

(11) Número de Publicação: **PT 1477162 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/16 (2007.10) **A61K 31/485** (2007.10)

A61P 25/04 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **1994.06.14**

(30) Prioridade(s): **1993.06.23 US 81618**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.11.17**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.09.24**
245/2008

(73) Titular(es):

EURO-CELTIQUE S.A.

2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653
LUXEMBOURG

LU

(72) Inventor(es):

FRANK PEDI JR.

BENJAMIN OSHLACK

MARK CHASIN

US

US

US

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA REVESTIDAS COM DISPERSÕES AQUOSAS DE ETILCELULOSE**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO**"Formulações de libertação controlada revestidas com dispersões aquosas de etilcelulose"**Antecedentes do invento

Um aspecto importante da fabricação, aspectos regulatórios e de aprovação de todas as formas de dosagem relaciona-se com a sua estabilidade durante períodos de tempo prolongados. Os dados de estabilidade obtidos relativamente a uma forma de dosagem particular afectam directamente o seu tempo de vida. A estabilidade de uma forma de dosagem farmacêutica está relacionada com a manutenção das suas propriedades físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas quando armazenada, isto é, numa embalagem e ambiente particulares. Os requisitos de estudos de estabilidade estão previstos, por exemplo, em "Good Manufacturing Practices" (GMPs), de U.S.P., bem como nos requisitos regulatórios do país onde se pretende obter a autorização para comercializar uma dosagem. Nos Estados Unidos, o pedido para testar e eventualmente comercializar, uma droga ou formulação de uma droga pode ser feito através de "New Drug Application (NDA)", de "Abbreviated New Drug Application (ANDA)" ou de "Investigational New Drug Applications (IND)".

Os agentes usados nas formulações de dosagem de libertação sustentada colocam frequentemente problemas especiais no que diz respeito à sua estabilidade física durante a armazenagem. Por exemplo, sabe-se que as ceras que têm sido usadas nestas formulações sofrem alterações físicas com uma armazenagem prolongada, havendo como tal que tomar precauções para as estabilizar na altura da fabricação ou de prevenir que a alteração ocorra. Sabe-se que as gorduras ou ceras quando usadas em estado puro podem cristalizar em formas instáveis, causando variações imprevisíveis nas velocidades de disponibilização durante os testes de estabilidade quando da fabricação e durante a armazenagem posterior.

Sabe-se que em muitos casos se podem levar a cabo certas estratégias para obter formulações estabilizadas de libertação controlada, tais como assegurar que os agentes individuais estejam numa forma estável antes de serem incorporados no produto, e que o processamento não altere esta condição, retardando a instabilidade através da inclusão de aditivos adicionais, e induzindo os agentes individuais da forma de dosagem a atingir um estado de estabilidade antes do produto estar finalmente completo.

Reconhece-se também que o teor de humidade do produto pode influenciar a estabilidade do mesmo. As mudanças no nível de hidratação de um filme polimérico, tal como as etilceluloses, podem alterar a permeabilidade à água e a disponibilidade da droga. Sabe-se também que ligantes como a acácia se tornam mais solúveis quando expostos à humidade e calor. Contudo, o teor em humidade de um produto pode ser controlado de forma razoavelmente eficaz através do controlo do método de processamento e do seu acondicionamento apropriado.

Os polímeros hidrófobos tais como alguns derivados celulósicos, a zeína, resinas acrílicas, ceras, álcoois alifáticos superiores, e ácidos polilácticos e poliglicólicos têm sido usados na arte antecedente para desenvolver formas de dosagem de libertação controlada. Os métodos de utilização destes polímeros para desenvolver formas de dosagem de libertação controlada tais como os comprimidos, cápsulas, supositórios, esferóides, contas, ou microesferas são destinados a revestir exteriormente as unidades de dosagem individual com estes polímeros hidrófobos. É sabido na arte anterior que estes revestimentos hidrófobos podem ser aplicados a partir de uma solução, suspensão ou a seco. Dado que a maior parte destes polímeros têm uma solubilidade baixa em água, eles são normalmente aplicados por dissolução do polímero num solvente orgânico e pulverização da solução nas formas individuais da droga (tais como contas ou comprimidos) eliminado depois o solvente por evaporação.

As dispersões aquosas dos polímeros hidrófobos têm sido usadas na arte anterior para revestir as formas farmacêuticas de dosagem por razões estéticas tais como o revestimento de

comprimidos ou esferas por um filme ou para efeitos de mascarar sabores desagradáveis. Contudo, estas formas de dosagem são usadas para a administração com libertação imediata da droga activa contida na forma de dosagem.

O uso de solventes orgânicos na preparação de revestimentos hidrófobos é considerado indesejável devido aos problemas inerentes respeitantes à sua inflamabilidade, ao seu poder cancerígeno, às preocupações ambientais, e de segurança em geral. Contudo, é considerado muito desejável na arte dispor de revestimentos de libertação controlada derivados de dispersões aquosas de um material hidrófobo, tal como a etilcelulose.

Infelizmente, até à data, embora muitas formulações tenham sido experimentalmente preparadas com base num revestimento hidrófobo derivado de uma dispersão aquosa de forma a se obter a libertação controlada de um agente activo, essas formulações não provaram ser comercialmente viáveis devido a problemas de estabilidade. Têm sido usadas dispersões poliméricas aquosas para produzir formas de dosagem estáveis de libertação controlada, mas isto só tem sido possível através de outros métodos tais como a incorporação das mesmas na matriz da forma de dosagem, em vez de através da utilização de um revestimento da dispersão aquosa polimérica de forma a obter propriedades retardantes.

Quando o revestimento através de dispersões aquosas poliméricas é destinado a obter um determinado perfil de libertação do(s) agente(s) activo(s) durante várias horas ou mais, é sabido na arte que o perfil de libertação por dissolução se altera com o envelhecimento, isto é, quando o produto final revestido é armazenado durante um certo período de tempo, durante o qual possa ser exposto a temperaturas elevadas e/ou humidades acima das condições ambiente. Este problema é ilustrado, por exemplo, por Dressman *et al.*, *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 18 (1991), pp. 645-655, Controlled Release Society, Inc., que relata que as peletes de fenilpropanolamina HCl revestidas com um filme à base de etilcelulose apenas são estáveis à temperatura ambiente sob condições de humidade ambiente. Munday *et al.*, *Drug Level. and Indus. Phar.*, 17 (15) 2135-

2143 (1991) também refere que mini-comprimidos revestidos com um filme de teofilina revestidos com um filme de etilcelulose com PEG (2:1), e etilcelulose com Eudragit L (2:1) impediram a dissolução durante a armazenagem sob condições de tensão, sendo o grau de diminuição da libertação directamente proporcional à temperatura, enquanto o efeito da humidade relativa (RH) pareceu ser insignificante. Munday *et al.* concluíram que a diminuição da velocidade de libertação se devia à diminuição da velocidade da difusão molecular da droga através do material de revestimento polimérico, e sugeriu que a alteração se devia a modificações significativas na permeabilidade do polímero que ocorriam durante a armazenagem experimental.

Sabe-se que este problema de instabilidade não existe quando os polímeros são aplicados a partir de uma solução de solvente orgânico.

Objectos e sumário do invento

É consequentemente um objecto do presente invento fornecer um comprimido de libertação controlada compreendendo um núcleo contendo um agente activo, por exemplo, um agente terapeuticamente activo, um agente desinfectante, um agente de limpeza, um agente sanitário e um agente fertilizante revestido com uma dispersão aquosa de um polímero hidrófobo, por exemplo, alquilcelulose ou polímeros acrílicos de tal forma que se estabeleça um perfil de dissolução estável do agente activo quando colocado num ambiente de utilização.

Constitui outro objecto do presente invento o fornecimento de uma formulação de libertação controlada constituída por uma série de contas inertes compreendendo uma quantidade eficaz de agente activo, sendo as contas revestidas com uma dispersão aquosa de um polímero hidrófobo e fornecendo uma dissolução reproduzível, estável apesar da exposição a condições de armazenagem aceleradas.

Constitui outro objecto do presente invento o fornecimento de um método de preparação de um comprimido de libertação controlada compreendendo um núcleo ou substrato sólido contendo um agente activo e um agente de modificação

da libertação, revestido por uma dispersão aquosa de um polímero hidrófobo de forma a que se estabeleça um perfil de dissolução estável do agente activo quando colocado num ambiente de utilização, apesar da exposição a condições de armazenagem aceleradas.

Constitui ainda outro objecto do presente invento o fornecimento de uma formulação de libertação controlada compreendendo um substrato contendo um agente activo e um agente de modificação da libertação, revestido por uma dispersão aquosa de um polímero hidrófobo de forma a que se estabeleça um perfil de dissolução estável do agente activo quando colocado num ambiente de utilização, mesmo após armazenagem durante um período de tempo em que a formulação de revestimento possa ser exposta a condições de armazenagem de temperatura e/ou humidade elevadas acima das condições ambiente.

Constitui ainda um objecto do presente invento o fornecimento de uma formulação de libertação controlada em que a libertação controlada é causada por um agente modificador de libertação e/ou por um revestimento da formulação de uma dispersão aquosa de um polímero hidrófobo tal como a etilcelulose cujo revestimento resulta numa dissolução estável de um agente activo contido na formulação, apesar da exposição a condições de armazenagem aceleradas de tal forma que a dissolução seja considerada aceitável por um organismo regulador governamental tal como o U.S. FDA para efeitos de atribuição da data de validade.

Os objectos acima mencionados e outros são atingidos pelo presente invento, que se refere em parte a uma formulação de libertação controlada compreendendo um substrato contendo um agente activo numa quantidade suficiente de forma a fornecer o efeito desejado num ambiente de utilização, e um agente modificador de libertação numa quantidade eficaz para modular a velocidade de libertação do agente activo, sendo o referido substrato revestido com uma dispersão aquosa de etilcelulose plasticizada numa quantidade suficiente para obter uma libertação controlada de referido agente activo quando a referida formulação é exposta a um fluido ambiental. O substrato revestido é curado a uma

temperatura maior do que a temperatura de transição vítrea da dispersão aquosa da etilcelulose plastificada e a uma humidade relativa de desde cerca de 60% a cerca de 100% durante um período de tempo suficiente até que se atinja o ponto final de cura em que o referido substrato revestido dá origem a uma dissolução estabilizada do referido agente activo, a qual se mantém inalterada após a exposição a condições de armazenagem aceleradas, sendo o referido ponto final de cura determinado por comparação do perfil de dissolução da formulação imediatamente após a cura com o perfil de dissolução da formulação após exposição a condições de armazenagem aceleradas, por exemplo, de um a três meses a uma temperatura de 37°C e a uma humidade relativa de 80%. Em certas concretizações preferidas, o substrato é revestido com um ganho de peso resultante de cerca de 2% a cerca de 25%.

Noutras concretizações, o substrato revestido é curado a uma temperatura maior que a temperatura de transição vítrea de uma dispersão aquosa de etilcelulose plastificada e a uma humidade relativa de desde cerca de 60% a cerca de 100% de forma a causar a coalescência das partículas individuais de etilcelulose no referido revestimento e a gradualmente atrasar a libertação do agente activo referido quando exposto a um fluido ambiental, até se atingir um ponto final em que a substrato revestido curado, quando sujeito a dissolução *in vitro*, liberta a agente activo referido em quantidades que não variam em qualquer ponto no tempo ao longo da curva de dissolução em mais de 20% da quantidade total de agente activo libertado, em comparação com a dissolução *in vitro* do referido substrato antes da cura.

Ainda noutras concretizações do invento, a formulação de cura fornece uma dissolução estabilizada do referido agente activo que se mantém imutável após a exposição a condições de armazenagem aceleradas, sendo a dissolução estabilizada considerada apropriada pela United States Food & Drug Administration para efeitos de atribuição de um prazo de validade à referida formulação.

Outras concretizações preferidas referem-se a uma formulação de dosagem de libertação controlada compreendendo um substrato revestido com uma quantidade eficaz de uma

dispersão aquosa de etilcelulose de modo a obter a libertação controlada de um agente activo cuja formulação, após exposição a condições de armazenagem aceleradas de pelo menos um mês a 40°C/75% HR, liberta uma quantidade de agente terapêuticamente activo que não varia em qualquer ponto no tempo de dissolução em mais de cerca de 20% da quantidade total de agente terapêuticamente activo libertado, quando comparada com a dissolução *in vitro* conduzida antes da armazenagem.

Noutras concretizações, o substrato revestido revela, através de testes de dissolução *in vitro*, uma gama de variação após exposição a condições de armazenagem aceleradas que não é maior do que cerca de 20% em qualquer ponto no tempo quando comparada com o perfil de dissolução anterior à exposição às condições de armazenagem aceleradas.

O agente activo pode ser escolhido de entre uma larga variedade de utilizações, incluindo mas não se lhes limitando, os agentes terapêuticos sistemicamente activos, agentes terapêuticos localmente activos, desinfectantes, agentes de limpeza, perfumes, fertilizantes, desodorizantes, corantes, repelentes de animais, repelentes de insectos, pesticidas, herbicidas, fungicidas, e estimulantes do crescimento de plantas.

O presente invento refere-se adicionalmente a uma formulação sólida de dosagem oral de libertação controlada, compreendendo um substrato contendo um agente terapêutico sistemicamente activo numa quantidade suficiente para fornecer um efeito terapêutico quando a formulação é administrada oralmente. O substrato é revestido com uma dispersão aquosa de etilcelulose plastificada e curado a uma temperatura maior que a temperatura de transição vítrea da dispersão aquosa da etilcelulose plastificada e a uma humidade relativa de desde cerca de 60% a cerca de 100% durante um período de tempo suficiente para que se atinja uma libertação controlada do referido agente activo quando medida pelo método USP Paddle a 100 rpm a 900 ml de tampão aquoso (pH entre 1,6 e 7,2) a 37°C de cerca de 5% a cerca de 42,5% (em peso) de agente activo libertado após 1 hora, de cerca de 15% a cerca de 60% (em peso) de agente activo libertado após

2 horas, de cerca de 17% a cerca de 75% (em peso) de agente activo libertado após 4 horas, e de cerca de 20% a cerca de 90% (em peso) de agente activo libertado após 8 horas, estando o referido substrato revestido curado de forma originar a coalescência das partículas individuais de etilcelulose no referido revestimento e a gradualmente diminuir a libertação do referido agente activo quando expostas a um fluido ambiental até se atingir um ponto final, no qual a velocidade de libertação (por exemplo, dissolução *in vitro*) obtida após a exposição do substrato revestido curado a condições de armazenagem aceleradas de 37°C e 80% de humidade relativa durante um a três meses se mantém estável quando comparada com a velocidade de libertação obtida imediatamente após a cura. A forma de dosagem fornece preferencialmente um efeito terapêutico durante cerca de 24 horas. O presente invento refere-se adicionalmente a um método de preparação da forma de dosagem.

O presente invento também se refere a um método para obtenção de uma formulação de libertação controlada de um agente activo, que compreende a preparação de um substrato sólido compreendendo um agente activo, o revestimento do substrato com uma quantidade suficiente de uma dispersão aquosa de etilcelulose plastificada para obter uma libertação controlada predeterminada do agente activo quando o substrato revestido é exposto a um fluido ambiental, e cura do substrato revestido a uma temperatura maior que a temperatura de transição vítrea da dispersão aquosa de etilcelulose plastificada e a uma humidade relativa de cerca de 60% a cerca de 100% até se atingir o ponto final de cura no qual o referido substrato revestido possibilita a dissolução estabilizada do referido agente activo, que permanece inalterada após exposição a condições de armazenagem aceleradas. O ponto final é determinado por exemplo comparando o perfil de dissolução da formulação imediatamente após cura com o perfil de dissolução da formulação após exposição a condições de armazenagem aceleradas de, por exemplo, um a três meses a uma temperatura de 37°C e a uma humidade relativa de 80%.

O presente invento refere-se ainda a um método de tratamento de um paciente com uma forma de dosagem oral

sólida descrita acima. Neste método, o presente invento compreende ainda a administração de uma forma de dosagem oral sólida compreendendo o substrato revestido curado ao paciente de forma a obter o efeito terapêutico desejado durante cerca de 12 horas a cerca de 24 horas. Em concretizações especialmente preferidas, as formas de dosagem sólidas orais do presente invento fornecem o efeito terapêutico desejado durante cerca de 24 horas.

O presente invento proporciona muitos benefícios sobre os revestimentos anteriormente conhecidos na arte, incluindo, mas não se lhes limitando, a possibilidade de evitar os solventes orgânicos que têm problemas de segurança inerentes (inflamabilidade, carcinogenicidade, problemas ambientais, segurança em geral), e uma estabilidade prolongada que pode resultar na extensão do tempo de vida e do prazo de validade.

Breve descrição dos desenhos

Os seguintes desenhos são ilustrativos das concretizações do invento e não são destinados a limitar o âmbito do invento tal como é enquadrado pelas reivindicações.

A Figura A é um SEM de uma esfera farmacêutica revestida com um revestimento de libertação controlada do presente invento antes da cura;

A Figura B é um SEM da esfera revestida representada na Figura A após cura, de acordo com o presente invento;

A Figura 1 é uma representação gráfica dos resultados de estabilidade de dissolução obtidos com o Exemplo 1;

A Figura 2 é uma representação gráfica dos resultados de estabilidade de dissolução do Exemplo Comparativo 1A;

A Figura 3 é uma representação gráfica dos resultados de estabilidade de dissolução do Exemplo Comparativo 1B;

A Figura 4 é uma representação gráfica dos resultados de estabilidade de dissolução do Exemplo Comparativo 1C;

A Figura 5 é uma representação gráfica dos resultados de estabilidade de dissolução do Exemplo 1, comparando os perfis de dissolução obtidos sob várias condições diferentes;

A Figura 6 é uma representação gráfica dos perfis de dissolução iniciais obtidos sob várias condições de cura;

A Figura 7 é uma representação gráfica dos resultados obtidos no Exemplo Comparativo 18 A.

A Figura 8 é uma representação gráfica dos resultados obtidos no Exemplo 18.

A Figura 9 é uma representação gráfica dos resultados obtidos no Exemplo 19.

A Figura 10 é uma representação gráfica dos resultados obtidos no Exemplo 21.

A Figura 11 é uma representação gráfica que compara a libertação *in vitro* dos Exemplos 22 e 23 com uma referência comercialmente disponível (MS Contin);

A Figura 12 é uma representação gráfica dos níveis sanguíneos obtidos para a formulação de libertação controlada dos Exemplos 22 e 23 comparativamente a uma referência comercialmente disponível (MS Contin).

A Figura 13 é uma representação gráfica dos níveis sanguíneos obtidos quando duas cápsulas de 30 mg do Exemplo 23 são administradas, comparativamente a um comprimido de 30 mg de MS Contin;

A Figura 14 é uma representação gráfica que compara a libertação *in vitro* dos Exemplo 23 e 24 em comparação com MS Contin;

A Figura 15 é uma representação gráfica dos níveis sanguíneos obtidos nos Exemplos 23 e 24 em comparação com MS Contin; e

A Figura 16 é a representação gráfica dos níveis sanguíneos obtidos quando duas cápsulas de 30 mg do Exemplo 24 são administradas ao mesmo tempo, comparativamente a um comprimido de 30 mg de MS Contin.

Descrição detalhada

As dispersões aquosas de polímeros hidrófobos usados como revestimentos no presente invento podem ser usadas para revestir substratos tais como comprimidos, esferóides (ou contas), microesferas, peletes, contas de resinas permutadoras de iões, e outros sistemas multi-partículas de forma a obter uma libertação controlada do agente activo desejada. Os grânulos, esferóides, ou peletes, etc., preparados de acordo com o presente invento podem ser apresentados numa cápsula ou noutra forma de dosagem adequada. Os comprimidos do presente invento podem apresentar qualquer forma adequada, tal como esférica, oval, bicôncava, hemi-esférica, qualquer forma poligonal tal como quadrada, rectangular, pentagonal, e idênticas.

De forma a obter uma formulação de libertação controlada, é normalmente necessário revestir o substrato compreendendo o agente activo com uma quantidade suficiente de dispersão aquosa do polímero hidrófobo, por exemplo etilcelulose, de forma a obter um nível de ganho de peso de desde cerca de 2 a cerca de 25 por cento, embora o revestimento possa ser maior ou menor dependendo das propriedades físicas do agente activo, da velocidade de libertação desejada, da inclusão do plastificante na dispersão aquosa e da maneira de incorporação da mesma, por exemplo.

Os substratos revestidos curados do presente invento possibilitam um perfil de dissolução estável (por exemplo, libertação do agente activo no ambiente de utilização) quando armazenados durante períodos de tempo longos à temperatura e humidade ambiente (por exemplo, teste a longo prazo (tempo real)), e quando testados sob condições de armazenagem aceleradas.

Os termos “perfil de dissolução estável” e “ponto final de cura” são definidos de acordo com os objectivos do presente invento como significando que o substrato revestido curado procede reprodutivelmente à libertação do agente activo quando colocado num ambiente de utilização de uma forma não variável, mesmo após a exposição do substrato revestido curado a condições de armazenagem aceleradas. Os peritos na especialidade reconhecerão que “não variável” significa que qualquer modificação na libertação do agente activo da formulação revestida curada é considerada insignificante no que diz respeito ao efeito desejado. Para as formulações farmacêuticas, a estabilidade é determinada, por exemplo, por uma agência reguladora tal como a Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos, com o objectivo de atribuir uma data de validade à formulação.

A frase “condições de armazenagem aceleradas” significa, por exemplo, condições de armazenagem de temperatura elevada e/ou humidade relativa elevada. Preferencialmente, a frase “condições de armazenagem aceleradas” refere-se a condições de armazenagem às quais a formulação final da droga é sujeita com o objectivo de obter a aprovação regulatória (por exemplo, aprovação do FDA nos Estados Unidos) e uma data de validade.

