

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

**(21) PI 0808801-2 A2**



\* B R P I 0 8 0 8 8 0 1 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 12/03/2008  
**(43) Data da Publicação: 19/08/2014**  
**(RPI 2276)**

**(51) Int.CI.:**  
A61K 9/24  
A61K 9/28  
A61K 31/519

**(54) Título:** FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA.

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 15/03/2007 EP 07104213.9

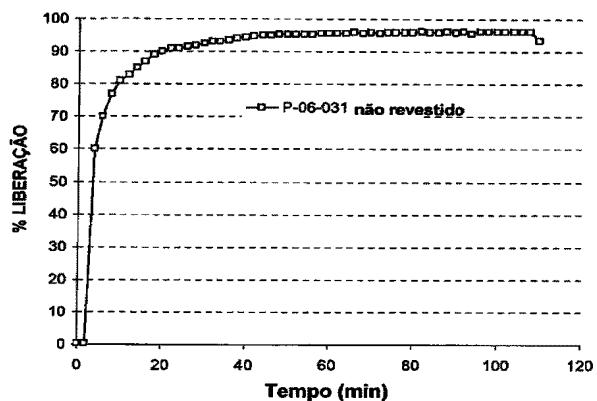
**(73) Titular(es):** Polichem S.A.

**(72) Inventor(es):** Andrea Gazzaniga, Lucia Zema, Maria Edvige Sangalli, Matteo Cerea, Stefano De Luigi Bruschi

**(74) Procurador(es):** Momsen, Leonards & Cia.

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2008052957 de  
12/03/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/110577 de  
18/09/2008



## “FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA”

A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas para tratar patologias matutinas. Exemplos de patologias noturnas tardias específicas ou matutinas cedo incluem mas não são limitadas a asma, angina, 5 hipertensão, infarto miocárdico ou cerebral, artrite, incontinência, distúrbios do sono, mal de Parkinson. O agente farmaceuticamente ativo, fornecido de acordo com as formulações de liberação retardada/pulsátil da presente invenção, é um princípio ativo eficaz contra a condição ou patologia sendo tratada.

10 Em particular, a invenção refere-se a uma forma de dosagem de liberação retardada/pulsátil específica, que compreende:

- um núcleo compreendendo pelo menos um princípio ativo e pelo menos um agente desintegrante;
  - uma camada de selagem circundando o núcleo, essencialmente consistindo de um ou mais polímeros independentes de pH solúveis em água ou insolúveis em água;
  - um revestimento externo essencialmente consistindo de um ou mais polímeros independentes de pH hidrofílicos;
- em que:

20 o pelo menos um agente desintegrante está presente em quantidades de 1 – 20% em peso e o pelo menos um princípio ativo está presente em quantidades de 1 – 80% em peso, com relação ao núcleo;

a camada de selagem é responsável por 0,1 – 10% em peso com relação ao núcleo;

25 o revestimento externo é responsável por 5 – 500% em peso com relação ao núcleo.

Estes núcleos revestidos são capazes de assegurar a imediata liberação do princípio ativo após um tempo de atraso predefinido, independentemente das variações fisiológicas de pH ocorrendo no trato

gastrintestinal de mamíferos.

## ESTADO DA TÉCNICA

Por formulações de liberação retardada/pulsátil específica de tempo pretendemos significar um sistema de suprimento de medicamento em que a liberação do agente (ou agentes) ativos da forma de dosagem é modificada para ocorrer em um tempo posterior àquele de um produto de liberação imediata convencional. A subsequente liberação do ingrediente ativo farmacêutico de tal formulação de liberação retardada/pulsátil é projetada para liberar o agente medicamento de modo que esteja prontamente disponível para absorção no sítio de liberação após um período de tempo predeterminado a partir da ingestão. Alternativamente, o sistema pode ser projetado para retardar o suprimento de uma fração da substância ativa, de modo que seja prontamente disponível para absorção no sítio de liberação e outra fração seja liberada com uma cinética de liberação prolongada, após um predeterminado período de tempo da ingestão ter passado. Na definição geral de formas de dosagem de liberação retardada estão incluídas preparações gastrorresistentes (também chamada entérica). Entretanto, nas formas de dosagem gastrorresistentes o retardo na liberação do medicamento é controlado pela mudança do pH do pH 1 – 2 presente no estômago para o pH 6,8 do ambiente do duodeno. Na realidade, o revestimento gastrorresistente é usualmente preparado por polímeros com solubilidade dependente do pH e, em particular, com polímeros insolúveis em pH abaixo de 5,5. Portanto, a camada de revestimento é impermeável a pH abaixo de 5,5, evitando que o núcleo libere o medicamento no estômago, e dissolve-se em pHs acima de 5,5, permitindo que os fluidos penetrem no núcleo, assim permitindo a liberação do medicamento no duodeno.

As formas de dosagem de liberação pulsátil são formas de dosagem de liberação modificada, apresentando uma liberação sequencial da(s) substância(s) ativa(s) (European Pharmacopoeial 6.0). A liberação

sequencial é conseguida por um projeto de formulação especial e/ou método de manufatura e em um arranjo particular, a liberação podendo ocorrer somente após uma predeterminada fase silenciosa ter decorrido.

Na presente invenção, por liberação retardada/pulsátil 5 pretendemos significar um perfil de liberação *in vitro* específico, que consiste de uma fase silenciosa sem liberação de medicamento, seguida pela liberação repentina do medicamento, independentemente do pH do meio de dissolução *in vitro* ou pelo trato gastrintestinal *in vivo*.

Exemplos de agentes farmaceuticamente ativos específicos 10 que podem ser incluídos nas formulações farmacêuticas da presente invenção incluem mas não são limitados a antiasmáticos, agentes anti-hipertensivos, anticoagulantes, agentes antiplaqueta, agentes antiparkinsonianos, sedativos, agentes ansiolíticos, agentes anticolinérgicos e antipasmódicos, análogos da vasopressina, agentes peptídicos e biopoliméricos.

15 Os sistemas de liberação retardada/pulsátil são uma classe relativamente nova de dispositivos de suprimento de medicamento modificados, que representa um tópico de interesse.

A obtenção de um padrão de suprimento de medicamento ótimo pode requerer uma tecnologia integrada e uma abordagem fisiológica / 20 farmacocinética que com frequência baseia-se no controle concomitante de tanto taxa como tempo de liberação. Em particular, os sistemas de suprimento de medicamento temporariamente modulados tornarem-se um campo significativo de pesquisa, uma vez que, além de incluírem os princípios da liberação pulsátil, eles são considerados úteis em prover suprimento de medicamento específico de sítio, em particular de regiões do trato G.I. A este 25 respeito, são particularmente interessantes os sistemas de suprimento de medicamento de alvejamento no cólon, que empregam a constância relativa do pequeno trânsito do intestino delgado para regulação da liberação de medicamento no cólon, após uma programada fase de atraso, que evita a

liberação do medicamento.

O papel e influência dos ritmos temporais (p. ex., circadiano) em muitos processos biológicos e patologias são bem conhecidos como as consequentes necessidades de terapias refletindo o padrão de tempo de tais ritmos. Exemplos de patologias requerendo esta espécie de abordagem podem incluir doenças isquêmicas do coração, asma, artrite, distúrbio do sono e dor. Por outro lado, há um crescente interesse em suprir medicamentos a um sítio específico do trato GI, por exemplo, para atender às necessidades terapêuticas, tais como doenças inflamatórias do intestino, ou para melhorar a biodisponibilidade oral dos medicamentos, tendo-se como alvo uma janela de absorção mais favorável. Este é o caso dos peptídeos e medicamentos proteicos, que encontram um ambiente menos agressivo na região colônica, devido à baixa concentração de atividade enzimática. Portanto, uma forte análise racional é geralmente aceita para o desenvolvimento de sistemas capazes de liberar medicamentos em predeterminadas ocasiões e/ou sítios, em seguida à administração oral (Sangalli M. E. et al. *In vitro and in vivo evaluation of an oral system for time e/ou site-specific drug delivery*, *Journal of Controlled Release* 2001 73:1 (103-110)).

O sistema de suprimento objeto da presente invenção consiste de um núcleo de liberação rápida, que é revestido com um ou mais polímeros hidrofílicos e é projetado para fornecer uma fase silenciosa programada, antes do início de liberação do medicamento. A liberação de medicamento é projetada para ser dependente do tempo e independente do pH, para assegurar um alto grau de especificidade de sítio.

O projeto de formulação das unidades de dosagem revestidas deve assegurar que o núcleo de rápida liberação preserve seu padrão de liberação de medicamento original, após a programada fase de atraso, que dura o tempo necessário para os fluidos aquosos fisiológicos erodirem e/ou dissolverem a camada polimérica externa.

