

(11) Número de Publicação: **PT 699436 E**

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
A61K031/135 A A61K009/16 B
A61K009/20 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1994.04.29	(73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A. 122 BOULEVARD DE LA PETRUSSE 2330 LUXEMBOURG LU
(30) Prioridade: 1993.05.10 DE 4315525 1993.11.23 GB 9324045 1994.03.09 GB 9404544	
(43) Data de publicação do pedido: 1996.03.06	(72) Inventor(es): STEWART THOMAS LESLIE GB SANDRA THERESE ANTOINETTE MALKOWSKA GB DEREK ALLAN PRATER GB KEVIN JOHN SMITH GB WALTER WIMMER DE
(45) Data e BPI da concessão: 2001.06.15	(74) Mandatário(s): JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT

(54) Epígrafe: FORMULAÇÃO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA

(57) Resumo:

FORMULAÇÃO DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA

Descrição

“Formulação de libertação controlada”

A presente invenção diz respeito a uma preparação de libertação controlada para a administração por via oral, a processos para a sua preparação e à sua utilização clínica. Em particular, a presente invenção diz respeito a uma preparação de libertação controlada compreendendo tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

O tramadol, cujo nome químico é $(\pm)$ -trans-2-[(dimetilamino)-metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclo-hexanol, constitui um analgésico opióide activo por via oral. As preparações de libertação convencionais sob a forma de cápsulas, gotas e supositórios contendo tramadol, ou mais particularmente o seu cloridrato, encontram-se disponíveis no comércio desde há muitos anos para utilização no tratamento de dores moderadas ou agudas; tais preparações, contudo, não proporcionam uma libertação controlada do tramadol. Além disso, a despeito da utilização do tramadol de longa data, as preparações de libertação controlada para a administração por via oral contendo tramadol como ingrediente activo não foram sequer previamente descritas na literatura.

A patente de invenção europeia Nº 147,780 refere-se à libertação de um fármaco e menciona o tramadol.

Constitui um objecto da presente invenção proporcionar uma preparação de tramadol de libertação controlada apropriada para a administração durante pelo menos 12 horas (por exemplo até 24 horas) para o tratamento de dores.

A presente invenção proporciona, por consequência, uma preparação de libertação controlada que compreende tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto

de vista farmacêutico para administração por via oral.

Os sais de tramadol aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico apropriados para utilização de acordo com a presente invenção são os convencionalmente conhecidos na técnica tais como os sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. O cloridrato é particularmente vantajoso.

Uma preparação de libertação controlada de acordo com a presente invenção é tal que consegue uma libertação lenta de um fármaco durante um intervalo de tempo prolongado, aumentando assim a duração de acção do fármaco em relação à conseguida por uma distribuição convencional. Uma tal preparação mantém uma concentração de fármaco no sangue dentro da gama terapêutica durante 12 horas ou mais.

Deste modo, de acordo com a presente invenção, proporciona-se uma formulação oral de libertação controlada de tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, eficaz para o tratamento de dor moderada ou aguda durante um intervalo de tempo igual a 12 horas ou mais, em que:

(A) a preparação oral de libertação controlada compreende o tramadol ou um seu sal incorporado numa matriz de libertação controlada que inclui um ou mais materiais escolhidos de entre (a) hidrocarbonetos C_8 - C_{50} substituídos ou insubstituídos digeríveis tais como: ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres de glicerilo de ácidos gordos, óleos ou ceras minerais ou vegetais e (b) polialquilenoglicóis; ou

(B) a preparação oral de libertação controlada compreende o tramadol ou o seu sal em uma matriz de libertação controlada e sob a forma de partículas múltiplas, incluindo a matriz um veículo ou diluente hidrofóbico fusível com um

ponto de fusão compreendido entre 35 e 140°C ou um comprimido obtido por compressão das referidas partículas múltiplas; ou

(C) a preparação oral de libertação controlada compreende o tramadol ou um seu sal incorporado numa matriz de libertação normal que é um esferóide que compreende o tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um agente de formação de esferóides, tendo um esferóide um revestimento de libertação controlada escolhido de entre ceras insolúveis em água, polimetacrilatos insolúveis em água e celulosas insolúveis em água.

Os presentes inventores descobriram que, para permitir a libertação controlada do tramadol durante um intervalo de tempo de pelo menos doze horas após a administração oral, a velocidade de libertação in vitro corresponde de preferência à seguinte taxa percentual de tramadol libertado:

QUADRO 1	
<u>TEMPO (H)</u>	<u>% LIBERTADA</u>
1	0-50
2	0-75
4	3-95
8	10-100
12	20-100
16	30-100
24	50-100
36	> 80

Uma outra preparação preferida especialmente apropriada para uma dosagem duas vezes ao dia tem uma velocidade de libertação in vitro que corresponde à quantidade percentual de tramadol libertado:

QUADRO 2	
<u>TEMPO (H)</u>	<u>% LIBERTADA</u>
1	20-50
2	40-75
4	60-95
8	80-100
12	90-100

Ainda uma outra preparação preferida particularmente apropriada para uma dosagem diária uma vez ao dia tem uma velocidade de libertação in vitro que corresponde à seguinte quantidade percentual de tramadol libertado:

QUADRO 3	
<u>TEMPO (H)</u>	<u>% LIBERTADA</u>
1	0-50
2	0-75
4	10-95
8	35-100
12	55-100
16	70-100
24	> 90

Ainda uma outra preparação preferida de acordo com a invenção também particularmente apropriada para uma dosagem uma vez ao dia tem uma velocidade de libertação in vitro que corresponde à seguinte quantidade percentual de tramadol libertado.

