



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

(11) PI 0919466-5 B1



(22) Data do Depósito: 28/09/2009

(45) Data de Concessão: 25/05/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA E PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA

(51) Int.Cl.: A61K 31/426; A61K 47/02; A61K 47/10; A61K 47/12; A61K 47/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 30/09/2008 US 61/101,338.

(73) Titular(es): ASTELLAS PHARMA INC..

(72) Inventor(es): YUUKI TAKAISHI; YUTAKA TAKAHASHI; TAKASHI NISHIZATO; DAISUKE MURAYAMA; EMIKO MURAYAMA; SOICHIRO NAKAMURA; KAZUHIRO SAKO.

(86) Pedido PCT: PCT JP2009066742 de 28/09/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/038690 de 08/04/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/03/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA. São divulgados uma composição farmacêutica de liberação modificada compreendendo (1) anilida de ácido (R) -2-(-aminotiazol-4-i)-4-2[(2--hidróxi-2feniletil)amino]acético, ou um sal farmaceuticamenteacetável do mesmo, (2) pelo menos um aditivo que assegura penetração de água na composição farmacêutica e que tem uma solubilidade tal que o volume de água requerido para dissolver 1g do aditivo é de 10 ml ou menos, e (3) um polímero formador de hidrogel tendo um peso molecular médio de aproximadamente 100000 ou mais, ou uma viscosidade de 12 mPa. ou mais em uma solução aquosa 5% a 25C°.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA
E PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
ORAL PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA”

Campo Técnico

[001]A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica de liberação modificada capaz de reduzir efeitos de alimento, que são observados em comprimidos convencionais, através de combinação de um ingrediente ativo com ingredientes específicos para controlar uma taxa de liberação do ingrediente ativo.

[002]Mais particularmente, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidróxi-2-feniletil) amino] etil] acético ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um aditivo que assegura penetração de água na composição farmacêutica (daqui por diante algumas vezes referida como uma base hidrofílica), e um polímero que forma um hidrogel, onde as mudanças em AUC e Cmax causadas pela tomada de alimento podem ser diminuídas através de controle de taxa de liberação do ingrediente ativo.

Antecedentes da Técnica

[003]Anilida de ácido (R)-2-(2-amino tiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-fenil etil) amino] etil] acético foi criada por Astellas Pharma Inc., e foi reportado que este composto tem não somente uma atividade de promoção de secreção de insulina e uma atividade de aperfeiçoamento de sensibilidade a insulina, mas também uma atividade antiobesidade e uma atividade anti-hiperlipidêmica baseado em uma atividade de estimulação seletiva de um receptor $\beta 3$, e é útil no tratamento de diabetes (ver, por exemplo, literatura de patente 1).

[004]Ainda, foi reportado que o composto pode ser usado como um agente terapêutico para bexiga hiperativa, tal como bexiga hiperativa acompanhada por hiperplasia prostática, ou bexiga hiperativa acompanhada por urgência urinária, incon-

tinência urinária, e frequência urinária (ver, por exemplo, literatura de patente 2).

[005]Um experimento clínico de anilida de ácido (R)-2-(2-amino tiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-fenil etil) amino] etil] acético na forma de formulações convencionais revelou desvantagens, por exemplo, que dados fármaco – cinéticos inesperadamente variaram de acordo com a presença ou ausência da tomada de alimento(não publicado). Por exemplo, a taxa de diminuição de Cmax em um estado alimentado foi de 67%, e a taxa de diminuição de AUC no estado alimentado foi de 47%, em comparação com aquelas em um estado em jejum. Neste caso, Cmax no estado jejuado foi três vezes mais alta que aquela no estado alimentado. Estes problemas são considerados serem suscitados através de, por exemplo, as mudanças em fármaco – cinéticas causadas por alimento, e por isso, o desenvolvimento de uma formulação capaz de evitar os efeitos de tomada de alimento é desejado.

[006]Como uma técnica de preparação de uma formulação de liberação modificada, um comprimido de liberação sustentada de hidrogel contendo um aditivo que assegura penetração de água no comprimido, e uma polímero formando hidrogel é mostrado (ver, por exemplo, literatura de patente 3).

[007]Entretanto, a literatura de patente 3 não se refere a anilida de ácido (R)-2-(2-amino tiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-fenil etil) amino] etil] acético, e ainda aperfeiçoamentos são necessários para produção de uma composição farmacêutica.

Lista de Citações

Literatura de Patente

[literatura de patente 1]Publicação Internacional N^o. WO 99/20607 (Exemplo 41)

[literatura de patente 2]Publicação Internacional N^o. WO 2004/041276

[literatura de patente 3]Publicação Internacional N^o. WO 94/06414

Resumo da Invenção

Problema Técnico

[008]Um objeto da presente invenção é prover uma composição farmacêutica de liberação modificada compreendendo anilida de ácido (R)-2-(2-amino tiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-fenil etil) amino] etil] acético ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde a composição farmacêutica tem uma eficácia igual a, ou superior àquela de formulações convencionais e não tem limitações sobre tomada de alimento, e um processo de fabricação de composição farmacêutica.

Solução Para o Problema

[009]A meia – vida de eliminação ($T_{1/2}$) de anilida de ácido (R)-2-(2-amino tiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-fenil etil) amino] etil] acético é longa (aproximadamente 18 a 24 horas), e assim, uma sua formulação de liberação modificada não é necessariamente necessitada para manter seu nível no sangue. Levando em consideração os resultados do experimento clínico descrito acima, os presentes inventores conduziram intensivos estudos para projetar a formulação através de atenção ao controle de uma taxa de liberação do fármaco a partir de uma formulação para uma extensão em que a liberação não é afetada pela tomada de alimento ou semelhante, antes que a adição de controle de liberação.

[0010]Nas bases de perfis de concentração no sangue (em um estado jejuado / após a tomada de alimento) após administração de uma formulação convencional (formulação de liberação rápida), a taxa de absorção do fármaco em um estado alimentado foi calculada através de um processo de desconvolução para prever absorção contínua por cerca de 4 horas. Os presentes inventores consideraram a partir deste resultado que uma formulação capaz de liberação contínua do fármaco por 4 horas ou mais pode ser capaz de reduzir os efeitos de alimento, porque a liberação do fármaco a partir da formulação pode se tornar a etapa de limitação de taxa para absorção.

[0011]Os presentes inventores realizaram um experimento clínico em humanos usando três tipos de formulações nas quais a taxa de liberação do fármaco foi

controlada (tempo quando a porcentagem de liberação do fármaco a partir da formulação unitária foi 80% (T80%) = 4 horas, 6 horas, e 10 horas), e verificaram que todas as formulações podem reduzir os efeitos de alimento, para completar a presente invenção.

[0012]É genericamente conhecido que o tempo de retenção no estômago e a taxa de liberação de formulações de liberação modificada variam de acordo com a presença ou ausência de tomada de alimento, e como um resultado, há uma possibilidade de que perfis de concentração no sangue sejam alterados. Entretanto, surpreendentemente, quando usando esta formulação, a mudança dos perfis de concentração no sangue foi pequena na presença ou ausência de tomada de alimento.

[0013]A presente invenção é caracterizada pelo provimento de uma composição farmacêutica de liberação modificada que não é afetada pelos efeitos de tomada de alimento e exibe uma diminuída mudança em AUC ou Cmax.

A presente invenção provê:

[1]uma composição farmacêutica de liberação modificada, compreendendo (1) anilida de ácido (R)-2-(2-amino tiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-fenil etil) amino] etil] acético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, (2) pelo menos um aditivo que assegura penetração de água na composição farmacêutica e que tem uma solubilidade tal que o volume de água requerido para dissolução de 1 g do aditivo é de 10 mL ou menos, e (3) um polímero formando hidrogel tendo um peso molecular médio de aproximadamente 100000 ou mais, ou uma viscosidade de 12 mPa.s ou mais em uma solução aquosa 5% a 25°C;

[2]a composição farmacêutica de liberação modificada de [1], onde o aditivo que assegura penetração de água na composição farmacêutica é um composto, ou dois ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em polietileno glicol, polivinilpirrolidona, D-manitol, D-sorbitol, xilitol, lactose, sacarose, maltose anidra, D-frutose, dextrano, glicose, óleo de mamona hidrogenado com polioxietileno, polioxie-

tileno polioxipropileno glicol, éster de ácido graxo superior de polioxietileno sorbitano, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, ácido cítrico, ácido tartárico, glicina, beta alana, cloridrato de lisina, e meglumina;

[3]a composição farmacêutica de liberação modificada de [2], onde o aditivo que assegura penetração de água na composição farmacêutica é um composto, ou dois ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em polietileno glicol, polivinilpirrolidona, D-manitol, lactose, sacarose, cloreto de sódio, e polioxietileno polioxipropileno glicol;

