = Não aplicável.

Exemplo 5 - Efeito do Alimento da Formulação 10

[00170]A Formulação 10 foi testada em pacientes saudáveis, sob condições de jejum e alimentados com alto teor de gordura. A formulação foi utilizada em um estudo de cruzamento, aleatorizado, de rótulo aberto, conforme descrito no Exemplo 3. O teor de ácido fenofíbrico no plasma foi medido para cada amostra. Os dados a partir destes estudos são resumidos abaixo, na Tabela 28.

Tabela 28 Parâmetros Farmacocinéticos do Ácido Fenofíbrico a partir da Formulação 10

	Parâmetros Farmacocinéticos do Ácido Fenofíbrico (Unidades)					
Regime	N	$T_{máx}$ (h)	$C_{máx}$ (μg/mL)	AUC_t (μg•h/mL)	AUC_∞ (μg•h/mL)	$t_{1/2}^{\dagger}$ (h)
Formulação 10 (alimentado)	24	10,3 ± 4,8 5,0 24,0	6,85 ± 1,91 3,299 11,225	140,4 ± 38,1 86,236 261,952	143,0 ± 40,1 86,909 272,830	18,4 11,16 30,02
Formulação 10 (jejum)	24	4,3 ± 1,2 3,0 8,0	8,01 ± 2,01 5,207 13,268	137,8 ± 46,1 56,173 283,220	139,9 ± 47,6 56,938 291,581	18,0 12,22 28,84
Referência	24	4,6 ± 0,9 3,0 7,0	9,81 ± 2,21 6,439 13,511	159,2 ± 47,5 74,933 285,132	162,3 ± 49,6 76,492 296,475	19,0 11,98 30,58

† Média harmônica.

Exemplo 6 - Bioequivalência das Formulações 9, 10 e 11

[00171]As Formulações 9, 10 e 11 foram testadas em pacientes saudáveis em jejum, em um estudo de cruzamento, por três períodos, aleatorizado, de rótulo aberto, com dose única, conforme descrito no Exemplo 3. O teor de ácido fenofíbrico no plasma foi medido para cada amostra. Os dados a partir destes estudos são resumidos abaixo, na Tabela 29.

Tabela 29 Parâmetros Farmacocinéticos do Ácido Fenofíbrico a partir das Formulações 9, 10 e 11

	Parâmetros Farmacocinéticos do Ácido Fenofíbrico (unidades)					
Regime	N	$T_{máx}$ (h)	$C_{máx}$ (μg/mL)	AUC_t (μg•h/mL)	AUC_∞ (μg•h/mL)	$t_{1/2}^{\dagger}$ (h)
Referência	40	4,7 ± 1,2 3,0 9,0	9,86 ± 2,44 3,81 15,21	163 ± 49 89,9 308,3	166 ± 51 90,6 315,6	19,3 12,30 35,00
Formulação 9	40	4,6 ± 1,5 3,0 12,0	7,56 ± 1,97 4,06 12,10	141 ± 44 71,5 242,8	143 ± 45 71,9 246,8	17,5 12,58 34,48
Formulação 10	40	4,3 ± 1,2 3,0 9,0	8,08 ± 2,37 2,82 14,72	142 ± 45 73,5 249,7	144 ± 47 73,9 254,9	17,9 11,07 35,54
Formulação 11	40	4,3 ± 1,3 3,0 8,0	9,14 ± 2,78 3,84 15,96	143 ± 45 65,6 247,0	145 ± 47 66,3 254,5	17,3 12,27 34,73

Exemplo 7 - Bioequivalência das Formulações 10, 12 e 13

[00172]As Formulações 10, 12 e 13 foram testadas em pacientes saudáveis sob condições de jejum. Cada formulação foi utilizada em um estudo de cruzamento, aleatorizado, de rótulo aberto, com dose única, conforme descrito no Exemplo 3. O teor de ácido fenofíbrico no plasma foi medido para cada amostra. Os dados a partir

destes estudos são resumidos abaixo, na Tabela 30. Observar que o produto de "referência" mencionado na Tabela 30 é uma cápsula convencional contendo 135 mg de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico (o qual também foi referido neste documento como "Droga Pura").