QUADRO 4	
<u>TEMPO (H)</u>	<u>% LIBERTADA</u>
1	0-30
2	0-40
4	3-55
8	10-65
12	20-75
16	30-88
24	50-100
36	> 80

Mais preferivelmente, uma preparação para dosagem uma vez ao dia tem uma velocidade de libertação *in vitro* substancialmente como segue:

QUADRO 5	
<u>TEMPO (H)</u>	<u>% LIBERTADA</u>
1	10-30
2	17-37
4	27-47
8	40-60
12	49-69
16	57-77

Uma outra velocidade de dissolução *in vitro* preferida por libertação da preparação de libertação controlada para administração duas vezes ao dia de acordo com a invenção, encontra-se compreendida entre 5 e 50% (em peso) de tramadol libertado após 1 hora, entre 10 e 75% (em peso) de tramadol libertado após 2 horas, entre 20 e 95% (em peso) de tramadol libertado após 4 horas, entre 40 e 100% (em peso) de tramadol libertado após 8 horas, mais do que 50% (em peso) de tramadol libertado após 12 horas, mais do que 70% (em peso) libertado após 18 horas e mais do que 80% (em peso) de tramadol libertado após 24 horas.

Além disso, é preferido no caso de uma preparação de libertação controlada para administração duas vezes ao dia que após 8 horas a seguir à administração oral entre 70 e 95% (em peso) de tramadol seja absorvido *in vivo*, entre 77 e 97% (em peso) de tramadol seja absorvido após 10 horas e entre 80 e 100% (em peso) de tramadol seja absorvido após 12 horas.

A formulação de acordo com a presente invenção apropriada para uma dosagem duas vezes ao dia pode ter uma t_{max} de 1,5 a 8 horas, de preferência de 2 a 7 horas, e uma W_{50} com um valor compreendido no intervalo de 7 a 16 horas.

Uma formulação de acordo com a presente invenção apropriada para uma

dosagem uma vez ao dia pode ter uma t_{max} na gama de 3 a 6 horas, de preferência 4 a 5 horas, e um valor de W_{50} na gama de 10 a 33 horas.

O parâmetro W_{50} define a largura do perfil de plasma a 50% C_{max} , isto é, a duração em que as concentrações de plasma são iguais ou superiores a 50% do pico de concentração. O parâmetro é determinado por interpolação linear dos valores observados e representa a diferença no tempo entre o primeiro (ou único) declive ascendente que atravessa ou que cruza e o último (ou único) declive descendente que cruza ou atravessa o perfil de plasma.

As taxas de libertação in vitro mencionadas aqui são, excepto quando se indicar de outro modo, as que se obtêm mediante medição utilizando o Ph. Eur. Paddle Method a 100 rpm em 900 ml de ácido clorídrico 0,1 N a 37°C e utilizando detecção UV a 270 nm.

A preparação de libertação controlada de acordo com a presente invenção contém de preferência uma quantidade eficaz sob o ponto de vista analgésico de tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, convenientemente na gama de 50 a 400 mg, especialmente 100, 200, 300 ou 400 mg (calculado como cloridrato de tramadol) por unidade de dosagem.

A preparação de libertação controlada de acordo com a presente invenção, pode apresentar-se, por exemplo, como grânulos, esferóides, granulados, partículas múltiplas, cápsulas, comprimidos, saquinhos, suspensões de libertação controlada, ou qualquer outra forma de dosagem apropriada que incorpore tais grânulos, esferóides, granulados ou partículas múltiplas.

O ingrediente activo na preparação de acordo com a presente invenção pode ser incorporado de maneira apropriada em uma matriz. Esta pode ser qualquer

matriz que proporcione a libertação controlada do tramadol durante um intervalo de tempo de pelo menos 12 horas e de preferência que proporcione velocidades de dissolução in vitro e velocidades de absorção in vitro do tramadol dentro das gamas especificadas anteriormente. De preferência a matriz é uma matriz de libertação controlada. Como alternativa, podem ser utilizadas matrizes de libertação normal com um revestimento que proporcione uma libertação controlada do ingrediente activo.

Os materiais apropriados para inclusão em uma matriz de libertação controlada incluem

- (a) Hidrocarbonetos substituídos ou insubstituídos de cadeia longa (C_8 - C_{50} , especialmente C_{12} - C_{40}), digeríveis, tais como ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres de glicerilo de ácidos gordos, óleos e ceras minerais e vegetais. Preferem-se hidrocarbonetos com um ponto de fusão compreendido entre 25 e 90°C. De entre estes materiais hidrocarbonados de cadeia longa, preferem-se os álcoois gordos (alifáticos). A preparação pode convenientemente conter até 60% (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto de cadeia longa digerível.
- (b) Polialquilenoglicóis. A preparação pode conter com vantagem até 60% (em peso) de um ou mais polialquilenoglicóis.

Uma matriz de libertação controlada particularmente apropriada compreende uma ou mais alquilceluloses e um ou mais álcoois alifáticos C_{12} - C_{36} . A alquilcelulose é de preferência alquilcelulose C_1 - C_6 , especialmente etilcelulose. A preparação de libertação controlada de acordo com a presente invenção contém de preferência entre 1 e 20% (em peso), especialmente entre 2 e 15% (em peso) de uma ou mais alquilceluloses.