Estes sistemas são recomendados para terapias requerendo níveis eficazes de sangue algumas horas após a administração oral, p. ex., em períodos específicos noturnos ou antes do despertar do paciente. Além disso, através de apropriadas modificações do projeto e controle da duração da fase de atraso, o 5 suprimento a um sítio específico do trato gastrintestinal, p. ex. o cólon, pode ser conseguido (Gazzaniga A. et al. Time-controlled oral delivery systems for colon targeting, Expert Opinion on Drug Delivery 2006 3:5 (583-597)).

Realmente, a maioria dos sistemas disponíveis consistem de núcleos contendo medicamentos, que são revestidos com polímeros tendo 10 características dependentes do pH. Estes polímeros, dependendo de sua natureza química, são projetados para serem insolúveis em pH abaixo de 6 a 7 e solúveis em pHs mais elevados, a fim de explorar um aumento constante hipotético do pH do estômago ao intestino grosso. O revestimento das unidades é, portanto, presumido reter sua integridade, assim evitando a 15 liberação do ativo durante o trânsito através do estômago e intestino delgado e, então, dissolvendo na chegada ao cólon. Entretanto, o perfil do pH ao longo do trato gastrintestinal humano não segue o gradiente suposto.

Portanto, para revestimentos que se dissolvem em pH acima de 20 7, há um razoável risco de que a forma de dosagem possa iniciar a liberação no íleo em vez de no cólon ou mesmo mais problemático se permanecer intacta no intestino delgado. Na realidade, foi demonstrado que os valores de pH do ambiente do cólon intraluminal, em pacientes com doença inflamatória do intestino (IBD), são significativamente diminuídos, quando comparados com voluntários saudáveis, comprometendo o mecanismo de disparo da 25 película protetora (Fallingborg, J et al. Very low intraluminal colonic pH in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*, 38 (1993) 89 – 93). Há incerteza derivando-se do ambiente de pH acerca do local em que as formulações dependentes de pH podem começar a liberar agentes bioativos. Para superar as limitações dos sistemas de liberação retardada/pulsátil,

baseados em polímeros dependentes de pH, sistemas de revestimento alternativo, baseado em polímeros independentes de pH hidrofílicos, foram desenvolvidos. O retardo é baseado na lenta interação com fluidos aquosos da camada polimérica hidrofílica aplicada sobre um núcleo contendo 5 medicamento.

O revestimento hidrofílico pode ser aplicado usando-se técnicas conhecidas, tais como revestimento por pulverização e colocação em camadas com pó. Quando o revestimento com spray é usado, o polímero é solubilizado em solução aquosa, que é pulverizada sobre os núcleos por meio 10 de qualquer aparelho de revestimento adequado, incluindo mas não limitado a leito fluido ou panela de revestimento.

Alternativamente, a camada de revestimento polimérica é aplicada sobre os núcleos por colocação em camadas com pó. Esta técnica baseia-se no processo de colocação em camadas de misturas de revestimento 15 polimérico-pulverizado sobre medicamento sólido contendo núcleos, contínua ou alternativamente pulverizando um aglutinante líquido. Durante o processo, a superfície do núcleo é pulverizada com a solução aglutinante, que promove a aderência dos revestimentos poliméricos-pulverizados sobre o núcleo. O aglutinante líquido adequado pode incluir agentes de aglutinação 20 farmaceuticamente aceitáveis convencionais, tais como soluções de matérias poliméricas em solventes apropriados.

Quando as unidades entram em contato com fluidos fisiológicos, a camada hidrofílica começa a dilatar. A lenta interação entre o polímero e o meio aquoso resulta na formação de um gel através de uma 25 transição borrachosa vítreia, com consequente aumento de espessura. A camada de gel, dependendo tanto das características dos componentes poliméricos como da composição, progressivamente erode e/ou torna-se livremente permeável. Isto determina a duração da fase de atraso em função da espessura da camada original. A interação entre o solvente e o polímero

5 pode ser seguida através dos movimentos das frentes de erosão e dilatação. Neste aspecto, sua rápida sincronização, juntamente com a consequente espessura mínima da camada de gel, representa, no que diz respeito ao padrão de liberação do medicamento, a principal exigência para obter-se o desejado efeito de ruptura ou pulsação.

A duração da fase de atraso da liberação de medicamento pode ser sintonizada por meio da modulação da espessura dos polímeros hidrofílicos independentes do pH colocados em camadas nos núcleos.

10 Infelizmente, os polímeros hidrofílicos independentes do pH podem interagir com o núcleo, criando um efeito matriz que diminui a dissolução do medicamento. Uma vez que como para muitos medicamentos que necessitam ser supridos de acordo com os ciclos circadianos é com frequência desejável que a liberação ocorra imediatamente, uma vez o tempo de atraso programado tenha decorrido, é essencial formularem-se núcleos 15 revestidos ainda possuindo as mesmas propriedades de desintegração daqueles não revestidos. Em consequência, para alcançar adequados níveis plasmáticos pico, uma desejável propriedade dos sistemas de suprimento retardado de medicamento, independente de tempo e independente de pH, é a liberação imediata do medicamento, uma vez a camada hidrofílica externa 20 esteja total ou parcialmente erodida.

25 O WO 01/13895 descreve uma forma de dosagem de liberação pulsátil, em que o medicamento é fracionado em diferentes tipos de unidades (pelota A, B, C) apresentando diferente comportamento de liberação e montado para ser administrado ao mesmo tempo (tablete ou cápsula). Em particular, a pelota A é uma forma de dosagem de liberação imediata. A fração de liberação prolongada (pelota B) é obtida revestindo-se o núcleo contendo medicamento com uma membrana impermeável, baseada em um polímero insolúvel (principalmente etilcelulose) e contendo polímero hidrofílico como agente formador de poro. A presença do polímero hidrofílico

no revestimento de película insolúvel permite a penetração de fluidos aquosos dentro do núcleo, permitindo a lenta liberação do medicamento. A liberação retardada de medicamento (pelota C) é obtida revestindo-se o núcleo contendo medicamento com uma película dependente do pH, baseada em materiais sensíveis a pH (copolímeros de ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropilmetylcelulose, goma laca, zeína e outros polímeros entéricos) e, portanto, controlando-se o retardo na liberação do medicamento por um método dependente do pH.

A EP 1.064.937 A1 descreve uma forma de dosagem de liberação pulsátil, consistindo de formas de dosagem de liberação dupla, tais como tabletes ou cápsulas multicolocados em camadas, consistindo de unidades de liberação imediata, supridas juntamente com contas de liberação retardada. As unidades de liberação retardada são preparadas pela aplicação de membranas impermeáveis ao medicamento. A camada de revestimento torna-se permeável ao medicamento após um período de tempo, como resultado da erosão do revestimento ou aumento da permeabilidade. A camada impermeável é preparada usando-se misturas de polímeros insolúveis e polímeros solúveis, de modo que a composição seja ajustada para permitir hidratação gradual da película. Alternativamente, o revestimento consiste de polímeros fisicamente incompatíveis, tais como etilcelulose e copolímeros metacrílicos com grupos de amônio quaternário, ou de materiais lipofílicos erosivos hidrofóbicos (tais como cera de carnaúba, óleos hidrogenados), que tornam lenta a penetração dos fluidos aquosos para dentro das camadas internas. Adicionando-se tensoativos adequados nos núcleos revestidos, a duração do retardo pode ser controlada.

As rápidas propriedades de desintegração são asseguradas pela presença de agentes de intensificação de desintegração, com a propriedade de gerar efervescência.

Exemplos específicos de excipientes de intensificação de

desintegração adequados incluem excipientes de ácido, escolhidos de ácidos orgânicos, anidridos ácidos, sais ácidos e carbonatos.

É óbvio que a combinação dos excipientes ácidos acima mencionados com carbonatos gera efervescência, quando os núcleos entram em contato com água, exerce um efeito de rompimento, promovendo a imediata liberação do medicamento do núcleo, superando qualquer possível efeito matriz induzido por quantidades residuais de éteres de celulose.

Entretanto, mesmo embora os resultados finais sejam promissores, esta solução requer que o processo de formação de tablete seja feito em níveis de umidade muito baixos, para evitar fenômenos de desintegração prematuros dos núcleos. Além disso, os núcleos contendo misturas efervescentes são tipicamente revestidos por sistemas baseados em solvente orgânico, para evitar a ocorrência de formação de gás na superfície dos núcleos de revestimento, quando em contato com água usada para revestimentos baseados em água.