[4]a composição farmacêutica de liberação modificada de qualquer uma de [1] a [3], onde uma quantidade do aditivo que assegura penetração de água na composição farmacêutica é 5% em peso a 75% em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica;

[5]a composição farmacêutica de liberação modificada de [4], onde uma quantidade do aditivo que assegura penetração de água na composição farmacêutica é de 5% em peso a 70% em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica;

[6]a composição farmacêutica de liberação modificada de qualquer uma de [1] a [5], onde o polímero de formação de hidrogel é um composto, ou dois ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em óxido de polietileno, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, carboxi metil celulose sódio, hidroxietil celulose, e um polímero de carboxivinila;

[7]a composição farmacêutica de liberação modificada de [6], onde o polímero de formação de hidrogel é um composto, ou dois ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em óxido de polietileno, hidroxipropil metil celulose e hidroxipropil celulose;

[8]a composição farmacêutica de liberação modificada de qualquer uma de [1] a [7], onde uma quantidade do polímero de formação de hidrogel é de 1% em

peso a 70% em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica;

[9]a composição farmacêutica de liberação modificada de qualquer uma de [1] a [8], ainda compreendendo um antioxidante;

[10]a composição farmacêutica de liberação modificada de [9], onde o antioxidante é um composto, ou dois ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em butil hidroxi tolueno, galato de propila, e ascorbato de sódio;

[11]a composição farmacêutica de liberação modificada de reivindicação 10, onde o antioxidante é butil hidroxitolueno;

[12] a composição farmacêutica de liberação modificada de qualquer uma de [9] a [11], onde uma quantidade do antioxidante é de 0,025% em peso a 0,25% em peso;

[13]a composição farmacêutica de liberação modificada de qualquer uma de [1] a [12], ainda compreendendo um estabilizador;

[14]a composição farmacêutica de liberação modificada de [13], onde o estabilizador é um composto, ou dois ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, e óxido de ferro negro;

[15]a composição farmacêutica de liberação modificada de [14], onde o estabilizador é óxido férrico amarelo e/ou óxido férrico vermelho;

[16]a composição farmacêutica de liberação modificada de qualquer uma de [13] a [15], onde uma quantidade do estabilizador é de 0,05% em peso a 1% em peso;

[17]um processo de fabricação de uma composição farmacêutica de liberação modificada, caracterizado por compreender mistura de (1) anilida de ácido (R)-2-(2-amino tiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-fenil etil) amino] etil] acético ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo com (2) pelo menos um aditivo que assegura penetração de água na composição farmacêutica e que tem uma solubilidade de modo que o volume de água requerido para dissolver 1 g do aditivo seja de 10 mL ou me-

nos e (3) um polímero formando hidrogel tendo um peso molecular médio de aproximadamente 100000 ou mais, ou uma viscosidade de 12 mPa.s ou mais em uma solução aquosa 5% a 25°C, onde uma quantidade do aditivo é de 5% em peso a 75% em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica, e uma quantidade do polímero de formação de hidrogel é de 1% em peso a 70% em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica;

[18]o processo de [17], onde o aditivo que assegura penetração de água na composição farmacêutica é um composto, ou dois ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em polietileno glicol, polivinilpirrolidona, D-manitol, D-sorbitol, xilitol, lactose, sacarose, maltose anidra, D-frutose, dextrano, glicose, óleo de mamona hidrogenado com polioxietileno, polioxietileno polioxipropileno glicol, éster de ácido graxo superior de polioxietileno sorbitano, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, ácido cítrico, ácido tartárico, glicina, beta alanina, cloridrato de lisina, e meglumina; e

[19]o processo de [17] ou [18], onde o polímero formador de hidrogel é um composto, ou dois ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em óxido de polietileno, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, carboximetilcelulose de sódio, hidroxietil celulose, e um polímero de carboxivinila.

[0014]Como técnicas de formulação para reduzir ou evitar as mudanças em fármaco – cinéticas tais como AUC e Cmax acompanhadas por tomada de alimento, uma técnica de formulação com relação a uma composição farmacêutica de liberação sustentada contendo cloridrato de tansulosina é mostrada (ver publicação de patente não-examinada Japonesa (Kokai) N° 2005-162736 e publicação de patente não-examinada Japonesa (Kokai) N° 2005-162737. Esta técnica de formulação é limitada a tansulosina, e aplicada a uma formulação contendo o fármaco em uma dose baixa (0,4 mg por formulação unitária). Esta formulação permite o controle da liberação de tansulosina a partir da mesma sendo principalmente composta por uma

base de liberação sustentada. Em contraste, a composição farmacêutica contém o fármaco em uma dose alta (isto é, alto teor por formulação unitária), e é considerado difícil controlar a taxa de liberação do fármaco a partir de uma formulação contendo a base de liberação sustentada em um baixo teor, e por isso, a presente invenção é tecnicamente bem diferente da formulação mostrada nestas referências.

Efeitos Vantajosos da Invenção

[0015]De acordo com a presente invenção, uma composição farmacêutica de liberação modificada que não tem limitações sobre tomada de alimento e é estável (por exemplo, redução de mudanças em um perfil de dissolução sequencial) pode ser provida.

[0016]Ainda, uma composição farmacêutica de liberação modificada onde AUC não é reduzida pode ser provida.

[0017]Com relação a uma formulação convencional, a taxa de diminuição de C_{max} no estado alimentado foi de 67% em comparação com aquela em um estado jejuado. Em contraste, com relação à composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção, a taxa de diminuição de C_{max} no estado alimentado foi de 42% em comparação com aquela em um estado jejuado, e este resultado mostrou que redução de C_{max} causada por tomada de alimento pode ser significativamente aliviada através de formação de sua formulação na formulação farmacêutica de liberação modificada.

Breve Descrição de Desenhos

[0018]A Figura 1 é um gráfico mostrando perfis de dissolução da composição farmacêutica de liberação modificada preparada no Exemplo 11, e os seus cursos de tempo.

Descrição de Realizações

[0019]A composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção será explicada a seguir.

[0020]O termo “formulação de liberação rápida (formulação convencional)” como aqui usado significa uma formulação na qual a taxa de dissolução do fármaco a partir da formulação é de 85% ou mais após 30 minutos a partir do início de um teste de dissolução, que é realizado de acordo com teste de dissolução (processo de espátula) descrito na Farmacopéia dos Estados Unidos sob as condições de 900 mL de um apropriado fluido teste (tal como um tampão USP, pH 6,8) é usado e a velocidade mede rotação de espátula é de 100 rpm.

[0021]Alternativamente, o termo significa uma formulação na qual a taxa de dissolução do fármaco a partir da formulação é de 85% ou mais após 30 minutos do início de um teste de dissolução, que é realizado de acordo com um teste de dissolução, processo 2 descrito na Farmacopéia Japonesa sob as condições de que 900 mL de um apropriado fluido teste (tal como um tampão Mc. Ilvain, pH 6,8) são usados e a velocidade de rotação de espátula é de 50 rpm.

[0022]O termo “composição farmacêutica de liberação modificada” como aqui usado significa uma formulação na qual a taxa de dissolução do fármaco a partir de formulação é de menos que 85% após 30 minutos a partir do início de um teste de dissolução realizado sob as condições acima, e a liberação do fármaco é controlada na extensão de que os efeitos por alimento são reduzidos. Mais particularmente, ela é uma formulação na qual um aditivo (base hidrofílica) que assegura penetração de água na formulação é combinado com um polímero que forma um hidrogel.

[0023]A frase “os efeitos por alimento são reduzidos” como aqui usada, significa, por exemplo, uma redução de 10%, uma redução de 20% em uma outra realização, e uma redução de 30% ainda em uma outra realização, em comparação com C_{max} de uma formulação convencional. Alternativamente, a frase significa, por exemplo, uma redução de 10% com relação às taxas de diminuição de C_{max} e AUC em administração após tomada de alimento, em comparação com C_{max} e AUC em administração no estado jejuado, uma redução de 20% em uma outra realização, e

uma redução de 30% ainda em uma outra realização.

