



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

(21) **PI0709148-6 A2**

(22) Data de Depósito: 22/03/2007
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/20 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÕES ESTABILIZADAS
CONTENDO FÁRMACOS ALCALINOS LÁBEIS**

(30) Prioridade Unionista: 24/03/2006 US 60/785,505

(73) Titular(es): Auxilium Pharmaceuticals, Inc.

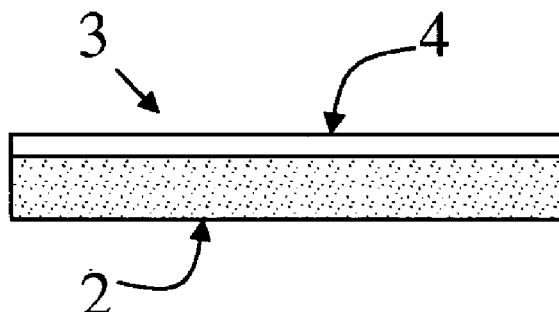
(72) Inventor(es): Feng Zhang, John J. Koleng, Justin M. Keen,
Michael M. Crowley

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007064714 de 22/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/112286 de 04/10/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES ESTABILIZADAS CONTENDO FÁRMACOS ALCALINOS LÁBEIS. A presente invenção refere-se composições bioadesivas estabilizadas, que contêm um fármaco alcalino lábil, e um método para o seu preparo. Em uma característica, a composição é extrudada por fusão a quente (HME), compreendendo uma mistura pré-formada de excipientes, incluindo um componente ácido e um material formador de matriz alcalina termoplástica, por exemplo, polímero. A mistura de excipientes é formada antes de ser combinada ao fármaco alcalino lábil. A mistura resultante é, em seguida, extrudada por fusão a quente para formar a composição HME. Agindo dessa maneira, o componente ácido é capaz de neutralizar ou de tornar a mistura de excipientes moderadamente ácida. Foi demonstrado que esse processo em particular reduz substancialmente a degradação de fármacos alcalinos lábeis durante o processo de extrusão por fusão a quente. A mistura de excipientes amolece ou funde-se durante este processo. Ela pode dissolver ou não partículas contendo fármacos. Vários excipientes funcionais podem ser incluídos no sistema de transporte para melhorar o desempenho do processo e/ou melhorar as propriedades químicas ou físicas da composição HME.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES ESTABILIZADAS CONTENDO FÁRMACOS ALCALINOS LÁBEIS**".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a uma composição extrudada por fusão a quente (HME), compreendendo um fármaco alcalino lábil e um polímero alcalino termoplástico. A invenção refere-se também a um processo para a preparação de composição farmacêutica HME com estabilidade melhorada do fármaco.

Antecedente da Invenção

10 A liberação bucal de agentes terapêuticos é um modo alternativo altamente desejável para administração de fármacos que passam por metabolismo inicial significativo quando administrados por via oral. Esteróides, especialmente testosterona, são disponibilizados em sistemas de liberação transdérmica ou transmucosa.

15 A testosterona pode ser introduzida por via transdérmica, transmucosa ou em cavidade corporal, utilizando uma forma de apresentação de adesivo, implante, filme, gel, creme, pomada ou supositório. ANDRODERM® (Watson Labs) e TESTODERM® (Alza Corp.) são exemplos de filmes de liberação transdérmica prolongada. De acordo com a bula destes medicamentos de PDR, a camada de reservatório de fármaco do ANDRODERM
20 inclui testosterona, álcool, glicerina, monooleato de glicerol, laurato de metila, copolímero de ácido acrílico e água.

Muitos pesquisadores têm utilizado técnicas de extrusão por fusão a quente para produzir preparações farmacêuticas em várias formas.
25 Zhang e McGinity utilizaram extrusão por fusão a quente para produzir comprimidos formados por matriz de liberação sustentada com poli(óxido de etileno) (PEO) e acetato de polivinila e, de modo mais geral, preparações com PEO que não se constituem de filme (Zhang, F. e J.W. McGinity, *Properties of Sustained-Release Tablets Prepared by Hot-Melt Extrusion. Pharmaceutical Development and Technology*, 1999. 4(2): p. 241-250; Zhang, F. e J.W. McGinity, *Properties of Hot-Melt Extruded Theophylline Tablets Containing Poly(Vinyl Acetate). Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2000.
30

26(9): p. 931-942; Robinson, J.R., J.W. McGinity e P. Delmas, *Effervecent granules and methods for their preparation*. Junho de 2000 e Novembro de 2003, *Ethyparm*: Patentes U.S. 6071539 e 6649186). Kothrade *et al* (Kothrade, S. *et al.*, *Method for producing solid dosing forms*. 2003: US 6528089, WO 9927916, DE 19753298, EP 1035841) demonstraram um método de produção de formas sólidas de apresentação farmacêutica de ingredientes ativos em ligante copolimérico vinil-lactâmico, extrudados por fusão a quente. Aitken-Nichol *et al.* (Aitken-Nichol, C., F. Zhang e J.W. McGinity, *Hot Melt Extrusion of Acrylic Films*. *Pharmaceutical Research*, 1996. 13(5): p. 804-808) utilizaram métodos de extrusão por fusão a quente para produzir filmes de polímeros acrílicos contendo lidocaína HCl ativo. Grabowski *et al.* (Grabowski, S. *et al.*, *Solid active extrusion compounds preparations containing low-substituted hydroxypropylcellulose*. 1999: US 5939099, WO 9625151, DE 19504832, EP 0809488) produziram preparações farmacêuticas sólidas de substâncias ativas em hidroxipropilcelulose de baixa substituição, empregando técnicas de extrusão por fusão a quente. Repka e McGinity (Repka, M.A. e J.W. McGinity, *Hot-melt extruded films for transmusal & transdermal drug delivery applications*. *Drug Delivery Technology*, 2004. 4(7): p. 40, 42, 44-47) empregaram processos de extrusão por fusão a quente para produzir filmes bioadesivos de adesão tópica ou em mucosa a serem aplicados para liberação controlada de fármacos em vários locais de mucosas (Repka, M.A., S.L. Repka e J.W. McGinity, *Bioadhesive hot-melt extruded film for topical and mucosal adhesion applications and drug delivery and process for preparation thereof* de Abril de 23, 2002: Patente US Nº 6,375,963; Breitenbach, J. e H.D. Zettler, *Method for producing solid sphereical materials containing a biologically active substance*. 2000: WO 0024382). Robinson *et al.* produziram materiais esféricos sólidos, contendo substâncias biologicamente ativas, por extrusão por fusão a quente. De Brabander *et al.* (de Brabander, C., C. Vervaet e J.P. Remon, *Development and evaluation of sustained release mini-matrices prepared via hot melt extrusion*. *Journal of Controlled Release*, 2003. 89(2): p. 235-247; de Brabander, C. *et al.*, *Bioavailability of ibuprofen from hot-melt extruded mini-matrices*. *International Journal of Phar-*

maceutics, 2004. 271(1-2): p. 77-84) demonstraram minimatrizes de liberação sustentada utilizando técnicas de extrusão por fusão a quente.

Vários fármacos diferentes foram incluídos em composições HME. Sob determinadas circunstâncias, é possível produzir composições HME estáveis. No entanto, a estabilidade química de um fármaco incluído na matriz da composição HME é altamente variável quando se comparam combinações diferentes de material formador de matriz, fármacos, excipientes e condições de processamento.

Vários materiais termoplásticos diferentes foram utilizados como material formador de matriz em composições HME. Estes materiais são geralmente, porém não necessariamente, poliméricos. Um dos polímeros mais desejados para uso desse tipo é PEO, visto que composições HME à base de PEO são bioadesivas. Estes polímeros aderem ao tecido de mucosas quando postos em contato com o mesmo. Por conseguinte, composições HME à base de PEO podem ser utilizadas para liberação transmucosa de agentes terapêuticos.

A Patente U.S. Nº 6.072.100, concedida a Mooney *et al.*, descreve uma composição extrudada contendo "polímero termoplástico solúvel em água, selecionado do grupo consistindo em hidroxipropilcelulose e óxido de polietileno; um polímero solúvel em água derivado de ácido acrílico; medicamento; e plastificante".

A Patente U.S. Nº 6.375.963, concedida a Repka *et al.*, descreve uma composição bioadesiva de filme extrudado por fusão a quente, compreendendo um polímero termoplástico expansível em água ou solúvel em água (como HPC ou PEO) e um polímero bioadesivo (como poliacarbofila, carbo-pol, um copolímero de éter metil vinílico e ácido ou anidrido maléico, um ou mais polímeros acrílicos, um ou mais ácidos poliacrílicos, copolímeros destes polímeros, um sal solúvel em água de um copolímero de éter metil vinílico e ácido ou anidrido maléico, uma combinação destes e seus sais). Em algumas concretizações, o filme contém um ácido orgânico, um superdesintegrante, um superabsorvente e/ou um antioxidante.

Mesmo com os avanços significativos na técnica, providos pela

Patente 963, o PEO pode ser propenso a degradar-se de acordo com as condições da extrusão por fusão a quente às quais é exposto. A literatura do produto para POLIOX[®] (a marca registrada de óxido de polietileno, conforme vendida pela Dow Chemical) indica que BHT e vitamina E (D- α -tocoferil) são

5 antioxidantes adequados a serem utilizados na estabilização de composições extrudadas por fusão a quente à base de PEO. Huang *et al.* (*Chinese Pharmaceutical Journal* (2003) 55/6 463-472) expuseram o uso vantajoso de parabenos e BHT em filmes extrudados por fusão a quente feitos de PEO. Repka *et al.* (*International Journal of Pharmaceutics*, (20 de Julho de 2000)

10 202/1-2, 63-70) descrevem o uso vantajoso de vitamina E TPGS em filmes extrudados por fusão a quente feitos de PEO.

Crowley *et al.* (*Dissertation Abstracts International*, (2003) Vol. 65, No. 1B, p. 178. Order No: AA13119662. 264 páginas; *Biomaterials*, (NOV 2002) Vol. 23, No. 21, pp. 4241-4248) descreveram a estabilização de filmes

15 extrudados por fusão a quente contendo PEO, como a matriz termoplástica por inclusão de Vitamina E-TPGS e Vitamina E-succinato. É descrito o uso de PEO de baixo peso molecular, como adjuvante para processamento de PEO de alto peso molecular. Eles descrevem também que o ácido ascórbico (0,5 - 1,0%) degrada PEO durante a extrusão por fusão a quente, sugerindo

20 que o ácido ascórbico não deve ser incluído em formulações contendo PEO. Crowley *et al.* não descreve o uso de testosterona ou de outro esteróide no filme.

Ademais, um fármaco incluído em composição HME pode ser propenso à degradação. Por exemplo, a testosterona tende a degradar-se

25 em condições alcalinas. Os principais produtos de sua degradação incluem 6-beta-testosterona, 4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona, androstenodiona, epi-testosterona. Dessa forma, se testosterona ou qualquer outro fármaco alcalino lábil tivesse que ser incluído em composição HME, esta composição excluiria necessariamente materiais alcalinos. Materiais alcalinos freqüente-

30 mente possuem propriedades físicas ou clínicas desejáveis. Portanto, a exclusão destes de composições HME não é desejável.

Seria um avanço na técnica desenvolver um método de produ-

ção de composição HME compreendendo um material alcalino formador de matriz e um fármaco alcalino lábil.

Sumário da Invenção

A presente invenção busca superar algumas ou todas as des-
vantagens inerentes das composições e dos métodos supramencionados. A
invenção resolve a questão da instabilidade de fármacos alcalinos lábeis que
os inventores observaram durante extrusão por fusão a quente com matrizes
termoplásticas alcalinas ou neutras. Foi constatado que PEO, que é alcalino,
pode aumentar a degradação de testosterona durante processamento. Foi
constatado que neutralização do PEO anterior à mistura com a testosterona
diminui a quantidade de impurezas formadas durante a extrusão por fusão a
quente.

Os inventores descobriram que PEO pode ser utilizado como o
termoplástico formador de matriz se o PEO estiver em grânulos úmidos ou
secos junto com um componente ácido e, opcionalmente, um ou mais outros
excipientes, formando uma mistura de excipientes antes de ser adicionado
de um fármaco alcalino lábil. A mistura de excipientes é misturada, em se-
guida, à testosterona e outros excipientes que podem ser incluídos na formu-
lação e, em seguida, extrudada. Por conseguinte, a invenção provê um mé-
todo para a preparação de composição terapêutica bioadesiva estabilizada,
extrudada por fusão a quente, compreendendo um fármaco alcalino lábil, um
polímero alcalino termoplástico solúvel em água ou expansível (que é opcio-
nalmente bioadesivo) e um componente ácido, o processo compreendendo
as etapas de: mistura do componente ácido com o polímero alcalino termo-
plástico, solúvel em água ou expansível para formar uma mistura de excipi-
entes e, em seguida, a combinação da mistura de excipientes com o fárma-
co alcalino lábil. A etapa da mistura pode ser de granulação úmida.

Uma característica importante da invenção requer neutralização
ou acidificação moderada do polímero alcalino termoplástico (por exemplo,
PEO) com um componente ácido. O polímero é neutralizado pela granulação
úmida ou seca com os outros materiais, como poloxâmero, a serem incluí-
dos na matriz, e o componente ácido, como ácido cítrico e/ou um polímero

ácido, como CARBOPOL®. A granulação úmida é conduzida com água (ou tampão) ou uma solução alcoólica aquosa. Após a sua preparação esta mistura de excipientes é opcionalmente secada e, então, misturada ao agente ativo (como testosterona), seguido por foi extrusão por fusão a quente de
5 toda a mistura.

Quando granulação úmida é empregada para preparar a mistura de excipientes, é utilizado meio aquoso. Exemplos de meios aquosos incluem água, tampão ou água (ou tampão) contendo solvente orgânico. Em uma concretização, o solvente orgânico é miscível em água. Solventes miscíveis
10 em água adequados incluem metanol, etanol, propanol, iso-propanol, álcool benzílico, ciclometicona, glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol de baixo peso molecular, simeticona e outros conhecidos de qualquer versado na técnica.

O componente ácido pode ser misturado ao polímero alcalino sob a forma líquida ou sólida. Por exemplo, o componente ácido pode ser dissolvido, suspenso ou umedecido com o meio aquoso utilizado para granulação úmida. Alternativamente, o componente ácido pode ser adicionado sob
15 forma sólida.

Em uma concretização, o componente ácido se dissolverá durante a etapa de granulação úmida. Em uma outra concretização, ele não irá. Por exemplo, quando o componente ácido é um polímero ácido, ele pode ou não se dissolver durante a granulação úmida. É preferível que o componente ácido se torne pelo menos hidratado (ou úmido) com o meio aquoso. Em uma outra concretização, o componente ácido é misturado ao polímero
20 alcalino até homogeneidade durante a etapa de granulação úmida ou seca.

De acordo com uma concretização, um segundo material formador de matriz, como poloxâmero, um antioxidante à base de vitamina E e um componente ácido são submetidos à granulação úmida junto com o polímero alcalino termoplástico, como PEO, para formar uma mistura de excipientes
30 neutralizada. Esta mistura é secada (opcionalmente), misturada ao fármaco e, em seguida, extrudada por fusão a quente. Alternativamente, o segundo material formador de matriz, o antioxidante e o polímero alcalino termoplásti-

co são submetidos à granulação úmida e, em seguida, o componente ácido é misturado para formar a mistura de excipientes neutralizada, a qual é processada em seguida, conforme acima.

Foi constatado também que ocorre também maior degradação quando o tempo de descrição do fármaco alcalino lábil, como testosterona (Ts), ao calor é aumentado. Dessa forma, um outro aspecto da invenção requer minimizar a descrição ao calor da testosterona, de forma a reduzir ao mínimo a formação de seus produtos de degradação durante o processamento. Esse resultado é obtido selecionando-se apropriadamente as condições do processamento que minimizem a temperatura de extrusão e duração do tempo de extrusão para que a viscosidade da matriz seja diminuída.

A composição da invenção pode estar sob a forma de filme, filme de camadas múltiplas (laminado), bastão, pélete, conta, comprimido, pílula, granulado, pó, cápsula, tubo, fita ou cilindro, e pode ser ainda processada para se transformar em pó, *péletes* ou revestimentos em pó a serem aplicados sobre vários substratos. Laminados compreenderão, pelo menos, duas camadas: uma camada bioadesiva de reservatório de fármaco e uma camada de reforço. Em uma concretização, a camada de reforço do laminado inclui também um componente ácido para minimizar qualquer degradação interfacial que possa ocorrer na interface da camada de reservatório e a camada de reforço.

Uma concretização da invenção provê um processo para a preparação de um laminado bioadesivo estabilizado, extrudado por fusão a quente, compreendendo uma camada bioadesiva hidrofílica de reservatório contendo um fármaco alcalino lábil, um polímero alcalino formador de matriz e um componente ácido; e uma camada hidrofóbica de reforço de baixa permeabilidade, o processo compreendendo as etapas de:

granulação úmida ou seca de, pelo menos, um polímero alcalino termoplástico expansível ou solúvel em água, um antioxidante, pelo menos um polímero bioadesivo, pelo menos um componente ácido, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofóbicos, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes para formar

uma mistura de excipientes cujo pH em solução (quando dissolvida) é aproximadamente 7 ou menos ou inferior ao pH no qual o fármaco alcalino lábil é degradado;

- 5 mistura da mistura de excipientes com um fármaco alcalino lábil para formar uma primeira composição bioadesiva termoplástica hidrofílica;

 fornecimento de uma segunda composição termoplástica hidrofóbica, compreendendo, pelo menos um polímero hidrofóbico, um plastificante, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e, opcionalmente, pelo menos um componente ácido;

- 10 coextrusão da primeira composição e da segunda composição para formar um laminado bioadesivo de duas camadas, coextrusado por fusão a quente, compreendendo uma camada bioadesiva hidrofílica de reservatório e uma camada hidrofóbica de reforço de baixa permeabilidade, respectivamente.

- 15 Uma outra característica da invenção provê um processo para a preparação de um laminado bioadesivo estabilizado, extrudado por fusão a quente, compreendendo uma camada bioadesiva hidrofílica de reservatório, contendo um fármaco alcalino lábil, um polímero alcalino formador de matriz e um componente ácido; e uma camada hidrofóbica de reforço de baixa permeabilidade, o processo compreendendo as etapas de:
- 20

- granulação úmida ou seca de, pelo menos, um polímero alcalino termoplástico expansível ou solúvel em água, um antioxidante, pelo menos um polímero bioadesivo, pelo menos um componente ácido, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofóbicos, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes para formar uma mistura de excipientes cujo pH em solução (quando dissolvida) é aproximadamente 7 ou menos ou inferior ao pH no qual o fármaco alcalino lábil é degradado;
- 25

- mistura da mistura de excipientes com um fármaco alcalino lábil para formar uma primeira composição termoplástica hidrofílica;
- 30

 fornecimento de uma segunda composição termoplástica hidrofóbica compreendendo, pelo menos um polímero hidrofóbico, um plastifi-

te, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e, opcionalmente, pelo menos um componente ácido;

extrusão da primeira composição para formar uma camada bioadesiva hidrofílica de reservatório;

5 extrusão da segunda composição para formar uma camada hidrofóbica de reforço de baixa permeabilidade; e

laminação da camada de reservatório à camada de reforço para formar o laminado.

Em ainda um outro aspecto da invenção é provido um processo
10 para a preparação de um laminado bioadesivo estabilizado de duas camadas, compreendendo uma camada bioadesiva hidrofílica de reservatório, contendo um fármaco alcalino lábil, um polímero alcalino formador de matriz e um componente ácido; e uma camada hidrofóbica de reforço de baixa permeabilidade, o processo compreendendo as etapas de:

15 granulação úmida ou seca de, pelo menos, um polímero alcalino termoplástico expansível ou solúvel em água, um antioxidante, pelo menos um polímero bioadesivo, pelo menos um componente ácido, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofóbicos, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes para formar
20 uma mistura de excipientes cujo pH em solução (quando dissolvida) é aproximadamente 7 ou menos ou inferior ao pH no qual o fármaco alcalino lábil é degradado;

mistura da mistura de excipientes com um fármaco alcalino lábil para formar uma primeira composição termoplástica hidrofílica;

25 extrusão da primeira composição para formar uma camada bioadesiva hidrofílica de reservatório;

fornecimento de uma segunda composição termoplástica hidrofóbica compreendendo, pelo menos um polímero hidrofóbico, um plastificante, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e, opcionalmente, pelo
30 menos um componente ácido; e qualquer um entre

extrusão por fusão a quente da segunda composição sobre a camada de reservatório para formar um laminado bioadesivo de duas cama-

das;

extrusão por fusão a quente da segunda composição para formar uma camada hidrofóbica de reforço de baixa permeabilidade e, subsequentemente, laminação da camada de reservatório e da camada de reforço

5 para formarem juntas um laminado bioadesivo de duas camadas; ou

moldagem da segunda composição sobre a camada de reservatório para formar um laminado bioadesivo de duas camadas.

Outro aspecto da invenção provê um processo para a preparação de uma composição bioadesiva estabilizada, extrudada por fusão a quente, compreendendo um fármaco alcalino lábil, um polímero alcalino formador de matriz e um componente ácido, o processo compreendendo:

granulação úmida ou seca de, pelo menos, um polímero alcalino termoplástico expansível ou solúvel em água, um antioxidante, pelo menos um polímero bioadesivo, pelo menos um componente ácido, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofóbicos, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes para formar uma mistura de excipientes cujo pH em solução (quando dissolvida) é aproximadamente 7 ou menos ou inferior ao pH no qual o fármaco alcalino lábil é degradado;

20 mistura da mistura de excipientes com um fármaco alcalino lábil para formar uma primeira composição termoplástica hidrofílica;

extrusão por fusão a quente da composição hidrofílica para formar a composição bioadesiva extrudada por fusão a quente.

As composições podem ser secadas opcionalmente, conforme apropriado, quer antes de a adição do fármaco alcalino lábil e/ou antes de extrusão. Por exemplo, a mistura de excipiente pode ser secada antes de ser efetuada a mistura com o fármaco alcalino, ou a composição termoplástica hidrofílica bioadesiva pode ser secada antes de extrusão por fusão a quente.

30 A granulação úmida pode ser conduzida com água, tampão ou álcool aquoso. O líquido da granulação pode conter opcionalmente um componente ácido.

O componente ácido pode ser um polímero ácido (como um polímero bioadesivo), ácido inorgânico, ácido mineral ou ácido orgânico ou misturas destes. Por exemplo, o polímero bioadesivo pode ser o componente ácido.

- 5 A etapa de granulação úmida pode ser conduzida de várias maneiras diferentes. Por exemplo, a etapa de granulação úmida pode ser conduzida por granulação úmida inicial de um poloxâmero, um antioxidante, PEO e um ácido orgânico e, em seguida, adição de um polímero bioadesivo. Alternativamente, a etapa de granulação úmida pode ser conduzida pela
- 10 mistura inicial de uma solução aquosa de ácido orgânico e polímero hidrofílico com uma solução alcoólica de antioxidante, seguido por, adição de PEO e, subsequente, adição de um polímero bioadesivo.

- A composição da composição bioadesiva termoplástica hidrofílica pode variar. Por exemplo, pode compreender dois ou mais polímeros
- 15 termoplásticos e expansíveis ou solúveis em água ou passíveis de erosão em água e/ou pode compreender dois mais polímeros alcalinos termoplásticos expansíveis em água, passíveis de erosão em água ou solúveis em água. PEO é um exemplo de polímero alcalino termoplástico bioadesivo solúvel em água e passível de erosão em água. Em algumas concretizações, o
- 20 polímero alcalino termoplástico expansível ou solúvel em água é um polímero bioadesivo.

A composição da mistura de excipientes pode variar. Por exemplo, na mistura de excipientes pode haver um polímero hidrofílico e um outro hidrofóbico.

- 25 A composição da camada de reforço pode variar. Por exemplo, pode compreender dois ou mais polímeros hidrofóbicos diferentes.

- Em algumas concretizações, a etapa de laminação é catalisada por calor e/ou pode compreender as etapas de aplicação de adesivo entre a camada de reservatório e a de reforço, seguido por compressão das duas
- 30 camadas juntas.

Se as camadas de reservatório e a de reforço do laminado forem coextrusadas ou extrudadas individualmente (quer em seqüência ou simul-

taneamente) e, subseqüentemente laminada, as camadas compreendem de preferência, pelo menos, um polímero em comum; no entanto, as camadas conservarão as suas características individuais de hidrofobicidade e hidrofili-
5 mesmo índice de fluidez (taxa de fluidez, índice de fusão, significando que os seus índices de fluidez se enquadrarão em intervalos individualizados predefinidos e que estes intervalos se sobrepõem em pelo menos certa medida predefinida).