Além disso, grandes quantidades de excipientes ácidos e carbonatos são necessárias para gerar a efervescência necessária para assegurar a liberação por ruptura do medicamento. Em consequência, os núcleos tornam-se de grande peso e tamanho, assim requerendo uma mais longa fase de revestimento, reduzindo a produtividade do processo.

Para superar as limitadas da US 5.788.987, os formuladores puderam substituir os excipientes de aumento da desintegração capazes de gerar efervescência, por desintegrantes conhecidos. O revestimento pode ser produzido por qualquer técnica adequada, tal como revestimento por pulverização e colocação em camadas com pó.

Entretanto, quando o revestimento externo é colocado em camadas sobre os núcleos por pulverização de uma solução aquosa de éteres de celulose hidrofílicos, alguns fenômenos de fracionamento da camada de revestimento retardadora foram observados com consideráveis consequências

nas características de liberação retardada do produto acabado. Os fenômenos de fracionamento foram causados pela rápida dilatação do núcleo, induzida quando o desintegrante entrava em contato com um excesso de solução aquosa, durante os processos de revestimento, devido a insuficientes condições de secagem. Mais precisamente, no caso das tecnologias de revestimento de pulverização, a água derivada da solução de revestimento, em que os polímeros hidrofílicos foram solubilizados, enquanto que no caso de colocação em camadas com pó, veio da solução de aglutinação usada para aumentar a adesão dos polímeros hidrofílicos em forma de pó na superfície dos núcleos. Em particular, durante os estágios iniciais dos processos de colocação em camadas com pó, a superfície dos núcleos é provável ser superumedevida pela pulverização do aglutinante líquido, a fim de iniciar a adesão do pó e o subsequente processo de colocação em camadas. A alteração da superfície dos núcleos de tablete foi constatada comprometer a uniformidade dos seguintes revestimentos colocado em camadas s, em termos de espessura, densidade e, portanto, em termos de características de eficiência de retardo. Para reduzir a probabilidade de formação de fracionamento, deve-se reduzir a taxa de pulverização da solução de revestimento (processo de revestimento por pulverização) ou da solução de aglutinação (processo de colocação em camadas com pó), resultando em um prolongamento do processo ou aumento da temperatura de processamento, introduzindo o risco de decomposição do medicamento. Alternativamente, é possível utilizarem-se solventes orgânicos apenas ou em mistura com água, com desvantagens sobre o custo, segurança e poluição ambiental.

Há, portanto, a necessidade de desenvolver um novo sistema de suprimento de medicamento de liberação retardada/pulsátil, que abrange o presente estado da técnica.

Em particular, as novas apresentações devem assegurar a manufatura dos núcleos de liberação retardada independente de pH, contendo

um ou mais medicamentos; tais núcleos, após serem revestidos com um ou mais polímeros hidrofílicos, são ainda capazes de assegurar uma rápida liberação de medicamento, uma vez o revestimento seja erodido ou dissolvido por meio aquoso; onde o revestimento for preferivelmente baseado em água, 5 os polímeros hidrofílicos são produzidos por um ou mais de éteres de celulose e os núcleos contêm um ou mais agentes desintegrantes. Em particular, os núcleos rapidamente desintegrantes devem possuir resistência mecânica para suportar um processo de revestimento baseado em água.

Embora o processo de revestimento usado seja preferivelmente 10 baseado em água, os solventes orgânicos podem ser usados em qualquer combinação com água, para encurtar o tempo de processamento.

O objetivo da presente invenção foi alcançado revestindo-se os 15 núcleos rapidamente desintegrantes com duas camadas sequenciais. A camada interna, a seguir definida como sub-revestimento, sela os núcleos, enquanto que a camada externa exerce a função de liberação retardada.

A selagem pode ser realizada por técnicas de pulverização, empregando-se solventes aquosos ou orgânicos ou suas misturas. Os sistemas 20 baseados em água são preferidos. As camadas tanto interna como externa são produzidas por polímeros independentes de pH. O sub-revestimento é projetado para evitar qualquer dilatação prematura do desintegrante do núcleo durante a colocação em camadas do revestimento funcional, que assegura a desejada liberação retardada.

O sub-revestimento não modifica as propriedades de liberação 25 imediata dos núcleos, uma vez que a camada externa é dissolvida e/ou erodida pelo meio aquoso.

## **DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO**

Entre os princípios ativos que podem ser convenientemente supridos pela nova formulação retardada/pulsátil específica de tempo estão os hipnóticos de ação curta para o tratamento de distúrbios do sono. Estes

princípios ativos são capazes de induzir efeitos hipnóticos, sedativos, ansiolíticos, miorrelaxantes e anticonvulsivos e podem ser usados no prolongamento do tempo total de sono ou número diminuído de episódios de despertar.

5 Exemplos de tais compostos incluem pirazolopirimidinas, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, benzodiazepintas, fenotiazinas.

Em particular, entre os princípios ativos hipnóticos, Zaleplon, um composto de pirazolopirimidina, em razão de ser rapidamente absorvido com o tempo em concentração pico (t máx.) de aproximadamente 1 hora e 10 rapidamente eliminado com a meia-vida de eliminação de fase terminal (t  $\frac{1}{2}$ ) de aproximadamente 1 hora, pode ser considerado um candidato modelo a ser suprido com as formulações de liberação retardada/pulsátil específica de tempo, de acordo com a presente invenção.

15 Em razão de sua farmacocinética, Zaleplon, quando suprido por uma formulação de liberação imediata oral, tomada na hora de dormir, não alcança nível plasmático terapeuticamente pico durante as primeiras horas da manhã, quando os sintomas de despertares precoces normalmente ocorrem.

20 Como uma consequência direta, a molécula não aumenta o tempo de dormir total nem diminui o número de despertares. Ao contrário, Zaleplon provou ser eficaz em encurtar o tempo de início de dormir (TSO), sugerindo o potencial para uso da molécula para tratar dificuldades em iniciar ou manter o sono (Elie R., Zalepon is effective in reducing time to sleep onset, European Neuropsychopharmacology, Volume 9, Suplemento 5, Setembro de 1999, págs. 361 – 361 (1)).

25 Portanto, há a necessidade de incluir o princípio ativo em uma formulação oral de liberação retardada específica de tempo que, tomado na ocasião de dormir, seja capaz de assegurar nível plasmático pico terapeuticamente eficaz para tratar distúrbios do sono durante as primeiras horas da manhã. Além disso, para evitar o risco de induzir qualquer ressaca

durante as horas de despertar, é vital que o Zaleplon seja rapidamente liberado uma vez o tempo de retardo programado tenha decorrido. Isto pode ser obtido graças às rápidas propriedades de desintegração asseguradas pelos núcleos da presente invenção, uma vez que a camada polimérica hidrofílica funcional externa esteja dissolvida e/ou erodida pelos fluidos corporais.

Entretanto, também outros princípios ativos podem ser supridos convenientemente de acordo com o ensinamento da presente invenção. Uma lista não limitativa inclui aminoácidos, peptídeos, enzimas, hormônios, agentes anti-infecciosos, anticonvulsivos, estimulantes do sistema nervoso central, agentes colinérgicos e anticolinérgicos, antiparkinsonianos, anti-histamínicos, agonistas do receptor adrenérgico  $\beta_2$ , antiasmáticos, analgésicos anti-inflamatórios, agentes cardiovasculares.

#### Manufatura do núcleo

Os núcleos das formulações específicas de tempo podem ser na forma de tabletes ou minitabletes (isto é, tabletes cilíndricos com diâmetro na faixa de 1,5 – 3,0 mm) ou pelotas (núcleo contendo esferóides com diâmetro de 300 – 2000  $\mu\text{m}$ ). Cada núcleo contém, além de um ou mais princípios ativos, pelo menos um desintegrante e adjuvantes de formação de tablete (e para pelotas, pelotizantes) conhecidos, tais como mas não limitado a cargas solúveis ou insolúveis, agentes de aglutinação, deslizantes, agentes antiformação de torta, agentes tamponantes, preservativos, antioxidantes, tensoativos, agentes quelantes, lubrificantes etc. Agentes desintegrantes adequados a serem usados na presente invenção podem ser escolhidos de diferentes classes, ou suas mistura, aqui abaixo resumidas:

celulose modificadas, tais como carboximetilcelulose de sódio reticulada; polivinilpirrolidona reticulada tal como crospovidona; amidos naturais, tais como amido de milho; amido de batata, amidos diretamente compressíveis, tais como amido 1500; amidos modificados, tais como carboximetilamidos e glicolato de amido de sódio; derivativos de amido, tais

como amilose, ácido algínico e alginato de sódio.