As taxas de diminuição de Cmax e AUC são calculadas através das seguintes equações:

$$Rd (C_{max}) = [C_{max} (FS) - C_{max} (FI) \times 100 / C_{max} (FS)]$$

$$Rd (AUC) = [AUC (FS) - AUC (FI)] \times 100 / AUC (FS)$$

Rd (Cmax): taxa de diminuição de Cmax (%)

Cmax (FS): Cmax em administração no estado jejuado

Cmax (FI): Cmax em administração após tomada de alimento

Rd (AUC): taxa de diminuição de AUC (%)

AUC (FS): AUC em administração no estado jejuado

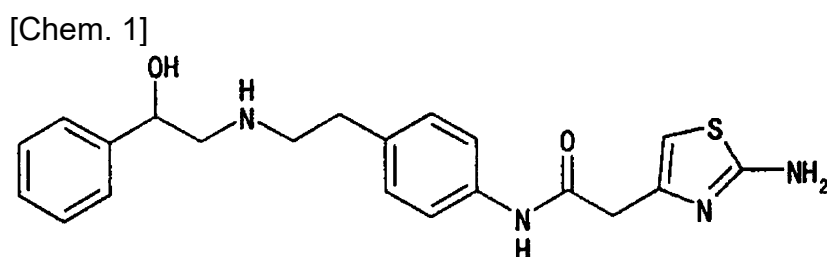
AUC (FI): AUC em administração após tomada de alimento

[0024]O termo “formulação na qual os efeitos por alimentos são reduzidos” como aqui usado significa uma formulação na qual a taxa de dissolução do fármaco a partir da formulação é 75% ou menos após 1,5 horas e 100% ou menos após 4 horas do início de um teste de dissolução, que é realizado sob as mesmas condições [de acordo com um teste de dissolução (processo de espátula) descrito na Farmacopéia dos Estados Unidos sob as condições de que 900 mL de um apropriado fluido teste (tal como um tampão USP, pH 6,8) são usados e a velocidade de rotação de espátula é de 50 a 200 rpm]. Em uma outra realização, o termo significa uma formulação na qual a taxa de dissolução do fármaco a partir da formulação é 75% ou menos após 1,5 horas e 75% ou mais a 100% ou menos após 7 horas.

[0025]O termo “estável” como aqui usado significa que é estável contra, por exemplo, calor, temperatura, umidade ou luz. Mais particularmente, o termo significa que, por exemplo, quando uma garrafa plástica é enchida com uma composição farmacêutica e selada, e então, a garrafa é preservada por três meses sob as condições de 40°C e 75% de UR ou a 60°C, a mudança na taxa de dissolução no ponto mostrando uma taxa de dissolução de 50% está dentro de +/- 5% ou menos. Alterna-

tivamente, o termo significa que, por exemplo, quando uma composição farmacêutica é exposta a 1,2 milhões de Lux.hora de luz, a mudança na taxa de dissolução no ponto mostrando uma taxa de dissolução de 50% está dentro de +/- 5% ou menos.

Anilida de ácido (R)-2-(2-amino tiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidroxi-2-fenil etil) amino] etil] acético (daqui por diante algumas vezes referida como composto A) é representada pela seguinte fórmula estrutural:



[0026]Composto A pode ser usado em uma forma livre que não seja um sal, e pode formar um sal com um ácido em outras realizações. Exemplos de um tal sal inclui um sal de adição ácida com um ácido mineral tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ou semelhantes; e um sal de adição ácida com um ácido orgânico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico., ácido carbônico, ácido pícrico, ácido metano sulfônico, ácido etano sulfônico, ácido glutâmico, ou semelhantes.

[0027]A dose de composto A pode ser apropriadamente selecionada de acordo com sintoma, idade, sexo, e semelhantes do paciente a ser tratado. A dose diária de composto A para administração oral para um adulto é genericamente 0,01 a 100 mg/kg, que é administrada uma vez ou dividida em duas a quatro doses por dia.

[0028]O teor de composto A por formulação é, por exemplo, 1% em peso a 70% em peso, 5% em peso a 70% em peso em uma outra realização, e 5% em peso a 50% em peso ainda em uma outra realização. O teor de composto A por formula-

ção é de 1 mg a 500 mg, e 10 a 200 mg em uma outra realização. É necessário que o polímero formador de hidrogel usado na presente invenção possa controlar a taxa de liberação do fármaco, na extensão de que o perfil de concentração do fármaco no sangue não seja afetado pela presença ou ausência de tomada de alimento.

[0029]O peso molecular do polímero formador de hidrogel é, por exemplo, 100000 ou mais, 100000 a 8000000 em uma outra realização, 100000 a 5000000 ainda em uma outra realização, e 100000 a 2000000 ainda em uma outra realização. A viscosidade do polímero de formação de hidrogel é, por exemplo, 12 mPa.s ou mais em uma solução aquosa 5% a 25 °C e 40000 mPa.s ou menos em uma solução aquosa 1% a 25 °C em uma outra realização; 400 mPa.s ou mais em uma solução aquosa 1% a 25 °C ainda em uma outra realização; e 400 mPa.s ou mais em uma solução aquosa 2% a 25 °C, e 5500 mPa.s ou menos em uma solução aquosa 1% a 25 °C ainda em uma outra realização.

[0030]Na composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção, o período de tempo de liberação do fármaco a partir da formulação pode ser arbitrariamente controlado através do ajuste de viscosidade do polímero que é usado como o polímero de formação de hidrogel.

[0031]O polímero de formação de hidrogel usado na Presente invenção não é particularmente limitado, tanto quanto a liberação do fármaco possa ser controlada na extensão de que os efeitos de alimento sobre o composto A possam ser reduzidos. Exemplos do polímero de formação de hidrogel incluem óxido de polietileno, hidroxipropil metil celulose, carboximetilcelulose de sódio, hidroxietil celulose, e polímeros de carboxivinila. Exemplos do polímero de formação de hidrogel em uma outra realização incluem óxido de polietileno, hidroxipropil metil celulose, e hidroxipropil celulose.

[0032]Exemplos de óxido de polietileno (daqui por diante algumas vezes referido como PEO) incluem nomes de produtos, Poliox WSR-308 [peso molecular

médio: 8000000, viscosidade: 10000 – 15000 mPa.s (solução aquosa 1% a 25°C), Poliox WSR-303 [peso molecular médio: 7000000, viscosidade: 7500 – 10000 mPa.s (solução aquosa 1% a 25°C), Poliox WSR Coagulante [peso molecular médio: 5000000, viscosidade: 5500 – 7500 mPa.s (solução aquosa 1% a 25°C)], Poliox WSR-301 [peso molecular médio: 4000000, viscosidade: 1650 – 5500 mPa.s (solução aquosa 1% a 25°C)] Poliox WSR-N-60K [peso molecular médio: 2000000, viscosidade: 2000 – 4000 mPa.s (solução aquosa 2% a 25°C)], Poliox WSR-N-12K [peso molecular médio: 1000000, viscosidade: 400-800 mPa.s (solução aquosa 2% a 25°C)], Poliox WSR-1105 [peso molecular médio: 900000, viscosidade: 8800-17600 mPa.s (solução aquosa 5% a 25°C)], Poliox WSR-205 [peso molecular médio: 600000, viscosidade: 4500-8800 mPa.s (solução aquosa 5% a 25°C)], Poliox WSR-N-750 [peso molecular médio: 300000, viscosidade: 600-1200 mPa.s (solução aquosa 5% a 25°C)], Poliox WSR-N-80 [peso molecular médio: 200000, viscosidade: 55-90 mPa.s (solução aquosa 5% a 25°C)], e poliox WSR-N-10 [peso molecular médio: 100000, viscosidade: 12-50 mPa.s (solução aquosa 5% a 25°C)] (DOW).

[0033]Exemplos de hidroxipropil metil celulose (daqui por diante algumas vezes referida como HPMC) incluem nomes de produtos Metolose 90SH50000 [viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: 2900 – 3900 mPa.s], Metolose SB-4 (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 4 mPa.s), TC-5RW (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 6 mPa.s), TC-5S (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 15 mPa.s), TC-5R (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 6 mPa.s), TC-5M (nome de produto, Shin Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 4,5 mPa.s), TC-5E (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.) (viscosi-

dade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 3 mPa.s), Metolose 60SH-50 (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 20% a 20°C: aproximadamente 50 mPa.s), Metolose 65SH-50 (nome de produto, Shin-Etsu chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 50 mPa.s), Metolose 90SH-100 (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 100 mPa.s), Metolose 90SH-100SR (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 100 mPa.s), Metolose 65SH-400 (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 400 mPa.s), Metolose 90SH-400 (nome de produto, Shin – Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 400 mPa.s), Metolose 65SH-1500 (nome de produto, Shin – Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 1500 mPa.s), Metolose 60SH-4000 (nome de produto, Shin etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 4000 mPa.s), Metolose 65SH-4000 (nome de produto, Shin Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 4000 mPa.s), Metolose 90SH-4000 (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa a 20°C: aproximadamente 4000 mPa.s), Metolose 90SH-4000SR (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 4000 mPa.s), Metolose 90SH-15000 (nome de produto, Shin – Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 15000 mPa.s), Metolose 90SH-15000SR (nome de produto, Shin – Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 15000 mPa.s), e Metolose 90SH-30000 (nome de produto, Shin – Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 30000 mPa.s).