O termo “data de validade” refere-se de acordo com os objectivos do presente invento à data que designa o tempo durante o qual se espera que um lote do produto (por exemplo, o substrato revestido curado) se mantenha dentro da especificação se armazenado sob condições definidas, e após a qual não deverá ser usado.

O termo “gama” é definido de acordo com os objectivos do presente invento como sendo a diferença entre as medições de dissolução *in vitro* das formulações de libertação controlada obtidas quando se compara o perfil de dissolução (curva) obtido pela formulação após o termo da fabricação do produto revestido (antes da armazenagem) e o perfil de dissolução obtido após o produto revestido ser exposto a condições de armazenagem aceleradas, expressa na forma de percentagem do agente activo libertado do produto revestido em qualquer

ponto durante o período de dissolução ao longo das curvas de dissolução.

Em geral, a duração dos estudos e as condições de armazenagem teste requeridas pelas agências reguladoras tais como a FDA para formulações farmacêuticas são suficientes para cobrir a armazenagem, o transporte e a utilização subsequente. As condições de armazenagem teste permitidas podem variar dependendo das particularidades do produto. Por exemplo, as drogas sensíveis à temperatura devem ser armazenadas alternativamente em condições de temperatura baixa, a qual pode ser destinada a ser a temperatura teste de armazenagem de longo prazo. Nestes casos, aceita-se geralmente que o teste em condições aceleradas deve ser levado a cabo a uma temperatura de pelo menos 15°C acima desta temperatura designada por temperatura de armazenagem de longo termo, juntamente com condições de humidade relativa apropriadas para essa temperatura.

Um teste em condições aceleradas geralmente aceite utilizado segundo as orientações do FDA refere-se à armazenagem de uma droga (por exemplo, no seu contentor e embalagem) a 80% de humidade relativa (HR) e 37°C (orientações FDA de 1985). Se o produto resiste durante, por exemplo, três meses sob estas condições (estabilidade química, dissolução, e características físicas), então será atribuída ao produto, por exemplo, um prazo de validade de dois anos. Este teste acelerado é agora também considerado aceitável se conduzido a 75% de HR e 40°C (orientações FDA 1987). Foi recentemente proposto que o teste de armazenagem de longa duração para as formulações farmacêuticas seja conduzido a 25°C±2°C e a não menos de 60% HR±5% durante um período de tempo mínimo de 12 meses. Foi ainda proposto que os testes em condições aceleradas para as formulações farmacêuticas sejam conduzidos a 40°C±2°C a 75% HR±5% durante um período mínimo de tempo de 6 meses. Todos os critérios de testes em condições aceleradas acima indicados e os outros são considerados equivalentes para os efeitos do presente invento, no que diz respeito à determinação de estabilidade e determinação do ponto final de cura.

A inclusão de uma quantidade eficaz de plastificante na dispersão aquosa de polímero hidrófobo melhorará ainda as propriedades físicas do filme. Por exemplo, devido ao facto de a etilcelulose ter uma temperatura de transição vítrea relativamente alta e não formar filmes flexíveis sob condições de revestimento normais, é necessário plastificar a etilcelulose antes de a usar como material de revestimento.

A plastificação da etilcelulose pode ser levada a cabo através da dita "plastificação interna" ou por "plastificação externa". A adequabilidade de um plastificante depende da sua afinidade ou poder de solvatação em relação ao polímero e a sua eficácia na interferência com as ligações polímero-polímero. Esta actividade confere a desejada flexibilidade por aliviar a rigidez molecular. Geralmente, a quantidade de plastificante incluída numa solução de revestimento é baseada na concentração do composto que vai formar o filme, por exemplo, mais frequentemente de cerca de 1 a cerca de 50 por cento em peso de composto formador do filme. A concentração do plastificante, contudo, só pode ser determinada adequadamente após experimentação cuidadosa com a solução de revestimento e método de aplicação particulares.

Um parâmetro importante na determinação de um plastificante adequado para um polímero é relacionado com a temperatura de transição vítrea (T_g) do polímero. A temperatura de transição vítrea está relacionada com a temperatura ou gama de temperaturas em que se observa uma mudança fundamental nas propriedades físicas do polímero. Esta mudança não reflecte uma mudança de estado, mas antes uma mudança na mobilidade molecular do polímero.

Abaixo da T_g , a mobilidade da cadeia polimérica é fortemente restringida. Como tal, para um determinado polímero, se a sua T_g for acima da temperatura ambiente, o polímero comportar-se-á como um vidro, exibindo propriedades de rigidez, falta de maleabilidade e quebradiço, que se podem tornar algo restritivas no revestimento do filme uma vez que a forma de dosagem revestida pode ser sujeita a uma certa quantidade de tensão exterior.

A incorporação de plastificantes adequados numa matriz polimérica reduz eficazmente a T_g , de forma a que sob condições ambiente os filmes sejam mais moles, mais maleáveis e muitas vezes mais fortes, e como tal mais capazes de resistir a tensão mecânica.

Outro aspecto dos plastificantes adequados inclui a capacidade do plastificante de actuar como um bom "agente de entumescimento" da etilcelulose, e a insolubilidade do plastificante na água.

Os exemplos de plastificantes adequados para os polímeros hidrófobos úteis no presente invento (por exemplo, etilcelulose) incluem os plastificantes insolúveis em água tais como o sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tibutilo e triacetina, embora seja possível que outros plastificantes insolúveis na água (tais como os monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, óleo de rícino, etc.) possam ser usados. O citrato de trietilo é um plastificante especialmente preferido para as dispersões aquosas de etilcelulose do presente invento.

Foi também constatado que a adição de uma pequena quantidade de talco reduz a tendência da dispersão aquosa de se comportar de forma pegajosa durante o processo, e actua como agente de polimento.

Num produto comercialmente disponível, Aquacoat[®] (dispersão aquosa de etilcelulose disponível a partir de FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.), a etilcelulose é dissolvida num solvente orgânico imiscível com a água e depois emulsionada em água na presença de um tensioactivo e um estabilizante. Após homogeneização para gerar gotículas submicrónicas, o solvente orgânico é evaporado sob vácuo de modo a formar um pseudolátex. O plastificante não é incorporado no pseudolátex durante a fase de fabricação. Como tal, antes da utilização do mesmo como um revestimento, é necessário misturar intimamente o Aquacoat[®] com um plastificante antes do uso. Outra dispersão aquosa de etilcelulose é comercialmente disponível na forma de Surelease[®] (Colorcon, Inc. West Point, Pennsylvania, U.S.A.). Este produto é preparado por incorporação do plastificante na

dispersão durante o processo de fabricação. Prepara-se um fundido do polímero, plastificante (sebacato de dibutilo) e estabilizante (ácido oleico) na forma de uma mistura homogênea, que é então diluída com uma solução alcalina de forma a obter uma dispersão aquosa que possa ser aplicada directamente nos substratos.

No que respeita às condições de manuseamento e armazenagem, o FMC estipula que o Aquacoat® será submetido a um aumento na viscosidade por exposição prolongada a temperaturas abaixo de 15°C ou acima de 35°C, e que a viscosidade pode ser reduzida a menos de 100 cps por aplicação de uma tensão de corte (por exemplo, através de um misturador do tipo hélice). O FMC estipula ainda que se pode formar um filme contínuo através de um processo conhecido por coalescência gradual em que as partículas individuais de látex coalescem para formar um filme contínuo de polímero de etilcelulose plastificado. Após este período, as propriedades são consideradas constantes. As temperaturas de revestimento mais altas, ou um passo de cura a alta temperatura são referidos pelo FCM como aceleradores do processo. Se o processo de coalescência não estiver completo, o FMC prevê que resultará uma variabilidade nas velocidades de libertação.

As formulações de libertação controlada estabilizadas do presente invento libertam lentamente o agente activo, por exemplo, quando colocadas num fluido ambiental num ambiente de utilização. Por "fluido ambiental", significa-se que a formulação é colocada numa solução aquosa (por exemplo, dissolução *in vitro*), num fluido gástrico aquoso (por exemplo, de acordo com o método USP Basket (isto é, 37°C, 100 RPM, primeira hora com 700 ml de fluido gástrico a pH 1,2, depois mudando para 900 ml a pH 7,5), ou num fluido gastro-intestinal (*in vivo*).

O perfil de libertação controlada das formulações do invento pode ser alterado, por exemplo, por variação da quantidade de revestimento com a dispersão aquosa de polímero hidrófobo, alterando a maneira como o plastificante é adicionado à dispersão aquosa de polímero hidrófobo, por variação da quantidade de plastificante relativamente ao

polímero hidrófobo, através da inclusão de agentes ou excipientes adicionais, por alteração do método de fabrico, etc.

Numa concretização preferida do presente invento, a forma de dosagem de libertação controlada compreende contas farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, esferóides) contendo o ingrediente activo revestido com um revestimento de libertação controlada. O termo esferóide é conhecido na arte farmacêutica e significa, por exemplo, um grânulo esférico com um diâmetro de entre 0,2 mm e 2,5 mm especialmente entre 0,5 mm e 2 mm. Um exemplo comercialmente disponível adequado de tais contas são as contas nu pariel 18/20.

Pode seguidamente colocar-se uma série de esferóides de libertação controlada revestidos curados estabilizados numa cápsula de gelatina numa quantidade suficiente para fornecer uma dose de libertação controlada eficaz quando ingerida e posta em contacto com o fluido gástrico.

Os esferóides ou contas revestidos com um agente terapêuticamente activo são preparados, por exemplo por dissolução do agente terapêuticamente activo em água e depois pulverizando a solução sobre um substrato, por exemplo, contas nu pariel 18/20, usando um dispositivo de Wurster. Opcionalmente, adicionam-se também outros agentes antes do revestimento das contas de modo a promover a ligação da hidromorфона às contas, e/ou colorir a solução, e similares. Por exemplo, um produto que inclua hidroxipropilmetilcelulose ou similar, com ou sem corante, pode ser adicionado à solução e a solução misturada (por exemplo, durante 1 hora) antes da aplicação do mesmo sobre as contas. O extracto revestido resultante, neste exemplo contas, pode então ser opcionalmente revestido com um agente barreira, de modo a separar o agente terapêuticamente activo do revestimento de libertação controlada hidrófobo. Um exemplo de um agente barreira adequado é um que compreende hidroxipropilmetilcelulose (HMPC). Contudo pode usar-se qualquer formador de filme conhecido na arte. É preferível que o agente barreira não afecte a velocidade de dissolução do produto final.

As contas de hidromorfona protegidas (opcionalmente) com HPMC podem então ser revestidas com uma dispersão aquosa do polímero hidrófobo. A dispersão aquosa do polímero hidrófobo inclui preferencialmente ainda uma quantidade eficaz de plastificante, por exemplo, o citrato de trietilo. Podem usar-se as dispersões aquosas pré-formuladas de etilcelulose, tais como Aquacoat® ou Surelease®. Se se usar Surelease®, não é necessário adicionar separadamente um plastificante.

As soluções de revestimento do presente invento contêm preferencialmente, para além do formador de filme, um plastificante e um sistema solvente (isto é, água), um corante de modo a conferir elegância de distinção ao produto. Alternativamente, pode adicionar-se a cor à solução do agente terapeuticamente activo, ou por adição à dispersão aquosa de polímero hidrófobo. Por exemplo, pode adicionar-se cor ao Aquacoat® através do uso de dispersões corante à base de álcool ou propilenoglicol, lacas de alumínio moídas e opacificantes tal como o dióxido de titânio adicionando o corante com agitação à solução de polímero solúvel em água e depois usando uma agitação suave ao Aquacoat® plastificado. Alternativamente, pode usar-se qualquer método adequado de fornecimento de cor às formulações do presente invento. Os agentes adequados para fornecer cor à formulação quando se usa uma dispersão aquosa de um polímero acrílico incluem dióxido de titânio e pigmentos corantes, tais como os pigmentos de óxido de ferro. A incorporação dos pigmentos pode, contudo, aumentar o efeito retardante do revestimento.

A dispersão aquosa plastificada de polímero hidrófobo pode ser aplicada no substrato compreendendo o agente activo através de pulverização usando qualquer equipamento de pulverização adequado conhecido na arte. Num método preferido, utiliza-se um sistema de leito fluidizado Wurster em que um jacto de ar, injectado inferiormente, fluidiza o material nuclear e promove a secagem enquanto o revestimento de polímero hidrófobo é pulverizado superficialmente. Aplica-se preferencialmente uma quantidade suficiente da dispersão aquosa de polímero hidrófobo de modo a obter uma libertação controlada pré-determinada do referido agente activo quando o substrato revestido é exposto a um ambiente de utilização, tomando em conta considerações tais como as características

físicas do agente activo, a forma de incorporação do plastificante. Após revestimento com o polímero hidrófobo, aplica-se opcionalmente às esferas um revestimento adicional de formador de filme, tal como Opadry®. Este revestimento é fornecido, se for o caso, de forma a reduzir substancialmente a aglomeração das contas.

Em seguida, as contas revestidas são curadas de forma a obter uma velocidade de libertação estabilizada do agente activo.

Os valores óptimos de cura para a temperatura, humidade e tempo para uma formulação particular são determinados experimentalmente. Em certas concretizações do presente invento em que o substrato são contas farmacêuticamente aceitáveis revestidas superficialmente com a droga, as contas que foram adicionalmente revestidas com a dispersão aquosa de etilcelulose plastificada são estabilizadas através de um forno de cura ajustado a uma temperatura de cerca de 60°C e uma humidade relativa de cerca de 60% a cerca de 100% durante um período de tempo de cerca de 48 a 72 horas. Isto é demonstrado relativamente às contas de hidromorfona descritas no exemplo fornecido a seguir.

Contudo, um perito na especialidade saberá que as condições necessárias de cura serão determinadas pelas particularidades da droga incorporada na formulação, bem como pela espessura do revestimento de libertação controlada, o tamanho do substrato (isto é, contas comparadas com comprimidos).

É especialmente referido que o período de tempo necessário para a cura até um ponto final tal como descrito acima pode ser efectivamente maior ou menor do que as 48-72 horas do período mencionado acima. Estes tempos de cura que atingem o objectivo pretendido de uma formulação estabilizada são considerados englobados nas reivindicações anexas. Adicionalmente, será reconhecido pelos peritos na especialidade que pode ser possível curar os substratos revestidos com a dispersão aquosa do presente invento de outras formas de modo a atingir o ponto final no qual o substrato revestido forneça um perfil de dissolução estável.

Tais métodos de cura adicionais que atingem o objectivo pretendido de uma formulação estabilizada são também considerados como incluídos nas reivindicações anexas.

O ponto final de cura pode ser determinado por comparação do perfil de dissolução do substrato revestido curado (por exemplo, a "formulação") imediatamente após a cura (aqui definido como "o perfil de dissolução inicial") com o perfil de dissolução da formulação após exposição às condições de armazenagem aceleradas. Geralmente, o ponto final de cura pode ser determinado por comparação do perfil de dissolução da formulação após exposição a condições de armazenagem aceleradas de, por exemplo, 37°C/80%HR ou 40°C/75%HR durante um período de tempo de um mês com o perfil de dissolução inicial. Contudo, o ponto final de cura pode ainda ser confirmado continuando a exposição da formulação revestida curada a condições de armazenagem aceleradas durante um período de tempo maior e comparando o perfil de dissolução da formulação após exposição final a, por exemplo, dois meses e/ou três meses, com o perfil de dissolução inicial.

Em certas concretizações preferidas do presente invento em que o substrato revestido curado é uma formulação farmacêutica, o ponto final de cura é obtido quando os pontos representando os dados são dispostos ao longo do gráfico da curva de dissolução obtida depois de, por exemplo, a exposição a condições aceleradas de 1-3 meses, mostrando que a libertação do agente activo não varia em qualquer ponto no tempo mais do que 20% da quantidade total de agente activo libertado quando comparada com a dissolução *in vitro* conduzida antes da armazenagem. Tal diferença nas curvas de dissolução *in vitro*, referida na arte como "banda de gama" ou "largura de banda", é de, por exemplo, 20%. Geralmente, quando a dissolução *in vitro* antes da armazenagem e após a exposição a condições aceleradas não varia mais do que, por exemplo, cerca de 20% da quantidade total de agente activo libertado, a formulação é considerada aceitável quando considerada quando considerada por agências reguladoras governamentais tais como a U.S. FDA no que diz respeito aos aspectos de estabilidade e estabelecimento de prazos de validade. As larguras de banda aceitáveis são determinadas

pela FDA para cada caso isoladamente, e qualquer largura de banda para um produto farmacêutico particular que possa ser aceite por tal agência reguladora farmacêutica seria considerada como fazendo parte das reivindicações anexas. Em concretizações preferidas, a largura de banda mencionada antes não é maior do que 15% do total de agente activo libertado. Em concretizações mais preferidas, a largura de banda não é maior do que 10% da quantidade total de agente activo libertado. Nos Exemplos anexos, a largura de banda é muitas vezes significativamente menor do que 10%.

A libertação do agente activo de uma formulação de libertação controlada do presente invento pode ser ainda influenciada, isto é, ajustada à velocidade pretendida, pela adição de um ou mais agentes modificadores da libertação, ou proporcionando uma ou mais passagens através do revestimento.

Os agentes modificadores da libertação que funcionam como formadores de poros podem ser inorgânicos ou orgânicos, e incluem materiais que podem ser dissolvidos, extraídos ou lixiviados do revestimento no ambiente de utilização.

Por exemplo, os formadores de poros podem compreender por exemplo um ou mais polímeros hidrófilos solúveis em água de forma a modificar as características de libertação da formulação. Exemplos de polímeros hidrófilos adequados incluem a hidroxipropilmetilcelulose, os éteres de celulose, as resinas acrílicas e materiais derivados das proteínas. Destes polímeros são preferidos os éteres celulósicos especialmente as hidroxialquilceluloses e carboxialquilceluloses. Podem também usar-se polímeros sintéticos solúveis em água, tais como a polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, óxido de polietileno, etc., e os polissacáridos, por exemplo pululano, dextrano, etc. Em certas concretizações preferidas do presente invento, o polímero hidrófilo compreende hidroxipropilmetilcelulose.

Adicionalmente, pode incorporar-se uma polidextrose solúvel em água que se dissolva até um nível de cerca de pelo menos 1% (p/p) em água a 25°C no revestimento de libertação controlada.

Os formadores de poros incluem ainda sais de metais alcalinos, polissacáridos, tais como o carbonato de lítio, cloreto de sódio, brometo de sódio, cloreto de potássio, sulfato de potássio, fosfato de potássio, acetato de sódio, citrato de sódio, e idênticos. Os polissacáridos adequados incluem sacarose, glucose, frutose, manitol, lactose, manose, galactose, sorbitol e idênticos. Os sólidos formadores de poros podem também ser polímeros que são solúveis no ambiente de utilização, tais como Carbowax®, Carbopol®, e idênticos. Os formadores de poros incluem dióis, polióis, álcoois polihídricos, polialquilenoglicóis, poliglicóis, poli(a-w)-alquilenodióis, e idênticos. Os formadores de poros são não tóxicos e durante a sua remoção das lâminas, formam-se canais e poros através da lâmina que se enchem com o fluido presente no ambiente de utilização.

Polímeros semipermeáveis podem também ser incorporados no revestimento de libertação controlada de forma a alterar as características de libertação da formulação. Os polímeros semipermeáveis incluem por exemplo, acilato de celulose, diacilato de celulose, triacilato de celulose, acetato de celulose, diacetato de celulose, triacetato de celulose, acetato de beta-glucano, acetato de dimetilacetaldeído, carbamato de etilacetato de celulose, poliamida, poliuretano, poliestireno sulfonado, ftalato de acetato de celulose, carbamato de metilacetato de celulose, succinato de acetato de celulose, dimetilaminoacetato de acetato de celulose, cloroacetato de acetato de celulose, dipalmitato de celulose, dioctanoato de celulose, dicaprilato de celulose, dipentanato de celulose, valerato de acetato de celulose, p-tolueno-sulfonato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, e outros polímeros semipermeáveis tais como os que são descritos na Patente U.S. N° 4285987 (aqui incorporada para referência), bem como polímeros selectivamente permeáveis formados por co-precipitação de um policatião e um polianião tal como revelado nas Patente U.S N^{os} 3173876; 3276586; 3541005; 3541006 e 3546142 (aqui incorporadas para referência).

Os revestimentos de libertação controlada do presente invento podem também incluir outros agentes de modificação da libertação tais como o ftalato de acetato de celulose, tal

como revelado na patente U.S. N° 2196768, aqui incorporada para referência. Outros agentes controladores de libertação adequados que podem ser incluídos no revestimento de libertação controlada do presente invento incluem goma-laca, zeína, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, goma sandarac, goma-laca modificada, etc.

Os revestimentos de libertação controlada do presente invento podem também incluir agentes modificadores da libertação que promovam a erosão (isto é, agentes de promoção da erosão), tais como o amido (incluindo, mas não se lhes limitando, amido de milho, amido de arroz, amido α , amido carboximetílico, amido de batata, e outros amidos vegetais), amido modificado, e derivados de amido. Esta categoria também é suposta incluir outros agentes promotores de erosão tais como gomas incluindo, mas não se lhes limitando, a goma de xantano, ácido algínico, outros alginatos, bentonite, *veegum*, ágar, goma de guar, goma de alfarroba, goma arábica, marmelo "psyllium", semente de linho, goma de quiabo, arabinogalactina, pectina, tragacanto, escleroglucano, dextrano, amilose, amilopectina, dextrina, etc., polivinilpirrolidona reticulada, resinas de permuta iônica, tais como o polimetilmetacrilato de potássio, carragenano, capa-carragenano, lambda-carragenano, goma *karaya*, goma biossintética, etc.