Carboximetilcelulose de sódio reticulada e crospovidona são o desintegrante preferido.

Tipicamente, uma vez o núcleo não revestido seja colocado em 5 um copo de água, sua completa desintegração ocorre dentro de 5 minutos. As propriedades de desintegração podem também ser convenientemente modificadas pela presença de cargas solúveis e insolúveis e por sua relação em peso.

Os excipientes insolúveis podem ser selecionados do grupo de 10 celulose microcristalina, fosfato de cálcio tribásico, fosfato de cálcio dibásico, sulfato de cálcio e fosfato de dicálcio. O fosfato de dicálcio, anidro ou hidratado, é preferido.

Os excipientes solúveis podem ser selecionados do grupo de lactose, sorbitol, xilitol, manitol, amilose, dextrose, ácido fumárico, ácido 15 cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, polietileno glicóis de vários pesos moleculares, hidroxialquilceluloses solúveis, polivinilpirrolidonas, gelatinas, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, sacarose.

Com relação ao peso dos núcleos não revestidos, o pelo menos 20 um princípio ativo está presente em quantidades de cerca de 1 – 80%, preferivelmente 5 – 50% e o pelo menos um desintegrante em quantidades de 0,5 – 20%, preferivelmente 1 – 10%.

Dependendo das propriedades reológicas da mistura a ser 25 convertida em tablete, os núcleos podem ser preparados por qualquer técnica conhecida, tal como compressão direta, granulação a seco, granulação a úmido, granulação em fusão.

Os núcleos de pelota preparados pela mesma formulação descrita para tabletas podem ser obtidos por qualquer técnica conhecida, tal como esferonização por extrusão, pelotização direta, colocação em camadas

de medicamento.

Em outra forma de realização da invenção, os núcleos podem ser um tablete de multicamadas projetado para assegurar uma liberação de medicamento pulsátil. Esta abordagem é imaginada para medicamentos que necessitem ser supridos com diferentes cinéticas de dissolução em uma única dose diária, uma vez o tempo de retardo programado tenha decorrido.

No caso de um tablete de bicamadas, este alvo pode ser alcançado fracionando-se a dose em duas partes, isto é, a fração de liberação imediata em uma camada compreendendo o desintegrante e a fração de liberação modificada em uma camada compreendendo excipientes que exercem o controle de liberação. Alternativamente, diferentes princípios ativos podem ser incluídos, cada um em uma camada separada do tablete.

Entre os excipientes exercendo liberação sustentada (em particular no caso do tablete de multicamadas) estão polímeros pertencentes às alquilceluloses, tais como hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose e polímeros selecionados do grupo de polivinilpirrolidona, copovidona, polietileno glicóis, copolímero de polivinilálcool-polietileno glicol, polivinil acetato, poli(etilacrilato, metilmacrilato) 2:1, poli(etil acrilato, metil metacrilato, cloreto de trimetilamonioetil metacrilato) 1:2:0,2, poli(etil acrilato, metil metacrilato, cloreto de trimetilamonioetilmacrilato) 1:2:0,1, derivativos do ácido poliacrílico reticulado, gomas naturais tais como goma xantana.

Alternativamente, o controle de liberação pode ser assegurado por excipientes semelhantes a cera, sozinhos ou em combinação com os polímeros acima mencionados.

Uma lista não limitativa de excipientes adequados inclui estearatos, gliceril ésteres, ceras (carnaúba, cetil éteres, microcristalinas), sozinhas ou suas misturas.

Esta forma de realização é eficaz para suprir também agentes cardiovasculares, tais como mas não limitado aos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE) e analgésicos anti-inflamatórios. Entre os inibidores de ACE, Ramipril, em razão de ser rapidamente absorvido e eliminado, pode ser considerado um candidato modelo na área anti-hipertensiva, quando uma única administração de dose diária é necessária para cobrir as 24 h. Em tal caso, a formulação pulsátil tomada na ocasião de dormir é capaz de assegurar um liberação de medicamento repentina durante as primeiras horas da manhã (isto é, quando os níveis de pressão alcançam a intensidade máxima) associada com uma lenta liberação de medicamento, que contribui para a manutenção do controle da pressão ao longo do dia.

Pelas mesmas razões farmacocinéticas, entre os analgésicos anti-inflamatórios, Lornoxicam, um derivativo de oxicam, pode ser convenientemente suprido por um tablete de bicamadas, capaz de liberar o princípio ativo com duas diferentes cinéticas de dissolução (isto é, liberação imediata e liberação modificada) em uma única dose diária.

#### Selagem de núcleo (sub-revestimento)

O sub-revestimento consiste essencialmente de um ou mais polímeros solúveis em água e/ou insolúveis em água independentes de pH. Isto significa que aqueles polímeros são os constituintes principais do sub-revestimento que, contudo, podem ainda conter pequenas quantidades de excipientes ou adjuvantes, cujo conteúdo, entretanto, não exceder 20% em peso, preferivelmente 10%, do próprio sub-revestimento. Esses polímeros são colocados em camadas nos núcleos por pulverização, em uma panela de revestimento ou em um leito fluido, uma solução ou dispersão polimérica, usando-se solventes aquosos ou orgânicos ou suas misturas.

Preferivelmente, o sub-revestimento é colocado em camadas em um ambiente aquoso.

Os polímeros são selecionados do grupo de

polivinilpirrolidona, copovidona, polietileno glicóis, copolímero de polivinilálcool-polietileno glicol, acetato de polivinila, poli(etilacrilato, metil metacrilato) 2:1, poli(etil acrilato, metil metacrilato, cloreto de trimetilamonioetil metacrilato) 1:2:0,2, poli(etil acrilato, metil metacrilato, cloreto de trimetilamonioetil metacrilato) 1:2:0,1, éteres de celulose (alquilceluloses) tais como hidroxipropilmetylcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, acetato de celulose, carboximetilcelulose, seus derivativos e suas misturas.

As alquilcelulose tendo baixo peso molecular são os polímeros preferidos. Estes éteres de celulose são comercializados em numerosos diferentes graus com diferentes viscosidades aparentes e grau de substituição. A celulose éter tem uma viscosidade aparente variando de 2 mPa s a 100 mPa s (2% solução aquosa, 20°C), preferivelmente de 2 a 45 mPa s, mesmo mais preferivelmente de 2 a 20 mPa s. Os éteres preferidos de celulose são hidroxipropil metilceluloses com um grau de substituição (%) variando entre 19 – 30, preferivelmente 28 – 30 (grupo metoxila) e 7 – 12 (grupo hidroxipropila).

Os excipientes de revestimento funcionais adicionais, tais como agentes anti-pegajosidade, plastificantes, ceras, tensoativos, pigmentos, formadores de poros, ajustadores do pH, agentes tamponantes etc. podem ser parte da película polimérica.

Tipicamente, o sub-revestimento é colocado em camadas para obter-se um ganho de peso dos núcleos de partida entre 0,1 e 10%, preferivelmente entre 0,5 a 5%, como determinado pela substância sólida. Por exemplo, dados núcleos não revestidos cada um pesando 100 mg, um sub-revestimento de 5%, expresso como ganho de peso, significa que os núcleos selados alcançam um peso de 105 mg cada. O sub-revestimento é projetado para deixar não modificadas as características de desintegração dos núcleos não revestidos.

De acordo com uma forma de realização preferida da invenção, a camada de selagem não contém qualquer polímero cuja solubilidade em água seja dependente do pH.

Revestimento de Liberação Retardada

5 Os núcleos selados são revestidos com uma película polimérica compreendendo um ou mais polímeros independentes de pH, hidrofílicos. Após a ingestão, o revestimento polimérico hidrata para formar uma camada semelhante a gel, que retarda a liberação dos núcleos até ser completa ou parcialmente dissolvida e/ou erodida pelos fluidos corporais. A  
10 liberação do medicamento ocorre após um período de tempo predefinido, dependendo da espessura do revestimento conseguida e da composição da mistura polimérica.

Este revestimento funcional retarda a liberação do medicamento dos núcleos pelo período de tempo programado, dependendo da  
15 espessura da camada de revestimento.

A expressão “o revestimento externo, circundando a camada de selagem, essencialmente consistindo de pelo menos um polímero hidrofílico” significa que dito um ou mais polímeros são os constituintes principais do revestimento externo que, contudo, pode conter ainda pequenas  
20 quantidades de excipientes ou adjuvantes, cujo conteúdo, entretanto, não excede 20% em peso, preferivelmente 10%, do próprio revestimento externo.

O revestimento é realizado pulverizando-se, em uma panela de revestimento ou em um leito fluido, os núcleos com uma solução ou dispersão polimérica, empregando-se solventes aquosos ou orgânicos ou mistura deles.  
25 Preferivelmente, o sub-revestimento é colocado em camadas em um ambiente aquoso.