[0034]Exemplos de hidroxipropil celulose (daqui por diante algumas vezes referida como HPC) incluem HPC-SSL (nome de produto, Nippon Soda Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: 2,0-2,9 mPa.s), HPC-SL (nome de produto, Nippon Soda Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: 3,0-5,9 mPa.s), HPC-L (nome de produto, Nippon soda Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: 6,0-10,0 mPa.s), HPC-M (nome de produto, Nippon Soda Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: 150-400 mPa.s), e HPC-H (nome de produto, Nippon Soda Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: 1000-4000 mPa.s).

[0035]Exemplos de metil celulose (daqui por diante algumas vezes referida como MC) incluem Metolose SM15 (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 15 mPa.s), Metolose SM25 (nome de produto, Shin Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 25 mPa.s), Metolose SM100 (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 100 mPa.s), Metolose SM400 (nome de produto, Shin – Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 400 mPa.S), Metolose SM 1500 (nome de produto, Shin – Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 1500 mPa.S), e Metolose SM4000 (nome de produto, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) (viscosidade em uma solução aquosa 2% a 20°C: aproximadamente 4000 mPa.S).

[0036]Exemplos de carboximetilcelulose de sódio (daqui por diante algumas vezes referida como CMCNa) incluem nomes de produtos, Sunrose F-30MC [viscosidade: 250-350 mPa.s (solução aquosa 1% a 25°C), Sunrose F-150MC [peso molecular médio: 200000, viscosidade:1200-1800 mPa.s (solução aquosa 1% a 25°C)], Sunrose F-600MC [viscosidade: 6000-8000 mPa.s (solução aquosa 1% a 25°C)], Sunrose F-1000MC [peso molecular médio: 420000, viscosidade: 8000-12000 mPa.s

(o mesmo)], Sunrose F-1400MC [viscosidade: 12000-15000 mPa.s (solução aquosa 1% a 25°C)], e Sunrose F-300MC [peso molecular médio: 300000, viscosidade: 2500-3000 mPa.s (o mesmo)] (Nippon PaperChemical Co., Ltd.).

[0037]Exemplos de hidroxietil celulose (daqui por diante algumas vezes referida como HEC) incluem nomes de produtos, HEC DAICEL SE850 [peso molecular médio: 1480000, viscosidade: 2400-3000 mPa.s (solução 1% a 25°C)], e HEC DAICEL SE900 [peso molecular médio: 1560000, viscosidade: 4000-5000 mPa.s (solução aquosa 1% a 25°C)] (Daicel Chemical Industries, Ltd.).

[0038]Exemplos de polímeros de carboxivinila incluem Carbopol 71G (viscosidade: 4000-11000 mPa.s), Carbopol 971P (viscosidade: 4000-11000 mPa.s), carbopol 981 (viscosidade: 4000-10000 mPa.s), carbopol 941 (viscosidade: 4000-10000 mPa.s), Carbopol 934 (viscosidade: 30500-39400 mPa.s), e carbopol 934P (viscosidade: 29400-39400 mPa.s) (B.F. Goodrich Chemical).

[0039]Estes polímeros formadores de hidrogel podem ser usados sozinhos, ou como uma apropriada combinação de dois ou mais dos mesmos. Uma combinação de diferentes lotes também pode ser usada.

[0040]O teor de polímero formador de hidrogel não é particularmente limitado, tanto quanto seja uma quantidade para a extensão de que o perfil de concentração do fármaco no sangue não é afetado pela presença ou ausência de tomada de alimento. O teor de polímero formador de hidrogel é, por exemplo, 1% em peso a 70% em peso com relação ao peso total da formulação, e 3% em peso a 70% em peso em uma outra realização. O teor do polímero formador de hidrogel é de 5% em peso a 70% em peso com relação ao peso total da formulação, 10% em peso a 60% em peso em uma outra realização, e 10% em peso a 40% em peso ainda em uma outra realização. O teor do polímero formador de gel é de 0,1% em peso a 1000% em peso com relação ao peso do fármaco, 1% em peso a 500% em peso em uma outra realização, e 5% em peso a 300% em peso ainda em uma outra realização.

[0041]Um polímero cuja viscosidade (antes de mistura) está além da específica faixa pode ser usado como uma apropriada combinação com um ou mais outros polímeros, no caso em que a mistura obtida através de mistura destes polímeros plurais tem uma viscosidade (como medida antes de uso) dentro da específica faixa.

[0042]No aditivo que assegura penetração de água na composição farmacêutica da presente invenção (base hidrofílica), a quantidade de água necessária para dissolver 1 g da base hidrofílica a 20+/-5°C é de 10 mL ou menos, 6 mL ou menos em uma outra realização, 5 mL ou menos em uma outra realização, e 4 mL ou menos ainda em uma outra realização. Quando a base hidrofílica tem uma alta solubilidade em água, o efeito que permite água penetrar na formulação é alto.

[0043]Exemplos da base hidrofílica incluem polímeros solúveis em água, como polietileno glicol [PEG: por exemplo, nomes de produtos PEG 400, PEG 1500, PEG 4000, PEG 6000 e PEG 20000 (NOF Corporation)], polivinil pirrolidona (PVP: por exemplo, nome de produto PVP K30 (BASF), e semelhantes; álcoois de açúcar, como D-manitol, D-sorbitol, xilitol, e semelhantes; sacarídeos, como lactose, sacarose, maltose anidra, D-frutose, dextrano (por exemplo, Dextrano 40), glicose, e semelhantes; tensoativos, como óleo de mamona hidrogenado com polioxietileno [HCO: por exemplo, Cremophor RH40 (BASF), HCO-40 (Nikko Chemicals)], polioxietileno polioxipropileno glicol [por exemplo, Pluronic F68 (Asahi Denka e semelhantes)], ésteres de ácido graxo superior de polioxietileno sorbitano [Tween: por exemplo, Tween 80 (Kanto Chemical)], e semelhantes; sais, tais como cloreto de sódio, cloreto de magnésio, e semelhantes; ácidos orgânicos, como ácido cítrico, ácido tartárico, e semelhantes; aminoácidos, como glicina, beta-alanina, cloridrato de lisina, e semelhantes; e amino sacarídeos, como meglumina e semelhantes.

[0044]Como uma outra realização, PEG, PVP, D-manitol, D-sorbitol, xilitol, lactose, sacarose, maltose anidra, D-frutose, dextrano, glicose, polioxietileno polioxipropileno glicol, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, ácido cítrico, ácido tartárico,

glicina, beta alanina, cloridrato de lisina, ou meglumina podem ser usados. Como ainda uma , PVP, D-manitol, lactose, sacarose, cloreto de sódio, polioxietileno polioxipropileno glicol, ou semelhantes podem ser usados.

[0045]Estas bases hidrofílicas podem ser usadas sozinhas, ou como uma apropriada combinação de duas ou mais das mesmas.

[0046]O teor da base hidrofílica não é particularmente limitado, tanto quanto seja uma quantidade capaz de controlar a liberação do fármaco na extensão em que a liberação do fármaco não seja afetada por alimento. O teor da base hidrofílica é, por exemplo, 5% em peso a 75% em peso, 5% em peso a 70% em peso em uma outra realização, e 20% em peso a 60% em peso ainda em uma outra realização.

[0047]A composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção pode ser preparada como várias formas de dosagem, que incluem, por exemplo, formulações para administração oral tais como comprimidos, cápsulas (incluindo microcápsulas), grânulos, e pulverizado, e formulações para administração parenteral tais como supositórios (por exemplo, supositórios retais ou supositórios vaginais). Estas formulações podem ser administradas seguramente oralmente ou parenteralmente. Formulações para administração oral tais como comprimidos, cápsulas, e grânulos podem ser selecionadas em uma outra realização.

[0048]A composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção pode ser preparada através de mistura de fármaco, os polímeros formadores de hidrogel, e a base hidrofílica, e formando a mistura em um formato predeterminado. A mistura e formação podem ser realizadas de acordo com processos convencionais amplamente usados no campo técnico para formulação. Um carreador farmacêuticamente aceitável pode ser usado na mistura e/ou formação, se desejado.

[0049]Na preparação da composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção, vários aditivos farmacêuticos ainda podem ser usados, se desejado. Tais aditivos farmacêuticos não são particularmente limitados, tanto quan-

to eles sejam farmacêuticamente aceitáveis. Exemplos dos aditivos farmacêuticos incluem várias substâncias carreadoras orgânicas ou inorgânicas que são amplamente usadas como materiais de formulação, tais como materiais de enchimento, lubrificantes, ligantes, e agentes de desintegração. Outros aditivos de formulação tais como preservativos, antioxidantes, estabilizantes, agentes de revestimento de filme, agentes corantes, e adoçantes podem ser usados, se desejado.