Quando a composição HME incluir testosterona, ela pode ser
10 utilizada para tratar um ou mais distúrbios associados com deficiência de testosterona, por exemplo, hipogonadismo, doença de Peyronie, priapismo, impotência, disfunção erétil, diminuição de libido, perda de massa muscular, etc. O método de uso inclui a administração transdérmica, de preferência bucal, de uma composição bioadesiva, extrudada por fusão a quente com-
15 prendendo testosterona em apresentação de liberação controlada. Durante o uso, a camada bioadesiva absorve água da saliva e começa a liberar tes-
tosterona de maneira controlada.

A composição HME pode ser formulada para proporcionar uma variedade de perfis de liberação de fármaco para a maior parte dos sítios de
20 administração.

A presente invenção inclui também formulações farmacêuticas constituídas por compostos ativos fina e homogeneamente dispersos em um ou mais veículos poliméricos que são produzidos por técnicas de extrusão por fusão a quente. Essas preparações podem incluir dispersões sólidas,
25 soluções vítreas, dispersões moleculares e soluções sólidas. A invenção provê também formulações farmacêuticas em que o agente ativo (composto ativo) é fornecido em forma limpa (significando que não contêm excipientes) e, subseqüentemente, empregado no processo conforme detalhado neste pedido.

30 Em algumas concretizações, a composição farmacêutica é formulada de tal forma que o fármaco na mesma possa ser dissolvido durante a extrusão.

Partículas finas de fármacos, produzidas por processos conhecidos, podem ser incorporadas na composição farmacêutica reivindicada. Exemplos destes incluem processos de micronização e de trituração. Partículas contendo fármacos são dispersas na matriz pela extrusão por fusão a quente.

Em algumas concretizações, o material termoplástico formador de matriz é selecionado do grupo consistindo em óxido de polietileno; óxido de propileno; polivinilpirrolidona; polivinilpirrolidona-co-acetato de vinila; PLA, PLGA, copolímeros de acrilato e de metacrilato; polietileno; policaprolactona; polietileno-co-polipropileno; alquilceluloses, como metilcelulose; hidroxialquilceluloses, como hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxibutilcelulose; hidroalquil alquilceluloses, como hidroxietil metilcelulose e hidroxipropil metilcelulose; amidos, pectinas; polissacarídeos, como tragacanto, goma arábica, goma guar, estearato de sacarose, goma xantana, lipídeos, ceras, mono, di e triglicerídeos, álcool cetílico, álcool estearílico, ceras de parafina e similares, óleo vegetal hidrogenado e de rícino, monoestearato de glicerol, polímeros entéricos como CAP, HPMC AS, goma laca e uma combinação destes.

A liberação do fármaco da composição HME pode variar. Em algumas concretizações, a composição (ou apresentação farmacêutica) provê liberação imediata ou rápida de composto terapêutico após descrição ao meio em que for utilizada. Em outras concretizações, a composição farmacêutica (ou apresentação farmacêutica) provê liberação retardada de composto terapêutico após descrição ao meio em que for utilizada.

A forma ou composição de dosagem farmacêutica descrita neste pedido pode ser formulada para liberação transdérmica, transmucosa, bucal, retal, pulmonar, nasal, vaginal, ocular, perioral, oral, intestinal ou ótica do fármaco, ou em dispositivo de liberação de fármaco para implante.

A invenção inclui também combinações de duas ou mais entre as diferentes concretizações expostas neste pedido de patente.

Breve Descrição das figuras

As figuras seguintes fazem parte da presente descrição e des-

crevem exemplos de concretizações da invenção reivindicada. O versado na técnica será capaz, à luz destas figuras e da presente descrição, de praticar a invenção sem indevida experimentação.

5 A figura 1 apresenta uma vista frontal em corte transversal de um exemplo de concretização de uma composição de camada única, extrudada por fusão a quente, de acordo com a invenção.

A figura 2 apresenta uma vista frontal em corte transversal de um exemplo de concretização de uma composição de duas camadas, extrudada por fusão a quente, de acordo com a invenção.

10 A figura 3 apresenta uma vista frontal em corte transversal de um exemplo de concretização de uma composição de três camadas, extrudada por fusão a quente, de acordo com a invenção.

As figuras 4a e 4b apresentam perfis de liberação de várias composições HME diferentes de liberação prolongada, produzidas de acordo com a invenção.

Descrição Detalhada da Invenção

A invenção provê uma composição HME estabilizada, compreendendo um fármaco alcalino lábil, uma matriz termoplástica bioadesiva, um componente ácido e, opcionalmente, um ou mais excipientes. A matriz é constituída por um ou mais polímeros alcalinos termoplásticos, um ou mais polímeros bioadesivos ou uma combinação destes. A composição HME compreende uma composição de excipientes bioadesivos que podem ser extrudados por fusão a quente, incluindo uma matriz polimérica alcalina termoplástica bioadesiva, um componente ácido e, opcionalmente, um ou mais excipientes, em que o pH em solução da composição de excipientes é de 7,0 ou menos quando colocada em água. Quando uma matriz alcalina termoplástica bioadesiva é misturada com um componente ácido, será formada uma matriz não-alcalina termoplástica bioadesiva, significando que a matriz terá pH de 7 ou menos quando colocada em água. A composição de excipientes possui pH neutro ou moderadamente ácido (2 - 7). Um fármaco alcalino lábil e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes, é misturado com a composição de excipientes, e a mistura é extrudada por fusão a quente para

formar a composição HME estabilizada.

O termo extrusão por fusão a quente ou extrudado por fusão a quente é utilizado nesta descrição para descrever um processo pelo qual uma composição é aquecida e/ou comprimida até ser fundida (ou amolecida) e, subsequente, forçada através de um orifício em um molde, em que o produto extrudado assume a sua forma final quando se solidifica ao ser resfriado. A combinação é transportada através de uma ou mais áreas de aquecimento, tipicamente por mecanismo acionado por parafuso. A rotação do parafuso ou parafusos é executada por motor em velocidade variável dentro de um tambor cilíndrico onde existe apenas um espaço pequeno entre o diâmetro externo do parafuso e o diâmetro interno do tambor. Nesta configuração, é criado alto cisalhamento na parede do tambor e entre os flanges do parafuso pelo qual os vários componentes da combinação em pó são bem misturados e desagregados. O molde pode ser do modelo com coletor de admissão duplo, múltiplo ou distribuidor para três camadas (*feed-block*). Conforme utilizado no presente, o termo extrudado refere-se a uma composição HME. O termo "coextrusão" é utilizado para um processo de extrusão no qual pelo menos duas composições diferentes de fusão são extrudadas quase que simultaneamente através de um orifício delimitado duplo para formar, respectivamente, a primeira e segunda camada de um laminado, segundo o qual a soma total da área em corte transversal das duas camadas corresponde substancialmente à área em corte transversal do orifício de saída no molde de extrusão. O termo "laminação" é utilizado para um processo de extrusão no qual pelo menos duas camadas diferentes são extrudadas por fusão a quente e combinadas após deixarem o orifício de extrusão e unidas em seguida por um conjunto de rolos que rodam em direções opostas.

O termo "passível de extrusão por fusão a quente" é utilizado para um material ou uma composição que possa ser extrudada por fusão a quente sem degradação térmica significativa, ou seja, há degradação de menos de 5% em peso ou menos de 10% em peso. O termo "termicamente processável" é utilizado para um material ou uma composição que amolece

ou funde-se na temperatura de processamento da extrusão sem degradação térmica significativa.

A figura 1 retrata um desenho de vista frontal em corte transversal de um exemplo de composição monolítica extrudada por fusão a quente (1), compreendendo um reservatório para fármaco (2), de acordo com a invenção. O extrudado, preparado conforme detalhado nesta descrição, melhora a estabilidade de um fármaco alcalino lábil em uma matriz compreendendo um polímero alcalino termoplástico. O reservatório de fármaco compreende um fármaco alcalino lábil e uma matriz termoplástica bioadesiva, em que a matriz compreende um componente ácido (ou agente acidificante), um polímero alcalino, um polímero bioadesivo, um polímero termoplástico e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes. Em outras palavras, a matriz compreende um material alcalino termoplástico e/ou bioadesivo formador de matriz, um componente ácido e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes.

A matriz da presente composição farmacêutica inclui um material formador de matriz, como um ligante térmico, um ligante que pode ser amolecido sob pressão, ou uma combinação destes. Pelo menos um polímero na matriz é alcalino antes de tratamento com um componente ácido.

Exemplos de ligantes térmicos incluem óxido de polietileno; óxido de polipropileno; polivinilpirrolidona; polivinilpirrolidona-co-acetato de vinila; copolímeros de acrilato e de metacrilato; polietileno; policaprolactona; polietileno-co-polipropileno; alquilceluloses, como metilcelulose; hidroxialquilceluloses, como hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxibutilcelulose; hidroalquil alquilceluloses, como hidroxietil metilcelulose e hidroxipropil metilcelulose; amidos, pectinas; PLA e PLGA, poliésteres (goma laca), cera como cera de carnaúba, cera de abelha; polissacarídeos, como celulose, tragacanto, goma arábica, goma guar e goma xantana.

Uma concretização específica do ligante é poli(óxido de etileno) (PEO) que pode ser adquirido comercialmente de companhias como a Dow Chemical Company e Sumitomo Seika que comercializam PEO de graus

exemplares com peso molecular médio de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 8.000.000. Alguns dos graus de PEO cujo uso é adequado nesta invenção estão descritos nas tabelas abaixo, as quais diferenciam os graus de acordo com os seus pesos moleculares aproximados e viscosidade de solução.

5

Nome comercial	Peso molecular aproximado	Intervalo de viscosidade Solução aquosa a 25°C, mPa . s
WSR N-10	100.000	30-50 (solução a 5%)
PEO-1Z	150.000 - 400.000	50-200 (solução a 5%)
WSR N-80	200.000	55-90 (solução a 5%)
WSR N-750	300.000	600-1.200 (solução a 5%)
WSR N-3000	400.000	2250-4500 (solução a 5%)
WSR-205	600.000	4.500-8.800 (solução a 5%)
PEO-3Z	600.000 - 1.100.000	2.500-5.500 (solução a 5%)
WSR-1105	900.000	8.800-17.600 (solução a 5%)
WSR N-12K	1.000.000	400-800 (solução a 2%)
PEO-8Z	1.700.000 - 2.200.000	20-70 (solução a 0,5%)
WSR N-60K	2.000.000	2.000-4.000 (solução a 2%)
PEO-15Z	3.300.000 - 3.800.000	130-250 (solução a 0,5%)
WSR-301, Polímero UCARFLOC 300	4.000.000	1.650-5.500 (solução a 1%)
PEO-18Z	4.300.000-4.800.000	250-430 (solução a 0,5%)
Coagulante WSR, Polímero UCARFLOC 302	5.000.000	5.500-7.500 (solução a 1%)
WSR-303, Polímero UCARFLOC 304	7.000.000	7.500-10.000 (solução a 1%)
PEO-27	6.000.000-8.000.000	600-800 (solução a 0,5%)
WSR-308, Polímero UCARFLOC 309	8.000.000	10.000-15.000 (solução a 1%)

Em geral, qualquer material de PEO, descrito nesta descrição, ou qualquer PEO conhecido com as características de um material de PEO, conforme aqui descrito, pode ser utilizado.

Em uma concretização, o termo "PEO Grau 1" é utilizado para

um óxido de polietileno com viscosidade em solução no intervalo de 12 - 8800 mPa.s a 25°C em solução a 5%, ou peso molecular aproximado variando de 100.000 - 600.000. Exemplos de PEOs Grau 1 estão listados na tabela acima e incluem POLIOX WSR N-10, WSR N-80, WSR N-750, WSR N-3000, WSR N-205 ou equivalentes destes.

Em uma concretização, o termo PEO Grau 2" é utilizado para um óxido de polietileno com viscosidade em solução no intervalo de 8800 mPa.s a 25°C em solução a 5% a 4000 mPa.s a 25°C em solução a 2% , ou peso molecular aproximado variando de 900.000 - 2.000.000. Exemplos de PEOs Grau 2 estão listados na tabela acima e incluem POLIOX WSR N-1105, WSR N-12k, WSR N-60 ou equivalentes destes.

Em uma concretização, o termo "PEO Grau 3" é utilizado para um óxido de polietileno com viscosidade em solução no intervalo de 1650 - 15.000 mPa.s a 25°C em solução a 1%, ou peso molecular aproximado variando de 4.000.000 - 8.000.000. Exemplos de PEOs Grau 3 estão listados na tabela acima e incluem POLIOX WSR 301, Coagulante WSR, WSR 303, WSR 308 ou equivalentes destes.

PEO Grau 1, PEO Grau 2 e/ou PEO Grau 3 podem estar presentes na camada de reservatório de fármaco, na camada inerte de reforço ou em ambas as camadas. Na concretização em que há especialmente um grau de PEO na camada de reservatório e na camada inerte de reforço, este grau de PEO é selecionado independentemente, em cada ocorrência, entre os que corresponderem a sua definição. Em outras palavras, se PEO Grau 1 estiver presente na camada de reservatório e na de reforço, então ele será selecionado, em cada ocorrência, do grupo especificado acima para PEO Grau 1. Da mesma forma para PEO Grau 2 e PEO Grau 3.

Quando três graus de PEO estiverem incluídos na mesma camada, o PEO Grau 3 possui viscosidade mais alta do que o PEO Grau 2, o qual possui viscosidade mais alta do que o PEO Grau 1. Quando dois graus de PEO estiverem incluídos na mesma formulação, há várias combinações possíveis: a) PEO Grau 3 + PEO Grau 2, em que o PEO Grau 3 possui viscosidade mais alta do que o PEO Grau 2; b) PEO Grau 3 + PEO Grau 1, em

que o PEO Grau 3 possui viscosidade mais alta do que o PEO Grau 1; e c) PEO Grau 2 + PEO Grau 1, em que o PEO Grau 2 possui viscosidade mais alta do que o PEO Grau 1.

Quanto três graus diferentes de PEO estiverem presentes, a
 5 quantidade de cada um varia de 5 a 50% em peso em peso da camada. A
 quantidade total de PEO presente varia geralmente de aproximadamente
 10% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 20% a aproximadamen-
 te 70%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% ou de aproxi-
 madamente 40% a aproximadamente 70% em peso da camada de reserva-
 10 tório. Algumas concretizações da camada de reservatório incluem aquelas
 em que a quantidade total de PEO é de aproximadamente 64%, 43,64%,
 61,5%, 59%, 62,5%, 63%, 65,82%, 60,82% em peso da camada de reserva-
 tório.

A quantidade total de PEO presente varia geralmente de apro-
 15 ximadamente 0% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 10% a a-
 proximadamente 60%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%
 ou de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% em peso da camada
 de reforço. Algumas concretizações da camada de reforço incluem aquelas
 em que a quantidade total de PEO é aproximadamente 10%, 35%, 50%,
 20 54%, 56%, 58% em peso da camada de reforço.

Em algumas concretizações, a quantidade de PEO Grau 1 varia
 de 5 a 50% em peso da camada, como 5%, 10%, 26,85%, 27,9%, 23,67%,
 32,9%, 36,01%, 34%, 38,16%, 33,86% da camada; a quantidade de PEO
 Grau 2 varia de 5 a 50% em peso da camada, como 5%, 22,18%, 21,16%,
 25 26,16%, 20,36%, 28,64%, 27%, 30,35%, 14,96%, 15,91%, 13,86%, 18,86%,
 19,36%, 7,5% em peso da camada; e a quantidade de PEO Grau 3 varia de
 5 a 50% em peso da camada, como 13,79%, 16,29%, 16,79%, 17,44%,
 19,1%, 18%, 20,24%, 29,93%, 31,83%, 36,5%, 45% em peso da camada.

Quando qualquer tipo ou classe de material estiver presente na
 30 camada de reservatório e na de reforço, ele será selecionado independen-
 temente, em cada ocorrência, da lista de materiais adequados descritos nes-
 ta descrição ou conhecidos do técnico no campo da farmácia. Por exemplo,

se PEO estiver presente na camada de reservatório e na de reforço, o grau ou graus de PEO utilizados na camada de reservatório serão selecionados, em cada ocorrência, independentemente do grau ou graus de PEO utilizados na camada de reforço.

5 Ligantes térmicos adequados que podem ou não requerer plastificante incluem, por exemplo, Eudragit® RS PO, Eudragit® S100, Kollidon SR (copolímero (poli(acetato de vinila)-co-poli(vinilpirrolidona)), HPC (hidroxipropilcelulose), acetato butirato de celulose, poli(vinilpirrolidona) (PVP), poli(etilenoglicol) (PEG), poli(etileno óxido) (PEO), poli(álcool vinílico) (PVA),
 10 hidroxipropil metilcelulose (HPMC), etilcelulose (EC), hidroxietilcelulose (HEC), carboximetilcelulose sódica (CMC), copolímero metacrilato de dimetilaminoetila éster de ácido metacrílico, copolímero de acrilato de etila metacrilato de metila (GA-MMA), C-5 ou 60 SH-50 (Shin-Etsu Chemical Corp.), acetato-ftalato de celulose (CAP), acetato-trimeletato de celulose (CAT), poliésteres (goma laca), ceras (cera de carnaúba, cera de abelha), ftalato de poli(acetato de vinila) (PVAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCP),
 15 copolímero poli(metacrilato acrilato de etila) (1:1) (MA-EA), copolímero poli(metacrilato-metacrilato de metila) (1:1) (MA-MMA); copolímero poli(metacrilato-metacrilato de metila) (1:2), Eudragit® L100 (MA-EA, 1:1), Eudragit® L100-55 (MA-EA, 1:1), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCAS), Coateric® (PVAP), policaprolactona, amidos, pectinas; polisacarídeos como celulose, tragacanto, goma arábica, goma guar, açúcares e
 20 goma xantana.

 Alguns dos ligantes acima são polímeros alcalinos termoplásticos bioadesivos. A matriz da invenção pode incluir materiais combinados,
 25 alguns dos quais não são alcalinos, não são bioadesivos ou não são termoplásticos. É somente importante que a matriz (ou seja, a mistura de excipientes) conserve a sua natureza termoplástica bioadesiva antes de ser submetida à extrusão por fusão a quente e que conserve a sua natureza bioadesiva
 30 após a extrusão por fusão a quente.

 Outros materiais poliméricos que podem ser incluídos na matriz incluem polímeros de celulose, entre estes, HPMC, HPC, metilcelulose; ál-

cool polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona-co-acetato de vinila e outros polímeros aprovados para uso farmacêutico conhecidos de qualquer versado na técnica.

A matriz alcalina termoplástica bioadesiva pode compreender ainda outros materiais, especialmente outros polímeros como KLUCEL (hidroxipropilcelulose), CARBAPOL, POLICARBOPHIL GANTREZ, POLOXÂMERO, e combinações destes. A literatura do produto para CARBOPOL® indica que soluções que o contenham possuem pH entre 2,5 - 4,0, significando que este é um polímero ácido e não considerado alcalino; no entanto, ele é um polímero bioadesivo. GANTREZ® é um copolímero de éter metilvinílico e anidrido maléico e seu pH em solução dependerá da forma na qual é fornecido. GANTREZ® MS é sal misto de cálcio e sódio do polímero com pH em solução entre 5,5 - 7,0. GANTREZ® é um polímero bioadesivo, porém não termoplástico. A literatura do produto para POLICARBOPHIL®, polímeros de alto peso molecular à base de ácido acrílico em reticulação, indicam que soluções aquosas que o contenham possuem pH inferior a 4,0, significando que ele é um polímero ácido e não considerado alcalino; no entanto, é um polímero bioadesivo. POLOXAMER® 407 é um copolímero em bloco de etilenoglicol e propilenoglicol e, de acordo com a literatura do produto, possui pH em solução de 6,0 - 7,4. POLOXAMER® não é considerado um polímero bioadesivo e não é termoplástico.

Extrudado composto por PEO e POLOXAMER podem formar uma matriz polimérica homogênea quando extrudada por fusão a 100°C. É possível produzir compreendendo ainda HPMC, PVA ou SLS.

25 A matriz ou mistura de excipientes pode conter um ou mais po-
límeros bioadesivos, um ou mais polímeros termoplásticos e/ou um ou mais
polímeros alcalinos. Em uma concretização, o polímero alcalino é também o
polímero bioadesivo. Em outra concretização, o polímero bioadesivo é o po-
límero termoplástico. Uma outra concretização ainda inclui um polímero alca-
30 lino que é bioadesivo e termoplástico, em que, em outras palavras, um único
polímero é bioadesivo, termoplástico e alcalino antes de extrusão por fusão
a quente. Exemplos destes polímeros incluem óxido de polietileno, hidroxí-

propilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, povidona e outros conhecidos por qualquer versado na técnica.

O equipamento de extrusão por fusão a quente é tipicamente um aparelho com parafuso único ou duplo, porém pode ser composto por parafuso que contenha mais do que dois elementos. Um aparelho típico de extrusão por fusão a quente contém uma área de mistura/transporte, uma área de aquecimento/fusão e uma área de bombeamento, em sucessão, até o orifício. Na área de mistura/transporte, as combinações em pó são misturadas e agregados são reduzidos a partículas primárias pela força de cisalhamento entre os elementos do parafuso e o tambor. Na área de aquecimento/fusão, a temperatura é a do ponto de fusão ou acima ou temperatura de transição vítrea do ligante ou ligantes térmicos na combinação, de forma que os sólidos em transporte fundem à medida que atravessam a área. Ligante térmico, neste contexto, descreve um excipiente inerte, tipicamente um polímero que é suficientemente sólido em temperatura ambiente, porém que se funde, amolece ou torna-se semilíquido quando exposto a calor ou pressão elevados. O ligante térmico atua como a matriz na qual o ingrediente ou ingredientes ativos e outros funcionais estão dispersos, ou o adesivo ao qual estão unidos, de forma que um compósito contínuo é formado no orifício de saída. Uma vez em estado fundido, a combinação homogeneizada é bombeada para o orifício através de outra área de aquecimento que mantém o estado fundido da combinação. No orifício, a combinação fundida pode ser transformada em fitas, cilindros ou filmes. O extrudado existente é, então, solidificado, tipicamente por um processo de resfriamento a ar resfriado. O extrudado pode ser uma camada única ou um laminado coextrusado ou um laminado de duas, três ou múltiplas camadas, formado por laminação de duas ou mais camadas juntas. Uma vez solidificado, o extrudado por ser ainda processado para formar *péletes*, esferas, pó fino, comprimidos e similares. Um exemplo de aparelho de parafuso único, semelhante à descrição acima, é o Randcastle Taskmaster, modelo 2,54 cm (1 polegada), 36:1.

A temperatura é uma variável importante do processo a ser considerada na extrusão por fusão a quente. A composição pode ser HME em

qualquer temperatura desejada desde que esta não resulte em degradação excessiva da composição ou de quaisquer de seus componentes.

Outras variáveis do processo, como taxa de alimentação e velocidade do parafuso, são otimizadas para propiciar adequado cisalhamento e mistura. O efeito de taxa de alimentação e velocidade de parafuso, sobre estas variáveis dependentes, como o nível de cisalhamento e de mistura dentro da extrusora, depende expressivamente do modelo do equipamento e, em outras palavras dos elementos que compõem o parafuso. Geralmente, o aumento da velocidade do parafuso aumentará as forças de cisalhamento entre os elementos do parafuso e a parede do tambor, permitindo pelo mesmo mistura mais rigorosa e extensão maior de desagregação de partículas. A diminuição da taxa de alimentação (alimentação sem excedente) permitirá geralmente mistura e desagregação de partículas mais completa, decorrente de menor quantidade de material dentro da extrusora. A redução da quantidade de material, por seu turno, aumentará também as forças de cisalhamento às quais o material é submetido por diminuição na profundidade efetiva do canal.

É importante também considerar as maneiras nas quais os componentes de uma formulação são alimentados para a extrusora. Um método é pré-mistura de todos os componentes da fórmula, antes de serem alimentados na extrusora. Esta mistura pode ser por qualquer técnica convencional apropriada. Alternativamente, os componentes da formulação podem ser alimentados individualmente se efetuado simultaneamente, e desde que haja mistura adequada dos componentes da formulação na área de mistura/transporte da extrusora. Por exemplo, o fármaco é misturado com a composição de excipientes após a formação desta. A combinação é, então, extrudada por fusão a quente. Além disso, outros componentes, diferentes dos polímeros básicos, podem ser alimentados em fluxo descendente à porta inicial de alimentação para reduzir o seu tempo de permanência na extrusora, desde que haja mistura adequada dos componentes da formulação antes e na última área de mistura. Por exemplo, uma combinação de excipientes pode ser alimentada na porta inicial de alimentação e um componente sen-

sível a calor pode ser alimentado antes que atravessasse a última área para minimizar o tempo de descrição ao calor. Adicionalmente, um componente sólido que não se funde que aumente significativamente a viscosidade em fusão pode ser alimentado em fluxo descendente para diminuir a quantidade de energia exigida para rodar o parafuso da extrusora.