Alternativamente, o revestimento pode também ser colocado em camadas em forma de pó por pulverização dos núcleos com um líquido aglutinante e simultânea ou alternativamente espalhando-o com uma mistura

em forma em pó, compreendendo um ou mais polímeros hidrofílicos, independentes de pH.

Solução aglutinante adequada pode incluir agentes aglutinantes farmaceuticamente aceitáveis, solubilizados em um solvente adequado. Mesmo embora água seja o solvente preferido, outros exemplos de solventes adequados, aquosos ou orgânicos ou mistura deles, serão observados por aqueles hábeis na técnica e são contemplados pelos métodos da presente invenção.

Exemplos de agentes aglutinantes incluem mas não são limitados a polímeros de vinila, tais como polvinilpirrolidona, polivinil álcool e similares, polímeros celulósicos, tais como hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e similares, polímeros acrílicos e copolímeros tais como copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de etil acrilato-metilmetacrilato e similares, gomas naturais ou sintéticas, tais como goma guar, goma arábica, goma xantana e similares, gelatina, pectina; e suas misturas. A polvinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulose são os aglutinantes preferidos.

Entre os polímeros de escolha constituindo o revestimento de liberação retardada estão as alquilcelulose (tais como hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose) e os polietileno glicóis. Excipientes de revestimento funcionais adicionais, tais como agentes anti-pegajosidade, deslizantes, plastificantes, ceras, tensoativos, pigmentos, formadores de poros, ajustadores do pH, agentes tamponantes etc. podem ser parte do revestimento de película polimérica funcional. As hidroxipropilmetilceluloses são os polímeros de alquilcelulose preferidos. Em uma forma de realização preferida, eles possuem, sozinhos ou em mistura, uma viscosidade nominal na faixa de 5 mPa s a 4000 mPa s, preferivelmente na faixa de 46 a 400 mPa s (2% de solução aquosa, 20°C) e um grau de substituição% variando entre 19 – 30, preferivelmente 28 – 30 (grupo metoxila) e 7 – 12 (grupo

hidroxipropila).

Em outra forma de realização preferida, o revestimento compreende uma ou mais alquilcelulose em combinação com polietileno glicol, em relação em peso entre 20:1 e 1:5, preferivelmente entre 15:1 e 1:1, onde o polietileno glicol tem um peso molecular na faixa de aproximadamente 200 a 5 9000, preferivelmente de aproximadamente 400 a 6000.

Tipicamente, o nível de revestimento de liberação retardada, expresso como ganho de peso%, pode variar na faixa entre 5 e 500, preferivelmente entre 10 e 200%, como determinado pela substância sólida. Por 10 exemplo, dados núcleos selados cada um pesando 105 mg, um sub-revestimento de 60%, expresso como ganho de peso, significa que os núcleos revestidos alcançam um peso de 168 mg cada.

De acordo com uma forma de realização preferida da invenção, o revestimento externo não contém qualquer polímero cuja solubilidade em água 15 seja dependente do pH.

A invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos não-limitativos.

#### **EXEMPLO 1 (exemplo comparativo)**

##### Manufatura de núcleo

20 Uma batelada de 4 kg de tabletes não revestidos de 10 mg de Zaleplon (lote P-06-031) foi produzida por compressão direta.

A fórmula quali-quantitativa é mostrada na tabela 1.

Tab. 1

| Ingredientes                  | Quantidade (mg/tablete) |
|-------------------------------|-------------------------|
| 1. Zaleplon                   | 10,0                    |
| 2. Fosfato de dicálcio anidro | 34,0                    |
| 3. Monoidrato de lactose      | 23,0                    |
| 4. Lauril sulfato de sódio    | 1,0                     |
| 5. Celulose microcristalina   | 42,4                    |
| 6. Carboximetilcelulose XL    | 4,5                     |
| 7. Bióxido de silício         | 0,5                     |
| 8. Estearato de Mg            | 0,6                     |
| <b>Total</b>                  | <b>116,0</b>            |

5 Todos os ingredientes foram peneirados através de uma peneira de 710  $\mu\text{m}$ . Os componentes 1 a 7 foram misturados em um misturador cúbico de 12 l por 25 minutos a 15 rpm, o componente no. 8 foi adicionado e a mistura ainda girada por 5 minutos. A mistura final foi

10 comprimida a 9 KN com uma máquina de formação de tablete rotativa, empregando-se punções convexas redondas, tendo um diâmetro de 6 mm e um raio de curvatura de 6 mm. No final do processo, 3,6 kg de tabletes pesando cada um 116 mg foram obtidos.

10 As principais características físico-tecnológicas são informadas na tabela II.

Tabela II

| Teste  | Resultados |
|--|------------|
| Peso médio                                     | 116 mg     |
| Dureza (EP 5 <sup>a</sup> ed.)                 | 120N       |
| Friabilidade (EP 5 <sup>a</sup> ed.)           | 0,05%      |
| Tempo de desintegração (EP 5 <sup>a</sup> ed.) | < 1 min    |

O lote de tabletes não revestidos P—6-031 foram submetidos a análise de dissolução in vitro (UV = 232 nm).

15 Os resultados são mostrados na figura 1, que mostra um aumento imediato e pronunciado da curva de dissolução, indicando que os tabletes, uma vez em contato com o meio aquoso, imediatamente se desintegraram prontamente liberando o ativo.

Revestimento de Liberação Retardada

20 1,8 kg do lote P-06-031 de núcleos não revestidos foram carregados dentro de uma panela de revestimento ventilada lateralmente e pulverizados com uma solução aquosa de 6,6% p/p de hidroxipropilmetilcelulose tipo 2910, 50 mPa s e polietileno glicol tipo 400, em uma relação em peso de 10:1. O revestimento continuou até um ganho de peso de 50% do peso do tablete total ser obtido, correspondendo a um peso de 25 tablete de 174 mg.

Na Tabela III são informadas as condições de processamento.

Tabela III

| Parâmetros de processamento                             | Revestimento de liberação retardada |
|---|-------------------------------------|
| Temperatura do ar de entrada (°C)                       | 65                                  |
| Temperatura do ar de saída (°C)                         | 47                                  |
| Temperatura dos núcleos (°C)                            | 46                                  |
| Velocidade da panela rotativa (rpm)                     | 24                                  |
| Volume do ar de entrada (m <sup>3</sup> /h)             | 286                                 |
| Taxa de pulverização do sistema de revestimento (g/min) | 16                                  |
| Pressão de atomização                                   | 2,1                                 |

No final do processo, observando-se o produto revestido, um considerável número de tabletes apresentou linhas de ruptura afetando a superfície de revestimento, que poderia ter um impacto na cinética de dissolução.

Os tabletes revestidos, lote P-06-32, foram submetidos a análise de dissolução in vitro (UV = 232 nm). Os resultados são resumidos na figura 2.

A Figura 2 mostra uma larga variação de perfis de dissolução de tablete para tablete. O início da liberação de medicamento ocorreu na faixa de aproximadamente 15 minutos (vaso # 2) a aproximadamente 60 minutos (vaso # 1). Era evidente que as linhas de ruptura observadas nas superfícies de revestimento severamente alteraram as propriedades de liberação retardada, induzidas pela camada de revestimento.

## EXEMPLO 2

### Selagem de Núcleo

Os restantes 1,8 kg de Zaleplon não revestidos, tabletes de 10 mg, lote P-06-031 (vide exemplo 1 para os detalhes de manufatura) foram carregados dentro de uma panela de revestimento ventilada lateralmente e pulverizados com uma solução aquosa de 6,6% p/p de hidroxipropilmetylcelulose tipo 2910, 5 mPa s e polietileno glicol tipo 400, em uma relação em peso de 10:1. O revestimento continuou até um ganho de peso de 3% do peso total do tablete ser obtido, correspondendo a um peso de

tablete de 119,5 mg. As condições de revestimento são informadas na Tabela IV.

#### Revestimento de Liberação Retardada

Os núcleos selados foram então revestidos utilizando-se o mesmo aparelho usado para o revestimento de selagem com uma solução aquosa de 6,6% p/p de hidroxipropilmetylcelulose tipo 2910, 50 mPa s e polietileno glicol tipo 400, em uma relação em peso de 10:1. O revestimento continuou até um ganho de peso de 50% do peso do tablete total ser conseguido, correspondendo a um peso de tablete de 179,2 mg. As condições de revestimento são informadas na Tabela IV.