O álcool alifático pode convenientemente ser álcool laurílico, álcool miristílico ou álcool estearílico, mas é de preferência álcool cetílico ou ainda mais preferivelmente álcool cetostearílico. A preparação de libertação controlada contém entre 5 e 30% (em peso) de álcool alifático, especialmente entre 10 e 25% (em peso) de álcool alifático.

Eventualmente, a matriz de libertação controlada pode conter também outros ingredientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que são convencionais na técnica farmacêutica tais como diluentes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes, agentes tensioactivos, reguladores do pH, anti-aderentes e agentes de deslizamento, por exemplo sebacato de dibutilo, hidróxido de amónio, ácido oleico e sílica coloidal.

A preparação de libertação controlada de acordo com a presente invenção pode com vantagem ser revestida com uma película utilizando qualquer material de revestimento em película convencional na técnica farmacêutica. De preferência utiliza-se um revestimento de película aquosa.

Em alternativa, a preparação de libertação controlada de acordo com a presente invenção pode compreender uma matriz de libertação normal com um revestimento de libertação controlada. De preferência a preparação compreende esferóides revestidos com uma película contendo o ingrediente activo e um agente de formação de esferas.

O agente de formação de esferas pode ser um material qualquer aceitável sob o ponto de vista farmacêutico que pode ser transformado em esferas conjuntamente com o ingrediente activo para formar esferóides. O agente de formação de esferas preferido é a celulose microcristalina. A celulose microcristalina utilizada pode ser,

com vantagem, por exemplo, Avicel PH 101 ou Avicel PH 102 (Marcas Registradas, FMC Corporation).

Eventualmente, os esferóides podem conter outros ingredientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico convencionais na técnica farmacêutica tais como ligantes, agentes de enchimento e corantes. Ligantes apropriados incluem polímeros solúveis em água, hidroxialquil-celuloses solúveis em água tais como hidroxipropilcelulose ou polímeros insolúveis em água (que podem também contribuir para propriedades de libertação controlada) tais como polímeros ou copolímeros acrílicos por exemplo etilcelulose. Agentes de enchimento apropriados incluem a lactose.

Os esferóides são revestidos com um material que permite a libertação do ingrediente activo com uma velocidade controlada no meio aquoso. Os materiais de revestimento de libertação controlada apropriados incluem ceras e polímeros insolúveis em água tais como polimetacrilatos (por exemplo polímeros de Eudragit, marca registada) ou celuloses insolúveis em água, particularmente etilcelulose. Eventualmente, podem incluir-se polímeros solúveis em água tais como polivinilpirrolidona ou celuloses solúveis em água tais como hidroxipropilmetilcelulose ou hidroxipropilcelulose. Eventualmente pode adicionar-se outros agentes solúveis em água tais como polisorbato 80.

Em alternativa o fármaco pode ser revestido sobre esferas inertes não semelhantes e as esferas carregadas com o fármaco serem revestidas com um material que permite o controlo da libertação do ingrediente activo para o meio aquoso.

Pode preparar-se a preparação de libertação controlada de acordo com a

presente invenção por um processo que compreende a incorporação de tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico em uma matriz de liberação controlada, por exemplo por

- (a) granulação de uma mistura que compreende tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e uma ou mais alquilceluloses.
- (b) mistura dos grânulos que contêm alquil-celulose com um ou mais álcoois alifáticos C_{12-36} ; e eventualmente
- (c) moldação e compressão dos granulados, e revestimento com película, se se desejar; ou
- (d) granulação de uma mistura que compreende tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, lactose e uma ou mais alquilceluloses com um ou mais álcoois alifáticos C_{12-36} ; e eventualmente,
- (e) moldação e compressão dos grânulos, e revestimento com película, se se desejar.

A preparação de liberação controlada de acordo com a presente invenção pode também ser preparada sob a forma de esferóides revestidos com uma película mediante

- (a) granulação da mistura que compreende tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico com um agente formador de esferas;
- (b) extrusão da mistura granulada para se obter um produto de extrusão;
- (c) formação de esferas a partir do produto de extrusão até se obterem os esferóides; e
- (d) revestimento dos esferóides com um revestimento de película.

Uma forma preferida de unidade de dosagem de acordo com a presente

invenção compreende uma cápsula cheia com partículas de libertação controlada compreendendo essencialmente o ingrediente activo, um veículo fusível hidrofóbico ou um diluente e eventualmente um modificador da libertação hidrófilo. Em particular, as partículas de libertação controlada são preparadas de preferência por um processo que compreende a formação de uma mistura do ingrediente activo seco e materiais de controlo da libertação fusíveis seguido pelo processamento mecânico da mistura em um misturador de alta velocidade com uma entrada de energia suficiente para fundir ou amolecer o material fusível pelo que se formam partículas com o ingrediente activo. As partículas resultantes, após arrefecimento, são peneiradas apropriadamente para proporcionar partículas com dimensões na gama de 0,1 a 3,0 mm, de preferência, 0,25 a 2,0 mm. Um exemplo de acordo com a presente invenção encontra-se descrito mais abaixo, o qual é apropriado para a produção comercial de unidades de dosagem.