[0050]Exemplos dos materiais de enchimento incluem lactose, sacarose, D-manitol, D-sorbitol, amido, amido gelatinizado, dextrina, celulose cristalina, hidroxipropil celulose de substituição baixa, carboximetilcelulose de sódio, goma arábica, dextrina, pululano, ácido silícico anidro leve, silicato de alumínio sintético, meta silicato aluminato de magnésio, e semelhantes.

[0051]Exemplos dos lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, talco, sílica coloidal, e semelhantes.

[0052]Exemplos dos ligantes incluem amido gelatinizado, sacarose, gelatina, goma arábica, metil celulose, carboxi metil celulose, carboximetilcelulose de sódio, celulose cristalina, sacarose, D-manitol, trealose, dextrina, pululano, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metil celulose, polivinil pirrolidona e semelhantes.

[0053]Exemplos dos agentes desintegrantes incluem lactose, sacarose, amido, carboxi metil celulose, cálcio carboxi metil celulose, sódio croscarmelose, sódio carboxi metil amido, ácido silícico anidro leve, hidroxipropil celulose de baixa substituição, e semelhantes.

[0054]Exemplos dos preservativos incluem ésteres de p-hidroxi benzoato, cloro butanol, álcool benzílico, álcool fenetílico, ácido desidro acético, ácido sórbico, e semelhantes.

[0055]Os antioxidantes não são particularmente limitados, tanto quanto eles possam evitar os efeitos de comportamento de dissolução. Exemplos dos antioxidantes incluem hidroxil tolueno butilado (BHT), galato de propila (PG), butil hidroxil

anisol (BHA), ácido ascórbico, ascorbato de sódio, ácido eritórbico, nitrito de sódio, bissulfito de sódio, pirossulfito de sódio, ácido cítrico, e edetato de sódio; BHT, PG, e ascorbato de sódio em uma outra realização; e BHT ainda em uma outra realização.

[0056]Exemplos dos estabilizadores incluem óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho, óxido de ferro negro, e semelhantes.

[0057]Exemplos dos agentes de revestimento de filme incluem bases usadas comumente farmaceuticamente, tais como polímeros solúveis em água, plastificantes, e substâncias inorgânicas, ou uma combinação dos mesmos.

[0058]Exemplos dos agentes corantes incluem pigmentos de alcatrão comestíveis solúveis em água (exemplos: pigmentos comestíveis como vermelho N^o 2 alimento, vermelho N^o 3 alimento, amarelo N^o 4 alimento, amarelo N^o 5 alimento, azul alimento N^o 1, e azul alimento N^o 2), pigmentos lacas insolúveis em água (exemplos: sais de alumínio dos pigmentos de alcatrão comestíveis solúveis em água acima), pigmentos naturais (exemplos: beta caroteno, clorofila, e colcotar), e semelhantes.

[0059]Exemplos dos adoçantes incluem sacarina sódica, glicirrizinato de dipotássio, aspartame, estévia, e semelhantes.

[0060]Estes carreadores ou aditivos de formulação podem ser usados sozinhos, ou como uma apropriada combinação de dois ou mais dos mesmos.

[0061]Com relação aos seus teores, eles podem ser usados em apropriadas quantidades. Por exemplo, o teor do antioxidante é de 0,025% em peso a 0,25% em peso com relação ao peso total da formulação, e aquele do estabilizador é de 0,05% em peso a 1% em peso com relação ao peso total da formulação.

[0062]A seguir, o processo de fabricação de composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção será explicado, a presente invenção não é limitada às seguintes particulares realizações.

[0063]A composição farmacêutica de liberação modificada da presente in-

venção pode ser preparada através de processos conhecidos per se, como granulação seca, granulação úmida, granulação em leito fluidizado, granulação intermitente, granulação de agitação, ou semelhantes.

[0064] Como um processo de eliminação de grumos ou pulverização do fármaco, processos convencionais de trituração ou pulverização podem ser aplicados, por exemplo, usando um moinho de impacto (Hosokawa Mícron Corporation; Fine Impact Mill), um moinho seco & úmido (Powrex Corporation: Comil), ou um granulador de moinho de corte (Dalton Corporation; Power Mill).

[0065] Como um processo de pulverização de base hidrofílica, o polímero de formação de hidrogel, ou os aditivos de formulação, convencionais processos de pulverização podem ser aplicados, por exemplo, usando um moinho de impacto (Hosokawa Mícron Corporation; Fine Impact Mill ou Sample Mill) ou um moinho de jato (Horkos Corp; Jet Mill).

[0066] Como um processo de granulação de fármaco, convencionais processos de granulação podem ser usados. Exemplos de tais processos incluem um processo de granulação de leito fluidizado, um processo de granulação intermitente, um processo de granulação de agitação, um processo de granulação de agitação de alta velocidade, um processo de granulação de leito fluidizado de queda, um processo de granulação de extrusão, um processo de granulação de pulverização, um processo de granulação seca, e semelhantes. Em uma outra realização, seus exemplos incluem um processo de granulação de leito fluidizado, um processo de granulação intermitente, um processo de granulação com agitação, um processo de granulação de agitação em alta velocidade, um processo de granulação de leito fluidizado de queda, e um processo de granulação seca, e qualquer processo capaz de granular o fármaco pode ser usado. Exemplos de um granulador incluem um granulador de leito fluidizado (por exemplo, Flow Coater; Freund Corporation, ou GPCG; Glatt GmbH), uma aparelhagem de granulação e revestimento equipada com um disco rotatório

horizontal tendo uma porção de contato de pulverizado plana [por exemplo, um granulador de fluidização centrífuga (por exemplo, granulador CF; Freund corporation)], uma aparelhagem de granulação e revestimento tendo um disco rotatório com uma superfície plana colocado no fundo de um leito fluidizado e tendo uma porção de aeração (por exemplo, Spiralflow, ou Flowcoater com um recipiente rotor; Freund Corporation), e um granulador seco no qual pulverizado de material é diretamente comprimido, moldado, triturado, e peneirado (por exemplo, Roller Compactor; Freund Corporation).

[0067]Na granulação seca, por exemplo, o fármaco, o polímero formador de hidrogel, a base hidrofílica, e aditivos tais como um material de enchimento podem ser moldados por compressão usando um granulador seco, e então, podem ser triturados e peneirados para obtenção de produtos granulados tendo um desejado tamanho.

[0068]Na granulação úmida, por exemplo, enquanto o fármaco, o polímero formador de hidrogel, a base hidrofílica, e aditivos tais como um material de enchimento são fluidizados, uma apropriada quantidade de água ou um líquido contendo a base hidrofílica e o ligante pode ser espargida. O líquido contendo a base hidrofílica pode ser preparado através de dissolução ou dispersão de componente essencial em um solvente tal como água, etanol, metanol, ou semelhantes. Estes solventes podem ser usados como uma apropriada mistura dos mesmos.

[0069]A quantidade de água usada na granulação não é particularmente limitada, tanto quanto o ligante ou aditivos de formulação possam ser uniformemente dissolvidos e/ou suspensos (dispersos) na água. Quando a base hidrofílica é usada na forma sólida, a quantidade de água não é particularmente limitada, tanto quanto o polímero formador de gel possa ser granulado.

[0070]Quando a base hidrofílica é usada na forma líquida, a quantidade de água para o polímero formador de hidrogel é de genericamente 10% em peso ou

menos, 8% em peso ou menos em uma outra realização, e 5% em peso ou menos ainda em uma outra realização. Um processo de adição de água na granulação não é particularmente limitado, tanto quanto uma mistura não-uniforme consistindo em pulverizado não-tratado e agregados, que genericamente são pulverulentos, não seja gerada. Seus exemplos incluem um processo de espargimento contínuo onde água é continuamente adicionada, um processo de espargimento intermitente onde uma etapa seca (e uma etapa de agitação, se desejado) é realizada durante a etapa de granulação, e semelhantes.

[0071]A taxa de adição de água na granulação não é particularmente limitada, tanto quanto uma mistura não-uniforme consistindo em pulverizado não-tratado e agregados, que são genericamente pulverulentos, não é gerada. Na granulação de leite fluidizado, a taxa de adição de água ao polímero de formação de hidrogel é genericamente 0,1% em peso / minuto a 1% em peso / minuto, 0,2% em peso / minuto a 0,8% em peso / minuto em uma outra realização, e 0,4% em peso / minuto a 0,6% em peso / minuto ainda em uma outra realização.

[0072]A temperatura do pulverizado na granulação não é particularmente limitada, tanto quanto ela não induza desnaturação térmica do polímero formador de hidrogel. A temperatura é, por exemplo, 20°C ao ponto de fusão (62°C a 67°C) do polímero de formação de hidrogel, 20°C a 50°C em uma outra realização, 20°C a 35°C ainda em uma outra realização, e 25°C a 30°C ainda em uma outra realização.