A mistura de excipientes da invenção pode ser preparada por uma variedade de métodos. Uma característica importante para o seu preparo é o contato do componente ácido com o polímero alcalino termoplástico bioadesivo. Um método especial é granulação úmida ou seca. Em uma concretização, a mistura de excipientes é preparada por granulação úmida do polímero alcalino termoplástico bioadesivo e do componente ácido e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes, na presença de meio aquoso. A mistura de excipientes é secada opcionalmente após a granulação úmida. Por conseguinte, a mistura de excipientes seca ou úmida é misturada com o fármaco e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes, para formar uma combinação que é, em seguida, extrudada por fusão a quente. O meio aquoso pode ser adicionado em partes ou em bolus. Em uma concretização, o polímero alcalino e o polímero ácido são submetidos à granulação úmida e, em seguida, um segundo polímero bioadesivo é adicionado ao granulado para preparar a mistura de excipientes.

Uma concretização da invenção requer pré-formação da mistura de excipientes, antes de mistura com o fármaco alcalino lábil. Outras concretizações requerem formação da composição de excipientes por granulação úmida com líquido aquoso, em que o líquido aquoso compreende opcionalmente álcool.

A composição HME da invenção é produzida de acordo com um processo descrito nesta descrição. Exemplos de formulações e processos para a sua preparação são detalhados abaixo.

A matriz monolítica da figura 1 é produzida por extrusão por fusão a quente de uma combinação compreendendo uma composição de excipiente e um fármaco alcalino lábil. Métodos gerais para extrusão por fusão a quente são aqui detalhados e no Exemplo 1.

As vantagens do presente processo da invenção podem ser exemplificadas por avaliação de composições extrudadas por fusão a quente contendo testosterona, como exemplo do fármaco alcalino lábil. As composições foram preparadas conforme descritas nesta descrição. Foram avaliadas diversas variáveis do processamento para determinar a sua influência sobre a estabilidade do fármaco frente às condições de extrusão por fusão a quente.

Testosterona obtida comercialmente (por exemplo da Diosynth, Divisão da Akzo Nobel, Arnhem, Países Baixos) já inclui ou pode incluir algumas impurezas diferentes, como 6-beta-hidroxitestosterona, 4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona, androstenodiona, epi-testosterona, que podem estar presentes em quantidades diversas. Algumas destas impurezas são formadas em virtude do processo sintético utilizado para preparar testosterona, e outras são formadas pela degradação da testosterona. Durante HME de uma matriz alcalina termoplástica, contendo testosterona, que pode ser extrudada por fusão a quente, o fármaco talvez sofra degradação e, pelo mesmo, seriam produzidos novos produtos de degradação ou aumentaria as quantidades daqueles já presentes.

Foi avaliada a influência da ordem de mistura de componentes formulados, durante HME, sobre a estabilidade da testosterona frente à degradação. No Lote A, todos os componentes da formulação foram misturados (fundidos, granulados ou triturados) em forma seca para formar uma combinação que foi, subsequente, extrudada. No Lote B, todos os componentes da formulação foram misturados na presença de um líquido para formar um granulado úmido que foi, opcionalmente, secado antes de HME.

As formulações produzidas de acordo com o processo da invenção, no entanto, demonstraram reduzir significativamente o nível de degradação da testosterona, ocorrido durante HME. Antes de adição de componente ácido, a matriz termoplástica bioadesiva (ou polímero) possui pH em solução acima de 7 ou variando de aproximadamente 8 a aproximadamente 10. Após adição do componente ácido à matriz, a mistura de excipientes

possui pH em solução de 7 ou menos ou de aproximadamente 2,5 a 7. Foram produzidos lotes de exemplo da mistura de excipientes, de acordo com a invenção. No Lote C, o material formador de matriz alcalina termoplástica foi submetido à granulação úmida juntamente com o componente ácido e, 5 opcionalmente, um ou mais outros excipientes, para formar uma mistura de excipientes com pH em solução (quando dissolvida) de aproximadamente 7 ou menos ou inferior ao pH no qual a testosterona degrada durante HME (Vide o Exemplo 1). A mistura de excipientes foi misturada, em seguida, com 10 testosterona e, opcionalmente, outros excipientes para formar uma combinação uniforme (Vide o Exemplo 2) que é extrudada por fusão a quente. No Lote D, o material formador de matriz alcalina termoplástica foi submetido à granulação úmida com o componente ácido e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes, para formar uma mistura de excipientes com pH em solução (quando dissolvida) de aproximadamente 7 ou menos ou inferior ao pH 15 no qual ocorre degradação de testosterona durante HME (Vide o Exemplo 1). A mistura de excipientes foi misturada, em seguida, à testosterona e, opcionalmente, outros excipientes para formar uma combinação uniforme (Vide o Exemplo 2) que é extrudada por fusão a quente. De acordo com o mesmo, composições HME preparadas de acordo com a invenção compreendem 20 quantidades menores de impurezas do que composições similares compreendendo os mesmos componentes, porém produzidas sem pré-formação de mistura de excipientes.

Lote nº	Impurezas totais desconhecidas (%)	6-B-hidróxi-testosterona (%)	4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona (%)	Epi-testosterona ^b (%)
A	0,20 - 4,50	0,05 - 1,50	0,05 - 1,50	0,00 - 1,50
B	0,20 - 4,50	0,05 - 1,50	0,05 - 1,50	0,00 - 1,50
C	0,00 - 2,00	0,00 - 0,50	0,00 - 0,50	0,00 - 0,50
D	0,00 - 2,00	0,00 - 0,50	0,00 - 0,50	0,00 - 0,50

^bEpi-testosterona (cis-testosterona) é um componente concomitante de testosterona (De acordo com USP<1086>). Componentes concomitantes são característicos de muitas substâncias químicas farmacêuticas a 25

granel e NÃO são considerados produtos de degradação.

Foi avaliada a influência de mais de um tipo de componente ácido, durante HME, sobre a estabilidade da testosterona frente à degradação. O Lote 56 incorporou ácido cítrico como acidificante secundário e hidroxitolueno butilado, como oxidante, em vez de succinato de vitamina E. A batelada foi preparada por granulação úmida do PolyOx e Poloxâmero com 5% de água, sob alto cisalhamento. Carbopol foi adicionado e misturado até que uniforme. A testosterona e os demais ingredientes foram adicionados e misturados, sob alto cisalhamento. A combinação foi extrudada sob a forma de filme monocamada, utilizando o Randcastle a 135°C e 145°C. O teor de umidade da combinação, anterior à extrusão, foi de 3,1%. Após a extrusão, o filme foi cortado em dose unitária. Compósitos de 10 doses foram analisados, em duplicata, quanto a impurezas. A tabela abaixo inclui os resultados.

Lote n/Temp. (°C)	Impurezas totais desconhecidas (%)	6-B-hidróxi-testosterona (%)	4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona	Epi-testosterona ^b (%)
Nº 56 135°C	1,2	ND	ND	ND
Nº 56 145°C	1,1	ND	ND	ND

ND significa abaixo do limite de quantificação pelo método de HPLC, detalhado no presente. Nesse caso, ND significa menos de 0,1% em peso.

No Lote 61, o teor de antioxidante foi aumentado para 4% em peso e o teor de Poloxâmero foi aumentado para 6% em peso. A combinação foi submetida à granulação úmida com água a 5% e extrudada com o Randcastle a 135°C. Os níveis de produtos de degradação foram determinados por HPLC e os resultados foram incluídos na tabela acima. O teor de Poloxâmero foi aumentado para 7,5%, no Lote 62, e para 9% no Lote 63. As combinações foram submetidas à granulação úmida com água a 5% e extrudadas com o Randcastle a 135°C.

Foi avaliada a influência de temperatura de HME sobre degradação da testosterona. Foi preparada uma composição HME por granulação

úmida de PolyOx e Poloxâmero com água, sob alto cisalhamento. Carbopol foi adicionado e misturado até que uniforme. A testosterona e os demais ingredientes foram adicionados e misturados, sob alto cisalhamento. Essas combinações foram extrudadas sob a forma de filme monocamada com o

5 Randcastle a 135°C ou 145°C. O teor de umidade da combinação, anterior à extrusão, foi de 3,1%. O perfil de pureza dos extrudados resultantes foi determinado. A tabela abaixo indica os resultados.

Temp. (°C)	Impurezas totais desconhecidas (%)	6-B-hidróxi-testosterona (%)	4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona (%)	Epi-testosterona ^b (%)
135	0,1	ND	ND	ND
145	0,4	0,15	ND	ND

Foi investigada a influência da técnica de granulação úmida (taxa de adição de água, tempo de acidificação e teor hídrico) sobre a estabilidade de testosterona. A taxa de adição de água foi estudada após aplicação de carga do tipo "BOLUS" versus adição "EM SÉRIE" (adição seqüenciada de partes). Um lote foi preparado pela técnica de bolus na qual toda a carga hídrica (5% à base de sólidos) foi adicionada em uma etapa para os polímeros PolyOx, Poloxâmero e Carbapol, sob alto cisalhamento. Outro lote foi

10

15 preparado pela técnica em série na qual as cargas de água e Carbapol foram incorporadas nos polímeros PolyOx e Poloxâmero em 4 etapas separadas. Os resultados indicam grau ligeiramente mais baixo de formação de produtos de degradação quando o líquido granulado é adicionado como carga de bolus.

20 Foi investigado o efeito da quantidade de água, utilizada como o meio líquido durante a granulação úmida, sobre a estabilidade do fármaco. Um lote foi preparado empregando a técnica de bolus com carga hídrica de 7,5% que é uma carga hídrica mais alta. Foi observado que as principais impurezas reduziam com uso de carga hídrica mais alta. Carga hídrica de

25 até 98% pode ser utilizada, desde que a extrusora tenha capacidade para lidar com as quantidades maiores de vapor formado quando misturas alimentadas possuem teor hídrico alto.

Foi estudada a influência do uso de solução hidroalcoólica durante a granulação sobre a estabilidade do fármaco. Em um lote, uma solução contendo 50:50 de água/etanol (10% à base de sólidos) foi utilizada na granulação úmida dos polímeros. Os grânulos resultantes foram secados a 60°C para uma LOD (perda em secagem) inferior a 3,1% antes de processamento posterior. A concentração de produtos de degradação foi mais baixa, na composição HME, quando foi usada a solução hidroalcoólica para granulação em comparação ao uso apenas de água como a solução da granulação. A relação entre água e solvente miscível em água, na solução da granulação, pode variar de 5:95 a 95:5.

Líquido de granulação	Impurezas totais desconhecidas (%)	6-B-hidróxi-testosterona (%)	4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona	Epi-testosterona ^b (%)
Água	0,50 - 1,00	0,10 - 0,50	0,10 - 0,50	0,00 - 0,50
Etanol aquoso	0,00 - 0,75	0,00 - 0,20	0,00 - 0,20	0,00 - 0,50

Podem ser produzidas formulações com liberação prolongada do fármaco. Duas formulações foram preparadas com cargas mais altas de Carbopol, no qual a espessura pretendida do filme era de 1,50 mm. Estas formulações foram preparadas pela técnica de granulação hidroalcoólica úmida, na qual a Vitamina E e o Succinato de Vitamina E foram emulsificados com o Poloxâmero. Os perfis de dissolução *in vitro* são apresentados nas figuras 4a e 4b. As formulações diferiam na quantidade do polímero CARBOPOL presente: 12,5% (figura 4a); 15% (figura 4b). Pode ser concluído que o aumento de espessura da dose (aumentando a espessura da composição ou camada contendo o fármaco) e o aumento do teor de Carbopol, na formulação, retarda a taxa de dissolução *in vitro*. A espessura da camada de reservatório pode variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mm, ou esta ser de outra forma produzida em qualquer tamanho adaptado para uma finalidade em particular.

A efetividade de um componente ácido, como neutralizante da matriz alcalina termoplástica, pode variar. Conseqüentemente, o seu desempenho, em termos de estabilização de um fármaco alcalino lábil, deve

ser avaliado pela preparação de composições extrudadas por fusão a quente, empregando um procedimento descrito nesta descrição, contendo várias quantidades do componente ácido e quantidades similares de todos os outros componentes. As composições HME são analisadas em seguida, como

5 por exemplo por HPLC, para determinar as diferenças em seus perfis de pureza. A composição HME contendo a quantidade comparativa mais baixa de impurezas é a melhor composição. De maneira semelhante, várias composições HME contendo a mesma quantidade de componentes ácidos diferentes podem ser preparadas e analisadas conforme descrito no presente. O com-

10 ponente ácido que resultar em uma composição HME que contenha a menor quantidade de impurezas é o melhor componente ácido. Por exemplo, polímeros POLYOX (PEO) contêm sais de cálcio residuais, provenientes do catalisador durante a síntese. Foi conduzida uma série de experimentos, utilizando ácido clorídrico e ácido fosfórico para neutralizar estes materiais alcali-

15 nos. O componente ácido foi adicionado em forma líquida à massa de granulação ou ao meio líquido da granulação. Foi preparada uma formulação conforme aqui descrita, porém submetida à granulação úmida com ácido clorídrico a 50 mM ou ácido fosfórico a 100 mM. Foram coletadas vinte amostras de cada lote, no início, meio e final da extrusão. Foram analisados,

20 em duplicata, compósitos de 10 doses quanto a impurezas. Não foram identificadas as principais impurezas nas amostras neutralizadas com ácido clorídrico. Pequenas quantidades de 6-hidróxi-testosterona foram detectadas na amostra de ácido fosfórico. Foi determinado que HCl proporciona estabilização melhor da testosterona do que H_3PO_4 , embora ambos tenham sido

25 aceitáveis segundo os critérios de avaliação.

A quantidade presente do componente ácido total é suficiente para neutralizar as espécies alcalinas presentes na matriz. Em outras palavras, o componente ácido é adicionado em quantidade suficiente para ser atingido um pH no intervalo desejado (por exemplo, 7 ou menos ou inferior

30 ao pH que resulta em degradação das espécies alcalinas lábeis). Em uma concretização, a concentração molar total do componente ácido (ou de grupos ácidos totais) equivale ou excede a concentração molar de grupos alca-

linos totais, presentes na composição de excipientes. Um componente ácido pode conter 1, 2 ou mais mols de grupos ácidos por mol de componente ácido.

Opcionalmente, nenhuma granulação úmida é requerida. Nessa concretização, todos os materiais a serem adicionados a uma formulação são misturados e, em seguida, extrudados por fusão a quente. Esse processo, no entanto, é somente adequado quando componentes ácidos solúveis em água são utilizados, uma vez que componentes ácidos insolúveis em água, como CARBOPOL[®], não estabilizam o filme tão bem nesse tipo de processo. Esse é o motivo pelo qual CARBOPOL[®] requer água de hidratação para que possa exercer a propriedade ácida. Uma maneira de superar essa desvantagem é umedecer o componente ácido insolúvel em água, antes de ser conduzida granulação com o polímero alcalino termoplástico bioadesivo, e prolongar o tempo de granulação suficientemente para permitir a interação do componente ácido insolúvel em água com o polímero alcalino termoplástico bioadesivo para que uma mistura de excipientes neutra ou moderadamente neutra possa ser formada.

Conforme utilizado nesta descrição, o termo "componente ácido" ou "agente acidificante" significa um ou mais polímeros ácidos (por exemplo, Carbopol[®], Policarbofila, ácido poliacrílico), um ou mais ácidos inorgânicos (por exemplo, um ácido mineral, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido bromídrico), um ou mais ácidos orgânicos (ácido carboxílico não-polimérico, como ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido turmérico, ácido succínico, aminoácido, ácido alfa-hidroxílico, ácido ascórbico ou ácido adípico), ou uma combinação destes. Componente ácido inclui também a forma em sal ou tampão de um ácido, em que o sal possui pH em solução inferior a 7 ou menos do que 6 quando dissolvido em água. Os componentes ácidos listados acima são meramente ilustrativos e não-limitantes. O uso de qualquer componente ácido com pKa inferior a 7 ou menos do que 6 seria adequado na presente invenção. Concretizações específicas incluem aquelas em que o componente ácido é selecionado do grupo consistindo em ácido clorídrico, ácido fosfórico, ácido cítri-

co e uma combinação destes.

Um componente ácido pode ser uma combinação de polímero ácido e de ácido orgânico, de polímero ácido e de ácido inorgânico ou de ácido inorgânico e de ácido orgânico. Um componente ácido pode ser também uma combinação ou dois ou mais polímeros ácidos, dois ou mais ácidos inorgânicos, ou dois ou mais ácidos orgânicos.

Alguns lotes incorporaram ácido cítrico como acidificante secundário sem antioxidante. A combinação foi submetida à granulação úmida com água a 5% e extrudada utilizando o Randcastle a 135°C. *Não foram detectados produtos de degradação nas amostras, embora tenha havido um pico eluído (possivelmente de ácido cítrico) entre as principais impurezas.

Lote nº/Tem p. (°C)	Impurezas totais desconhecidas (%)	6-B-hidróxi- testosterona (%)	4-androsten- 16-alfa-ol- 3,17-diona	Epi- testosterona ^b (%)
Nº 56 135°C	2,90	ND	ND	ND
Nº 61 135°C	0,95	0,1	ND	ND

As formulações em apresentação sólida da invenção podem assumir qualquer formato ou forma, conhecido na técnica da ciência farmacêutica. A forma de apresentação pode ser uma esfera, comprimido, barra, placa, parabolóide de revolução, elipsóide de revolução ou outra conhecida de qualquer versado na técnica. A forma de apresentação sólida pode incluir também marcações, cortes, fendas, letras e/ou números, na superfície, para fins de decoração, identificação e/ou outras finalidades.

A matriz e/ou os excipientes adicionais funcionais podem ser formulados de forma a prover um perfil de liberação aproximada predeterminado, sob condições predeterminadas. O perfil de liberação do fármaco a ser liberado pode ser de imediata, rápida, sustentada, controlada, lenta ou prolongada, ou opcionalmente, liberação retardada ou visada.

A composição farmacêutica pode liberar um ou mais agentes ativos em maneira de liberação prolongada, e mecanismos empregados para esta liberação podem incluir agente ativo de liberação, dependente ou não

de pH; difusão ou dissolução controlada; erosão controlada; ordem pseudo-zero (aproxima-se de liberação em ordem zero), ordem zero, ordem pseudo-inicial (aproxima-se de liberação em ordem inicial) ou ordem inicial; ou liberação lenta, retardada, programada ou sustentada ou, de outra forma, controlada. O perfil de liberação do agente ativo pode ser também sigmóide em
5 forma, em que o perfil de liberação compreende uma taxa de liberação inicial lenta, seguida por uma taxa de liberação média mais rápida e uma taxa de liberação final lenta do agente ativo.

Conforme utilizado nesta descrição, o termo perfil de "liberação
10 prolongada" assume a definição conforme amplamente reconhecida na técnica da ciência farmacêutica. Uma apresentação farmacêutica de liberação prolongada liberará o fármaco em taxa substancialmente constante por período prolongado de tempo, ou uma quantidade substancialmente constante do fármaco será liberada de forma crescente por período prolongado de
15 tempo. Um comprimido de liberação prolongada tem efeito de reduzir em pelo menos duas vezes a frequência de doses, em comparação ao fármaco apresentado em forma farmacêutica convencional (por exemplo, uma solução ou formas de dosagem convencionais de liberação rápida).

"Liberação controlada" pretende significar liberação de agente
20 ativo em um meio por período de aproximadamente oito horas até aproximadamente 12 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, um dia ou mais do que um dia. "Liberação sustentada" pretende significar liberação prolongada de agente ativo para manter um nível constante do fármaco no sangue ou no tecido visado de um indivíduo ao qual o dispositivo é administrado. O termo
25 "liberação controlada", no que se refere à liberação de fármaco, inclui os termos "liberação estendida", "liberação prolongada", "liberação sustentada" ou "liberação lenta", conforme estes termos são utilizados na ciência farmacêutica. Uma liberação controlada pode iniciar-se em poucos minutos após administração ou após o término de um período de atraso (tempo de respos-
30 ta), após administração.

Apresentação farmacêutica de liberação lenta é aquela que fornece uma taxa lenta de liberação do fármaco, de forma que este seja libera-

do lentamente e quase que continuamente por um período de 3 h, 6 h, 12 h, 18 h, um dia, 2 ou mais dias, uma semana ou 2 ou mais semanas, por exemplo.

5 Apresentação farmacêutica de liberação programada é aquela na qual a liberação do fármaco inicia após um período predeterminado de tempo, conforme medido a partir do momento da descrição inicial ao meio em que for utilizado.

10 Apresentação farmacêutica de liberação visada refere-se geralmente àquela designada para liberação de fármaco em uma parte especial da derme ou mucosa de um indivíduo.

15 "Liberação retardada" pretende significar que a liberação inicial do fármaco ocorre após o termino de um período aproximado de atraso (ou resposta). Por exemplo, se a liberação do fármaco de uma composição de liberação prolongada for retardada em duas horas, então a liberação deste inicia em aproximadamente duas horas após administração da composição, ou forma farmacêutica, para um indivíduo. Em geral, liberação retardada é o oposto de liberação imediata, em que a liberação do fármaco inicia após não mais do que poucos minutos após a administração. De acordo com o mesmo, o perfil de liberação de fármaco de uma composição em particular pode ser o de liberação retardada-prolongada. Perfil de liberação "retardada-prolongada" é aquele em que a liberação prolongada do fármaco inicia após o término de um período inicial de atraso.

25 Perfil de liberação em ordem pseudoinicial é aquele que se aproxima de um perfil de liberação em ordem inicial. Perfil de liberação em ordem inicial caracteriza o perfil de liberação de uma apresentação farmacêutica que libera um percentual constante de uma carga inicial do fármaco por unidade de tempo.

30 Perfil de liberação em ordem pseudozero é aquele que se aproxima de um perfil de liberação em ordem zero. Perfil de liberação em ordem zero caracteriza o perfil de liberação de uma apresentação farmacêutica que libera uma quantidade constante do fármaco por unidade de tempo.

A figura 2 retrata um desenho de vista frontal em corte transver-

sal de um exemplo de composição de duas camadas, extrudada por fusão a quente (3) (um laminado), compreendendo uma camada de reservatório de fármaco (2) e uma camada de reforço (4). O reservatório de fármaco é uma camada bioadesiva compreendendo um fármaco alcalino lábil, componente ácido e polímero alcalino termoplástico bioadesivo. A camada de reforço é não-adesiva e geralmente mais hidrofóbica do que a camada de reservatório.

A composição hidrofóbica da camada de reforço compreende geralmente uma matriz termoplástica hidrofóbica não-bioadesiva. Materiais adequados que podem ser utilizados na preparação da matriz da camada de reforço incluem, a título de exemplo e sem limitação, EUDRAGIT, etilcelulose, polietileno, acetato butirato de celulose, acetato ftalato de celulose, cera, álcool polivinílico, acetato ftalato de polivinila, poliéster, goma laca, outros materiais reconhecidos nas técnicas químicas como possuindo propriedades similares, ou uma combinação destes. A camada de reforço pode ser extrudada conforme aqui descrito ou pode ser pré-fabricada, sendo subsequentemente laminada na camada de reservatório. Alternativamente, a camada de reforço pode ser moldada na camada que contém o fármaco. Em uma concretização, a camada de reforço é impermeável a meio aquoso e fármaco. Exemplos não-limitantes de materiais adequados para esse tipo de camada de reforço incluem etilcelulose, EUDRAGIT RS, cera, outros materiais reconhecidos nas técnicas químicas como possuindo propriedades similares, ou uma combinação destes. Em uma outra concretização, a camada é semi-permeável, significando que é impermeável ao fármaco e permeável ao meio aquoso. Exemplos não-limitantes de materiais adequados para esse tipo de camada de reforço incluem PEO e etilcelulose, PEO e EUDRAGIT RS, acetato de celulose e seus derivados, outros materiais reconhecidos nas técnicas químicas como possuindo propriedades similares, ou uma combinação destes. Em ainda uma outra concretização, a camada é permeável a meio aquoso e fármaco. Exemplos não-limitantes de materiais adequados para esse tipo de camada de reforço incluem PEO e EUDRAGIT RS, outros materiais reconhecidos nas técnicas químicas como possuindo propriedades simi-

lares, ou uma combinação destes.

