

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.11.14	(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB SE-151 85 SÖDERTÄLJE, SUÉCIA SE
(30) Prioridade(s): 2006.11.17 US 11/561306 2007.05.16 US 60/930643	(72) Inventor(es): DANIEL BROWN US DONNA CASTER US SANDRA HOPKINS US JENNIFER LLEWELYN US LISA MARTIN US
(43) Data de publicação do pedido: 2008.05.19	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: /	

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:
FORMULAÇÕES DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE QUETIAPINA E OS SEUS SAIS FARMACÊUTICOS E OS MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DAS FORMULAÇÕES, PODEM INCLUIR A UTILIZAÇÃO DE POLÍMEROS SELECCIONADOS PELAS SUAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E QUÍMICAS. AS FORMULAÇÕES PODEM INCLUIR POLÍMEROS SELECCIONADOS PARA FAZER COM QUE AS FORMAS DE DOSAGEM SÓLIDAS DAS FORMULAÇÕES FIQUEM CONFORME CRITÉRIOS PRÉ-SELECCIONADOS DE LIBERTAÇÃO DE QUETIAPINA. AS FORMULAÇÕES PODEM INCLUIR MATERIAIS NÃO POLIMÉRICOS QUE POSSAM AFECTAR A LIBERTAÇÃO DE QUETIAPINA.

RESUMO

“COMPOSIÇÕES DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO”

Formulações de libertação prolongada de quetiapina e os seus sais farmacêuticos e os métodos de preparação das formulações, podem incluir a utilização de polímeros seleccionados pelas suas características físicas e químicas. As formulações podem incluir polímeros seleccionados para fazer com que as formas de dosagem sólidas das formulações fiquem conforme critérios pré-seleccionados de libertação de quetiapina. As formulações podem incluir materiais não poliméricos que possam afectar a libertação de quetiapina.

Quadro 24

Potência dos Comprimidos	HPMC		Dissolução (%)							
	100 cp (%)	4000 cp (%)	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas	16 horas	20 horas
50	24	6	13,2	23,3	43,5	56,5	62,5	75,9	90,6	100,7
50	24	6	12,9	22,8	43,4	56,8	63,4	76,9	90,6	99,9
50	24	6	13,9	24,1	44,3	57,3	63,7	77,1	90,2	99,7
50	24	6	13,5	23,8	45,6	59,8	67,5	85,6	101,6	107,2
50	24	6	13,7	25,1	48,1	63,3	72,2	95,2	105,4	106,2
50	24	6	13,4	24,0	45,9	60,8	68,7	88,7	102,6	104,9
50	24	6	19,5	32,1	57,2	73,5	87,0	103,0	104,1	103,9
50	24	6	20,2	31,2	53,4	68,4	77,9	100,3	106,1	107,1
50	24	6	16,3	26,8	48,1	61,9	68,5	85,8	98,5	102,3
50	24	6	13,2	24,4	46,1	60,5	67,7	85,0	100,6	105,9
50	22	8	12,8	23,1	42,8	56,7	62,9	76,2	90,0	100,8
50	23	7	15,4	25,3	44,0	57,0	62,8	72,0	82,8	93,1
50	23	7	12,9	23,4	43,8	57,9	64,5	79,2	93,8	102,8
50	23	7	13,5	23,9	44,0	57,9	64,6	79,8	95,1	104,6
50	23	7	13,5	24,0	45,2	59,4	66,4	83,3	97,9	102,7
50	23	7	13,9	24,9	44,8	59,8	65,8	81,0	95,5	103,3
50	23	7	13,1	23,7	42,9	56,5	62,4	75,9	89,6	99,9
50	23	7	15,0	24,6	43,3	56,8	62,9	74,6	87,4	99,1
50	23	7	13,0	23,1	42,8	57,1	63,6	78,2	93,7	102,8
50	23	7	12,2	21,4	39,5	53,2	59,0	71,5	86,3	99,0
50	23	7	13,9	23,4	41,8	55,0	60,5	71,2	83,7	96,1
50	23	7	12,9	22,4	40,2	53,4	58,9	70,0	83,2	96,1
50	23	7	13,1	22,9	40,7	54,2	59,7	70,9	83,5	95,6
50	23	7	13,2	23,1	42,2	56,2	62,2	75,1	89,3	101,0
50	23	7	13,5	23,4	42,6	57,0	63,4	77,2	91,9	103,3
50	23	7	15,4	25,7	44,8	58,2	63,9	75,3	88,6	100,5
50	23	7	12,8	23,0	42,0	55,6	61,4	73,4	87,2	99,1
50	23	7	12,5	22,4	40,9	54,2	59,8	72,2	85,7	97,1
50	23	7	13,1	23,1	41,8	55,1	61,1	73,1	87,0	98,5
50	23	7	13,5	23,4	41,6	54,6	60,0	70,6	82,8	95,1
50	23	7	14,0	24,0	42,6	55,8	61,6	75,0	89,6	100,6
50	23	7	13,0	22,8	41,2	54,2	59,4	70,0	82,0	93,7
50	23	7	12,9	22,7	41,1	54,4	60,0	71,1	84,8	96,8
50	23	7	12,5	21,2	38,3	51,3	56,8	69,2	83,1	95,8

(continuação)

Potência dos Comprimidos	HPMC		Dissolução (%)							
	100 cp (%)	4000 cp (%)	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas	16 horas	20 horas
50	23	7	12,7	21,6	38,9	52,2	57,8	68,3	82,5	95,5
50	23	7	13,7	23,9	43,3	57,2	63,2	76,1	91,0	101,7
200	23	7	10,6	21,1	42,6	59,0	68,1	82,2	92,6	97,8
200	23	7	10,1	20,3	41,3	57,3	66,1	79,7	90,6	96,6
200	23	7	9,5	19,4	39,7	55,2	63,2	75,5	88,2	98,0
200	23	7	10,8	21,6	44,6	63,2	76,5	97,4	101,3	101,4
200	23	7	13,3	23,4	45,1	62,0	71,7	89,5	101,6	104,6
200	23	7	10,2	18,8	36,3	49,5	56,2	66,0	76,7	87,4
200	23	7	9,6	19,6	39,5	54,4	61,8	72,8	83,7	92,4
200	23	7	9,8	19,7	39,7	55,1	63,1	75,6	87,9	96,0
200	23	7	9,5	19,5	39,4	54,9	63,2	77,0	89,8	95,9
200	23	7	9,6	19,7	39,9	55,2	63,7	77,3	89,8	97,9
200	23	7	8,9	18,1	36,6	50,5	58,0	69,1	80,8	91,0
200	23	7	8,4	16,4	31,9	43,4	49,4	58,2	65,4	73,2
200	23	7	10,0	20,8	42,7	60,0	69,6	85,1	95,7	100,2
200	23	7	10,0	20,1	40,9	56,5	64,5	76,9	87,5	93,5
200	23	7	9,7	20,2	41,5	57,0	64,7	76,8	87,9	94,6
200	23	7	10,4	21,2	43,1	59,4	67,7	82,1	94,0	99,5
200	23	7	10,0	20,4	41,3	57,0	64,8	77,4	89,7	96,6
200	23	7	10,1	20,6	42,0	57,6	65,7	78,6	89,9	95,2
200	23	7	9,5	19,2	39,4	54,9	62,9	76,1	88,3	95,6
200	23	7	10,5	21,0	42,8	58,8	67,0	80,5	92,2	98,7
200	23	7	11	22	43	60	68	83	95	98
200	23	7	12	23	44	61	72	93	99	100
200	23	7	9	18	35	48	55	63	71	80
200	23	7	9,8	19,8	39,7	54,2	61,9	73,7	87,0	96,5
200	23	7	9,6	19,0	38,1	52,5	59,9	71,4	84,7	95,6
200	23	7	9,0	18,6	38,5	53,5	61,3	73,7	85,8	95,0
200	23	7	10,4	20,3	40,2	55,0	62,2	73,7	87,0	96,5
200	23	7	9,1	18,1	36,0	49,6	56,3	65,9	79,7	93,5
200	23	7	10,0	20,6	41,5	57,1	65,6	79,5	91,4	97,9
200	23	7	9,7	19,7	39,8	55,5	63,8	77,3	89,4	97,0
200	23	7	9,7	19,7	40,0	55,9	64,3	77,8	90,3	98,0
200	23	7	11,0	21,2	41,8	58,0	66,8	81,0	91,8	97,3
200	23	7	10,0	21,3	44,3	62,0	74,3	93,5	98,8	101,1

Exemplo 8: Ensaio de dissolução *in vitro* - 150 mg

Protocolo de dissolução *in vitro* realizado como no Exemplo (7). A FIG. 22 mostra os resultados do ensaio de dissolução. As barras de erro correspondem à gama das medições individuais em cada ponto no tempo.

Exemplo 9: Ensaio de dissolução *in vitro* - 200 mg

Protocolo de dissolução *in vitro* realizado como no Exemplo (7). A FIG. 23 mostra os resultados do ensaio de dissolução. As barras de erro correspondem à gama das medições individuais em cada ponto no tempo.

Exemplo 10: Ensaio de dissolução *in vitro* - 300 mg

Protocolo de dissolução *in vitro* realizado como no Exemplo (7). A FIG. 24 mostra os resultados do ensaio de dissolução. As barras de erro correspondem à gama das medições individuais em cada ponto no tempo.

Exemplo 11: Ensaio de dissolução *in vitro* - 400 mg

Protocolo de dissolução *in vitro* realizado como no Exemplo (7). A FIG. 25 mostra os resultados do ensaio de dissolução. As barras de erro correspondem à gama das medições individuais em cada ponto no tempo.

Exemplo 6: Formulação de comprimidos de 400 mg

Utilizou-se o processo descrito no Exemplo 2 para preparar comprimidos da composição mostrada no Quadro 5.

Exemplo 7: Ensaio de dissolução *in vitro* - 50 mg

Protocolo de dissolução *in vitro*

Utilizou-se o método seguinte para instruir a ANN, controlar as formulações e como uma previsão da libertação *in vivo*. O método de dissolução é efectuado utilizando o aparelho de cesto bem conhecido a uma velocidade de rotação de 200 rpm. Inicialmente, coloca-se 900 mL de meio de dissolução consistindo de citrato de sódio 0,05 M (molar) e hidróxido de sódio 0,09 N (normal) em cada recipiente. O pH deste meio é de 4,8. Às 5 horas, adiciona-se 100 mL de um meio consistindo de fosfato de sódio 0,05 M e hidróxido de sódio 0,46 N a cada recipiente para trazer o pH do meio até 6,6 durante a duração final da análise de dissolução. Retira-se amostras ao longo de um período de 20 horas e analisa-se em relação à quetiapina utilizando detecção espectrofotométrica de ultravioleta a 290 nm.

A FIG. 21 mostra os resultados do ensaio de dissolução. As barras de erro correspondem à gama das medições individuais em cada ponto no tempo.

A formulação resultante do passo 5 é prensada para formar um comprimido possuindo uma dureza maior do que 16 quilopond (em particular cerca de 28 kp) e uma friabilidade menor do que 1%.

Os comprimidos podem ser ainda revestidos misturando todos os ingredientes do revestimento em água até se dissolverem e pulverizando a mistura resultante sobre o comprimido (por exemplo numa cuba de revestimento perfurada) até se obter um revestimento uniforme (e. g., um alvo de 2,5% por cento em peso).

Exemplo 3: Formulação de comprimidos de 150 mg

Utilizou-se o processo descrito no Exemplo 2 para preparar comprimidos da composição mostrada no Quadro 2.

Exemplo 4: Formulação de comprimidos de 200 mg

Utilizou-se o processo descrito no Exemplo 2 para preparar comprimidos da composição mostrada no Quadro 3.

Exemplo 5: Formulação de comprimidos de 300 mg

Utilizou-se o processo descrito no Exemplo 2 para preparar comprimidos da composição mostrada no Quadro 4.

Exemplo 2: Formulação de comprimidos de 50 mg

Utilizou-se o seguinte processo para preparar as formulações de libertação prolongada de fumarato de quetiapina indicadas no Quadro 1.

1) Misturar o fumarato de quetiapina, lactose, celulose microcristalina, Hipromelose 2208 (USP) e citrato de sódio (e. g., num granulador de elevado esforço de corte) até se obter uniformidade do conteúdo (e. g., 600 L Fielder durante cerca de 10 minutos);

2) Adicionar água purificada (e. g., 37% em peso do comprimido) ao pó no granulador (e. g., bocal de pulverização) 5-6 minutos para formar um granulado;

3) Secar o granulado num secador de leito fluidizado (e. g., até um teor de humidade < ou igual a 3% na perda por secagem);

4) Reduzir a partícula do granulado para se obter um fluido adequado para compressão (e. g., índice de Carr que não exceda 30 (e. g., 20) utilizando, e. g., um crivo de moinho de 0,05 a 0,109 polegadas; e

5) Misturar o granulado com estearato de magnésio durante um tempo suficiente para prevenir a formação de uma película substancial nos comprimidos (e. g., 3 minutos num misturador em V; 2/3 cheio).

dissolvida por ressonância magnética nuclear de acordo com o que (i) o espectrómetro de ressonância magnética nuclear compreende uma sonda de detecção inversa $^1\text{H}\{X\}$, (ii) a temperatura é de cerca de 353 K, (iii) o impulso é de cerca de 45° , (iv) a largura de espectro é de cerca de -3,5 até 13,5 ppm, (v) a repetição de impulso é de cerca de 15 segundos, (vi) o alargamento exponencial da linha é de cerca de 1,0 Hz, (vii) o número de varrimentos é seleccionado de modo a que a razão sinal : ruído a 200 Hz para o pico a 1,2 ppm seja maior do que 500, (viii) o número de pontos do domínio temporal é de cerca de 65000, e (ix) o número de pontos de dados processados é de cerca de 250000.

Acerta-se a fase do espectro de ressonância magnética nuclear para que os picos a 4,5 ppm e 1,2 ppm sejam simétricos. O espectro é referenciado ao pico de DMSO residual a 2,70 ppm. A linha de base do espectro de ressonância magnética nuclear é corrigida.

As regiões seguintes são integradas: Região 1: 4,96-4,31, a qual é a Área A; Região 2: 4,31-4,08; Região 3: 4,08-2,95, a qual é a Área B; Região 4: 2,95-2,45; e Região 5: 1,47-0,92, a qual é a Área C.

O teor de hidroxipropoxilo (% em peso de HP) é calculado como:

$$\% \text{ em peso HP} = \left\{ \frac{75 \times \text{MoleHP}}{162 + (58 \times \text{MoleHP}) + (14 \times \text{MoleMeO})} \right\} \times 100, \text{ em que: (i) } \text{MoleHP} = C / (3 \times A) \text{ e (ii) } \text{MoleMeO} = [B - C - (6 \times A)] / (3 \times A).$$

de impulso é de cerca de 15 segundos. O alargamento exponencial da linha é de cerca de 1,0 Hz. O espectro está referenciado ao pico de dimetilsulfóxido residual (DMSO) a 2,70 ppm. A linha de base do espectro de ressonância magnética nuclear é corrigida. O número de varrimentos é seleccionado de modo a que a razão sinal : ruído a 200 Hz para o pico a 1,2 ppm seja maior do que 500. O número de pontos do domínio temporal é de cerca de 65000. O número de pontos de dados processados é de cerca de 250000.

Acerta-se a fase do espectro de RMN para que os picos a 4,5 ppm e 1,2 ppm sejam simétricos.

As regiões seguintes são integradas: Região 1: 4,96-4,31, a qual é a área A; Região 2: 4,08-2,95, a qual é a Área B; e Região 3: 1,47-0,92, a qual é a Área C.

O teor de hidroxipropoxilo (% em peso de HP) é calculado como:

$$\% \text{ em peso HP} = \left\{ \frac{75 \times \text{MoleHP}}{162 + (58 \times \text{MoleHP}) + (14 \times \text{MoleMeO})} \right\} \times 100, \text{ em que: } \text{MoleHP} = C / (3 \times A); \text{MoleMeO} = [B - C - (6 \times A)] / (3 \times A); \text{ e MeO é metoxilo.}$$

O que se segue é um processo ilustrativo para análise do teor de hidroxipropilo (HP) da hipromelose por RMN.

De acordo com o Método 2 de RMN, aquece-se uma amostra de 3,5 até 4,5 mg de hipromelose a cerca de 105 °C durante cerca de 30 minutos. Dissolve-se a amostra de 3,5 a 4,5 mg de hipromelose em 99,96% de D₂O. Aquece-se a hipromelose dissolvida a cerca de 80 °C durante cerca de 10 minutos. Analisa-se a hipromelose

valores de potência 2110, parâmetros tal como 2122, parâmetros tal como 2132 e proporção 2140. Nalgumas formas de realização da invenção, a tabela de consulta 2000 pode ser populada parcialmente determinando empiricamente a informação 2150, para os valores e parcialmente estimando os valores. Por exemplo, alguns valores de informação 2150 podem ser interpolados ou extrapolados com base nos valores próximos.

Nalgumas formas de realização da invenção, os excipientes controladores da libertação 2120 e 2130 podem ser a hipromelose possuindo viscosidades nominais de 100 cp e 4000 cp, respectivamente. Nalgumas formas de realização da invenção, o ingrediente activo pode ser quetiapina. Nalgumas formas de realização da invenção, os parâmetros tais como 2122 e 2132 podem corresponder a entradas para o modelo 1600 (mostrado na FIG. 16; ver, e. g., entradas 1-16 no Quadro 17).

Exemplificação

Exemplo 1: Determinação do teor de hidroxipropilo (HP) da hipromelose (hipromelose) por ressonância magnética nuclear.

De acordo com o Método 2 de RMN, dissolve-se 3,5 até cerca de 4,5 mg de hipromelose num solvente, o qual é 99,96% de D₂O. Aquece-se a hipromelose até cerca de 105 °C durante cerca de 30 minutos antes de se dissolver no solvente. Aquece-se a hipromelose a cerca de 80 °C durante cerca de 15 minutos depois de dissolver no solvente. O espectrómetro de ressonância magnética nuclear compreende uma sonda de detecção inversa ¹H{X}. A temperatura é de cerca de 353 K. O impulso é de cerca de 45°. A largura de espectro é de cerca de -2,5 a 13,5 ppm. A repetição

QUADRO A3-5 (cont.)

Neurónio	Peso					
	i = 13	i = 14	i = 15	i = 16	i = 17	i = 18
j = 1	0,023296	-0,0369768	-0,0273763	-0,0189211	0,0481931	-0,0132605
j = 2	-0,0364437	5,11E-05	-0,00805075	0,00276521	-0,00695709	-0,00674528
j = 3	-0,0134613	0,0150502	0,0404254	-0,000938222	0,000254447	0,00542848
j = 4	-0,0182518	-0,0115655	-0,040195	-0,0868905	-0,00036936	-0,0421035
j = 5	0,0782033	-0,00765612	0,0750009	0,136332	-0,0442229	0,019199
j = 6	-0,0151374	-0,0233836	0,0216421	-0,0389496	0,0159675	-0,01094
j = 7	-0,0167602	0,01955	0,0284668	0,0356969	0,00560458	0,0143632
j = 8	-0,0235624	-0,0314985	0,0191205	0,00156102	-0,0234805	0,0235205
j = 9	-0,0510385	0,000998289	0,0485551	0,0547664	0,0298506	-0,00866584
j = 10	-0,0432113	0,0885201	0,0980645	0,0735889	-0,427368	0,394866

Neurónio	Peso					
	i = 19	i = 20	i = 21	i = 22	i = 23	i = 24
j = 1	0,00900439	-0,0524896	-0,008703	0,0293718	-0,0215677	0,0385262
j = 2	0,00334374	-0,0222879	-0,047919	0,0511491	-0,0195292	0,0512658
j = 3	-0,0562554	0,0274223	0,0494387	-0,0146217	-0,0549827	0,0174912
j = 4	0,0372967	0,0366507	0,0258917	0,0294151	0,0118108	0,0219255
j = 5	0,0776932	-0,181402	-0,181516	0,246002	0,17777	0,0497206
j = 6	-0,0393345	0,0190678	0,0530362	0,0675038	-0,0225341	-0,0176436
j = 7	0,0287077	0,0286062	-0,0221776	-0,0490121	-0,0664462	-0,0117451
j = 8	0,00271584	-0,0286797	0,0310103	0,0198695	-0,0223976	0,0244137
j = 9	-0,0275525	-0,0174597	-0,0383274	0,0303165	-0,00634466	-0,0288927
j = 10	-0,105468	0,128608	0,0882429	-0,0923618	0,0264514	-0,00456059

QUADRO A3-5

Ponto no tempo: 3

Camada: 1604 (Ver FIG. 16)

Neurónio	Peso					
	i = 1	i = 2	i = 3	i = 4	i = 5	i = 6
j = 1	-0,0761845	-0,00705585	0,0169188	0,0352893	0,0296078	0,0516466
j = 2	-0,024696	-0,037836	0,0288388	-0,0395627	0,000171833	0,0565581
j = 3	0,0353958	0,0346459	0,0312341	-0,0589405	-0,0432113	0,0062965
j = 4	-0,176395	-0,0150413	-0,00158872	0,0609651	0,00525665	0,021398
j = 5	-0,00113048	-0,0605293	-0,0332388	-0,13621	-0,093746	-0,103189
j = 6	-0,251726	0,0491608	0,0396731	0,0731025	-0,0328528	0,141794
j = 7	0,122749	-0,0236897	-0,0337763	0,0267044	-0,00879349	-0,00247985
j = 8	-0,0949875	-0,00689759	0,0135027	0,0478375	0,00305713	0,0548459
j = 9	0,0255457	-0,0543757	0,0295072	-0,017764	0,00632454	-0,0485704
j = 10	-0,27669	-0,0753402	-0,008663	-0,0912977	-0,0341727	0,00689565

Neurónio	Peso					
	i = 7	i = 8	i = 9	i = 10	i = 11	i = 12
j = 1	-0,0275926	0,0124496	0,0134113	0,027417	-0,0141111	0,0574973
j = 2	-0,0291299	-0,0181403	0,0178527	0,0151396	-0,0264879	-0,0421513
j = 3	-0,0294799	0,0144908	-0,00452842	0,00924955	-0,0232185	0,0184786
j = 4	-0,081213	0,0270382	-0,000364408	-0,00622683	-0,0184549	0,061207
j = 5	-0,0103789	0,102193	0,15164	0,011826	0,089355	-0,174425
j = 6	-0,0245589	0,0581496	-0,0562678	0,00144571	-0,0307063	0,0589873
j = 7	0,051225	-0,093029	0,0352704	0,013688	0,0302193	-0,0282144
j = 8	-0,0334224	0,0871717	-0,045059	0,0427439	0,0214819	-0,00204501
j = 9	0,0158051	0,0110144	0,0474333	-0,00234056	0,0587813	0,013508
j = 10	0,0851242	-0,0849504	0,181423	-0,0757893	0,111695	0,0805882

QUADRO A3-1

Ponto no tempo: 3

Camada: 1604 (Ver FIG. 16)

Neurónio	Desvio (b_j)
j = 1	0,0269206
j = 2	0,00454842
j = 3	-0,0258995
j = 4	0,0366767
j = 5	-0,191506
j = 6	0,0480326
j = 7	-0,011048
j = 8	0,00919401
j = 9	-0,0188623
j = 10	0,15127

QUADRO A3-2

Ponto no tempo: 3

Camada:1606 (ver FIG. 16)

Neurónio	desvio _{saída}
Saída	0,0393023

QUADRO A3-3

Ponto no tempo: 3

Camada:1604 (Ver FIG. 16)

Número de neurónios	10
---------------------	----

QUADRO A3-4

Ponto no tempo: 3

Camada:1606 (ver FIG. 16)

Número de neurónios	1
---------------------	---

(continuação)

Potência dos Comprimidos	HPMC		Dissolução (%)							
	100 cp (%)	4000 cp (%)	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas	16 horas	20 horas
400	27	3	9,5	20,1	41,0	56,6	65,6	81,8	91,7	94,3
400	27	3	10,0	22,1	46,6	63,5	76,6	91,0	94,3	96,0
400	27	3	10,0	21,7	44,5	60,9	70,1	85,6	94,1	96,3
50	29	1	20,0	33,0	57,0	73,0	92,0	102,0	102,0	103,0
50	29	1	18,0	29,0	47,0	58,0	62,0	72,0	87,0	99,0
50	29	1	24,0	38,0	63,0	82,0	100,0	102,0	102,0	103,0
50	29	1	17,0	27,0	45,0	57,0	61,0	70,0	80,0	94,0
50	29	1	21,0	34,0	57,0	72,0	85,0	104,0	105,0	105,0
200	29	1	13,0	26,0	52,0	71,0	84,0	101,0	102,0	102,0
200	29	1	12,0	25,0	49,0	66,0	74,0	92,0	99,0	102,0
200	29	1	12,0	20,0	36,0	48,0	53,0	60,0	69,0	84,0
200	29	1	13,0	26,0	53,0	72,0	85,0	102,0	103,0	103,0
200	29	1	13,0	24,0	49,0	64,0	70,0	85,0	95,0	98,0
300	29	1	12,0	24,0	48,0	66,0	78,0	98,0	101,0	101,0
300	29	1	12,0	23,0	46,0	63,0	72,0	91,0	97,0	99,0
300	29	1	8,0	17,0	35,0	47,0	53,0	61,0	77,0	88,0
300	29	1	12,0	24,0	48,0	67,0	79,0	99,0	101,0	102,0
300	29	1	12,0	22,0	42,0	56,0	62,0	81,0	99,0	100,0
400	29	1	12,0	24,0	49,0	66,0	79,0	94,0	97,0	99,0
400	29	1	12,0	25,0	50,0	67,0	77,0	90,0	95,0	97,0
400	29	1	10,0	20,0	39,0	52,0	58,0	66,0	77,0	87,0
400	29	1	12,0	25,0	50,0	68,0	79,0	93,0	96,0	97,0
400	29	1	11,0	22,0	44,0	59,0	67,0	85,0	97,0	99,0
50	22	8	18,0	30,0	54,0	71,0	86,0	103,0	103,0	103,0
50	22	8	22,0	32,0	53,0	67,0	75,0	93,0	103,0	103,0
50	22	8	16,0	25,0	44,0	57,0	62,0	74,0	87,0	98,0
50	22	8	18,0	26,0	42,0	53,0	56,0	61,0	67,0	72,0
50	22	8	16,0	25,0	41,0	51,0	56,0	63,0	70,0	76,0
50	22	8	16,0	26,0	43,0	55,0	60,0	71,0	82,0	95,0
50	22	8	16,0	21,0	42,0	54,0	59,0	65,0	73,0	81,0
200	22	8	11,0	21,0	43,0	60,0	73,0	94,0	102,0	103,0
200	22	8	10,0	19,0	38,0	53,0	62,0	76,0	92,0	101,0
200	22	8	9,0	18,0	35,0	49,0	56,0	66,0	76,0	85,0
200	22	8	9,0	16,0	28,0	37,0	41,0	47,0	53,0	58,0
200	22	8	10,0	17,0	30,0	40,0	44,0	50,0	56,0	60,0

QUADRO A2-5 (cont.)