[0073]A concentração do líquido ligante como um teor de sólidos que pode ser usado na granulação é, por exemplo, 1% a 2% como uma quantidade de formulação. O ligante não é particularmente limitado, tanto quanto ele seja farmacêuticamente aceitável.

[0074]O ligante pode ser adicionado na forma sólida a um granulador, e então, água pode ser espargida como o líquido ligante. Alternativamente, o ligante pode ser dissolvido em água, e então, o resultante líquido ligante pode ser espargido.

[0075] Uma apropriada taxa de espargimento do líquido ligante varia de acordo com o processo de produção a ser aplicado ou sua escala de produção. Em uma escala de produção de 1 kg através de granulação de leite fluidizado, a taxa de espargimento é de 2 g/minuto a 20 g/minuto, e 5 g/minuto a 15 g/minuto em uma outra realização.

[0076] Uma temperatura apropriada do produto na granulação é de 15 °C a 50 °C, e 15 °C a 40 °C em uma outra realização.

[0077] Os resultantes produtos granulados podem ser, por exemplo, secados ou aquecidos.

[0078] Na etapa de secagem, uma aparelhagem em um processo não são particularmente limitados, tanto quanto os produtos granulados possam ser secados. Exemplos de uma aparelhagem para secagem incluem um granulador de leite fluidizado (por exemplo, Flow Coater; Freund Corporation, ou GPCG; Glatt GmbH), uma aparelhagem de granulação e revestimento equipada com um disco rotatório horizontal tendo uma porção plana de contato de pulverizado [por exemplo, um granulador fluidizante centrífugo (por exemplo, granulador CF; Freund Corporation)], uma aparelhagem de granulação e revestimento tendo um disco rotatório com uma superfície plana colocado no fundo de um leite fluidizado e tendo uma porção de aeração (por exemplo, Spiralflow, ou Flowcoater com um recipiente rotor; Freund Corporation), e semelhantes. As condições para secagem não são particularmente limitadas, tanto quanto os produtos granulados possam ser genericamente secados no leite fluidizado. A secagem dos produtos granulados será quase completada, por exemplo, sob as condições nas quais a temperatura de ar de entrada é de 50°C e a secagem é realizada até a temperatura do produto granulado se tornar 40° C, em uma outra realização, sob as condições nas quais a temperatura de ar de entrada é de 40°C e a secagem é realizada até a temperatura dos produtos granulados se tornar de 30°C. Como o processo de secagem, secagem com ar forçado ou secagem

sob pressão reduzida pode ser usada.

[0079]Após o término da granulação, um antioxidante pode ser adicionado.

[0080]Os produtos granulados podem ser peneirados.

[0081]Na etapa de peneiramento, uma aparelhagem e um processo não são particularmente limitados, tanto quanto os produtos granulados possam ser peneirados. Exemplos de uma aparelhagem para peneiramento incluem um moinho seco & úmido, tela (Powrex Corporation: Comil), um granulador de moinho de corte (Dalton Corporation; Power Mill), e semelhantes. As condições para peneiramento não são particularmente limitadas, tanto quanto os produtos granulados possam ser genericamente peneirados para obtenção de partículas tendo um desejado tamanho.

[0082]Após o término do peneiramento, um antioxidante pode ser adicionado.

[0083]Exemplos de formação de comprimidos incluem um processo de formação direta de comprimido onde o fármaco, a base hidrofílica, e o polímero de formação de hidrogel são misturados com um apropriado(s) aditivo, e a mistura é moldada por compressão para obtenção de comprimidos; um processo no qual uma composição obtida através der granulação úmida (a granulação é realizada através de espargimento de uma mistura do fármaco, a base hidrofílica, o polímero formador de hidrogel, e aditivos com um líquido ligante) ou uma granulação de fusão (a granulação é realizada através de aquecimento de uma mistura do fármaco, a base hidrofílica, o polímero formador de hidrogel, e uma apropriada substância de baixo ponto de fusão) é formada em comprimidos; e semelhantes.

[0084]Uma máquina de formação de comprimidos rotatória, uma máquina de formação de comprimidos de punção simples, e semelhantes podem ser usadas como uma máquina de formação de comprimidos. Um processo assim como uma aparelhagem não são particularmente limitados, tanto quanto um produto moldado por compressão (preferivelmente comprimidos) possa ser farmaceuticamente produzido.

[0085]Após a formação de comprimido, os comprimidos obtidos podem ser secados. O teor de água inicial do comprimido é, por exemplo, 2% em peso / comprimido ou menos, 1,5% em peso / comprimido ou menos em uma outra realização, e 0,9% em peso / comprimido ou menos ainda em uma outra realização.

[0086]Após a formação de comprimido, os comprimidos obtidos podem ser revestidos com filme usando uma máquina de revestimento de caçarola em uma quantidade de 1% em peso a 5% em peso por comprimido.

Exemplos

[0087]A presente invenção será agra ainda ilustrada por, mas de modo algum limitado a, exemplos que se seguem.

Exemplo 1

[0088]Em um almofariz, 10g de composto A, 2,5 g de óxido de polietileno (Dow Chemical; nome de produto: WSR N-60K; o mesmo composto foi usado nos exemplos que se seguem, a menos que de outro modo especificado), e 7,5 g de polietileno glicol ((Sanyo Chemical Industries, Ltd.; PEG 6000; o mesmo composto foi usado nos exemplos que se seguem) foram bem misturados. A mistura foi formada em comprimidos usando Autograph (Shimadzu; a mesma aparelhagem foi usada nos exemplos que se seguem) para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção tendo um peso de comprimido de 400 mg.

Exemplo 2

[0089]Em um almofariz, 10 g de composto A, 3,5 g de óxido de polietileno, e 6,5 g de polietileno glicol foram bem misturados, e a mistura foi formada em comprimidos usando Autogrph para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção tendo um peso de comprimido de 400 mg.

Exemplo 3

[0090]Em um almofariz, 10 g de composto A, 6,25 g de óxido de polietileno, e 5 g de polietileno glicol foram bem misturados, e a mistura foi formada em compri-

midos usando Autograph para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção tendo um peso de comprimido de 425 mg.

Exemplo 4

[0091]Em um almofariz, 10 g de composto A, 5 g de hidroxipropil metil celulose (Shin – Etsu Chemical Co., Ltd.; HPMC90SH-4000SR), e 5 g de polietileno glicol foram bem misturados, e a mistura foi formada em comprimidos usando Autograph para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção tendo um peso de comprimido de 400 mg.

Exemplo 5

[0092]Em um almofariz, 10 g de composto A, 5 g de hidroxipropil metil celulose (Shin –Etsu Chemical Co., Ltd.; HPMC90SH-100000SR), e 5 g de polietileno glicol foram bem misturados, e a mistura foi formada em comprimidos usando Autograph para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção tendo um peso de comprimido de 400 mg.

Exemplo 6

[0093]Em um almofariz, 10 g de composto A, 7,5 g de hidroxipropil metil celulose (Shin – Etsu Chemical Co., Ltd.; HPMC90SH-100SR), e 2,5 g de polietileno glicol foram bem misturados, e a mistura foi formada em comprimidos usando Autograph para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção tendo um peso de comprimido de 400 mg.

Exemplo 7

[0094]Após 400 g de composto A, 140 g de óxido de polietileno, 251,2 g de polietileno glicol, 0,8 g de BHT finamente triturado (Merck; o mesmo composto foi usado nos exemplos seguintes), e 8 g de estearato de magnésio foram pesados, estes compostos foram misturados usando um misturador. A mistura foi moldada por compressão usando Roller Compactor Mini (Freund Corporation) e peneirada para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (grânulos) da presente

invenção. Os grânulos obtidos foram formados em comprimidos usando uma máquina de formação de comprimido rotatória (Hata Iron Works Co., Ltd.; a mesma aparelhagem foi usada nos exemplos seguintes) para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (comprimidos) da presente invenção tendo um peso de comprimido de 400 mg.

Exemplo 8

[0095]Os comprimidos obtidos no Exemplo 7 foram revestidos com um agente de revestimento de filme [Colorcon; Opadry (contendo óxido férrico amarelo como um estabilizador); o mesmo agente foi usado nos exemplos seguintes, a menos que de outro modo especificado] disperso em água para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (comprimidos) da presente invenção.

Exemplo 9

[0096]Em uma aparelhagem de granulação de leite fluidizado GPCG-5 (Freund Corporation; a mesma aparelhagem foi usada nos exemplos seguintes), 1500 g de composto A sem grumos, 1050 g de óxido de polietileno, e 1764 g de polietileno glicol foram carregados, e granulados com 1350 g de uma solução aquosa 10% em peso de hidroxipropil celulose (Nippon Soda Co., Ltd.; HPC-SL; o mesmo composto foi usado nos exemplos seguintes) para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (grânulos) da presente invenção. A resultante composição farmacêutica de liberação modificada (grânulos) da presente invenção foi peneirada e misturada com 4 g de BHT finamente triturado e 30 g de estearato de magnésio, e a mistura foi formada em comprimidos usando uma máquina de formação de comprimidos rotatória para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (comprimidos) da presente invenção tendo um peso de comprimido de 300 mg. Os comprimidos obtidos foram revestidos com espargimento com uma dispersão aquosa do agente de revestimento de filme usando HiCoater para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (comprimidos) da presente invenção

tendo um peso de comprimido de 309 mg.