A camada de reforço é tipicamente inerte, significando que não contém agente terapeuticamente ativo. No entanto, a camada de reforço pode incluir opcionalmente um agente terapeuticamente ativo que pode ser o mesmo ou diferente daquele na camada de reservatório.

Um exemplo de camada de reforço foi produzido de acordo com os exemplos abaixo. Em uma concretização, a composição hidrofóbica da camada de reforço é extrudada separadamente da composição hidrofílica da camada de reservatório. Em uma outra concretização, a composição hidrofóbica, da camada de reforço, é coextrusada com a composição hidrofílica da camada de reservatório. Em uma concretização, a camada de reforço e as camadas de reservatório são extrudadas e, imediatamente depois, laminadas a quente, laminadas por solvente ou laminadas por adesivo e unidas durante a fabricação. Em uma outra concretização, a camada de reforço e a camada de reservatório são extrudadas separadamente e, subseqüentemente, laminadas a quente, laminadas por solvente ou laminadas por adesivo e unidas. Em uma outra concretização, uma camada é extrudada sobre a outra camada que foi pré-formada, por exemplo, por extrusão ou moldagem.

A etapa de laminação catalisada por calor é conduzida pela passagem da camada de reforço e da camada de reservatório, em contato entre si simultaneamente, através de um laminador que aplica pressão e, opcionalmente, calor às camadas opostas. Se as camadas estiverem suficientemente quentes antes da laminação, não é necessário aquecê-las novamente quando colocadas no laminador. Se as camadas não estiverem suficientemente quentes antes da laminação que permita laminação adequada, então, são aquecidas imediatamente antes e/ou durante a laminação. As camadas serão geralmente aquecidas até aproximadamente 100 - 170°C ou, pelo menos, aproximadamente 60°C antes e/ou durante a laminação. A temperatura da laminação será abaixo da temperatura na qual ocorre degradação de camadas.

A laminação pode ser efetuada também sem calor, aplicando-se uma névoa fina de água ou outro solvente ou plastificante a duas, uma ou a

ambas as camadas opostas, imediatamente antes de se combinarem sob pressão. Esse processo de laminação com solvente é adequado quando a camada de reservatório e a camada de reforço compreendem, individualmente, um material adesivo ativado por solvente ou por plastificante, PEO.

5 O laminador pode ser um conjunto de rolos que rodam em direções opostas e são movidos por um ou dois motores. O laminador aplicará pressão a ambas as camadas durante a etapa de laminação. A pressão de contato será, geralmente, de pelo menos 713,4 kg/m linear (40 libras por polegada linear) ou no intervalo de aproximadamente 713,4 kg/m linear -
10 10700,8 kg/m linear (40 - 600 libras por polegada linear). Os rolos do laminador serão suficientemente rígidos para suportarem as forças exercidas. Poderão ser ocos e com serpentina interna para permitir o uso de líquido de transferência de calor. Os rolos podem ser constituídos por vários metais e/ou ligas, proporcionando a dureza adequada, e podem conter revestimen-
15 tos adequados para que o polímero aquecido possa ser liberado adequadamente. Revestimentos adequados para os rolos incluem, por exemplo, Teflon[®], nitreto de titânio, cromo e outro(s) material(is), utilizados na indústria de polímeros para revestimentos de laminadores a quente.

Quando a camada de reservatório é laminada por adesivo à ca-
20 mada de reforço, material do adesivo é reconhecido no campo dos polímeros como adequado para aderir e unir duas camadas. O adesivo específico variará de acordo com a composição química, propriedades químicas e propriedades físicas da camada de reservatório e da camada de reforço. Um exemplo de adesivo não-limitante compreende KLUCEL e EUDRAGIT E100.
25 Por exemplo, uma camada de reservatório bioadesiva, compreendendo uma matriz hidrofílica HME, pode ser aderida a uma camada de reforço não-bioadesiva, compreendendo uma matriz hidrofóbica HME, pela aplicação de um material adesivo na interface entre as duas camadas e, subsequente-mente, pela pressão das duas camadas unindo-as. Peso ou pressão pode
30 ser aplicado às camadas, opcionalmente, seguido por secagem para remoção de solvente, se presente, do adesivo.

Por ser íntimo o seu contato com a camada de reservatório, o

pH da camada de reforço poderia exercer impacto sobre a estabilidade do fármaco na camada de reforço. Foram conduzidos estudos para investigar o pH (quando em solução) da camada de reforço para eliminar o potencial para degradação do fármaco na interface entre estas duas camadas em composição laminada. Esta degradação pode ocorrer durante a laminação catalisada por calor ou durante o armazenamento do laminado. Foi determinado que o pH da camada de reforço (produzida de acordo com um dos exemplos abaixo) era 9,0 após dispersão de 2 gramas em 100 ml de água purificada. O pH da suspensão foi determinado depois que alíquotas de ácido cítrico monohidratado foram adicionadas. A adição de 10 mg de ácido cítrico reduziu o pH da suspensão para 4,6 e a adição de 50 mg, para 3,4. Foi preparada uma formulação para filme de reforço, contendo 1,0% de ácido cítrico. O ácido cítrico monohidratado foi dissolvido em água (5% à base de sólidos) e submetido à granulação úmida com os polímeros PolyOx. Os demais materiais foram misturados, sob alto cisalhamento, seguido por granulação com sebacato de dibutila. Os resultados indicam diminuição de degradação de fármaco na camada de reservatório quando a camada de reforço inclui componente ácido em quantidade suficiente para tornar o pH em solução do filme de reforço em menos de aproximadamente 7 ou menos do que o pH no qual o fármaco alcalino lábil é degradado.

A relação entre a espessura da camada de reservatório e a espessura da camada de reforço pode variar, conforme necessário, dependendo do desempenho desejado para o laminado. Em uma concretização, a relação varia de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 5:1 ou de aproximadamente 1:1 a 4:1.

Quando a camada de reforço e a camada de reservatório são laminadas juntas por laminação catalisada por calor, estas conterão, de preferência, pelo menos um polímero em comum. Por exemplo, se a camada de reservatório contiver PEO, então, a camada de reforço conterá PEO.

Geralmente, a camada de reservatório e a camada de reforço possuem índices de fluxo à fusão que não são muito diferentes, se a laminação catalisada por calor das camadas tiver que ocorrer na ausência de ade-

sivo entre as camadas. Isso significa que os seus índices de fluxo à fusão se enquadrarão em intervalos individualizados predefinidos e que estes intervalos se sobreporão, pelo menos, em certa medida predefinida. Por exemplo, o índice de fluxo à fusão da camada de reservatório pode ser no intervalo de não mais do que 75% ou no intervalo de não mais do que 50% do índice de fluxo à fusão da camada de reforço. Conforme utilizado nesta descrição, o termo índice de fluxo à fusão deverá significar a quantidade, em gramas, de uma resina que pode ser forçada através de um plastômetro ou reômetro (conforme definido em ASTM D1238), em dez minutos em uma determinada temperatura e força.

A figura 3 retrata um desenho de vista frontal em corte transversal de um exemplo de composição de três camadas, extrudada por fusão a quente (5), compreendendo uma camada de reservatório de fármaco (2), uma camada de reforço (4) e uma camada de via de liberação (6). O reservatório de fármaco é uma camada bioadesiva, compreendendo um fármaco alcalino lábil, componente ácido e um polímero alcalino termoplástico bioadesivo. A camada de reforço é não-bioadesiva e geralmente mais hidrofóbica do que a camada de reservatório.

A camada de via de liberação adere-se temporariamente à camada bioadesiva durante armazenamento da composição HME e pode ser manualmente retirada antes que a composição HME seja administrada a um indivíduo. A camada de liberação pode ou não ser coextrusada com as duas outras camadas.

O uso de qualquer camada de liberação que possa se aderir temporariamente à camada de reservatório será adequado de acordo com a invenção. Exemplos não-limitantes de camadas de liberação adequadas, obtidas de fornecedores comerciais incluem DOW SARANEX®, DOW BLF, 3M CoTran e SCOTCHPAK, Delstar Stratex e Delnet.

A camada de liberação é unida à face da camada de reservatório, do lado oposto ao da camada de reforço, de forma que a camada de liberação esteja do lado oposto ao da camada de reforço. Em outras palavras, a camada de reservatório está entre a camada de liberação e a camada de

reforço. A área de superfície de contato da camada de liberação pode ser do mesmo tamanho ou maior do que a superfície de contato correspondente da camada de reservatório.

5 A matriz da invenção pode conter também vários excipientes funcionais, como: polímero hidrofílico, antioxidante, superdesintegrante, tensoativo incluindo moléculas anfifílicas, agente umidificante, agente estabilizante, retardante, lubrificante térmico, colorante, agente quelante, excipiente funcional semelhante, ou uma combinação destes, incluindo ésteres de citrato, polietilenoglicóis, PG, triacetina, iftalato de dietila, óleo de rícino e outros
10 conhecidos de especialistas ou de qualquer versado na técnica. O material extrudado pode incluir também agente acidificante, adsorvente, agente alcalinizante, agente de tamponamento, colorante, agente de sabor, agente adoçante, diluente, opacificante, agente formador de complexo, fragrância, conservante, ou uma combinação destes.

15 Conforme utilizado nesta descrição, o termo "adsorvente" pretende significar um agente capaz de manter outras moléculas sobre sua superfície por meios físicos ou químicos (quimiossorção). Estes compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, carvão em pó ou ativado e outros materiais conhecidos de qualquer versado na técnica.

20 Agente de tamponamento é utilizado para resistir alteração em pH em diluição ou adição de ácido ou base. Estes compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, metafosfato de potássio, fosfato de potássio, acetato de sódio monobásico e citrato de sódio anídrico ou diidratado, sais de ácidos inorgânicos ou orgânicos, sais de bases inorgânicas ou orgânicas,
25 e outros conhecidos de qualquer versado na técnica.

Conforme utilizado nesta descrição, o termo "agente alcalinizante" pretende significar um composto utilizado para fornecer meio alcalino visando estabilidade do produto. Estes compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, solução de amônia, carbonato de amônia, carbonato de
30 sódio, bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio, trietanolamina e trolamina, e outros conhecidos por qualquer versado na técnica.

Conforme utilizado nesta descrição, o termo "colorante" destina-

se a significar um composto utilizado para conferir cor a preparações farmacêuticas sólidas (por exemplo, comprimidos). Estes compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, FD&C Vermelho Nº 3, FD&C Vermelho Nº 20, FD&C Amarelo Nº 6, FD&C Azul Nº 2, D&C Verde Nº 5, D&C Laranja Nº 5, D&C Vermelho Nº 8, caramelo, óxido férrico, vermelho, outros corantes F.D.&C. e agentes naturais de coloração, como extrato de pele de uva, pó vermelho de beterraba, beta-caroteno, colorau, carmim, açafrão, páprica e outros materiais conhecidos por qualquer versado na técnica. A quantidade utilizada de agente de coloração variará conforme desejado.

Exemplos de agentes quelantes incluem EDTA, ácidos policarboxílicos, poliaminas, derivados destes e outros conhecidos por qualquer versado na técnica.

Exemplos de polímeros hidrofílicos que podem ser um veículo polimérico primário ou secundário e que podem ser incluídos na composição incluem poli(álcool vinílico) (PVA), polietileno-polipropilenoglicol (por exemplo, POLOXAMER®), carbômero, policarbofila ou quitosano. Os "polímeros hidrofílicos" da presente invenção incluem um ou mais entre hidroxipropil metilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, gomas naturais, como goma guar, goma acácia, goma tragacanto ou goma xantana, e povidona. "Polímeros hidrofílicos" incluem também óxido de polietileno, carboximetilcelulose sódica, hidroxietil metilcelulose, hidroximetilcelulose, carbopolimetileno, polietilenoglicol, ácido algínico, gelatina, poliálcool vinílico, polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, polimetacrilamidas, polifosfazinas, polioxazolidinas, poli(ácidos hidroxialquilcarboxílicos), alginatos de carragenatos, carbômero, alginato de amônia, alginato de sódio, ou misturas destes.

Exemplos de polímeros hidrofóbicos incluem alquilceluloses, etilcelulose, Eudragit RS, ceras, poliésteres, combinações destes, e outros conhecidos por qualquer versado na técnica.

Lubrificantes térmicos incluem monoestearato de glicerila, succinato de vitamina E, monooleato de glicerol, combinações destes e outros conhecidos por qualquer versado na técnica.

Solubilizantes incluem ciclodextrinas, povidona, combinações destes e outros conhecidos por qualquer versado na técnica.

Conforme utilizado nesta descrição, o termo "oxidante" pretende significar um agente que inibe oxidação e, dessa forma, é utilizado para impedir a deterioração de preparações por oxidação, decorrente da presença de radicais livres de oxigênio ou metais livres na composição. Estes compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, ácido ascórbico, ascorbil palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, ascorbato de sódio, sulfoxilato de formaldeído sódico e metabissulfeto de sódio e outros conhecidos por qualquer versado na técnica. Outros antioxidantes adequados incluem, por exemplo, vitamina C, BHT, BHA, bissulfito de sódio, vitamina E e seus derivados, galato de propila ou um derivado de sulfito.

Conforme utilizado nesta descrição, o termo "desintegrante" pretende significar um composto utilizado em formas de desagregação sólidas para promover o rompimento de uma massa sólida (camada) em partículas menores que são rapidamente dispersas ou dissolvidas. Exemplos de desintegrantes incluem, a título de exemplo e sem limitação, amidos como amido de milho, amido de batata, amidos pré-transformados em gelatinas e modificados destes, adoçantes, argilas, bentonita, celulose microcristalina (por exemplo, Avicel®), carboximetilcelulose potássica (por exemplo, Amberlite®), alginatos, amido glicolato de sódio, gomas, ágar, goma guar, goma de jataí, goma karaya, pectina, tragacanto, crospovidona e outros materiais conhecidos por qualquer versado na técnica. Um superdesintegrante é um desintegrante de ação rápida. Exemplos de superdesintegrantes incluem crospovidona e HPC de baixa substituição.

Tensoativos adequados incluem Polissorbato 80, monooleato de sorbitano, lauril sulfato de sódio e outros. Sabões e detergentes sintéticos podem ser empregados como tensoativos. Sabões adequados incluem ácidos graxos de metal alcalino, amônia e sais de trietanolamina. Detergentes adequados incluem detergentes catiônicos, por exemplo, haletos de dimetil alquil amônia, haletos de alquil piridínio e acetatos de alquilamina; detergen-

tes aniônicos, por exemplo, sulfonatos de alquila, arila e olefina, alquila, olefina, éter e sulfatos e sulfossuccinatos de monoglicerídeos; detergentes não-iônicos, por exemplo, óxidos de amina graxos, alcanolamidas de ácidos graxos e copolímeros de poli(oxietileno)-*bloco*-poli(oxipropileno); e detergentes anfotéricos, por exemplo, β -aminopropionatos de alquila e sais de amônia quaternária de 2-alquilimidazolina; e misturas destes.

Agente umidificante é um agente que diminui a tensão superficial de um líquido. Agentes umidificantes incluiriam álcoois, glicerina, proteínas, solventes peptídicos miscíveis em água, como glicóis, polímeros hidrofílicos, Polissorbato 80, monooleato de sorbitano, lauril sulfato de sódio, ácidos graxos de metal alcalino, amônia e sais de trietanolamina; haletos de dimetil alquil amônia, haletos de alquil piridínio e acetatos de alquilamina; detergentes aniônicos, por exemplo, sulfonatos de alquila, arila e olefina, alquila, olefina, éter e sulfatos e sulfossuccinatos de monoglicerídeos; detergentes não-iônicos, por exemplo, óxidos de amina graxos, alcanolamidas de ácidos graxos e copolímeros de poli(oxietileno)-*bloco*-poli(oxipropileno); e detergentes anfotéricos, por exemplo, β -aminopropionatos de alquila e sais de amônia quaternária de 2-alquilimidazolina; e misturas destes.

Retardantes são agentes polímeros insolúveis ou ligeiramente solúveis com Tg acima de 45°C, de preferência, acima de 50°C, antes de serem plastificados por outros agentes na formulação, incluindo outros polímeros e outros excipientes, necessários para o processamento. Os excipientes incluem ceras, acrílicos, celulósicos, lipídeos, proteínas, glicóis e similares.

Dessecante pode ser utilizado para auxiliar no armazenamento de uma formulação de acordo com a invenção. Dessecantes adequados incluem sulfato de sódio, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio, hidróxido de sódio, bicarbonato de sódio, argila, vermiculita, papel, alumina ativada, zeólito, cloreto de cálcio, peneira molecular ou substâncias químicas anídricas. Em certos casos, é necessário dessecante se os materiais da matriz ou do fármaco forem higroscópicos, visto que a umidade pode afetar a estabilidade da composição HME e/ou do fármaco contido na mesma.

Conforme utilizado nesta descrição, o termo "opacificante" pretende significar um composto utilizado para tornar uma composição opaca. Pode ser utilizado isoladamente ou combinado a colorante. Estes compostos incluem, a título de exemplo e sem limitação, dióxido de titânio e outros materiais conhecidos por qualquer versado na técnica.

Alguns materiais listados nesta descrição podem ser muito friáveis ou terem valores de Tg que são geralmente muito altos, tornando difícil a sua extrusão. A temperatura de transição vítrea é reduzida pela adição de um plastificante. Conforme utilizada nesta descrição, a temperatura de transição vítrea é utilizada para a temperatura na qual um material sólido amolece ou funde-se (ou a temperatura de transição vítrea (Tg) é aquela na qual um polímero altera-se, durante o ciclo térmico, de substância friável (vítrea) para massa emborrachada). Estes materiais podem ser combinados com um ou mais plastificantes para torná-los passíveis de transformação por calor.

Plastificantes, como PEG de baixo peso molecular, geralmente ampliam o peso molecular médio de um polímero no qual são incluídos e, pelo mesmo, reduzem a sua temperatura de transição vítrea ou ponto de amolecimento. Plastificantes geralmente reduzem também a viscosidade de um polímero. É possível que o plastificante confira algumas propriedades físicas especialmente vantajosas para o filme da invenção.

Plastificantes úteis na invenção podem incluir, a título de exemplo e sem limitação, polímeros de baixo peso molecular, oligômeros, copolímeros, óleos, pequenas moléculas orgânicas, polióis de baixo peso molecular com hidroxilas alifáticas, plastificantes do tipo éster, éteres de glicol, poli(propilenoglicol), plastificantes do tipo éster de citrato, triacetina, propilenoglicol e glicerina. Alguns plastificantes podem incluir etilenoglicol, 1,2-butilenoglicol, 2,3-butilenoglicol, estirenoglicol, dietilenoglicol, trietilenoglicol, tetraetilenoglicol e outros compostos poli(etilenoglicol), monoisopropil éter de monopropilenoglicol, monoetil éter de propilenoglicol, monoetil éter de etilenoglicol, monoetil éter de dietilenoglicol, lactato de sorbitol, lactato de etila, lactato de butila, glicolato de etila, sebacato de dibutila, acetiltributylcitrato, citrato de trietila, citrato de acetiltrieta, citrato de tributila e glicolato de alila.

Todos estes plastificantes estão à disposição no mercado, fornecidos por Aldrich ou Sigma Chemical Co. É também contemplado na abrangência da invenção que uma combinação de plastificantes pode ser utilizada na presente formulação. Os plastificantes à base de PEG estão à disposição no mercado ou podem ser produzidos por uma variedade de métodos, como aqueles expostos em *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Bio-medical Applications* (J.M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY), cuja descrição é aqui incorporada por referência neste pedido de patente.

Conservantes incluem compostos utilizados para impedir o crescimento de microorganismos. Conservantes adequados incluem, a título de exemplo e sem limitação, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, clorobutanol, fenol, álcool feniletílico, nitrato fenilmercúrico e timerosal e outros conhecidos por qualquer versado na técnica.

Conforme utilizado nesta descrição, o termo "agente de sabor" pretende significar um composto utilizado para conferir sabor agradável e, freqüentemente, odor a uma preparação farmacêutica. Exemplos de agentes de sabor ou flavorizantes incluem óleos sintéticos de sabor e aromáticos de sabor e/ou óleos naturais, extratos de plantas, folhas, flores, frutos e assim por diante, e combinações destes. Eles podem incluir também óleo de canela, óleo de gaultéria, óleos de menta, óleo de cravo, óleo de louro, óleo de anis, eucalipto, óleo de tomilho, óleo de folha de cedro, óleo de noz moscada, óleo cítrico, óleo de amêndoas amargas e óleo de cássia. Outros sabores úteis incluem baunilha, óleo cítrico, incluindo de limão, laranja, uva, lima e toranja, e essências de frutas, incluindo de maçã, pêra, pêssego, morango, framboesa, cereja, ameixa, abacaxi, abricó e assim por diante. Sabores já reconhecidos como especialmente úteis incluem sabores à disposição no mercado de laranja, uva, cereja e de gomas de mascar, e misturas destes. A quantidade do agente de sabor pode depender de alguns fatores, incluindo o efeito organoléptico desejado. A quantidade presente de agentes de sabor será conforme desejada por qualquer versado na técnica. Sabores especialmente preferidos são os de uva e cereja e cítricos, como de laranja.

Deve ser entendido que, os compostos utilizados na técnica da formulação farmacêutica servem geralmente a uma variedade de funções ou finalidades. Dessa forma, se um composto aqui nomeado for mencionado somente uma vez ou se for utilizado para definir mais de um termo nesta
5 descrição, a sua finalidade ou função não deve ser interpretada como estando exclusivamente limitada àquela(s) finalidade(s) ou função(ões).

A composição HME da invenção incluirá, pelo menos, um agente ativo, quando incluída em apresentação farmacêutica. Geralmente, é incluída uma quantidade efetiva de agente ativo. Pelo termo "quantidade efetiva",
10 entende-se que, no que se refere a, por exemplo, produtos farmacêuticos, uma quantidade terapeuticamente efetiva é cogitada. Quantidade terapeuticamente efetiva é a quantidade ou quantidade de fármaco suficiente para provocar a resposta terapêutica necessária ou desejada ou, em outras palavras, a quantidade suficiente para provocar uma resposta biológica apreciável
15 quando administrada a um paciente.

O agente ativo pode estar presente em sua forma livre, base livre ou forma de sal farmaceuticamente aceitável. Conforme utilizados nesta descrição, "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se a derivados dos compostos expostos, em que o agente ativo é modificado por formação de
20 sais ácidos ou básicos do mesmo. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, entre outros, sais minerais ou de ácidos orgânicos do fármaco. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais convencionais não-tóxicos, por exemplo, provenientes de ácidos inorgânicos ou orgânicos não-tóxicos. Por exemplo, estes sais convencionais não-tóxicos incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos como, clorídrico, bromídrico, sulfúrico,
25 sulfônico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e similares; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos como aminoácidos, acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maléico, hidroximaléico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico,
30 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etanodissulfônico, oxálico, isetiônico e outros conhecidos por qualquer versado na ciência farmacêutica. Listas de sais adequados são encontradas em textos

como *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edição (Alfonso R. Gennaro, ed.; Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990); *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19ª ed. (Lippincott, Williams & Wilkins, 1995); *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3ª ed. (Arthur H. Kibbe, ed.; Amer. Pharmaceutical Assoc., 1999); *The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics*, 12ª ed. (Walter Lund ed.; Pharmaceutical Press, Londres, 1994); *The United States Pharmacopeia: The National Formulary* (United States Pharmacopeial Convention); e *Goodman e Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Louis S. Goodman and Lee E. Limbird, eds.; McGraw Hill, 1992), cujos conteúdos são aqui incorporados por referência neste pedido de patente.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é aqui empregada para referir aqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem, cujo uso, no escopo do juízo médico fundamentado, é adequado em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, comensurável com relação risco/benefício razoável.

O fármaco alcalino lábil pode ser incluído na composição HME em forma cristalina ou amorfa. Pode ser sal, base livre ou ácido livre. Pode ser não-iônico, polar, apolar, catiônico ou aniônico. Pode estar presente em forma hidratada ou anídrica. O agente ativo pode estar presente em sua forma diastereomérica, isomérica, enantiomericamente puro, racêmica, hidratada, quelada, derivada, análoga ou outra forma comum.

Agentes ativos incluem compostos (compostos terapêuticos) de uso farmacêutico, como uso humano ou veterinário.

Conforme o uso nesta descrição, os termos "composto terapêutico", "agente terapêutico", "agente ativo" e "fármaco" são utilizados alternadamente, a não ser que especificados de outra forma. O processo da invenção pode ser utilizado para preparar composição e formas de dosagem, compreendendo essencialmente qualquer um ou mais de um agente ativo. Agentes ativos incluem substâncias fisiológicas ou substâncias farmacológicas ativas que produzem efeito sistêmico ou localizado em animais e seres

humanos.