Neurónio	Peso					
	i = 13	i = 14	i = 15	i = 16	i = 17	i = 18
j = 1	0,0328864	0,0403878	-0,00853128	0,0140241	-0,0490749	0,0475306
j = 2	-0,00233216	0,00951423	0,0467018	-0,0850964	-0,0256714	0,0528631
j = 3	0,0750499	0,00572479	0,00710286	0,120597	0,065206	0,0014325
j = 4	-0,00889632	0,0509869	0,0307375	0,0121623	0,00061679	0,00125828
j = 5	-0,0354271	-0,165374	-0,0485568	-0,0480192	-0,0244288	-0,00971913
j = 6	-0,00298766	-0,0360945	0,0103312	-0,0261382	-0,0820488	0,103207
j = 7	-0,0416729	-0,000182291	-0,0427128	0,0442638	0,020318	-0,0457548
j = 8	-0,0849963	-0,0770615	-0,0875602	-0,0537549	0,0922173	-0,135128
j = 9	-0,0479105	-0,00848021	-0,0300716	0,0338161	-0,0103057	0,0425586
j = 10	-0,0513309	-0,0340473	0,0431609	-0,0102862	-0,0429171	0,0603725

Neurónio	Peso					
	i = 19	i = 20	i = 21	i = 22	i = 23	i = 24
j = 1	0,0849901	-0,0762371	-0,00537404	0,0889996	0,0267541	-0,0187775
j = 2	-0,0432972	-0,0111991	-0,0131274	0,0121061	-0,00114753	-0,0579
j = 3	0,0264153	-0,00138583	-0,00588905	-0,0460385	0,0440498	-0,0203203
j = 4	-0,0189386	-0,0726018	0,0172797	0,052222	0,062901	0,0480173
j = 5	-0,113172	0,0859503	0,11728	-0,0218165	-0,0434255	-0,0716188
j = 6	-0,00640902	0,066877	0,00283008	-0,045821	0,0105698	-0,0135852
j = 7	-0,0380425	0,0385532	0,0321388	-0,0190822	-0,0733301	-0,0584756
j = 8	-0,148695	0,176065	0,152279	-0,271038	-0,163519	-0,036839
j = 9	-0,0323205	0,0982542	0,057129	-0,094514	-0,0116676	-0,00762018
j = 10	0,0284044	-0,0725574	-0,0549959	0,102135	0,0514465	0,0407291

QUADRO A2-6

Ponto no tempo: 2

Camada: 1606 (ver FIG. 16)

Neurónio	Peso				
	j = 1	j = 2	j = 3	j = 4	j = 5
saída	-0,0782786	-0,179101	0,21993	-0,0408936	-0,431685

Neurónio	Peso				
	j = 6	j = 7	j = 8	j = 9	j = 10
saída	-0,127344	0,0478728	0,429125	-0,0487826	-0,173632

QUADRO A2-5

Ponto no tempo: 2

Camada: 1604 (Ver FIG. 16)

Neurónio	Peso					
	i = 1	i = 2	i = 3	i = 4	i = 5	i = 6
j = 1	-0,05549	-0,0241687	0,00841165	-0,0550524	0,0376462	-0,0116819
j = 2	-0,101987	0,0412675	-0,00288371	0,00460335	0,00359613	0,0303261
j = 3	0,0630521	-0,087473	-0,0174701	-0,0274077	0,00144089	-0,075456
j = 4	-0,070847	-0,0401564	-0,0295908	-0,0211457	0,00516468	-0,0304341
j = 5	-0,335513	-0,0568648	0,118908	0,0610676	0,010292	0,0582923
j = 6	-0,0409421	0,0404524	0,014371	0,0112653	-0,0285494	-0,00518369
j = 7	0,068651	-0,0315162	-0,0436239	-0,0298333	0,0119764	-0,0096256
j = 8	0,0168323	0,0652212	0,0737072	0,20346	0,0519625	0,0924366
j = 9	0,0329877	-0,0214922	-0,0165674	-0,0232034	-0,0082636	0,054114
j = 10	-0,110858	0,0159695	-0,0274307	-0,102876	-0,0594375	0,00677716

Neurónio	Peso					
	i = 7	i = 8	i = 9	i = 10	i = 11	i = 12
j = 1	0,0137915	0,0492225	0,0507543	-0,0404705	0,018028	0,0164064
j = 2	-0,0206612	0,0732916	-0,0370291	0,0468979	0,000589027	0,0659562
j = 3	0,0674336	-0,00810405	0,00644726	0,00627442	0,0466169	-0,0869203
j = 4	0,0506304	0,0443839	0,0249216	0,0418441	0,0472165	0,0619423
j = 5	-0,0548188	0,0319274	-0,018853	-0,0491261	-0,0530881	0,0890952
j = 6	0,0172181	-0,0044099	-0,0146831	0,0274924	0,000841134	0,0988664
j = 7	-0,0180228	-0,0428003	-0,049244	-0,00133295	0,00612159	-0,00482974
j = 8	-0,0585251	-0,0755541	-0,144472	0,0344791	-0,166187	0,0668326
j = 9	0,0367966	0,0122304	0,035599	-0,04166	-0,0170463	-0,013241
j = 10	-0,0391209	0,0292828	0,0673243	-0,0256494	0,0498498	-0,000558756

QUADRO A2-1	
Ponto no tempo: 2	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Neurónio	Desvio (b_j)
j = 1	-0,0701742
j = 2	0,0255841
j = 3	-0,0693046
j = 4	-0,0425284
j = 5	-0,115703
j = 6	0,0576014
j = 7	0,00689438
j = 8	0,355753
j = 9	0,0339459
j = 10	-0,0960811

QUADRO A2-2	
Ponto no tempo: 2	
Camada: 1606 (ver FIG. 16)	
Neurónio	desvio saída
Saída	-0,128571

QUADRO A2-3	
Ponto no tempo: 2	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Número de neurónios	10

QUADRO A2-4	
Ponto no tempo: 2	
Camada: 1606 (ver FIG. 16)	
Número de neurónios	1

QUADRO A1-5 (cont.)

Neurónio	Peso					
	i = 13	i = 14	i = 15	i = 16	i = 17	i = 18
j = 1	0,0311335	-0,00277195	-0,0775678	-0,0308843	0,0309132	-0,0443183
j = 2	0,0377209	0,045552	0,00155676	0,0602104	-0,0315647	0,0189457
j = 3	-0,049927	0,0423255	0,0238592	0,00244447	0,0492526	-0,0117788
j = 4	0,0229334	0,0421033	-0,022445	-0,0339328	0,0433137	-0,0326121
j = 5	0,0200194	0,0233769	-0,0192553	-0,0230639	0,0242465	0,0722059
j = 6	0,0506873	0,00953144	-0,0490043	0,0434506	0,170787	-0,178531
j = 7	-0,0040824	0,0258253	-2,88E-05	-0,0423562	-0,0171892	-0,0209901
j = 8	0,0320486	0,10309	-0,0188616	0,0954643	-0,0847904	0,0974787
j = 9	-0,0236111	0,00537207	0,0254217	0,0454215	0,0730283	-0,0210851
j = 10	-0,00533041	-0,0336704	-0,0195659	0,0117876	-0,0672437	0,0456167

Neurónio Peso
i = 19 i = 20 i = 21 i = 22 i = 23 i = 24

j = 1	-0,0660237	0,0568909	0,0754983	-0,0458951	-0,0422061	-0,0336963
j = 2	0,0451531	-0,00347365	-0,0220331	0,085815	0,0395822	0,056989
j = 3	-0,000729743	-0,0164096	0,0249239	0,0399052	-0,0503859	0,0457144
j = 4	-0,0322809	-0,00774785	-0,0388868	0,0177736	0,0241229	-0,0180129
j = 5	0,0155638	0,041108	0,050056	0,00795275	0,00780024	0,0121908
j = 6	0,12627	-0,055426	-0,0849828	0,0775513	0,0344723	0,0613105
j = 7	-0,00469777	0,0297016	-0,0204258	-0,06674	-0,033238	0,0106924
j = 8	-0,120833	0,073886	0,0587474	-0,17048	-0,0726205	-0,0479177
j = 9	0,00398679	0,0552127	-0,0254888	-0,0437598	-0,0435234	0,00641966
j = 10	-0,0173692	-0,0228823	0,0369229	0,00436892	0,0364141	0,0206152

QUADRO A1-6

Ponto no tempo: 1

Camada: 1606 (ver FIG. 16)

Neurónio	Peso				
	j = 1	j = 2	j = 3	j = 4	j = 5
saída	0,176894	-0,0930464	0,146875	0,0309643	-0,108632

Neurónio	Peso				
	j = 6	j = 7	j = 8	j = 9	j = 10
saída	0,24069	-0,0203362	0,426691	0,246626	-0,0738106

QUADRO A1-5

Ponto no tempo: 1

Camada: 1604 (Ver FIG. 16)

Neurónio	Peso					
	i = 1	i = 2	i = 3	i = 4	i = 5	i = 6
j = 1	0,0587454	0,0501079	-0,0401695	0,141361	0,0786457	0,101567
j = 2	-0,055606	0,0195879	-0,00281477	-0,0589501	0,0110449	-0,0443374
j = 3	0,121707	-0,0362756	0,0181577	0,0218168	0,0543282	-0,0619858
j = 4	0,0339864	-0,0206759	-0,0514572	-0,0343023	0,0279809	0,0315882
j = 5	-0,0521664	0,034939	0,037449	-0,0135622	-0,0535936	0,0501399
j = 6	0,0911865	-0,0221194	0,0412308	0,060883	0,00087899	0,0134231
j = 7	0,00511157	0,00872833	-0,0282108	-0,0316863	0,0056049	-0,0190538
j = 8	0,153963	-0,0676205	-0,0816067	-0,167644	-0,0246992	-0,14692
j = 9	0,126428	-0,00260182	-0,000843538	0,14573	0,0309638	-0,0262386
j = 10	-0,0243432	0,0267831	0,0339773	-0,0467614	-0,0187521	-0,0325083

Neurónio	Peso					
	i = 7	i = 8	i = 9	i = 10	i = 11	i = 12
j = 1	0,0201306	-0,00590794	-0,0486776	0,00910753	-0,00552561	0,011703
j = 2	0,0333068	-0,0155533	0,0447208	-0,00944044	0,0116502	0,036764
j = 3	-0,0418341	-0,0673008	-0,0541343	0,0524179	-0,0105394	-0,0468912
j = 4	-0,0399084	0,0314295	0,0385104	-0,0027799	-0,0315197	-0,0047047
j = 5	0,046529	0,0546377	0,0200337	0,00396968	0,0512361	0,046391
j = 6	-0,0189535	-0,0168035	-0,0537568	-0,0228817	-0,0660598	-0,030153
j = 7	0,0487005	-0,0240559	0,0277857	-0,0415974	-0,0284222	0,0153045
j = 8	0,152526	-0,0644217	0,073652	0,0509388	0,0729509	-0,234367
j = 9	0,00316126	-0,088813	-0,0712128	0,0814806	-0,0916316	0,0502986
j = 10	0,0360269	0,0204668	-0,03585	0,0159227	0,0195872	0,00408231

APÊNDICE

QUADRO A1-1	
Ponto no tempo: 1	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Neurónio	Desvio (b_j)
j = 1	0,0862081
j = 2	-0,0716127
j = 3	-0,0364471
j = 4	0,00349985
j = 5	-0,0285096
j = 6	-0,0607835
j = 7	0,0258053
j = 8	-0,55539
j = 9	0,0367189
j = 10	-0,0294554

QUADRO A1-2	
Ponto no tempo: 1	
Camada: 1606 (ver FIG. 16)	
Neurónio	desvio saída
saída	0,174665

QUADRO A1-3	
Ponto no tempo: 1	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Número de neurónios	
	10

QUADRO A1-4	
Ponto no tempo: 1	
Camada: 1606 (ver FIG. 16)	
Número de neurónios	
	1

QUADRO A8-5 (cont.)

Neurónio	Peso					
	i = 13	i = 14	i = 15	i = 16	i = 17	i = 18
j = 1	0,00411282	-0,0952435	0,0100379	0,00570225	0,0096932	0,0621425
j = 2	-0,078058	-0,0463274	0,0110102	-0,0516843	0,00903558	0,0496182
j = 3	-0,0484272	-0,02896	0,0110499	-0,16845	-0,0122031	0,0312596
j = 4	-0,0379691	-0,0604454	0,00527064	0,00244192	0,069439	0,000990312
j = 5	0,0601894	0,0212803	0,0512602	-0,00811041	0,0699167	-0,0258933
j = 6	-0,01584	-0,0346578	-0,0275457	-0,00195105	0,0633908	0,0254076
j = 7	-0,0384226	-0,0955863	-0,0663125	-0,0695451	0,0134783	0,0724134
j = 8	0,088171	0,126874	-0,00673456	0,0338833	-0,00588901	-0,0100279
j = 9	-0,101192	0,16946	-0,186804	0,261064	-0,44197	0,445205
j = 10	-0,0434092	-0,0724122	-0,0232755	-0,0610583	-0,0267507	-0,031285

Neurónio	Peso					
	i = 19	i = 20	i = 21	i = 22	i = 23	i = 24
j = 1	0,00626678	0,0224523	-0,0409126	-0,00161839	0,0280284	-0,0438442
j = 2	-0,0147576	0,0183857	0,0195045	0,0355948	-0,0739363	-0,0548402
j = 3	-0,127671	0,146875	0,0769104	0,00850982	-0,180101	-0,163133
j = 4	0,0193799	0,0204076	0,0541138	-0,0113546	-0,0343254	0,0167634
j = 5	0,0387368	0,0492472	-0,0366052	-0,0424456	-0,0282696	0,00999604
j = 6	-0,0119244	-0,028729	-0,00383435	-0,00277741	-0,0518302	0,0322413
j = 7	-0,0159888	-0,00866967	-0,023676	0,00596156	0,0264748	-0,0469121
j = 8	-0,0539799	0,116339	0,0965412	-0,10139	-0,00683711	0,0205406
j = 9	-0,0419999	0,0650154	0,0281133	0,33882	0,13654	-0,123795
j = 10	0,0776184	-0,0200623	-0,0464296	0,0933935	0,0202333	0,0085404

QUADRO A8-6

Ponto no tempo: 8

Camada: 1606 (ver FIG. 16)

Neurónio	Peso				
	j = 1	j = 2	j = 3	j = 4	j = 5
saída	0,0915148	0,0986086	0,239998	-0,00725616	-0,165409

Neurónio	Peso				
	j = 6	j = 7	j = 8	j = 9	j = 10
saída	-0,019564	0,12	-0,255865	-0,817026	0,151464

Lisboa, 6 de Fevereiro de 2008

QUADRO A8-5

Ponto no tempo: 8

Camada: 1604 (Ver FIG. 16)

Neurónio	Peso					
	i = 1	i = 2	i = 3	i = 4	i = 5	i = 6
j = 1	0,0129639	-0,00919588	-0,00379422	-0,0341202	-0,050187	0,0150229
j = 2	0,0455819	-0,0579266	-0,0101471	-0,0115712	0,00562151	-0,0336361
j = 3	0,0339524	-0,0116563	-0,1423	0,0734315	0,0575784	0,027224
j = 4	0,018993	0,0383274	0,00280929	-0,0102405	0,024326	0,0155249
j = 5	-0,0231274	0,0568002	0,00426666	0,0240056	0,00212137	0,0125846
j = 6	-0,0294393	-0,00987101	-0,0339821	-0,00217749	0,0325147	0,0150087
j = 7	0,0204672	-0,0309236	-0,0123943	-0,0203132	-0,0308943	-0,0029819
j = 8	-0,155144	0,0654661	0,0424393	0,073026	-0,00877629	0,0475555
j = 9	-0,488536	-0,258248	-0,236628	0,176356	0,0611459	0,173153
j = 10	0,0744386	-0,00860844	-0,0948804	-0,0614691	-0,0088106	0,0307967

Neurónio	Peso					
	i = 7	i = 8	i = 9	i = 10	i = 11	i = 12
j = 1	0,010561	0,0694939	-0,00603951	-0,0313226	0,0122438	0,00450527
j = 2	0,00704308	0,0323056	-0,031571	0,00592607	0,0319889	0,0376764
j = 3	0,00748841	0,071513	-0,0624103	-0,0236389	0,0153052	0,0082091
j = 4	-0,0013291	-0,00777177	-0,00413565	-0,0306329	0,00372909	-0,00155382
j = 5	-0,0750577	-0,0717057	0,0421504	0,0114426	-0,0237409	-0,00723619
j = 6	-0,0379767	0,00526702	0,000514118	0,00636616	0,0205365	0,00237969
j = 7	0,00980226	0,0511089	-0,0293203	-0,0197892	0,0400326	-0,00807054
j = 8	-0,0360385	-0,0861272	0,0617406	0,0748379	-0,0394161	-0,0140689
j = 9	0,184257	0,00231628	0,169698	-0,0132536	-0,114835	-0,353482
j = 10	-0,0302559	0,00585383	-0,00183907	-0,063558	0,00704066	-0,00669166

QUADRO A8-1	
Ponto no tempo: 8	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Neurónio	Desvio (b_j)
j = 1	-0,0320614
j = 2	-0,0279102
j = 3	-0,00446489
j = 4	0,0175012
j = 5	0,109843
j = 6	0,0495395
j = 7	-0,0129817
j = 8	-0,0156038
j = 9	-1,04123
j = 10	-0,0241984

QUADRO A8-3	
Ponto no tempo: 8	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Número de neurónios	10

QUADRO A8-2	
Ponto no tempo: 8	
Camada: 1606 (ver FIG. 16)	
Neurónio	desvio _{saída}
Saída	-0,533107

QUADRO A8-4	
Ponto no tempo: 8	
Camada: 1606 (ver FIG. 16)	
Número de neurónios	1

QUADRO A7-5 (cont.)

Neurónio	Peso					
	i = 13	i = 14	i = 15	i = 16	i = 17	i = 18
j = 1	0,0388676	0,0738552	0,0461344	0,050767	0,0810171	0,00101267
j = 2	-0,0638298	-0,0424777	-0,175594	-0,320571	0,350266	-0,360956
j = 3	-0,0192968	-0,0324721	-0,05719	-0,124685	-0,0560079	-0,00195061
j = 4	0,00297519	-0,0445468	-0,0105388	-0,0782829	-0,000130819	-0,0197089
j = 5	-0,0220505	0,0602589	-0,0277237	0,0677382	0,0587364	-0,0337271
j = 6	0,11653	0,190747	-0,0899615	0,00878697	-0,20657	0,257076
j = 7	0,00769511	0,16442	-0,14587	0,107999	-0,14705	0,104257
j = 8	0,0306166	0,0062355	0,0150554	-0,0456873	0,000996432	-0,00946799
j = 9	0,0105834	-0,03312	0,0146548	-0,0595946	0,0173352	0,00436892
j = 10	0,0591688	0,0172436	-0,00489133	-0,0956903	-0,0389836	0,0313724

Neurónio	Peso					
	i = 19	i = 20	i = 21	i = 22	i = 23	i = 24
j = 1	0,0313117	-0,0340487	-0,0514795	0,0777003	-0,0109209	0,00371884
j = 2	0,274606	-0,208732	-0,233562	0,0388583	0,0401101	0,125597
j = 3	-0,0407859	0,00638125	0,0939594	-0,0647613	-0,0744658	-0,0463073
j = 4	0,0102438	0,0350887	0,0116578	-0,0746492	-0,0310018	-0,00327027
j = 5	0,0611502	-0,0698096	-0,0245249	0,0356951	0,0141353	0,0157712
j = 6	-0,0613096	0,00227163	0,0878972	0,0289549	0,0465659	0,016273
j = 7	0,0606797	-0,0378386	-0,0820875	0,161595	0,105204	0,0695389
j = 8	-0,0461877	-0,018913	0,00931436	-0,0497035	0,00499761	-0,00858879
j = 9	-0,0511292	0,0730508	0,0885574	-0,0408044	-0,0324696	-0,0553347
j = 10	-0,0698708	0,0879906	0,0868179	-0,126607	-0,0372143	-0,0707016

QUADRO A7-6

Ponto no tempo: 7

Camada: 1606 (ver FIG. 16)

Neurónio	Peso				
	j = 1	j = 2	j = 3	j = 4	j = 5
saída	-0,143632	0,477039	0,226596	0,0901068	-0,133214

Neurónio	Peso				
	j = 6	j = 7	j = 8	j = 9	j = 10
saída	-0,431202	-0,424275	0,0616729	0,12488	0,23921

O Quadro 26 lista características dos lotes de hipromelose de 4000 cp utilizados para instruir o modelo 1600.