Quando se utiliza uma tal técnica de processamento descobriu-se que, para se conseguir mais facilmente as características de libertação desejadas (tanto, in vivo como in vitro tal como se discutiu anteriormente) a composição a ser processada deveria compreender dois ingredientes essenciais, nomeadamente:

- (a) tramadol ou um seu sal, e
- (b) um veículo ou diluente fusível hidrofóbico; eventualmente em conjunto com
- (c) um componente de controlo da libertação que compreende um material fusível solúvel em água ou um material orgânico em partículas solúvel ou insolúvel.

Descobriu-se que a quantidade total de tramadol ou o seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico na composição podia variar entre limites afastados, por exemplo entre 10 e 90% em peso.

O componente (b) fusível hidrofóbico deveria ser um material hidrofóbico tal como uma cera ou um óleo natural ou sintético, por exemplo óleo vegetal hydrogenado, óleo de rícino hydrogenado, cera microcristalina, cera de abelhas, cera de Carnaúba ou monostearato de glicerilo, e apropriadamente tem um ponto de fusão compreendido entre 35 e 140°C, de preferência entre 45 e 110°C.

O componente (c) de modificação da libertação, quando um material fusível solúvel em água, é convenientemente um polietileno-glicol e, quando um material em partículas, é convenientemente um material aceitável sob o ponto de vista farmacêutico tal como fosfato dicálcico ou lactose.

Um outro processo preferido para a preparação de uma formulação de acordo com a presente invenção compreende

- (a) processamento mecânico em um misturador de alta velocidade, de uma mistura de tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico sob a forma de partículas e um diluente ou veículo fusível hidrofóbico com um ponto de fusão compreendido entre 35 e 140°C e opcionalmente um componente de controlo da libertação que compreende um material fusível solúvel em água, ou um material orgânico ou inorgânico em partículas solúvel ou insolúvel a uma velocidade e com uma entrada de energia que permite que o veículo ou diluente fundam ou amoleçam pelo que se formam aglomerados,
- (b) desagregação dos aglomerados de maiores dimensões para proporcionar sementes de libertação controlada; e
- (c) processamento contínuo mecânico eventualmente ainda com adição de uma pequena percentagem do veículo ou diluente,
- (d) se necessário repetição dos passos (c) e eventualmente (b) uma ou mais

vezes.

Este processo é susceptível de proporcionar um bom rendimento (superior a 80%) de partículas na gama de dimensões desejadas, com uma uniformidade desejada da velocidade de libertação do tramadol ou de um seu sal.

As partículas resultantes podem ser peneiradas para eliminar qualquer material sobre - ou subdimensionado e então transformadas nas unidades de dosagem pretendidas mediante, por exemplo, encapsulação em cápsulas de gelatina dura contendo a dose requerida da substância activa ou mediante compressão em comprimidos.

Neste método de acordo com a presente invenção adiciona-se de preferência todo o tramadol ou um seu sal no passo (a) conjuntamente com uma porção principal do material utilizado de controlo da libertação fusível e hidrofóbico. De preferência a quantidade de material fusível de controlo de libertação adicionado na fase (a) encontra-se compreendida entre 10% e 90% p/p da quantidade total dos ingredientes adicionados em toda a operação de fabricação, mais preferivelmente entre 20% e 70% p/p.

O estágio (a) do processo pode ser realizado em misturadores convencionais de alta velocidade com um interior normal de aço inoxidável, por exemplo um Collete Vactron 75 ou um misturador equivalente. Processa-se a mistura até se atingir uma temperatura do leito igual a cerca de 40°C ou superior e a mistura resultante adquire uma textura granular coesiva, com dimensões das partículas variando entre cerca de 1-3 mm até pó fino no caso de material original não agregado. Tal material, no caso das formas de realização descritas adiante, tem o aspecto de aglomerados que, por arrefecimento a temperaturas inferiores a 40°C,

apresentam integridade estrutural e resistência ao esmagamento entre os dedos. Neste estágio os aglomerados apresentam forma, dimensões e aspecto irregular.

De preferência deixa-se arrefecer os aglomerados. A temperatura a que se arrefecem não é crítica e com vantagem pode ser utilizada uma temperatura na gama de temperatura ambiente até 37°C.

Os aglomerados são desagregados por quaisquer meios apropriados, que fragmentarão os aglomerados sobredimensionados e produzirão uma mistura de pó e pequenas partículas de preferência com um diâmetro inferior a 2 mm. É normalmente vantajoso realizar a classificação utilizando um granulador Jackson Crockatt utilizando uma malha de dimensões apropriadas, ou um Comil com um peneiro de dimensões apropriadas. Descobriu-se que se a dimensão das malhas fosse demasiadamente pequena no aparelho anteriormente mencionado os aglomerados que fundem sob a acção do batedor ou do impulsor obstruirão a malha e impedirão a entrada adicional de mistura, reduzindo assim o rendimento. Uma malha de tamanho 12 foi considerada adequada.

O material classificado é devolvido para o misturador de alta velocidade e o processamento prossegue. Julga-se que isto conduz a uma cementação das partículas mais finas em partículas com uma gama de tamanhos uniforme.

Numa forma de realização preferida do método da presente invenção continua-se o processamento dos materiais classificados até que os materiais fusíveis hidrofóbicos utilizados comecem a amolecer/fundir e eventualmente adiciona-se então mais material fusível hidrofóbico. Prossegue-se a mistura até que a mistura tenha sido transformada em partículas com a gama de tamanhos desejada pré-determinada.