Tabela 30 - Parâmetros Farmacocinéticos do Ácido Fenofíbrico a partir das Formulações 10, 12 e 13

	Parâmetros Farmacocinéticos do Ácido Fenofíbrico (unidades)					
Regime	N	$T_{máx}$ (h)	$C_{máx}$ (μg/mL)	AUC_t (μg•h/mL)	AUC_∞ (μg•h/mL)	$t_{1/2}^{\dagger}$ (h)
Droga Pura	24	2,6 ± 0,9 1,5 4,0	11,24 ± 2,24 8,16 16,86	166,0 ± 57,3 95,64 326,32	168,9 ± 59,7 95,98 332,59	20,4 13,27 28,19
Formulação 12	24	4,1 ± 1,6 2,0 10,0	8,70 ± 2,38 4,29 13,59	156,2 ± 47,6 98,29 297,56	159,5 ± 50,2 98,29 297,56	20,5 13,67 28,46
Formulação 10	24	3,9 ± 0,8 2,0 5,0	8,01 ± 1,59 4,81 11,26	161,5 ± 50,1 90,19 271,94	165,6 ± 53,9 91,19 289,99	20,5 13,85 31,78
Formulação 13	24	6,0 ± 2,5 3,0 12,0	5,59 ± 1,31 2,84 7,99	147,9 ± 45,5 78,54 238,46	152,0 ± 48,2 79,14 249,80	21,5 14,12 35,65

EXEMPLO 8 - Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos

[00173]A Tabela 31 abaixo proporciona uma estimativa por pontos resumida da $C_{máx}$ e da AUC para as Formulações 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13, para os estudos descritos nos Exemplos 4-7.

Tabela 31 Resumo dos Parâmetros Farmacocinéticos do Ácido Fenofíbrico a partir das Formulações 1-2, 5-13, em relação à Referência

	Estimativa por pontos da $C_{máx}$ da formulação de teste (jejum) em relação à referência	Estimativa por pontos da $C_{máx}$ da formulação de teste (alimentado) em relação à referência	Estimativa por pontos da AUC_{∞} (jejum) em relação à referência	Estimativa por pontos da AUC_{∞} (alimentado) em relação à referência
Formulação 1	0,63	1,40	0,85	1,04
Formulação 2	0,44	0,86	0,58	0,91
Formulação 5	0,83	0,70	0,95	0,90
Formulação 6	0,43	0,44	0,67	0,68
Formulação 7	0,66	0,56	0,761	0,761
Formulação 8	0,52	0,79	0,868	0,86
Formulação 9	0,765		0,859	
Formulação 10 (Exemplo 6)	0,808		0,862	
Formulação 10 (Exemplo 7)	0,814	0,69	0,857	0,89
Formulação 11	0,911		0,868	

Formulação 12	N/A	N/A	N/A	N/A
Formulação 13	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A: Não testada contra as cápsulas de 200 mg de fenofibrato.

+ Antilogaritmo da diferença (teste menos referência) da média dos mínimos quadrados para os logaritmos.

* Valores de AUC equivalentes à referência de 200 mg de fenofibrato.

Exemplo 9 - Formulação de Bomba Osmótica

[00174]Este exemplo descreve como preparar uma formulação de bomba osmótica compreendendo o sal de colina de ácido fenofíbrico. O tamanho de cada comprimido é aproximadamente 2 mm de diâmetro. A formulação contém os ingredientes listados na Tabela 32 abaixo.

Tabela 32

Ingrediente	% P/P (com base no peso do núcleo do comprimido)
Núcleo	
Intragranular	
Sal de colina de ácido 2-[4-(4-cloroben-zoil)fenóxi]-2-metil-propanóico	12,0%
Fosfato de Dicálcio, anidro	15,0%
Avicel PH101	24,0%
PVP 30	5,0%
Monoidrato de lactose	43,0%

Extragranular	
Estearato de magnésio	1,0%
Revestimento	
Opadry Clear	2,0%
Eudragit® NE 30D e Talco	~26,6%

[00175]Um furo foi criado usando um pino de pressão sobre os comprimidos revestidos acima mencionados.