Quadro 26

HP (% em peso)	MeO (% em peso)	CoA_malha 100	CoA Viscosidade	Mw	Mn	Partícula D50	Amplitude de Partícula
11,3	28,8	95,0	5280	351000	130200	75,4	2,55
11,3	27,8	93,8	3684	327000	112000	67,9	2,57
11,6	29,0	90,0	5436	328000	101300	81,1	2,46
12,1	27,3	91,7	4184	304000	84000	75,0	2,93
11,9	28,5	95,0	5151	350300	94400	80,5	2,25
11,6	28,1	92,0	4782	331000	110000	107,6	2,25
11,5	29,0	93,2	4556	333000	140000	88,2	2,44
10,6	27,7	93,8	4829	331000	97000	81,5	2,57
10,8	28,7	91,6	5227	332000	94700	92,3	2,52
9,9	28,2	95,3	3962	313000	88000	99,6	2,51
10,0	28,6	93,5	5535	325000	105000	55,3	2,83
12,8	27,6	90,7	4591	325000	118000	88,8	2,60
11,4	29,0	96,6	5005	329000	101000	80,9	2,07

A FIG. 18 mostra o método ilustrativo 1800 para formular uma formulação de libertação prolongada. O método pode incluir o passo 1810 de medição do hidroxipropoxilo e metoxilo de uma multiplicidade de lotes de hipromelose utilizando ressonância magnética nuclear (RMN). Entre esta multiplicidade, um primeiro lote pode ter uma primeira viscosidade e um segundo lote pode ter uma segunda viscosidade. O passo 1820 mostra a introdução do teor de hidroxipropoxilo e peso molecular do primeiro lote e do segundo lote e a potência do comprimido num modelo multivariado. O passo 1830 mostra a introdução de uma série de proporções entre uma quantidade do primeiro lote e uma quantidade do segundo lote no modelo. O passo 1840 mostra a identificação,

QUADRO A7-5

Ponto no tempo: 7

Camada: 1604 (Ver FIG. 16)

Neurónio	Peso					
	i = 1	i = 2	i = 3	i = 4	i = 5	i = 6
j = 1	-0,0509443	0,00700789	0,0202592	-0,0423502	-0,0435313	-0,00875363
j = 2	0,383563	0,27979	-0,00508145	-0,117923	-0,0954717	-0,167596
j = 3	0,128043	-0,0180976	-0,0108961	0,0635902	0,00866126	0,0220896
j = 4	-0,0185134	-0,0552326	0,002105	-0,0266165	0,0243037	0,00321537
j = 5	-0,00968643	-0,00968604	-0,00169778	-0,0643853	0,00328421	-0,0362618
j = 6	-0,338278	-0,0662815	-0,0108147	0,232628	0,0465558	0,154689
j = 7	-0,166233	-0,00426825	-0,0138852	0,0639276	-0,127036	0,0328389
j = 8	0,0240533	0,0192517	-0,0557709	-0,0394794	-0,0424592	-0,0444259
j = 9	0,0333794	-0,0322385	-0,0365956	0,00777515	0,0548657	-0,0206536
j = 10	0,053659	-0,0516502	0,00747946	0,0570349	0,0101936	0,0524872

Neurónio	Peso					
	i = 7	i = 8	i = 9	i = 10	i = 11	i = 12
j = 1	0,0383361	-0,0400319	0,0119827	0,0355864	-0,0540918	0,00534198
j = 2	-0,273856	0,108923	-0,0995305	0,116769	0,0316872	0,144118
j = 3	0,00537073	0,0689499	-0,0534562	0,0819946	0,0629925	0,0145156
j = 4	-0,0298976	0,0276198	-0,043237	-0,023305	-0,0409293	0,0254082
j = 5	0,0422508	-0,0235052	0,0548225	-0,0507929	0,00882117	-0,0119055
j = 6	-0,180842	0,0935007	0,0691962	0,040806	-0,0522967	-0,00648796
j = 7	-0,05795	0,0307767	0,0746283	0,188816	-0,00776269	-0,119285
j = 8	-0,00114259	-0,00454884	-0,0899848	0,0561499	-0,00316566	0,00414463
j = 9	-0,0238226	0,0574785	-0,0560749	-0,0242776	0,00159179	0,0404429
j = 10	-0,0834241	0,0895825	-0,097184	-0,00605768	0,00387184	0,0993683

QUADRO A7-1	
Ponto no tempo: 7	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Neurónio	Desvio (b_j)
j = 1	0,0687325
j = 2	0,270454
j = 3	-0,0410544
j = 4	0,0117681
j = 5	0,0376671
j = 6	-0,339399
j = 7	-0,384568
j = 8	0,00231177
j = 9	0,023333
j = 10	-0,00126911

QUADRO A7-3	
Ponto no tempo: 7	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Número de neurónios	
	10

QUADRO A7-4	
Ponto no tempo: 7	
Camada:1606 (ver FIG. 16)	
Número de neurónios	
	1

QUADRO A7-2	
Ponto no tempo: 7	
Camada: 1606 (ver FIG. 16)	
Neurónio	desvio _{saída}
saída	-0,334037

QUADRO A6-5 (cont.)

Neurónio	Peso					
	i = 13	i = 14	i = 15	i = 16	i = 17	i = 18
j = 1	0,0894137	0,0819942	0,0103954	0,0757638	0,00607849	-0,00705411
j = 2	-0,0260188	0,0176401	-0,051856	-0,00571188	0,00492948	0,0599527
j = 3	-0,0013695	0,0329998	-0,00492968	0,0320101	0,0261765	-0,0165987
j = 4	0,0772444	0,036077	-0,0105357	-0,00324233	-0,0564957	0,042341
j = 5	0,0666505	0,0163816	0,0140645	0,0307426	0,0377274	-0,038838
j = 6	0,0210592	-0,0575944	-0,0365472	0,0339347	-0,0250761	-0,0270859
j = 7	-0,00251443	0,0327636	-0,0317766	0,0137035	0,0220997	0,0257468
j = 8	0,022444	0,0145441	-0,061312	-0,00135096	-0,0279067	-0,0283411
j = 9	-0,0303319	-0,022803	0,0532039	-0,0310606	0,0131452	-0,0310003
j = 10	0,00377543	0,0943244	0,168774	0,172206	-0,447492	0,400499

Neurónio	Peso					
	i = 19	i = 20	i = 21	i = 22	i = 23	i = 24
j = 1	0,0220793	-0,0751295	0,01513	0,0928405	0,0910709	-0,0118122
j = 2	-0,00701743	-0,0649244	0,0171217	0,0371398	0,0490496	0,0545453
j = 3	-0,0104019	-0,00105614	0,0544316	-0,0839354	-0,0175544	-0,0439771
j = 4	-0,00242994	0,00897247	-0,0308642	0,00961589	-0,00948557	0,0363285
j = 5	0,0714093	0,00333306	-0,0781684	0,0844184	0,00369618	0,0110791
j = 6	-0,0165475	-0,0277176	0,0003911	-0,030471	-0,0381136	0,0179558
j = 7	-0,00377792	-0,014853	-0,0457184	0,0801542	0,0346383	0,0157196
j = 8	-0,0363599	-0,00779024	0,0124047	0,0208768	0,0360567	-0,0151167
j = 9	-0,00416452	0,00397458	0,0268947	-0,0628434	-0,0682341	-0,0498935
j = 10	-0,12551	0,140454	0,140946	-0,0931052	0,0211132	0,0463931

QUADRO A6-6

Ponto no tempo: 6

Camada: 1606 (ver FIG. 16)

Neurónio	Peso				
	j = 1	j = 2	j = 3	j = 4	j = 5
saída	-0,241895	-0,0252866	0,182008	-0,0663759	-0,157681

Neurónio	Peso				
	j = 6	j = 7	j = 8	j = 9	j = 10
saída	0,0202451	-0,164701	-0,199368	0,149083	-0,40854

QUADRO A6-5

Ponto no tempo: 6

Camada: 1604 (Ver FIG. 16)

Neurónio	Peso					
	i = 1	i = 2	i = 3	i = 4	i = 5	i = 6
j = 1	-0,221655	-0,0034164	0,0464695	-0,0606163	-0,050726	0,111161
j = 2	-0,0554215	-0,0327107	-0,00481696	0,0267779	-0,0260359	0,013998
j = 3	0,137458	-0,0279178	0,0170828	-0,043786	0,024689	-0,08217
j = 4	-0,160348	-0,0161393	0,0166395	0,0363286	-0,0133584	0,0646177
j = 5	-0,0934942	0,00366727	0,0164927	-0,0461432	-0,0273684	-0,0181134
j = 6	0,0367831	0,0298052	0,0494654	-0,0145117	-0,0309604	-0,0288948
j = 7	-0,121522	0,00849915	0,0318361	-0,00639512	-0,0928455	0,0427896
j = 8	-0,21548	0,0548589	-0,0508047	0,0682523	-0,0616401	-0,0105167
j = 9	0,139569	0,00883309	-0,00337677	-0,021431	0,0615947	-0,0292313
j = 10	-0,456249	-0,16682	-0,0167462	0,00891838	0,0102707	0,0523526

Neurónio	Peso					
	i = 7	i = 8	i = 9	i = 10	i = 11	i = 12
j = 1	-0,0502136	0,0432468	0,0988992	-0,0334365	-0,0296078	-0,0295228
j = 2	-0,0073953	-0,0221787	0,00421413	-0,0215401	0,000104699	-0,0316712
j = 3	0,100801	-0,0444617	-0,0326853	-0,0761431	0,0375643	-0,0806662
j = 4	0,0350114	-0,000425223	-0,0184253	-0,0379567	0,0411886	-0,0427435
j = 5	-0,0703129	0,030225	0,0408648	0,0478728	0,0131197	-0,0421979
j = 6	-0,0260397	-0,0602544	0,0352687	0,0102832	-0,0219795	-0,0138111
j = 7	-0,0632111	0,0796905	0,038806	0,0048893	0,00567263	-0,0159725
j = 8	-0,0528358	0,0530705	0,0285268	0,0334161	0,02902	-0,0143393
j = 9	0,0503761	-0,0352819	-0,0441687	-0,0659964	0,0107697	-0,0301924
j = 10	0,194188	-0,0869855	0,132103	-0,169519	0,0880142	-0,0226581

QUADRO A6-1	
Ponto no tempo: 6	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Neurónio	Desvio (b_j)
j = 1	0,101109
j = 2	0,0267049
j = 3	-0,00510953
j = 4	0,0400461
j = 5	0,0168025
j = 6	-0,0306495
j = 7	-0,0233148
j = 8	-0,0311746
j = 9	0,0201758
j = 10	-0,0341079

QUADRO A6-3	
Ponto no tempo: 6	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Número de neurónios	
	10

QUADRO A6-4	
Ponto no tempo: 6	
Camada: 1606 (ver FIG. 16)	
Número de neurónios	
	1

QUADRO A6-2	
Ponto no tempo: 6	
Camada: 1606 (ver FIG. 16)	
Neurónio	desvio _{saída}
saída	-0,000605426

QUADRO A5-5 (cont.)

Neurónio	Peso					
	i = 13	i = 14	i = 15	i = 16	i = 17	i = 18
j = 1	0,0431318	0,0167042	0,0261303	0,0792962	-0,0223161	-0,0054535
j = 2	-0,0517494	-0,0219651	0,0242333	0,068377	-0,0449256	0,0201732
j = 3	0,01604	-0,0546365	-0,0200082	0,0032793	-0,0372823	-0,0216101
j = 4	-0,0143626	0,017505	-0,00508514	-0,0253677	0,0158434	-0,0102422
j = 5	-0,0584057	0,0660546	0,107758	0,0702672	-0,508955	0,463704
j = 6	0,0742032	0,00263047	0,023944	-0,0111704	0,0590508	-0,0345178
j = 7	-0,000612696	0,0213692	0,0175423	-0,0224854	-0,0164412	-0,0284589
j = 8	-0,0675792	0,0160937	-1,32E-05	-0,0654642	-0,0183994	0,0257412
j = 9	-0,0456027	0,00239401	0,0317165	-0,0404531	-0,0425018	-0,0354072
j = 10	-0,0159884	-0,0652141	0,0367528	0,0233864	0,0568041	-0,0343291

Neurónio	Peso					
	i = 19	i = 20	i = 21	i = 22	i = 23	i = 24
j = 1	0,079646	-0,1084	-0,10983	0,12879	0,0578103	0,0770606
j = 2	0,00367161	0,0587732	-0,0219005	-0,0627764	-0,0243308	0,028225
j = 3	-0,00718821	0,0427485	0,00674583	-0,0448986	-0,0790802	0,0239859
j = 4	0,0463342	0,0138033	-0,00977628	0,0892427	0,0763259	0,017539
j = 5	-0,140458	0,0824789	0,144054	-0,145494	-0,0338046	0,115637
j = 6	0,037095	-0,0124728	-0,0170645	0,0498195	0,0738262	-0,0200075
j = 7	0,106717	-0,0632294	-0,0807679	-0,0291343	-0,00250981	0,0883975
j = 8	-0,0130429	0,0151362	0,0219933	-0,104942	-0,0858266	-0,0570673
j = 9	-0,058092	-0,0232588	0,0705049	-0,0557213	-0,0666165	-0,00626976
j = 10	0,000356535	-1,64E-05	0,00775384	0,00697605	-0,0080759	-0,00627241

QUADRO A5-6

Ponto no tempo: 5

Camada: 1606 (ver FIG. 16)

Neurónio	Peso				
	j = 1	j = 2	j = 3	j = 4	j = 5
saída	-0,203793	0,121035	0,103872	-0,103158	-0,406568

Neurónio	Peso				
	j = 6	j = 7	j = 8	j = 9	j = 10
saída	-0,260208	0,242492	0,229785	0,0842838	0,0812001

QUADRO A5-5

Ponto no tempo: 5

Camada: 1604 (Ver FIG. 16)

Neurónio	Peso					
	i = 1	i = 2	i = 3	i = 4	i = 5	i = 6
j = 1	-0,117837	-0,0115581	0,000329315	-0,132637	-0,0103362	0,0779523
j = 2	0,0263014	-0,0267303	-0,0191103	-0,00900318	-0,030963	-0,0082193
j = 3	0,0951506	0,0046457	0,0445969	-0,000123563	-0,0121782	-0,0519546
j = 4	-0,0437677	-0,00544788	-0,0422712	-0,0227841	-0,0602167	0,055929
j = 5	-0,319441	-0,118199	0,0550908	-0,0440541	-0,0538592	-0,0268005
j = 6	-0,197348	0,0682249	-0,0238562	0,0740576	-0,0264477	0,0266055
j = 7	0,291665	0,110481	0,036893	-0,0710762	0,0447239	-0,083299
j = 8	0,197773	-0,06256	-0,0342679	0,0348734	0,0768228	-0,00262207
j = 9	0,0464801	0,0343134	0,0273995	-0,0185155	0,0305295	0,00698746
j = 10	0,144877	0,0580166	0,040314	-0,0492264	-0,0103701	-0,0430387

Neurónio	Peso					
	i = 7	i = 8	i = 9	i = 10	i = 11	i = 12
j = 1	0,0462593	0,0346336	0,081517	0,00244001	-0,00537829	-0,0925792
j = 2	0,0538925	-0,0541204	-0,00948887	-0,037629	-0,0143762	-0,0496724
j = 3	-0,00912976	-0,0575188	0,0163969	-0,0284097	0,00923708	0,0219293
j = 4	0,00506943	0,024996	0,048639	-0,0101329	-0,0425672	0,0322479
j = 5	0,0434162	-0,0935664	0,183059	-0,0847384	0,177259	0,0034615
j = 6	-0,0847134	0,072704	0,0427085	0,0236824	0,0150611	0,038672
j = 7	0,00441522	-0,0514565	0,0384803	0,0164271	0,0355876	-0,0149905
j = 8	0,0257839	-0,0426909	-0,0472011	-0,0311973	0,0174797	0,0213192
j = 9	0,00840099	0,0139316	-0,00349568	-0,00495638	0,0419534	-0,000297343
j = 10	0,0263483	-0,0035801	-0,0315152	0,0209558	-0,0216988	-0,0475047

QUADRO A5-1	
Ponto no tempo: 5	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Neurónio	Desvio (b_j)
j = 1	0,0125852
j = 2	-0,0313829
j = 3	-0,0225728
j = 4	-0,014204
j = 5	0,0489281
j = 6	0,0721708
j = 7	0,0665779
j = 8	-0,0512846
j = 9	0,0186739
j = 10	-0,0548022

QUADRO A5-3	
Ponto no tempo: 5	
Camada: 1604 (Ver FIG. 16)	
Número de neurónios	10

QUADRO A5-4	
Ponto no tempo: 5	
Camada: 1606 (ver FIG. 16)	
Número de neurónios	1

QUADRO A5-2	
Ponto no tempo: 5	
Camada: 1606 (ver FIG. 16)	
Neurónio	desvio _{saída}
Saída	0,0324696

QUADRO A4-5 (cont.)

Neurónio	Peso					
	i = 19	i = 20	i = 21	i = 22	i = 23	i = 24
j = 1	-0,0209428	-0,0171858	-0,0134748	0,0420275	0,0666227	0,0369626
j = 2	-0,0542291	0,0344592	0,0487627	0,0243467	-0,0138488	-0,0670747
j = 3	0,134243	-0,0684568	-0,0651444	0,097978	0,0101173	0,0873532
j = 4	-0,175177	0,179334	0,167438	-0,236263	-0,207708	-0,0947039
j = 5	-0,00884843	-0,00707117	-0,0345188	0,0276125	0,026459	-0,0214315
j = 6	0,0174585	-0,0128738	-0,0360703	0,0288861	0,0348711	0,0542564
j = 7	-0,035106	0,00802213	0,0276039	0,0104067	0,00154075	-0,00646086
j = 8	0,0232698	0,00215175	0,0222038	-0,00681416	-0,0219162	-0,0336228
j = 9	0,0975082	-0,0723264	-0,136951	0,0757903	-0,0300047	0,0597008
j = 10	0,0248781	-0,026328	0,0307545	0,0121026	-0,0205361	0,0342049

QUADRO A4-6

Ponto no tempo: 4

Camada: 1606 (ver FIG. 16)

Neurónio	Peso				
	j = 1	j = 2	j = 3	j = 4	j = 5
saída	-0,219576	-0,243772	0,205451	0,37336	-0,0879003

Neurónio	Peso				
	j = 6	j = 7	j = 8	j = 9	j = 10
saída	-0,0810799	0,116659	0,0434714	0,352234	0,0674042

QUADRO A4-5

Ponto no tempo: 4

Camada: 1604 (Ver FIG. 16)

Neurónio	Peso					
	i = 1	i = 2	i = 3	i = 4	i = 5	i = 6
j = 1	-0,169409	0,0479363	0,0236194	-0,00584937	0,0216985	0,0463525
j = 2	-0,268873	0,00425418	0,0408584	0,0582653	0,0335634	0,0581736
j = 3	0,18869	0,0401782	-0,0232596	-0,0110809	0,018416	-0,0583009
j = 4	0,0434695	0,112777	0,0678226	0,123909	0,112728	0,0908078
j = 5	-0,0496167	0,0161506	0,0191324	-0,0326416	-0,0342273	0,0458854
j = 6	-0,0756907	0,00491072	0,0495982	0,0498021	0,00571049	-0,019929
j = 7	0,0882509	-0,00504873	-0,0112633	-0,0258551	-0,00850263	-0,033622
j = 8	0,0538439	0,0328055	-0,0409804	0,00928505	-0,0274688	-0,0265463
j = 9	0,307696	0,0547152	-0,00484539	0,070701	0,0304405	-0,0505936
j = 10	0,0173676	0,0314775	0,022969	-0,0325141	-0,0411061	0,0476734

Neurónio	Peso					
	i = 7	i = 8	i = 9	i = 10	i = 11	i = 12
j = 1	-0,0290208	0,050501	0,0364252	0,0440355	-0,0521916	0,00997111
j = 2	-0,0610999	0,0667456	-0,0388303	-0,0562703	-0,000161768	0,0222207
j = 3	-0,047982	0,0302945	-0,0954631	0,0368086	-0,0233822	-0,058165
j = 4	0,0251979	-0,0918976	-0,165977	-0,0453814	-0,105506	0,103507
j = 5	-0,0182855	0,0706746	-0,0360076	0,0174732	0,0201701	0,00955145
j = 6	0,0269958	0,0106582	-0,0284321	0,0238198	-0,0618295	0,0365542
j = 7	0,0863603	-0,0809485	-0,0336661	0,0219785	0,0317752	-0,0769041
j = 8	0,011201	0,0153545	-0,00725413	-0,00576001	0,0523462	-0,0342063
j = 9	-0,0543062	0,0525467	-0,0984304	0,0454458	-0,0810539	-0,0327171
j = 10	-0,0123966	-0,0120837	0,0346122	-0,0440171	0,0176828	-0,0448068

Neurónio	Peso					
	i = 13	i = 14	i = 15	i = 16	i = 17	i = 18
j = 1	0,0243549	-0,0291709	-0,0252644	-0,0544641	0,0506076	-0,021149
j = 2	-0,0588519	-0,0387293	0,00575227	-0,0148377	-0,0116889	-0,0273424
j = 3	0,0119067	-0,0253309	-0,022094	-0,0389479	0,215361	-0,182309
j = 4	-0,0873589	0,0302363	-0,0995788	-0,145962	0,0628528	-0,0684247
j = 5	-0,0162817	-0,0189364	-0,0149927	-0,0656979	-0,037444	-0,0531075
j = 6	-0,0117661	0,0372181	-0,0298497	0,021301	0,0376582	0,0519655
j = 7	-0,0204208	0,0193044	0,00803842	0,0282743	0,0369261	-0,00814179
j = 8	0,0337991	-0,0495765	0,0281412	-0,0363734	0,00533613	-0,0139108
j = 9	0,0340369	-0,100396	-0,0687517	-0,0279417	0,312328	-0,278621
j = 10	-0,0384001	-0,00782981	0,0401185	0,0574896	-0,0510635	0,0446248

(continuação)

Potência dos Comprimidos	HPMC		Dissolução (%)							
	100 cp (%)	4000 cp (%)	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas	16 horas	20 horas
400	15	15	6,0	11,0	22,0	30,0	34,0	41,0	46,0	51,0
50	15	15	20,3	29,0	44,6	55,9	60,5	68,2	76,4	85,2
50	15	15	17,6	25,7	39,8	50,2	54,5	60,7	65,8	70,0

O Quadro 25 lista características dos lotes de hipromelose de 100 cp utilizados para instruir o modelo 1600.

Quadro 25

HP (% em peso)	MeO (% em peso)	CoA_malha 100	CoA Viscosidade	Mw	Mn	Partícula D50	Amplitude de Partícula
10,4	27,4	96,5	103	131000	46800	82,1	2,21
10,8	27,6	91,2	96	131000	43900	64,0	2,00
10,5	28,2	93,0	102	124000	47000	104,1	2,42
10,5	29,0	91,8	105	131300	41300	77,7	2,55
10,6	29,0	92,9	96	123000	43800	83,4	2,29
10,7	28,7	94,8	97	133300	38500	66,3	2,66
10,8	27,7	95,0	112	136000	45600	83,2	2,63
10,6	29,2	91,2	102	133000	44600	78,6	2,67
11,8	26,4	93,7	103	138000	44800	72,3	2,69
13,4	29,1	94,9	103	147000	51400	77,7	2,75
9,8	28,5	94,6	101	130000	42800	69,7	2,39
10,6	28,4	93,0	110	130000	43100	68,4	2,59
10,7	27,9	92,8	100	128000	39500	71,1	2,96
9,9	28,9	96,2	108	136000	56500	63,3	2,87
9,9	28,8	92,8	112	142000	42100	63,1	2,46
11,2	27,9	95,8	100	125000	43000	68,9	2,76
10,6	27,5	96,6	103	134000	46500	75,7	2,56
10,6	28,2	100,0	102	130000	55000	67,4	2,09
10,7	28,5	100,0	101	130000	55000	65,7	2,14
10,7	28,5	100,0	104	131000	56000	64,3	2,10

QUADRO A4-2

Ponto no tempo: 4

Camada:1606 (ver FIG. 16)

Neurónio	desvio _{saída}
Saída	0,00942657

QUADRO A4-3

Ponto no tempo: 4

Camada: 1604 (Ver FIG. 16)

Número de neurónios	10
---------------------	----

QUADRO A4-4

Ponto no tempo: 4

Camada: 1606 (ver FIG. 16)

Número de neurónios	1
---------------------	---

QUADRO A3-6

Ponto no tempo: 3

Camada: 1606 (ver FIG. 16)

Neurónio	Peso				
	i = 1	i = 2	j = 3	j = 4	j = 5
saída	-0,117215	-0,0347292	0,0326048	-0,212831	-0,35674

Neurónio	Peso				
	j = 6	j = 7	j = 8	j = 9	j = 10
saída	-0,307658	0,172289	-0,110608	0,0525908	-0,429422

QUADRO A4-1

Ponto no tempo: 4

Camada: 1604 (Ver FIG. 16)

Neurónio	Desvio (b_j)
j = 1	0,0501398
j = 2	-0,0382328
j = 3	-0,0856816
j = 4	0,236611
j = 5	0,0212253
j = 6	0,0416355
j = 7	0,0284566
j = 8	0,0154394
j = 9	-0,125146
j = 10	-0,0018378

discussão das arquiteturas ANN e os parâmetros mostrados no Quadro 17, ver, e. g., Despaigne e Massart, 1998 (citado acima). As entradas no modelo que podem ser relevantes para as formulações são aqui discutidos, e pode-se utilizar outras entradas de modelo para outras formas de realização da invenção, e. g., formas de realização da invenção que podem ser utilizadas para outras composições farmacêuticas.

Quadro 17

Parâmetro ANN	Alimentação de avanço em multicamada
Algoritmo de instrução	Propagação retrógrada rápida
Escala de entrada	-1 até 1
Número de camadas invisíveis	1
Número de células na camada invisível	10
Funções de transferência - camadas invisíveis e de saída	Tangente hiperbólica
Número de células na camada de saída	1
Saída	% de quetiapina dissolvida

Nalgumas formas de realização da invenção, existem dois tipos de entrada de informação de instrução no modelo 1500. O primeiro tipo é a informação sobre a formulação e o segundo tipo é dados sobre as propriedades específicas da hipromelose.

Incluiu-se potências de comprimidos de 50 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg na instrução do modelo 1500. Prepararam-se comprimidos segundo o protocolo descrito no Exemplo 2 abaixo.

Incluiu-se os ingredientes de formulação e o peso dos comprimidos como entradas (ver Quadro 18). A composição quantitativa dos ingredientes foi expressa como o teor relativo (% em peso) de cada ingrediente para cada potência do comprimido. Para cada lote de uma dada potência de comprimido, as únicas diferenças nas entradas de formulação foram as quantidades de hipromelose de 100 cp e 4000 cp, embora o total da soma de hipromelose de 100 cp e 4000 cp tenha sido para cada lote de 30% em peso da formulação. Todos os outros ingredientes de formulação mantiveram-se fixos para cada potência de formulação.