Com o objectivo de garantir uma entrada uniforme de energia para os ingredientes no misturador de alta velocidade é vantajoso fornecer pelo menos parte da energia por meio de energia de micro-ondas.

A energia pode também ser distribuída através de outros meios tais como por exemplo uma camisa de aquecimento ou através de um impulsor misturador e pás de cortador.

Uma vez que as partículas tenham sido formadas submetem-se a arrefecimento ou deixam-se arrefecer, e podem então ser peneiradas para eliminar qualquer material sobredimensionado ou subdimensionado.

As partículas resultantes podem ser utilizadas para preparar unidades de dosagem de acordo com a presente invenção sob a forma de por exemplo comprimidos ou cápsulas de maneiras conhecidas de per si.

Descobriu-se também que as partículas que contêm tramadol ou um seu sal produzidas por um processamento de fusão tal como o descrito no pedido de patente de invenção PCT/SE93/00225 e o processo descrito e reivindicado no pedido de patente de invenção britânica não publicado da técnica anterior da presente requerente N°. 9324045.5 depositado em 23 de Novembro de 1993 bem como o processo aqui descrito são particularmente úteis para o processamento sob a forma de comprimidos.

Descobriu-se que qualquer selecção apropriada dos materiais utilizados na formação das partículas e na obtenção de comprimidos e as proporções em que eles são utilizados, permite um grau significativo de controlo na solução final e velocidades de libertação do tramadol ou um seu sal a partir dos comprimidos.

Usualmente, para formar um comprimido de acordo com a presente

invenção, as partículas preparadas tal como se descreveu anteriormente são misturadas com excipientes de formação de comprimidos, por exemplo um ou mais dos excipientes padrão tais como diluentes, lubrificantes, agentes de ligação, auxiliares de escoamento, agentes desintegrantes, agentes tensioactivos ou materiais poliméricos solúveis em água.

Os diluentes apropriados são por exemplo celulose microcristalina, lactose e fosfato dicálcico. Os lubrificantes apropriados são por exemplo estearato de magnésio e estearil-fumarato de sódio. Agentes ligantes apropriados são por exemplo hidroxipropil-metil-celulose, polividona e metil-celulose.

Os agentes de desintegração apropriados são, o amido, o amido-glicolato de sódio, a crospovidona e a croscarmalose sódica.

Agentes tensioactivos apropriados são Poloxamer 188®, polysorbato 80 e lauril-sulfato de sódio.

Os agentes auxiliares de escoamento são talco coloidal e sílica anidra.

Os polímeros apropriados solúveis em água são PEG com pesos moleculares na gama de 1000 a 6000.

Para produzir comprimidos de acordo com a presente invenção, as partículas produzidas segundo a invenção podem ser misturadas ou combinadas com o(s) excipiente(s) apropriado(s), se existirem, utilizando técnicas convencionais, por exemplo utilizando um Y-Cone ou uma caixa misturadora e a mistura resultante é comprimida de acordo com uma técnica de formação de comprimidos convencional utilizando um molde de formação de comprimidos com as dimensões apropriadas. Os comprimidos podem ser produzidos recorrendo a máquinas de formação de comprimidos convencionais, e nas formas de realização descritas abaixo foram

produzidos numa máquina convencional de punção único F3 Manesty ou numa máquina de formação de comprimidos rotativa Kilian RLE 15.

De uma maneira geral, descobriu-se que mesmo que com um agente activo altamente solúvel em água como o tramadol ou um seu sal os comprimidos formados mediante compressão de acordo com métodos padrão proporcionaram velocidades de libertação muito baixas do ingrediente activo, por exemplo correspondendo à velocidade durante um intervalo de tempo maior do que 24 horas, digamos mais de 36 horas. Descobriu-se que o perfil de libertação pode ser ajustado de diversas maneiras. Por exemplo uma carga maior do fármaco será associada com velocidades de libertação aumentadas; a utilização de proporções maiores do material fusível solúvel em água nas partículas ou agente tensioactivo na formulação de comprimidos será também associada com uma maior velocidade de libertação do ingrediente activo. Mediante controlo das quantidades relativas destes ingredientes é possível ajustar o perfil de libertação do tramadol ou de um seu sal.

Para que a invenção possa ser perfeitamente compreendida indicam-se os exemplos seguintes a título meramente ilustrativo. Os exemplos 1 a 3 são exemplos de referência e referem-se à preparação de acordo com o pedido de patente de invenção 943031286.

Exemplo 1

Prepararam-se comprimidos com a seguinte formulação:

	mg/comprimido
Cloridrato de tramadol	100
Lactose Ph. Eur.	68,0
Etilcelulose (Surelease® 25% de Sólidos)	15

Água purificada Ph. Eur.	13,3*
Álcool cetostearílico Ph. Eur.	42,00
(Cera Dehydag 0)	2,00
Estearato de magnésio Ph. Eur.	<u>3,00</u>
Talco purificado Ph. Eur.	230,00

* Removida durante o processamento.

Granulou-se o cloridrato de tramadol (100 mg) e a lactose (68 mg), transferidos para um granulador de leito fluido e pulverizou-se com etilcelulose (15 mg) e com água. Secaram-se então os grânulos a 60°C e passaram-se através de um peneiro de 1 mm.