Uma característica específica da invenção inclui um ou mais agentes ativos alcalinos lábeis. Agente ativo alcalino lábil é aquele que se degrada sob condições alcalinas durante o processamento e/ou armazenamento. Alcalino é definido como pH superior a 7. Por exemplo, quando um material em teste é dissolvido ou disperso em água, o pH do líquido (água) será acima de 7. Polímero alcalino é aquele que forma uma solução com pH acima de 7, quando é colocado, dissolvido ou disperso em água. Exemplos de agentes ativos alcalinos lábeis incluem um ou mais grupos funcionais selecionados do grupo consistindo em éster, amida, uréia, acetal, cetel, carbamato, carbonato, lactona, lactâmico, haleto, nitrato, fosfato, sulfato, sulfonato, fosfonato, imidato, imina, sulfito, grupo funcional reativo com hidróxido (hidróxido instável) e grupo funcional reativo com amina (amina instável). Por grupo funcional "reativo com hidróxido" ou "hidróxido instável" pretende-se significar um grupo funcional que reage com porção hidróxido quando colocado em meio alcalino. Por grupo funcional "reativo com amina" ou "amina instável" pretende-se significar grupo funcional que reage com uma porção amina primária, secundária ou terciária, quando colocada em meio alcalino.

Fármacos alcalinos lábeis especiais incluem, a título de exemplo e sem limitação, testosterona, oxibutinina, morfina, fentanila, aspirina, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, Naltrexona, benzocaína, penicilina G, noradrenalina, isoprenalina, tiamina e atracurium.

Embora a invenção seja especialmente adequada para fármacos alcalinos lábeis, fármacos estáveis sob condições alcalinas podem ser empregados também no processo e composição HME da invenção. Agentes ativos incluem compostos (compostos terapêuticos) de uso farmacêutico, como uso humano ou veterinário. O agente ativo pode estar presente em sua forma neutra, iônica, de sal, básica, ácida, natural, sintética, diastereomérica, isomérica, enantiomericamente puro, racêmica, hidratada, quelada, derivada, análoga ou outra forma comum.

Outros compostos terapêuticos que podem ser formulados na presente composição incluem também substância antibacteriana, anti-

histamínica (inibidora de receptor de histamina), descongestionante, agente antiinflamatório, agente antiparasitário, agente antiviral, anestésico local, agente antifúngico, agente amebicida, agente tricomonocida, agente analgésico, agente antiartrítico, agente antiasmático, agente anticoagulante, agente anticonvulsivante, agente antidepressivo, agente antidiabético, agente antineoplásico, agente antipsicótico, agente neuroléptico, agente antihipertensivo, relaxante muscular, agente depressivo, agente hipnótico, agente sedativo, energizante psíquico, tranqüilizante, agente antiparkinsoniano, agente de contração muscular, agente antimicrobiano, agente antimalárico, agente hormonal, agente anticoncepcional, agente simpatomimético, agente diurético, agente hipoglicêmico, agente oftálmico, agente antihipercolesterolemia, agente anti-hipocolesterolemia, eletrólito, agente diagnóstico, fármaco cardiovascular, vitamina, nutriente, agente nutritivo, agente hematológico, agente endócrino, agente metabólico, agente renal, agente genitourinário, agente respiratório, agente do sistema nervoso central, agente gastrointestinal, agente antiinfecioso, agente biológico, agente imunológico, agente dermatológico, agente oftálmico e outros tipos de compostos terapêuticos conhecidos por qualquer versado na ciência farmacêutica, e combinações destes.

Exemplos de nutrientes e agentes nutritivos incluem minerais, elementos traço, aminoácidos, agentes lipotrópicos, enzimas e agentes de quelação. Exemplos de agentes hematológicos incluem agentes hematopoiéticos, agentes antiplaquetários, anticoagulantes, derivados de cumarina e indandiona, coagulantes, agentes trombolíticos, agentes antiformação em foice, agentes hemorreológicos, agentes anti-hemofílicos, hemostáticos, expansores plasmáticos e hemina. Exemplos de agentes endócrinos ou metabólicos incluem hormônios sexuais, agentes de ação uterina, bisfosfonatos, agentes antidiabéticos, agentes de elevação de glicose, esteróides adrenocorticais, hormônio da paratireóide, fármacos para tireóide, hormônios de crescimento, hormônios da hipófise posterior, acetato de octreotídeo, imiglicerase, calcitonina de salmão, fenilbutirato de sódio, betaína anídrica, bitartrato de cisteamina, benzoato de sódio e fenilacetato de sódio, mesilato de

bromocriptina, cabergolina, agentes para gota e antídotos. Exemplos de agentes cardiovasculares incluem agentes nootrópicos, agentes antiarrítmicos, agentes bloqueadores do canal de cálcio, vasodilatadores, antiadrenérgicos/simpatolíticos, antagonistas do sistema renina angiotensina, combinações anti-hipertensivas, agentes para feocromocitoma, agentes para emergências hipertensivas, agentes anti-hiperlipidêmicos, produtos de combinação anti-hiperlipidêmica, vasopressores utilizados em choque, resinas removedoras de potássio, edetato dissódico, soluções cardioplégicas, agentes para persistência do canal arterial, e agentes esclerosantes.

5

10 agentes renais e genitourinários incluem agentes para cistite intersticial, fosfato sódico de celulose, agentes anti-impotência, ácido acetohidroxâmico (aha), agentes de irrigação genitourinária, agentes depletors de cistina, alcalinizantes urinários, acidificantes urinários, anticolinérgicos, colinérgicos urinários, ligantes poliméricos de fosfato, preparações vaginais e diuréticas.

15 Exemplos de agentes respiratórios incluem broncodilatadores, antagonistas de receptor de leucotrieno, inibidores de formação de leucotrieno, descongestionantes nasais, enzimas respiratórias, tensoativos pulmonares, anti-histamínicos, antitussígenos não-narcóticos e expectorantes. Exemplos de agentes para o sistema nervoso central incluem estimulantes do SNC, analgésicos narcóticos agonistas, analgésicos narcóticos agonistas e antagonistas,

20 analgésicos centrais, acetaminofeno, salicilatos, analgésicos não-narcóticos, agentes antiinflamatórios não-esteroidais, agentes para enxaqueca, agentes antieméticos/antivertigem, agentes anti-ansiedade, antidepressivos, agentes antipsicóticos, inibidores da colinesterase, sedativos e

25 hipnóticos não barbitúricos, auxiliares de sono de venda livre, sedativos e hipnóticos barbitúricos, anestésicos gerais, anticonvulsivantes, relaxantes musculares, agentes antiparkinsonianos, fosfato de adenosina, estimulantes musculares colinérgicos, dissulfuram, dissuasórios de fumo, riluzol, derivados do ácido hialurônico e toxinas botulínicas. Exemplos de agentes gastro-

30 intestinais incluem agentes contra *H. pylori*, antagonistas de histamina H₂, inibidores da bomba de próton, sucralfato, prostaglandinas, antiácidos, anticolinérgicos/antiespasmódicos gastrointestinais, mesalamina, olsalazina só-

dica, balsalazida dissódica, sulfasalazina, celecoxib, infliximab, esomeprazol, famotidina, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, maleato de tegaserod, laxantes, antidiarréicos, antiflatulentos, inibidores de lipase, estimulantes GI, enzimas digestivas, acidificantes gástricos, hidrocloréticos, agentes de solubilização de cálculo biliar, produtos para boca e garganta, desodorantes sistêmicos e preparações anorretais. Exemplos de agentes anti-infecciosos incluem penicilinas, como amoxicilina, cefalosporinas e antibióticos relacionados, carbapenem, monobactâmicos, cloranfenicol, quinolonas, fluoroquinolonas, tetraciclina, macrolídeos, como azitromicina, claritromicina e similares, espectinomicina, estreptograminas, vancomicina, oxalodionas, lincosamídeos, aminoglicosídeos orais e parenterais, colistimetato de sódio, sulfato de polimixina B, bacitracina, metronidazol, sulfonamidas, nitrofuranos, metenamiinas, antagonistas de folato, agentes antifúngicos, como fluconazol, voriconazol e similares, preparações antimaláricas, agentes antituberculose, amebicidas, agentes antivirais, agentes anti-retrovirais, leprostáticos, antiprotozoários, anti-helmínticos e agentes anti-infecciosos CDC. Exemplos de agentes biológicos e imunológicos incluindo globulinas imunes, agentes anticorpos monoclonais, antiveninas, agentes para imunização ativa, extratos alérgenos, agentes imunológicos e agentes anti-reumáticos. Exemplos de agentes antineoplásicos incluem agentes de alquilação, antimetabólitos, agentes antimitóticos, epidofilotoxinas, antibióticos, hormônios, enzimas, substâncias radiofarmacêuticas, complexo de coordenação de platina, antracenediona, uréias substituídas, derivados de metilhidrazina, derivados de imidazotetrazina, agentes citoprotetores, inibidores de DNA topoisomerase, modificadores de resposta biológica, retinóides, rexinóides, anticorpos monoclonais, inibidores de proteína-tirosina quinase, porfimer sódico, mitotano (o,p'-ddd) e trióxido de arsênio. Exemplos de agentes diagnósticos incluem auxiliares diagnósticos *in vivo*, substâncias biológicas diagnósticas *in vivo* e agentes radiopacos.

Substâncias antibacterianas representativas são antibióticos beta-lactâmicos, tetraciclina, cloranfenicol, neomicina, gramicidina, bacitracina, sulfonamidas, antibióticos aminoglicosídeos, tobramicina, nitrofurazona,

ácido nalidíxico, penicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, eritromicina, cefalosporinas e análogos e a combinação antimicrobiana de fludalanina/pentizidona. Outros agentes antibacterianos representativos incluem os do tipo ácido carboxílico-pirridona pouco solúveis em água, como be-

5 nofloxacina, ácido nalidíxico, enoxacina, ofloxacina, amifloxacina, flumequina, tosfloxacina, ácido piromídico, ácido pipemídico, miloxacina, ácido oxolí-

 nico, cinoxacina, norfloxacina, ciprofloxacina, pefloxacina, lomefloxacina, enrofloxacina, danofloxacina, binfloxacina, sarafloxacina, ibafloxacina, diflo-

 xacina e sais dos mesmos.

10 Compostos antiparasitários representativos são ivermectina, be-
fênio, hidroxinaftoato, praziquantel, nifurtimox, benznidasol, diclorofeno e
dapsona. Compostos antimaláricos representativos são 4-aminoquinolinas,
8-aminoquinolinas e pirimetamina.

 Compostos antivirais representativos são inibidores de protease,
15 inibidores de neuramidinase, compostos à disposição no mercado, aciclovir
 e interferon.

 Fármacos antiinflamatórios representativos incluem inibidores
específicos ou seletivos do receptor de COX-2, rofecoxib, celecoxib, etodo-
lac, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, cetorolac, nabumetona, piroxi-
20 cam, suprofeno, tolmetina, zileuton, esteróides, inibidores de cicloxygenase,
 cortisona, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, fluocortolona,
 prednisolona, fenilbutazona, triancinolona, sulindac, indometacina, salicila-
 mida, naproxeno, colchicina, fenoprofeno, diclofenac, indoprofeno, dexame-
 tasona, alopurinol, oxifenbutazona, probenecida e salicilamida sódica.

25 Fármacos analgésicos representativos são diflunisal, aspirina,
 ibuprofeno, compostos do tipo profeno, morfina, codeína, levorfanol, hidro-
 morfona, oximorfona, oxicodona, hidrocodona, naloxeno, levalorfanol, etorfi-
 na, fentanila, bremazocina, meperidina, nalorfina, tramadol e acetominofeno.

 Anti-histamínicos e descongestionantes representativos são a-
30 crivastina, astemizol, norastemizol, bronfeniramina, cetirizina, clemastina,
 difenidramina, ebastina, famotidina, fexofenadina, meclizina, nizatidina, peri-
 lamina, prometazina, ranitidina, terfenadina, clorfeniramina, cimetidina, tetra-

hidrozolina, tripolidina, loratadina, desloratadina, antazolina e pseudoefedrina.

Fármacos antiasmáticos representativos são teofilina, efedrina, beclometasona, dipropionato e epinefrina.

- 5 Anticoagulantes representativos são heparina, bishidroxicumarina e varfarina.

Energizantes psíquicos representativos são isocarboxazida, nialamida, fenelzina, imipramina, tranicipromina e pargileno.

- 10 Anticonvulsivantes representativos são clonazepam, fenobarbital, mefobarbital, primidona, enitabas, difenilhidantiona, etiltiona, feneturida, etosuximida, diazepam, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, lorazepam, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, ácido valpróico, clorazepato, gabapentina, felbamato, tiagabina e zonisamida.

- 15 Antidepressivos representativos são amitriptilina, clordiazepóxido, perfenazina, protriptilina, imipramina, doxepina, venlafaxina, o-desmetilvenlafaxina, citalopram, escitalopram, bupropiona, clomipramina, desipramina, nefazodona, fluoxetina, fluvoxamina, maprotilina, mirtazapina, nortriptilina, paroxetina, fenelzina, tranilcipromina, sertralina, trazodona, trimipramina e amoxapina.

- 20 Antidiabéticos representativos são sulfoniluréias, como tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glibenclamida, gliclazida, 1-butil-3-metaniluréia, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliburida, gliquidona, glisoxepide, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fembutamida e tolclclamida; tiazolidinedionas (glitazonas) como rosiglitazona, pioglitazona e troglitazona; biguanidas como metformina; e outros agentes antidiabéticos, como nateglinida, repaglinida, insulina, somatostatina e seus análogos, clorpropamida, insulina isofano, insulina protamina zinco em suspensão, insulina globulina zinco e insulina zinco prolongada em suspensão.
- 25

- 30 Antineoplásicos representativos são clorambucila, ciclofosfamida, trietilenomelamina, tiotepa, hexametil-melamina, bussulfan, camustina, lomustina, dacarbazina, citosina arabinosídea, mercaptopurina, azatiprina,

vincristina, vimblastina, taxol, etoposídeo, actinomicina D, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina; cisplatina; hidroxiuréia, procarbazona, aminoglutetimida, tamoxifeno, adriamicina, fluoruracila, metotrexato, mecloretamina, mostarda de uracila, 5-fluoruracila, 6-6-tioguanina e asparaginase de procarbazona.

Fármacos esteroidais representativos são prednisona, prednisolona, cortisona, cortisol e triancinolona; esteróides androgênicos, como metiltestosterona, testosterona e fluoxmesterona; esteróides estrogênicos, como 17 β -estradiol, α -estradiol, estriol, benzoato de 3 α -estradiol e éter 17-etinilestradiol-3-metil; esteróides progestogênicos, como progesterona, 19-nor-pregn-4-eno-3,20-diona, 17-hidróxi-19-nor-17- α -pregn-5(10)-eno-20-in-3-ona, 17 α -etil-17-hidróxi-5(10)-estren-3-ona e 9 β , 10 α -pregna-4,6-dieno-3,20-diona.

Fármacos antagonistas-agonistas de estrogênio representativos são citrato de clomifeno e raloxifeno HCl.

Antipsicóticos representativos são proclorperazina, carbonato de lítio, citrato de lítio, tioridazina, molindona, flufenazina, trifluoperazina, perfenazina, amitriptilina, trifluopromazina, clorpromazina, clozapina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona, pimozida, besilato de mesoridazina, clorprotixeno e tiotixeno.

Hipnóticos e sedativos representativos são pentobarbital sódico, fenobarbital, secobarbital, tiopental, hipnóticos heterocíclicos, dioxopiperidinas, imidazopiridinas, como tartarato de zolpidem, glutarimidas, dietilisovalerâmica, α -bromosivaleril uréia, uretanos, dissulfanos.

Antihipertensivos representativos são nifedipina, verapamila, diltiazem, felodipina, anlodipina, isradipina, nicardipina, nisoldipina, nimodipina, bepridila, enalapril, captoprila, lisinopril, benazeprila, enalaprilata, espi-rapril, fosinopril, moexipril, quinapril, ramipril, perindopril, trandolapril, furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, torsemida, muzolimida, azosemida, piretanida, tripamida, hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, metozalona, ciclopentiazida, xipamida, mefrusida, dorzolamida, acetazolamida, metazolamida, etoxzolamida, ciclotiazida, clopamida, diclorfenamida, hidro-

flumetiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, espironolactona, metildopa, hidralazina, clonidina, clorotiazida, deserpidina, timolol, propranolol, metoprolol, pindolol, acebutolol, cloridrato de prazosina, metil dopa (L- β -3,4-dihidroxifenilalanina), pivaloiloxietil éster de cloridrato de α -metil dopa diidratado, candesartan cilexetila, mesilato de eprosartan, losartan de potássio, olmersartan de medoxomila, telmisartan, valsartan e reserpina.

Agentes antiincontinência representativos incluem oxibutinina.

Tranqüilizantes representativos são clorpromazina, promazina, flufenazina, reserpina, deserpidina, meprobamato e bendoziazepínicos (ansiolíticos, sedativos e hipnóticos), como alprazolam, clorodiazepóxido, diazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam e triazolam.

Antiespasmódicos representativos e agentes de contração muscular são atropina, escopolamina, metiscopolamina, oxifenônio, papaverina e prostaglandinas como PGE₁, PGE₂, PGE_{1 α} , PGE_{2 α} e PGA.

Anestésicos locais representativos são benzocaína, procaína, lidocaína, maepaína, piperocaína, tetracaína e dibucaína.

Relaxantes musculares representativos são alcurônio, alosetron, aminofilina, baclofeno, carisoprodol, clorfenesina, carbamato de clorfenesina, clorzoxazona, clormezanona, dantroleno, decametônio, difilina, epirisina, etaverina, trietiodeto de galamina, hexafluorônio, metaxalona, iodeto de metocurina, orfenadrina, pancurônio, papaverina, pipecurônio, teofilina, tizanidina, tolperisina, tubocuranina, vecurônio, idrocilamida, ligustilida, cnidilida, senkiunolida, cloreto de succinilcolina, danbroleno, ciclobenzaprina, metocarbamol, diazepam, mefenesina, metocarbomal, trihexilfenidila, pridinol (pridinolum) e biperideno.

Agentes antiparkinsonianos representativos são carbidopa, levodopa, ropinirol, mesilato de pergolida, rasagilina, pramipexol, entacapona, benzacida, bromocriptina, selegilina, amantadina, trihexilfenidila, biperideno, mesilato de pridinol e tolcapona.

Agentes representativos contra demência e doença de Alzheimer são memantina, donepexil, galantamina, rivastigmina e tacrina.

Fármacos simpaticomiméticos representativos são albuterol, e-

pinefrina, anfetamina, efedrina e norepinefrina.

Fármacos cardiovasculares representativos são procainamida, cloridrato de procainamida, nitrato de amila, nitroglicerina, dipiredamol, nitrato de sódio e nitrato de manitol.

- 5 Diuréticos representativos são clorotiazida, acetazolamida, metazolamida, triantereno, furosemida, indapamida e flumetiazida.

β -bloqueadores representativos são carvedilol, pindolol, propranolol, practolol, metoprolol, esmolol, oxprenolol, timolol, atenolol, alprenolol e acebutolol.

- 10 Inibidores de fosfodiesterase representativos são vardenafil HCl e citrato de sildenafil.

Agentes antilipêmicos representativos são atorvastatina, cerivastatina, clofibrato, fluvastatina, genfibrozil, lovastatina, ácido mevinolínico, niacina, pravastatina e sinvastatina.

- 15 Fármacos antigota representativos são colchicina, alopurinol, probenecid, sulfinpirazona e benzbromadona.

Agentes nutritivos representativos são ácido ascórbico, niacina, nicotinamida, ácido fólico, biotina, colina, ácido pantotênico e vitamina B₁₂, aminoácidos essenciais; gorduras essenciais.

- 20 Eletrólitos representativos são gluconato de cálcio, lactato de cálcio, cloreto de potássio, sulfato de potássio, cloreto de sódio, fluoreto de potássio, lactato ferroso, gluconato ferroso, sulfato ferroso, fumarato ferroso e lactato de sódio.

- 25 Fármacos representativos que atuam sobre receptores α -adrenérgicos são cloridrato de clonidina, prazosina, tansulosina, terazosina e doxazosina.

Estimulantes leves do SNC representativos são cafeína, modafinil e cloridrato de metilfenidato.

- 30 A formulação da invenção pode ser utilizada com agentes terapêuticos não classificados, como clopidrogel, que é indicado para a redução de eventos ateroscleróticos (infarto do miocárdio, acidente vascular e morte vascular) em pacientes com aterosclerose documentada por acidente vascular.

lar recente, infarto do miocárdio recente ou doença arterial periférica estabelecida.

Os agentes ativos (fármacos) listados nesta descrição não devem ser considerados esgotados e são simplesmente exemplares das muitas concretizações consideradas na abrangência da invenção. Muitos outros
5 agentes ativos podem ser administrados com a formulação da presente invenção. Fármacos adequados são selecionados da lista de fármacos aqui incluída, bem como de outros fármacos aceitos pela U.S.F.D.A ou outra autoridade igualmente reconhecida no Canadá (Health Canadá), México (Departamento de Saúde do México), Europa (Agência Europeia de Medicamentos (EMA)), América do Sul (especialmente na Argentina (Administração Nacional de Medicamentos, Alimentos e Tecnologia Médica (ANMAT) e Brasil (Ministério da Saúde)), Austrália (Departamento do Saúde e Envelhecimento)), África (especialmente na África do Sul (Departamento da Saúde)) and
10 Zimbabwe (Ministério da Saúde e do Bem-Estar do Menor) ou Ásia (especialmente no Japão (Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar), Taiwan (Departamento Executivo de Saúde de Yuans) e China (Ministério da Saúde da República Popular da China)), como sendo adequados para administração a seres humanos e animais. Concretizações preferidas da invenção incluem aquelas em que a substância ativa é farmacológica ou biologicamente
15 ativa ou em que o ambiente de uso é o trato GI de um mamífero.

A quantidade de composto terapêutico incorporada em cada apresentação farmacêutica será para, pelo menos, um ou mais doses unitárias e pode ser selecionada de acordo com os princípios conhecidos da área
25 farmacêutica. Pelo termo "quantidade efetiva", entende-se que, a respeito, por exemplo, de produtos farmacêuticos, uma quantidade farmaceuticamente efetiva é contemplada. Quantidade farmaceuticamente efetiva é a quantidade ou quantidade de fármaco ou de substância farmaceuticamente ativa suficiente para provocar a resposta terapêutica exigida ou desejada ou, em
30 outras palavras, a quantidade suficiente para provocar uma resposta biológica apreciável quando administrada a um paciente. A resposta biológica apreciável pode ocorrer como resultado de administração de dose única ou

doses unitárias múltiplas de uma substância ativa. Uma apresentação farmacêutica, de acordo com a invenção, que compreenda dois ou mais agentes ativos, pode incluir quantidades subterapêuticas de uma ou mais destes agentes ativos, de forma que seja proporcionado benefício clínico melhor, acumulado ou sinérgico pela apresentação farmacêutica. Por "quantidade subterapêutica" pretende-se significar uma quantidade inferior àquela tipicamente reconhecida como sendo por si só terapêutica, em um indivíduo ao qual a apresentação farmacêutica é administrada. Por conseguinte, uma apresentação farmacêutica pode compreender quantidade subterapêutica de um primeiro fármaco e quantidade terapêutica de um segundo fármaco. Alternativamente, uma apresentação farmacêutica pode compreender quantidade subterapêutica de um primeiro fármaco e quantidade subterapêutica de um segundo fármaco

O termo "dose unitária" é utilizado nesta descrição para significar uma apresentação farmacêutica contendo uma quantidade do composto terapêutico, a referida quantidade sendo tal que uma ou mais unidades predefinidas possam ser providas em uma única administração terapêutica.

O agente ativo pode estar presente em qualquer tamanho de conta adequado para extrusão por fusão a quente. É possível utilizar tamanhos de partículas finas e de partículas maiores. O agente pode ser adicionado em forma líquida, sólida, emulsão ou em qualquer outra adequada.

Há vários métodos bem conhecidos na literatura farmacêutica para produção de partículas finas de fármaco em tamanho micro ou nanométrico. Estes métodos podem ser divididos em três categorias primárias: (1) micronização mecânica, (2) separação de fase em solução e (3) técnicas de congelamento rápido. O uso de partículas de fármaco, produzidas de acordo com qualquer uma destas técnicas, será adequado na presente composição farmacêutica.