Quadro 18

Fumarato de quetiapina (% em peso)
Lactose mono-hidratada (% em peso)
Celulose microcristalina (% em peso)
Citrato de sódio (% em peso)
hipromelose, 100 cp (% em peso)
hipromelose, 4000 cp (% em peso)
Estearato de magnésio (% em peso)
Peso do comprimido (mg)

O Quadro 16 mostra a composição quantitativa de comprimidos de formulações de quetiapina como aqui descritas e outros sais farmacologicamente aceitáveis de massas diferentes.

O segundo tipo de entrada de informação de instrução no modelo 1500 foi os dados sobre as propriedades da hipromelose. Apesar dos dados comercialmente disponíveis mostrarem conformidade com as normas da farmacopeia, estes dados isolados

mostraram ser inadequados para compreender a correlação entre hipromelose e resultados de dissolução.

Selecionou-se oito propriedades da hipromelose para o modelo (ver Quadro 19). Incluiu-se no modelo os valores para cada propriedade da hipromelose de 100 cp e 4000 cp.

Quadro 19

Propriedade da hipromelose	Abreviada como
Teor de hidroxipropoxilo (% em peso)	% HP
Teor de metoxilo (% em peso)	% MeO
Viscosidade (cp)	
Peso molecular:	
Média ponderal	MWw
Média numérico	MWn
Tamanho de partícula: através da malha 100 (150 µm)	% <150 µm
Diâmetro médio de partícula, distribuição de 50% em volume (µm)	D50
Amplitude de tamanho de partícula	Amplitude

O teor de hidroxipropoxilo e metoxilo podem ser determinados por um protocolo de espectrometria de ressonância magnética nuclear tal como o Método 2 de RMN.

Os valores para a viscosidade e tamanho de partícula (% que passa através da malha 100) podem ser retirados directamente dos certificados de análise dos fornecedores e utilizados no modelo.

O diâmetro médio de partícula e a amplitude de tamanho de partícula podem ser determinados utilizando uma técnica de difracção de laser sobre o pó seco.

O peso molecular médio numérico (Mn) e peso molecular médio ponderal (Mw) são determinados utilizando um método SEC aquoso utilizando detecção de dispersão de luz em linha para a determinação directa do peso molecular. As unidades são Dalton.

As entradas e saídas nos dados de instrução do modelo ANN foram centrados na média e normalizados à gama. Ao normalizar, os máximos do valor absoluto das entradas centradas na média foram ajustados ao valor 1 e os máximos dos valores absolutos das saídas centradas na média foram ajustadas aos valores 0,5, 0,5, 0,5, 0,5, 0,5, 0,5, 0,8 e 0,85, respectivamente.

Os pesos e desvios foram inicializados com números aleatórios pequenos entre -0,05 e 0,05.

Um algoritmo de propagação retrógrada que utiliza momento e uma velocidade de aprendizagem adaptável é descrito a seguir. O algoritmo é discutido por Martin T. Hagan, Howard B. Demuth, e Mark Beale, Neural Network Design, Boston: PWS Publishing Co., 1996, o qual é aqui incorporado por referência na sua totalidade e é resumido abaixo.

Durante o processo de instrução, os pesos e desvios são ajustados segundo as fórmulas seguintes (alguns termos das quais

são mais gerais do que os termos correspondentes que aparecem abaixo relativamente ao modelo instruído):

$$\Delta W_{ij}(t) = \gamma \Delta W_{ij}(t-1) - (1-\gamma) \lambda \delta_i p_j$$

$$\Delta b_{ij}(t) = \gamma \Delta b_{ij}(t-1) - (1-\gamma) \lambda \delta_i$$

em que λ é a velocidade de aprendizagem, γ é o factor de momento, δ_i é o termo de correcção que é calculado utilizando propagação retrógrada do erro padrão, p_j é a entrada num neurónio, e t representa a sequência no tempo do processo de instrução.

Utilizou-se as regras seguintes para adaptar a velocidade de aprendizagem α durante o processo de instrução. As regras envolvem o cálculo de um erro quadrático, o qual pode ser o erro quadrático de uma previsão individual, a soma dos erros quadráticos das previsões individuais num lote de instrução, ou qualquer outra medição adequada do erro entre a medição prevista e efectiva.

(1) Se o erro quadrático aumenta mais do que 4% após uma actualização do peso, a actualização do peso é rejeitada, a velocidade de instrução é multiplicada por 0,7, e o factor de momento é ajustado a zero;

(2) Se o erro quadrático diminui após uma actualização do peso, a actualização do peso é aceite e a velocidade de aprendizagem é multiplicada por 1,05. Se o factor de momento foi anteriormente ajustado a zero, ele é repostado no seu valor original;

(3) Se o erro quadrático aumenta menos do que 4% após uma actualização do peso, a actualização do peso é aceite. A velocidade de aprendizagem e o factor de momento mantêm os mesmos valores.

Parou-se a instrução quando se atingiu 400 ciclos de instrução ou uma meta de somatório do erro quadrático de 0,001. A velocidade de aprendizagem inicial foi ajustada para 0,01 e a dimensão do lote de instrução foi ajustado a 10.

O modelo 1500 foi instruído utilizando um conjunto de dados de instrução de 177 lotes de formulações como aqui descrito. Utilizou-se comprimidos de todas as potências, duas origens comerciais diferentes de hipromelose, fabricos de desenvolvimento e à escala industrial e três unidades fabris para instruir o modelo. Os comprimidos incluíram proporções de hipromelose 100 cp em relação à 4000 cp que variam desde 15:15 até 29:1 (%-100 cp: %-4000 cp). As proporções também são incluídas no modelo. O modelo 1600 (ver FIG. 16) é um modelo de previsão instruído ilustrativo com base na arquitectura de modelo mostrada na FIG. 15 e o conjunto de dados de instrução, o qual reflecte inerentemente particularidades do equipamento de fabrico que podem diferir entre fabricantes e unidades fabris. Por conseguinte, o modelo 1600 pode não prever o comportamento de dissolução de comprimidos produzidos utilizando equipamento que é diferente do equipamento utilizado para produzir os comprimidos aqui descritos. Não obstante, o modelo 1600 pode ser instruído para comprimidos de processos de fabrico diferentes, demonstrando assim que a abordagem ANN tem aplicabilidade geral, mas os modelos deverão ser instruídos no mesmo equipamento que vai ser utilizado na produção industrial. Uma segurança contra o ajustamento excessivo consiste em utilizar a ANN mais simples

possível para ajustar os dados. O modelo 1500 é considerado uma arquitectura ANN, apropriadamente, simples, porque ela contém uma camada invisível única com apenas 10 células.

A instrução foi conseguida obtendo medições de propriedades físicas e químicas do lote de hipromelose, introduzindo as medições no modelo, prevendo as dissoluções, comparando a dissolução prevista com a dissolução *in vitro* de comprimidos feitos a partir dos lotes, e reajustando as constantes de modelo até as previsões do modelo serem aceitáveis. O protocolo para o ensaio de dissolução *in vitro* é descrito no Exemplo 7. O perfil de dissolução previsto pode ser comparado com um perfil de dissolução de comprimidos efectivo calculando o erro quadrático médio da previsão ("RSMEP"). Quanto mais baixo for o RSMEP, melhor é a concordância entre os perfis efectivo e previsto.

Para lotes de hipromelose de 100 cp e 4000 cp, pode utilizar-se o modelo 1500 para prever os perfis de dissolução para proporções de hipromelose desde 15:15 a 29:1 (100 cp: 4000 cp) em incrementos de proporção de 0,1 (e. g., 15,0:15,0, 15,1:14,9, 15,2:14,8, etc.). A FIG. 17 mostra uma gama de curvas 1702 que podem incluir muitos perfis previstos correspondentes às proporções incrementais. Um perfil óptimo, e desse modo uma proporção óptima, é identificado comparando os resultados de dissolução previstos com os pontos médios nas gamas de critérios de aceitação da dissolução (barras 1704, FIG. 17) em 2 pontos no tempo, 6 e 12 horas. Uma comparação dos resultados previstos com os pontos médios é feita calculando um factor de distância relativa combinada, *d*, utilizando a equação:

$$d = \sqrt{\frac{\left[\frac{(p_6 - c_6)r_6 + r_{12}}{r_6} \right]^2 + \left[\frac{(p_{12} - c_{12})r_6 + r_{12}}{r_{12}} \right]^2}{2}}$$

em que:

P_6 é a previsão da % de quetiapina dissolvida ao tempo 6 horas;

C_6 é a % de quetiapina dissolvida no ponto médio da gama de critérios de aceitação da dissolução ao tempo 6 horas;

R_6 é a gama de critérios de aceitação na % de quetiapina dissolvida às 6 horas;

R_{12} é a gama de critérios de aceitação na % de quetiapina dissolvida às 12 horas;

P_{12} é a previsão da % de quetiapina dissolvida ao tempo 12 horas;

C_{12} é a % de quetiapina dissolvida no ponto médio da gama de critérios de aceitação da dissolução ao tempo 12 horas.

A proporção óptima é identificada seleccionando o perfil com o menor valor de d .

Uma vez que o declive do perfil de dissolução muda com as propriedades particulares das hipromeloses utilizadas, frequentemente o perfil à proporção óptima identificada pode não passar através dos pontos médios dos critérios de aceitação (como se mostra com as barras 1704 na FIG. 17) às 6 ou 12 horas.

Os pormenores do fabrico do lote concluído utilizando a determinação da proporção óptima são proporcionados acima.

Vinte e quatro entradas em bruto 1610 são normalizadas para ficar conforme com a gama de -1 até +1 através dos respectivos factores de normalização 1612. As entradas normalizadas 1614 são introduzidas na camada de entrada 1602. As entradas normalizadas 1614 são transformadas em 10 valores α_j ($j = 1$ até 10) da camada

(continuação)

Potência dos Comprimidos	HPMC		Dissolução (%)							
	100 cp (%)	4000 cp (%)	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas	16 horas	20 horas
200	22	8	9,0	16,0	30,0	41,0	46,0	54,0	60,0	68,0
300	22	8	9,0	19,0	39,0	50,0	67,0	88,0	100,0	102,0
300	22	8	9,0	17,0	34,0	48,0	56,0	69,0	86,0	97,0
300	22	8	9,0	17,0	34,0	47,0	53,0	62,0	69,0	75,0
300	22	8	8,0	13,0	24,0	31,0	35,0	40,0	45,0	49,0
300	22	8	8,0	15,0	28,0	39,0	44,0	52,0	58,0	64,0
400	22	8	9,0	19,0	38,0	54,0	67,0	86,0	97,0	99,0
400	22	8	8,0	17,0	34,0	48,0	58,0	75,0	91,0	96,0
400	22	8	9,0	18,0	37,0	51,0	59,0	73,0	88,0	92,0
400	22	8	8,0	15,0	28,0	38,0	43,0	50,0	56,0	64,0
400	22	8	8,0	15,0	29,0	40,0	46,0	54,0	61,0	68,0
400	22	8	9,0	16,0	32,0	43,0	50,0	58,0	67,0	80,0
50	15	15	16,0	26,0	46,0	60,0	68,0	88,0	99,0	100,0
50	15	15	18,0	27,0	43,0	57,0	60,0	69,0	78,0	87,0
50	15	15	19,0	27,0	43,0	55,0	60,0	68,0	75,0	82,0
50	15	15	16,0	23,0	35,0	43,0	48,0	53,0	58,0	62,0
50	15	15	16,0	23,0	36,0	44,0	49,0	54,0	58,0	62,0
50	15	15	14,0	21,4	34,0	42,8	47,0	53,0	57,6	61,0
200	15	15	9,0	17,0	34,0	48,0	59,0	76,0	93,0	103,0
200	15	15	8,0	14,0	27,0	36,0	41,0	49,0	55,0	61,0
200	15	15	8,0	15,0	28,0	38,0	44,0	53,0	60,0	65,0
200	15	15	8,0	13,0	22,0	28,0	32,0	37,0	41,0	45,0
200	15	15	8,0	12,0	21,0	28,0	31,0	36,0	40,0	44,0
200	15	15	7,0	12,0	22,0	29,0	32,0	37,0	42,0	46,0
300	15	15	8,0	15,0	29,0	42,0	52,0	68,0	84,0	97,0
300	15	15	7,0	13,0	25,0	35,0	41,0	50,0	58,0	65,0
300	15	15	7,0	13,0	24,0	32,0	37,0	44,0	50,0	55,0
300	15	15	7,0	11,0	19,0	25,0	28,0	32,0	36,0	39,0
300	15	15	7,0	12,0	20,0	26,0	28,0	33,0	36,0	39,0
300	15	15	6,0	10,0	17,0	22,0	25,0	29,0	33,0	36,0
400	15	15	7,0	14,0	30,0	42,0	53,0	70,0	83,0	92,0
400	15	15	7,0	13,0	25,0	35,0	42,0	51,0	60,0	69,0
400	15	15	7,0	13,0	26,0	37,0	43,0	53,0	60,0	67,0
400	15	15	7,0	11,0	19,0	25,0	28,0	32,0	36,0	40,0
400	15	15	6,0	11,0	20,0	26,0	30,0	35,0	40,0	43,0

invisível 1604 com base nos pesos 1616 e desvios 1618. Os valores da camada invisível 1604 são transformados no valor da camada de saída 1606 $\alpha_{\text{normalizado}}$ com base nos pesos 1620 e desvio_{saída} 1622. O valor $\alpha_{\text{normalizado}}$ é depois normalizado novamente à saída retro-normalizada $\alpha_{\text{retronormalizado}}$ 1626 utilizando o factor de normalização 1624.

O Quadro 20 mostra parâmetros físicos ilustrativos de 24 entradas em bruto 1610 para o modelo 1600. As entradas em bruto N° 1-16 e 19-24 baseiam-se em medições empíricas, estimativas ou estatísticas descritivas de parâmetros de formulação e propriedades de hipromelose.

As entradas em bruto N° 17 e 18 são percentagens em peso de HPMC para a HPMC de 100 e 4000 cp, respectivamente. Tomadas em conjunto, as entradas em bruto N° 17 e 18 representam uma proporção que é uma variável independente a ser optimizada com base no factor de distância d. A soma das entradas em bruto N° 17 e 18 é mantida constante a 30,0% e as proporções entre as entradas em bruto N° 17 e 18 são variadas em passos de 0,1 entre 15,0:15,0 e 29,0:1,0.

Quadro 20

Número da entrada em bruto (P)	Parâmetro físico	Valor Mínimo	Valor Máximo
1	100 cp Percentagem em Peso de hidroxipropoxilo	9,8	13,4
2	4000 cp Percentagem em Peso de hidroxipropoxilo	9,9	12,8
3	100 cp Percentagem em Peso de metoxilo	26,4	29,2
4	4000 cp Percentagem em Peso de metoxilo	27,3	29
5	100 cp malha 100	91,2	100

(continuação)

6	4000 cp malha 100	90	96,6
7	100 cp Viscosidade cp	96	112
8	4000 cp Viscosidade cp	3684	5535
9	100 cp peso molecular	123000	147000
10	4000 cp peso molecular	304000	351000
11	100 cp número molecular	38500	56500
12	4000 cp número molecular	84000	140000
13	100 cp Tamanho de Partícula D50 (μm)	63,1	104,1
14	4000 cp Tamanho de Partícula D50 (μm)	55,3	107,6
15	100 cp Amplitude de Tamanho de Partícula	2	2,96
16	4000 cp Amplitude de Tamanho de Partícula	2,07	2,93
17	100 cp %	15	29
18	4000 cp %	1	15
19	Fumarato de Quetiapina %	11,5	52,93
20	Lactose Mono-hidratada %	1,78	25,1
21	Celulose Microcristalina %	1,78	25,1
22	Citrato de Sódio %	7,2	12,5
23	Sal de Magnésio %	1	2
24	Peso do Comprimido	500	870

O Quadro 20 também mostra os valores máximo e mínimo de cada parâmetro físico da entrada em bruto para os quais o modelo foi instruído e validado.

O Quadro 21 mostra os valores máximo e mínimo correspondentes das entradas normalizadas 1614.

Quadro 21

Número da entrada em bruto e normalizada (P)	Valor Mínimo Normalizado	Valor Máximo Normalizado
1	-0,416314737	1
2	-1	0,980324074
3	-1	0,631873559
4	-1	0,629040117
5	-0,513408473	1
6	-1	0,978323455
7	-0,861932939	1
8	-1	0,827215232
9	-0,750020598	1
10	-1	0,909823458
11	-0,674374606	1
12	-0,746361746	1
13	-0,392283637	1
14	-1	0,712533531
15	-1	0,755190579
16	-0,746443323	1
17	-1	0,742616034
18	-0,742616034	1
19	-1	0,853742821
20	-0,779415949	1
21	-0,779415949	1
22	-1	0,555927818
23	-1	0,863157895
24	0,773354996	1

O modelo 1600 pode ser corrido uma vez para cada par de entradas N° 17 e 18 em bruto para cada um de 8 pontos no tempo para prever a % de dissolução de fumarato de quetiapina 1626 (ver FIG. 16) aos tempos seis e doze horas para as diferentes proporções. A proporção que minimiza o factor de distância d

pode ser depois utilizada como a proporção para produção das formulações aqui descritas.

As entradas normalizadas 1614 podem ser determinadas utilizando a equação seguinte.

$$P_{\text{normalizado}} = \frac{p - x\text{Média}}{x\text{Escala}},$$

em que, para cada entrada em bruto, p corresponde a uma entrada em bruto 1610 e $P_{\text{normalizado}}$ corresponde à entrada normalizada 1614. $x\text{Média}$ e $x\text{Escala}$ para cada entrada em bruto são indicados para o modelo ilustrativo 1600 no Quadro 22.

Quadro 22

N° da entrada em bruto	xMax	xMédia	xEscala
1	1	10,8582	2,54181
2	1	11,3644	1,46441
3	1	28,1158	1,71582
4	1	28,3436	1,04356
5	1	94,1853	5,81469
6	1	93,3362	3,33616
7	1	103,407	8,59322
8	1	4697,02	1013,02
9	1	133286	13714,1
10	1	328610	24609,6
11	1	45749,7	10750,3
12	1	107933	32066,7
13	1	74,652	29,448
14	1	85,8395	30,5395

(continuação)

15	1	2,54695	0,546949
16	1	2,43757	0,492429
17	1	23,0339	8,0339
18	1	6,9661	8,0339
19	1	33,8494	22,3494
20	1	11,9946	13,1054
21	1	11,9946	13,1054
22	1	10,6063	3,40633
23	1	1,53672	0,536723
24	1	661,356	208,644

Mais geralmente, quando as entradas em bruto são representadas pelo vector \mathbf{x} , a normalização pode ser realizada como se segue: Para um dado vector \mathbf{x} (uma coluna na matriz de dados de entrada), calcula-se em primeiro lugar a média do vector ($xMédia$) e \mathbf{x} é depois centrado na média como se segue:

$$x_{mc} = x - xMédia \cdot I$$

em que I é o vector reconhecedor. Em seguida pode utilizar-se um valor $xMax$ predeterminado (1 para todas as entradas em bruto) para calcular um factor de normalização $xEscala$ utilizando a equação seguinte

$$xEscala = \frac{\max(|x_{mc}|)}{xMax} \cdot$$

Os dados podem ser depois normalizados utilizando a equação seguinte

$$x_{normalizado} = \frac{x_{mc}}{xEscala} \cdot$$

Os dados de saída podem ser retro-normalizados de um modo semelhante.

A saída retro-normalizada 1626 pode ser determinada utilizando a equação seguinte.

$$\alpha_{\text{retronormalizado}} = \alpha_{\text{normalizado}} \cdot \mathbf{yEscala} + \mathbf{yMédia},$$

em que $\alpha_{\text{normalizado}}$ é o valor na camada de saída 1606, $\alpha_{\text{retronormalizado}}$ é a saída retronormalizada 1626 e $yEscala$ e $yMédia$ são indicados no Quadro 23. $yEscala$ e $yMédia$ são análogos às $xEscala$ e $xMédia$. $yMax$ é análogo a $xMax$. $yMax$ é também indicado, para o modelo 1600, no Quadro 23.

Quadro 23

Ponto no tempo	yMax	yMédia	yEscala
1	0,5	11,396	25,2079
2	0,5	21,0237	33,9525
3	0,5	40,0661	46,1322
4	0,5	54,0028	64,0056
5	0,5	61,7921	76,4158
6	0,5	74,5096	91,0192
7	0,8	84,2147	64,0184
8	0,85	90,4588	64,0691

Os pesos 1616 (uma matriz de elementos de 10×24), desvios 1618 (um vector 10×1), pesos 1620 (um vector 1×10) e desvio_{saída} 1622 (uma grandeza escalar) para cada um dos 8 pontos no tempo são indicados no Apêndice A, abaixo.

O valor da camada de saída 1606 $\alpha_{\text{normalizado}}$ para cada um dos pontos no tempo pode ser calculado como se segue: A função de transferência ilustrativa f é a tangente hiperbólica e é aplicada a cada um dos neurónios nas camadas 1604 e 1606. A tangente hiperbólica é definida como:

$$f(n) = \frac{e^n - e^{-n}}{e^n + e^{-n}}.$$

O valor de cada um dos neurónios na camada invisível 1604 é α_j , em que $j = 1$ até 10. Os valores α_j são calculados como se segue:

$$a_j = f\left(\sum_{i=1 \text{ a } 24} W_{ji} p_{\text{normalizado}i} + b_j\right),$$

em que W_{ji} são pesos 1616, $p_{\text{normalizado}i}$ são entradas normalizadas 1614, b_j são desvios 1618 e f é definido pelo $f(n)$ acima.

O valor do neurónio na camada de saída 1606 ($\alpha_{\text{normalizado}}$) é dado por:

$$a_{\text{normalizado}} = f\left(\sum_{j=1 \text{ a } 10} W_j a_j + b_2\right),$$

em que W_j são pesos 1620, α_j são definidos acima, b_2 é desvio_{saída} 1622 e f é definido pelo $f(n)$ acima.

O modelo 1600 pode ser executado no MATLAB[®] carregando a grandeza escalar supramencionada, o vector e as variáveis da matriz 2-D nas variáveis do MATLAB[®] e efectuando os cálculos definidos pelas equações anteriores. Entender-se-á que o modelo 1600 pode ser executado utilizando qualquer plataforma de

análise numérica adequada. O modelo pode ser executado manualmente.

O modelo 1600 pode ser validado utilizando a Validação Cruzada Ficando Um de Fora ("LOOCV") na qual é prevista uma amostra do conjunto de dados de instrução utilizando a porção remanescente do conjunto de dados de instrução. Retirou-se um lote de comprimidos do modelo 1600, o qual foi reinstruído sem o lote. A dissolução do lote foi depois prevista utilizando o modelo 1600. O erro quadrático médio da previsão ("RSMEP") foi depois calculado comparando o perfil de dissolução previsto com o perfil de dissolução efectivo nos pontos de tempo da especificação para perfis nos quais os perfis efectivos e/ou previstos satisfazem os critérios de aceitação da dissolução. Este processo foi repetido até todos os lotes de comprimidos terem sido deixados e previstos. O erro quadrático médio da validação cruzada (RSMECV) é a média de todos os RSMEP individuais.

O RSMECV para o modelo 1600 para as formulações é de 2,9% quando se opera dentro das gamas dos critérios de aceitação. A proporção de hipromeloses pode ser determinada escolhendo os pontos médios aos tempos de dissolução de 6 e 12 horas. Com gamas de critérios de aceitação de 22% e 30% às 6 e 12 horas, respectivamente, um RSMECV de 2,9% para o modelo 1600 compara favoravelmente com as gamas dos critérios de aceitação.

O modelo 1600 é uma ferramenta que pode ser utilizada para aumentar o desempenho do lote, como medido por dissolução *in vitro* de comprimidos. Como um resultado, o modelo é considerado verificado se os comprimidos satisfizerem os critérios de aceitação de dissolução *in vitro*.

Fabricou-se vinte e quatro lotes de comprimidos no total, 6 lotes de cada potência, em 2 locais industriais, utilizando proporções de hipromelose 100 cp para 4000 cp determinadas utilizando a ANN. Os pormenores do fabrico são proporcionados acima.

Todos os lotes de comprimidos de potência 200, 300 e 400 mg satisfizeram os critérios de aceitação da dissolução. Quatro dos 6 lotes dos comprimidos de 50 mg satisfizeram os critérios de aceitação da dissolução. Dois lotes de comprimidos de 50 mg não satisfizeram os critérios de aceitação, e estes lotes foram preparados a partir dos mesmos lotes de hipromelose 100 cp e 4000 cp em cada um dos locais de fabrico industrial. Uma vez que o modelo foi instruído com base na disponibilidade comercial de hipromelose, existem composições de hipromelose que estão sub-representadas na instrução. Por exemplo, o teor de hidroxipropoxilo (10%) da hipromelose de 4000 cp dos lotes falhados é um nível de teor que não está bem representado nos comprimidos de instrução.