Tabela IV

| Parâmetros de processamento                    | Selagem de Núcleos | Revestimento de Liberação Retardada |
|--|--------------------|-------------------------------------|
| Temperatura ar entrada (°C)                    | 57                 | 65                                  |
| Temperatura ar saída (°C)                      | 45                 | 47                                  |
| Temperatura núcleos (°C)                       | 40                 | 46                                  |
| Velocidade panela rotativa (rpm)               | 16                 | 24                                  |
| Volume ar de entrada (m <sup>3</sup> /h)       | 266                | 286                                 |
| Taxa pulverização sistema revestimento (g/min) | 10                 | 16                                  |
| Pressão de atomização (bar)                    | 2,1                | 2,1                                 |

No final do processo, nenhuma alteração de revestimento foi observada. Os tabletes revestidos, lote P-06-033, foram submetidos a dissolução in vitro (UV = 232 nm).

Os resultados são resumidos na figura 3, que mostra que todos os seis tabletes produzidos de acordo com a presente invenção são caracterizados por uma estreita variação dos perfis de dissolução associados com uma cinética de rápida dissolução que começa, para todas as unidades analisadas, aproximadamente na faixa de 45 – 55 min.

Além disso, uma vez que o sistema inicie a liberação de medicamento, nenhum efeito matriz pode ser observado quando a cinética de dissolução dos tabletes de liberação retardada parece estar ainda sobreposta com o correspondente não-revestido (vide figura 1).

### EXEMPLO 3

#### Manufatura de núcleo

25 kg de tabletes de não revestidos de 10 mg de Zaleplon, lote P-06-034, foram produzidos por compressão direta, usando-se a mesma 5 composição exibida na Tabela I.

Todos os ingredientes foram peneirados através de uma peneira de 710  $\mu\text{m}$ . Os componentes 1 a 7 foram misturados em um misturador de tambor de 90 l por 25 minutos a 10 rpm, em seguida o componente no. 8 foi adicionado e a mistura ainda girada pro 5 minutos. A 10 mistura final foi comprimida a 9 KN com uma máquina de formação de tablete rotativa, empregando-se punções convexas redondas, tendo um diâmetro de 6 mm e um raio de curvatura de 6 mm. No final do processo, 22 kg de tabletes pesando cada um 115 mg foram obtidos.

Os principais características físico-tecnológicas são 15 informadas na tabela V.

Tabela V

| Teste  | Resultados |
|--|------------|
| Peso médio                                     | 115 mg     |
| Dureza (DP 5 <sup>a</sup> ed.)                 | 122N       |
| Friabilidade (EP 5 <sup>a</sup> ed.)           | 0,05%      |
| Tempo de desintegração (EP 5 <sup>a</sup> ed.) | < 1 min    |

Os tabletes não revestidos, lote P-06-034, foram submetidos a análise de dissolução in vitro (UV = 232 nm).

Os resultados são mostrados na figura 4, que mostra uma 20 imediata e pronunciada inclinação da curva de dissolução, indicando que os tabletes, uma vez em contato com o meio aquoso, imediatamente se desintegraram prontamente, liberando o ativo.

#### Revestimento de Liberação Retardada

10 kg de tabletes da batelada P-06-034 foram revestidos por 25 uma técnica de colocação em camadas com pó, espalhando-se uma mistura de pó contendo hidroxipropilmetilcelulose tipo 2910, 50 mPa s (94,0%), talco

(4,5%) e dióxido de silício (1,5%) e, alternativamente, pulverizando-se uma solução aquosa de 6,6% p/p de hidroxipropilmetilcelulose tipo 2910, 50 mPa s e polietileno glicol tipo 400, em uma relação em peso de 10:1, como solução aglutinante. O processo de revestimento continuou até um ganho de peso de 5 50% do peso total do tablete ser conseguido, correspondendo a um peso de tablete de 180,0 mg. A condição de processamento relevante para o revestimento de liberação retardada é resumida na Tabela VI.

Tab. VI

| Parâmetros de processamento              | Revestimento de liberação retardada |
|--|-------------------------------------|
| Velocidade panela rotativa (rpm)         | 22                                  |
| Pressão de ar de atomização (bar)        | 1,0                                 |
| Taxa pulverização líquida (g/min)        | 50                                  |
| Taxa carga de pó (g/min)                 | 75                                  |
| Temperatura ar de entrada (°C)           | 75                                  |
| Temperatura ar de saída (°C)             | 29                                  |
| Temperatura produto (°C)                 | 25                                  |
| Volume ar de entrada (m <sup>3</sup> /h) | 100                                 |

10 No final do processo, foram observadas alterações volumétricas evidentes do revestimento colocado em camadas. Os tabletes revestidos, lote P-06-035, foram submetidos a dissolução in vitro (UV = 232 nm).

15 Os resultados são resumidos na figura 5, que apresenta uma variação dos perfis de dissolução de tablete para tablete. O início de liberação do medicamento ocorreu na faixa de aproximadamente 15 min (vaso # 4) a aproximadamente 54 minutos (vaso # 3). Era evidente que as linhas de ruptura observadas nas superfícies de revestimento alteraram severamente as propriedades de liberação retardada, induzidas pela camada de revestimento.

#### EXEMPLO 4

##### Selagem de Núcleo

20 Uma batelada de 10 kg de tabletes de 10 mg de Zaleplon não revestidos, do lote P-06-034, foi carregada dentro de uma panela de revestimento convencional e pulverizada com uma solução aquosa de 6,6% w/w de hidroxipropilmetilcelulose tipo 2910, 5 mPa s e polietileno glicol tipo 400, em uma relação em peso de 10:1. O revestimento continuou até ser

conseguido um banho de peso de 3% do peso total do tablete, correspondendo a um peso de tablete de 118,5 mg.

#### Revestimento de Liberação Retardada

Os núcleos selados foram então revestidos por uma técnica de colocação em camadas com pó, espalhando-se uma mistura de pó contendo hidroxipropilmetylcelulose tipo 2910, 50 mPa s (94,0%), talco (4,5%) e dióxido de silício (1,5%) e alternativamente pulverizando-se uma solução aquosa de 6,6% p/p de hidroxipropilmetylcelulose tipo 2910, 50 mPa s e polietileno glicol tipo 400, em uma relação em peso de 10:1, como solução aglutinante. O revestimento continuou até um ganho de peso de 50% do peso total do tablete ser conseguido, correspondendo a um peso de tablete de cerca de 180 mg.

Tabela VII

| Parâmetros de processamento           | Selagem núcleos | Revestimento liberação retardada |
|---------------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| Velocidade panela rotativa (rpm)      | 20              | 22                               |
| Pressão de ar de atomização (bar)     | 2,1             | 1,0                              |
| Taxa pulverização líquido (g/min)     | 18              | 50                               |
| Taxa carregamento pó (g/min)          | 0               | 75                               |
| Temperatura ar entrada (°C)           | 70              | 75                               |
| Temperatura ar saída (°C)             | 50              | 29                               |
| Temperatura produto (°C)              | 25              | 25                               |
| Volume ar entrada (m <sup>3</sup> /h) | 200             | 100                              |

No final do processo, não foram observadas alterações no revestimento. Os tabletes revestidos, lote P-06-036, foram submetidos a dissolução in vitro (UV = 232 nm).

Os resultados são resumidos na figura 6, que mostra que todos os seis tabletes produzidos de acordo com a presente invenção são caracterizados por uma estreita variação dos perfis de dissolução associados com uma cinética de rápida dissolução, que começa, para cada uma das unidades analisadas, 20 aproximadamente na faixa de 45 – 55 min. Além disso, uma vez o sistema inicia a liberação de medicamento, nenhum efeito de matriz pode ser observado quando a cinética de dissolução dos tabletes de liberação retardada parece estar ainda sobreposta com o correspondente não-revestido (vide figura 4).

## REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de consistir de:

5                   • um núcleo compreendendo pelo menos um princípio ativo e pelo menos um agente desintegrante;

10                 • uma camada de selagem, circundando o núcleo, essencialmente consistindo de pelo menos um polímero;

15                 • um revestimento externo, circundando a camada de selagem, essencialmente consistindo de pelo menos um polímero hidrofílico;

10                 em que:

15                 o pelo menos um agente desintegrante está presente em quantidades de 0,5 – 20% em peso e o pelo menos um princípio ativo está presente em quantidades de 1 – 80% em peso, com relação ao núcleo;

20                 a camada de selagem é responsável por 0,1 – 10% em peso com relação ao núcleo;

25                 o revestimento externo é responsável por 5 – 500% em peso com relação ao núcleo.

2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a solubilidade em água dos polímeros contidos na camada de selagem e no revestimento externo ser independente do pH.

3. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de a camada de selagem consistir de pelo menos um polímero, cuja solubilidade em água é independente do pH, e de poder conter excipientes ou adjuvantes em quantidades que não excedem 20% em peso, preferivelmente 10%, com relação à própria camada de selagem.

4. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de o revestimento externo consistir de pelo menos um polímero, cuja solubilidade em água é independente do pH, e de poder conter excipientes ou adjuvantes em quantidades que não excedam 20% em peso,

preferivelmente 10%, com relação ao próprio revestimento externo.

5. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a camada de selagem e/ou o revestimento externo não conterem qualquer polímero cuja solubilidade em água seja dependente de pH.

6. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o pelo menos um polímero contido na camada de selagem ser outro que não o pelo menos um polímero contido no revestimento externo.

10 7. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o pelo menos um agente desintegrante estar presente em quantidades de 1 – 10% em peso, com relação ao núcleo.

8. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o pelo menos um princípio ativo estar presente em 15 quantidades de 5 – 50% em peso, com relação ao núcleo.

9. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de a camada de selagem ser responsável por 0,5 – 5% em peso, com relação ao núcleo.

10. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, 20 caracterizada pelo fato de o revestimento externo ser responsável por 10 – 200% em peso, com relação ao núcleo.

11. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito pelo menos um agente desintegrante ser selecionado de celulose modificada, amido natural, amido diretamente 25 compressível, amido modificado, derivados de amido e polivinilpirrolidona reticulada.

12. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de dita celulose modificada ser carboximetilcelulose de sódio reticulada; dita polivinilpirrolidona reticulada

ser crospovidona; dito amido natural ser selecionado de amido de milho e amido de batata; dito amido diretamente compressível ser amido 1500; dito amido modificado ser selecionado de carboximetilamido e glicolato de amido de sódio; dito derivativo de amido ser selecionado de amilose, ácido algínico e alginato de sódio.

13. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito pelo menos um princípio ativo ser selecionado de hipnóticos, sedativos, ansiolíticos, miorrelaxantes e anticonvulsivos.

10 14. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito pelo menos um princípio ativo ser selecionado de pirazolopirimidinas, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, benzodiazepinas e fenotiazinas.

15 15. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito pelo menos um princípio ativo ser Zaleplon.

16. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o núcleo ser um tablete de multicamadas, preferivelmente um tablete de bicamadas.

20 17. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito pelo menos um polímero da camada de selagem ser selecionado do grupo de polivinilpirrolidona, copovidona, polietileno glicóis, copolímero de polivinilálcool-polietileno glicol, polivinil acetato, poli(etilacrilato, metil metacrilato) 2:1, poli(etil acrilato, metil metacrilato, cloreto de trimetilamonioetil metacrilato) 1:2:0,2, poli(etil acrilato, metil metacrilato, cloreto de trimetilamonioetil metacrilato) 1:2:0,1, éteres de celulose (alquilceluloses), tais como hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, acetato de celulose, carboximetilcelulose.

25 18. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito pelo menos um polímero da camada de

selagem ser uma alquilcelulose, cuja solução aquosa de 2% em peso a 20°C tem uma viscosidade aparente de 2 mPas a 100 mPas, preferivelmente de 2 a 45 mPas, mesmo mais preferivelmente de 2 a 20 mPas.

19. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 5 18, caracterizada pelo fato de dita pelo menos uma alquilcelulose ser hidroxipropilmetilcelulose.

20. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito pelo menos um polímero hidrofílico do revestimento externo ser selecionado de alquilcelulose de polietileno glicóis.

10 21. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de dita alquilcelulose ser selecionada de hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose.

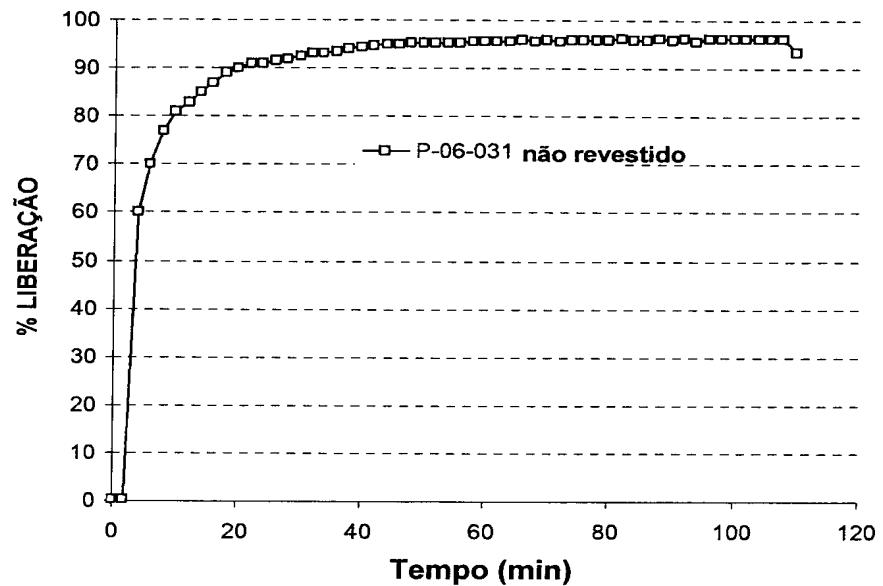
15 22. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de dito polietileno glicol ter um peso molecular de 20 a 9000 Da, preferivelmente de 400 a 6000 Da.

20 23. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de dito pelo menos um polímero hidrofílico do revestimento externo ser uma hidroxipropilmetilcelulose cuja solução aquosa de 2% em peso a 20°C tem uma viscosidade aparente de 5 mPas a 4000 mPas, preferivelmente de 46 mPas a 400 mPas.

25 24. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de o revestimento externo consiste essencialmente de uma ou mais alquilceluloses, em combinação com um ou mais polietileno glicóis, em que a relação em peso de alquilcelulose:polietileno glicol é entre 20:1 e 1:5, preferivelmente entre 15:1 e 1:1.

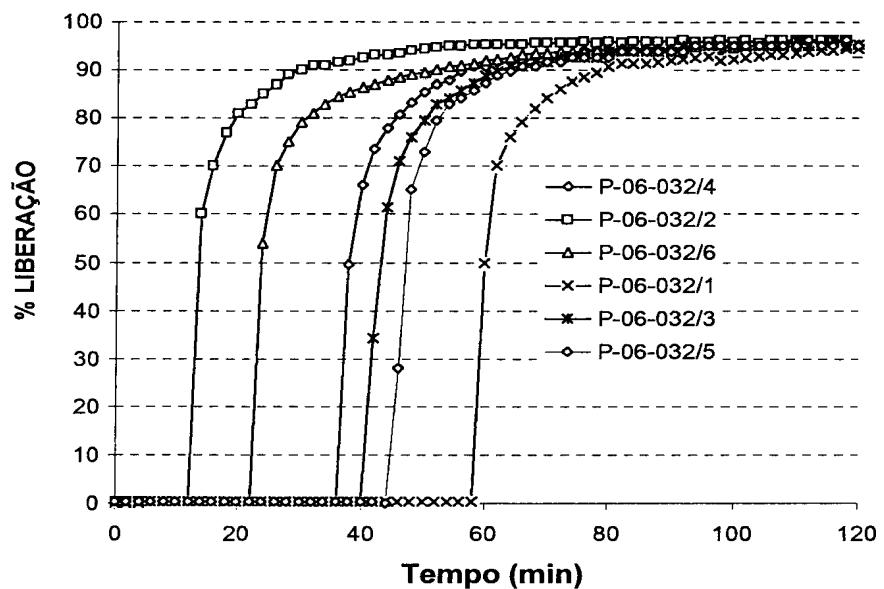
## Figura 1

**Gráfico 1: perfil de dissolução de tabletes não revestidos de 10 mg de ZALEPLON (Aparelho USP no. 2, 500 ml H<sub>2</sub>O; 100 rpm; 37 oC, n = 6)**