Os revestimentos de libertação controlada do presente invento podem também incluir agentes modificadores de libertação que são úteis para produzir lâminas microporosas no ambiente de utilização, tais como policarbonatos constituídos por poliésteres lineares de ácido carbônico em que os grupos carbonato reocorrem na cadeia polimérica, materiais microporosos preparados por fosgenação de um di-hidroxilo aromático tal como o bisfenol, um poli(cloreto de vinilo) microporoso, poliamidas microporosas tais como o poli-hexametileno-adipamida, copolímeros modacrílicos microporosos incluindo os que são formados a partir de poli(cloreto de vinilo) e acrilonitrilo, estireno-acrílico microporoso e os seus copolímeros, polissulfonas porosas com uma difenilenossulfona numa cadeia linear, poli(vinilideno) halogenado, policloroéteres, polímeros de acetais, poliésteres preparados por esterificação de um ácido

dicarboxílico ou anidrido com um alquilenopoliol, poli(alquilenossulfuretos), fenólicos, poliésteres, polissacáridos microporosos possuindo unidades de hidroglicose substituídas exibindo uma permeabilidade decrescida relativamente à passagem da água e fluidos biológicos, polímeros porosos assimétricos, polímeros de olefina reticulados, homopolímeros microporosos hidrófobos ou hidrófilos, copolímeros ou interpolímeros com uma densidade aparente reduzida, e materiais descritos nas Patentes U.S. N^{os} 3595752; 3643178; 3654066; 3709774; 3718532; 3803601; 3852224; 3852388; e 3853601 (todas aqui incorporadas para referência); na Pat. Britânica N^o 1126849; e em *Chem. Abst.* Vol. 71, 427 F, 22573 F, 1969.

Os materiais adicionais microporosos para formação de lâminas microporosas incluem poli(uretano), poli(uretano) de cadeia prolongada reticulado, poli(imidas), poli(benzimidazolos), *collodion*, proteínas regeneradas, poli(vinilpirrolidona) reticulada semi-sólida, materiais microporosos preparados por difusão de catiões multivalentes em sóis de polielectrólito, derivados microporosos de poli(estireno) tais como poli(estirenosulfonato de sódio), poli(cloreto de vinilbenziltrimetilamónio), acrilatos celulósicos microporosos e polímeros microporosos idênticos tais como os que são descritos nas Patentes U.S. N^{os} 3524753; 3565259; 3276589; 3541055; 3541006; 3546142; 3615024; 3646178, e 3852224 (todas aqui incorporadas para referência).

Em certas concretizações preferidas do presente invento, o agente modificador da libertação é a hidroxipropil-metilcelulose, lactose, estearatos metálicos, ou misturas derivadas.

Em geral, a quantidade de agente modificador da libertação incluída nos revestimentos de libertação controlada do presente invento pode ser desde cerca de 0,1% a cerca de 80%, em peso, relativamente ao peso combinado de polímero hidrófobo (por exemplo, etilcelulose) e agente modificador da libertação. Em geral, a razão de polímero hidrófobo relativamente ao polímero hidrófilo é de cerca 99:1 a cerca de 20:80, em peso. Em certas concretizações preferidas, as formulações de libertação controlada do

presente invento incluem desde cerca de 0,1% a cerca de 50%, e nas concretizações mais preferidas de cerca de 0,1% a cerca de 25%, em peso, relativamente ao peso combinado do polímero hidrófobo e agente modificador da libertação.

Os revestimentos de libertação controlada do presente invento podem também incluir um meio de saída compreendendo pelo menos um canal de passagem, orifício ou idêntico. O canal de passagem pode ser formado por métodos como os descritos nas Patentes U.S. N^{os} 3845770; 3916889; 4063064; e 4088864 (todas aqui incorporadas para referência). O canal de passagem pode ter qualquer forma tal como circular, triangular, quadrada, elíptica, irregular, etc.

O agente ou os agentes activos incluídos nas formulações de libertação controlada do presente invento incluem agentes terapêuticos sistemicamente activos, agentes terapêuticos localmente activos, agentes desinfectantes, impregnantes químicos, agentes de limpeza, desodorizantes, fragrâncias, corantes, repelentes de animais, agentes fertilizantes, pesticidas, herbicidas, fungicidas, e estimulantes de crescimento de plantas, e idênticos.

Pode usar-se uma larga variedade de agentes terapêuticamente activos conjuntamente com o presente invento. Os agentes terapêuticamente activos (por exemplo, agentes farmacêuticos) que podem ser usados nas composições do presente invento incluem drogas solúveis e insolúveis em água. Os exemplos de tais agentes terapêuticamente activos incluem anti-histamínicos (por exemplo, dimenidrato, difenidramina, clorfeniramina e maleato de dexclorfeniramina), analgésicos (por exemplo, aspirina, codeína, morfina, di-hidromorfona, oxicodona, etc.), agentes anti-inflamatórios não esteróides (por exemplo, naproxina, diclofenac, indometacina, ibuprofeno, sulindac), anti-eméticos (por exemplo, metoclopramida), anti-epiléticos (por exemplo, fenitoína, meprobamato e nitrozepam), vasodilatadores (por exemplo, nifedipina, papaverina, diltiazem e nicardirina), agentes anti-tússicos e expectorantes (por exemplo, fosfato de codeína), anti-asmáticos (por exemplo teofilina), anti-ácidos, anti-espasmódicos (por exemplo, atropina, escopolamina),

antidiabéticos (por exemplo, insulina), diuréticos (por exemplo, ácido etacrínico, bendrofluazida), anti-hipotensivos (por exemplo, propranolol, clonidina), anti-hipertensivos (por exemplo, clonidina, metildopa), broncodilatadores (por exemplo, albuterol), esteróides (por exemplo, hidrocortizona, triamcinolona, prednisona), antibióticos (por exemplo, tetraciclina), anti-hemorroidais, hipnóticos, psicotrópicos, antidiarreicos, mucolíticos, sedativos, descongestionantes, laxantes, vitaminas, estimulantes (incluindo os supressores de apetite tais como a fenilpropanolamina). A lista anterior não pretende ser limitativa.

Nalgumas concretizações preferidas, o agente terapêuticamente activo compreende a hidromorfona, oxicodona, di-hidrocodeína, codeína, di-hidromorfina, morfina, buprenorfina, sais de qualquer dos compostos referidos, misturas de quaisquer desses compostos, e idênticos.

Noutra concretização preferida do presente invento, o agente activo é um agente terapêutico localmente activo e o ambiente de utilização pode ser, por exemplo o tracto intestinal, ou cavidades corporais tais como a cavidade oral, bolsas periodontais, feridas cirúrgicas, o recto ou a vagina.

O(s) agente(s) farmacêutico(s) localmente activo(s) inclui agentes antifúngicos (por exemplo, amfotericina B, clotrimazole, nistatina, cetoconazole, miconazol, etc.), agentes antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, tetraciclina, aminoglicósidos, etc.), agentes anti-virais (por exemplo, aciclovir, idoxuridina, etc.), refrescadores de hálito (por exemplo, clorofila), agentes anti-tússicos (por exemplo, cloridrato de dextrometorfano), compostos anti-cariogénicos (por exemplo, sais metálicos de fluoreto, monofluorofosfato de sódio, fluoreto de estanho, fluoretos de amina), agentes analgésicos (por exemplo, metilsalicilato, ácido salicílico, etc.), anestésicos locais (por exemplo, benzocaína), antisépticos locais (por exemplo, cloro-hexidina e sais derivados, hexilresorcinol, cloreto de dequalínio, cloreto de cetilpiridínio), agentes anti-inflamatórios (por exemplo, dexametasona, betametasona, prednisona, prednisolona, triamcinolona, hidrocortisona, etc.), agentes hormonais (estriol), agentes anti-placa (por

exemplo, cloro-hexidina e sais derivados, octenidina, e misturas de timol, mentol, metilsalicilato, eucaliptol), agentes redutores de acidez (por exemplo, agentes tampão tais como o fosfato de potássio dibásico, carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio e potássio, etc.), e dessensibilizadores dos dentes (por exemplo, nitrato de potássio). Esta lista não pretende ser exclusiva.

Quando o revestimento de libertação controlada do presente invento se destina a ser aplicado a comprimidos, o núcleo do comprimido (por exemplo, o substrato) pode compreender o agente activo juntamente com qualquer material de enchimento (diluente) farmacêutico inerte farmacêuticamente aceitável, incluindo mas não limitado a sacarose, dextrose, lactose, celulose microcristalina, xilitol, frutose, sorbitol, misturas derivadas e idênticos. Pode também adicionar-se aos agentes acima indicados do excipiente uma quantidade eficaz de qualquer lubrificante farmacêutico geralmente aceite, incluindo os sabões de cálcio ou magnésio antes da compressão dos agentes nucleares do comprimido. O mais preferido é o estearato de magnésio numa quantidade de cerca de 0,2-3% em peso da forma de dosagem sólida.

Noutra concretização preferida do presente invento, o agente activo é um agente desinfectante, por exemplo um composto de cloro tal como o hipoclorito de cálcio, e o meio ambiente de utilização é um meio envolvente de água, por exemplo, uma piscina.

Ainda noutra concretização preferida do presente invento, o agente activo compreende pelo menos um agente de limpeza, um germicida, um desodorizante, um tensioactivo, uma fragrância, um perfume, um desinfectante, e/ou um corante, e o ambiente de utilização é uma solução aquosa, por exemplo um urinol ou sanita.

Ainda noutra concretização preferida do presente invento, o agente activo é um impregnante químico, por exemplo fertilizante, repelente de animais, repelente de insectos, pesticida, herbicida, fungicida, estimulante de crescimento de planta, e o ambiente de utilização é, por

exemplo, qualquer local à volta de uma habitação, por exemplo, terra, árvores, etc. O fertilizante pode ser, por exemplo, um composto contendo azoto tal como a ureia, compostos de ureia e formaldeído, nitrato de potássio, sulfato de potássio, cloreto de potássio, nitrato de amónio, sulfato de amónio, fosfato de monoamónio, fosfato dibásico de amónio, ácido super-fosfórico amoniacal, ingredientes micronutrientes tais como vestígios de elementos de ferro, zinco, manganês, cobre, boro, molibdénio, e misturas de quaisquer dos referidos. O fertilizante pode estar, por exemplo, em forma granular.

Por exemplo, quando o substrato revestido é um comprimido revestido de cloro destinado a combater a contaminação bacteriana e de algas em piscinas e idênticos, o substrato pode compreender hipoclorito de cálcio de grau comercial, com ou sem ácido tricloroisocianúrico, diclorocianurato de sódio, hipoclorito de lítio, cal em pó, e/ou idênticos.

Por exemplo, o substrato pode compreender cerca de 98,5% de hipoclorito de cálcio de grau comercial e cerca de 1,5% de cal em pó, em peso. O substrato pode também compreender hipoclorito de cálcio comercial em forma granular, até cerca de 20% do peso do cloreto em cal e 1% de estearato de zinco tendo uma percentagem de cloro disponível de cerca de 69% e uma massa de cerca de 57 g e um diâmetro de cerca de 40 mm, tal como descrito na Patente US N° 4192763, aqui incorporada para referência. O substrato é então revestido com uma dispersão aquosa de um polímero hidrofóbico plastificado com um aumento de peso de desde cerca de 3 a cerca de 30 por cento, dependendo da velocidade de dissolução desejada, e o comprimido revestido é então curado de acordo com o presente invento até se atingir um ponto final no qual o comprimido revestido curado apresenta um perfil estável de dissolução reprodutível.

Quando o agente activo compreende uma composição adequada para limpeza e prevenção das nódoas nas loiças de casas de banho, o substrato pode incluir um desinfectante bem conhecido tal como o hipoclorito de cálcio e/ou ácido tricloroisocianúrico. O agente activo pode alternativamente

compreender um sal de um metal alcalino do ácido dicloroisocianúrico e um sal cloreto tal como o cloreto de cálcio e cloreto de bário, tal como o que é descrito na Patente US N° 4654341, aqui incorporada para referência.

Outro exemplo possível de tal produto pode incluir um substrato compreendendo 0,5-5% de fragrância, 1-10% de corante, 10-40% de tensioactivo (o qual pode ser um tensioactivo não-iónico, catiónico, aniónico ou zwitteriónico), e outros componentes opcionais tais como germicidas, desinfectantes, auxiliares de processo, e outros ingredientes conhecidos dos especialistas na arte. Tais agentes activos podem ser incorporados num substrato compreendendo um comprimido, juntamente com outros ingredientes bem conhecidos tais como detergentes, tensioactivos, perfumes, corantes, e os inertes necessários.

O substrato pode alternativamente compreender um pelete que é preparado misturando de uma forma homogénea, por exemplo, 1 g de corante azul azure 65% (corante comercialmente disponível a partir de Hilton David), 1g de Pluronic F-127 (um tensioactivo não-iónico compreendendo os produtos de condensação do óxido de etileno com o produto resultante da reacção do óxido de propileno e etilenodiamina; comercialmente disponível a partir de BASF-Wyandote Chemicals), 38 g de Carbowax 8000 (um polietilenoglicol sólido, de peso molecular 8000; disponível comercialmente a partir da Union Carbide), e 40 g de Kenamida U (um tensioactivo de oleilamida, comercialmente disponível a partir de Witco) e uma fragrância opcional (por exemplo, 0,5% em peso de fragrância citrino pinheiro), e seguidamente processando os ingredientes acima num pelete por métodos convencionais tais como envolvimento, batimento, extrusão e cortando e estampando a massa para formar peletes. Os peletes podem opcionalmente incluir também uma quantidade adequada de um sal inorgânico de forma a causar o depósito dos peletes no fundo do tanque, e um ou mais agentes ligantes tais como a goma de guar. O pelete é então revestido com uma dispersão aquosa de polímero hidrofóbico plastificante com um ganho de peso de desde cerca 2 a cerca de 30 por cento, dependendo da velocidade de dissolução pretendida, e o pelete revestido é então curado de acordo com o presente invento até se atingir

um ponto final no qual o pelete revestido curado mostra um perfil de dissolução estável reprodutível.

Outro exemplo de um substrato útil no tratamento de água de autoclismos de sanitas é um que compreende um iodoformo tal como a povidona de iodo, tal como descrito na patente U.S. N° 5043090, aqui incorporada para referência.

Quando o substrato compreende uma fragrância, a fragrância pode ser qualquer óleo de perfume convencional comercialmente disponível, por exemplo, compostos voláteis incluindo ésteres, éteres aldeídos, álcoois, hidrocarbonetos insaturados, terpenos, e outros ingredientes que são bem conhecidos na arte. O seu tipo e compatibilidade é limitado apenas pela sua compatibilidade e necessidade, tal como pode ser determinado pelos especialistas na arte.

Quando o agente activo compreende uma composição adequada para utilização como fertilizante, o agente activo pode compreender ureia granular que é revestida com a dispersão aquosa do polímero hidrofóbico plastificado com um aumento de peso de desde cerca de 2 a cerca de 30 por cento e depois curado de acordo com o presente invento. Na produção de pílulas de ureia, a ureia com uma concentração de 70% de sólidos em água é aquecida para remover substancialmente toda a água. A ureia fundida é então injectada na forma de gotículas numa torre de refrigeração de ar onde se forma ureia cristalina na forma de pílulas ou contas duras, que depois são revestidas e curadas de acordo com o presente invento.

Quando o substrato compreende formulações alimentares de plantas, o substrato pode ser transformado em peletes, em forma de bola, partículas, ou numa forma agregada, ou pode adicionalmente conter substancias promotoras de crescimento tais como o ácido giberélico conjuntamente com fungicidas de solo tais como o formaldeído e o paraformaldeído, etc.

Em certas concretizações do presente invento, o substrato revestido inclui uma dose adicional de agente activo incluída no revestimento de libertação controlada compreendendo a dispersão aquosa do polímero hidrófobo, ou

num revestimento adicional na superfície exterior do revestimento de libertação controlada. Isto pode ser desejável quando, por exemplo, é necessária uma dose elevada inicial de um agente terapêuticamente activo para obter níveis no sangue terapêuticamente eficazes do agente activo quando a formulação é inicialmente exposta a fluidos gástricos.

A Figura A é uma micrografia de varrimento electrónico (SEM) de uma conta de teofilina revestida de acordo com o presente invento antes da cura, tirada com uma ampliação de 18000. O revestimento é uma dispersão aquosa de etilcelulose revestida com um aumento de peso de 5%. A SEM mostra as partículas distintas de etilcelulose no revestimento. Devido a fissuras ou poros no revestimento, o revestimento permite ao fluido ambiental passar através do núcleo interior quando o agente activo é encontrado.

A Figura B é um SEM da conta de teofilina mostrada na Figura A, efectuada após a conta ter sido curada num forno a 60°C e a uma humidade relativa de cerca de 85% durante um período de tempo de 72 horas. O SEM da Figura B é tirado com um aumento de 15000. As partículas individuais de etilcelulose coalesceram e fundiram-se de tal forma que a exposição mais alongada a temperaturas acima da temperatura de transição vítrea da dispersão aquosa e a uma humidade relativa de desde cerca de 60% a cerca de 100% não causam uma coalescência ou fusão adicionais que possam alterar ainda o perfil de dissolução do substrato revestido.

Descrição detalhada das concretizações preferidas

Os exemplos seguintes ilustram vários aspectos do presente invento. Não são destinados a limitar as reivindicações de nenhuma forma. Nos comprimidos que se seguem que apresentam os resultados dos testes de dissolução, os números sublinhados especificam horas e as figuras apresentadas nas colunas debaixo desses números sublinhados especificam a percentagem de ingrediente activo dissolvido.

Exemplo 1

Prepararam-se contas de hidromorfona por dissolução de hidromorfona HCl em água, adicionando Opadry® Y-5-1442, cor-de-rosa claro (um produto comercialmente disponível de Coloron, West Point, Pennsylvania, que contém hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio, polietilenoglicol e D&C Vermelho N°30 Aluminum Lake), 20% p/p, misturando durante 1 hora, e depois pulverizando sobre contas de nu pariel 18/20 usando um dispositivo de Wurster. As contas revestidas resultantes foram depois cobertas com cor-de-rosa claro Opadry® Y-5-1442 (15% p/p). A preparação resultante tinha a fórmula que se apresenta na Tabela 1 abaixo:

Tabela 1

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Qt/Unidade</u>
Hidromorfona HCl	4,75%	4 mg
Nu Pariel 18/20	87,9%	74 mg
Opadry® Lt. Rosa Y-5-1442	2,4%	2 mg
Opadry® " (revestimento)	<u>5,0%</u>	<u>4,2 mg</u>
	100,0%	84,2 mg

As contas de hidromorfona protegidas com HPMC foram então revestidas com 15% p/p de Aquacoat® (incluindo o citrato de trietilo), e depois revestidas com Opadry® rosa claro 5% p/p após cura (ver Tabela 2). As contas curadas a alta humidade foram secas num leito fluido antes do revestimento final.

Tabela 2 - Composição após revestimento

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>
Contas de hidromorfona	80,75%
Aquacoat® EDC 30	12,06%
Citrato de trietilo	2,39%
Opadry® Rosa Claro Y-5-1442 (revestimento)	<u>4,98%</u>
	100%

O produto foi então dividido em quatro porções. No Exemplo 1, as contas revestidas foram colocadas num frasco de vidro âmbar de 33 cm³ e curadas num forno durante 72 horas a 60°C/85% de humidade relativa. No Exemplo Comparativo 1A, as contas revestidas foram curadas durante 24 horas a 60°C num ambiente seco. No Exemplo Comparativo 1B, as contas

revestidas foram curadas durante 72 horas a 60°C num ambiente seco. No Exemplo Comparativo 1C, as esferas revestidas foram curadas durante 24 horas a 60°C a 85% de humidade relativa.

Todos os produtos curados nas quatro condições diferentes acima mencionadas foram então testados quanto à sua estabilidade sob as seguintes condições: temperatura ambiente; 37°C seco; 37°C/85% humidade relativa (HR); 50°C seco; 60°C seco; e 60°C/85% HR.

A humidade relativa num dissecador cheio de água numa estufa a 60°C foi determinada como se segue. Verteram-se cerca de 500 ml de água purificada num dissecador de plástico com a guarda de plástico colocada. Coloca-se um higrómetro/indicador de temperatura no topo da guarda e o dissecador é coberto e colocado na estufa a 60°C durante 24 horas. Após 24 horas a humidade relativa no dissecador era de 85% enquanto a temperatura era ainda de 60°C. Colocando o higrómetro isolado na estufa a 60°C durante 24 horas, a humidade relativa era de 9% a 60°C.

Os testes de dissolução foram levados a cabo através do método de USP Basket, 37°C, 100 rpm, primeira hora 700 ml de fluido gástrico a pH 1,2, mudando depois para 900 ml a pH 7,5. Em cada caso, a dissolução foi levada a cabo por colocação de uma cápsula aberta contendo a quantidade especificada de contas curadas (8 mg de hidromorfona HCl, 209 mg de esferas $\pm$ 10%) num recipiente.

Observou-se que a dissolução do Exemplo 1 não se alterou sob estas condições aceleradas, excepto no caso das condições extremas 60°C/85% HR em que se observaram modificações.