O desenvolvimento do modelo 1600 tem demonstrado que a afinação do modelo, *e. g.*, com base no aumento do número de lotes de hipromelose e lotes de comprimidos, na diversidade de potências de formulação e, possivelmente, outras variáveis, pode aumentar a robustez do modelo.

Os dados correspondentes aos comprimidos sobre os quais o modelo 1600 foi instruído estão indicados no Quadro 24.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação compreendendo quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável caracterizada por o teor de quetiapina ser de cerca de 9,6% a cerca de 10,4% em peso e em que a formulação compreende cerca de 30% em peso de hidroxipropilmetilcelulose e cerca de 7,2% em peso de citrato de sódio di-hidratado.
2. Formulação da reivindicação 1, caracterizada por o teor de quetiapina ser de cerca de 49,5 mg a cerca de 50,5 mg.
3. Formulação da reivindicação 2, caracterizada por compreender 30,0% em peso de hidroxipropilmetilcelulose.
4. Formulação da reivindicação 3, caracterizada por:

cerca de 15 a cerca de 29 dos 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose ser um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose;

o remanescente dos 30,0% ser um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; e em que

o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 80 cp e cerca de 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 3000 cp e cerca de 5600 cp.

(continuação)

Potência dos Comprimidos	HPMC		Dissolução (%)							
	100 cp (%)	4000 cp (%)	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	8 horas	12 horas	16 horas	20 horas
200	23	7	10,5	21,6	44,7	62,5	73,8	92,1	98,8	101,5
200	23	7	9,3	19,1	38,6	53,7	61,1	72,6	86,2	96,3
300	25	5	9,4	19,8	41,0	56,8	65,4	80,6	91,7	95,4
300	25	5	11,3	22,8	46,1	64,5	78,5	97,7	101,1	101,7
300	25	5	11,5	22,6	44,4	61,6	74,2	93,7	99,8	102,0
300	25	5	10,5	19,7	37,4	50,4	56,9	65,7	74,8	83,9
300	25	5	9,4	20,1	41,8	58,0	66,2	78,5	88,2	92,8
300	25	5	9,0	19,0	39,4	55,0	63,6	77,7	89,3	94,5
300	25	5	9,0	18,8	38,4	52,9	60,4	71,8	83,4	91,7
300	25	5	8,7	18,4	37,9	53,1	61,3	74,8	88,3	95,5
300	25	5	8,3	18,0	37,7	53,1	60,9	75,6	90,6	95,5
300	25	5	9,1	18,8	38,2	52,8	59,4	70,6	83,9	92,4
300	25	5	9,4	18,9	37,7	51,7	58,0	66,9	77,9	88,5
300	25	5	9,8	20,7	42,2	58,8	67,9	82,9	94,6	99,9
300	25	5	9,0	19,0	38,6	53,4	61,0	72,9	84,8	92,4
300	25	5	9,6	19,9	40,5	58,5	67,3	81,0	91,1	95,8
300	25	5	8,9	18,8	38,4	53,3	60,4	71,6	84,1	91,1
400	27	3	9,5	20,2	41,4	57,0	66,6	82,1	91,7	95,2
400	27	3	10,4	22,4	46,0	63,2	73,2	87,6	93,4	95,8
400	27	3	10,3	22,3	45,8	62,7	72,7	87,0	93,3	95,8
400	27	3	11,1	23,4	48,1	65,8	79,7	97,5	101,0	101,7
400	27	3	11,2	23,0	46,6	64,1	77,5	94,9	98,0	99,2
400	27	3	10,3	20,2	39,5	53,9	61,4	74,0	85,9	94,5
400	27	3	11,2	23,6	48,5	66,6	81,1	97,7	100,1	100,8
400	27	3	11,7	24,2	49,2	67,2	81,0	97,5	100,1	100,7
400	22	8	8,7	17,3	34,6	47,4	55,1	66,3	76,1	84,7
400	27	3	9,3	20,2	41,5	57,3	67,0	82,4	92,2	95,2
400	27	3	9,2	20,0	41,1	56,2	64,3	77,0	88,1	94,2
400	27	3	9,8	21,6	44,6	61,0	70,9	86,5	94,5	96,5
400	27	3	9,8	21,2	43,9	60,4	71,5	88,2	95,7	97,5
400	27	3	9,1	19,9	40,9	56,1	64,5	77,9	90,0	96,1
400	27	3	9,5	21,0	43,7	60,1	70,6	87,1	94,0	95,9
400	27	3	9,6	21,0	43,3	59,4	68,8	87,3	96,5	98,4
400	27	3	9,3	19,7	40,4	55,3	62,9	76,3	89,5	94,9
400	27	3	9,4	20,6	42,2	57,9	65,8	79,7	90,6	94,5

5. Formulação da reivindicação 4 caracterizada por compreender ainda:

cerca de 25,1% de lactose mono-hidratada em peso;

cerca de 25,1% de celulose microcristalina em peso; e

cerca de 1% de estearato de magnésio em peso.

6. Formulação compreendendo quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável caracterizada por o teor de quetiapina ser de cerca de 25,6% a cerca de 26,5% em peso e em que a forma de dosagem compreende cerca de 30% em peso de hidroxipropilmetilcelulose e cerca de 12,5% em peso de citrato de sódio di-hidratado.

7. Formulação da reivindicação 6, caracterizada por o teor de quetiapina ser de cerca de 149,5 mg a cerca de 150,5 mg.

8. Formulação da reivindicação 7 caracterizada por compreender 30,0% em peso de hidroxipropilmetilcelulose.

9. Formulação da reivindicação 8 caracterizada por:

cerca de 15 a cerca de 29 dos 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose ser um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose;

o remanescente dos 30,0% ser um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; e em que

o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 80 cp e cerca de 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 3000 cp e cerca de 5600 cp.

10. Formulação da reivindicação 8 caracterizada por compreender ainda:

cerca de 13,0% em peso de lactose mono-hidratada;

cerca de 13,0% em peso de celulose microcristalina; e

cerca de 1,5% em peso de estearato de magnésio.

11. Formulação compreendendo quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável caracterizada por o teor de quetiapina ser de cerca de 32,9% a cerca de 33,8% em peso e em que a forma de dosagem compreende cerca de 12,5% em peso de citrato de sódio di-hidratado e cerca de 30% em peso de hidroxipropilmetilcelulose.

12. Formulação da reivindicação 11, caracterizada por o teor de quetiapina ser de cerca de 199,5 mg a cerca de 200,5 mg.

13. Formulação da reivindicação 12 caracterizada por compreender 30,0% em peso de hidroxipropilmetilcelulose.

14. Formulação da reivindicação 13, caracterizada por:

cerca de 15 a cerca de 29 dos 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose ser um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose;
o remanescente dos 30,0% ser um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; e em que

o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 80 cp e cerca de 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 3000 cp e cerca de 5600 cp.

15. Formulação da reivindicação 11 caracterizada por compreender ainda:

cerca de 8,8% em peso de lactose mono-hidratada;

cerca de 8,8% em peso de celulose microcristalina; e

cerca de 1,5% em peso de estearato de magnésio.

16. Formulação compreendendo quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável caracterizada por o teor de quetiapina ser de cerca de 37,1% a cerca de 38,0% em peso e em que a forma de dosagem compreende cerca de 12,5% em peso de citrato de sódio di-hidratado e cerca de 30% em peso de hidroxipropilmetilcelulose e em que cerca de 15 a cerca de 29 dos 30% de hidroxipropilmetilcelulose é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o remanescente dos 30% é um segundo constituinte de

hidroxipropilmetilcelulose; e o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 80 cp e cerca de 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 3000 cp e cerca de 5600 cp, em que a proporção do primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao segundo tipo de hidroxipropilmetilcelulose não é de 25,0 até 5,0.

17. Formulação compreendendo quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável caracterizada por o teor de quetiapina ser de cerca de 45,5% a cerca de 46,4% em peso e em que a forma de dosagem compreende cerca de 11,5% em peso de citrato de sódio di-hidratado e cerca de 30% em peso de hidroxipropilmetilcelulose.
18. Formulação da reivindicação 17, caracterizada por o teor de quetiapina ser de cerca de 399,5 a cerca de 400,5 mg
19. Formulação da reivindicação 18 caracterizada por compreender 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose em peso.
20. Formulação da reivindicação 19, caracterizada por:

cerca de 15 a cerca de 29 dos 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose ser um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose;

o remanescente dos 30,0% ser um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; e em que

o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 80 cp e cerca de 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 3000 cp e cerca de 5600 cp.

21. Formulação da reivindicação 17 caracterizada por compreender ainda:

cerca de 1,8% em peso de lactose mono-hidratada;

cerca de 1,8% em peso de celulose microcristalina; e

cerca de 2,0% em peso de estearato de magnésio.

22. Formulação de qualquer uma das reivindicações 1, 6, 11, 16, 17 caracterizada pelo facto que satisfaz o seguinte critério de dissolução, quando a dissolução ocorre num aparelho de cesto possuindo uma velocidade de rotação de 200 revoluções por minuto e contendo 900 mililitros de citrato de sódio 0,05 molar e hidróxido de sódio 0,09 molar, aos quais se adiciona 100 mililitros de fosfato de sódio 0,05 molar e hidróxido de sódio 0,46 molar após 5 horas:

durante o primeiro período de 1 hora da dissolução, dissolve-se não mais do que 20% da quetiapina;

durante o primeiro período de 6 horas da dissolução, dissolve-se 47-69% da quetiapina;

durante o primeiro período de 12 horas da dissolução,
dissolve-se 65-95% da quetiapina;

durante o primeiro período de 20 horas da dissolução,
dissolve-se, pelo menos, 85% da quetiapina.

Lisboa, 6 de Fevereiro de 2008

utilizando o modelo, de uma proporção óptima que corresponde ao perfil de dissolução previsto que tem um desvio de um perfil alvo, sendo o desvio mais pequeno do que o das outras proporções.

A FIG. 19 mostra o método ilustrativo 1900. O método 1900 pode incluir o passo 1910 de identificação de uma multiplicidade de valores de parâmetros da formulação. O método 1900 pode incluir o passo 1920 de identificação de uma multiplicidade de valores de parâmetros de propriedades. O passo 1930 mostra a selecção de uma multiplicidade de valores de proporção. Cada valor de proporção pode corresponder a uma proporção do primeiro constituinte relativamente ao segundo constituinte. O passo 1940 mostra a identificação de um valor de proporção que minimiza a diferença entre uma fracção de dissolução prevista de um constituinte alvo e uma fracção de dissolução predeterminada do constituinte alvo.

A FIG. 20 mostra uma tabela de consulta ilustrativa 2000 que pode ser utilizada para correlacionar a proporção 2140 do excipiente controlador da libertação 2120 e as % em peso 2130 com a informação da libertação do ingrediente activo 2150. A informação 2150 pode incluir a percentagem de libertação 2152 do ingrediente activo ao tempo 2154. A informação 2150 pode ser determinada no todo ou em parte por um ou mais parâmetros físicos ou químicos 2122 e 2132 dos excipientes controladores da libertação 2120 e 2130, respectivamente. Os parâmetros 2122 e 2132 podem ser acomodados em gamas, tais como as gamas 2124 e 2134, respectivamente. A informação 2150 pode ser determinada no todo ou em parte pela potência da forma de dosagem 2110. A tabela de consulta 2000 pode ser populada determinando empiricamente a informação 2150 para todas as combinações de

Os parâmetros do melhor ajustamento para as diferentes potências de comprimidos são os seguintes:

50 mg: Base=0,3773; $K_e=0,8421$; $K_a=0,05765$ (FIG. 3)

200 mg: Base=25,86; $K_e=0,3541$; $K_a=0,1033$ (FIG. 4)

300 mg: Base=42,15; $K_e=0,2592$; $K_a=0,1033$ (FIG. 5)

400 mg: Base=62,96; $K_e=0,2959$; $K_a=0,1390$ (FIG. 6)

A FIG. 7 mostra os dados das FIGS. 3-6.

Deste modo foram proporcionadas as formulações de libertação prolongada compreendendo quetiapina e os seus sais farmacologicamente aceitáveis e métodos para preparar as formulações. Os especialistas na técnica compreenderão que a invenção pode ser posta em prática na forma de outras formas de realização que não as aqui descritas, as quais foram apresentadas para efeitos de ilustração e não de limitação, e que a invenção está limitada apenas pelas reivindicações que se seguem.

Exemplo 12: Estudos de protocolo de plasma sanguíneo

Realizou-se um estudo multicêntrico, aberto de dose múltipla para avaliar as farmacocinéticas de estado estacionário de comprimidos à escala industrial compreendendo formulações de estudo ("SF") possuindo as seguintes potências de quetiapina: 50 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg. As formulações de estudo têm composições que são indicadas nos Quadros 1-5. Após um período de eliminação de 2 dias, os doentes receberam doses orais das formulações de estudo e do medicamento de libertação imediata ("IR") disponível sob a marca registada "Seroquel" (agora disponível da AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware) uma vez por dia como se segue: 50 mg de SF nos Dias 1 a 4, 200 mg de SF nos Dias 5 a 7, 300 mg de SF nos Dias 8 a 11, 400 mg de SF nos Dias 12 a 14 e 300 mg de IR nos Dias 15 a 17. Nos Dias 4 e 11, os doentes consumiram um pequeno-almoço padronizado rico em gordura dentro de 10 minutos da sua dose programada. Utilizou-se os dados do Dia 3 (50 mg; FIG. 3), Dia 7 (200 mg; FIG. 4), Dia 10 (300 mg; FIG. 5) e Dia 14 (400 mg; FIG. 6) e assumiu-se que tinha sido atingido o estado estacionário para cada nível de dose. Em cada gráfico (FIGS. 3-6), as barras correspondem ao intervalo de previsão ($p=0,05$) para dados individuais. Cada gráfico (FIGS. 3-6) mostra também a curva de melhor ajustamento calculada utilizando constantes de velocidade de primeira ordem para a absorção e eliminação do fármaco K_e e K_a , respectivamente, com a equação

$$Y = base + \left(\frac{1000(\exp(-K_a \times t) - \exp(-K_e \times t))}{\frac{K_e}{K_a} - 1,5} \right).$$

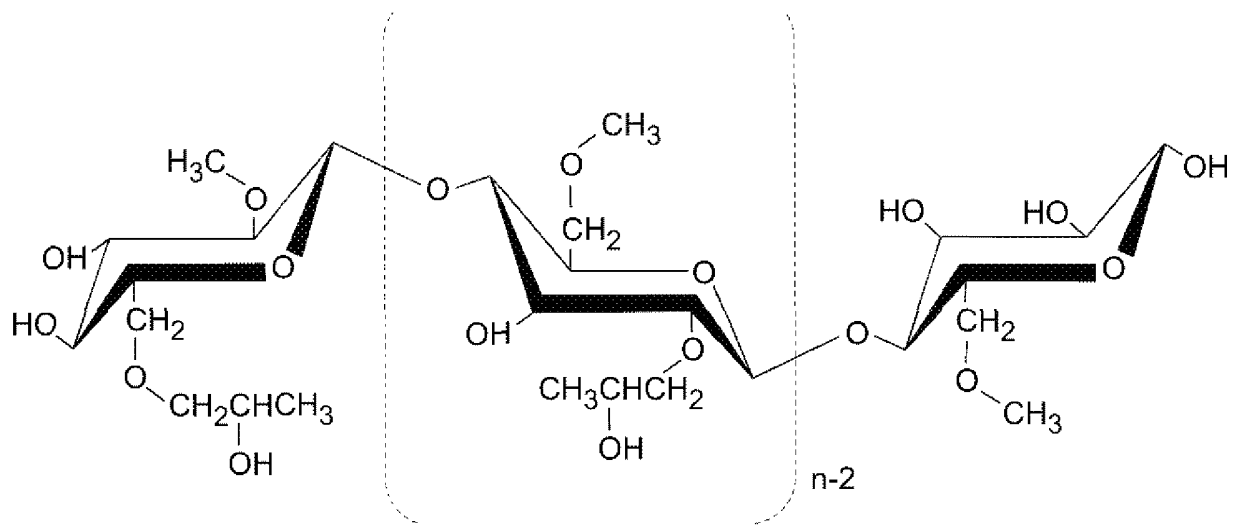


FIG. 1

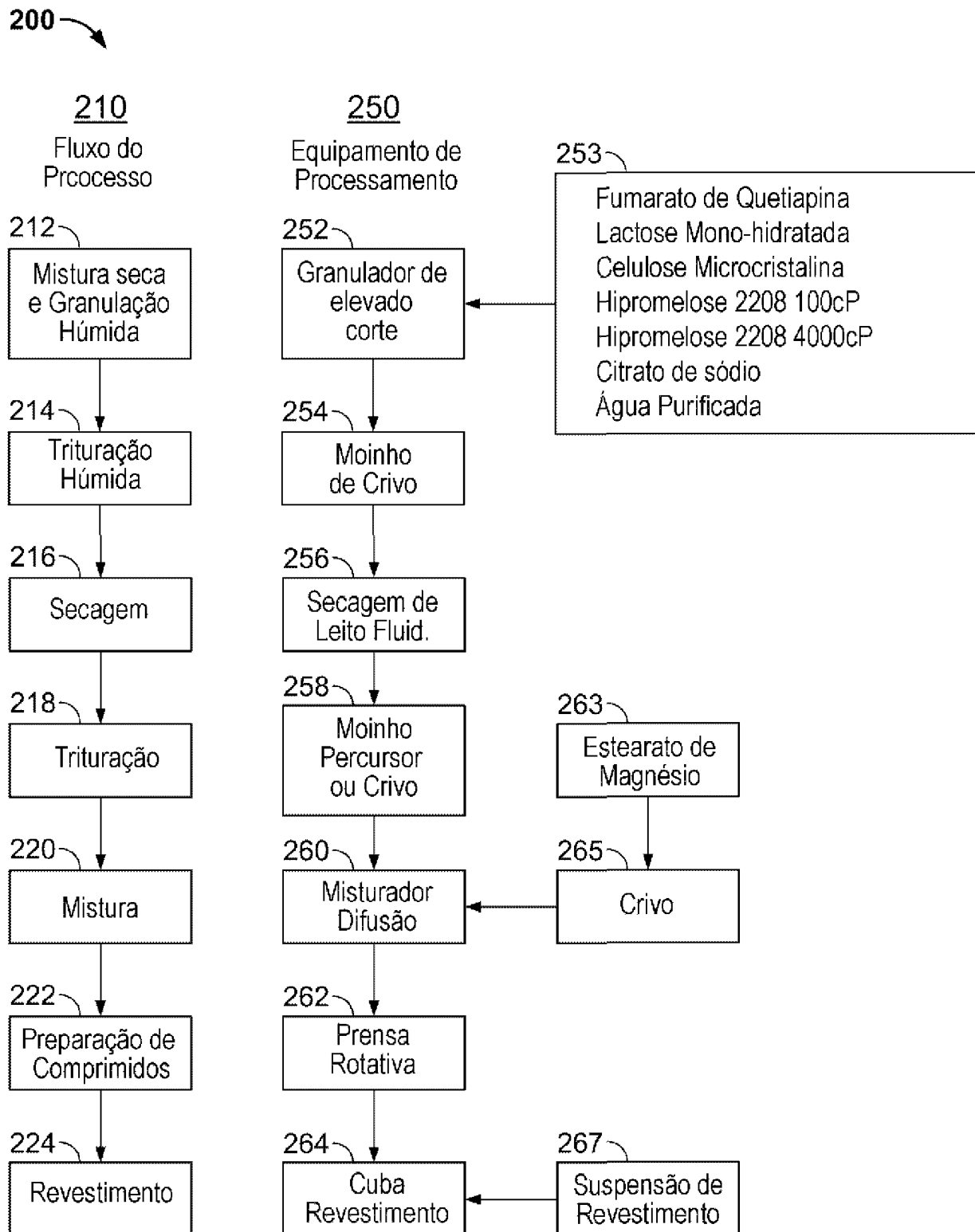
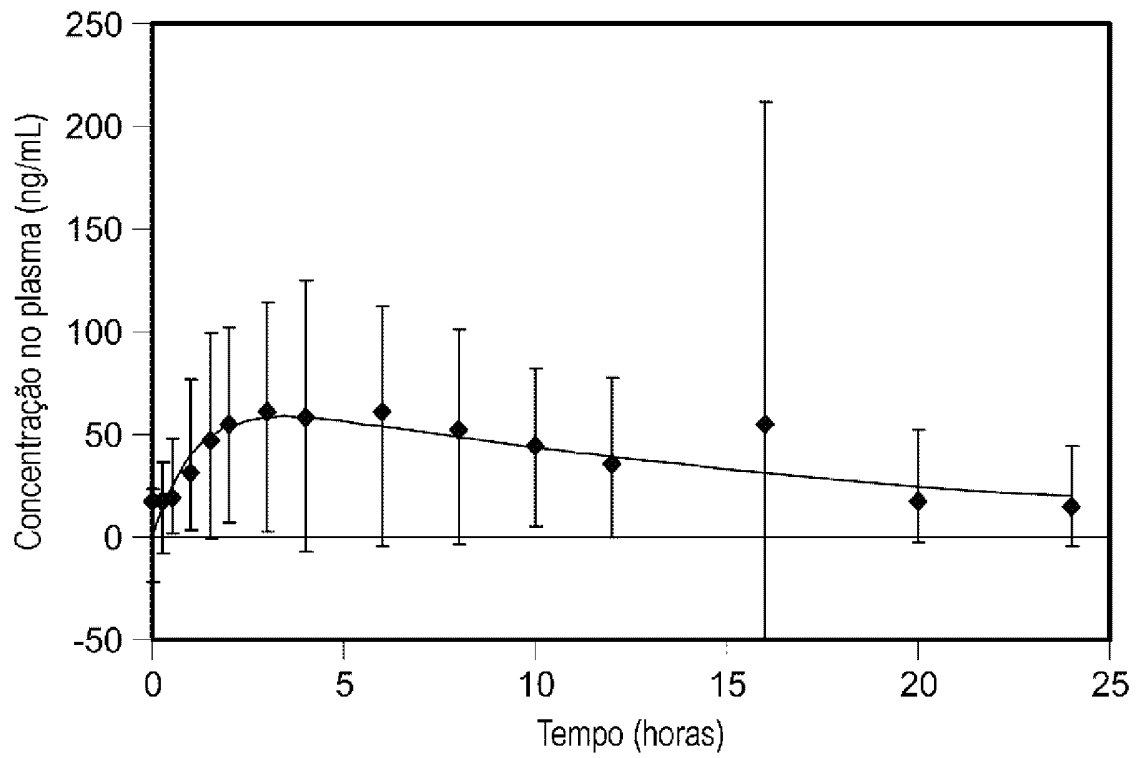
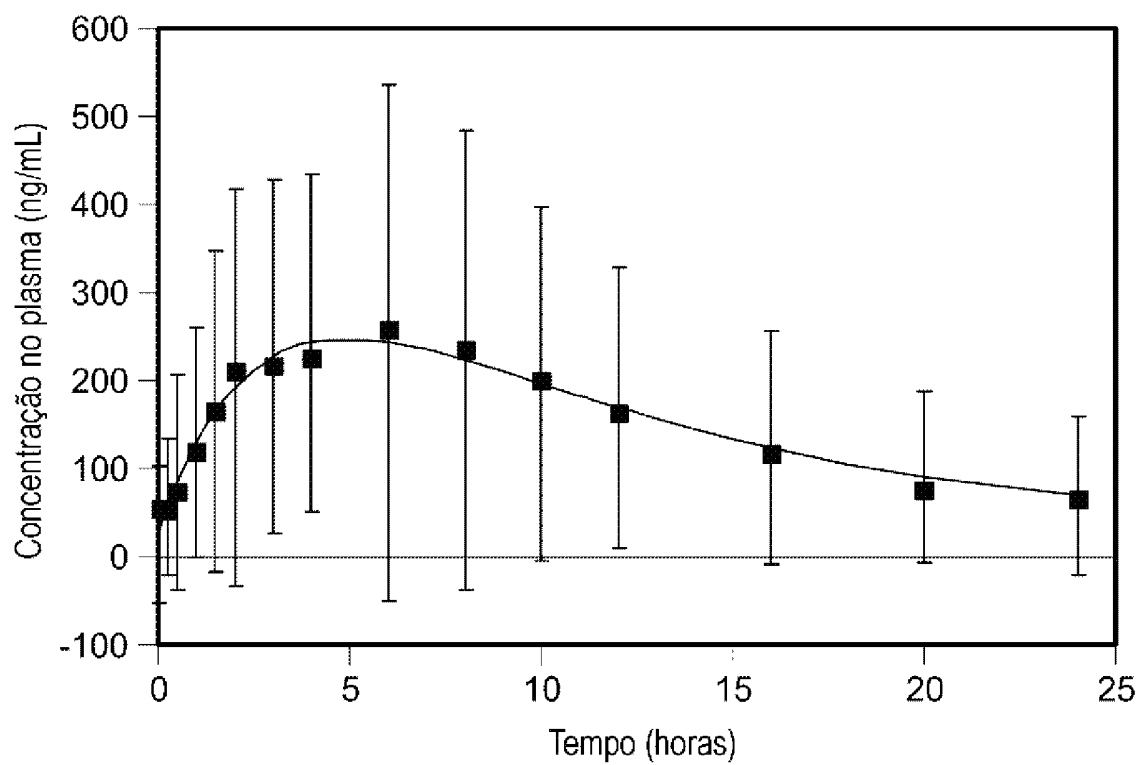
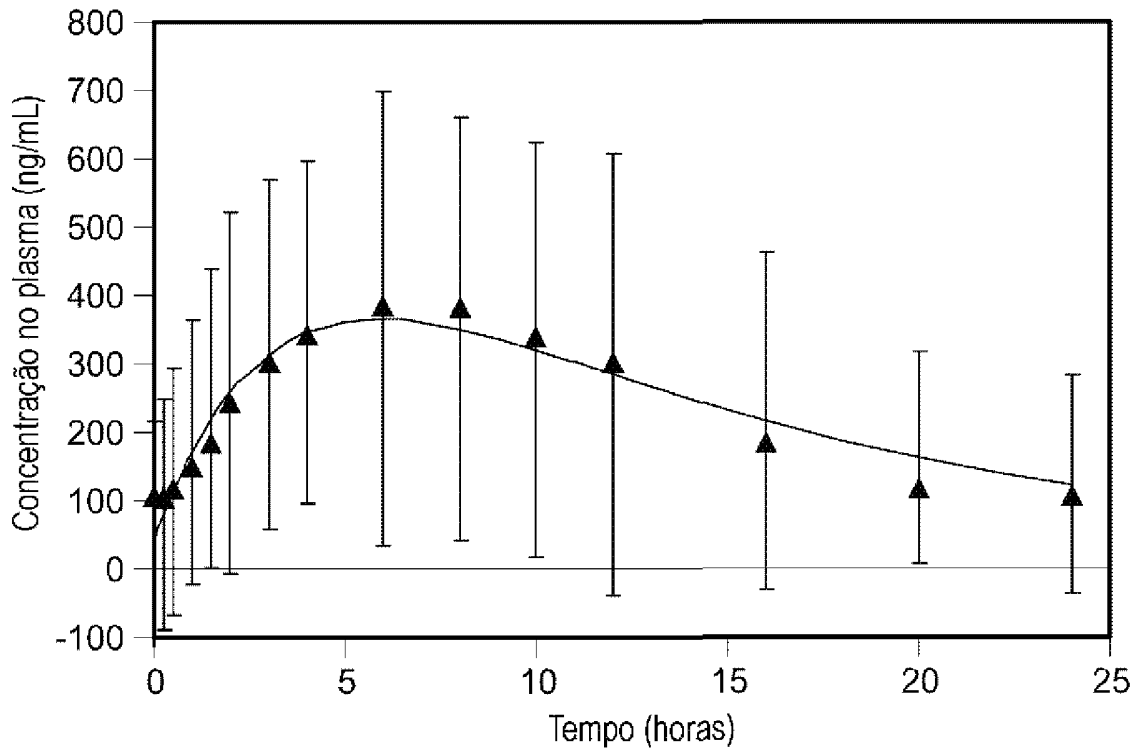
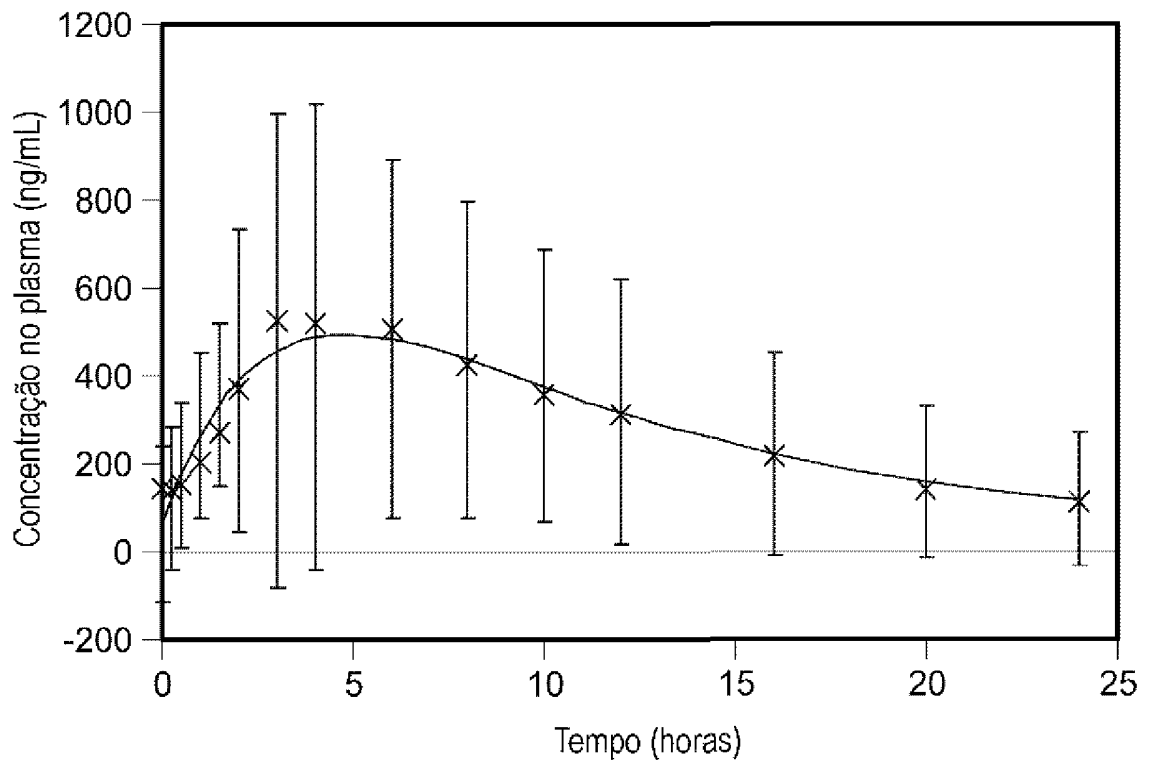