[00176]O processo de manufatura da formulação de bomba osmótica acima descrita é como se segue:

Etapa	
1	Carregar os ingredientes intragranulares para uma granuladora de alto cisalhamento e misturar a seco até ficar uniforme.
2	Adicionar quantidade apropriada de água na granuladora de alto cisalhamento acima mencionada e iniciar a granulação.
3	Interromper a adição de água e continuar a granulação por uma quantidade apropriada de tempo.
4	Descarregar a granulação acima mencionada através de uma peneira com malha e colocar em um forno para a secagem.
5	Passar a granulação a seco através de uma peneira com malha. Moer a granulação retida sobre a peneira.
6	Peneirar o estearato de magnésio através de uma peneira com malha e carregar para o misturador acima mencionado. Misturar por uma quantidade apropriada de tempo.
7	Descarregar a mistura de pós acima mencionada para uma máquina de prensagem rotativa. Comprimir os comprimidos no peso-alvo do

	comprimido.
8	Carregar a água, o talco, e o Eudragit® para um recipiente e misturar.
9	Carregar os comprimidos prensados acima mencionados para um revestidor Wuster e iniciar o revestimento com o Opadry Clear até o peso-alvo. Continuar o revestimento com o Eudragit® até o peso-alvo.
10	Fazer um furo usando um pino de pressão sobre cada comprimido revestido.

[00177]Os valores de dissolução (os valores de dissolução foram determinados considerando-se a média de duas (2) repetições) da formulação de bomba osmótica acima descrita, obtidos acima a partir de um meio de dissolução de pH individual, em velocidade de agitação de 100 RPM, são mostrados abaixo na Tabela 33. Conforme pode ser visto na Tabela 33, a taxa de dissolução (% de liberação) a partir da bomba osmótica de protótipo não seria esperada atingir as propriedades *in vivo*, adequadas para uma forma de dosagem sólida terapeuticamente efetiva. Contudo, alguém versado na técnica reconheceria que poderiam ser utilizadas modificações e/ou otimizações para aperfeiçoar a taxa de dissolução da bomba osmótica, incluindo, porém não limitadas a, aumentar a área de furos (a saber, um ou ambos de aumentar o diâmetro incluído pelos furos ou o número de furos) ou modificar a espessura de um ou ambos, o revestimento entérico e o mecanismo controlador de taxa.

Tabela 33

Tempo (h)	0	1	2	4	6	8	12	16

% de Libera-ção	0	11,6	6,6	15	26,1	38,6	62,5	80,7

Exemplo 10 - Valores de Dissolução para as Formulações 3 e 4

[00178]Os valores de dissolução para as Formulações 3 e 4 foram determinados considerando-se a média de seis (6) repetições a partir de um meio de dissolução de pH individual, em velocidade de agitação de 75 RPM (para a Formulação 3) ou 100 RPM (para a Formulação 4), conforme mostrado abaixo, na Tabela 34.

Tabela 33

Tempo (h)	0	1	2	4	6	8	12	16	20
Forma 3	0	18,4	31,1	52,4	68,8	80,9	97,2	105,3	107,2
Forma 4	0	64,0	79,1	90,6	95,3	98,2	101,8	103,8	105,1

[00179]Alguém versado na técnica prontamente apreciaria que a presente invenção está bem adaptada para realizar os objetivos e obter as finalidades e as vantagens mencionadas, bem como aquelas inerentes em relação a isto. As composições, as formulações, os métodos, os procedimentos, os tratamentos, as moléculas, os compostos específicos descritos aqui são presentemente representativos das modalidades preferidas, são ilustrativos, e não são pretendidos como limitações sobre o escopo da invenção. Será prontamente aparente para alguém versado na técnica que podem ser feitas substituições e modificações variadas na invenção divulgada neste documento, sem sair do escopo e do espírito da invenção.

[00180]Todas as patentes e publicações mencionadas no relatório descritivo

são indicativas dos níveis daqueles versados na técnica à qual a invenção diz respeito. Todas as patentes e publicações são incorporadas neste documento por referência, na mesma proporção como se cada publicação individual fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada por referência.