Os resultados do Exemplo 1 são apresentados nas Tabelas 3-8 abaixo:

Tabela 3 - Temperatura Ambiente

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	Dissolução						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	7,95 mg	0	5,1	30,3	55,0	67,4	79,8	88,9
4	7,80 mg	1,3	8,2	33,5	57,4	70,0	82,8	90,9
8	7,78 mg	0,7	6,0	30,5	54,0	66,4	78,0	88,2

Tabela 4 - 37°C Seco

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	<u>1</u>	<u>2</u>	Dissolução				
				<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	7,96 mg	0	6,0	30,8	55,3	68,0	81,6	89,7
4	7,91 mg	2	8,1	33,2	56,6	70,2	82,0	91,3
8	7,73 mg	1	5,8	31,3	57,5	64,6	82,7	91,6

Tabela 5 - 37°C/80% HR

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	<u>1</u>	<u>2</u>	Dissolução				
				<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,19 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	7,85 mg	0	5,6	31,3	55,1	68,5	80,3	89,1
4	8,16 mg	2,4	7,6	32,3	52,8	64,4	75,4	82,7
8	8,22 mg	2,9	7,9	33,5	53,3	64,5	73,6	81,3

Tabela 6 - 50°C (seco)

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	<u>1</u>	<u>2</u>	Dissolução				
				<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	8,14 mg	0	6,3	32,7	56,3	68,3	80,8	89
4	7,81 mg	2,3	10	37,0	59,6	72,0	84,5	92
8	7,74 mg	2	10,4	35,8	59,2	71,3	82,3	90,5

Tabela 7 - 60°C (seco)

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	<u>1</u>	<u>2</u>	Dissolução				
				<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	8,13 mg	0	6,7	34,6	57,8	70,3	82,4	90,5
4	8,30 mg	2,7	10,6	36,6	56,8	68,7	80,4	85,6
8	7,94 mg	3,6	11,9	37,4	58,4	71,1	80,6	89,3

Tabela 8 - 60°C/100% HR

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quantidade)	<u>1</u>	<u>2</u>	Dissolução				
				<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,14 mg	0	4,6	29,5	52,6	64,7	76,6	82,8
1	7,26 mg	6,1	9,9	23,4	42,4	53,3	63,1	72,5
4	6,64 mg	19	23,7	32,5	41,4	46,7	53,0	51,7
8	5,38 mg	25,1	28,4	33,2	40,0	44,1	47,7	52,0

Os dados fornecidos na Tabela 5 mostram que apesar da exposição a condições aceleradas, a alteração na quantidade

de hidromorfona libertada em cada ponto no tempo foi insignificante. A largura de banda maior ocorreu às 24 horas (após 2 meses de armazenagem), onde a diferença na quantidade libertada foi de 1,5%.

Contrariamente, os perfis de dissolução dos Exemplos Comparativos 1A, 1B e 1C continuaram a abrandar (por exemplo, cura) em todas as condições aceleradas. Os resultados são mostrados nas Tabelas 9, 10 e 11, respectivamente. O ponto mais largo da largura da banda para os Exemplo Comparativo 1A é de 22,4% (às 4 horas de dissolução). O ponto mais largo da largura da banda para os Exemplo Comparativo 1B é de 17,3% (às 12 horas de dissolução). O ponto mais largo da largura da banda para os Exemplo Comparativo 1C é, por sua vez de apenas 9,1% (às 18 horas de dissolução). O facto de os resultados do Exemplo Comparativo 1C representarem uma melhoria substancial comparativamente aos resultados dos Exemplos Comparativos 1A e 1B não é surpreendente, uma vez que este foi o único exemplo comparativo em que se utilizou a cura em condições de humidade relativa altas.

Tabela 9 - Exemplo Comparativo 1A

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quant.)	Dissolução						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	9,30 mg	17,8	43,6	63,6	78,8	86,7	94,7	94,2
<u>Temp. Amb.</u>								
8 semanas	8,79 mg	18,4	35,9	58,2	76,3	88,7	97	*
<u>37°C (seco)</u>								
8 semanas	8,50 mg	14	36,5	59,1	81,1	91,4	99,4	*
<u>37°C/80% HR</u>								
8 semanas	8,15 mg	6,6	23,6	41,2	60,7	71,3	83,1	*
<u>50°C (seco)</u>								
8 semanas	8,45 mg	17,3	36	56,1	78,1	89,1	97,1	102,6
<u>60°C (seco)</u>								
8 semanas	8,65 mg	7,3	28,5	48,9	64,4	82	92,3	99,1
<u>60°C/100% HR</u>								
8 semanas	5,81 mg	17,5	22,6	28,8	36,5	41,7	46,5	50,3

Tabela 10 - Exemplo Comparativo 1B

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quant.)	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,82 mg	4,7	35,5	58,3	75,6	87,3	96,0	98,2
<u>Temp. Amb.</u>								
8 semanas	8,29 mg	8,7	34,6	59,3	80,8	92,1	99,2	105,7
<u>37°C (seco)</u>								
8 semanas	8,34 mg	8,3	36,1	55,9	77,4	87,3	97,8	103,1
<u>37°C/80% HR</u>								
8 semanas	8,86 mg	4,9	25,4	43,6	61,7	70	80	87,2
<u>50°C (seco)</u>								
8 semanas	8,71 mg	10,8	35,4	55,9	77,2	88,9	99,5	103,2
<u>60°C (seco)</u>								
8 semanas	8,30 mg	5,3	32	54,1	76,6	87,2	99,8	105,5
<u>60°C/100% HR</u>								
8 semanas	6,22 mg	16,3	21,2	27,4	35,9	40,5	46,2	49,4

Tabela 11 - Exemplo Comparativo 1C

Tempo (semanas)	Hidromorfona HCl (Quant.)	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	8,71 mg	0,7	15,3	41,9	60,7	71,2	82,4	86,7
<u>Temp. Amb.</u>								
8 semanas	8,40 mg	1	14,2	39,8	58,8	69,1	79,1	87,2
<u>37°C (seco)</u>								
8 semanas	8,84 mg	2,7	14,5	40,5	60,4	71	81,3	89,8
<u>37°C/80% HR</u>								
8 semanas	8,78 mg	2,5	12,4	37,8	54,6	63,8	73,3	*
<u>50°C (seco)</u>								
8 semanas	8,71 mg	3,2	17,5	42,3	61,1	70,8	81	87,9
<u>60°C (seco)</u>								
8 semanas	8,57 mg	2,9	18,2	43,4	62,5	73	84,3	*
<u>60°C/100% HR</u>								
8 semanas	6,10 mg	15,7	20,3	26,4	33,8	38,1	43,1	46,7

A Figura 1 é uma representação gráfica dos resultados de dissolução obtidos com o Exemplo 1, comparando o perfil inicial de dissolução com o perfil de dissolução após 8 semanas de armazenagem a 37°C/80% HR.

A Figura 2 é uma representação gráfica do perfil de dissolução do Exemplo Comparativo 1A, comparando o perfil de dissolução inicial com o perfil de dissolução após 8 semanas de armazenagem a 37°C/80% HR.

A Figura 3 é uma representação gráfica do perfil de dissolução do Exemplo Comparativo 1B, comparando o perfil de

dissolução inicial com o perfil de dissolução após 8 semanas de armazenagem a 37°C/80% HR.

A Figura 4 é uma representação gráfica do perfil de dissolução do Exemplo Comparativo 1C, comparando o perfil inicial de dissolução após 8 semanas de armazenagem a 37°C/80% HR.

Comparando os resultados apresentados na Figura 1 (Exemplo 1) com os resultados apresentados nas Figuras 2-4 (os exemplos comparativos), é imediatamente aparente que apenas no Exemplo 1 os perfis de dissolução iniciais e após 8 semanas foram substancialmente iguais para condições de armazenagem a 37°C/80°C HR.

A Figura 5 é uma representação gráfica dos perfis de dissolução do Exemplo 1, comparando o perfil de dissolução inicial com os perfis de dissolução obtidos após 8 semanas de armazenagem sob várias condições (temperatura ambiente; 37°C/80% HR; e 60°C seco). Os perfis de dissolução do Exemplo 1 após 8 semanas sob estas várias condições mostraram ser substancialmente idênticos.

Finalmente, a Figura 6 é uma representação gráfica dos perfis de dissolução iniciais obtidos após várias condições de cura (cura de 2 horas a 60°C seco (arte anterior); 72 horas a 60°C/85% HR (Exemplo 1); 24 horas a 60°C seca (Exemplo Comparativo 1A); 72 horas a 60°C seco (Exemplo Comparativo 1B); e a 60°C a 85% HR durante 24 horas (Exemplo Comparativo 1C)).

Exemplo 2 - Cura a 60°C Calor Seco - Secagem mais longa

No Exemplo 2, prepararam-se contas de hidromorfona HCl de acordo com o Exemplo 1 de forma a determinar se a dissolução inicial estabilizada atingida após a cura a 60°C/85% HR poderia ser de outra forma atingida através de um período de secagem mais longo sem humidade. Após revestimento com Aquacoat®, um revestimento adicional de Opadry® Y-5-1442, aplica-se cor-de-rosa claro às esferas. O produto revestido tinha a composição mostrada na Tabela 12 abaixo:

Tabela 12 - Composição Após Revestimento

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Amt/Unidade</u>
Contas de hidromorfona	80,57%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	12,06%	12,6 mg
Citrato de trietilo	2,39%	2,5 mg
Opadry® Rosa Claro (revestimento)	4,98%	5,2 mg
	100,0%	99,3 mg

As contas de hidromorfona HCl revestidas com Aquacoat® foram então curadas numa estufa seca a 60°C, e armazenadas a 60°C de calor seco. As contas curadas foram colocadas dentro de cápsulas de gelatina abertas contendo a quantidade específica de esferas curadas (cerca de 8 mg de hidromorfona HCl), e conduziram-se então estudos de dissolução da forma que se expôs no Exemplo 1 em três amostras nos seguintes pontos no tempo: inicial, 1 dia, 2 dias, 7 dias, e 21 dias de forma a determinar a estabilidade do perfil de dissolução. Os estudos de dissolução foram conduzidos tal como detalhado acima nas três amostras. Os resultados médios foram apresentados na Tabela 13 abaixo:

Tabela 13
Dissolução (Tempo)

<u>Tempo</u> <u>(Dias)</u>	<u>Peso</u> <u>(mg)</u>	<u>Horas</u>						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	196,7	15,6	43,8	68,7	89,9	101,0	109,2	113,8
1	196,3	3,7	37,5	63,5	84,9	97,5	107,2	112,3
2	196,3	4,8	37,0	62,9	84,8	95,1	104,7	111,8
7	197,3	13,5	37,8	63,3	84,9	98,8	108,6	115,9
21	197,3	17,4	36,5	58,4	77,9	88,9	98,2	103,1

Dos resultados apresentados na Tabela 13 acima, é aparente que não ocorreu uma diminuição profunda na velocidade de libertação das amostras do Exemplo 2, se compararmos com as condições de alta temperatura/alta humidade do Exemplo 1. Este profundo abrandamento é evidente quando comparamos, por exemplo, a dissolução inicial da droga nas Tabelas 3-8 (Exemplo 1) com a dissolução adicional da droga na Tabela 13 (Exemplo 2) (por exemplo, 0% vs. 15,6% de libertação após uma hora; 4,6% vs. 43,8% de libertação após duas horas; 29,5% vs. 68,7% de libertação após quatro horas; etc.). A velocidade de libertação para a droga do Exemplo 2, contudo, abrandaria eventualmente para uma velocidade semelhante à do Exemplo 1 após exposição a condições de armazenagem aceleradas. Noutras palavras, não foi atingido o

ponto final no qual o perfil de dissolução coincide com o nível base do Exemplo 1.

Exemplo 3 - Tempo de mistura aumentado

No Exemplo 3, uma outra tentativa de estabilizar as contas de hidromorfona HCl revestidas com Aquacoat® usando o princípio de que uma temperatura elevada não é suficiente para assegurar a coalescência completa do filme de etilcelulose. O FMC recomenda como tempo normal de mistura (e ligação) do plastificante e Aquacoat® de 30 minutos. No Exemplo 3, o tempo de contacto do plastificante (citrato de trietilo) com a dispersão do polímero de etilcelulose (Aquacoat®) foi aumentado para 24 horas.

As contas revestidas forma preparadas de acordo com o Exemplo 1 e depois colocadas num frasco de vidro âmbar de 30 cm³ e curadas numa estufa seca a 60°C. Os estudos de dissolução foram então conduzidos em três amostras nos três pontos no tempo seguintes: 1 dia, 2 dias, 7 dias e 11 dias. Os resultados médios são apresentados na Tabela 14 abaixo:

Tabela 14
Dissolução (Tempo)

Tempo	Peso	Horas						
<u>Dias</u>	<u>mg</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
1	210,7	27,7	53,3	77,3	95,7	103,4	108,2	110,4
2	209,7	25,9	50,3	74,3	94,2	101,9	106,4	110,2
7	209,7	24,8	48,3	73,1	95,2	102,7	108,5	112,6
11	210,3	24,0	45,4	70,5	94,9	103,9	113,3	115,9

Dos resultados apresentados na Tabela 14 acima, conclui-se que não ocorreu um abrandamento profundo na velocidade de libertação das amostras do Exemplo 3, em comparação com as velocidades de libertação iniciais e sob as condições de elevada temperatura/elevada humidade do Exemplo 1. Noutras palavras, não se atingiu um ponto final no qual o perfil de dissolução baixasse ao nível da base do Exemplo 1. Este abrandamento profundo da velocidade de libertação é evidente quando se compara, por exemplo, a dissolução inicial da droga nas Tabelas 3-8 (Exemplo 1) com a dissolução da droga após um dia de armazenagem (por exemplo, 0% contra 27,7% de

libertação após uma hora; 4,6% contra 53,3% após duas horas; 29,5% contra 77,3% após quatro horas; etc.).

Exemplo 4 - Cura recomendada (Arte anterior)

Prepararam-se contas de hidromorfona por dissolução de hidromorfona HCl em água, adicionando Opadry®, misturando durante 1 hora e depois pulverizando sobre contas nu pariel 18/20 usando um dispositivo de Wurster. As contas resultantes revestidas foram então novamente revestidas com Opadry® Rosa Claro Y-5-1442 (15% p/p). As contas foram então recobertas com uma dispersão aquosa de Aquacoat® com um aumento de peso de 15% de acordo com a Tabela 15 abaixo:

Tabela 15

<u>Ingrediente</u>	<u>% (peso)</u>	<u>Amt/unidade</u>
Contas de hidromorfona	84,7	80 mg
Aquacoat® CD 30	12,7	12 mg
Citroflex® 2A (Trietilcitrate)	<u>2,5</u>	<u>2,4 mg</u>
	99,9	94,4 mg

Após se aplicar a resina às contas, estas são curadas num leito de fluido durante cerca de 2 horas a 60°C, como sugerido na literatura e como recomendado por FMC, uma vez que se está acima da Tg para o Aquacoat® plastificado com citrato de trietilo a um nível de 20% de sólidos.

As contas curadas foram então armazenadas à temperatura ambiente, sendo conduzidos estudos de dissolução inicialmente e a 3 meses. As amostras foram também armazenadas a 37°C/80% HR. Os resultados médios são fornecidos na Tabela 16:

Tabela 16

<u>Tempo</u>	<u>Peso médio</u>	<u>Horas</u>						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	283,2	30,4	44	70,2	89,1	97,0	101,3	102,1
3 meses	282,3	36,2	57,8	76,9	89,0	93,4	96,6	98,5
<u>37°C/80%HR</u>								
1 mês	288,4	0,5	26,7	50,5	69,6	80,7	90,7	97,0
2 meses	287,3	0,6	25,1	50,7	70,3	81,6	92,2	98,8
3 meses	293,7	1,2	23,7	48,6	65,6	74,5	80,2	83,5

Dos resultados fornecidos na Tabela 16 acima, pode ver-se que o perfil de dissolução das amostras armazenadas à temperatura ambiente era aceitável. Contudo, a dissolução das amostras abrandou dramaticamente quando armazenadas a 37°C/80% HR. A largura da banda para este exemplo foi inaceitavelmente larga, por exemplo, no ponto de dissolução a 1 hora (armazenagem a 37°C/80% HR), bem como em vários outros pontos.

As amostras do lote do Exemplo 4 foram recondicionadas, armazenadas e em seguida sujeitas a calor sob condições secas a 37°C e humidade (37°C/80% HR). Os resultados de dissolução são fornecidos na Tabela 17 abaixo:

Tabela 17

<u>Tempo</u>	<u>peso médio</u>	<u>Horas</u>						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	283,2	30,4	49,0	70,3	89,1	97,0	101,3	102,1
<u>37°C seco</u>								
2 semanas	283,2	25,0	44,4	65,0	84,5	92,9	100,7	104,4
4 semanas	280,7	21,5	28,0	63,5	84,3	95,6	-	-
<u>37°C/80%HR</u>								
2 semanas	283,2	16,6	39,1	60,5	80,1	89,8	99,8	103,4
4 semanas	281,3	4,6	26,6	53,7	71,4	82,1	-	-

Dos resultados apresentados acima, é evidente que sob condições secas a 37°C, a dissolução do Exemplo 4 não chegou ao mesmo ponto final como a 37°C/80% HR. Assim, a combinação de humidade e o calor foi necessária para completar a cura.

Exemplos 5-7

Para testar a eficácia da cura a alta temperatura (60°C) e alta humidade como um processo de estabilização dos filmes de libertação controlada de etilcelulose plastificada, os Exemplos 5-7 foram produzidos a níveis diferentes de carga de Aquacoat®.

Em cada um dos Exemplos 5-7, produziram-se esferas de hidromorfona de acordo com o Exemplo 1. Em seguida, aplicaram-se revestimentos de 5% p/p, 10% p/p, e 15% p/p aos Exemplos 5-7 respectivamente, de acordo com as fórmulas apresentadas nas Tabelas 18-20:

Tabela 18 - Composição do Ex. 5 após revestimento

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Amt/unidade</u>
Contas de Hidromorfona	84,2%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	4,7%	4,2 mg
Citrato de trietilo	<u>0,9%</u>	<u>0,84 mg</u>
	100%	89,24 mg

Tabela 19 - Composição do Ex. 6 após revestimento

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Amt/unidade</u>
Contas de Hidromorfona	89,3%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	8,9%	8,4 mg
Citrato de trietilo	<u>1,8%</u>	<u>1,7 mg</u>
	100%	94,3 mg

Tabela 20 - Composição do Ex. 7 após revestimento

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Amt/unidade</u>
Contas de Hidromorfona	84,8%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	12,7%	12,6 mg
Citrato de trietilo	<u>0,9%</u>	<u>2,5 mg</u>
	100%	99,3 mg

Todos os três lotes foram curados em dissecadores carregados de água numa estufa a 60°C. Estes lotes foram colocados em tabuleiros perfurados nestes dissecadores após a aplicação do filme de Aquacoat® às contas de hidromorfona HCl recobertas por HPMC. Os dissecadores contendo as contas revestidas por Aquacoat® foram então colocados numa estufa a 60°C durante 72 horas. Em seguida, os lotes foram removidos das estufas. As contas mostravam-se húmidas pelo que foram secas num secador de leito fluido de laboratório durante uma hora. Foram depois recobertas com 5% p/p de Opadry® Rosa ClaroY-5-1442 num dispositivo de Wurster.

Os estudos de estabilidade nos Exemplos 5-7 mostram que as dissoluções iniciais são as mesmas que as dissoluções feitas em amostras colocadas em condições de 37°C/80% de HR. Os resultados são fornecidos nas Tabelas 21-23 abaixo:

Tabela 21 - Dissolução (Tempo) - 5% Aquacoat®

<u>Tempo</u>	<u>Peso médio</u>	<u>Horas</u>						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	190	39,8	57,4	73,0	88,0	93,8	98,0	95,6
28	191	33,4	54,6	71,9	84,2	89,8	94,6	96,4

Tabela 22 - Dissolução (Tempo) - 10% Aquacoat®

<u>Tempo</u>	<u>Peso médio</u>	<u>Horas</u>						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	200,3	7,5	27,9	48,5	68,1	76,2	90,3	88,9
28	210	9,9	32,4	52,6	67,8	77,9	85,9	90,9

Tabela 23 - Dissolução (Tempo) - 15% Aquacoat®

<u>Tempo</u>	<u>Peso médio</u>	<u>Horas</u>						
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	210	5,4	13,9	38,0	57,8	68,4	78,6	81,3
28	207,3	9,5	23,8	43,4	58,8	67,8	77,0	81,3

Exemplo 8

No Exemplo 8, preparam-se contas revestidas com 10% de Aquacoat® de acordo com o Exemplo 6. As contas de hidromorfona do Exemplo 8 têm a seguinte fórmula apresentada na Tabela 24 abaixo:

Tabela 24

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem</u>	<u>Amt/unidade</u>
Contas de Hidromorfona	89,3%	84,2 mg
Aquacoat® ECD 30	8,9%	8,4 mg
Citrato de trietilo	<u>1,8%</u>	<u>1,7 mg</u>
	100%	94,3 mg

Para testar a eficácia da cura a uma humidade mais baixa em comparação com o Exemplo 6, as contas acima forma curadas durante 72 horas a 37°C a 60% de humidade relativa (em vez de 85% HR) Resultados iniciais semelhantes foram obtidos para o Exemplo 8 tal como comparado com o Exemplo 6, indicando assim que o passo de cura pode também ser completado a uma humidade relativa inferior. Apresentam-se os resultados na Tabela 25:

Tabela 25 - Dissolução (Tempo) - 10% Aquacoat®

<u>Exemplo</u>	<u>1 hr</u>	<u>2hr</u>	<u>4hr</u>	<u>8 hr</u>	<u>12hr</u>	<u>18hr</u>	<u>24hr</u>
Ex. 6	7,5	27,9	48,5	68,1	76,2	90,3	88,9
Ex. 8	1,1	18,9	45,0	65,0	76,0	85,8	91,5

Exemplos 9-10

Prepararam-se contas de hidromorfona HCl produzidas por pulverização de uma suspensão de hidromorfona HCl e Opadry® rosa claro Y-5-1442 (20% p/p) sobre contas nu pariel 18/20, de acordo com o método exposto no Exemplo 1. Estas contas foram depois revestidas adicionalmente com Surelease® a um nível correspondente a um aumento de peso de 10%. A fórmula das contas revestidas é apresentada na Tabela 26:

Tabela 26

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/dose</u>	<u>Percentagem</u>
Hidromorfona HCl	4,0 mg	4,32%
Contas Nu Pariel 18/20	74,0 mg	79,91%
Opadry Rosa Claro	6,2 mg	6,70%
Surelease	<u>8,4 mg</u>	<u>9,07%</u>
	92,6 mg	100%

O lote foi então dividido em duas porções. O Exemplo 9 foi curado a 60°C/85% HR durante 3 dias (72 horas), e depois seco num secador de leito fluido durante 30 minutos a 69°C de forma a secar o excesso de humidade. Estas contas foram então revestidas com 5% de Opadry Rosa Claro. O Exemplo 10 foi deixado sem cura.