FIG. 2

**FIG. 3****FIG. 4**

**FIG. 5****FIG. 6**

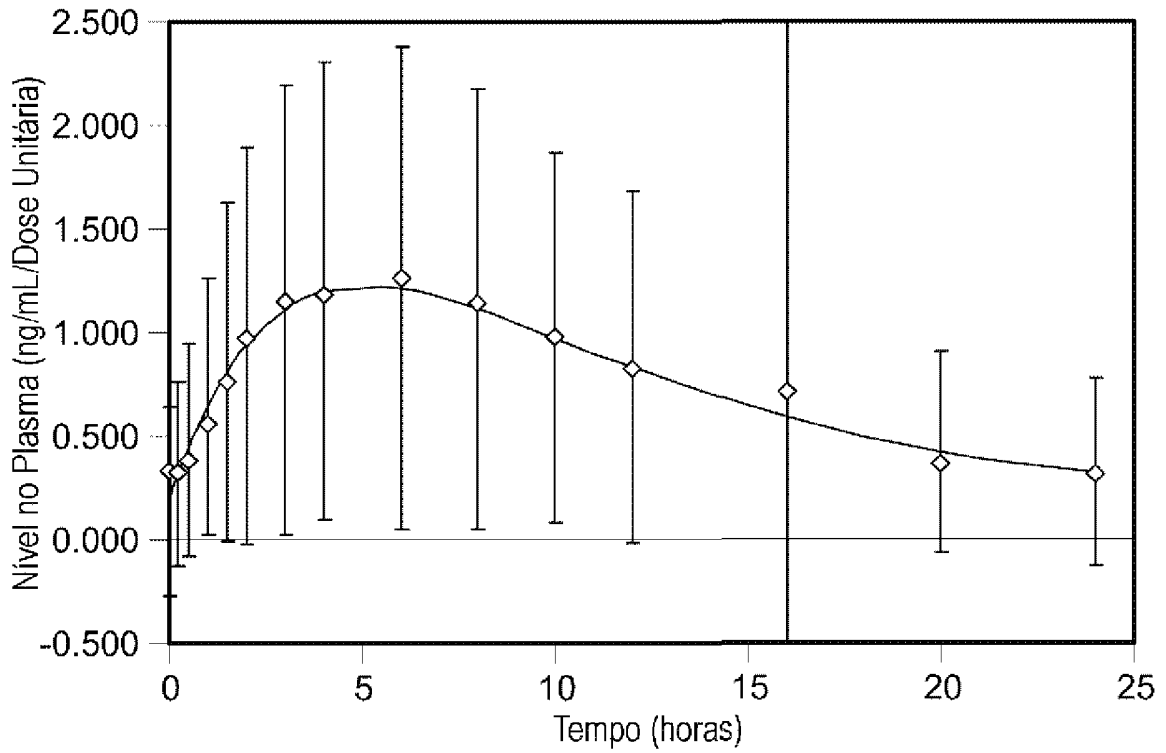


FIG. 7

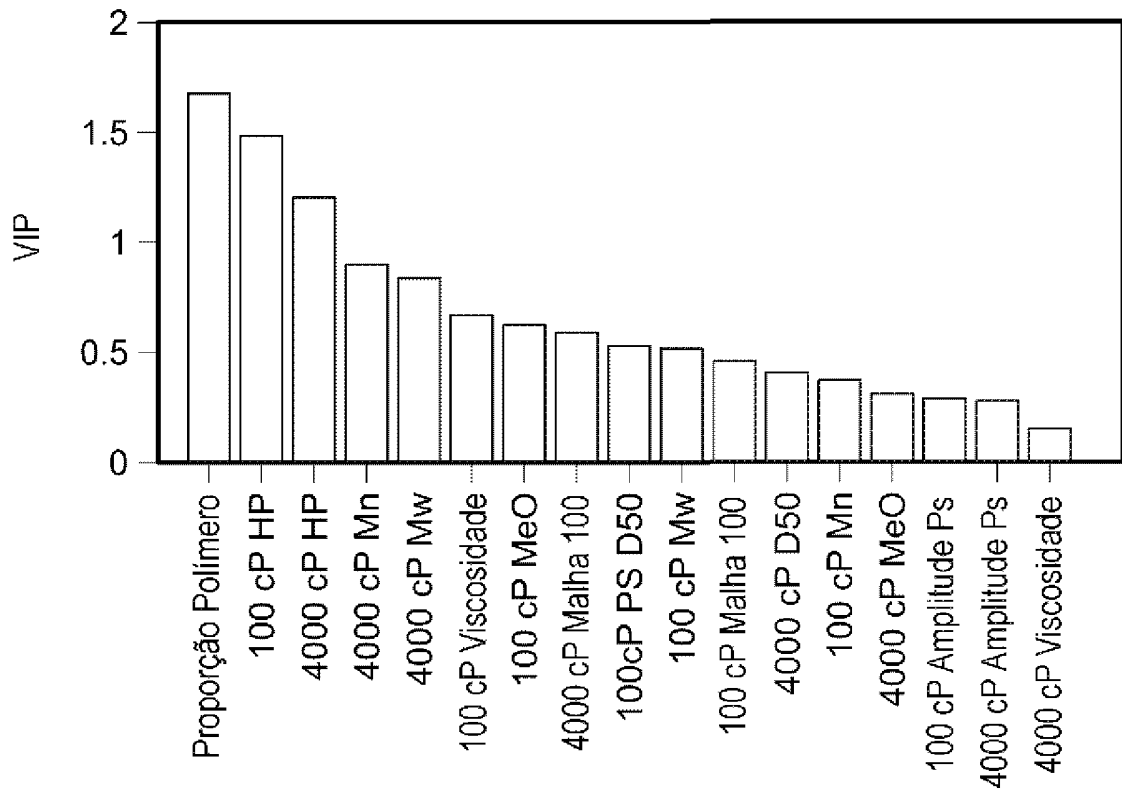


FIG. 8

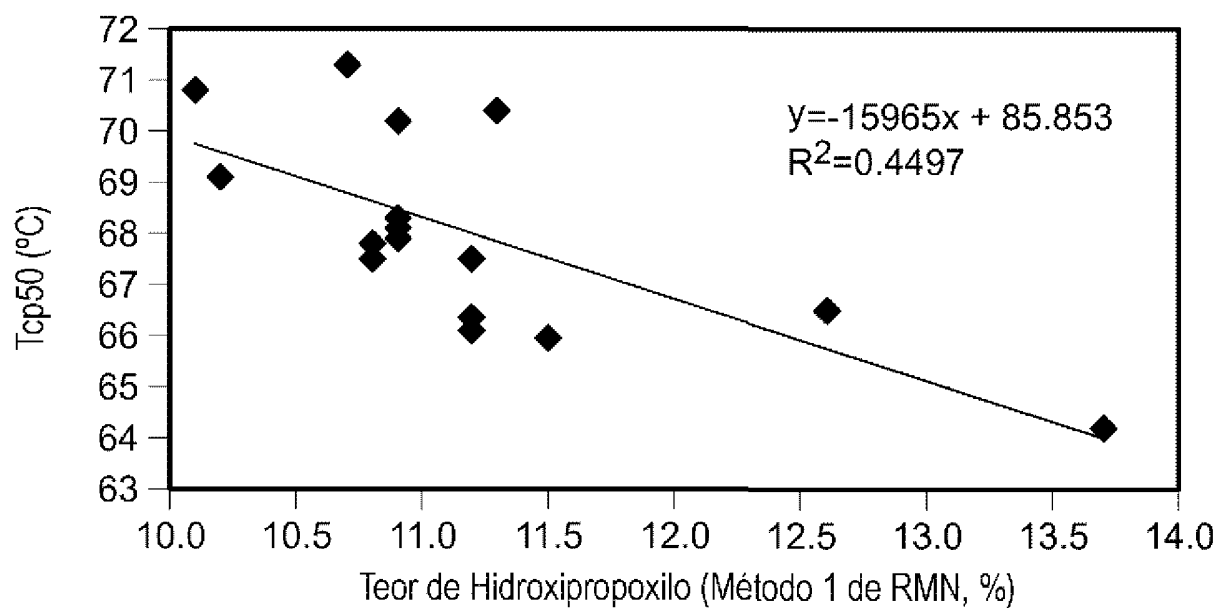


FIG. 9

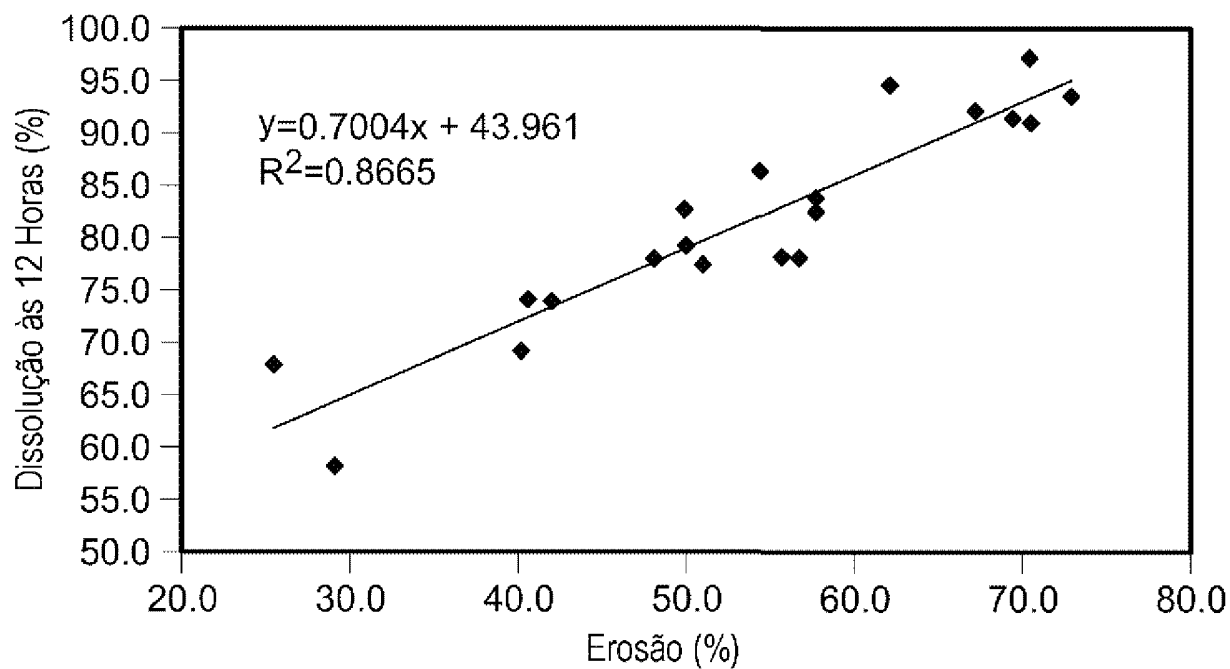


FIG. 10

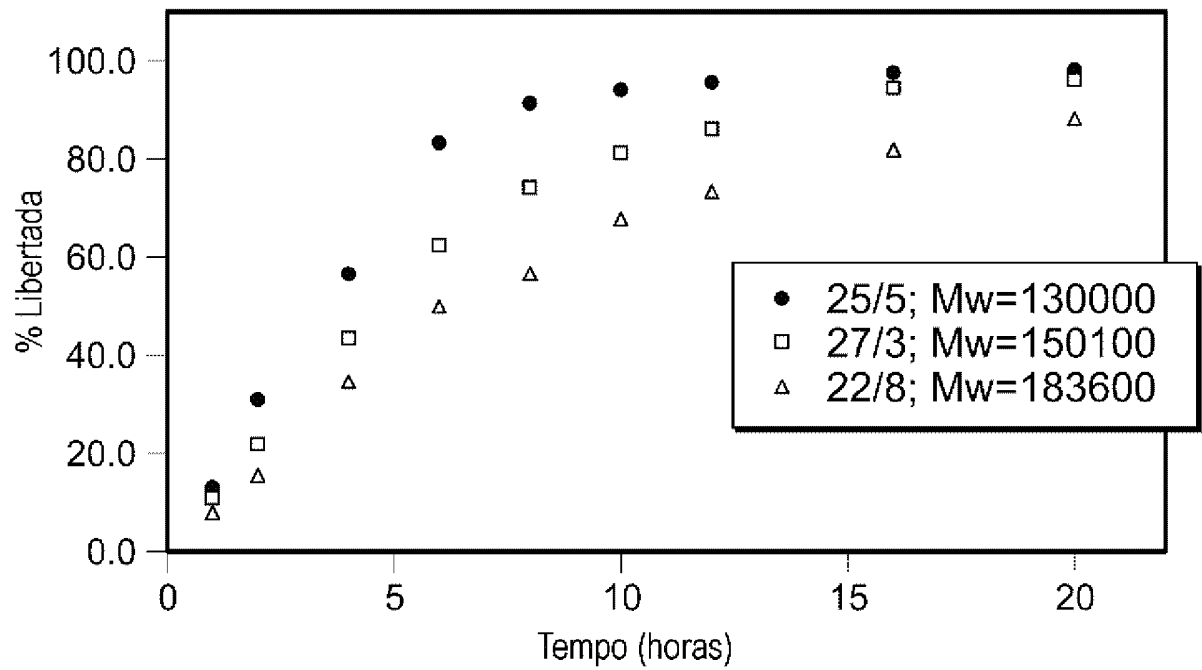


FIG. 11

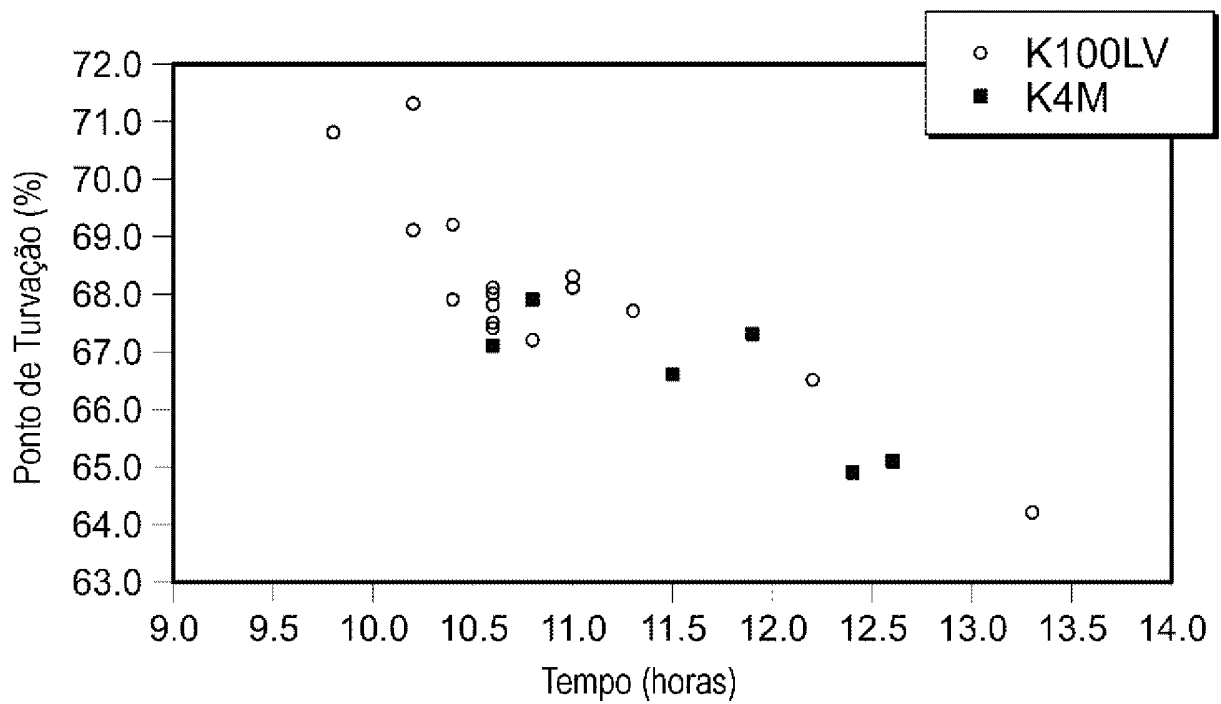


FIG. 12

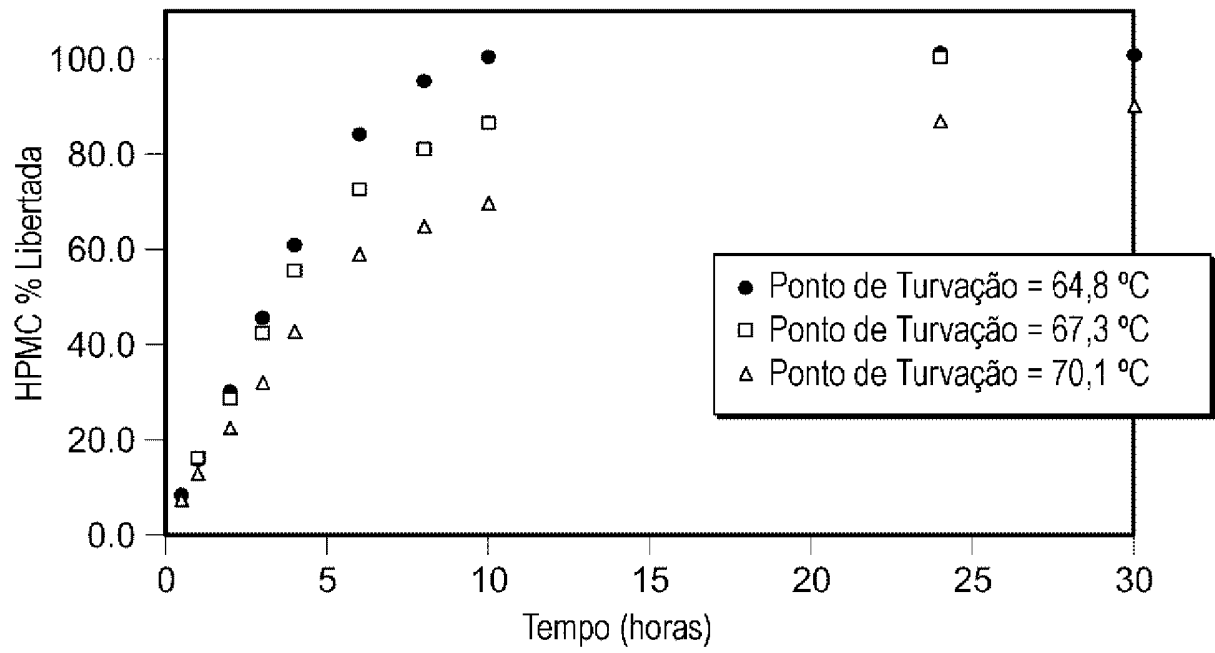


FIG. 13

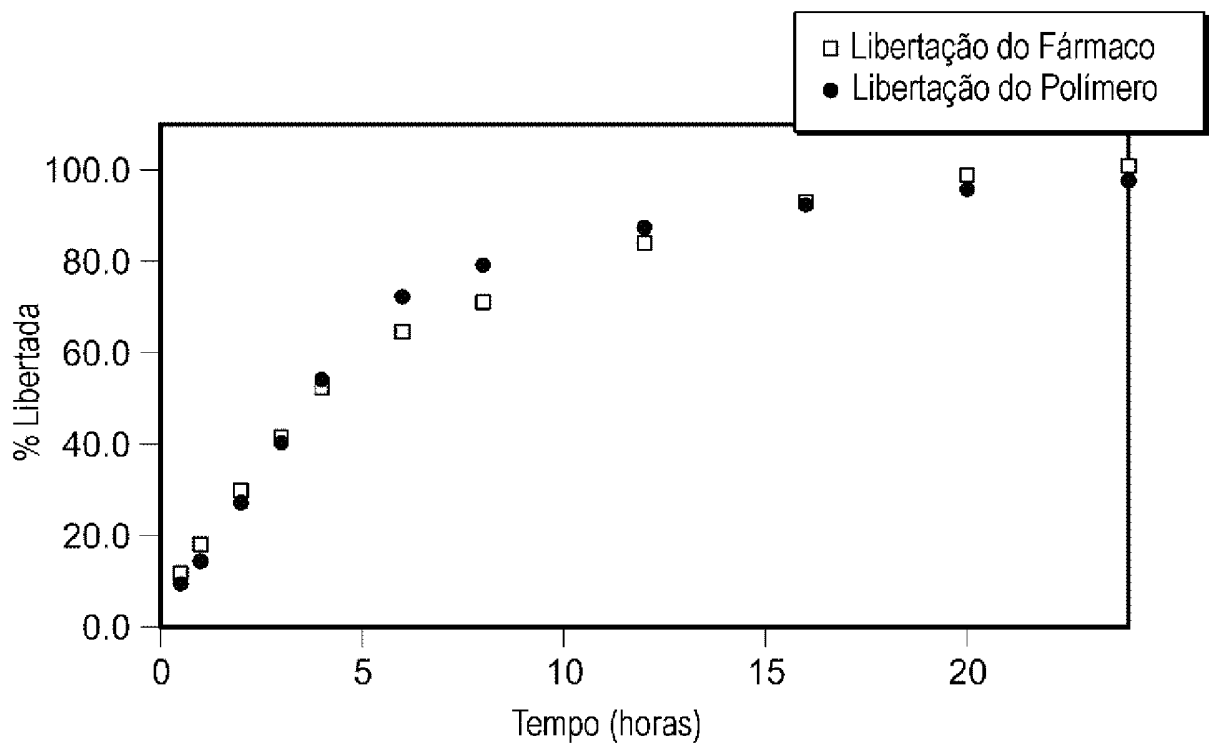


FIG. 14

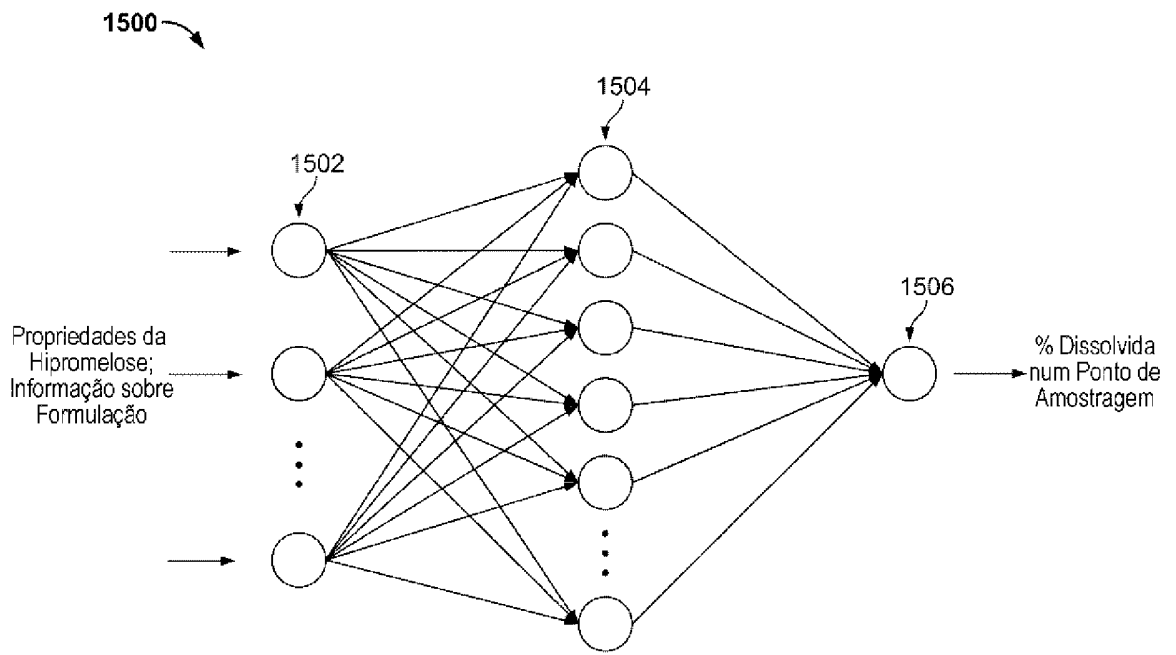


FIG. 15

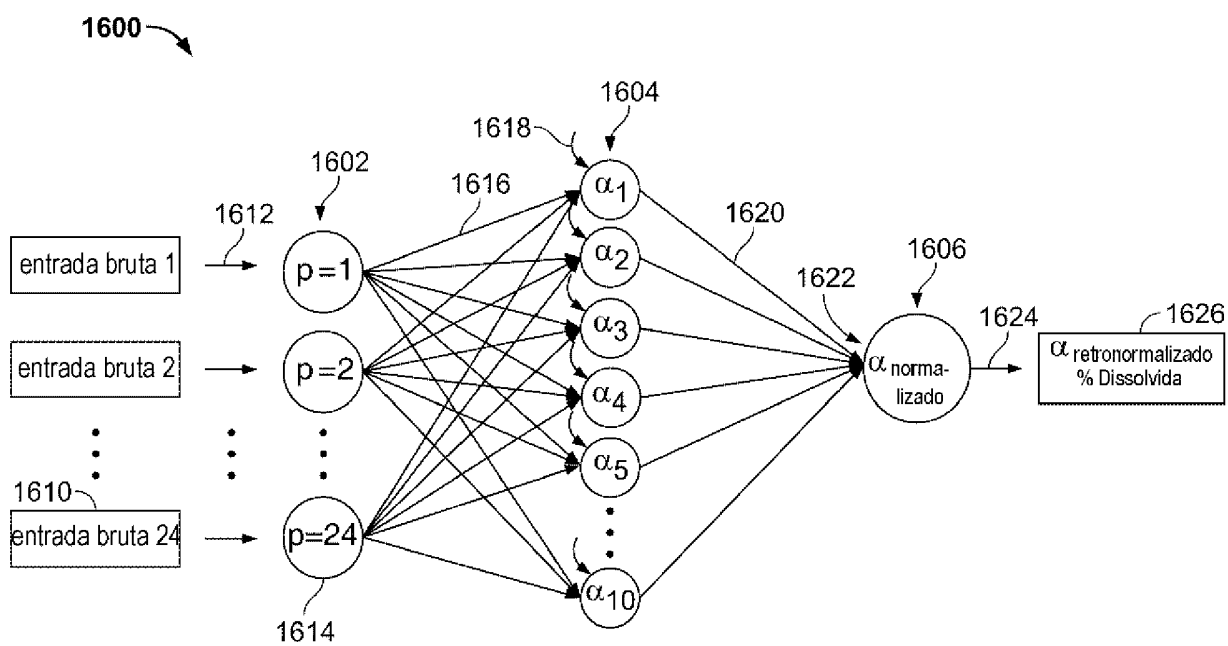


FIG. 16

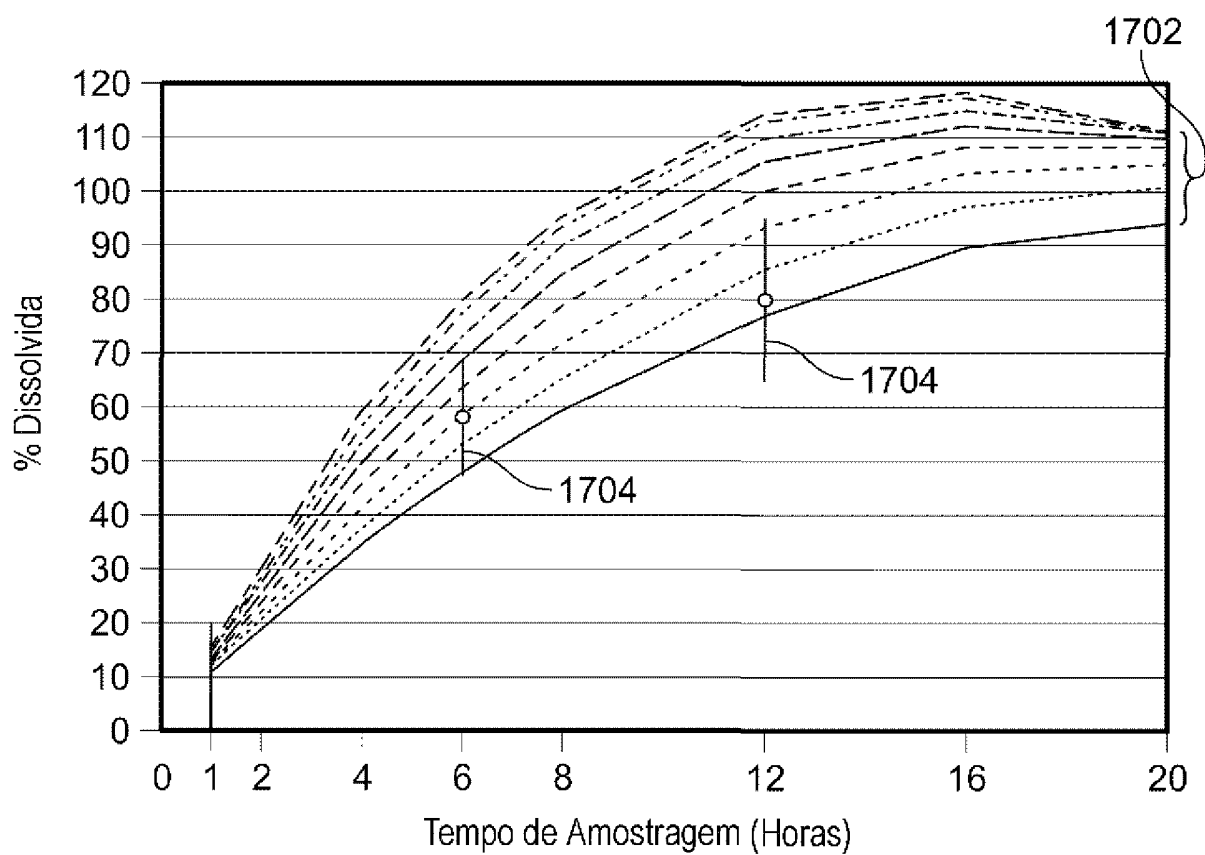


FIG. 17

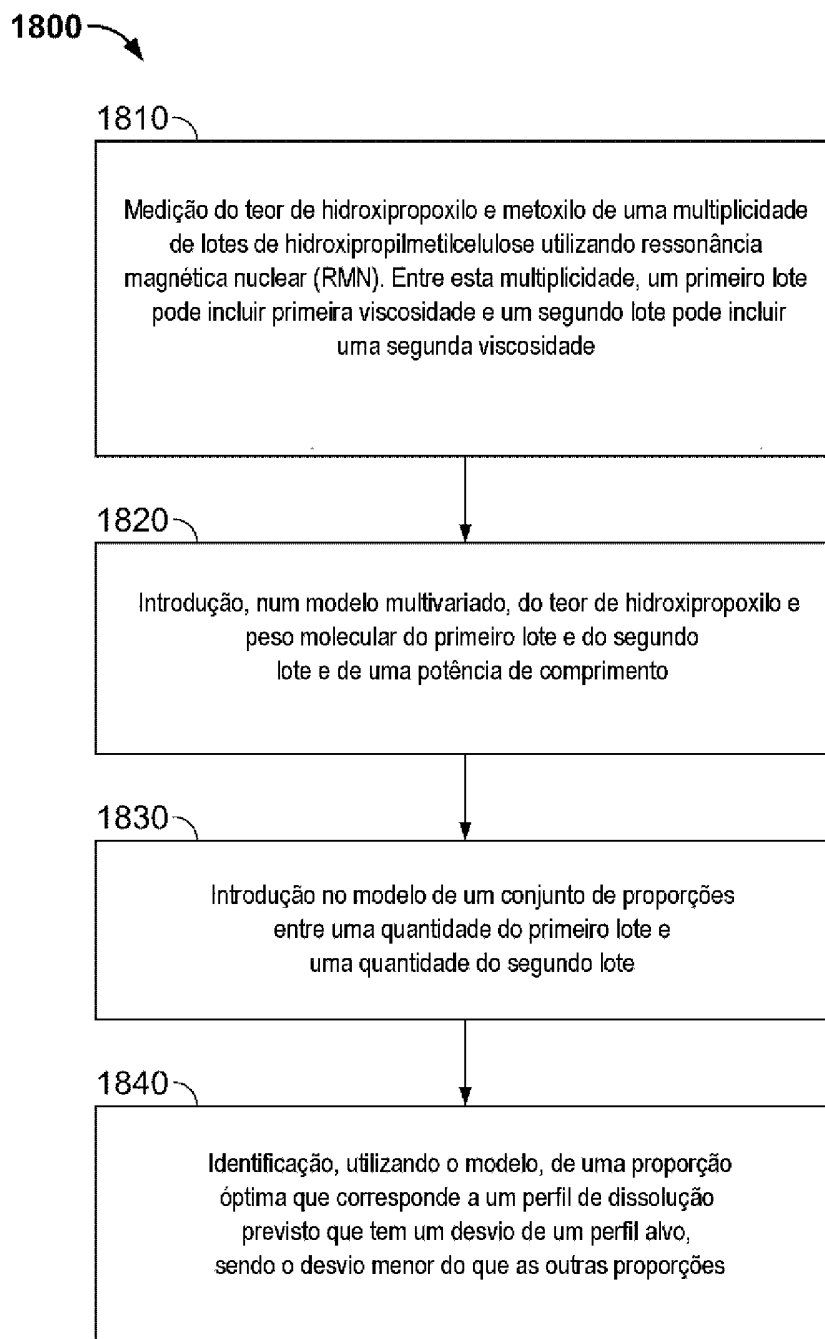


FIG. 18

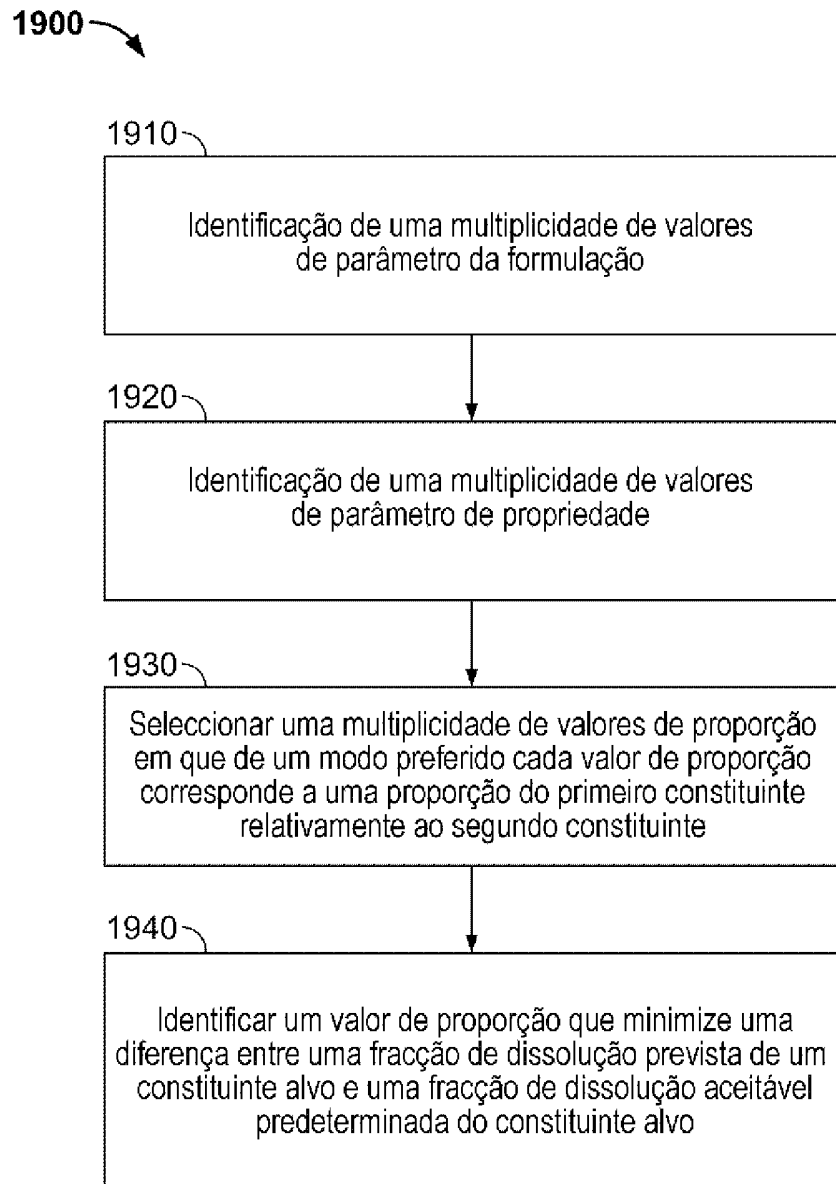
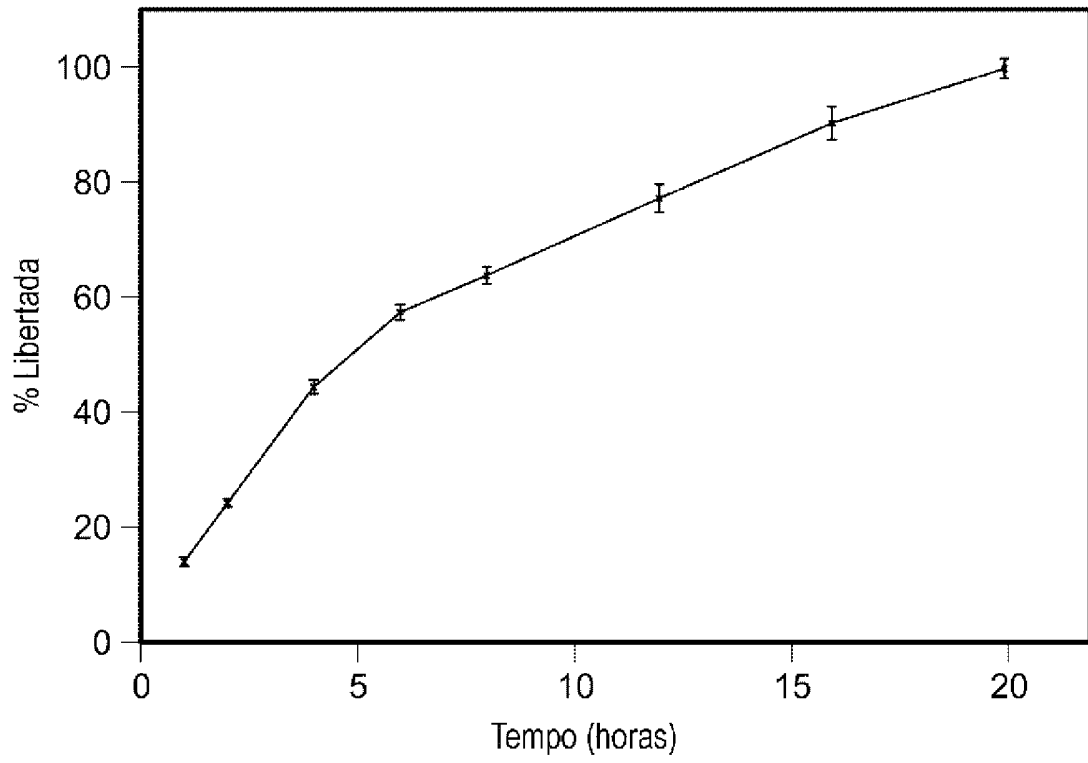
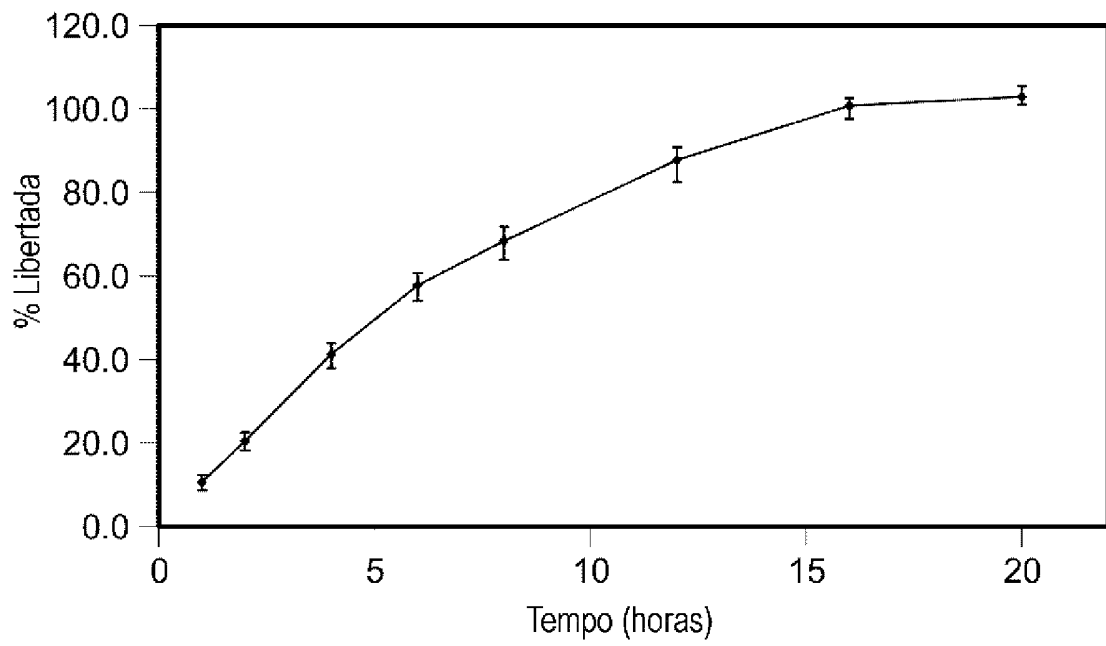


FIG. 19

2000 →

Potência Forma Dosagem 2010	Excipiente 1 Controlador da Liberação				Excipiente 2 Controlador da Liberação				Razão 2040	Informação de Liberação do Ingrediente Activo 2050				
	2022		2020		2032		2030			2054				
	Parâmetro 1	Parâmetro 2 etc.	Parâmetro 1	Parâmetro 2 etc.	Parâmetro 1	Parâmetro 2 etc.	Parâmetro 1	Parâmetro 2 etc.		1 hora	6 horas	12 horas	20 horas	
	<u>2024</u>		<u>2034</u>							<u>2052</u>				
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	15:15	3	8	18	35	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	17:13	5	15	25	55	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	19:11	8	35	67	73	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	21:09	10	55	75	92	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	23:07	12	60	83	98	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	25:05	15	67	88	99	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	27:03	21	75	95	100	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	29:01	23	82	99	100	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	15:15					
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	17:13					
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	19:11	3	8	18	35	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	21:09	5	15	25	35	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	23:07	8	35	67	73	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	25:05	10	55	75	92	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	27:03	13	60	82	97	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	29:01	13	63	87	100	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	15:15	10	55	75	92	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	17:13	12	61	83	99	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	19:11	15	67	88	99	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	21:09	21	75	95	100	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	23:07	23	82	99	100	
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	25:05					
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	27:03					
Potência 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	Gama 1	29:01					