Exemplo 10

[0097]Em uma aparelhagem de granulação de leiteo fluidizado GPCG-5, 1500 g de composto A sem grumos, 1050 g de óxido de polietileno, e 1764 g de polietileno glicol, e 135 g de hidroxipropil celulose (HPC-SL) foram carregados, e granulados com água purificada para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (grânulos) da presente invenção. A resultante composição farmacêutica de liberação modificada (grânulos) da presente invenção foi peneirada e misturada com 4 g de BHT finamente triturado e 30 g de estearato de magnésio, e a mistura foi formada em comprimidos usando uma máquina de formação de comprimidos rotatória para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (comprimidos) da presente invenção tendo um peso de comprimido de 300 mg.

[0098]Os comprimidos obtidos foram revestidos com espargimento com uma dispersão aquosa do agente de revestimento de filme usando HiCoater para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (comprimidos) da presente invenção tendo um peso de comprimido de 309 mg.

Exemplo 11

[0099]Após 400 g de composto A, 100 g de óxido de polietileno, 290 g de polietileno glicol, 2 g de BHT finamente triturado, e 8 g de estearato de magnésio foram pesados, estes compostos foram misturados usando um misturador. A mistura foi moldada por compressão usando um Roller Compactor Mini e peneirada para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (grânulos) da presente invenção. Os grânulos obtidos foram formados em comprimidos usando uma máquina rotatória de formação de comprimidos para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (comprimidos) da presente invenção tendo um peso de comprimido de 400 mg.

Exemplo 12

[00100]Em um almofariz, 10 g de composto A, 2,5 g de óxido de polietileno (Dow Chemical; nome de produto: WSR Coagulant), e 12,5 g de polietileno glicol foram bem misturados. A mistura foi formada em comprimidos usando Autograph para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção tendo um peso de comprimido de 400 mg.

Exemplo 13

[00101]Em um almofariz, 10 g de composto A, 0,5 g de óxido de polietileno (Dow Chemical; nome de produto: WSR 301), e 5 g de polietileno glicol foram bem misturados. A mistura foi formada em comprimidos usando Autograph para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção tendo um peso de comprimido de 310 mg.

Exemplo 14

[00102]Em um almofariz, 5 g de composto A, 15 g de óxido de polietileno, e 5 g de polietileno glicol foram bem misturados. A mistura foi formada em comprimidos usando Autograph para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção tendo um peso de comprimido de 250 mg.

Exemplo 15

[00103]Em um almofariz, 10 g de composto A, 10 g de óxido de polietileno (Dow Chemical; nome de produto: WSR N-12K), e 5 g de D-manitol (Towa Chemical Industry Co., Ltd.; nome de produto: Mannit P) foram bem misturados. A mistura foi formada em comprimidos usando Autograph para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção tendo um peso de comprimido de 500 mg.

Exemplo 16

[00104]Em um almofariz, 2 g de composto A, 2 g de óxido de polietileno, e 10 g de polietileno glicol foram bem misturados. A mistura foi formada em comprimidos usando Autograph para obter uma composição farmacêutica de liberação modi-

ficada da presente invenção tendo um peso de comprimido de 350 mg.

Exemplo 17

[00105] Em uma aparelhagem de granulação de leito fluidizado GPCG-5, 400 g de composto A sem grumos, 1120 g de óxido de polietileno, e 2313,6 g de polietileno glicol foram carregados, e granulados com 1200 g de uma solução aquosa 10% em peso de hidroxipropil celulose para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (grânulos) da presente invenção. A resultante composição farmacêutica de liberação modificada (grânulos) da presente invenção foi peneirada e misturada com 6,4 g de BHT finamente triturado e 40 g de estearato de magnésio, e a mistura foi formada em comprimidos usando uma máquina de formação de comprimidos rotatória para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (comprimidos) da presente invenção tendo um peso de comprimido de 250 mg. Os comprimidos obtidos foram revestidos com espargimento com uma dispersão aquosa do agente de revestimento de filme (contendo óxido férrico amarelo e óxido férrico vermelho como estabilizadores) usando HiCoater para obter uma composição farmacêutica de liberação modificada (comprimidos) da presente invenção tendo um peso de comprimido de 257,5 mg.

As formulações em Exemplos 1 a 17 são mostradas em Tabelas 1 a 3.

Tabela 1

Exemplos	1	2	3	4	5	6
Composto A (g)	10	10	10	10	10	10
PEO WSR N-60K (g)	2.5	3.5	6.25	-	-	-
HPMC 90SH-4000SR (g)	-	-	-	5	-	-
HPMC 90SH-100000SR (g)	-	-	-	-	5	-
HPMC 90SH-100SR (g)	-	-	-	-	-	7.5
PEG (g)	7.5	6.5	5	5	5	2.5

Tabela 2

Exemplos	7	8	9	10	11
----------	---	---	---	----	----

Composto A (g)	400	400	1500	1500	400
PEO WSR N-60K (g)	140	140	1050	1050	100
PEG (g)	251.2	251.2	1764	1764	290
HPC-SL (g)	-	-	135	135	-
Estearato de magnésio (g)	8	8	30	30	8
BHT (g)	0.8	0.8	4	4	2
Agente de revestimento de filme (g)	-	23.7	134	134	-

Tabela 3

Exemplos	12	13	14	15	16	17
Composto A (g)	10	10	5	10	2	400
PEO WSR N-60K (g)	-	-	15	-	2	1120
PEO WSR coagulante (g)	2.5	-	-	-	-	-
PEO WSR 301 (g)	-	0.5	-	-	-	-
PEO WSR N-12K (g)	-	-	-	10	-	-
PEG (g)	12.5	5	5	-	10	2313.6
D-manitol	-	-	-	5	-	-
HPC-SL (g)	-	-	-	-	-	120
Estearato de magnésio (g)	-	-	-	-	-	40
BHT (g)	-	-	-	-	-	6.4
Agente de revestimento de filme (g)	-	-	-	-	-	120

Exemplo Comparativo 1

[00106] Após 400 g de composto A pulverizado serem misturados com 1200 g de D-manitol, 320 g de água purificada foram ainda adicionados, e o todo foi amassado usando um granulador de agitação (Powrex Corporation; VG-25). O agregado resultante foi peneirado através de uma tela tendo uma abertura de 850 micrometros, e secado usando uma aparelhagem de granulação de leito fluidizado (Freund Corporation; FLO-1). Os produtos secados foram peneirados através de

uma tela tendo uma abertura de 500 micrometros, e enchidos em cápsulas N° 1 em um conteúdo de 320 mg por cápsula para obter uma composição farmacêutica para comparação contendo 80 mg de composto A.

Exemplos Experimentais

1. Teste de Dissolução

[00107]As composições farmacêuticas preparadas em Exemplos 2, 8, e 9 foram submetidas a um teste de dissolução realizado de acordo com um teste de dissolução USP (processo de espátula). Como um fluido teste, 900 mL de um tampão fosfato (pH 6,8) foram usados. A composição farmacêutica preparada no Exemplo Comparativo 1 foi testada de acordo com um teste de dissolução, processo 2 descrito na Farmacopéia Japonesa. Como um fluido teste, 900 mL de um tampão Mc Ilvain (pH 6,8) foram usados, e a velocidade de rotação de espátula foi de 50 rpm.

[00108]Os resultados são mostrados na Tabela 4. A taxa de dissolução após 1,5 horas da composição farmacêutica de liberação modificada preparada em cada exemplo foi de menos que 40%. Em contraste, a composição preparada no Exemplo Comparativo mostrou uma alta taxa de dissolução de 85% ou mais após 0,5 hora.

Tabela 4

	Exemplo 2	Exemplo 8	Exemplo 9	Exemplo Comparativo 1
0.5 h.	-	-	-	95%
1.5 h.	35%	39%	32%	-
2.5 h.	57%	61%	54%	-
4.5 h.	93%	95%	92%	-

2. Teste de Estabilidade

[00109]Garrafas plásticas foram enchidas com a composição farmacêutica de liberação modificada preparada no Exemplo 11, e seladas. Estas garrafas foram preservadas sob as condições de 40°C e 75% de UR ou a 60°C por 3 meses. Após a preservação, cada composição farmacêutica foi submetida a um teste de dissolução realizado de acordo com o teste de dissolução USP (processo de espátula). Como

um fluido teste, 900 mL de um tampão fosfato (pH 6,8) foi usado. Os resultados são mostrados na Figura 1. A aceleração de uma taxa de dissolução não foi observada após a preservação por 3 meses sob as condições de 40°C e 75% de UR ou a 60°C, e os resultados foram indicativos de que a composição farmacêutica foi estável.