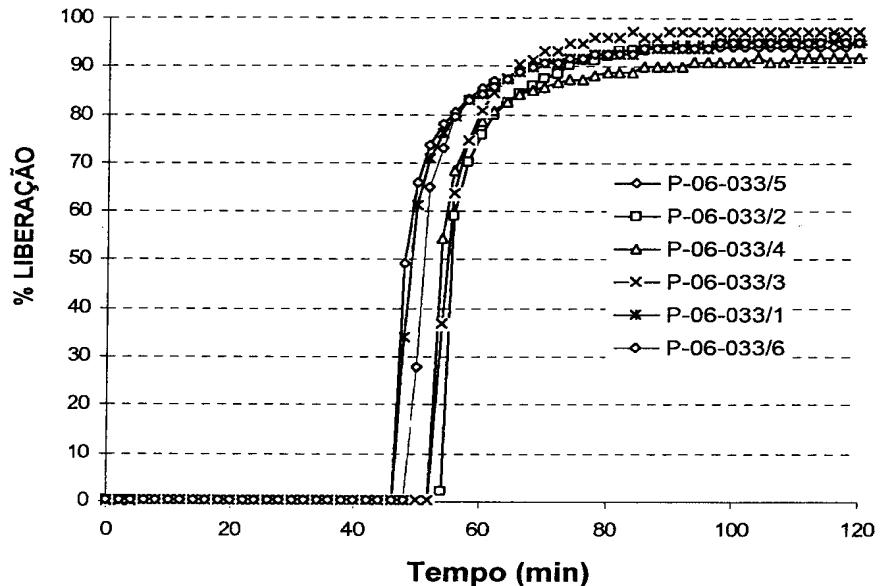
**Figura 2**

**Gráfico 2: perfil de dissolução de tabletes de liberação retardada de 10 mg de ZALEPLON, 50 % w.g.  
(Aparelho USP no. 2, 500 mL H<sub>2</sub>O; 100rpm; 37°C, n=6)**



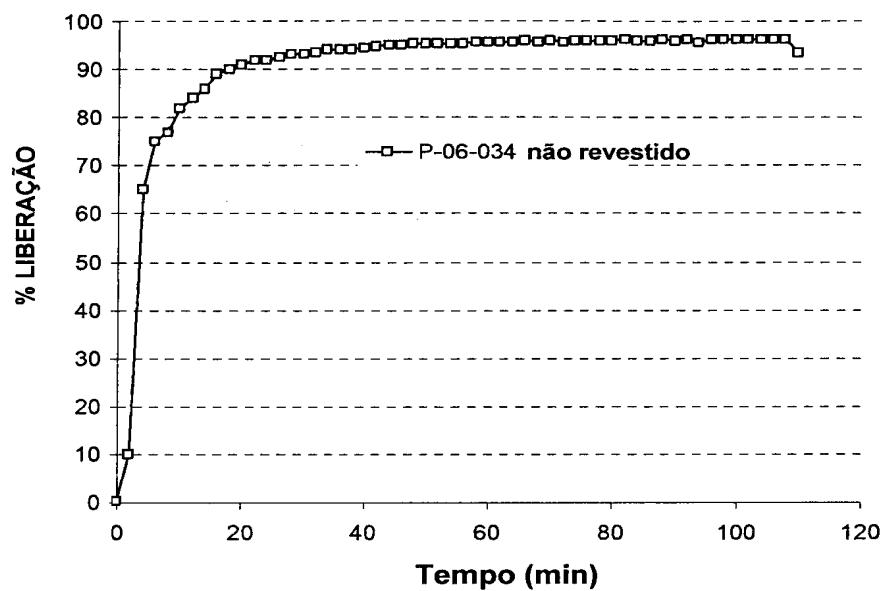
**Figura 3**

**Gráfico 3: perfil de dissolução de tabletes de liberação retardada de 10 mg de ZALEPLON, 50 % w.g.  
(Aparelho USP no. 2, 500 mL H<sub>2</sub>O; 100rpm; 37°C, n=6)**



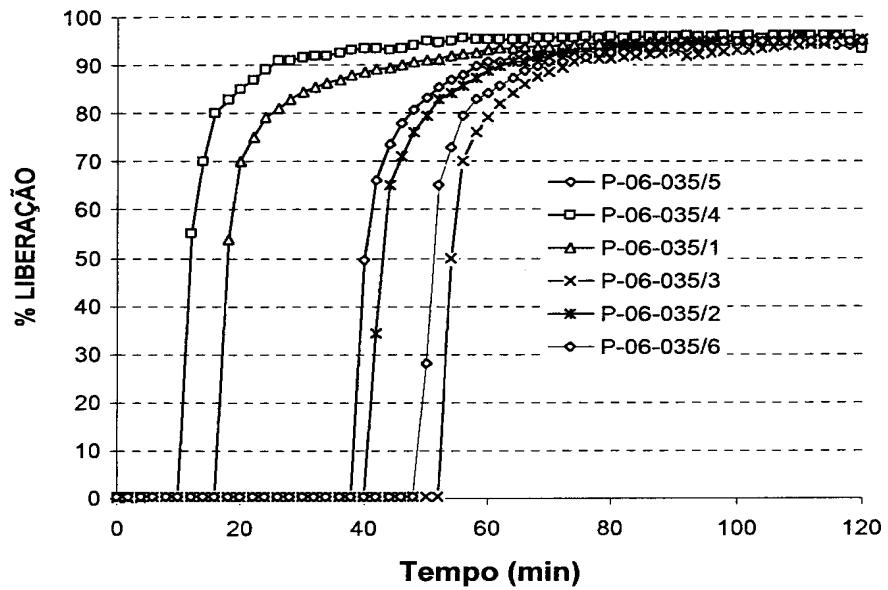
**Figura 4**

**Gráfico 4: perfil de dissolução de tabletes de liberação retardada de 10 mg de ZALEPLON, 50 % w.g.  
(Aparelho USP no. 2, 500 mL H<sub>2</sub>O; 100rpm; 37°C, n=6)**



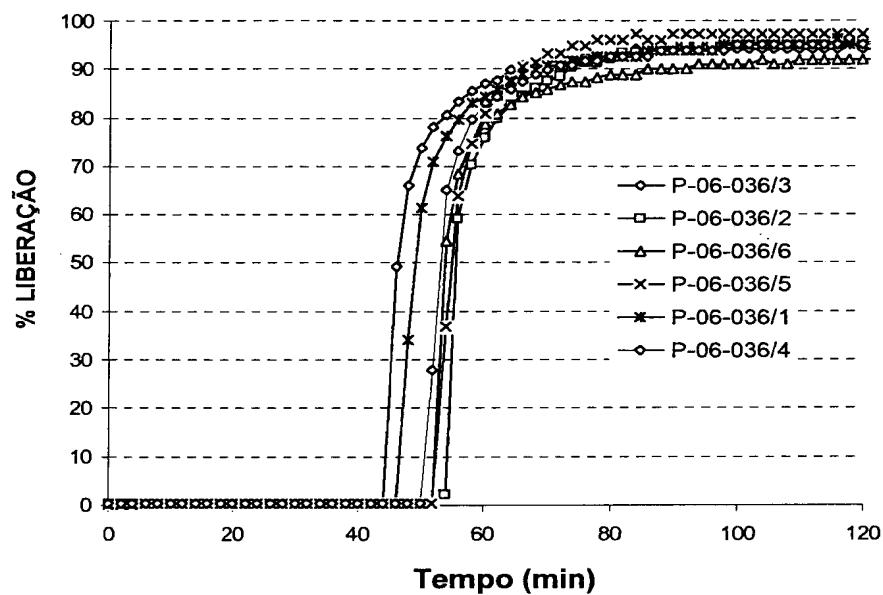
**Figura 5**

**Gráfico 5: perfil de dissolução de tabletes de liberação retardada de 10 mg de ZALEPLON, 50 % w.g.  
(Aparelho USP no. 2, 500 mL H<sub>2</sub>O; 100rpm; 37°C, n=6)**



**Figura 6**

**Gráfico 6: perfil de dissolução de tabletes de liberação retardada de 10 mg de ZALEPLON, 50 % w.g.  
(Aparelho USP no. 2, 500 mL H<sub>2</sub>O; 100rpm; 37°C, n=6)**



RESUMO**“FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA”**

Uma forma de dosagem de liberação retardada/pulsátil específica de tempo, que compreende: um núcleo compreendendo pelo menos 5 um princípio ativo e pelo menos um agente de desintegração; uma camada de selagem circundando o núcleo essencialmente consistindo de um ou mais polímeros independentes de pH solúveis em água ou insolúveis em água; um revestimento externo essencialmente consistindo de um ou mais polímeros independentes de pH hidrofílicos; em que: o pelo menos um agente 10 desintegrante está presente em quantidades de 1 – 20% em peso e o pelo menos princípio ativo está presente em quantidades de 1 – 80% em peso, com relação ao núcleo; a camada de selagem é responsável por 0,1 – 10% em peso, com relação ao núcleo; o revestimento externo é responsável por 5 – 500% em peso, com relação ao núcleo. Estes núcleos revestidos são capazes de 15 assegurar a liberação imediata do princípio ativo após um atraso de tempo predefinido, independentemente das variações fisiológicas de pH ocorrendo no trato gastrintestinal de mamíferos.