Ambos os Exemplos 9 e 10 foram então colocados em cápsulas de gelatina dura a uma dose de 4 mg de hidromorfona por cápsula e armazenados durante 3 meses a 37°C/100% HR. Conduziram-se estudos de dissolução (seguindo o método apresentado para o Exemplo 1) inicialmente para ambos os Exemplos 9 e 10 e depois de novo após 3 meses de armazenagem a 37°C/100%HR. Os resultados mostram-se nas Tabelas 27 e 28:

Tabela 27 - Exemplo 9

<u>Tempo</u>	<u>Inicial</u>	<u>3 Meses a 37°C/100% HR</u>
1	4,7	6,5
4	42,3	56,0
8	64,9	75,0
12	77,2	83,19

Tabela 28 - Exemplo 10

<u>Tempo</u>	<u>Inicial</u>	<u>3 Meses a 37°C/100% HR</u>
1	1,6	4,5
4	12,0	61,9
8	47,8	79,0
12	66,7	87,7

Os resultados indicam que apesar das diferenças esperadas nas velocidades de libertação iniciais causadas pelo uso de diferentes dispersões aquosas de etilcelulose (Surelease® comparativamente com Aquacoat®) o passo de cura tal como descrito acima para o Exemplo 9 ainda estabilizou significativamente o produto em comparação com o produto não curado do Exemplo 10. A velocidade de libertação controlada relativamente mais elevada dos exemplos que usaram Aquacoat® comparada com a dos que usaram Surelease® pode ser devida a um grau menor de plasticização durante a preparação da formulação de revestimento. Contudo, os produtos em que se utilizou qualquer dos revestimentos podem ser modificados de modo a obter resultados satisfatórios.

Exemplo 11

O exemplo seguinte ilustra a estabilização de contas de morfina de acordo com o presente invento.

Aplicou-se uma suspensão de sulfato de morfina e HPMC (Opadry® Clear Y-5-7095) sobre contas nu-pariel de tamanho 18/20 num granulador de leito fluido com um dispositivo de Wurster, a 60°C. Aplicou-se uma suspensão HPMC de cor púrpura (Opadry® lavender YS-1-4729) como revestimento à mesma temperatura. As contas foram então revestidas até um aumento de peso de 5% com Aquacoat® e acetato de trietilo como plastificante a 60°C à entrada. As contas foram então curadas num forno a 60°C/100% de humidade relativa durante 3 dias. As contas foram então secas no granulador de leito de fluido a 60°C, sendo posteriormente aplicado um revestimento de HPMC com uma cor púrpura usando um dispositivo de Wurster.

As contas foram depois introduzidas em cápsulas de gelatina dura com uma dose de 30 mg de sulfato de morfina por cápsula. A fórmula final apresentada na Tabela 29 é a seguinte:

Tabela 29

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/cápsula</u>	<u>Percentagem</u>
Sulfato de morfina 5H ₂ O	30,0	8,51%
Contas Nu pariel 18/20	255,0	72,36%
Opadry® Clear Y-5-7095	15,0	4,26%
Opadry Lavender YS-1-4729	15,8	4,48%
Aquacoat® ECD30 (sólidos)	15,8	4,48%
Citrato de Trietilo	3,2	0,91%
Opadry Lavender Y-S-1-4729	<u>17,6</u>	<u>4,99%</u>
	352,4	100%

Efectuou-se uma dissolução inicial das cápsulas usando o método das pás USP a 100 rpm em 900 ml de água, e depois após armazenagem a 37°C/100% de humidade relativa, e a 60°C seco durante um mês. Observou-se que se produziu um produto estável. Os resultados são apresentados na Tabela 30:

Tabela 30 - Percentagem de morfina dissolvida

Tempo		37°C/100% HR	60°C
<u>Hrs</u>	<u>Inicial</u>	<u>Após 1 Mo</u>	<u>Após 1 Mo</u>
1	15,7	16,6	15,3
4	53,0	51,4	54,9
8	84,4	83,3	90,4
12	96,5	94,4	96,9

Exemplo 12

Conduziu-se uma segunda experiência com morfina tal como se descreveu no Exemplo 11; contudo, aplicou-se uma camada de retardante Aquacoat® com um ganho de peso de 15% de forma a desenvolver um produto com libertação de morfina mais lenta. A formulação final é apresentada na Tabela 31.

Tabela 31

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/cápsula</u>	<u>Percentagem</u>
Sulfato de morfina 5H ₂ O	30,0	7,65%
Contas nu pariel 18/20	255,0	65,0%
Opadry® Clear Y-5-7095	15,0	3,82%
Opadry Lavender YS-1-4729	15,8	4,03%
Aquacoat® ECD30 (sólidos)	47,4	12,08%
Citrato de Trietilo	9,5	2,48%
Opadry Lavender Y-S-1-4729	<u>19,6</u>	<u>5,00%</u>
	352,4	100%

Efectuou-se uma dissolução inicial de cápsulas de 30 mg de sulfato de morfina tal como se descreve no Exemplo 10 e novamente após armazenagem a 37°C/100% de humidade relativa e 60°C seco durante um mês. Observou-se novamente que se produziu um produto estável. Os resultados são apresentados na Tabela 32 abaixo.

Tabela 32 - Percentagem de morfina dissolvida

Tempo		37°C/100% HR	60°C
<u>Hrs</u>	<u>Inicial</u>	<u>Após 1 Mês</u>	<u>Após 1 Mês</u>
1	0	3,1	0
4	18,1	19,4	17,8
8	49,2	49,2	45,7
12	66,3	68,2	65,9

Exemplos 13-14

No Exemplo 13 demonstra-se a aplicabilidade de outro medicamento, teofilina, possuindo propriedades físicas muito diferentes em comparação com a hidromorfona.

Misturaram-se em primeiro lugar teofilina hidratada e dióxido de silício coloidal num misturador de alta potência passando-se depois num crivo tipo Jet de modo a aumentar a fluidez. Usando um graduador de leite fluido equipado com um processador rotativo, revestiram-se esferas de açúcar com a mistura de teofilina/dióxido de silício coloidal usando uma solução de PVP (C-90). O revestimento foi continuado até se obter uma carga de aproximadamente 78%.

A fórmula das contas de teofilina de 400 mg colocadas em cápsulas é apresentada na Tabela 33 que se segue.

Tabela 33

	<u>Mg/unidade cápsula</u>
Teofilina hidratada (equiv. a 400 mg de teofilina anidra)	440,0
Dióxido de silício coloidal	0,4
Esferas de açúcar malha 30/35	110,0
PVP (C-30)	<u>13,5</u>
	563,9

Estas esferas foram então revestidas com um retardante de Aquacoat[®] ECD 30 plastificado com dibutilsebacato com um

aumento de peso de 5% numa coluna de Wurster num granulador de leite fluidizado. Uma porção das esferas não foi curada, e a outra porção foi armazenada a 60°C e 100% de humidade relativa durante 72 horas. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 34.

Tabela 34

<u>Tempo</u>	<u>Horas</u>						
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial (não curado)	9,0	92,8	94,6	95,4	97,8	98,0	100,0
72 horas a 60°C/100%HR	3,2	5,3	7,0	7,9	11,0	14,1	35,8

Do que se expôs acima, determinou-se que os esferóides de teofilina revestidos com Aquacoat® também não são estáveis e não necessitam de ser curados. Após armazenagem a 72 horas a 60°C e 100% de humidade relativa, ocorreu uma queda dramática na velocidade de dissolução; contudo, tais condições podem, em alguns casos, representar condições de cura "ideal" para formar um produto estável. Com vista a este objectivo, os dados de dissolução após 72 horas a 60°C/100% HR mostram um perfil de dissolução muito lento para a teofilina.

Consequentemente, o Exemplo 14 foi preparado de forma a tentar melhorar o perfil de dissolução da formulação através da incorporação deste novo passo de cura, e o revestimento foi alterado de forma a aumentar a velocidade de dissolução até 100% de teofilina dissolvida em 12 horas.

O Exemplo 14 foi preparado da seguinte forma. Produziram-se contas revestidas com pó de teofilina como se descreve no Exemplo 13 que foram depois revestidas com um retardante Aquacoat® ECD 30 plastificado, o qual, e para este exemplo, incluiu HPMC 10% (hidroxipropilmetilcelulose). Este procedimento foi levado a cabo para que a libertação de teofilina pudesse ser mais rápida do que no Exemplo 13. A inclusão de HPMC para acelerar a dissolução é um método conhecido na arte anterior. A camada de retardante foi também revestida até um aumento de peso de 6% na coluna de Wurster do granulador de leite fluidizado.

As contas revestidas foram então curadas durante 72 horas a 60°C/100% de humidade relativa. Conduziu-se inicialmente um estudo de dissolução, e mais uma vez após as contas serem armazenadas a 37°C/80% de humidade relativa durante 3 meses. Observou-se que a estabilidade da dissolução de teofilina da formulação do Exemplo 14 aumentou dramaticamente comparativamente ao Exemplo 13. Observou-se ainda que por inclusão do HPMC na camada retardante nas proporções de Aquacoat® ECD 30 (sólidos):HPMC de 9:1, revestidas com um aumento de peso de 6%, a velocidade de dissolução da formulação foi aumentada até 100% de teofilina dissolvida em 12 horas. Os resultados são apresentados em detalhe na Tabela 35 abaixo:

Tabela 35

	<u>Horas:</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>
Curado inicialmente		17	38	68	97	100
Armazenagem 37°C/80% HR durante 3 meses		13	31	60	94	100

Exemplos 15-17

Hidromorfona de Libertação Controlada

Formulações HCl 8 mg - Preparação Uma-Vez-Por-Dia

Exemplos 15-17 foram preparados como segue:

1. Carregamento da droga. Prepararam-se contas de hidromorfona dissolvendo hidromorfona HCl em água, adicionando Opadry Y-5-1442 rosa claro (um produto comercialmente disponível a partir de Colorcon, West Point, PA, que contém hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio, polietilenoglicol e laca de alumínio D&C Vermelho N° 30) e misturou-se durante cerca de 1 hora de forma a obter uma suspensão 20% p/p. Esta suspensão foi então pulverizada sobre contas Nu-Pareil 18/20 usando um dispositivo de Wurster.

2. Primeiro revestimento. As contas de hidromorfona carregadas foram então revestidas com 5% de aumento de peso de Opadry rosa claro usando um dispositivo de Wurster. Este revestimento foi aplicado como revestimento de protecção e fornece contas de hidromorfona de libertação imediata. Ver Tabela 36 abaixo.

Tabela 36 - Esferas de libertação imediata

<u>Passo de Processamento</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>	<u>mg por unidade</u>
Carregamento da droga	Hidromorfona HCl	4,7	4,0
	Nu-Pareil 18/20	87,9	74,0
	Opadry Rosa Claro	2,4	2,0
Primeiro revestimento	Opadry Rosa Claro	<u>5,0</u>	<u>4,2</u>
Total		100,0	84,2 mg

3. Revestimento Retardante. Após o primeiro revestimento, as contas de hidromorfona foram então revestidas com um revestimento retardante de Aquacoat ECD 30 e Citrato de Trietilo (plastificante) com um aumento de peso de 5%, 10% e 15% (baseado no peso seco de Aquacoat). Utilizou-se um dispositivo de Wurster para aplicar as suspensões de revestimento.

4. Cura. Após a aplicação do revestimento retardante, as contas foram colocadas numa estufa a 60°C contendo um tabuleiro de água de forma a manter um nível de cerca de 100% de humidade relativa. Todos os três lotes foram deixados a curar durante 72 horas.

5. Segundo Revestimento. As contas curadas foram removidas da estufa húmida, e secas num secador de leito fluidizado durante uma hora. As contas curadas secas foram depois revestidas com um aumento de peso de 5% (p/p) de Opadry Rosa Claro usando um dispositivo de Wurster. Este revestimento foi aplicado como revestimento de protecção. As formulações finais para contas contendo revestimentos de 5%, 10% e 15% de Aquacoat são apresentados nas Tabelas 37, 38 e 39 abaixo, respectivamente:

Tabela 37 - Esferas com 5% de revestimento

<u>Processamento</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>	<u>mg por unidade</u>
Carregamento da droga	Hidromorfona HCl	4,2	4,0
	Nu-Pareil 18/20	78,8	74,0
	Opadry rosa claro	2,1	2,0
Primeiro revestimento	Opadry rosa claro	4,5	4,2
Rev. Aquacoat Retardante	ECD 30 (peso seco)	4,5	4,2
	Citrato de trietilo	0,9	0,8
Segundo Revestimento	Opadry rosa claro	<u>5,0</u>	<u>4,7</u>
Total		100,0	93,9 mg

Tabela 38 - Esferas com 10% de Revestimento

<u>Processamento</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>	<u>mg por unidade</u>
Carregamento da droga	Hidromorfona HCl	4,0	4,0
	Nu-Pareil 18/20	74,5	74,0
	Opadry rosa claro	2,0	2,0
Primeiro revestimento	Opadry rosa claro	4,2	4,2
Rev. Aquacoat Retardante	ECD 30 (peso seco)	8,5	8,4
	Citrato de trietilo	1,7	1,7
Segundo Revestimento	Opadry rosa claro	<u>5,1</u>	<u>5,0</u>
Total		100,0	99,9 mg

Tabela 39 - Esferas com 15% de Revestimento

<u>Processamento</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>%</u>	<u>mg por unidade</u>
Carregamento da droga	Hidromorfona HCl	3,8	4,0
	Nu-Pareil 18/20	70,8	74,0
	Opadry rosa claro	1,9	2,0
Primeiro revestimento	Opadry rosa claro	4,0	4,2
Rev. Aquacoat Retardante	ECD 30 (peso seco)	12,1	12,6
	Citrato de trietilo	2,4	2,5
Segundo Revestimento	Opadry rosa claro	<u>5,0</u>	<u>5,2</u>
Total		100,0	104,5 mg

6. Encapsulamento. As contas de hidromorfona foram introduzidas em cápsulas de gelatina dura com um total de 8 mg de Hidromorfona HCl por cápsula usando as seguintes combinações:

- Exemplo 15: Todas as contas têm um revestimento de 5% de Aquacoat;
- Exemplo 16: 75% das contas têm um revestimento de 10% de Aquacoat e 25% de contas de libertação imediata;
- Exemplo 17: 75% das contas têm um revestimento de 15% de Aquacoat e 25% de contas de libertação imediata;

Foram conduzidos estudos de dissolução em contas de hidromorfona revestidas por Aquacoat do exemplo 15-17 inicialmente e após 28 dias. Os resultados são apresentados nas Tabelas 40-42 abaixo:

Tabela 40 - Dissolução do Exemplo 15

<u>Tempo</u>	<u>Horas</u>						
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	33,8	54,6	71,2	85,7	92,9	97,3	99,9
28 dias	34,0	53,1	70,8	86,1	93,1	98,2	100,7

Tabela 41 - Dissolução do Exemplo 16

<u>Tempo</u>	<u>Horas</u>						
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	31,6	43,4	59,2	72,3	79,2	85,7	90,3
28 dias	32,3	43,7	59,2	72,6	80,7	86,8	91,5

Tabela 42 - Dissolução do Exemplo 17

<u>Tempo</u>	<u>Horas</u>						
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>	<u>24</u>
Inicial	29,3	37,2	52,1	66,4	73,9	80,4	85,4
28 dias	31,1	37,0	51,4	66,0	73,7	81,3	86,2

Os estudos de estabilidade em contas de hidromorfona revestidos por Aquacoat dos Exemplos 15-17, tal como apresentados acima, mostram que as dissoluções iniciais são as mesmas que as dissoluções feitas nas amostras colocadas nas condições 37°C/80% de HR.

Exemplos 18-20

Nos Exemplos 18-20, conduziu-se um estudo aleatório de uma só dose de seis formas ao acaso (uma semana de limpeza) em 12 pacientes e compararam-se os resultados obtidos com uma dose equivalente de uma preparação de libertação imediata. As amostras de sangue foram tomadas inicialmente, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 30, 36 e 48 horas após a administração de forma a determinar os níveis de plasma. O Exemplo Comparativo 18A corresponde a 8 mg de uma formulação de hidromorfona de libertação imediata (dois comprimidos de Dilaudid® 4 mg, comercialmente disponível em Knoll). O Exemplo 18 é uma dose de 8 mg de contas de hidromorfona encapsuladas do Exemplo 15. O Exemplo 19 é uma dose de 8 mg de contas de hidromorfona encapsulada do Exemplo 16. O Exemplo 20 é uma dose de 8 mg de contas de hidromorfona encapsulada do Exemplo 17.

Os resultados obtidos para o Exemplo Comparativo 18 A são apresentados na Figura 7. Os resultados obtidos no Exemplo 18 apresentam-se na Figura 8. Os resultados obtidos no Exemplo 19 são apresentados na Figura 9. Os resultados obtidos para o Exemplo 20 são apresentados na Figura 10. Os resultados para os Exemplos 18-20 são ainda apresentados na

Tabela 43 abaixo, que apresenta dados correspondentes à área sob a curva (AUC, biodisponibilidade), o pico de concentração de plasma ($C_{\max}$), e o tempo para atingir o pico de concentração de plasma ($t_{\max}$).

Tabela 43

<u>Produto</u>	<u>AUC</u>	<u>$C_{\max}$</u>	<u>$T_{\max}$</u>
Exemplos Comparativo 18A			
2 Comprimidos Dilaudid	12427	3013	1,10
Exemplo 18	6718	1070	2,58
Exemplo 19	9933	1265	2,39
Exemplo 20	8695	1138	0,88

O Dilaudid é conhecido por ser eficaz durante cerca de 6 horas. Os níveis sanguíneos de 8 mg de Dilaudid às 6 horas foram de cerca de 300 pg/ml de hidromorfona. Como tal, uma concentração de circulação de cerca de 300 pg/ml deveria ser uma concentração analgésica eficaz no sangue.

Os resultados obtidos no Exemplo 19 mostraram que na 12^a hora após a administração, os níveis sanguíneos de hidromorfona estavam acima de 500 pg/ml de hidromorfona, e após a 24^a hora após a administração, os níveis sanguíneos estavam bem acima de 300 pg/ml. Consequentemente, este produto é considerado adequado para uma administração diária.

O Exemplo 20, por outro lado, mostrou níveis de acima de 300 pg/ml à 12^a hora após a administração, com níveis de cerca de 250 pg/ml à 24^a hora após a administração. Como tal, este produto é considerado adequado para uma administração duas vezes ao dia, e possivelmente adequado para uma administração de uma vez ao dia.

Exemplo 21

No Exemplo 21, as contas de sulfato de morfina de libertação controlada com uma libertação controlada de 5% p/p em que 7% do revestimento inclui HPMC como formador de poros são preparadas como se segue.

Em primeiro lugar, um produto esférico de partida é fabricado usando uma técnica de processamento rotativa. A fórmula base das contas de sulfato de morfina às quais se

aplica o revestimento de libertação controlada é apresentada na Tabela 44 abaixo:

Tabela 44

<u>Ingrediente</u>	<u>Amt/Unidade</u>
Sulfato de Morfina em Pó	30 mg
Lactose Hidratada Impalpável	42,5 mg
PVP	2,5 mg
Contas de açúcar 18/20	125 mg
Água Purificada	qb
<u>Opadry vermelho YS-1-1841</u>	<u>10,5 mg</u>
Total	210,5 mg

O revestimento de libertação controlada é fabricado como se segue. O formador de poros Methocel E5 Premium (HPMC), é disperso e dissolvido em suficiente água purificada de forma a dar uma solução 2% p/p.

Uma dispersão de Aquacoat é plastificada com citrato de trietilo durante aproximadamente 30 minutos. Após 30 minutos a dispersão HPMC é misturada na dispersão de Aquacoat plastificada, e misturada durante 15-30 minutos adicionais. A carga de contas de sulfato de morfina é carregada num dispositivo Uniglatt Wurster equipado com um orifício de fluido de 1,2 mm. As contas foram então revestidas por um filme com uma dispersão Aquacoat/HPMC (numa razão de 93:7) com um aumento de peso de 5%.

A fórmula do revestimento de libertação controlada usada no Exemplo 21 é apresentada na Tabela 45 abaixo:

Tabela 45

<u>Ingrediente</u>	<u>Amt/Unidade</u>
Base de contas de sulfato de morfina	210,5 mg
Aquacoat ECD 30 (sólidos)	9,8 mg
Methocel E5 Premium	0,7 mg
Citrato de Trietilo	2,1 mg
Água Purificada	qb
Opadry Vermelho YS-1-1841	11,7 mg
<u>Água purificada</u>	<u>qb</u>
Total	234,8 mg

Após conclusão do processo de revestimento de libertação controlada, as contas revestidas são descarregadas do

dispositivo Wurster para um tabuleiro de cura e curadas numa câmara de temperatura/humidade a 60°C/80% durante 72 horas. Após estar completo este passo de cura, as contas são secas até um LOD de 4% ou menos e são sujeitas a um revestimento final de Opadry vermelho YS-1-1841 (solução 15% p/p) usando o dispositivo de Uniglatt Wurster. As contas são então colocadas em cápsulas de gelatina dura usando uma máquina de encher cápsulas de forma a obter o produto final.