[00181]A invenção descrita ilustrativamente aqui pode ser adequadamente praticada na ausência de qualquer elemento ou elementos, limitação ou limitações, que não sejam especificamente divulgados neste documento. Assim, por exemplo, em cada situação aqui, quaisquer dos termos "compreendendo", "consistindo essencialmente em" e "consistindo em" podem ser substituídos por quaisquer dos outros dois termos. Os termos e as expressões que tenham sido empregados são usados como termos de descrição e não de limitação, e não há nenhuma intenção no uso de tais termos e expressões de excluir quaisquer equivalentes das características mostradas e descritas ou das suas porções, porém é reconhecido que diversas modificações são possíveis dentro do escopo da invenção reivindicada. Desse modo, deve ser entendido que, embora a presente invenção tenha sido especificamente divulgada por modalidades preferidas e características opcionais, podem ser utilizadas modificação e variação dos conceitos aqui divulgados por aqueles versados na técnica, e que tais modificações e variações são consideradas estar dentro do escopo desta invenção, conforme definida pelas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação oral de liberação modificada, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um agente ativo e pelo menos um revestimento entérico, em que o agente ativo é um sal de colina de ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-propanóico.

2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda pelo menos um mecanismo controlador de taxa.

3. Formulação, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos um mecanismo controlador de taxa é um agente hidrofílico, agente hidrofóbico ou combinação dos mesmos.

4. Formulação, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente hidrofílico é uma celulose, poli(óxido de etileno), poli(etileno glicol), goma xantum, alginatos, poli(vinil pirrolidona), amido, homopolímeros ou copolímeros reticulados de ácido acrílico.

5. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o revestimento entérico é um ou mais de copolímeros de ácido metacrílico, ftalato acetato de celulose, butirato acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose, poli(ftalato acetato de vinila), trimeliato acetato de celulose, carboximetiletilcelulose ou goma-laca.

6. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

7. Formulação, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável é uma carga, ligante, lubrificante, agente de deslizamento, agente intensificador da solubilidade, agente de suspensão, agente adoçante e/ou aromatizante, conservante, tampão, agente molhante, agente desintegrante, agente efervescente, tensoativo, umectante, solvente ou suas combinações.

8. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um agente anti-hipertensivo.

9. Formulação, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente anti-hipertensivo é anlodipina, benazepril, benidipina, candesartam, captopril, carvedilol, darodipina, dilitazem, diazoxida, doxazosina, enalapril, eplerononа, eprosartam, felodipina, fenoldopam, fosinopril, guanabenz, iloprost, irbesartam, isradipina, lercardinipina, lisinopril, losartam, minoxidil, nebivolol, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, omapatrilat, fenoxibenzamina, prazosina, quinapril, reserpina, semotiadil, sitaxsentam, terazosina, telmisartam, labetolol, valsartam, triantereno, metoprolol, metildopa, ramipril, olmesartam, timolol, verapamil, clonidina, nadolol, bendrometiazida, torsemida, hidroclorotiazida, espinronolactona, perindopril, hidralazina, betaxolol, furosimida, pembutolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, nadolol, pembutolol, pindolol, propranolol, timolol, indapamida, trandolopril, amilorida, moexipril, metolozona, ou valsartam.

10. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um agente anti-diabético.

11. Formulação, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente anti-diabético é acarbose, insulina oral, acetoexamida, clorpropamida, ciglitazona, farglitazar, glibenclamida, gliclazida, glipizida, glucagon, gliburida, glimepirida, miglitol, pioglitazona, nateglinida, pimagedina, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida, triampterina ou troglitazona.

12. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um agente de perda de peso.

13. Formulação, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de perda de peso é fentermina, fendimetrazina, benzfetamina, dietilpropiom, sibutramina, orlistat ou rimonabant.

14. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo

fato de que compreende ainda um agente anti-retroviral.

15. Formulação, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente anti-retroviral é amprenavir, tiprinavir, lamivudina, indinavir, entricitabina, abacavir, enfuvirtida, saquinavir, lopinavir, ritonavir, fosamprenavir, mesilato de delaviradina, zidovudina, atazanavir, efavirenz, tenofivir, entricitabina, didanosina, nelfmavir, nevirapina, ou estavudina.

16. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um agente anti-plaqueta.

17. Formulação, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente anti-plaqueta é aspirina, cilostazol, ou pentoxifilina.

18. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda uma vitamina, mineral ou uma combinação de uma vitamina e um mineral.

19. Formulação, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a vitamina ou mineral é ácido fólico, cálcio ou ferro.

20. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a referida formulação não exibe um efeito alimentar quando administrada a um paciente em necessidade de seu tratamento.

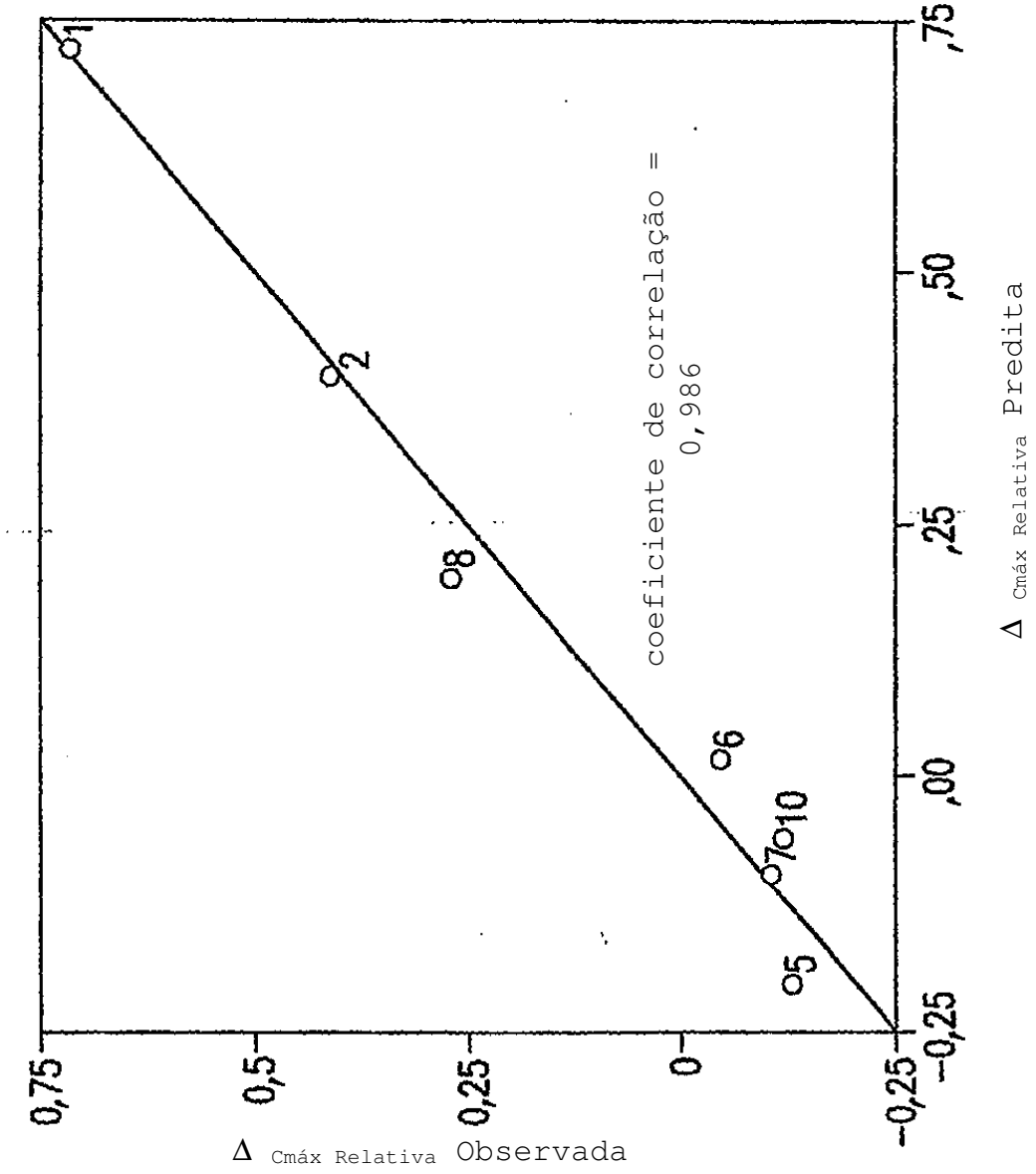

coeficiente de correlação =
0,986
0,75
0,5
0,25
0
-0,25
,75
,50
,25
,00
-0,25
Δ Cmáx Relativa Observada
Δ Cmáx Relativa Predita
1
2
8
6
7
10
5