Estes processos incluem moagem mecânica por moinho de bolas, moinho de jato ou outro processo de trituração semelhante; técnicas de separação de fase em solução, como secagem por pulverização, emulsificação/evaporação, emulsificação/extração de solvente, coacervação comple-

xa, precipitação com anti-solvente gasoso (GAS), precipitação com anti-solvente comprimido (PCA), sistema de extração com solvente aerossol (ASES), precipitação por evaporação em solução aquosa (EPAS), anti-solvente supercrítico (SAS) dispersão de solução expandida por líquidos supercríticos (SEDS), expansão rápida de supercríticos para soluções aquosas (RESAS), separação de fase induzida por pressão (PIPS); ou técnicas de congelamento, como liofilização em líquido (SFL) e congelamento ultrarrápido (URF). As descrições detalhadas destes métodos estão incluídas em referências mencionadas nesta descrição, cujos conteúdos são aqui incorporados, em sua totalidade, por referência neste pedido de patente.

A micronização mecânica é mais comumente conduzida por técnicas de moagem que podem produzir partículas que variam de 1 a 20 microns. Os processos mais comuns, utilizados para este tipo de redução mecânica de tamanho de conta, são moagem com moinho de bolas ou de jatos.

Há muitos processos de separação de fases em solução documentados na literatura farmacêutica para produção de partículas de fármacos de tamanho micro e nanométrico. Alguns dos processos mais comumente conhecidos são o de secagem por pulverização, emulsificação/evaporação, emulsificação/extração de solvente e de coacervação complexa. Alguns dos processos menos conhecidos estão, por motivo de brevidade, listados abaixo juntamente com as suas respectivas referências ilustrativas: a) precipitação com anti-solvente gasoso (GAS) - e WO 9003782, EP 0437451, EP 0437451, DK 59091; b) precipitação com anti-solvente comprimido (PCA) - e US 5 874 029; c) sistema de extração com solvente aerossol (ASES) ; d) precipitação por evaporação em solução aquosa (EPAS) - pedido de patente US 20040067251; e) anti-solvente supercrítico (SAS) -; f) dispersão de solução expandida por líquidos supercríticos (SEDS) -; e g) expansão rápida de supercrítico em soluções aquosas (RESAS) -.

Técnicas de congelamento para produção de partículas de fármaco em tamanho micro ou nanométrico estão listadas abaixo com suas respectivas referências ilustrativas: a) liofilização em líquido (SFL) - WO 02060411, USPTO App. nº 2003054042 e 2003024424; e b) congelamento

ultra-rápido (URF).

Partículas contendo fármaco podem ou não passar por agregação ou aglomeração substancial durante extração por fusão a quente e/ou serão desagregadas para partículas essencialmente primárias durante a extrusão por fusão a quente pela intensa mistura e agitação que ocorre durante o processo. Em alguns casos, o extrudado pode necessitar ser processado mais de uma vez através da extrusora para que o grau desejado de desagregação possa ser obtido. Conforme utilizado nesta descrição, o termo "desagregar", em referência às partículas contendo fármaco, significa reduzir um aglomerado frouxamente unido para as suas partículas constituintes primárias. Conforme utilizado nesta descrição, o termo "aglomerar" ou "aglomeração", em referência às partículas contendo fármaco, significa a formação de partículas individualizadas em uma conta maior.

Em vista da descrição acima e dos exemplos abaixo, qualquer versado na técnica será capaz de por em prática a invenção, conforme reivindicada sem devida experimentação. O precedente será entendido melhor com referência aos exemplos seguintes que detalham certos procedimentos para a preparação de formulações de acordo com a presente invenção. Todas as referências efetuadas a estes exemplos constam para fins de ilustração. Os exemplos seguintes não devem ser considerados esgotados, porém meramente ilustrativos de apenas algumas poucas entre as muitas concretizações contempladas pela presente invenção.

Exemplo 1

Preparo da Mistura de Excipientes

25 Método A: Granulação Úmida com Água

Um polímero alcalino termoplástico bioadesivo é submetido à granulação úmida com água e um componente ácido, sob alto cisalhamento, até que os ingredientes estejam uniformemente misturados. Um ou mais outros polímeros bioadesivos são incluídos opcionalmente na granulação. Um ou mais outros polímeros termoplásticos são incluídos opcionalmente na granulação. Um ou mais antioxidantes são incluídos na granulação. Um ou mais plastificantes são incluídos opcionalmente na granulação. Um ou mais

excipientes são incluídos opcionalmente na granulação. Após as granulações, o granulado é opcionalmente secado.

Método B: Granulação Úmida com Tampão

O processo do Método A é seguido, exceto que um tampão, em vez de água, é utilizado como o meio líquido para a granulação.

Método C: Granulação Úmida com Solvente Orgânico Aquoso

O processo do Método A ou do Método B é seguido, exceto que um solvente orgânico miscível em água é incluído no meio líquido utilizado para a granulação. O meio líquido pode conter uma parte maior de água (ou tampão) ou de solvente orgânico. O meio líquido contém geralmente, pelo menos, 5% de água (ou tampão).

Método D: Granulação Úmida com Solução de Ácido Mineral Aquosa

O processo do Método A ou do Método B é seguido, exceto que uma solução aquosa contendo ácido mineral é utilizada como o meio líquido de granulação.

Método E: Granulação Úmida Hidroalcoólica com Ácido Mineral

O processo do Método A ou do Método B é seguido, exceto que um solvente orgânico miscível em água é incluído no meio líquido de ácido mineral para granulação. O meio líquido pode compreender uma parte maior de água, ácido mineral ou solvente orgânico. O meio líquido de granulação contém geralmente, pelo menos, 5% de água.

Método F: Granulação Úmida com Ácido Mineral na Presença de Fármaco Alcalino Lábil

O processo do Método A ou do Método B é seguido, exceto que um ácido mineral é utilizado como o meio líquido de granulação, e o fármaco alcalino lábil está presente durante a etapa de granulação.

Método G: Granulação Úmida Hidroalcoólica com Ácido Mineral na Presença de Fármaco Alcalino Lábil

O processo do Método A ou do Método B é seguido, exceto que um solvente orgânico miscível em água é incluído no meio líquido do ácido mineral para granulação, e o fármaco alcalino lábil está presente durante a etapa de granulação. O meio líquido pode compreender uma parte maior de

água, ácido mineral ou solvente orgânico. O meio líquido de granulação contém, geralmente, 5% de água.

Método H: Granulação Seca

Um polímero alcalino termoplástico bioadesivo e um componente ácido são submetidos à granulação seca, sob alto cisalhamento, até que os ingredientes estejam uniformemente misturados. Um ou mais outros polímeros bioadesivos são incluídos opcionalmente na granulação. Um ou mais outros polímeros termoplásticos são incluídos opcionalmente na granulação. Um ou mais antioxidantes são incluídos na granulação. Um ou mais plastificantes são incluídos opcionalmente na granulação. Um ou mais excipientes são incluídos opcionalmente na granulação.

Exemplo 2

O processo seguinte foi utilizado para preparar uma composição extrudada por fusão a quente, de acordo com a invenção. Os ingredientes seguintes, nas quantidades indicadas, foram utilizados na preparação de composições extrudadas por fusão a quente, de controle e de amostra, contendo testosterona (Ts) como o agente ativo.

Método A

Uma mistura de excipientes, preparada de acordo com o Exemplo 1, é misturada com um fármaco alcalino lábil e formada uma combinação, sob alto cisalhamento, para que fique uniforme. A combinação é extrudada por fusão a quente, utilizando uma extrusora equipada com molde de filme (folha).

Método B

O Método A é seguido com as seguintes exceções: Uma extrusora de fusão a quente Randcastle Taskmaster, equipada com molde plano de 15,2 cm (6 polegadas), foi operada em 60 - 90 RPM, 6 - 9 Amps de Acionamento com Temperatura de Extrusão de aproximadamente 63 - 135°C para preparar a composição. Todos os pós foram misturados em máquina de combinação com concha em v, antes de extrusão. As temperaturas das áreas foram definidas da forma como segue: área 1: 65°C, área 2: 120°C, área 3: 125°C, área 4: 135°C, temperatura no molde: 135°C. A combinação

- em pó foi colocada em um alimentador localizado na frente de um parafuso horizontal de forma que o material é alimentado por um controlador de fluxo de massa, operado a 1,5 kg/h. O tempo de permanência do material na extrusora foi de aproximadamente três a cinco minutos. O extrudado foi cortado em seções de aproximadamente um pé, após deixar o molde, e colocado em folhas de alumínio e permitido que resfriasse até as condições ambientais. Em uma concretização, a massa granulada úmida foi colocada no alimentador.

Exemplo 3

10 Método A

- Os processos combinados dos Exemplos 1 e 2 são utilizados para preparar uma composição extrudada por fusão a quente, de acordo com a invenção. Os ingredientes seguintes, nas quantidades indicadas, foram utilizados na preparação de composições extrudadas por fusão a quente, de controle e de amostra, contendo testosterona (Ts) como o agente ativo.

Matéria-prima	% p/p
Testosterona USP	15,00
Óxido de polietileno (PolyOx WSR N80, WSR N12K, WSR 301)	64,00
Carbopol 974P	10,00
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titânio	1,00
Poloxâmero 407	5,00

- Testosterona e quaisquer outros ingredientes foram adicionados à mistura de excipientes granulada úmida, preparada de acordo com o Exemplo 1. A combinação foi extrudada, como filme monocamada, com temperatura em tambor de 135°C. O teor de umidade da combinação, anterior a extrusão, foi de 3,1%. A composição HME é analisada, em seguida, por H-PLC, de acordo com o Exemplo 4, para determinar a quantidade de produtos de degradação presentes.

- O PEO pode ser PEO de um único grau ou pode compreender dois, três ou mais graus diferentes de PEO, por exemplo, PEO Grau 1, PEO

Grau 2, PEO Grau 3. A quantidade cada grau pode ser selecionada daquelas quantidades aqui expostas.

Método B: Uso de dois componentes ácidos (ácido orgânico ácido, polímero ácido) e antioxidante.

Matéria-prima	% p/p
Testosterona USP	15,00
Óxido de polietileno (PolyOx WSR N80, WSR N12K, WSR 301)	64,00
Carbopol 974P	10,00
Ácido cítrico monohidratado	1,00
Hidroxitolueno butilado	4,00
Dióxido de titânio	1,00
Poloxâmero 407	5,00

- 5 O procedimento do Exemplo 1 foi seguido, exceto que ácido cítrico foi adicionado como acidificante secundário, e hidroxitolueno butilado, como antioxidante em vez de succinato de vitamina E. Conforme acima, a mistura de excipientes foi preparada por granulação úmida do PolyOx e Poloxâmero com 5% de água, sob alto cisalhamento. Carbopol foi adicionado e
- 10 misturado até que uniforme.

A quantidade de cada grau de PEO pode ser selecionada entre as quantidades expostas no presente.

Método C: Uso de dois componentes ácidos (ácido orgânico ácido não-polimérico, polímero ácido) sem antioxidante.

- 15 O procedimento do Exemplo 1 foi seguido, exceto que ácido cítrico foi adicionado como acidificante secundário. Conforme acima, o lote foi preparado por granulação úmida do PolyOx e Poloxâmero com 5% de água, sob alto cisalhamento. Carbopol foi adicionado e misturado até que uniforme. A quantidade total PEO presente na camada de reservatório é 64% em
- 20 peso da camada.

Matéria-prima	% p/p
Testosterona USP	15,00
PEO (PolyOx WSR N80)	26,85
PEO (PolyOx WSR 301)	16,79

Matéria-prima	% p/p
Carbopol 974P	10,00
Ácido cítrico monohidratado	5,00
Dióxido de titânio	1,00
Poloxâmero 407	5,00

Método D:

Este método é semelhante aos dos Exemplos 1 e 2 e do Método C deste exemplo, com as seguintes exceções.

Matéria-prima	% p/p
Testosterona USP	15,00
Óxido de polietileno (PolyOx WSR)	64,00
Carbopol 974P	10,00
Hidroxitolueno butilado	4,00
Dióxido de titânio	1,00
Poloxâmero 407	6,00

Método E

- 5 Este método é semelhante aos dos Exemplos 1 e 2, com as seguintes exceções.

Matéria-prima	% p/p
Testosterona USP	15,00
PEO (PolyOx WSR N80)	26,85
PEO (PolyOx WSR N12K)	18,86
PEO (PolyOx WSR 301)	16,79
Carbopol 974P	10,00
Hidroxitolueno butilado	4,00
Dióxido de titânio	1,00
Poloxâmero 407	7,50

A quantidade total PEO presente na camada de reservatório é 62,5% em peso da camada.

Método F

- 10 Este método é semelhante aos dos Exemplos 1 e 2, com as seguintes exceções.

Matéria-prima	% p/p
Testosterona USP	15,00
PolyOx WSR N80	26,85
PolyOx WSR N12K	19,36
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	10,00
Hidroxitolueno butilado	2,00
Dióxido de titânio	1,00
Poloxâmero 407	9,00

A quantidade total PEO presente na camada de reservatório é 63,0% em peso da camada.

Método G:

- 5 Este método é semelhante aos dos Exemplos 1 e 2 e ao Método F deste exemplo, com as seguintes exceções. Neste exemplo, o meio líquido foi adicionado em bolus ou em porções seqüenciadas aos ingredientes da granulação.

Matéria-prima	% p/p
Testosterona USP	15,00
Óxido de polietileno (PolyOx WSR)	63,00
Carbopol 974P	10,00
Vitamina E	2,00
Dióxido de titânio	1,00
Poloxâmero 407	9,00

Método H:

- 10 O mesmo procedimento ou o do Método G foi seguido, exceto que água e álcool (etanol) (50:50) foram utilizados como o meio líquido para granulação.

Exemplo 4

Determinação de Estabilidade de Fármaco

- 15 Vinte amostras foram coletadas de uma composição HME, no início, meio e final do ciclo de extrusão de uma formulação. Compósitos de 10 amostras foram analisados em duplicata quanto a impurezas, por HPLC

em cada instante de tempo. Foi determinado o p percentual de peso de cada produto de degradação. Os produtos de degradação específicos analisados incluem: 6B-hidróxi-testosterona, 4-androsten-16-alfa-ol-3,17-diona, epi-testosterona e produtos de degradação não identificados. O método de H-PLC empregado variará de acordo com o fármaco incluído na composição HME. Estes métodos são encontrados no livro *HPLC in the Pharmaceutical Industry* (editado por Godwin W. Fong, Stanley K. Lam, Nova York: M. Dekker, 1991) ou *HPLC Methods for Pharmaceutical Analysis* (por George Lunn e Norman R. Schmuff. Nova York: John Wiley & Sons, 1977), cujos conteúdos são aqui incorporados por referência neste pedido de patente.

Determinação de Liberação de Fármaco

Amostras do início, meio e final de um lote de laminado extrudado (camada de reservatório contendo testosterona e camada de reforço sem o fármaco) foram coletadas e estudos de dissolução foram conduzidos em 1.000 ml de Líquido Simulado de Saliva (0,1% de lauril sulfato de sódio em pH 6,75) em 100 rpm, empregando as pás. As amostras foram retiradas em 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas e analisadas quanto ao teor de testosterona por HPLC.

Exemplo 5:

Preparo de Filme de Reforço

Método A:

Um exemplar de filme de reforço foi preparado por extrusão por fusão a quente de uma composição hidrofóbica contendo os seguintes ingredientes nas quantidades especificadas.

Matéria-prima	% p/p
PolyOx WSR N80	10,00
PolyOx WSR 205	7,50
PolyOx WSR 301	36,50
Eudragit RS PO	35,00
Etilcelulose Padrão 100	6,25
FD&C Vermelho 40 Lake	0,15
Dióxido de titânio	0,60

Matéria-prima	% p/p
Ácido cítrico monohidratado	1,00
Sebacato de dibutila	3,00

A quantidade total PEO presente na camada de reforço é 62,5,0% em peso da camada.

A formulação da camada de reforço foi modificada para minimizar a degradação do fármaco alcalino lábil, por exemplo, testosterona, na interface entre a camada de reforço e a camada de reservatório. A formulação da camada de reforço incluiu ácido cítrico e a combinação foi submetida à granulação úmida com água para acidificar os polímeros. Estas combinações foram extrudadas como filme de duas camadas em relação de 3:1 entre a camada do fármaco e a camada de reforço e espessura total pretendida de 1,20 mm, empregando a linha de coextrusão no Randcastle em temperatura máxima de processamento de 135°C. A extrusora era equipada com molde de extrusão com coletor duplo de admissão (tipo folha). O teor de umidade da combinação antes da extrusão era de 2,4%.

Exemplo 6

15 Preparo de Laminado de Duas Camadas

Um exemplar de laminado de duas camadas, compreendendo camada de reforço e camada de reservatório, foi preparado por coextrusão por fusão a quente de uma composição hidrofóbica (conforme descrita no Exemplo 5) e uma composição hidrofílica, respectivamente, contendo os seguintes ingredientes nas quantidades especificadas.

Camada de reservatório (composição hidrofílica)

	% p/p	
	Lote 1	Lote 2
Testosterona USP	15,00	15,00
PolyOx WSR N80	26,85	26,85
PolyOx WSR N12K	18,36	18,36
PolyOx WSR 301	16,29	13,79
Carbopol 974P	12,50	15,00
Succinato de vitamina E	3,00	3,00

	% p/p	
	Lote 1	Lote 2
Vitamina E	2,00	2,00
Dióxido de titânio	1,00	1,00
Poloxâmoro F127	5,00	5,00
Total	100,00	100,00

Os filmes foram extrudados com a formulação acidificada de filme de reforço, conforme descrito acima. A espessura da camada do fármaco era de 1,10 mm e a do filme de reforço, 0,40 mm. Foram cortadas amostras para fornecer doses de 5,0; 7,5; 10,0; 12,5 e de 15 mg de Testosterona. A

5 quantidade total de PEO presente na camada de reservatório do Lote 1 é de 61,5% em peso. da camada, e a na camada de reservatório do Lote 2 é de 59% da camada.

Exemplo 7

Preparo de Laminado de Duas Camadas

- 10 Uma formulação clínica foi modificada para ser atingido um perfil de dissolução mais lento. A concentração de testosterona foi diminuída de 15% para 8,18% e a de Carbopol foi aumentada de 10% para 15%. A batedafoi preparado utilizando testosterona fornecida pela Diosynth por granulação úmida acidificada com 5% de ácido clorídrico a 50 mM e 5% de etanol.
- 15 A granulação foi coextrusada com o filme de reforço acidificado. Essas combinações foram coextrusadas como laminado de duas camadas em uma relação de 2,75:1 entre camada do fármaco e camada de reforço, e espessura total pretendida de 1,50 mm, com a linha de coextrusão do Randcastle em temperatura máxima de processamento de 135°C. O teor de umidade da
- 20 combinação antes da extrusão foi 2,0%.

Exemplo 8

Preparo de Laminado de Duas Camadas

- Os métodos dos Exemplos 5 e 6 foram seguidos para preparar um laminado de duas camadas, compreendendo os seguintes ingredientes
- 25 nas quantidades especificadas. A quantidade total de PEO presente na camada de reservatório é 65,82% em peso. da camada, e a na camada de re-

forço é 54% em peso da camada.

Camada de Reservatório

Matéria-prima	% p/p
Testosterona USP	8,18
Óxido de polietileno (PolyOx WSR)	65,82
Carbopol 974P	15,00
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titânio	1,00
Poloxâmero 407	5,00

Camada de Reforço

Matéria-prima	% p/p
PolyOx WSR N80	10,00
PolyOx WSR 205	7,50
PolyOx WSR 301	36,50
Eudragit RS PO	35,00
Etilcelulose Padrão 100	6,25
FD&C Vermelho 40 Lake	0,15
Dióxido de titânio	0,60
Ácido cítrico monohidratado	1,00
Sebacato de dibutila	3,00

Exemplo 9

5 Preparo de Laminado de Duas Camadas

Os métodos dos Exemplos 5 e 6 foram seguidos para preparar um laminado de duas camadas, compreendendo os seguintes ingredientes nas quantidades especificadas.

Camada de Reservatório

Matéria-prima	% p/p
Testosterona USP	8,18
PolyOx WSR N80	23,67
PolyOx WSR N12K	20,36
PolyOx WSR 301	16,79
Carbopol 974P	15,00

Matéria-prima	% p/p
Monooleato de glicerila	5,00
Succinato de vitamina E	5,00
Dióxido de titânio	1,00
Poloxâmero 407	5,00

A viscosidade na fusão da formulação foi significativamente mais alta, comparada a de outra formulação contendo menos Carbopol. As condições do processamento foram modificadas para evitar superpressurização da extrusora. A velocidade do parafuso foi aumentada em 22% e a taxa de alimentação diminuiu em 26% para ser obtida pressão aceitável no adaptador. A quantidade total de PEO presente na camada de reservatório é 60,82% em peso. da camada.

Exemplo 11

Método Exemplar para Extrusão por Fusão a Quente de Camada de Reservatório

Uma extrusora por fusão a quente Randcastle Taskmaster, equipada com um molde plano de 15,2 cm (6 polegadas) foi operada a 60 - 90 RPM, 6 - 9 Amps de Acionamento com Temperatura de Extrusão de 65 - 135°C para preparar a composição. Todos os pós foram misturados em máquina de combinação com concha em v, antes de extrusão. As temperaturas das áreas foram definidas da forma como segue: área 1: 65°C, área 2: 120°C, área 3: 125°C, área 4: 135°C, temperatura no molde: 135°C. A combinação em pó foi colocada em um alimentador localizado na frente de um parafuso horizontal de forma que o material é alimentado por um controlador de fluxo de massa, operado a 1,5 kg/h. O tempo de permanência do material na extrusora foi de aproximadamente três a cinco minutos. O extrudado foi cortado em seções de aproximadamente um pé, após deixar o molde, e colocado em folhas de alumínio e permitido que resfriasse em condições ambientes.

Exemplo 11

Método Exemplar para Extrusão por Fusão a Quente de Camada de Reforço

Uma extrusora por fusão a quente Randcastle Taskmaster, e-

- quipada com um molde plano de 15,2 cm (6 polegadas) foi operada a 60 - 90 RPM, 6 - 9 Amps de Acionamento com Temperaturas de Extrusão de 65 - 135°C para preparar a composição. Todos os pós foram misturados em máquina de combinação com concha em v, antes de extrusão. As temperaturas das áreas foram definidas da forma como segue: área 1: 65°C, área 2: 120°C, área 3: 130°C, área 4: 130°C, adaptador: 135°C, tubo de transferência: 135°C, temperatura no molde: 140°C. A combinação em pó foi colocada em um alimentador localizado na frente de um parafuso horizontal de forma que o material é alimentado por um controlador de fluxo de massa, operado a 0,5 kg/h. O tempo de permanência do material na extrusora foi de aproximadamente cinco minutos. O extrudado foi cortado em seções de aproximadamente um pé, após deixar o molde, e colocado em folhas de alumínio e permitido que resfriasse em condições ambientes

Exemplo 12

- 15 Formulações Exemplares para uma Composição Estabilizada da Invenção

Método A

Matéria-prima	% p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50
Polímero alcalino termoplástico bioadesivo	10 - 99,9
Componente ácido	0,001 - 10
Polímero hidrofílico opcional	0 - 75
Polímero hidrofóbico opcional	0 - 75
Polímero bioadesivo opcional	0 - 75
Polímero termoplástico opcional (ou material formador de matriz)	0 - 60
Plastificante opcional	0 - 25
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubrificante térmico opcional	0 - 20
Opacificante opcional	0 - 5

Método B

Matéria-prima	% p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50

Matéria-prima	% p/p
PEO	10 - 99
Polímero hidrofílico opcional	0 - 75
Polímero hidrofóbico opcional	0 - 75
Polímero bioadesivo opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional (ou material formador de matriz)	0 - 60
Componente ácido	0,001 - 10
Plastificante opcional	0 - 25
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubrificante térmico opcional	0 - 20
Opacificante opcional	0 - 5

Método C

Matéria-prima	% p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50
PEO	10 - 99,9
Polímero hidrofílico opcional	0 - 75
Polímero hidrofóbico opcional	0 - 75
Componente ácido polimérico	0,25 - 35
Componente ácido não-polimérico	0,001 - 10
Polímero bioadesivo opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional (ou material formador de matriz)	0 - 60
Lubrificante térmico opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Plastificante opcional	0 - 20
Opacificante opcional	0 - 5

Um ou ambos os componentes ácidos estão presentes na formulação acima.

Método D

Matéria-prima	% p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50
PEO Grau 1	5 - 50

Matéria-prima	% p/p
PEO Grau 2	5 - 50
PEO Grau 3	5 - 50
Componente ácido polimérico	0,25 - 35
Componente ácido não-polimérico	0,001 - 10
Polímero hidrofílico opcional	0 - 75
Polímero hidrofóbico opcional	0 - 75
Polímero bioadesivo opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional (ou material formador de matriz)	0 - 60
Lubrificante térmico opcional	0 - 20
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Opacificante opcional	0 - 5

Os três graus diferentes de PEO estão presentes na formulação acima. Um ou ambos os componentes ácidos estão presentes na formulação acima.