O produto acabado é então sujeito a dissolução através de um aparelho USP II (método das pás), 100 rpm, 37°C, 700 ml de fluido gástrico simulado (sem enzima) durante uma hora, e depois 900 ml de fluido gástrico simulado (sem enzimas) após a primeira hora.

O produto acabado é também sujeito a testes de dissolução após ser armazenado durante 3 meses e 6 meses à temperatura ambiente; bem como sob condições de armazenagem aceleradas (40°C/75% HR) durante um mês, dois meses e três meses. Os resultados são apresentados na Tabela 46 abaixo.

Tabela 46

Cápsulas de sulfato de morfina 30 mg
Revestimento de libertação controlada 5%, rácio 93:7

Condições de armazenagem e tempo de teste	Sulfato de morfina 5H ₂ O mg/cap	Dissolução (horas)						
		1	2	4	8	12	18	24
Inicial	29,75	25,9	42,7	71,1	96,8	105,3	105,6	107,0
<u>RT</u>								
3 meses	29,63	25,0	41,2	68,2	93,0	102,7		
6 meses	29,64	22,8	40,4	65,7	91,5	102,9		
<u>40°C/75% HR</u>								
1 mês	29,33	21,9	39,1	65,9	92,9	103,0		
2 meses	29,76	23,1	39,2	67,4	93,3	103,3		
3 meses	29,16	21,5	37,6	67,5	92,8	109,2		

Tal como pode ser visto a partir dos resultados fornecidos na Tabela 46, as cápsulas do Exemplo 21 mostram um perfil de dissolução estável mesmo depois da exposição a condições aceleradas durante 3 meses.

Exemplo 22

No Exemplo 22, preparam-se contas de sulfato de morfina de libertação controlada com um revestimento de libertação controlada de 5% p/p (incluindo 5% HPMC como formador de poros, por peso de revestimento).

Um lote de aproximadamente 892,4 g de contas de sulfato de morfina de libertação controlada é produzido com um revestimento de libertação controlada de 5% p/p. A fórmula das contas de sulfato de morfina às quais o revestimento de libertação controlada é aplicado é preparada tal como descrito no Exemplo 21. Seguidamente, o revestimento de libertação controlada é preparado e aplicado às contas. A Tabela 47 abaixo fornece mais informação referente à formulação do Exemplo 22.

Tabela 47

<u>Ingrediente</u>	<u>Amt/Unidade</u>
Base de contas de sulfato de morfina	210,5 mg
Aquacoat ECD 30 (sólidos)	10,0 mg
Methocel E5 Premium	0,5 mg
Citrato de trietilo	2,1 mg
Água purificada	qb
Opadry vermelho YS-1-1841	11,7 mg
<u>Água Purificada</u>	<u>qb</u>
Total	234,8 mg

O processo de fabrico e cura e técnica de encapsulamento usados é o mesmo para o Exemplo 22 que para o Exemplo 21, sendo a diferença que as contas de sulfato de morfina são revestidas com um filme de uma dispersão de Aquacoat/HPMC (95:5) no Exemplo 22.

Os resultados dos testes de dissolução são conduzidos da mesma forma que para o Exemplo 21 e são apresentados na Tabela 48 abaixo.

Tabela 48
 Cápsulas de sulfato de morfina 30 mg
Revestimento de libertação controlada 5%, rácio 95:5

Condições de armazenagem e tempo de teste	Sulfato de de morfina 5H ₂ O mg/cap	Dissolução (horas)						
		1	2	4	8	12	18	24
Inicial	30,38	16,9	29,6	52,3	79,8	92,8	101,4	104,7
<u>RT</u>								
3 meses	30,20	14,5	28,2	50,4	77,2	90,3		
6 meses	30,3	15,7	28,9	49,7	78,6	92,1		
<u>40°C/75% HR</u>								
1 mês	29,84	15,9	27,1	47,7	73,8	87,4		
2 meses	30,72	15,5	27,4	49,6	76,6	89,0		
3 meses	29,95	13,9	27,4	49,8	76,6	88,9		

Tal como pode ser visto dos resultados de dissolução mostrados na Tabela 48, as cápsulas do Exemplo 22 mostram uma dissolução que é menor que a do Exemplo 21. As cápsulas mais uma vez mostram um perfil de dissolução estável apesar da exposição a condições aceleradas.

Exemplo 23

No Exemplo 23, preparam-se contas de sulfato de morfina de libertação controlada com um revestimento de libertação controlada de 5% p/p (incluindo 3% HPMC como formador de poros, em peso de revestimento).

Um lote de aproximadamente 892,4 g de contas de libertação controlada de sulfato de morfina é produzido com um revestimento de libertação controlada de 5% p/p e um sobre-revestimento de 5% de HPMC. As contas de sulfato de morfina às quais o revestimento de libertação controlada foi aplicado foram preparadas tal como descrito no Exemplo 21. Em seguida, preparou-se o revestimento de libertação controlada e aplicou-se às contas com aumento de peso de 5%. Apresenta-se na Tabela 49 abaixo mais informação referente à formulação do Exemplo 23.

Tabela 49

<u>Ingrediente</u>	<u>Amt/Unidade</u>
Base de contas de sulfato de morfina	210,5 mg
Aquacoat ECD 30 (sólidos)	12,2 mg
Methocel E5 Premium	0,3 mg
Citrato de trietilo	2,1 mg
Água purificada	qb
Opadry vermelho YS-1-1841	11,7 mg
<u>Água purificada</u>	<u>qb</u>
Total	234,8 mg

O processo de fabricação e cura e técnica de encapsulamento usada é a mesma para o Exemplo 23 que para o Exemplo 21, sendo a diferença que as contas são revestidas por um filme de uma dispersão de Aquacoat/HPMC (97:3) no Exemplo 23.

Os resultados dos testes de dissolução conduzidos da mesma forma que para o Exemplo 21 são apresentados na Tabela 50 abaixo.

Tabela 50
Cápsulas MSCR 30 mg 5% CCI (rácio 97:3)

<u>Especificações</u>		<u>Dissolução (horas)</u>					
<u>Condições de armazenagem e tempo de teste</u>	<u>Sulfato de de morfina 5H₂O 30 mg/cap</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>12</u>	<u>18</u>
		<u>17,8</u>	<u>28,4</u>	<u>46,7</u>	<u>73,1</u>	<u>86,0</u>	<u>99,0</u>
Inicial		17,8	28,4	46,7	73,1	86,0	99,0
RT 30°C/60% HR	31,60						
3 meses		17,9	27,3	44,6	71,1	86,0	99,8
40°C/75% HR	28,0						
1 mês	25,64	18,3	26,4	46,9	77,0	92,9	109,7
2 meses	29,83	17,1	29,3	47,2	75,8	92,4	104,7
3 meses	31,63	14,3	23,9	40,8	67,2	81,1	96,3

Tal como pode ser visto nos resultados de dissolução fornecidos na Tabela 50, as cápsulas do Exemplo 23 fornecem uma dissolução que é muito mais lenta que a do Exemplo 22. As cápsulas fornecem mais uma vez um perfil de dissolução estável apesar da exposição a condições aceleradas.

Exemplo 24

Conduziram-se estudos de biodisponibilidade para comparar as cápsulas de sulfato de morfina de libertação

controlada produzidas nos Exemplos 21 e 22 com um padrão de referência, comprimidos de MS Contin de 30 mg, que são comercializados para uma administração duas vezes ao dia. O estudo foi um estudo cruzado de três vias usando voluntários masculinos com um período de lavagem de uma semana sendo as doses administradas sob condições de jejum. Completaram o estudo quinze (15) voluntários.

Um resumo dos resultados obtidos neste estudo é apresentado na Tabela 51 seguinte.

Tabela 51

<u>Medições</u>	<u>MS Contin</u>	<u>Exemplo 21</u>	<u>Exemplo 22</u>
AUC	89,31	96,24	93,85
T _{max}	2,62	2,90	3,87
C _{max}	10,09	7,02	5,89
PW@HH*	5,25	9,00	10,50

* Largura do pico a meia-altura

A Figura 11 é uma representação gráfica da percentagem *in vitro* dissolvida de cada uma das formulações (MS Contin, Exemplo 21 e Exemplo 22). A Figura 12 é uma representação gráfica dos níveis sanguíneos obtidos nos voluntários de cada uma das formulações.

A Figura 13 é uma representação da curva de nível sanguíneo obtida com MS Contin relativamente a uma curva de nível sanguíneo teórica que seria obtida se duas cápsulas de libertação controlada de sulfato de morfina do Exemplo 22 (razão de Aquacoat/HPMC é 95:5) forem administradas simultaneamente. A representação gráfica do Exemplo 22 (em que o nível sanguíneo obtido com uma cápsula do Exemplo 22 duplica a cada ponto no tempo) indica que as cápsulas do exemplo 22 parecem adequadas para a administração a pacientes humanos numa base de uma vez por dia. Este resultado é muito surpreendente porque os testes de dissolução *in vitro* parecem indicar que a formulação seria adequada para administração duas vezes por dia (ver Figura 11 mostrando as curvas de dissolução *in vitro*).

Exemplo 25

Dos dados do Exemplo 24, conclui-se que as cápsulas do Exemplo 22 (em que as contas são revestidas com um revestimento de 5% de Aquacoat (HPMC numa relação de 95:5%) deram origem a perfis sanguíneos que pareciam adequados para uma administração do tipo um vez por dia. Contudo, os dados indicaram que com uma ligeira diminuição na quantidade de formador de poros (HPMC), pode obter-se uma ainda melhor formulação para um produto de administração uma vez por dia. Consequentemente, conduziu-se um estudo de bio-disponibilidade humana usando uma cápsula produzida no Exemplo 23 que continha um formador de poros a 3% com as cápsulas do Exemplo 22 e 30 mg de MS Contin como referência. No mesmo estudo o efeito da dose com a alimentação foi também investigado. A Tabela 52 fornece um resumo dos resultados obtidos.

Tabela 52

<u>Grupo de estudo</u>	<u>AUC</u>	<u>T_{max}</u>	<u>C_{max}</u>
Ex. 24 (97:3 jejum)	101	5,6	5,9
Ex. 28 (95:5 jejum)	93	3,6	7,0
Ex. 24 (97:3 alimentado)	96	7,8	5,9
MS Contin (jejum)	103	2,3	13,0

A Figura 14 mostra as curvas comparativas de dissolução *in vitro* obtidas com o Exemplo 23, Exemplo 22 e MS Contin.

A Figura 15 mostra os níveis sanguíneos representativos após a administração do Exemplo 23 (em jejum e alimentado) relativamente a MS Contin (jejum).

A Figura 16 é uma representação de uma curva do nível sanguíneo obtida com MS Contin relativamente a uma curva de nível sanguíneo teórica que seria obtida se duas cápsulas de libertação controlada de sulfato de morfina de 30 mg do exemplo 23 (relação Aquacoat/HPMC é de 95:5) forem administradas simultaneamente. A representação gráfica teórica do Exemplo 23 (em que o nível sanguíneo obtido com uma cápsula do Exemplo 23 duplica a cada ponto no tempo) indica que as cápsulas do Exemplo 23 parecem adequadas para administração a pacientes humanos numa base de uma vez por dia. Este resultado é muito surpreendente visto os testes de

dissolução *in vitro* parecerem indicar que a formulação seria adequada apenas numa administração duas vezes por dia (ver Figura 11 que mostra curvas de dissolução *in vitro*).

Exemplo 26

Preparam-se comprimidos de libertação controlada de acetaminofeno (APAP) de acordo com o presente invento como se segue. Em primeiro lugar, preparam-se núcleos de APAP de libertação imediata através da compressão de Compap grosseiro L de forma a formar núcleos de comprimidos de aproximadamente 555,6 mg. O Compap grosseiro L contém aproximadamente 90% de APAP, juntamente com excipientes de grau farmacêutico incluindo um ligante, desintegrante e lubrificante, e é um material directamente compressível comercialmente disponível de Mallinckrodt, Inc., St. Louis, MO. Os núcleos de comprimidos APAP incluem aproximadamente 500 mg de APAP. O Compap grosseiro L é comprimido usando uma prensa de comprimidos rotativa equipada com um molde redondo 7/16" côncavo standard liso. Os núcleos são comprimidos a um peso teórico de 555,6 mg e uma dureza de cerca de 8-9 kg.

Em seguida, os núcleos de comprimidos APAP preparados acima são revestidos com o revestimento de libertação controlada do presente invento como se segue. Dispersa-se Methocel E5 Premium em três vezes o seu peso em água quente purificada usando um misturador. Em seguida, adiciona-se água purificada à temperatura ambiente e mistura-se durante aproximadamente uma hora. A mistura é deixada arrefecer. A quantidade de água purificada à temperatura ambiente adicionada é calculada de tal forma que a suspensão final tenha uma concentração de cerca de 20% de polímeros sólidos e plastificante.

Num contentor separado, mistura-se citrato de trietilo misturado com Aquacoat ECD-30 durante 15 minutos. A suspensão Aquacoat/citrato de trietilo é então adicionada à dispersão de Methocel e bem misturada. A quantidade apropriada de núcleos de comprimidos APAP é colocada num recipiente de revestimento Accella Cota. A suspensão de Aquacoat/citrato de trietilo é pulverizada a partir de um pulverizador apropriado até se atingir um ganho de peso de 10% por comprimido.

Apresenta-se mais informação referente à libertação controlada de comprimidos de APAP revestidos na Tabela 53 abaixo.

Tabela 53

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>
Núcleos de comprimidos APAP IR	555,6
Aquacoat ECD-30 (sólidos)	27,78
Methocel E5 Premium	27,78
Citrato de trietilo	11,11
<u>Água purificada</u>	<u>qb</u>
Total:	622,27

Após estar completo o processo de revestimento, os comprimidos revestidos são descarregados num tabuleiro de cura e curados numa câmara de temperatura/humidade a 60°C/80% HR durante 72 horas de forma a obter uma formulação de libertação controlada estabilizada. A dissolução *in vitro* é levada a cabo num fluido intestinal simulado a 37°C usando o método do cesto USP a 100 rpm. Os resultados são apresentados na Tabela 54 abaixo.

Tabela 54

<u>Hora</u>	<u>% APAP Dissolvido</u>
1	2,7
2	6,3
4	13,9
8	27,1
12	36,4
18	47,7
24	58,4

Exemplo 27

No Exemplo 27, preparam-se comprimidos de libertação controlada possuindo uma dissolução mais lenta que a do Exemplo 26.

Inicialmente, preparam-se os núcleos de comprimidos de APAP de libertação controlada de acordo com o Exemplo 26. Em seguida, fabricam-se os comprimidos de APAP de libertação controlada por revestimento dos núcleos de comprimidos APAP de libertação controlada com um revestimento de libertação controlada obtido a partir de uma dispersão aquosa de etilcelulose contendo HPMC 50% como formador de poros com um

aumento de peso de 15%. A fórmula para os núcleos de comprimidos de APAP revestidos é apresentada na Tabela 55 abaixo.

Tabela 55

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>
Núcleos de comprimidos APAP IR	555,6
Aquacoat ECD-30 (sólidos)	41,67
Methocel E5 Premium	41,67
Citrato de Trietilo	16,67
<u>Água Purificada</u>	<u>qb</u>
Total:	655,61

O método de produção da suspensão de revestimento é a sua aplicação aos núcleos são os mesmos que se apresentaram no Exemplo 26. A suspensão de revestimento é aplicada até se atingir o aumento de peso por comprimido necessário. Em seguida os comprimidos revestidos são curados de acordo com os procedimentos apresentados relativamente ao Exemplo 26. Em seguida, a dissolução *in vitro* da formulação de APAP de libertação controlada revestida e curada é levada a cabo da mesma forma que no Exemplo 26. Os resultados são apresentados na Tabela 56 abaixo:

Tabela 56

<u>Hora</u>	<u>% de APAP Dissolvido</u>
1	2,3
2	5,3
4	10,6
8	20,1
12	28,6
18	39,5
24	50

Exemplo 28

No Exemplo 28, a velocidade de libertação da formulação de comprimidos APAP de libertação controlada do Exemplo 26 é aumentada através do aumento da quantidade de formador de poros. Neste Exemplo, preparam-se núcleos de comprimidos APAP de libertação controlada de acordo com o procedimento de produção apresentado no Exemplo 26. Seguidamente, aplica-se um revestimento de libertação controlada composto por uma dispersão aquosa de etilcelulose contendo 60% de HPMC como

formador de poros aos núcleos de comprimidos de APAP de libertação imediata.

Em seguida, a suspensão de revestimento é aplicada aos núcleos de comprimidos da forma apresentada relativamente ao Exemplo 26. A suspensão de revestimento é aplicada até se atingir o aumento de peso por comprimido desejado. A Tabela 57 abaixo apresenta a informação referente à formulação do Exemplo 28.

Tabela 57

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>
Núcleos de comprimidos APAP IR	555,6
Aquacoat ECD-30 (sólidos)	22,224
Methocel E5 Premium	33,336
Citrato de Trietilo	11,112
<u>Água Purificada</u>	<u>qb</u>
Total:	622,272

Em seguida, os comprimidos do Exemplo 28 são curados da mesma forma que os do Exemplo 26. A dissolução *in vitro* dos comprimidos revestidos curados do Exemplo 28 é apresentada na Tabela 58 abaixo.

Tabela 58

<u>Hora</u>	<u>% de APAP Dissolvido</u>
1	3,1
2	22,4
4	79,4
8	100,1

Exemplo 29

No Exemplo 29, a velocidade de dissolução dos comprimidos do Exemplo 26 é aumentada em virtude do aumento da quantidade de formador de poros contida no revestimento de libertação controlada até 70%.

No Exemplo 29, os núcleos de comprimidos de libertação imediata são preparados de acordo com o procedimento apresentado para o Exemplo 26. Em seguida, os núcleos de libertação imediata são revestidos com um revestimento de libertação controlada que compreende uma dispersão aquosa de

etilcelulose contendo HPMC 70% como formador de poros. O revestimento é continuado até se atingir um aumento de peso de 10%. A fórmula para os núcleos de comprimidos de APAP revestidos é apresentada na Tabela 59 abaixo.

Tabela 59

<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>
Núcleos de comprimidos APAP IR	555,6
Aquacoat ECD-30 (sólidos)	16,668
Methocel E5 Premium	38,892
Citrato de Trietilo	11,112
<u>Água Purificada</u>	<u>gb</u>
Total:	622,272

Em seguida, os comprimidos revestidos são curados sob as mesmas condições apresentadas no Exemplo 26. A dissolução *in vitro* é então levada a cabo tal como se demonstra no Exemplo 26. Os resultados são apresentados na Tabela 60 abaixo:

Tabela 60

<u>Hora</u>	<u>% de APAP Dissolvido</u>
1	97,2
2	102,8

Os exemplos anteriormente proporcionados não se destinam a ser exclusivos. Muitas outras variações do presente invento serão óbvias para os peritos na especialidade.

Lisboa, 2008-12-04

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem de oxicodona de libertação controlada, que compreende um substrato de sistema multi-particulado que compreende uma quantidade de um sal de oxicodona, sendo o substrato revestido com uma dispersão aquosa de pelo menos um polímero hidrófobo, em que o revestimento proporciona uma libertação controlada, incluindo o substrato uma dose adicional de um sal de oxicodona incluída ou no revestimento de libertação controlada ou num sobre-revestimento adicional aplicado na superfície exterior do revestimento de libertação controlada, em que a forma de dosagem, compreendendo o substrato revestido curado, compreende uma quantidade eficaz de um sal de oxicodona e proporciona um efeito terapêutico durante pelo menos 12 horas quando administrada a um paciente.

2. Forma de dosagem de libertação controlada de acordo com a reivindicação 1, que proporciona um efeito terapêutico durante cerca de 24 horas quando administrada a um paciente.

3. Forma de dosagem de libertação controlada de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o substrato de sistema multi-particulado é seleccionado do grupo de esferóides, contas, microesferas, sementes, peletes, contas de resina de permuta iónica e grânulos.

4. Forma de dosagem de libertação controlada de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o substrato de sistema multi-particulado é apresentado numa cápsula.

5. Forma de dosagem de libertação controlada de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o substrato de sistema multi-particulado é revestido com uma quantidade suficiente da dispersão aquosa de pelo menos um polímero hidrófobo para obter um nível de ganho de peso de 2 a 25 por cento.

6. Forma de dosagem de libertação controlada de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o pelo menos um polímero hidrófobo é seleccionado do grupo que consiste em alquil-celuloses e polímeros acrílicos.

7. Forma de dosagem de libertação controlada de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o substrato de sistema multi-particulado é revestido com uma dispersão aquosa de etilcelulose plastificada curada a uma temperatura superior à temperatura de transição vítrea da dispersão aquosa de etilcelulose plastificada e a uma humidade relativa de 60% a 100%, durante um período de tempo suficiente para obter uma libertação controlada do sal de oxicodona, quando medida pelo método USP Paddle a 100 rpm em 900 ml de tampão aquoso (pH entre 1,6 e 7,2) a 37°C, de 5% a 42,5% (em peso) de sal oxicodona libertado após 1 hora, de 15% a 60% (em peso) de sal de oxicodona libertado após 2 horas, de 17% a 75% (em peso) de sal de oxicodona libertado após 4 horas, e de 20% a 90% (em peso) de sal de oxicodona libertado após 8 horas.