FIG. 1

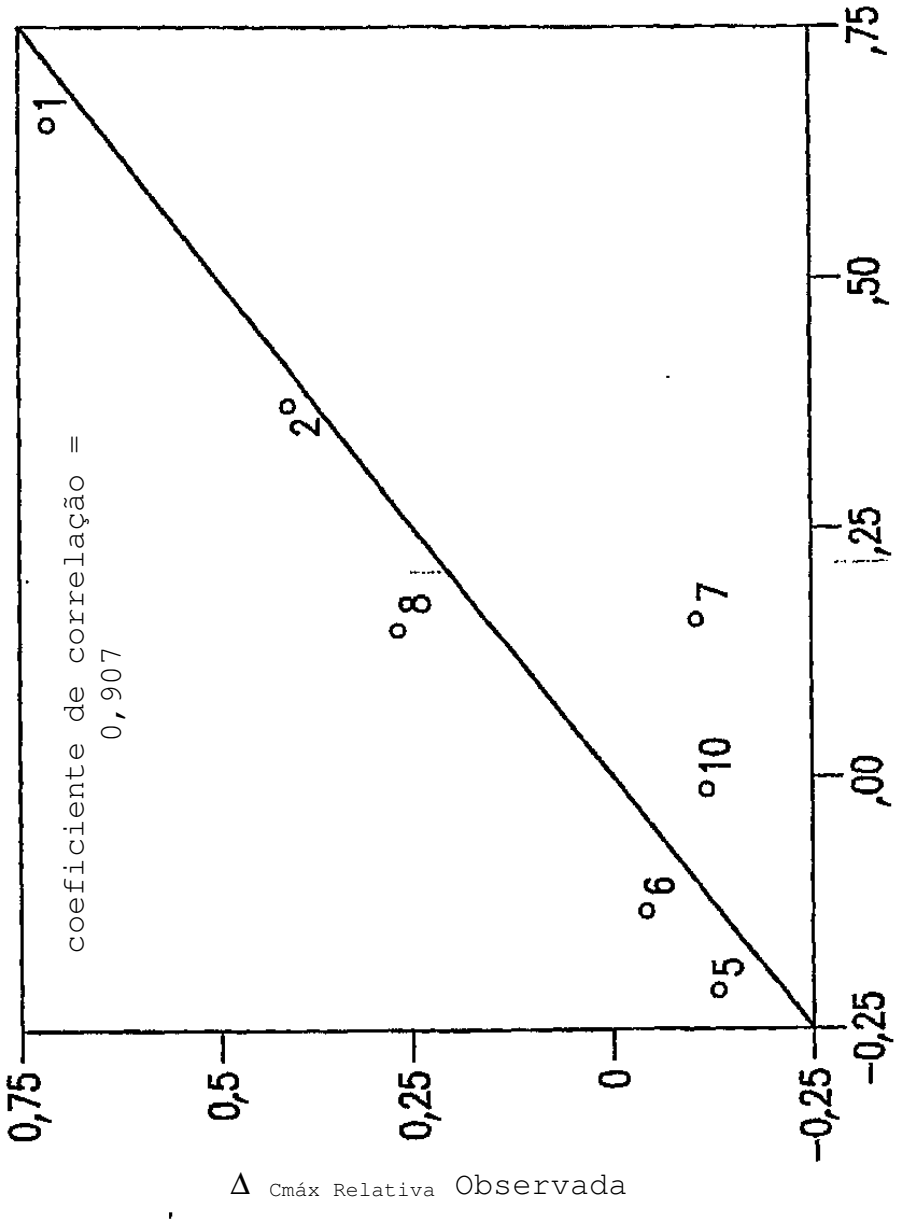

coeficiente de correlação =
0,907
1
2
8
7
10
6
5
0,75
0,5
0,25
0
−0,25
,75
,50
,25
,00
−0,25
Δ Cmáx Relativa Observada
Δ Cmáx Relativa Predita