Ao tramadol aquecido contendo grânulos adicionou-se álcool cetostearílico fundido (42 mg) e misturou-se cuidadosamente o conjunto. Deixou-se arrefecer os grânulos e peneirou-se através de um peneiro de 1,6 mm. Adicionou-se talco purificado e estearato de magnésio e misturou-se com os grânulos. Submeteram-se então os grânulos a compressão para se obter comprimidos.

Revestiu-se os comprimidos com uma película de revestimento com a formulação seguinte.

	mg/comprimido
Hidropropilmetilcelulose	0,770
Ph. Eur. 15 cps (Metocel E 15)	
Hidroxipropilmetilcelulose	3,87
Ph. Eur. 5 cps (Metocel E 5)	
Opaspray M-1-7111B (33% de sólidos)	2,57
Polietileno-glicol 400 USNF	0,520
Talco purificado Ph. Eur.	0,270
Água purificada Ph. Eur.	52,52*

* Removida durante o processamento.

Exemplo 2

Preparam-se comprimidos com a seguinte formulação:

	mg/comprimido
Cloridrato de tramadol	100,0
Lactose Ph. Eur.	58,0
Etilcelulose USNF	15,0
(Etocele 45 CP)	
Álcool cetostearílico Ph. Eur.	52,0
(Cera Dehydag 0)	
Estearato de magnésio Ph. Eur.	2,00
Talco purificado Ph. Eur.	<u>3,00</u>

Granulou-se uma mistura de cloridrato de tramadol (100 mg), lactose (58 mg) e etilcelulose (15 mg) enquanto se adicionava álcool cetostearílico (52 mg) e

misturou-se homogeneamente o conjunto. Deixou-se os grânulos arrefecer e peneirou-se através de um peneiro de 1,6 mm. Adicionou-se talco purificado e estearato de magnésio e misturou-se com os grânulos. Comprimiram-se então os grânulos com a obtenção de comprimidos os quais foram revestidos com uma película de revestimento com a formulação indicada no Exemplo 1.

Exemplo 3

Produziram-se comprimidos revestidos com uma película de acordo com o processo descrito no Exemplo 2 e tendo a seguinte formulação:

	mg/comprimido
Cloridrato de Tramadol	100,00
Lactose Ph. Eur.	70,50
Hidroxietilcelulose Ph. Eur.	12,50
Álcool cetostearílico Ph. Eur.	42,00
Estearato de magnésio Ph. Eur.	2,00
Talco purificado Ph. Eur.	3,00

Estudos de dissolução in vitro

Realizaram-se estudos de dissolução in vitro com comprimidos preparados tal como se descreveu anteriormente.

Os resultados encontram-se reunidos no Quadro 1

Quadro 1

% EM PESO DE TRAMADOL LIBERTADO			
TEMPO (h)	EXEMPLO 1	EXEMPLO 2*	EXEMPLO 3
1	39	35	43
2	52	47	60
4	67	62	84
8	82	78	97
12	90	86	-

* Medida no núcleo do comprimido

Numa experiência envolvendo 12 voluntários saudáveis verificou-se que os níveis de soro de tramadol após a administração de um comprimido de acordo com o Exemplo 2 eram tal como se ilustrou na figura 1.

Exemplos 4 e 5

Preparam-se partículas com as formulações indicadas no Quadro II a seguir de acordo com os passos seguintes:

- i. Colocação dos ingredientes (a) e (c) (peso total do lote igual a 0,7 kg) na bacia de um Collette Gral Mixer (ou equivalente) com 10 litros de capacidade equipado com um dispositivo de mistura de velocidade variável e pás de granulação.
- ii. Mistura dos ingredientes a cerca de 150-1000 rpm enquanto se aplicava calor até o conteúdo da bacia estar aglomerado.
- iii. Classificação do material aglomerado mediante passagem através de um Comil e/ou Jackson Crockatt para se obter sementes de libertação controlada.
- iv. Aquecimento e mistura do material classificado na bacia de Collette Gral com a capacidade de 10 litros até se formarem partículas múltiplas uniformes com a gama de dimensões desejada pré-determinada com um rendimento maior do que 80%. Isto leva cerca de 5 minutos.
- v. Descarga das partículas múltiplas do misturador e sua peneiração para

separar as partículas múltiplas recolhidas nos peneiros com abertura de malha compreendida entre 0,5 e 2 mm.

Quadro II

<u>Exemplo</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
(a) Tramadol HCl (% em peso)	50	75
(b) Óleo Vegetal Hidrogenado (% em peso)	50	25

Exemplo 6

Combinaram-se amostras das partículas do Exemplo 4 com estearato de magnésio e talco purificado utilizando um Y-Cone ou uma caixa de mistura. Comprimiu-se então a mistura combinada utilizando um dispositivo de formação de cápsulas com (1) 14 x 6 mm, (2) 16 x 7 mm ou (3) 18,6 x 7,5 mm numa máquina de formação de comprimidos de punção único F3 Manesty para se obter comprimidos que fornecem 200, 300 e 400 mg de tramadol HCl. Os ingredientes por unidade de dosagem ascenderam aos seguintes:

Quadro III

<u>COMPRIMIDO</u> <u>INGREDIENTE</u>	<u>MG/COMPRIMIDO</u>		
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Tramadol HCl	200	300	400
Óleo Vegetal Hidrogenado	200	300	400
Sub-Total	400	600	800
Talco Purificado	12,63	18,95	25,26
Estearato de Magnésio	8,42	12,63	16,84

Os comprimidos foram obtidos mediante dissolução utilizando o Ph. Eur. Paddle Method 100 rpm, HCl 0,1 N.