Lisboa, 2008-12-04

RESUMO

"Formulações de libertação controlada revestidas com dispersões aquosas de etilcelulose"

O invento refere-se a formas de dosagem de oxicodona de libertação controlada, que compreendem uma quantidade de um sal de oxicodona, sendo o substrato revestido com uma dispersão aquosa de pelo menos um polímero hidrófobo, pelo que o revestimento proporciona uma libertação controlada, incluindo o substrato uma dose adicional de um sal de oxicodona incluída no revestimento de libertação controlada ou num sobre-revestimento adicional aplicado na superfície exterior do revestimento de libertação controlada, pelo que as formas de dosagem, compreendendo o substrato revestido curado compreendem uma quantidade eficaz de um sal de oxicodona e proporcionam um efeito terapêutico durante pelo menos 12 horas quando administrada a um paciente.

Figura A

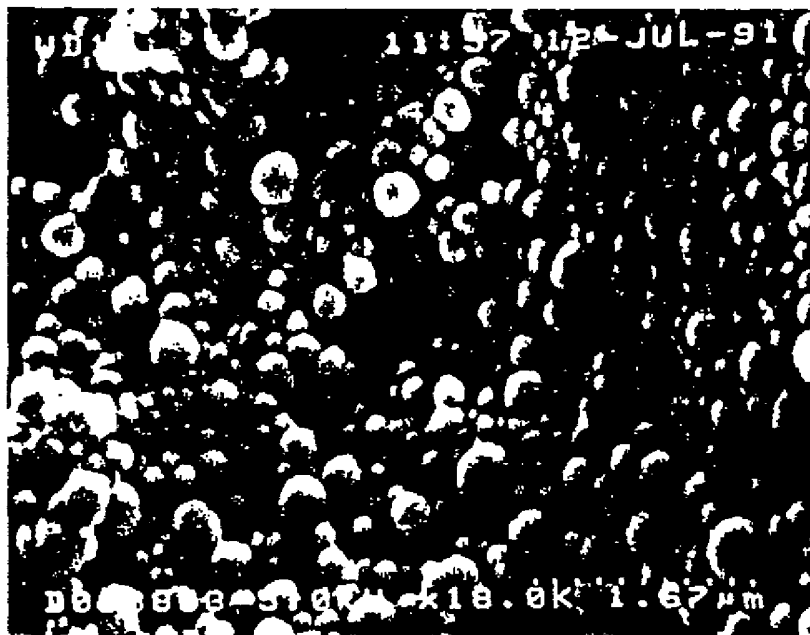


Figura B

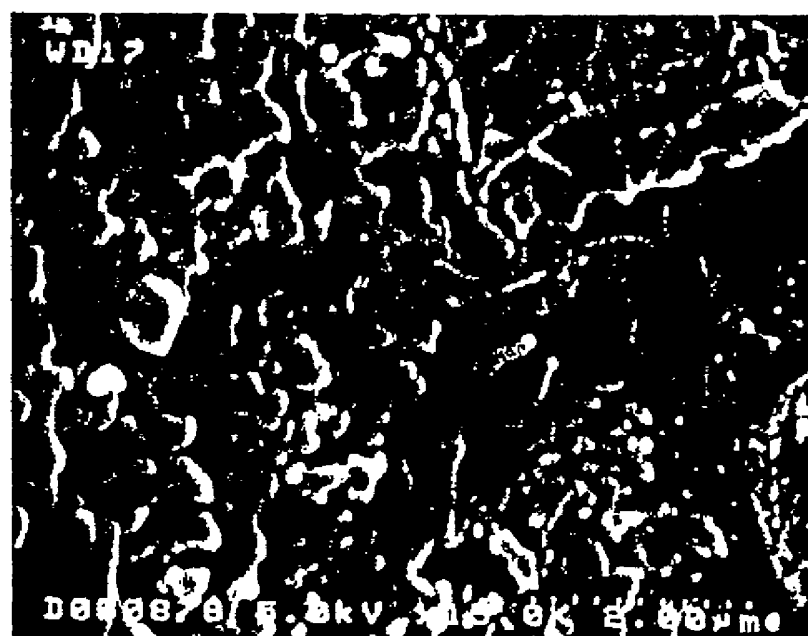
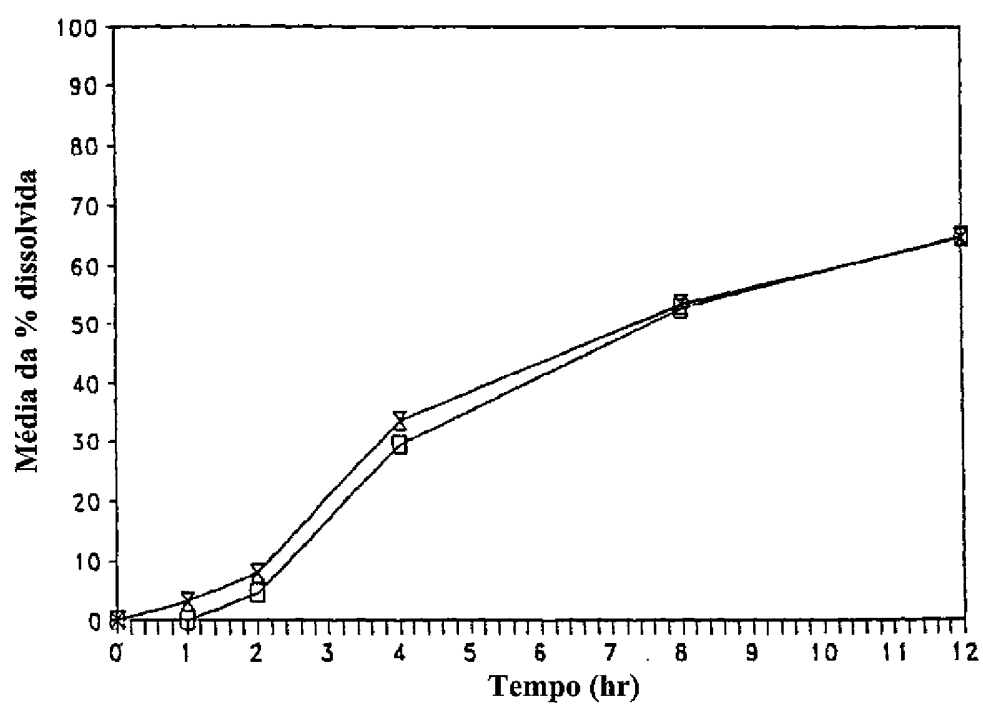