FIG.2

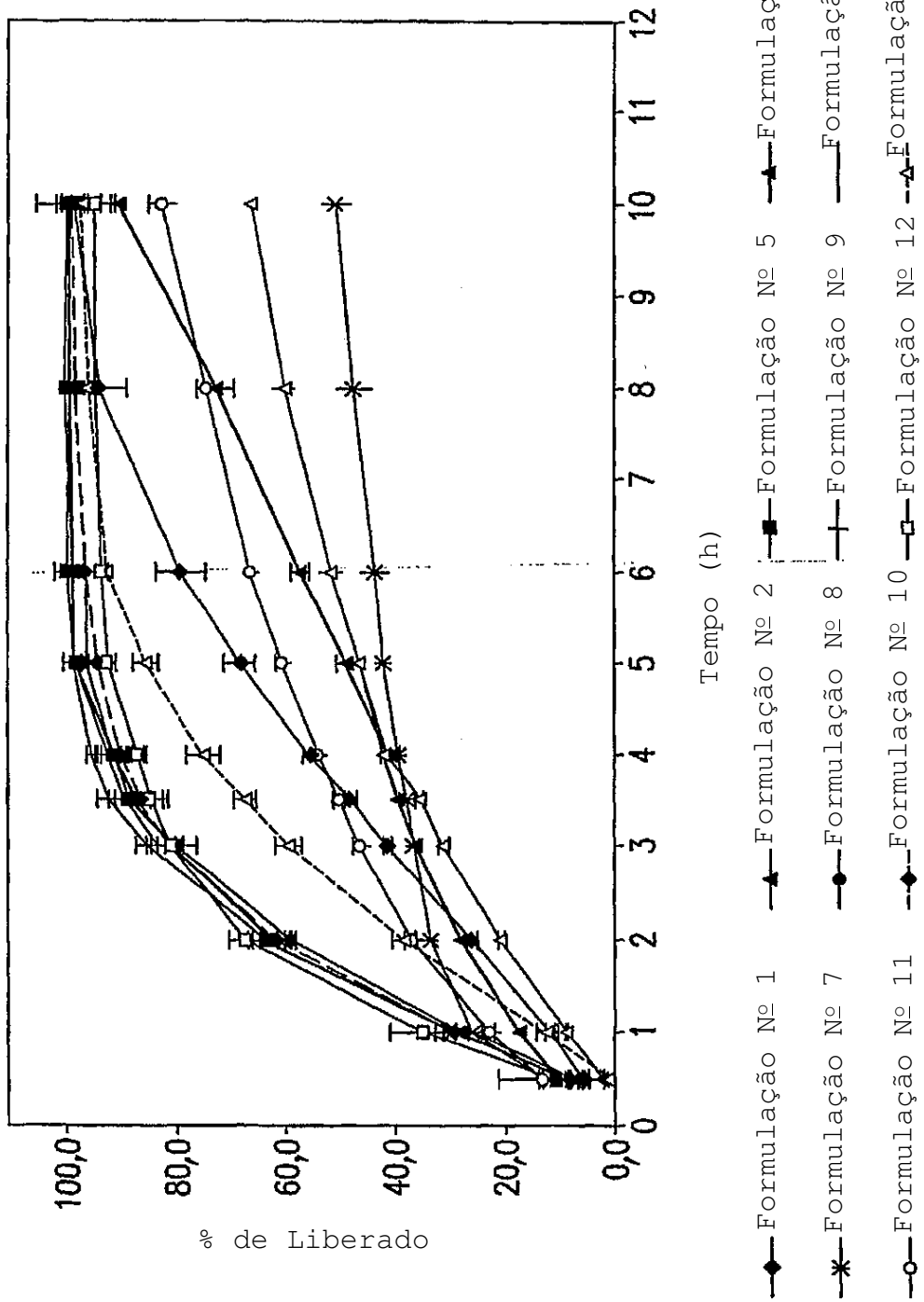

% de Liberado
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Tempo (h)
Formulação Nº 1
Formulação Nº 2
Formulação Nº 5
Formulação Nº 6
Formulação Nº 7
Formulação Nº 8
Formulação Nº 9
Formulação Nº 10
Formulação Nº 11
Formulação Nº 10
Formulação Nº 12
Formulação Nº 13