Para se obter partículas não comprimidas substituiu-se o Ph. Eur. Paddle por um Ph. Eur. Basket modificado.

Os resultados estão representados no Quadro IV a seguir:

Quadro IV

<u>HORAS APÓS O INÍCIO DO ENSAIO</u>	<u>Partículas</u>	<u>Comprimido 1</u>	<u>Comprimido 2</u>	<u>Comprimido 3</u>
	<u>% DE TRAMADOL HCl LIBERTADO</u>			
1	54	16	15	15
2	68	23	20	21
3	76	28	25	25
4	82	32	28	28
6	89	40	35	35
8	93	46	41	40
10	96	50	45	45
12	98	55	49	49
16	100	63	57	56
20	NR	70	63	NR

Estes resultados confirmam a eficácia da formação de comprimidos na redução da velocidade de liberação.

Exemplo 7

Submeteram-se então a formação de comprimidos amostras das partículas do Exemplo 5 recorrendo a um processo semelhante ao descrito no Exemplo 3 e os ingredientes por unidade de dosagem ascenderam a:

Quadro V

<u>INGREDIENTE</u>	<u>MG/COMPRIMIDO</u>		
	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>
Tramadol HCl	200	300	400
Óleo Vegetal Hidrogenado	66,7	100	133
Sub-Total	266,7	400	533
Talco Purificado	7,63	11,44	15,25
Estearato de Magnésio	5,16	7,63	10,17

Obtiveram-se os comprimidos e as amostras de multipartículas não comprimidas (cada amostra continha 400 mg de cloridrato de tramadol) de acordo com o método de dissolução também descrito anteriormente. Os resultados

encontram-se indicados no Quadro VI a seguir:

Quadro VI

<u>HORAS APÓS O INÍCIO DO ENSAIO</u>	<u>Partículas</u>	<u>Comprimido 4</u>	<u>Comprimido 5</u>	<u>Comprimido 6</u>
	<u>% DE TRAMADOL HCl LIBERTADO</u>			
1	77	43	40	42
2	92	64	55	56
3	98	75	65	66
4	100	83	72	73
6	102	94	83	84
8	102	100	91	91
10	102	NR	96	97

Estes resultados mostram que aumentando a carga do tramadol altamente solúvel em água sob a forma de cloridrato (75% p/p neste exemplo em comparação com 50% p/p no Exemplo 6) se pode obter uma velocidade de liberação significativamente mais rápida do ingrediente activo.

Exemplo 8

Repetiu-se o Exemplo 4 mas com a seguinte formulação:

Tramadol HCl	200 mg/comprimido
Óleo Vegetal Hidrogenado	163,0 mg/comprimido

Misturaram-se as partículas múltiplas resultantes tal como se descreveu no Exemplo 6 com os seguintes ingredientes:

Talco Purificado	11,5 mg/comprimido
Estearato de Magnésio	7,66 mg/comprimido

Comprimiu-se a mistura tal como se descreveu no Exemplo 6 mas utilizando uma cápsula côncava normal de 15 mm x 6,5 mm formada mediante punções plano/plano.

Obtiveram-se os comprimidos resultantes pelo método de dissolução descrito

anteriormente.

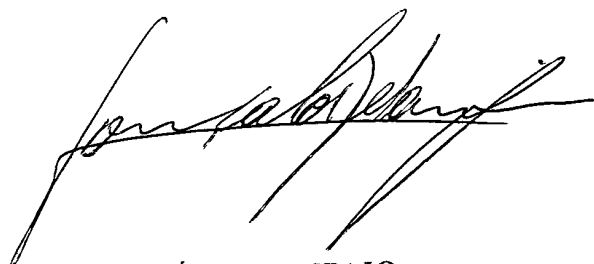
Os resultados estão reunidos no Quadro V.

HORAS APÓS O INÍCIO DO ENSAIO	% DE TRAMADOL HCl LIBERTADO
1	20
2	27
3	32
4	37
6	44
8	50
10	55
12	60
16	67
20	73
24	77

Em uma experiência utilizando cinco voluntários machos saudáveis o perfil de plasma resultante de doses de administração simples do comprimido anterior encontra-se representado na Figura 2 em comparação com a administração de uma preparação comercial de gotas de 100 mg de Tramadol.

Lisboa, 13 de Julho de 2001

 O Agente Oficial da Propriedade Industrial



JOSÉ DE SAMPAIO

A.O.P.I.

Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1269-063 LISBOA

Reivindicações

1. Preparação oral de libertação controlada de tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto vista farmacêutico, eficaz para o tratamento de dor moderada ou aguda durante um intervalo de tempo igual a 12 horas ou mais, em que:

(A) a preparação oral de libertação controlada compreende o tramadol ou um seu sal incorporado numa matriz de libertação controlada que inclui um ou mais materiais escolhidos de entre (a) hidrocarbonetos C_8-C_{50} substituídos ou insubstituídos digeríveis tais como: ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres de glicerilo de ácidos gordos, óleos ou ceras minerais ou vegetais e (b) polialquilenoglicóis; ou

(B) a preparação oral de libertação controlada compreende o tramadol ou um seu sal em uma matriz de libertação controlada e sob a forma de partículas múltiplas, incluindo a matriz um veículo ou diluente hidrofóbico fusível com um ponto de fusão compreendido entre 35 e 140°C ou um comprimido obtido por compressão das referidas partículas múltiplas; ou

(C) a preparação oral de libertação controlada compreende o tramadol ou um seu sal incorporado numa matriz de libertação normal que é um esferóide que compreende o tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um agente de formação de esferóides, tendo o esferóide um revestimento de libertação controlada escolhido de entre ceras insolúveis em água, polimetacrilatos insolúveis em água e celuloses insolúveis em água.