[00110]As composições farmacêuticas de liberação modificada preparadas nos Exemplos 8 e 9 foram embaladas com bolha de alumínio / alumínio, e preservadas sob as condições de 40°C e 75% de UR por 6 meses. Após a preservação, cada composição farmacêutica foi submetida a um teste de dissolução realizado de acordo com um teste de dissolução USP (processo de espátula). Como um fluido teste, 900 mL de um tampão fosfato (pH 6,8) foram usados. Como um resultado, mudanças na taxa de dissolução no ponto mostrando uma taxa de dissolução de aproximadamente 50% foram 2% e 3%, com relação às composições farmacêuticas preparadas em Exemplos m8 e 9, respectivamente, e os resultados foram indicativos de que as composições farmacêuticas foram estáveis.

[00111]A composição farmacêutica de liberação modificada preparada no Exemplo 17 foi exposta a 1,2 milhões de Lux.hora de luz. Após a exposição, a composição farmacêutica foi submetida a um teste de dissolução realizado de acordo com o teste de dissolução USP (processo de espátula). Como um fluido teste, 900 mL de um tampão fosfato (pH 6,8) foram usados. Como um resultado, a mudança na taxa de dissolução no ponto mostrando uma taxa de dissolução de aproximadamente 50% foi de menos que 1%, e o resultado foi indicativo de que a composição farmacêutica foi estável.

3. Teste de fármaco – cinéticas (PK) em humano

[00112]A composição farmacêutica de liberação modificada preparada no Exemplo 8, que conteve o equivalente correspondendo a 200 mg de composto A, foi administrada a pessoas saudáveis em um estado jejuado ou após 30 minutos da tomada de alimento, e os níveis do fármaco no plasma foram medidos.

[00113]Para comparação, 2 cápsulas da composição farmacêutica (formulação convencional) preparada no Exemplo Comparativo 1, que contiveram o equivalente correspondendo a 160 mg de composto A, foram administradas a pessoas saudáveis em um estado jejuado ou após 30 minutos da tomada de alimento, e os níveis do fármaco no plasma foram medidos.

[00114]Com relação à formulação convencional, a taxa de diminuição de C_{max} no estado alimentado foi de 67%, em comparação com aquela em um estado jejuado, e a taxa de diminuição de AUC foi de 47% (C_{max} no estado jejuado foi aproximadamente três vezes maior que aquela no estado alimentado). Com relação à composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção, a taxa de diminuição de C_{max} em alimentação – livre foi de 42%, em comparação com aquela em um estado jejuado, e a taxa de diminuição de AUC foi de 25%. Estes resultados indicaram que as reduções de C_{max} e AUC causadas por tomada de alimento podem ser significativamente aliviadas pela composição farmacêutica de liberação modificada da presente invenção.

Aplicabilidade Industrial

[00115]De acordo com a presente invenção, uma composição farmacêutica de liberação modificada onde as mudanças em AUC e C_{max} causadas por tomada de alimento podem ser diminuídas através de controle de uma taxa de liberação do ingrediente ativo pode ser provida.

[00116]Como acima, a presente invenção foi explicada com referência a realizações particulares, mas modificações e aperfeiçoamentos óbvios para aqueles versados na técnica são incluídos no escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

(1) 10 mg a 200 mg de anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidróxi-2-feniletil)amino]etil] acético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

(2) pelo menos um aditivo que assegura a penetração de água na composição farmacêutica, e

(3) um polímero formador de hidrogel tendo um peso molecular médio de 100.000 a 5.000.000, ou uma viscosidade de 12 mPa.s em uma solução aquosa a 5% a 25 °C a 7.500 mPa.s em uma solução aquosa a 1% a 25 °C,

em que uma taxa de dissolução do fármaco da composição farmacêutica é de 0% a 75% após 1,5 horas e de 75% a 100% após 7 horas desde o início de um teste de dissolução,

em que o aditivo que assegura a penetração de água na composição farmacêutica é selecionado do grupo que consiste em polietileno glicol, polivinilpirrolidona, D-manitol, D-sorbitol, xilitol, lactose, sacarose, maltose anidra, D-frutose, dextrano, glicose, óleo de mamona hidrogenado com polioxietileno, polioxietileno polioxipropileno glicol, éster de ácido graxo superior de polioxietileno sorbitano, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, ácido cítrico, ácido tartárico, glicina, β-alanina, cloridrato de lisina e meglumina, e

em que o polímero formador de hidrogel é selecionado do grupo que consiste em óxido de polietileno, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, carboximetilcelulose de sódio, hidroxietil celulose e um polímero carboxivinila.

2. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o aditivo que assegura a penetração de água na composição farmacêutica é selecionado do grupo que consiste

em polietileno glicol, polivinilpirrolidona, D-manitol, lactose, sacarose, cloreto de sódio e polioxietileno polioxipropileno glicol.

3. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que uma quantidade do aditivo que assegura a penetração de água na composição farmacêutica é de 5% em peso a 75% em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica.

4. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que uma quantidade do aditivo que assegura a penetração de água na composição farmacêutica é de 5% em peso a 70% em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica.

5. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o polímero formador de hidrogel é selecionado do grupo que consiste em óxido de polietileno, hidroxipropil metil celulose e hidroxipropil celulose.

6. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que uma quantidade do polímero formador de hidrogel é de 1% em peso a 70% em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica.

7. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um antioxidante.

8. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o antioxidante é selecionado do grupo que consiste em butil hidroxitolueno, galato de propila e ascorbato de sódio.

9. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o antioxidante é butil hidroxitolueno.

10. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 7, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que uma quantidade do antioxidante é de 0,025% em peso a 0,25% em peso.

11. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um estabilizador.

12. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 11, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o estabilizador é selecionado do grupo que consiste em óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho e óxido de ferro negro.

13. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 12, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o estabilizador é óxido férrico amarelo e/ou óxido férrico vermelho.

14. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 11, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que uma quantidade do estabilizador é de 0,05% em peso a 1% em peso.

15. Composição farmacêutica oral para liberação modificada, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que a viscosidade do polímero formador de hidrogel é de 400 mPa.s em uma solução aquosa a 2% a 25 °C a 7.500 mPa.s em uma solução aquosa a 1% a 25 °C.

16. Processo para fabricação de uma composição farmacêutica oral para liberação modificada, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende misturar (1) 10 mg a 200 mg de anilida de ácido (R)-2-(2-aminotiazol-4-il)-4'-[2-[(2-hidróxi-2-feniletil)amino]etil] acético, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, com (2) pelo menos um aditivo que assegura a penetração de água na composição farmacêutica e (3) um polímero formador de hidrogel tendo um peso molecular médio de 100.000 a 5.000.000, ou uma viscosidade de 12 mPa.s em uma solução aquosa

a 5% a 25 °C a 7.500 mPa.s em uma solução aquosa a 1% a 25 °C,

em que uma quantidade do aditivo é de 5% em peso a 75% em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica, e uma quantidade do polímero formador de hidrogel é de 1% em peso a 70% em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica; e

em que uma taxa de dissolução do fármaco da composição farmacêutica é de 0% a 75% após 1,5 horas e de 75% a 100% após 7 horas desde o início de um teste de dissolução,

em que o aditivo que assegura a penetração de água na composição farmacêutica é selecionado do grupo que consiste em polietileno glicol, polivinilpirrolidona, D-manitol, D-sorbitol, xilitol, lactose, sacarose, maltose anidra, D-frutose, dextrano, glicose, óleo de mamona hidrogenado com polioxietileno, polioxietileno polioxipropileno glicol, éster de ácido graxo superior de polioxietileno sorbitano, cloreto de sódio, cloreto de magnésio, ácido cítrico, ácido tartárico, glicina, β -alanina, cloridrato de lisina e meglumina, e

em que o polímero formador de hidrogel é selecionado do grupo que consiste em óxido de polietileno, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, carboximetilcelulose de sódio, hidroxietil celulose e um polímero carboxivinila.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o polímero formador de hidrogel é selecionado do grupo que consiste em óxido de polietileno, hidroxipropil metil celulose, hidroxipropil celulose, carboximetilcelulose de sódio, hidroxietil celulose e um polímero de carboxivinila.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a viscosidade do polímero formador de hidrogel é de 400 mPa.s em uma solução aquosa a 2% a 25 °C a 7.500 mPa.s em uma solução aquosa a 1% a 25 °C.

Figura 1