Método E

Matéria-prima	% p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50
PEO Grau 1	5 - 50
PEO Grau 2	5 - 50
PEO Grau 3	5 - 50
CARBOPOL	0,25 - 35
Componente ácido não-polimérico	0,001 - 10
POLOXÂMERO	0,25 - 20
Polímero hidrofóbico opcional	0 - 75
Polímero bioadesivo opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional (ou material formador de matriz)	0 - 60
Lubrificante térmico opcional	0 - 20
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Opacificante opcional	0 - 5

A formulação compreende três graus diferentes de PEO, um componente ácido polimérico, um ácido orgânico não-polimérico, um polímero hidrofílico, um fármaco alcalino lábil e, opcionalmente, um ou mais entre os outros componentes listados na tabela acima.

5 Exemplo 13

Formulações Exemplares de Camada de Reforço da Invenção

Método A

Matéria-prima	% p/p
Polímero termoplástico	10 - 99,9
Polímero hidrofóbico	0,1 - 99,9
Polímero hidrofílico opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional	0 - 75
Componente ácido opcional	0 - 10
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubrificante térmico opcional	0 - 20
Opacificante opcional	0 - 5

Método B

Matéria-prima	% p/p
Óxido de polietileno	5 - 99,9
Polímero hidrofóbico	0,1 - 99,9
Polímero hidrofílico opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional	0 - 75
Componente ácido opcional	0 - 10
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubrificante térmico opcional	0 - 20
Opacificante opcional	0 - 5

Método C

Matéria-prima	% p/p
PEO Grau 1	5 - 50
PEO Grau 2	5 - 50

Matéria-prima	% p/p
PEO Grau 3	5 -50
Polímero hidrofóbico	0,1 - 99,9
Polímero hidrofílico opcional	0 - 50
Polímero termoplástico opcional	0 - 75
Componente ácido opcional	0 - 10
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubrificante térmico opcional	0 - 20
Opacificante opcional	0 - 5

Três graus diferentes de PEO estão presentes e o polímero hidrofóbico também está presente.

Método D

Matéria-prima	% p/p
PEO Grau 1	5 - 50
PEO Grau 2	5 - 50
PEO Grau 3	5 -50
Polímero de poliacrilato	10 - 85
Etilcelulose	1 - 85
Polímero termoplástico opcional	0 - 75
Componente ácido opcional	0 - 10
Plastificante opcional	0 - 20
Antioxidante opcional	0 - 10
Lubrificante térmico opcional	0 - 20
Opacificante opcional	0 - 5

Três Traus Diferentes de PEO Estão Presentes

- 5 Acima é apresentada uma descrição detalhada de concretizações especiais da invenção. Será apreciado que, embora concretizações específicas tenham sido aqui descritas para fins de ilustração, várias modificações podem ser efetuadas sem se distanciar do espírito e abrangência da invenção. De acordo com o mesmo, a invenção não é limitada, exceto pelas
- 10 reivindicações anexadas. Todas as concretizações expostas e reivindicadas

neste pedido de patente podem ser feitas e executadas sem a indevida experimentação à luz da presente descrição.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de laminado bioadesivo estabilizado, extrudado por fusão a quente, compreendendo: uma camada hidrofílica bioadesiva de reservatório, incluindo um ou mais fármacos alcalinos lábeis, um polímero formador de matriz alcalina e um componente ácido; e uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade, o processo compreendendo:

a) granulação de, pelo menos, um material formador de matriz alcalina termoplástica e/ou bioadesiva, com capacidade de intumescimento em água ou solúvel em água, de, pelo menos, um componente ácido, opcionalmente, de um ou mais antioxidantes, polímeros hidrofóbicos, polímeros hidrofílicos e de outros excipientes, ou de uma combinação destes, para formar uma mistura de excipientes com pH em solução de 7 ou menos;

b) mistura da mistura de excipientes com um fármaco alcalino lábil para formar uma primeira composição hidrofílica termoplástica bioadesiva;

c) fornecimento de uma segunda composição termoplástica hidrofóbica, compreendendo, pelo menos, um polímero hidrofóbico, opcionalmente, um plastificante, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e opcionalmente, pelo menos, um componente ácido, em que a segunda composição exclui fármacos;

d) co-extrusão da primeira composição e da segunda composição para formar um laminado bioadesivo co-extrudado de duas camadas, compreendendo uma camada hidrofílica bioadesiva de reservatório e uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade, respectivamente;

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa de granulação é de granulação úmida.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que a granulação úmida é conduzida com água, tampão ou um solvente orgânico aquoso.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, em que a granulação úmida é conduzida com álcool aquoso.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a primeira

composição é secada antes de ser conduzida a etapa c).

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o material formador de matriz é PEO.

5 7. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o componente ácido é selecionado do grupo consistindo em ácidos orgânicos, ácidos inorgânicos, polímeros ácidos e combinações destes.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o componente ácido compreende um polímero bioadesivo.

10 9. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que o componente ácido compreende um ácido orgânico não-polimérico e um polímero bioadesivo.

10. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a mistura de excipientes compreende ainda um polímero hidrofílico.

15 11. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a mistura de excipientes compreende ainda um polímero hidrofóbico.

12. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa de granulação úmida é conduzida inicialmente por granulação úmida de um poloxâmero, um antioxidante, PEO e de um ácido inorgânico ou orgânico e, em seguida, adição de um polímero bioadesivo.

20 13. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa de granulação úmida é conduzida inicialmente por mistura de solução aquosa de ácido orgânico simples e polímero hidrofílico com uma solução alcoólica de antioxidante, seguida por adição de PEO e, em seguida, adição de um polímero bioadesivo.

25 14. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a primeira composição compreende dois ou mais polímeros termoplásticos e solúveis em água, com capacidade de intumescimento em água ou de erosão em água.

30 15. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a segunda composição compreende dois ou mais polímeros hidrofóbicos diferentes.

16. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa de laminação é de laminação catalisada por calor.

17. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa de laminação inclui as etapas de introdução de um adesivo entre a camada de reservatório e a camada de reforço, seguido por compressão unindo as duas camadas.

5 18. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o material formador de matriz compreende um polímero bioadesivo.

19. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o único ou os polímeros hidrofílicos são selecionados independentemente, em cada ocorrência, do grupo: um ou mais polímeros bioadesivos, um ou mais polí-
10 meros termoplásticos e/ou uma combinação destes.

20. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o componente ácido compreende um ácido de mineral ou solução aquosa deste.

21. Processo para a preparação de uma composição bioadesiva estabilizada, extrudada por fusão a quente, compreendendo um fármaco
15 alcalino lábil, um polímero formador de matriz termoplástica alcalina e um componente ácido, em que o processo compreende:

a) granulação úmida de, pelo menos, um material formador de matriz alcalina termoplástica e/ou bioadesiva, com capacidade de intumescimento em água ou solúvel em água, de, pelo menos, um componente áci-
20 do, opcionalmente, um ou mais antioxidantes, polímeros hidrofóbicos, polímeros hidrofílicos e de um ou mais outros excipientes, ou de uma combinação destes, para formar uma mistura de excipientes com pH em solução de 7 ou menos;

b) mistura da mistura de excipientes com um fármaco alcalino
25 lábil para formar uma composição hidrofílica termoplástica bioadesiva; e

c) extrusão por fusão a quente da composição hidrofílica para formar a composição bioadesiva extrudada por fusão a quente.

22. Processo de acordo com a reivindicação 21, em que o material formador de matriz é selecionado do grupo consistindo em óxido de poli-
30 etileno, óxido de polipropileno, polímero de celulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil metilcelulose e uma combinação destes.

23. Processo de acordo com a reivindicação 21, em que a com-

posição extrudada por fusão a quente é uma composição terapêutica de liberação imediata ou rápida.

24. Processo de acordo com a reivindicação 21, em que a composição extrudada por fusão a quente é uma composição terapêutica de liberação retardada.

25. Processo de acordo com a reivindicação 21, em que a composição extrudada por fusão a quente é uma composição terapêutica de liberação controlada, prolongada, lenta, ampliada ou direcionada.

26. Processo de acordo com a reivindicação 21, em que a composição extrudada por fusão a quente está em forma farmacêutica adaptada para liberação de fármaco transdérmica, transmucosa, retal, pulmonar, nasal, vaginal, ocular ou óptica, ou sob a forma de dispositivo implantável de liberação de fármaco.

27. Composição farmacêutica estabilizada, extrudada por fusão a quente, compreendendo:

Matéria-prima	%p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50,00
Matriz termoplástica bioadesiva não alcalina	50,00 - 99,999

em que a matriz compreende uma mistura pré-formada de excipientes, incluindo um polímero termoplástico bioadesivo alcalino e um componente ácido, cuja mistura de excipientes é misturada subsequente ao fármaco alcalino lábil e, opcionalmente, a um ou mais outros componentes e, em seguida, extrudada por fusão a quente à composição farmacêutica estabilizada, extrudada por fusão a quente.

28. Composição de acordo com a reivindicação 27, em que o polímero termoplástico bioadesivo alcalino é PEO.

29. Composição de acordo com a reivindicação 28, em que o PEO é uma combinação de dois ou três PEO de graus diferentes.

30. Composição de acordo com a reivindicação 29, em que o componente ácido é selecionado do grupo consistindo em ácido orgânico polimérico, ácido orgânico não-polimérico, ácido inorgânico e uma combinação destes.

31. Composição de acordo com a reivindicação 30, em que o componente ácido compreende, pelo menos, dois ácidos diferentes, um dos quais um ácido orgânico polimérico.

5 32. Composição de acordo com a reivindicação 28, em que o PEO é selecionado do grupo consistindo em PEO grau 1, PEO grau 2 e PEO grau 3, em que PEO Grau 1 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 12 - 8800 mPa.s a 25°C, em solução a 5%, ou peso molecular aproximado variando de 100.000 - 600.000;

10 PEO Grau 2 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 8800 mPa.s a 25°C em solução a 5% a 4000 mPa.s a 25°C em solução a 2% ou peso molecular aproximado variando de 900.000 - 2.000.000; e

15 PEO Grau 3 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 1650 - 15.000 mPa.s a 25 °C em solução a 1%, ou peso molecular aproximado variando de 4.000.000 - 8.000.000.

33. Composição de acordo com a reivindicação 28, compreendendo ainda um agente opacificante.

34. Composição de acordo com a reivindicação 27, em que a mistura de excipientes é uma mistura granulada.

20 35. Composição de acordo com a reivindicação 27, em que o fármaco alcalino lábil é selecionado do grupo consistindo em testosterona, oxibutinina, morfina, fentanila, aspirina, lansaprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol e naltrexona.

25 36. Composição de acordo com a reivindicação 27, em que o componente ácido é selecionado do grupo consistindo em ácido orgânico polimérico, ácido orgânico não-polimérico, ácido inorgânico e uma combinação destes.

30 37. Composição de acordo com a reivindicação 36, em que o componente ácido compreende, pelo menos, dois ácidos diferentes, um dos quais um ácido orgânico polimérico.

38. Composição de acordo com a reivindicação 27, compreendendo:

Matéria-prima	%p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50,00
PEO Grau 1	5,00 - 50,00
PEO Grau 2	5,00 - 50,00
PEO Grau 3	5,00 - 50,00
CARBOPOL	0,25 - 35,00
Componente ácido não-polimérico	0,001 - 10,00
POLOXÂMERO	0,25 - 20,00

39. Composição de acordo com a reivindicação 38, em que:

PEO Grau 1 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 12 - 8800 mPa.s a 25°C, em solução a 5%, ou peso molecular aproximado variando de 100.000 - 600.000;

5 PEO Grau 2 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 8800 mPa.s a 25°C em solução a 5% a 4000 mPa.s a 25°C em solução a 2%, ou peso molecular aproximado variando de 900.000 - 2.000.000; e

10 PEO Grau 3 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 1650 - 15.000 mPa.s a 25 °C em solução a 1%, ou peso molecular aproximado variando de 4.000.000 - 8.000.000.

40. Composição de acordo com a reivindicação 27, em que:

o polímero termoplástico bioadesivo alcalino é selecionado do grupo consistindo em PEO, Hidroxipropilcelulose e uma combinação destes;

15 o componente ácido é selecionado do grupo consistindo em ácido orgânico polimérico, ácido orgânico não-polimérico, ácido orgânico e uma combinação destes; e

compreendendo ainda, pelo menos, um dos seguintes:

20 um polímero hidrofílico selecionado do grupo consistindo em poloxâmero, óxido de polietileno, poli(álcool vinílico), carbômero, policarbofila, quitosano, hidroxipropil metilcelulose, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxietil metilcelulose, hidroximetilcelulose, metilcelulose, povidona (polivinilpirrolidonas), carboxipolimetileno, polietilenoglicol, ácido algínico, poliacrilamida, polimetacri-

lamida, polifosfazeno, polioxazolidina, poli(ácido hidroxialquilcarboxílico), alginato, carregenato, carbômero, alginato de amônia, alginato de sódio, goma natural, goma guar, goma acácia, goma tragacanto, goma xantana, gelatina e uma combinação destes;

- 5 um polímero hidrofóbico selecionado do grupo consistindo em GANTREZ, polímero de poliacrilato, alquilcelulose, etilcelulose, cera, poliéster e uma combinação destes;

- um polímero bioadesivo selecionado do grupo consistindo em Óxido de Polietileno, Carbômero, Policarbofila, Copolímero de Metil-Vinil É-
10 ter e Ácido ou Anidrido Maléico, Carboximetilcelulose Sódica, um ou mais polímeros acrílicos, um ou mais ácidos poliacrílicos, copolímeros destes polímeros e uma combinação destes;

- um material formador de matriz selecionado do grupo consistindo em óxido de polietileno, óxido de polipropileno, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona-co-vinilacetato, PLA, PLGA, copolímero de acrilato e metacrilato, polietileno, policaprolactona, polietileno-co-polipropileno, alquilcelulose, metilcelulose, hidroalquilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxibutilcelulose, hidroxialquilalquilcelulose, hidroxietil metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, amido, pectina, polissacarídeo, tragacanto, goma arábica, goma guar, estearato de sacarose, goma xantana, lipídeo, cera, monoglicerídeo, diglicerídeo e triglicerídeos, álcool cetílico, álcool estearílico, cera parafilme, óleo vegetal hidrogenado, óleo de rícino, monoestearato de glicerol, poliol, xitol, manitol, sorbitol, ácido alfa-hidróxi, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido maléico, ácido má-
20 lico, polímero entérico, acetato ftalato de celulose, AS, goma laca, e uma
25 combinação destes;

- um plastificante selecionado do grupo consistindo em glicol, propilenoglicol, polietilenoglicol, álcool polihídrico, glicerina, sorbitol, éster de glicerol, triacetato de glicerol, triglicerídeo de ácido graxo, óleo mineral, dietil
30 ftalato, tributil citrato, trietil citrato, dibutil sebacato, óleo vegetal, óleo de rícino e uma combinação destes;

 um antioxidante selecionado do grupo consistindo em Vitamina

E, succinato de Vitamina E, Vitamina E TPGS, ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, propil galato, bissulfito de sódio, ascorbato de sódio, formaldeído sulfoxilato de sódio, metabissulfito de sódio e uma combinação destes;

5 um agente opacificante selecionado do grupo consistindo em dióxido de titânio, talco, carbonato de cálcio e uma combinação destes; e

 um lubrificante térmico selecionado do grupo consistindo em ésteres graxos, monooleato de glicerila, monoestearato de glicerila, cera, cera de carnaúba, cera de abelha, succinato de vitamina E e uma combinação
10 destes.

41. Composição de acordo com a reivindicação 40, em que o PEO é uma combinação de três PEO de graus diferentes.

42. Composição de acordo com a reivindicação 41, em que o PEO Grau 3 possui viscosidade mais alta do que a do PEO Grau 3, o qual
15 possui viscosidade mais alta do que a do PEO Grau 1.

43. Composição de acordo com a reivindicação 42, em que:

PEO Grau 1 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 12 - 8800 mPa.s a 25°C, em solução a 5%, ou peso molecular aproximado variando de 100.000 - 600.000;

20 PEO Grau 2 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 8800 mPa.s a 25°C em solução a 5% a 4000 mPa.s a 25°C em solução a 2%, ou peso molecular aproximado variando de 900.000 - 2.000.000; e

PEO Grau 3 é óxido de polietileno com viscosidade de solução
25 no intervalo de 1650 - 15.000 mPa.s a 25 °C em solução a 1%, ou peso molecular aproximado variando de 4.000.000 - 8.000.000.

44. Composição de acordo com a reivindicação 27, em que a mistura pré-formada de excipientes foi preparada por granulação úmida antes de mistura com o fármaco alcalino lábil.

30 45. Processo de acordo com a reivindicação 21, em que a etapa de granulação úmida é conduzida inicialmente por granulação úmida de um poloxâmero, um antioxidante, PEO e de um ácido inorgânico ou orgânico e,

em seguida, adição de um polímero bioadesivo.

46. Processo de acordo com a reivindicação 21, em que a etapa de granulação úmida é conduzida inicialmente por mistura de solução aquosa de ácido orgânico simples e polímero hidrofílico com uma solução alcoólica de antioxidante, seguida por adição de PEO e, em seguida, adição de um polímero bioadesivo.

47. Processo de acordo com a reivindicação 21, em que o componente ácido é selecionado do grupo consistindo em ácidos orgânicos, ácidos inorgânicos, polímeros ácidos e combinações destes.

48. Processo de acordo com a reivindicação 21, em que a granulação úmida é conduzida com água, tampão ou solvente orgânico aquoso.

49. Composição de acordo com a reivindicação 27, compreendendo:

Matéria-prima	%p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50
Polímero termoplástico bioadesivo alcalino	10 - 99,9
Componente ácido	0,001 - 10

50. Composição de acordo com a reivindicação 49, em que o polímero termoplástico bioadesivo alcalino é PEO.

51. Composição de acordo com a reivindicação 50, compreendendo:

Matéria-prima	%p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50
PEO	10 - 99,9
Componente ácido polimérico	0,25 - 35
Componente ácido não-polimérico	0,001 - 10

52. Composição de acordo com a reivindicação 51, compreendendo:

Matéria-prima	%p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50
PEO Grau 1	5 - 50

Matéria-prima	%p/p
PEO Grau 2	5 - 50
PEO Grau 3	5 - 50
Componente ácido polimérico	0,25 - 35
Componente ácido não-polimérico	0,001 - 10

53. Composição de acordo com a reivindicação 52, compreendendo:

Matéria-prima	%p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50
PEO Grau 1	5 - 50
PEO Grau 2	5 - 50
PEO Grau 3	5 - 50
CARBOPOL	0,25 - 35
Componente ácido não-polimérico	0,001 - 10
POLOXÂMERO	0,25 - 20

54. Composição de acordo com a reivindicação 27, compreendendo ainda uma camada de reforço.

5 55. Composição de acordo com a reivindicação 54, em que a camada de reforço compreende:

Matéria-prima	%p/p
Polímero termoplástico	10,00 - 99,9
Polímero hidrofóbico	0,1 - 99,9

56. Composição de acordo com a reivindicação 55, em que a camada de reforço compreende:

Matéria-prima	%p/p
Óxido de polietileno	5 - 99,9
Polímero hidrofóbico	0,1 - 99,9

10 57. Composição de acordo com a reivindicação 56, em que a camada de reforço compreende:

Matéria-prima	%p/p
PEO Grau 1	5 - 50

Matéria-prima	%p/p
PEO Grau 2	5 - 50
PEO Grau 3	5 - 50
Polímero hidrofóbico	0,1 - 99,9

58. Composição de acordo com a reivindicação 57, em que a camada de reforço compreende:

Matéria-prima	%p/p
PEO Grau 1	5 - 50
PEO Grau 2	5 - 50
PEO Grau 3	5 - 50
Polímero de poliacrilato	10 - 85
Etilcelulose	1 - 85

59. Composição de acordo com a reivindicação 55, em que a camada de reforço compreende ainda um componente ácido.

5 60. Processo para preparo de laminado bioadesivo estabilizado, extrudado por fusão a quente, compreendendo uma camada hidrofílica bioadesiva de reservatório, incluindo um fármaco alcalino lábil, um polímero formador de matriz alcalina e um componente ácido; e uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade, o processo compreendendo as etapas de:

10 granulação úmida ou seca de, pelo menos, um polímero termoplástico alcalino, com capacidade de intumescimento em água ou solúvel em água, de um antioxidante, pelo menos um polímero bioadesivo, pelo menos um componente ácido, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofóbicos, 15 opcionalmente um ou mais polímeros hidrofílicos e, opcionalmente, de um ou mais outros excipientes para formar uma mistura de excipientes com pH em solução (quando dissolvidos) de aproximadamente 7 ou menos, ou abaixo do pH em que ocorre degradação do fármaco alcalino lábil;

20 mistura da mistura de excipientes com um fármaco alcalino lábil para formar uma primeira composição hidrofílica termoplástica bioadesiva;

fornecimento de uma segunda composição termoplástica hidrofóbica, compreendendo, pelo menos, um polímero hidrofóbico, um plastifi-

cante, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e opcionalmente, pelo menos, um componente ácido;

- extrusão da primeira composição para formar uma camada hidrofílica bioadesiva de reservatório; extrusão da segunda composição para
- 5 formar uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade; e
- laminação da camada de reservatório com a camada de reforço para formar o laminado.

61. Processo para a preparação de laminado bioadesivo estabilizado de duas camadas, compreendendo uma camada hidrofílica bioadesiva
- 10 de reservatório, incluindo um fármaco alcalino lábil, um polímero formador de matriz alcalina e um componente ácido; e uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade, o processo compreendendo as etapas de:

- granulação úmida ou seca de, pelo menos, um polímero termoplástico alcalino, com capacidade de intumescimento em água ou solúvel em
- 15 água, de um antioxidante, pelo menos um polímero bioadesivo, pelo menos um componente ácido, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofóbicos, opcionalmente um ou mais polímeros hidrofílicos e, opcionalmente, de um ou mais outros excipientes para formar uma mistura de excipientes com pH em solução (quando dissolvidos) de aproximadamente 7 ou menos, ou abaixo
- 20 do pH em que ocorre degradação do fármaco alcalino lábil;

mistura da mistura de excipientes com um fármaco alcalino lábil para formar uma primeira composição hidrofílica termoplástica bioadesiva;

extrusão da primeira composição para formar uma camada hidrofílica bioadesiva de reservatório;

- 25 fornecimento de uma segunda composição termoplástica hidrofóbica, compreendendo, pelo menos, um polímero hidrofóbico, um plastificante, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e opcionalmente, pelo menos, um componente ácido; e/ou

- extrusão por fusão a quente da segunda composição sobre a
- 30 camada de reservatório para formar um laminado bioadesivo de duas camadas;

extrusão por fusão a quente da segunda composição para for-

mar uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade e, subsequentemente, laminação da camada de reservatório e da camada de reforço para formarem juntas um laminado bioadesivo de duas camadas; ou

- moldagem da segunda camada sobre a camada de reservatório
- 5 para formar um laminado bioadesivo de duas camadas.