FIG. I



□
Inicial

×
8 Semanas
37°C/80% RH

FIG. 2

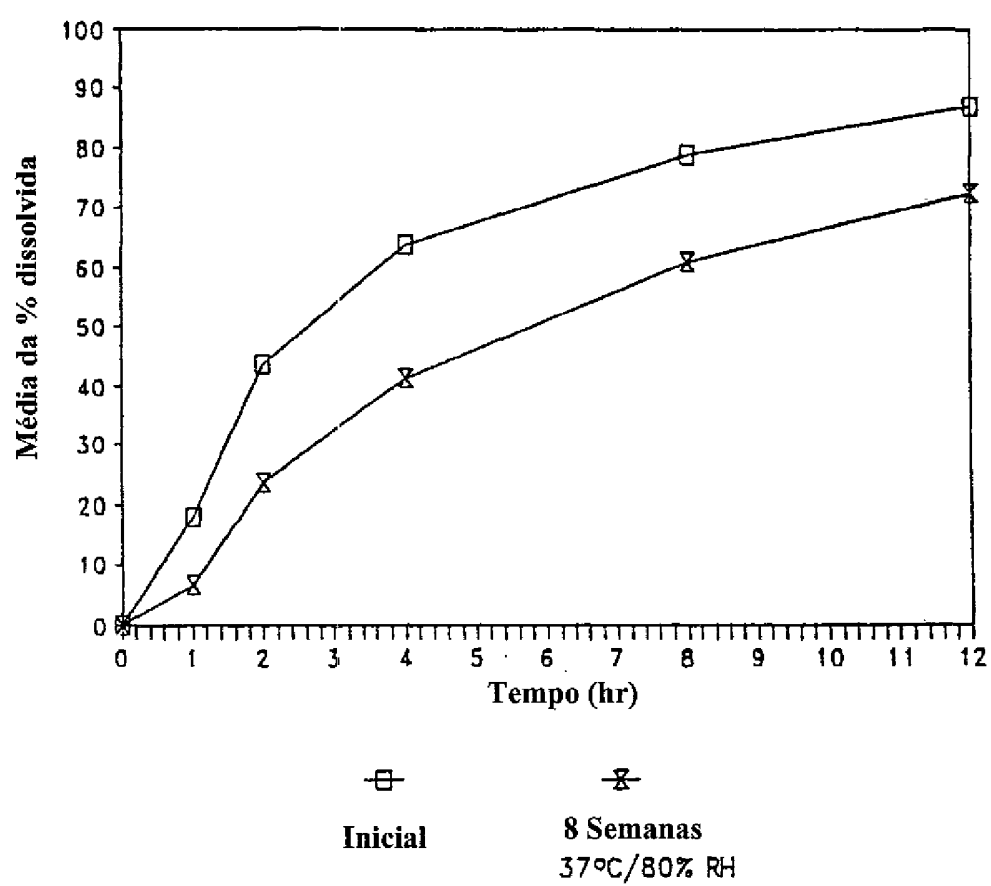


FIG. 3

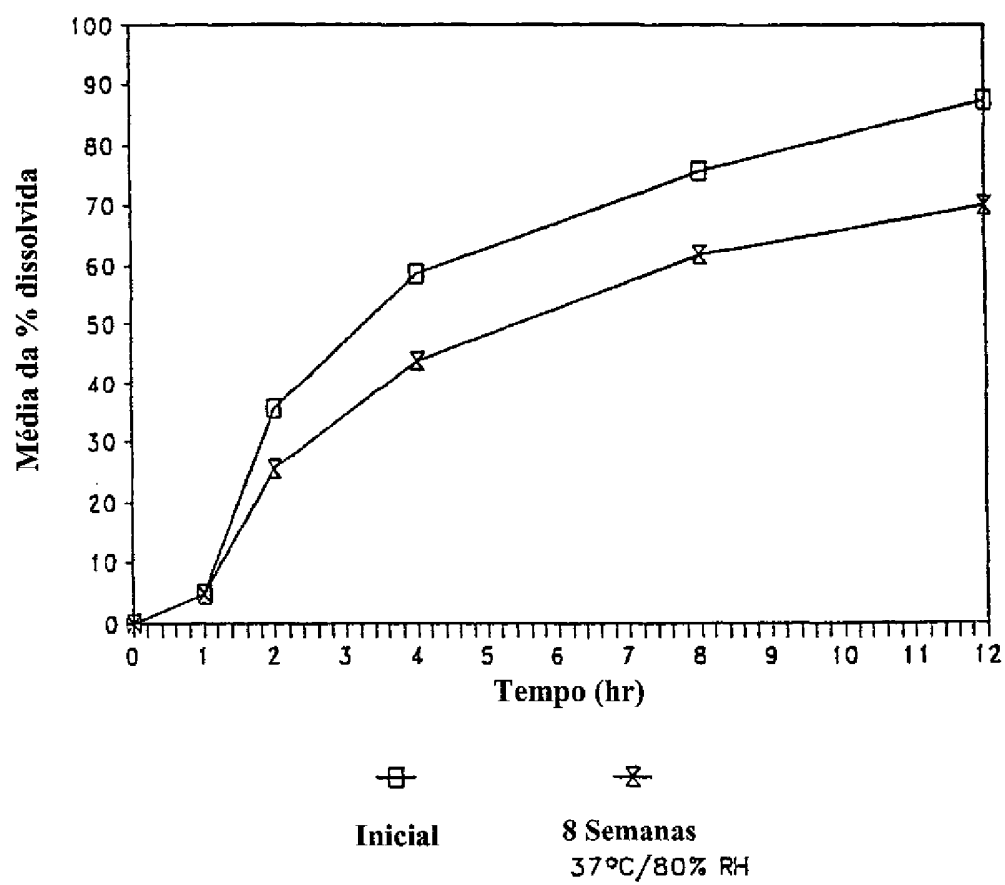


FIG. 4

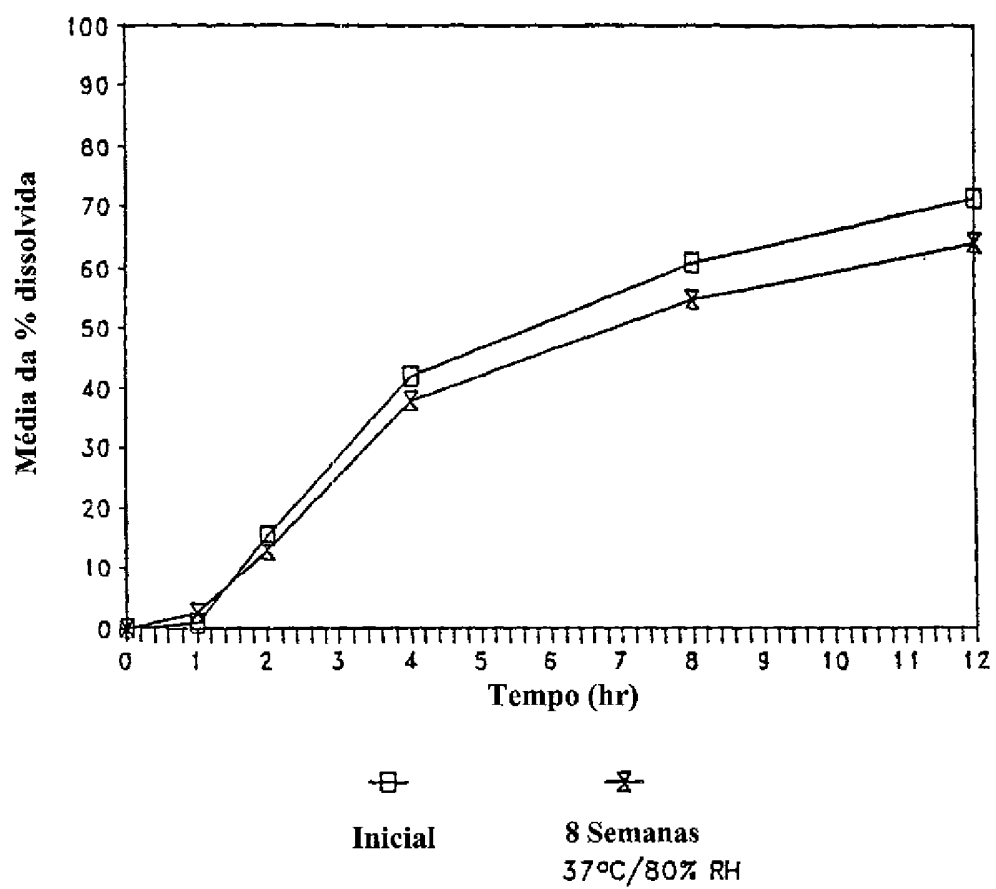


FIG. 5

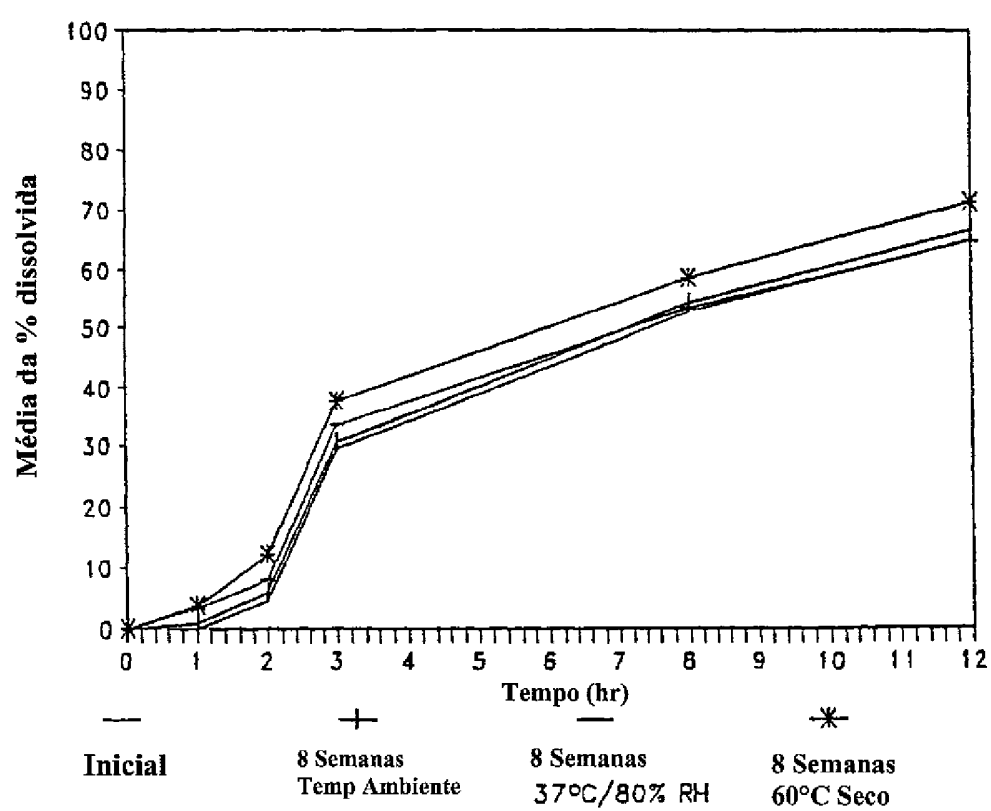


FIG. 6

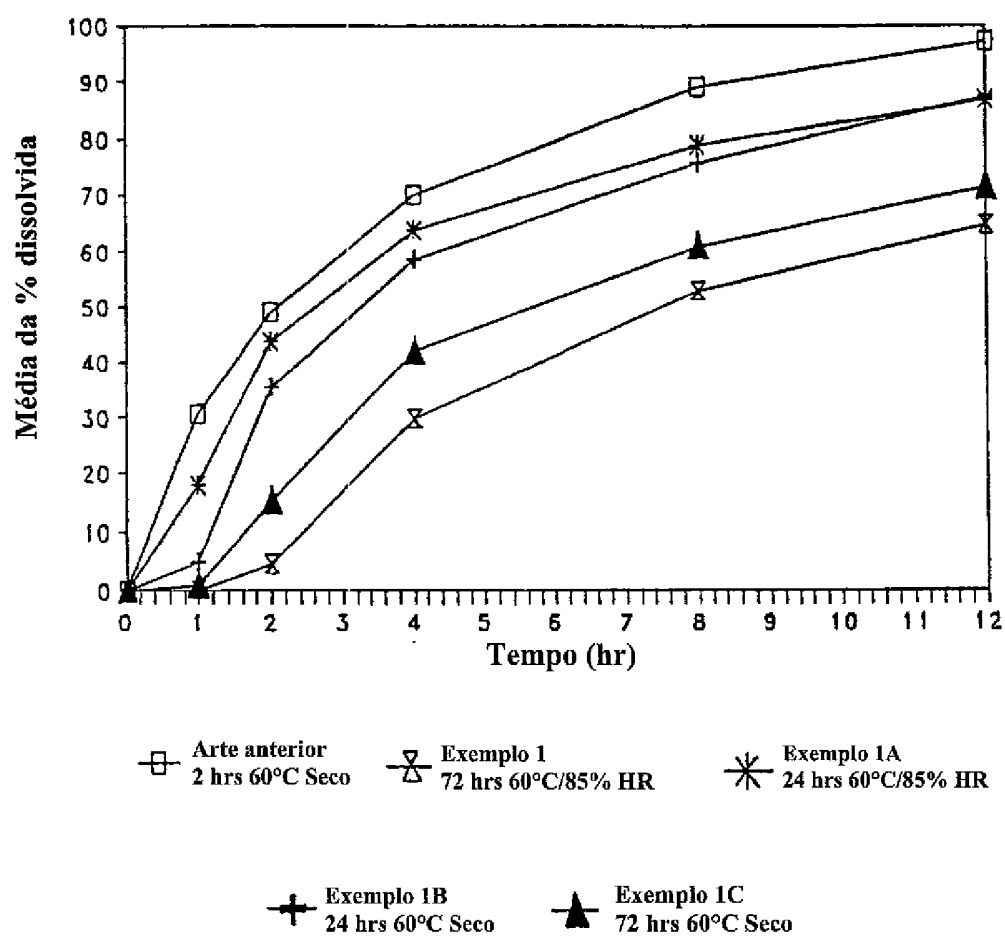


FIG. 7

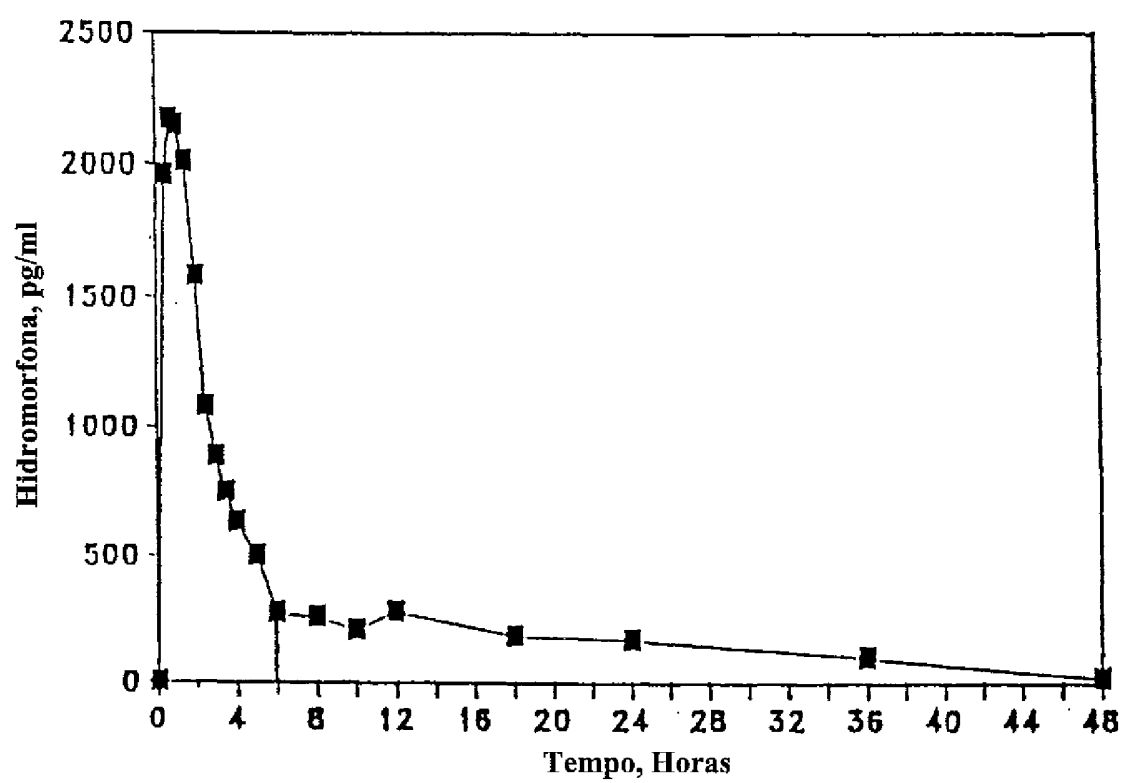


FIG. 8

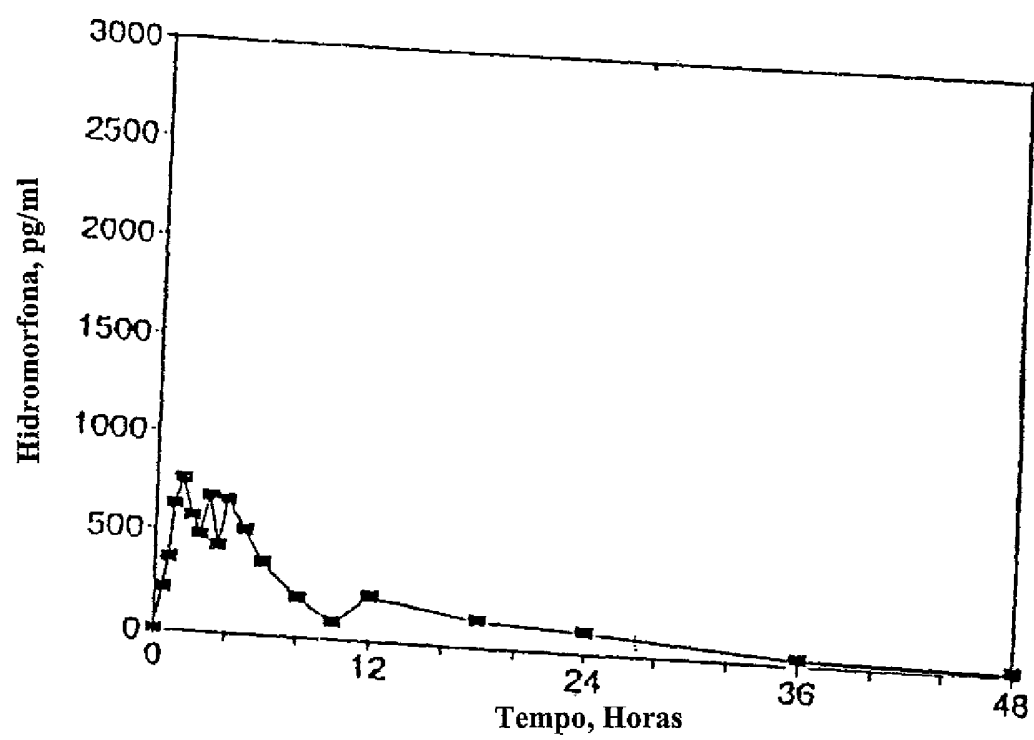


FIG. 9

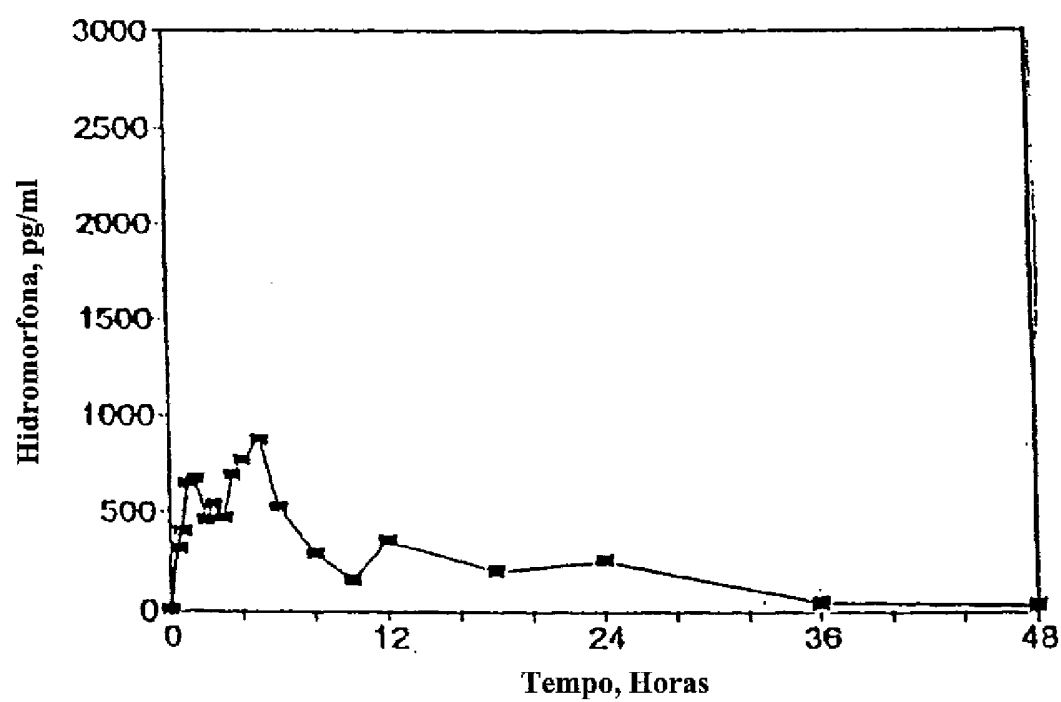


FIG. 10

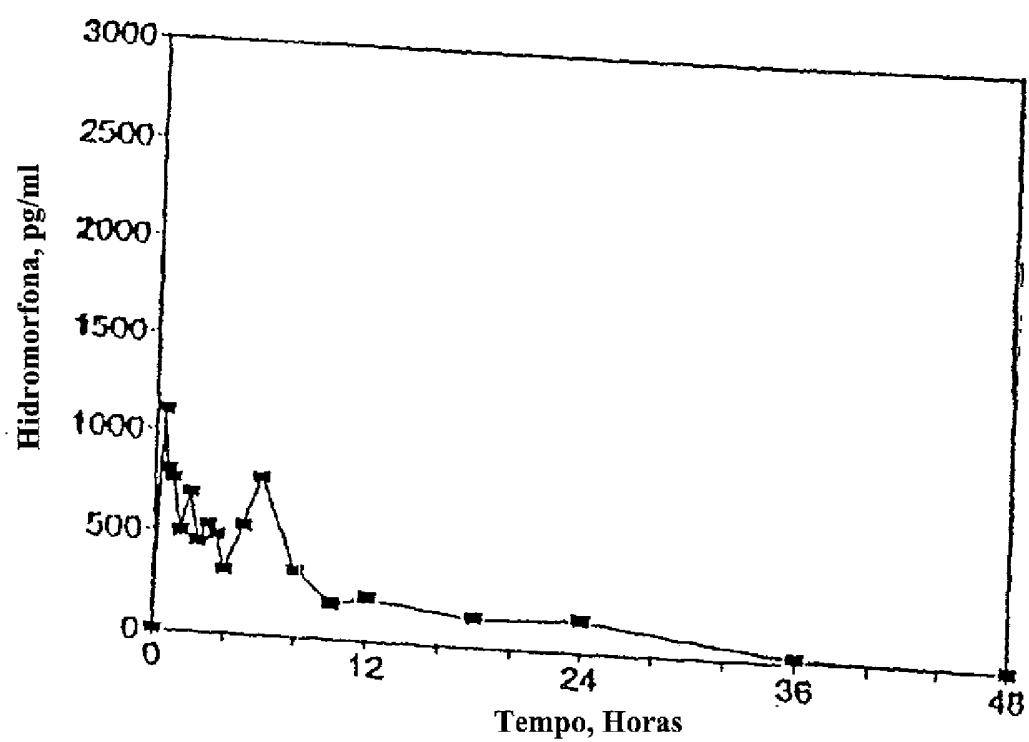


FIG. 11

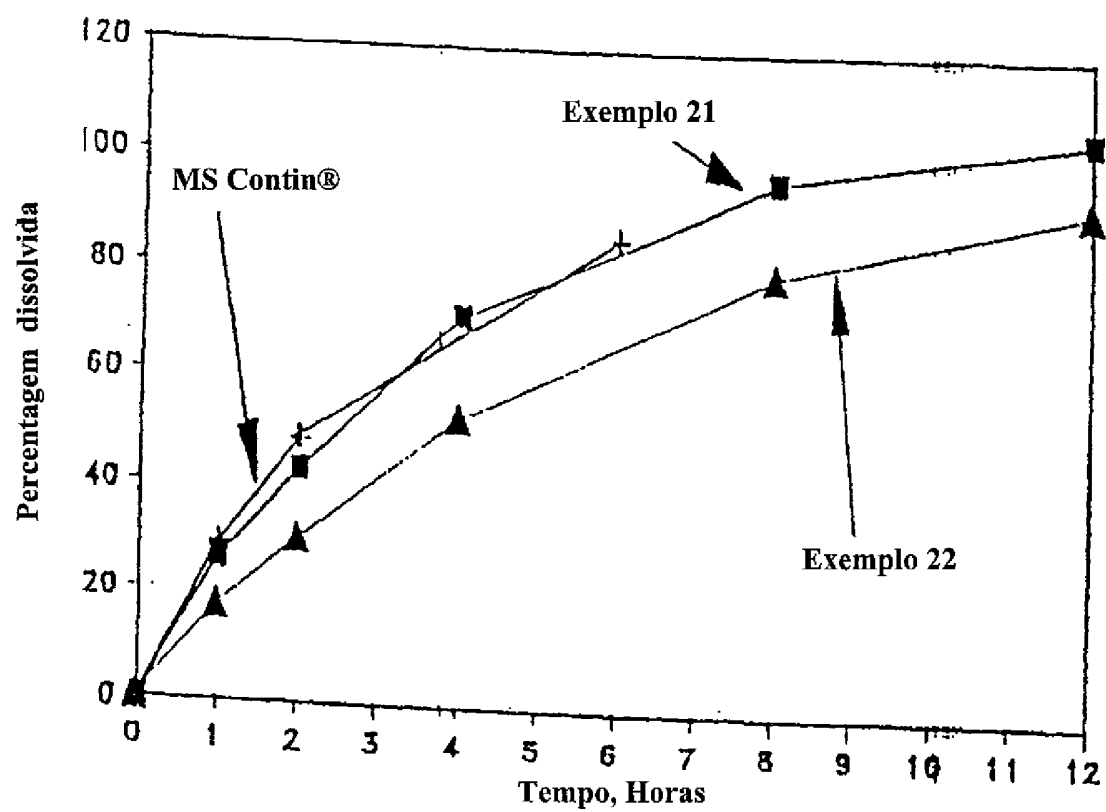


FIG. 12

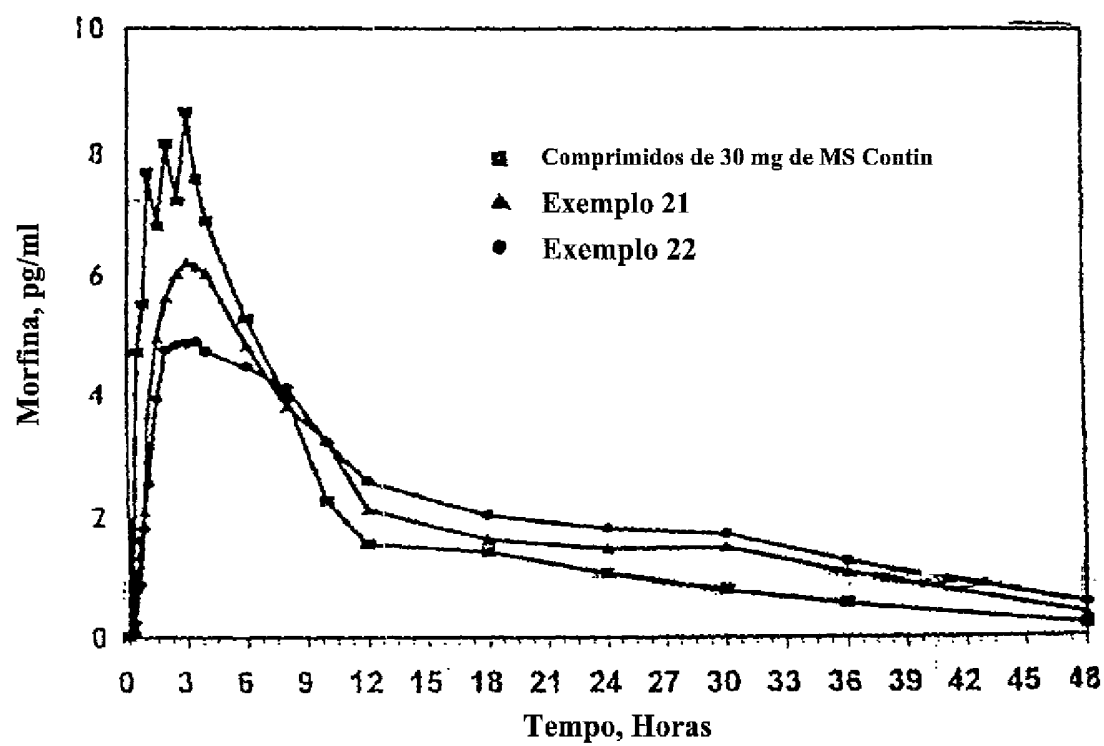


FIG. 13

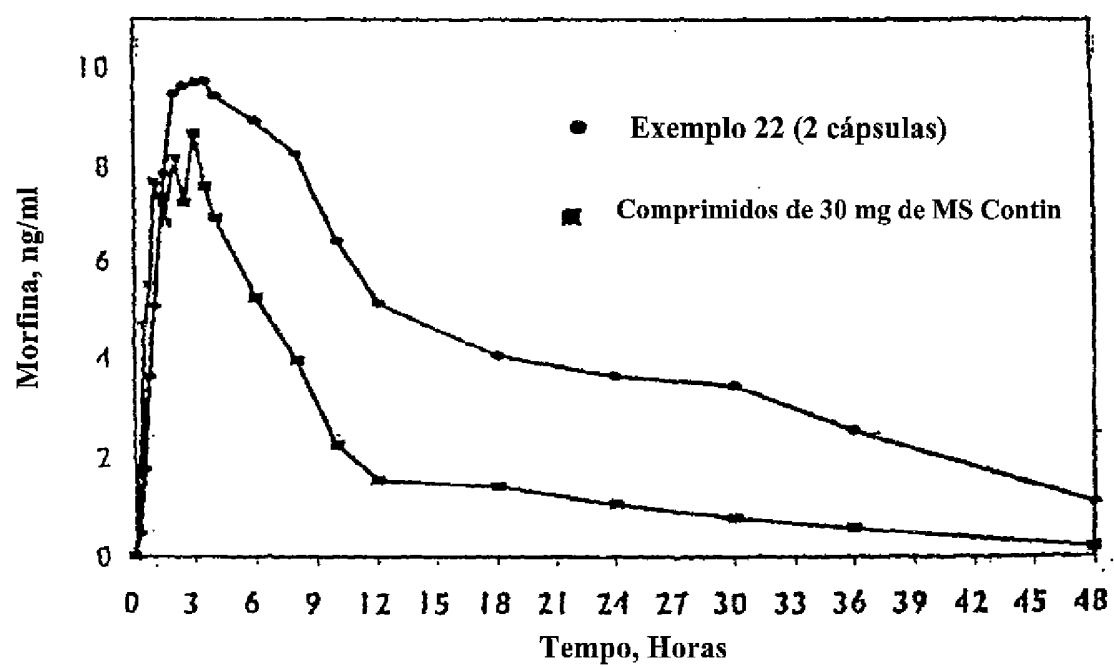


FIG. 14

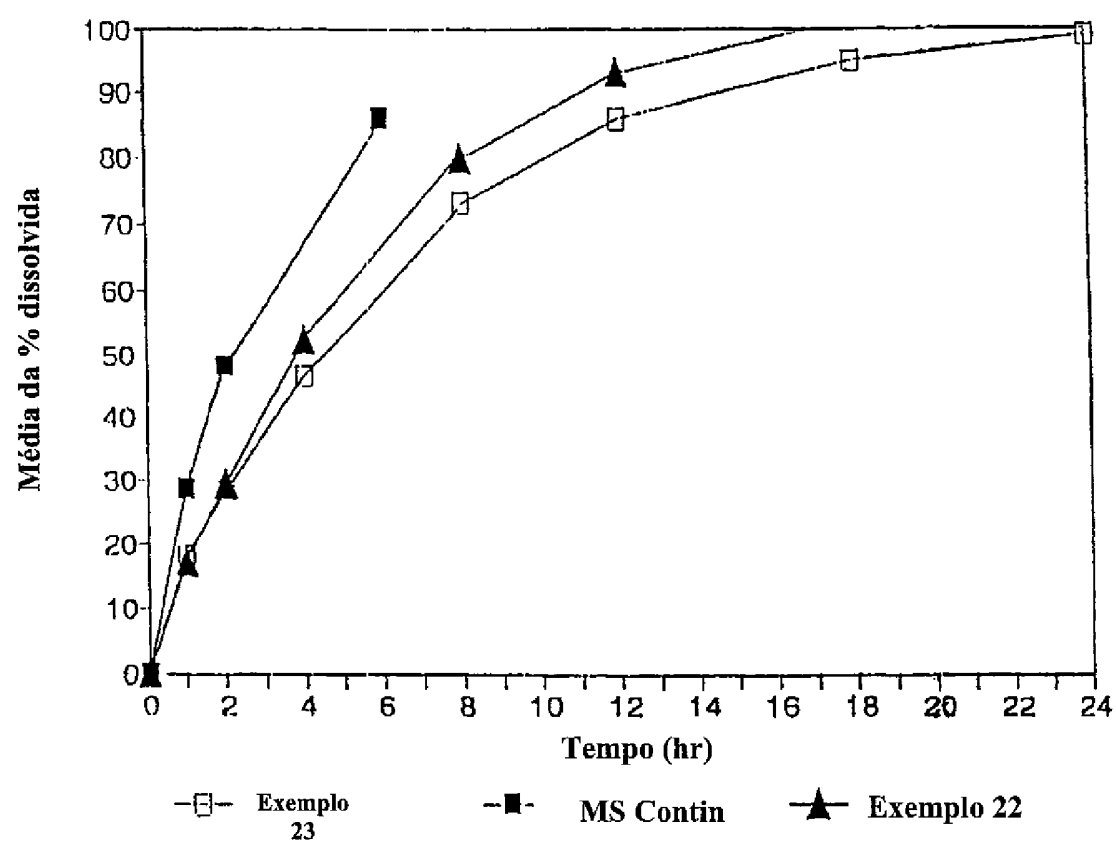


FIG. 15

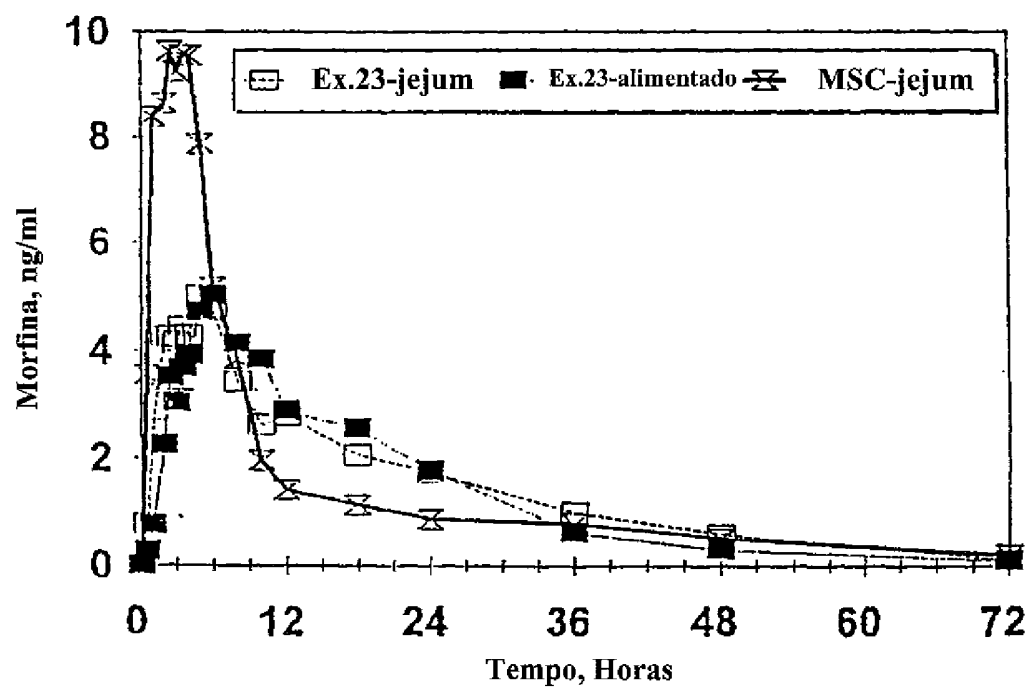


FIG. 16