FIG.3

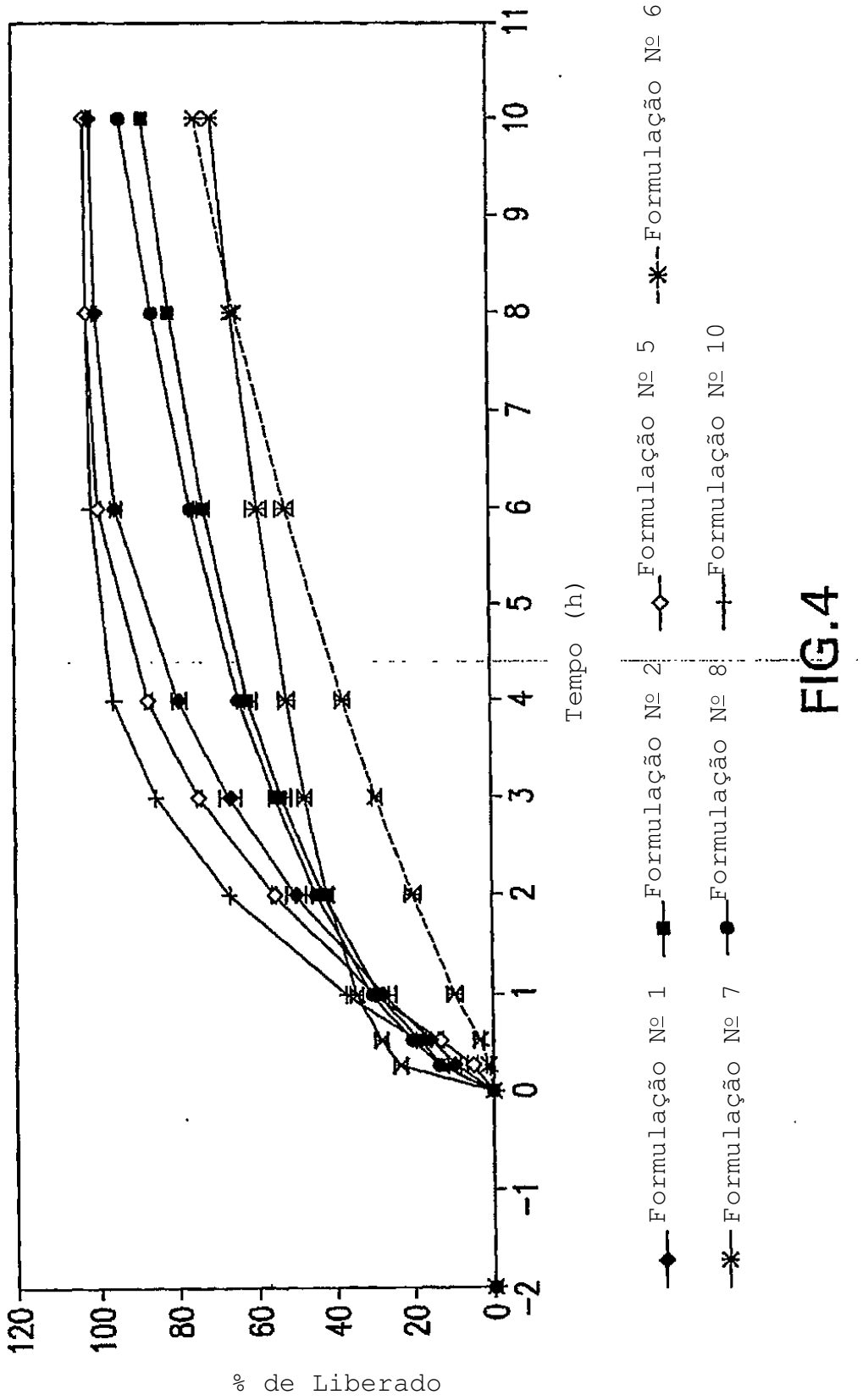

% de Liberado
120
100
80
60
40
20
0
-2
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
Tempo (h)
Formulação Nº 1
Formulação Nº 2
Formulação Nº 5
Formulação Nº 6
Formulação Nº 7
Formulação Nº 8
Formulação Nº 10

FIG.4