FIG. 1

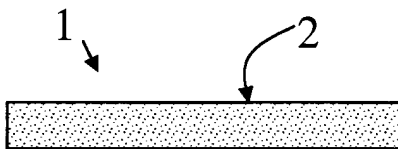


FIG. 2

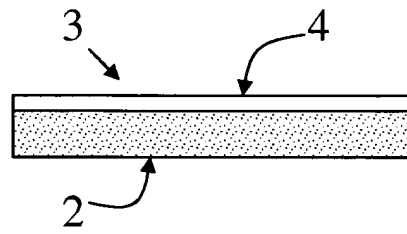


FIG. 3

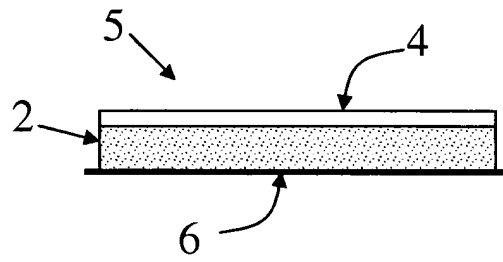


FIG. 4a

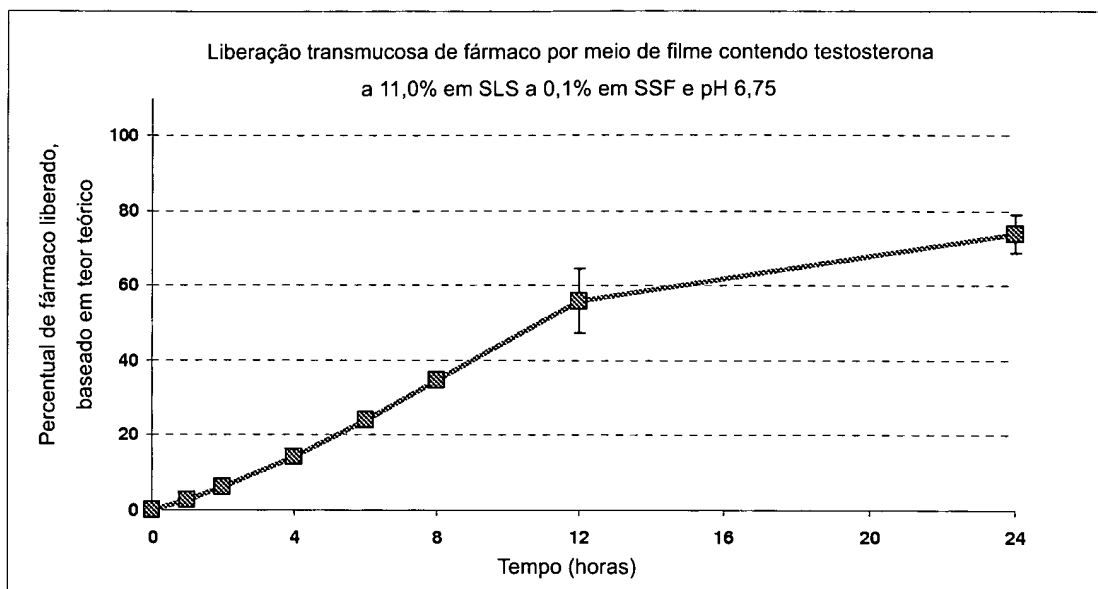
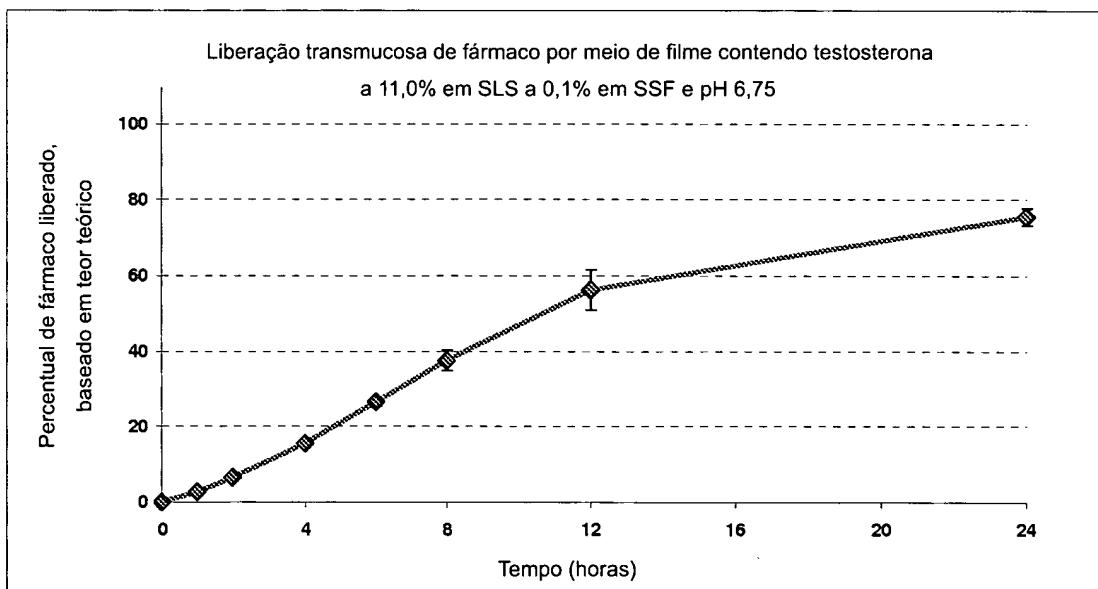


FIG. 4b



RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES ESTABILIZADAS CONTENDO FÁRMACOS ALCALINOS LÁBEIS"**.

A presente invenção refere-se composições bioadesivas estabilizadas, que contêm um fármaco alcalino lábil, e um método para o seu preparo. Em uma característica, a composição é extrudada por fusão a quente (HME), compreendendo uma mistura pré-formada de excipientes, incluindo um componente ácido e um material formador de matriz alcalina termoplástica, por exemplo, polímero. A mistura de excipientes é formada antes de ser combinada ao fármaco alcalino lábil. A mistura resultante é, em seguida, extrudada por fusão a quente para formar a composição HME. Agindo dessa maneira, o componente ácido é capaz de neutralizar ou de tornar a mistura de excipientes moderadamente ácida. Foi demonstrado que esse processo em particular reduz substancialmente a degradação de fármacos alcalinos lábeis durante o processo de extrusão por fusão a quente. A mistura de excipientes amolece ou fúndi-se durante este processo. Ela pode dissolver ou não partículas contendo fármacos. Vários excipientes funcionais podem ser incluídos no sistema de transporte para melhorar o desempenho do processo e/ou melhorar as propriedades químicas ou físicas da composição HME.

Novo quadro reivindicatório (total de 61 reivindicações) para processamento na Fase Nacional Brasileira.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de uma composição extrudada por fusão a quente, bioadesiva estabilizada, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

5 a) granulação seca ou úmida de, pelo menos, um material formador de matriz alcalina, com capacidade de intumescimento em água ou solúvel em água; pelo menos, um componente ácido; e opcionalmente, um ou mais antioxidantes, um ou mais polímeros hidrofóbicos, um ou mais polímeros hidrofílicos, um ou mais outros excipientes, ou uma combinação destes, para formar uma mistura de excipientes com pH em solução de 7 ou
10 menos;

 b) mistura da mistura de excipientes com um fármaco alcalino lábil para formar uma composição hidrofílica termoplástica, bioadesiva; e

 c) extrusão por fusão a quente da composição hidrofílica para
15 formar uma composição extrudada por fusão a quente bioadesiva, em que o material formador de matriz é termoplástico, bioadesivo, ou ambos.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa de extrusão por fusão a quente compreende:

20 co-extrusão da composição extrudada por fusão a quente, bioadesiva e uma segunda composição termoplástica hidrofóbica para formar um laminado bioadesivo, co-extrudado por fusão a quente, de duas camadas, compreendendo uma camada hidrofílica bioadesiva de reservatório e uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade, respectivamente,

25 em que a segunda composição termoplástica hidrofóbica, compreende, pelo menos, um polímero hidrofóbico, opcionalmente, um plastificante, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e opcionalmente, pelo menos, um componente ácido, em que a segunda composição exclui um fármaco.

30 3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende ainda as etapas de:

 extrusão por fusão a quente de uma segunda composição; e

laminação da composição bioadesiva, extrudada por fusão a quente, e da segunda composição em conjunto, para formar um laminado por fusão a quente, bioadesivo, de duas camadas compreendendo uma camada hidrofílica de reservatório bioadesiva e uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade, respectivamente,

em que a segunda composição termoplástica compreende, pelo menos, um polímero hidrofóbico, opcionalmente, um plastificante, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofílicos e opcionalmente, pelo menos, um componente ácido, em que a segunda composição exclui um fármaco.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a etapa de granulação é granulação úmida.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição é seca antes da etapa c).

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o material formador de matriz é PEO.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o componente ácido é selecionado a partir do grupo consistindo em ácidos orgânicos, ácidos inorgânicos, polímeros ácidos e combinações destes.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o componente ácido compreende um polímero bioadesivo.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o componente ácido compreende um ácido orgânico não-polimérico e um polímero bioadesivo.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a mistura de excipientes compreende ainda um polímero hidrofílico.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a mistura de excipientes compreende ainda um polímero hidrofóbico.

12. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado

pelo fato de que a etapa de granulação úmida é conduzida inicialmente por granulação úmida de um poloxâmero, um antioxidante, PEO e de um ácido inorgânico ou orgânico e, em seguida, adição de um polímero bioadesivo.

13. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado
5 pelo fato de que a etapa de granulação úmida é conduzida inicialmente por mistura de solução aquosa de ácido orgânico simples e polímero hidrofílico com uma solução alcoólica de antioxidante, seguida por adição de PEO e, em seguida, adição de um polímero bioadesivo.

14. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
10 pelo fato de que a primeira composição compreende dois ou mais polímeros termoplásticos e solúveis em água, com capacidade de intumescimento em água ou de erosão em água.

15. Processo de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracteriza-
do pelo fato de que a segunda composição compreende dois ou mais polí-
15 meros hidrofóbicos diferentes.

16. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado
pelo fato de que a etapa de laminação é de laminação catalisada por calor.

17. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado
pelo fato de que a etapa de laminação inclui as etapas de colocação de um
20 adesivo entre a camada de reservatório e a camada de reforço, seguido por compressão unindo as duas camadas.

18. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 3, caracterizado pelo fato de que o material formador de matriz compreen-
de um polímero bioadesivo.

19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
25 a 3, caracterizado pelo fato de que um ou mais polímeros hidrofílicos são selecionados independentemente, em cada ocorrência, a partir do grupo: um ou mais polímeros bioadesivos, um ou mais polímeros termoplásticos e/ou uma combinação destes.

20. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
30 a 3, caracterizado pelo fato de que o componente ácido compreende um ácido de mineral ou solução aquosa deste.

21. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a granulação úmida é conduzida com álcool aquoso.

22. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o material formador de matriz é selecionado a partir do grupo consistindo em óxido de polietileno, óxido de polipropileno, polímero de celulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e uma combinação destes.

23. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a composição extrudada por fusão a quente é uma composição terapêutica de liberação imediata ou rápida.

24. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a composição extrudada por fusão a quente é uma composição terapêutica de liberação retardada.

25. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a composição extrudada por fusão a quente é uma composição terapêutica de liberação controlada, prolongada, lenta, ampliada ou direcionada.

26. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a composição extrudada por fusão a quente está na forma farmacêutica adaptada para liberação de fármaco transdérmica, transmucosa, retal, pulmonar, nasal, vaginal, ocular ou óptica, ou sob a forma de dispositivo implantável de liberação de fármaco.

27. Composição farmacêutica estabilizada, extrudada por fusão a quente, caracterizada pelo fato de que compreende:

25 extrusão por fusão a quente de

(i) matriz termoplástica bioadesiva não alcalina compreendendo uma mistura pré-formada de excipiente compreendendo um polímero termoplástico bioadesivo alcalino e um componente ácido; misturado com

(ii) fármaco alcalino lábil e, opcionalmente, a um ou mais outros componentes;

em que a composição farmacêutica compreende a matriz em uma quantidade de 50,00 - 99,999% em peso e o fármaco em uma quanti-

dade de 0,001 - 50,00% em peso.

28. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o polímero termoplástico bioadesivo alcalino é PEO.

5 29. Composição de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o PEO é uma combinação de dois ou três PEO de graus diferentes.

30. Composição de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o componente ácido é selecionado a partir do grupo consistindo em um ácido orgânico polimérico, ácido orgânico não-polimérico,
10 ácido inorgânico e uma combinação destes.

31. Composição de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que o componente ácido compreende, pelo menos, dois ácidos diferentes, um dos quais um ácido orgânico polimérico.

32. Composição de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o PEO é selecionado a partir do grupo consistindo em
15 PEO grau 1, PEO grau 2 e PEO grau 3, em que PEO Grau 1 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 12 - 8800 mPa.s a 25°C, em uma solução a 5%, ou peso molecular aproximado variando de 100.000 - 600.000;

20 PEO Grau 2 é óxido de polietileno com uma viscosidade de solução no intervalo de 8800 mPa.s a 25°C em uma solução a 5% a 4000 mPa.s a 25°C em uma solução a 2% ou peso molecular aproximado variando de 900.000 - 2.000.000; e

25 PEO Grau 3 é óxido de polietileno com uma viscosidade de solução no intervalo de 1650 - 15.000 mPa.s a 25°C em uma solução a 1%, ou peso molecular aproximado variando de 4.000.000 - 8.000.000.

33. Composição de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente opacificante.

34. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que a mistura de excipientes é uma mistura granulada.
30

35. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o fármaco alcalino lábil é selecionado a partir do grupo

consistindo em testosterona, oxibutinina, morfina, fentanila, aspirina, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol e naltrexona.

36. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o componente ácido é selecionado a partir do grupo
5 consistindo em um ácido orgânico polimérico, ácido orgânico não-polimérico, ácido inorgânico e uma combinação destes.

37. Composição de acordo com a reivindicação 36, caracterizada pelo fato de que o componente ácido compreende, pelo menos, dois ácidos diferentes, um dos quais é um ácido orgânico polimérico.

10 38. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que compreende:

Matéria-prima	%p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50,00
PEO Grau 1	5,00 - 50,00
PEO Grau 2	5,00 - 50,00
PEO Grau 3	5,00 - 50,00
CARBOPOL	0,25 - 35,00
Componente ácido não-polimérico	0,001 - 10,00
POLOXÂMERO	0,25 - 20,00

39. Composição de acordo com a reivindicação 38, caracterizada pelo fato de que:

15 PEO Grau 1 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 12 - 8800 mPa.s a 25°C, em uma solução a 5%, ou peso molecular aproximado variando de 100.000 - 600.000;

20 PEO Grau 2 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 8800 mPa.s a 25°C em uma solução a 5% a 4000 mPa.s a 25°C em uma solução a 2%, ou peso molecular aproximado variando de 900.000 - 2.000.000; e

PEO Grau 3 é óxido de polietileno com viscosidade de solução no intervalo de 1650 - 15.000 mPa.s a 25 °C em uma solução a 1%, ou peso molecular aproximado variando de 4.000.000 - 8.000.000.

40. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracteriza-

da pelo fato de que:

o polímero termoplástico bioadesivo alcalino é selecionado a partir do grupo consistindo em PEO, Hidroxipropilcelulose e uma combinação destes;

- 5 o componente ácido é selecionado a partir do grupo consistindo em um ácido orgânico polimérico, ácido orgânico não-polimérico, ácido orgânico e uma combinação destes; e

compreendendo ainda, pelo menos, um dos seguintes:

- um polímero hidrofílico selecionado a partir do grupo consistindo
10 em poloxâmero, óxido de polietileno, poli(vinil álcool), carbômero, policarbofila, quitosano, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose, carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxietilmetilcelulose, hidroximetilcelulose, metilcelulose, povidona (polivinilpirrolidonas), carboxipolimetileno, polietilenoglicol, ácido algínico, poliacrilamida, polimetacrilamida,
15 mida, polifosfazeno, polioxazolidina, poli(ácido hidroxialquilcarboxílico), alginato, carregenato, carbômero, alginato de amônia, alginato de sódio, goma natural, goma guar, goma acácia, goma tragacanta, goma xantana, gelatina e uma combinação destes;

- um polímero hidrofóbico selecionado a partir do grupo consistindo em gantrez, polímero de poliacrilato, alquilcelulose, etilcelulose, cera, poliéster e uma combinação destes;
20

- um polímero bioadesivo selecionado a partir do grupo consistindo em Óxido de Polietileno, Carbômero, Policarbofila, Copolímero de Metil-Vinil Éter e Ácido ou Anidrido Maléico, Carboximetilcelulose Sódica, um ou
25 mais polímeros acrílicos, um ou mais ácidos poliacrílicos, copolímeros destes polímeros e uma combinação destes;

- um material formador de matriz selecionado a partir do grupo consistindo em óxido de polietileno, óxido de polipropileno, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona-co-vinilacetato, PLA, PLGA, copolímero de acrilato e metacrilato, polietileno, policaprolactona, polietileno-co-polipropileno, alquilcelulose, metilcelulose, hidroalquilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxibutilcelulose, hidroxialquilalquilcelulose,
30

hidroxietilmetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, amido, pectina, polissacárido, tragacanta, goma arábica, goma guar, estearato de sacarose, goma xantana, lipídeo, cera, monoglicerídeo, diglicerídeo e triglicerídeos, álcool cetílico, álcool estearílico, cera parafilme, óleo vegetal hidrogenado, óleo de
 5 rícino, monoestearato de glicerol, poliol, xilitol, manitol, sorbitol, ácido alfa-hidróxi, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido maléico, ácido málico, polímero entérico, acetato ftalato de celulose, AS, shellac, e uma combinação destes;

um plastificante selecionado a partir do grupo consistindo em
 10 glicol, propilenoglicol, polietilenoglicol, álcool polihídrico, glicerina, sorbitol, éster de glicerol, triacetato de glicerol, triglicerídeo de ácido graxo, óleo mineral, dietil ftalato de dietila, citrato de tributila, citrato de trietila, sebacato de dibutila, óleo vegetal, óleo de rícino e uma combinação destes;

um antioxidante selecionado a partir do grupo consistindo em
 15 Vitamina E, succinato de Vitamina E, Vitamina E TPGS, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, propil galato, bissulfito de sódio, ascorbato de sódio, formaldeído sulfoxilato de sódio, metabissulfito de sódio e uma combinação destes;

20 um agente opacificante selecionado a partir do grupo consistindo em dióxido de titânio, talco, carbonato de cálcio e uma combinação destes; e

um lubrificante térmico selecionado a partir do grupo consistindo em ésteres graxos, monooleato de glicerila, monoestearato de glicerila, cera,
 25 cera de carnaúba, cera de abelha, succinato de vitamina E e uma combinação destes.

41. Composição de acordo com a reivindicação 40, caracterizada pelo fato de que o bioadesivo termoplástico alcalino é PEO e o PEO é uma combinação de três PEO de graus diferentes.

30 42. Composição de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que o PEO Grau 3 possui uma viscosidade mais alta do que a do PEO Grau 3, o qual possui viscosidade mais alta do que a do PEO

Grau 1.

43. Composição de acordo com a reivindicação 42, caracterizada pelo fato de que:

5 PEO Grau 1 é óxido de polietileno com uma viscosidade de solução no intervalo de 12 - 8800 mPa.s a 25°C, em uma solução a 5%, ou peso molecular aproximado variando de 100.000 - 600.000;

PEO Grau 2 é óxido de polietileno com uma viscosidade de solução no intervalo de 8800 mPa.s a 25°C em uma solução a 5% a 4000 mPa.s a 25°C em uma solução a 2%, ou peso molecular aproximado variando de 900.000 - 2.000.000; e

PEO Grau 3 é óxido de polietileno com uma viscosidade de solução no intervalo de 1650 - 15.000 mPa.s a 25 °C em uma solução a 1%, ou peso molecular aproximado variando de 4.000.000 - 8.000.000.

44. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que a mistura pré-formada de excipientes foi preparada por granulação úmida antes de mistura com o fármaco alcalino lábil.

45. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a etapa de granulação úmida é conduzida inicialmente por granulação úmida de um poloxâmero, um antioxidante, PEO e de um ácido inorgânico ou orgânico e, em seguida, adição de um polímero bioadesivo.

46. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a etapa de granulação úmida é conduzida inicialmente por mistura de uma solução aquosa de ácido orgânico simples e polímero hidrofílico com uma solução alcoólica de antioxidante, seguida por adição de PEO e, em seguida, adição de um polímero bioadesivo.

47. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o componente ácido é selecionado a partir do grupo consistindo em ácidos orgânicos, ácidos inorgânicos, polímeros ácidos e combinações destes.

48. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a granulação úmida é conduzida com água, tampão ou solvente orgânico aquoso.

49. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que compreende:

Matéria-prima	%p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50
Polímero termoplástico bioadesivo alcalino	10 - 99,9
Componente ácido	0,001 - 10

50. Composição de acordo com a reivindicação 49, caracterizada pelo fato de que o polímero termoplástico bioadesivo alcalino é PEO.

5 51. Composição de acordo com a reivindicação 50, caracterizada pelo fato de que compreende:

Matéria-prima	%p/p
Fármaco alcalino lábil	0,001 - 50
PEO	10 - 99,9
Componente ácido polimérico	0,25 - 35
Componente ácido não-polimérico	0,001 - 10

52. Composição de acordo com a reivindicação 51, caracterizada pelo fato de que compreende PEO grau 1, PEO grau 2, e PEO grau 3, cada um em uma quantidade de 5 - 50% em peso.

10 53. Composição de acordo com a reivindicação 52, caracterizada pelo fato de que compreende ainda polaxâmero em uma quantidade de 0,25 - 20% em peso, em que o componente ácido polimérico compreende carbopol.

15 54. Composição de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que compreende ainda uma camada de reforço.

55. Composição de acordo com a reivindicação 54, caracterizada pelo fato de que a camada de reforço compreende:

Matéria-prima	%p/p
Polímero termoplástico	10,00 - 99,9
Polímero hidrofóbico	0,1 - 99,9

56. Composição de acordo com a reivindicação 54, caracterizada pelo fato de que a camada de reforço compreende:

Matéria-prima	%p/p
Óxido de polietileno	5 - 99,9
Polímero hidrofóbico	0,1 - 99,9

57. Composição de acordo com a reivindicação 56, caracterizada pelo fato de que o PEO compreende PEO grau 1, PEO grau 2, e PEO grau 3, cada um em uma quantidade de 5 - 50% em peso.

58. Composição de acordo com a reivindicação 57, caracterizada pelo fato de que o polímero hidrofóbico compreende polímero poliacrilato em uma quantidade de 10 - 85% em peso e etilcelulose em uma quantidade de 1 - 85% em peso.

59. Composição de acordo com a reivindicação 55, caracterizada pelo fato de que a camada de reforço compreende ainda um componente ácido.

60. Processo para preparação de um laminado bioadesivo estabilizado, extrudado por fusão a quente, compreendendo uma camada hidrofílica bioadesiva de reservatório, incluindo um fármaco alcalino lábil, um polímero formador de matriz alcalina e um componente ácido, e uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

a) granulação úmida ou seca de, pelo menos, um polímero termoplástico alcalino, com capacidade de intumescimento em água ou solúvel em água, um antioxidante, pelo menos um polímero bioadesivo, pelo menos um componente ácido, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofóbicos, opcionalmente um ou mais polímeros hidrofílicos e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes para formar uma mistura de excipientes com pH em solução (quando dissolvidos) de aproximadamente 7 ou menos, ou abaixo do pH em que ocorre degradação do fármaco alcalino lábil;

b) mistura da mistura de excipientes com um fármaco alcalino lábil para formar uma primeira composição hidrofílica termoplástica bioadesiva;

c) extrusão da primeira composição para formar uma camada hidrofílica bioadesiva de reservatório;

d) extrusão da segunda composição hidrofóbica termoplástica para formar uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade; e

e) laminação da camada de reservatório com a camada de reforço para formar o laminado,

5 em que a segunda composição compreende pelo menos um polímero hidrofóbico, um plastificante, opcionalmente um ou mais polímeros hidrofílicos, e opcionalmente pelo menos um componente ácido.

61. Processo para preparação de um laminado bioadesivo estabilizado de duas camadas, compreendendo uma camada hidrofílica bioadesiva de reservatório, incluindo um fármaco alcalino lábil, um polímero formador de matriz alcalina e um componente ácido, e uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

a) granulação úmida ou seca de, pelo menos, um polímero termoplástico alcalino, com capacidade de intumescimento em água ou solúvel em água, um antioxidante, pelo menos um polímero bioadesivo, pelo menos um componente ácido, opcionalmente, um ou mais polímeros hidrofóbicos, opcionalmente um ou mais polímeros hidrofílicos e, opcionalmente, um ou mais outros excipientes para formar uma mistura de excipientes com pH em solução (quando dissolvidos) de aproximadamente 7 ou menos, ou abaixo do pH em que ocorre a degradação do fármaco alcalino lábil;

b) mistura da mistura de excipientes com um fármaco alcalino lábil para formar uma primeira composição hidrofílica termoplástica bioadesiva;

25 c) extrusão da primeira composição para formar uma camada hidrofílica bioadesiva de reservatório; e

d) ou (i) extrusão por fusão a quente da segunda composição hidrofóbica termoplástica sobre a camada de reservatório para formar um laminado bioadesivo de duas camadas,

30 (ii) extrusão por fusão a quente da segunda composição para formar uma camada hidrofóbica de reforço com baixa permeabilidade e, subsequentemente, laminação da camada de reservatório e da camada de

reforço para formarem juntas um laminado bioadesivo de duas camadas; ou

(iii) moldagem da segunda composição sobre a camada de reservatório para formar um laminado bioadesivo de duas camadas,

- em que a segunda composição compreende pelo menos um polímero hidrofóbico, um plastificante, opcionalmente um ou mais polímeros hidrofílicos, e opcionalmente pelo menos um componente ácido.
- 5