2. Preparação de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser utilizar o sal cloridrato de tramadol como sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

3. Preparação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a quantidade de tramadol ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico se encontra compreendida na gama entre 50 e 400 mg (calculado como cloridrato de tramadol).

4. Preparação de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, em que (A) a preparação contém até 60% em peso do componente (a).

5. Preparação de acordo com a reivindicação 4, em que o componente (a) inclui um álcool gordo presente em uma quantidade compreendida entre 5 e 30% em peso da preparação.

6. Preparação de acordo com a reivindicação 5, em que o álcool gordo é escolhido de entre álcool laurílico, álcool mirístico, álcool estearílico, álcool cetílico e álcool cetoestearílico.

7. Preparação de acordo com a reivindicação 6, em que o álcool gordo é álcool cetílico.

8. Preparação de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que em (A) a matriz inclui uma ou mais alquil-celuloses e um ou mais álcoois alifáticos em C_{12} a C_{36} .

9. Preparação de acordo com a reivindicação 1, em que em (B) o veículo ou diluente hidrofóbico fusível é uma cera ou óleo natural ou sintético.

10. Preparação de acordo com a reivindicação 9, em que o veículo ou diluente fusível hidrofóbico é óleo vegetal hidrogenado, óleo de ricino hidrogenado, cera microcristalina, cera de abelhas, cera de carnaúba ou monoestearato de glicerilo.

11. Preparação de acordo com qualquer das reivindicações 9 ou 10, em

que a matriz inclui ainda um componente de liberação controlada que compreende um material solúvel em água fusível ou um material orgânico ou inorgânico em partículas solúvel ou insolúvel.

12. Preparação de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, em que em (C) os esferóides contêm outros ingredientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico tais como um ligante, um agente de enchimento e/ou um corante.

13. Preparação de acordo com a reivindicação 12, em que o ligante é um polímero solúvel em água, uma hidroxialquilcelulose solúvel em água ou um polímero insolúvel em água.

14. Preparação de acordo com a reivindicação 13, em que o ligante, que é um polímero insolúvel em água, contribui também para as propriedades de liberação controlada.

15. Preparação de acordo com a reivindicação 13, em que a hidroxialquilcelulose solúvel em água é hidroxipropilcelulose.

16. Preparação de acordo com qualquer das reivindicações 12 a 15, em que o agente de enchimento é a lactose.

17. Preparação oral de liberação controlada de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que a velocidade de liberação in vitro do tramadol quando medida utilizando o Ph. Eur. Paddle Method a 100 rpm em 900 ml de ácido clorídrico 0,1 N à temperatura de 37°C e utilizando detecção UV a 270 nm, é:

tempo (h)	% libertada
1	0-50
2	0-75
4	3-95
8	10-100
12	20-100
16	30-100
24	50-100
36	>80.

18. Preparação oral de libertação controlada de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que a velocidade de libertação in vitro do tramadol quando medida utilizando o Ph. Eur. Paddle Method a 100 rpm em 900 ml de ácido clorídrico 0,1 N à temperatura de 37°C e utilizando detecção UV a 270 nm, é:

tempo (h)	% libertada
1	5-50
2	10-75
4	20-95
8	40-100
12	>50
18	>70
24	>80

19. Preparação oral de libertação controlada de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que a velocidade de libertação in vitro de tramadol quando medida utilizando o Ph. Eur. Paddle Method a 100 rpm em 900 ml de ácido clorídrico 0,1 N à temperatura de 37°C e utilizando detecção UV a 270 nm, é:

tempo (h)	% libertada
1	20-50
2	40-75
4	60-95
8	80-100
12	90-100

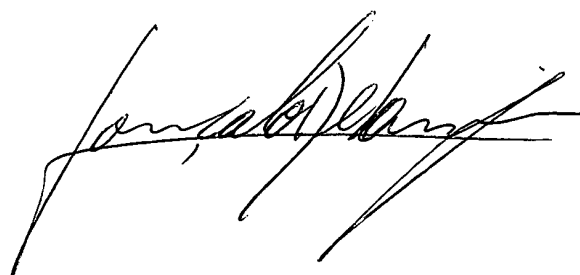
20. Preparação oral de libertação controlada de acordo com qualquer das

reivindicações anteriores, em que a velocidade de libertação in vitro do tramadol quando medida utilizando o Ph. Eur. Paddle Method a 100 rpm em 900 ml de ácido clorídrico 0,1 N à temperatura de 37°C e utilizando detecção UV a 270 nm, é:

tempo (h)	% libertada
1	10-30
2	17-37
4	27-47
8	40-60
12	49-69
16	57-77

Lisboa, 13 de Julho de 2001

 O Agente Oficial da Propriedade Industrial



JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1269-063 LISBOA

288

1/1