**FIG. 21****FIG. 22**

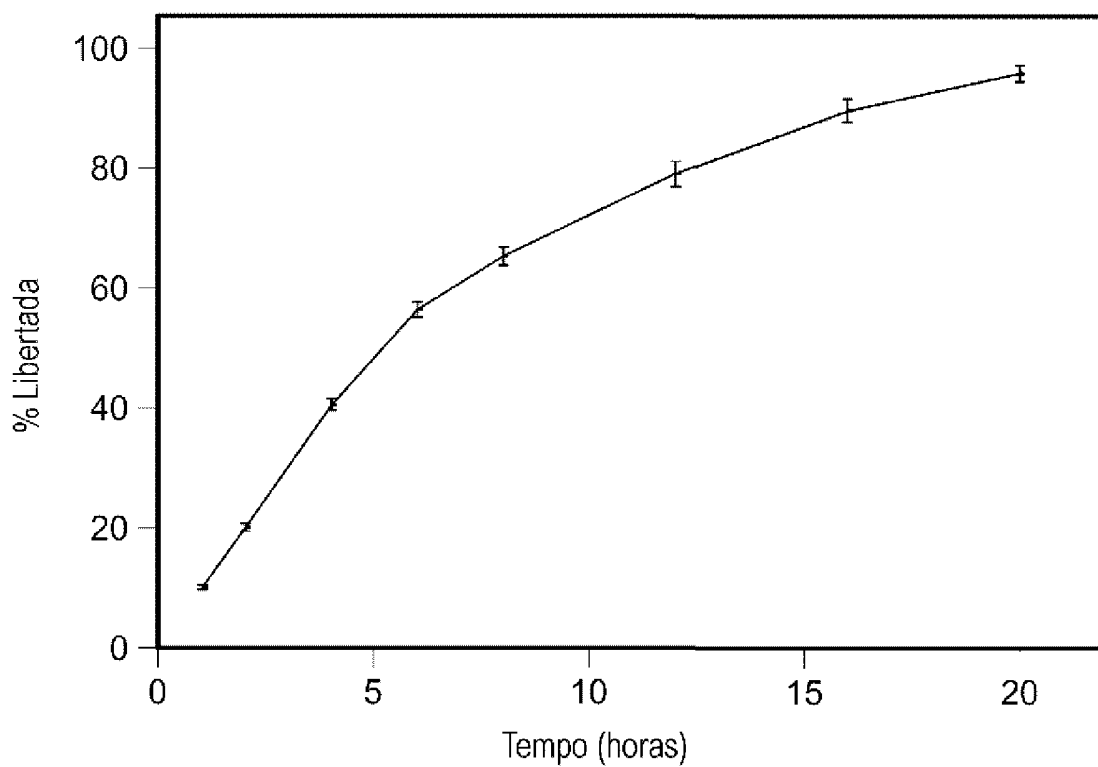


FIG. 23

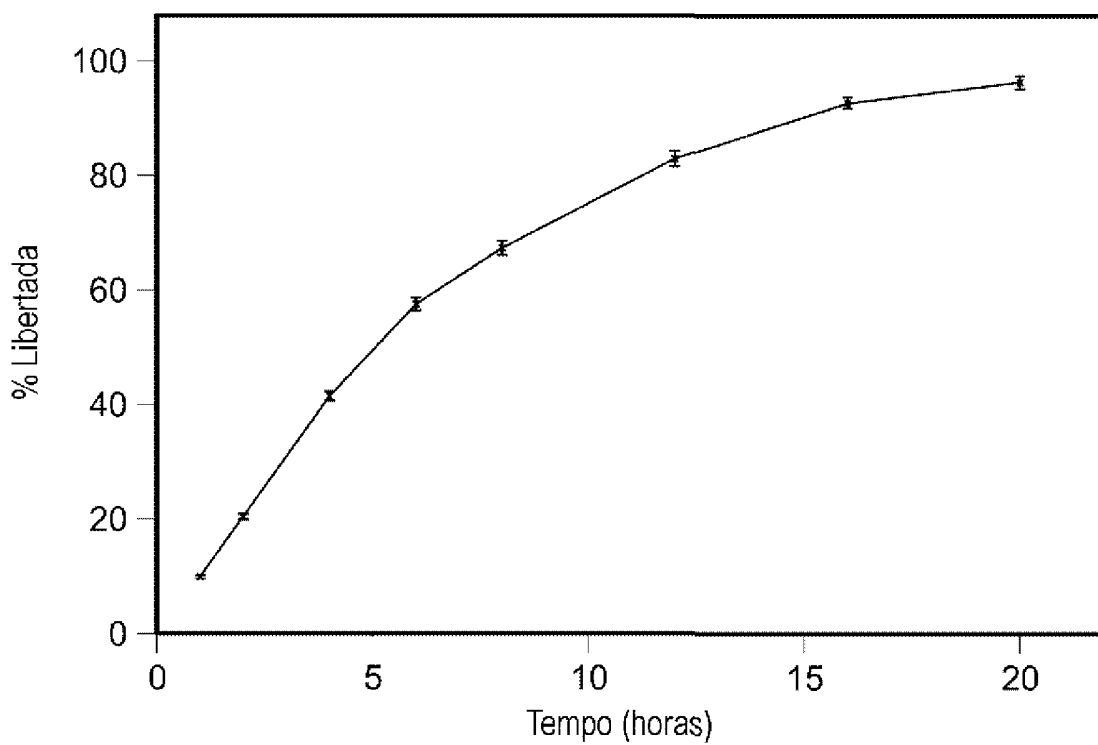


FIG. 24

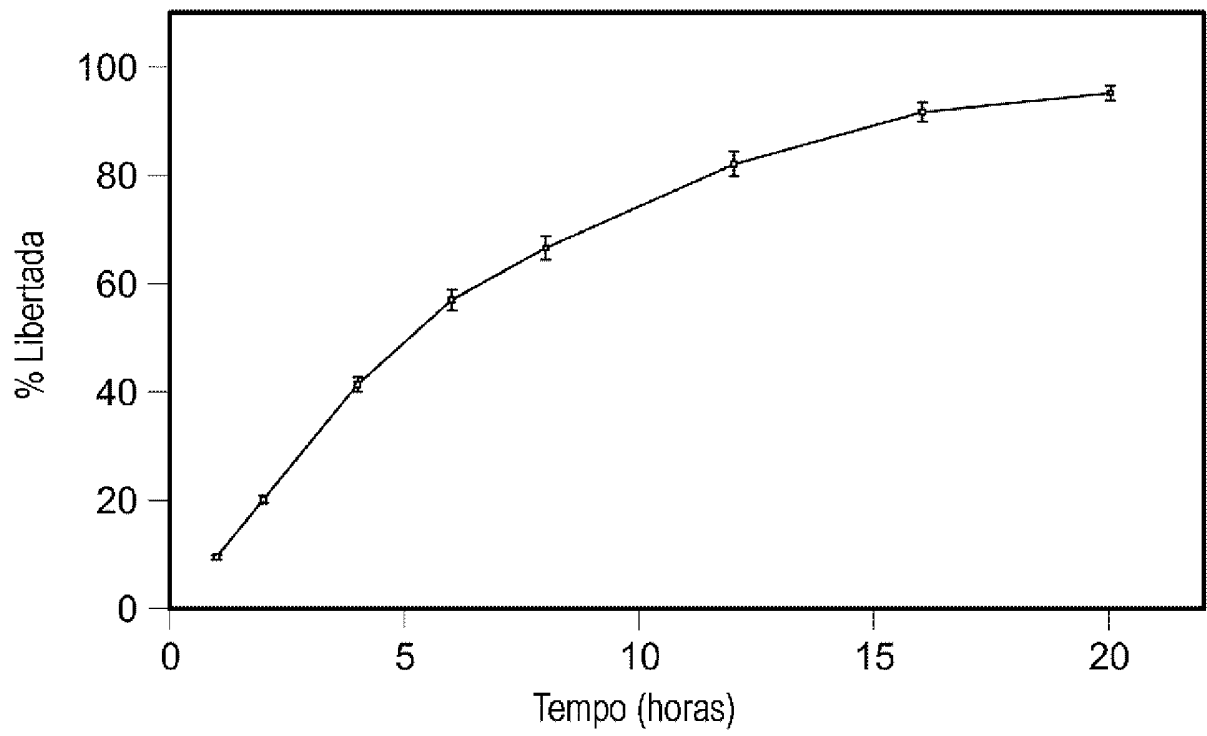


FIG. 25

DESCRIÇÃO

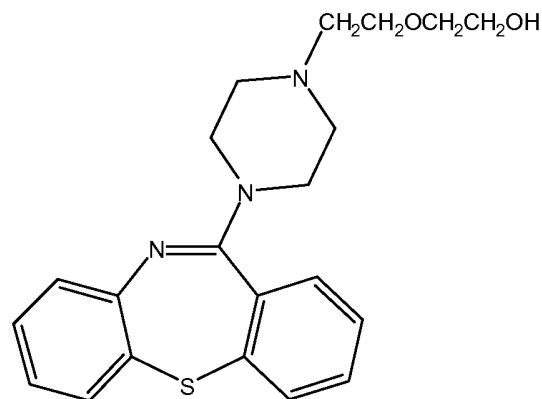
"COMPOSIÇÕES DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO"

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a uma formulação de 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (quetiapina). Mais particularmente, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica de libertação prolongada compreendendo quetiapina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Antecedentes

O composto 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina (ver Fórmula 1), com o nome comum "quetiapina" e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, apresentam actividade antidopaminérgica útil e podem ser utilizados, por exemplo, como um agente antipsicótico (por exemplo, para a gestão das manifestações de distúrbios psicóticos) ou como um tratamento para a hiperactividade. O composto pode ser utilizado como um agente antipsicótico com uma redução substancial no potencial para provocar efeitos secundários tais como distonia aguda, discinesia aguda, pseudo-Parkinsonismo e discinesia tardia, efeitos secundários esses que podem resultar da utilização de antipsicóticos ou neurolépticos típicos.



Fórmula 1

A preparação, propriedades físicas e propriedades farmacológicas benéficas da quetiapina e seus sais farmacologicamente aceitáveis são descritas nas Patentes Europeias N° 240228 e 282236 e na Patente U.S. N° 4879288, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência nas suas totalidades.

No tratamento, tanto terapêutico como profilático, de um número de doenças é desejável proporcionar um ingrediente farmacêutico activo numa forma de libertação prolongada. A libertação prolongada pode proporcionar uma velocidade geralmente uniforme e constante de libertação ao longo de um intervalo de tempo prolongado e pode conseguir um nível desejado do ingrediente activo no sangue ou plasma sanguíneo sem a necessidade de uma administração frequente do ingrediente.

Apesar de existir um grande número de composições de libertação prolongada conhecidas na técnica que utilizam agentes de gelificação, tal como hidroxipropilmetilcelulose (também referida aqui como "HPMC" e "hipromelose"), constatou-se que é difícil formular formulações de libertação prolongada de fármacos solúveis e agentes gelificantes, tal como hipromelose,

por várias razões. Principalmente, constatou-se que é difícil conseguir os perfis de dissolução desejáveis ou controlar a velocidade de libertação de ingredientes activos que são solúveis em meio aquoso (como é o caso da quetiapina, a qual é ligeiramente solúvel em água e solúvel em ácido). Entre outras questões, estes ingredientes activos tendem a gerar um produto de libertação prolongada que é susceptível a um fenómeno conhecido como descarga de dose. Isto é, a libertação do ingrediente activo é retardada durante um intervalo de tempo, mas assim que comece a ocorrer a libertação, a velocidade de libertação é muito alta. Além disso tendem a ocorrer flutuações nas concentrações de ingrediente activo no plasma, aumentando desse modo a probabilidade de toxicidade. Além disso, também se observou algum grau de variação diurna na concentração do ingrediente activo no plasma.

Devido ao grande número de interacções físicas e químicas entre os constituintes de algumas composições farmacêuticas é também, frequentemente difícil combinar os constituintes de um modo que origine uma formulação com características físicas ou químicas desejáveis.

Por conseguinte, seria desejável proporcionar formulações de libertação prolongada de fármacos solúveis em água, tal como 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]-tiazepina ou um sal farmacêuticamente aceitável que proporcione desempenho melhorado e possa ultrapassar ou, pelo menos, aliviar uma ou mais das dificuldades descritas acima.

Sumário

São proporcionadas formulações incluindo quetiapina e os seus sais farmacologicamente aceitáveis e métodos de preparação das formulações.

A formulação pode incluir uma matriz hidrófila compreendendo um agente gelificante, 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina ou um seu sal farmacologicamente aceitável, tal como um sal de hemifumarato e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Os exemplos de agentes gelificantes que podem estar presentes nas formas de realização da invenção incluem substâncias tais como hidroxipropilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropil-etilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, carboxietilcelulose, carboximetil-hidroxietilcelulose, carbómero, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona e semelhantes ou as suas misturas. Em determinadas formas de realização, o agente gelificante pode compreender hipromelose.

A quantidade de agente gelificante, em combinação com a quetiapina e quaisquer excipientes, pode ser seleccionada de modo a que o ingrediente activo seja libertado da formulação, de um modo controlado, ao longo de um período de cerca de 24 horas.

O agente gelificante pode estar presente numa gama que é de cerca de 5 a 50% (em peso). A gama pode ser de cerca de 5 a 10%. A gama pode ser de cerca de 20 a 50%. A gama pode ser de cerca de 25 a 50%. A gama pode ser de 28 a 50%. A gama pode ser de

30 a 50%. (As percentagens em peso, como aqui utilizadas, são em relação ao peso do núcleo do comprimido, excluindo o peso de qualquer revestimento, a menos que especificado de outro modo).

Algumas formas de realização da invenção podem incluir misturas de hipromelose que incluam mais do que um tipo de polímero. Os polímeros de hipromelose estão comercialmente disponíveis sob várias marcas registadas, e. g. METHOCEL[®] E, F, J e K da Dow Chemical Company, E.U.A. e METOLOSE[™] 60SH, 65SH e 90SH de Shin-Etsu, Ltd., Japão. Os tipos podem ter diferenças no teor de metoxilo e hidroxipropoxilo, como também na viscosidade e outras características. Lotes diferentes de hipromelose, até mesmo do mesmo tipo podem ter diferenças nos teores de metoxilo e hidroxipropoxilo, viscosidade e outras características.

A formulação pode conter um tampão ou modificador de pH, por exemplo, se o ingrediente activo exibir uma solubilidade dependente do pH, como é o caso dos sais de quetiapina, tal como o fumarato de quetiapina.

A formulação conterà, em geral, um ou mais excipientes. Tais excipientes podem incluir diluentes, tais como lactose, celulose microcristalina, dextrose, manitol, sacarose, sorbitol, gelatina, goma-arábica, fosfato de dicálcio, fosfato de tricálcio, fosfato de monocálcio, fosfato de sódio, carbonato de sódio e semelhantes, de um modo preferido, lactose e celulose microcristalina; lubrificantes, tais como ácido esteárico, zinco, estearato de cálcio ou magnésio e semelhantes, de um modo preferido, estearato de magnésio; aglutinantes, tais como sacarose, polietilenoglicol, povidona (polivinilpirrolidona), amido de milho, amido pré-gelatinizado e semelhantes; corantes, tais como óxidos férricos, corantes FD & C, lacas e semelhantes;

aromatizantes; e modificadores de pH que incluem os seus sais de ácidos orgânicos ou metais alcalinos adequados (e. g., lítio, sódio ou potássio), tais como ácido benzóico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido adípico e semelhantes ou os correspondentes sais de metal alcalino, de um modo preferido, os sais de metais alcalinos de tais ácidos e em particular o sal de sódio de ácido cítrico (i. e., citrato de sódio). Como é bem conhecido, alguns excipientes têm funções múltiplas, tal como a de ser um diluente e um aglutinante.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação pode estar presente numa forma de dosagem sólida, tais como um comprimido, comprimido revestido ou qualquer outra forma adequada compreendendo hemifumarato de 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina ("fumarato de quetiapina") 6-18% em peso de citrato de sódio di-hidratado, 30,0% em peso de hidroxipropilmetilcelulose, em que 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; e o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma "viscosidade aparente" (ver abaixo) entre 80 centipoise ("cp") e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 3000 cp e 5600 cp. O comprimido pode compreender 11-12% em peso de hemifumarato de 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina. O comprimido pode compreender 29,5-30,5% em peso de hemifumarato de 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina. O comprimido pode compreender 37,9-38,9% em peso de hemifumarato de 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina.

Nalgumas formas de realização, o comprimido compreende 52,4-53,4% em peso de hemifumarato de 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina.

Nalgumas formas de realização, as viscosidades da hidroxipropilmetilcelulose são coerentes com as viscosidades aparentes, no viscosímetro de Ubbelohde, de hidroxipropilmetilcelulose a 2% em peso, em água a 20°, como determinadas utilizando o método descrito na Farmacopeia dos Estados Unidos (USP30-NF25), United States Pharmacopoeia Convention, Inc. 2007, p. 2323.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação compreende citrato de sódio di-hidratado presente em cerca de 7,2 - 12,5% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende citrato de sódio di-hidratado presente em 7,2% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende citrato de sódio di-hidratado presente em 11,5% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende citrato de sódio di-hidratado presente em 12,5% em peso.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação compreende lactose mono-hidratada presente em até cerca de 30% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende lactose mono-hidratada presente em 25,1% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende lactose mono-hidratada presente em 13,0% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende lactose mono-hidratada presente em 8,8% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende lactose mono-hidratada presente em 1,8% em peso.

Nalgumas formas de realização, a formulação compreende celulose microcristalina presente em até cerca de 30% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende celulose microcristalina presente em 25,1% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende celulose microcristalina presente em 13,0% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende celulose microcristalina presente em 8,8% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende celulose microcristalina presente em 1,8% em peso.

Nalgumas formas de realização, o comprimido compreende uma quantidade de estearato de magnésio entre cerca de 1% e 3% em peso. Nalgumas formas de realização, o comprimido compreende estearato de magnésio presente em 1,0% em peso. Nalgumas formas de realização, o comprimido compreende estearato de magnésio presente em 1,5% em peso. Nalgumas formas de realização, o comprimido compreende estearato de magnésio presente em 2,0% em peso.

Nalgumas formas de realização, a hidroxipropilmetilcelulose compreende 9,8 até 13,4% em peso de hidroxipropilmetilcelulose, como medido por ressonância magnética nuclear ("RMN"), hidroxipropoxilo. Nalgumas formas de realização, a hidroxipropilmetilcelulose compreende 26,4 até 29,2% em peso de hidroxipropilmetilcelulose, como medido por RMN, metoxilo.

Nalgumas formas de realização da invenção, a forma de dosagem sólida compreende 50 miligrama ("mg") de quetiapina, por exemplo, numa massa total do núcleo de 500 mg. Nalgumas formas de realização, a forma de dosagem sólida compreende 150 mg quetiapina, por exemplo, numa massa total do núcleo de 575 mg. Nalgumas formas de realização, a dosagem sólida compreende

200 mg de quetiapina, por exemplo, numa massa total do núcleo de 600 mg. Nalgumas formas de realização, a forma de dosagem sólida compreende 400 mg de quetiapina, por exemplo, numa massa total do núcleo de 870 mg.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação está presente numa forma de dosagem sólida compreendendo 50 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração no plasma sanguíneo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma que é de até cerca de: 67,6 à 1 hora após a ingestão; 124 às 4 horas após a ingestão; 105 às 8 horas após a ingestão; 74,3 às 12 horas após a ingestão; e 236 às 16 horas após a ingestão.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação é uma forma de dosagem sólida compreendendo 200 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração no plasma sanguíneo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma, que é: até cerca de 251 à 1 hora após a ingestão; entre cerca de 32,2 e cerca de 416 às 4 horas após a ingestão; até cerca de 496 às 8 horas após a ingestão; entre cerca de 4,6 e cerca de 323 às 12 horas após a ingestão; e até cerca de 251 às 16 horas após a ingestão.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação é uma forma de dosagem sólida compreendendo 400 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração no plasma sanguíneo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma, que é: entre cerca de 15,9 e cerca de 391 à 1 hora após a

ingestão; até cerca de 1052 às 4 horas após a ingestão; entre cerca de 63,1 e cerca de 785 às 8 horas após a ingestão; entre cerca de 11,1 e cerca de 613 às 12 horas após a ingestão; e até cerca de 448 às 16 horas após a ingestão.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem compreende: 30,0% em peso de hidroxipropilmetilcelulose e 7,2% em peso de citrato de sódio di-hidratado. Em determinadas formas de realização, 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; e o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 80 cp e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 3000 cp e 5600 cp. Nalgumas formas de realização, as viscosidades da forma de dosagem são coerentes com as viscosidades aparentes no viscosímetro de Ubbelohde, de hidroxipropilmetilcelulose a 2% em peso, em água a 20°, como determinado utilizando o método descrito na Farmacopeia dos Estados Unidos (USP30-NF25), United States Pharmacopoeia Convention, Inc. 2007, p. 2323. Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo constituintes, respectivamente, têm viscosidades de 80-120 cp e 3000-5600 cp.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 50 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma, com um valor máximo C_{max} que é até cerca de 239 e corresponde a um tempo t_{max} que se situa entre as 2 e 16

horas após a ingestão. Nalgumas formas de realização, a concentração tem um valor de C_{24} , que é até cerca de 39,2 e corresponde a um tempo t_{24} , de 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{\max} : C_{24}$ é até cerca de 35,2.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 200 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma, com um valor máximo C_{\max} que se situa entre cerca de 3,9 e cerca de 601 e corresponde a um tempo t_{\max} que se situa entre as 2 e 8 horas após a ingestão. Nalgumas formas de realização, a concentração tem um valor de C_{24} que é até cerca de 156 e corresponde a um tempo t_{24} de 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{\max} : C_{24}$ é até cerca de 20,9.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 400 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma, com um valor máximo C_{\max} que se situa entre cerca de 80 e cerca de 1109 e corresponde a um tempo t_{\max} que se situa entre as 3 e 8 horas após a ingestão. Nalgumas formas de realização, a concentração tem um valor de C_{24} que é até cerca de 265 e corresponde a um tempo t_{24} , de 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{\max} : C_{24}$ é até cerca de 25,9.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 50 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado

estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm um valor máximo $C_{med,max}$ entre cerca de 5,1 e cerca de 117 nanograma de quetiapina por mililitro de plasma, correspondendo o $C_{med,max}$ a um tempo que se situa entre as 2,5 e 3,5 horas após ingestão. Nalgumas formas de realização, as concentrações distintas têm um valor médio $C_{med,24}$ que é de cerca de 14,8 e corresponde a um tempo de 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{med,max} : C_{med,24}$ é de cerca de 4,1.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 200 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm um valor máximo $C_{med,max}$ que é até cerca de 550,4 nanograma de quetiapina por mililitro de plasma, correspondendo o $C_{med,max}$ a um tempo que se situa entre as 5,5 e 6,5 horas após ingestão. Nalgumas formas de realização, as concentrações distintas têm um valor médio $C_{med,24}$ que é de cerca de 64,9 e corresponde a um tempo de 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{med,max} : C_{med,24}$ é de cerca de 4,0.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 400 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm um valor máximo $C_{med,max}$ que é até cerca de 1062 nanograma de quetiapina por mililitro de plasma, correspondendo o $C_{med,max}$ a um tempo que se situa entre as 2,5 e 3,5 horas após ingestão. Nalgumas formas de realização, as concentrações distintas têm um

valor médio $C_{med,24}$ que é de cerca de 114 e corresponde a um tempo de 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{med,max} : C_{med,24}$ é de cerca de 4,6.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 50 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm uma área sob a curva cumulativa AUC_{cum} que é: até 46 à 1 hora após ingestão; entre 8 e 352 às 4 horas após ingestão; entre 34 e 789 às 8 horas após ingestão; entre 83 e 1092 às 12 horas após ingestão; entre 111 e 1396 às 16 horas após ingestão; e até 1935 às 24 horas após ingestão; em que AUC_{cum} tem unidades de (nanograma de quetiapina) × hora/mililitro.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 200 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm uma área sob a curva cumulativa AUC_{cum} que é: até 177 à 1 hora após ingestão; entre 35 e 1318 às 4 horas após ingestão; entre 188 e 3115 às 8 horas após ingestão; entre 251 e 4650 às 12 horas após ingestão; entre 362 e 5666 às 16 horas após ingestão; e entre 441 e 6899 às 24 horas após ingestão; em que AUC_{cum} tem unidades de (nanograma de quetiapina) × hora/mililitro.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 400 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado

estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm uma área sob a curva cumulativa AUC_{cum} que é entre: 3 e 320 à 1 hora após ingestão; 143 e 2677 às 4 horas após ingestão; 575 e 6158 às 8 horas após ingestão; 916 e 8722 às 12 horas após ingestão; 1037 e 10685 às 16 horas após ingestão; 1031 e 13033; e 1031 e 13033 às 24 horas após ingestão; em que AUC_{cum} tem unidades de (nanograma de quetiapina) × hora/mililitro.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação compreende fumarato de quetiapina e 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose, em que 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose, de modo a que a formulação satisfaça um critério de dissolução predeterminado; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 80 cp e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 3000 cp e 5600 cp.

Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 11-12% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 29,5-30,5% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 37,9-38,9% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 52,4-53,4% em peso de fumarato de quetiapina.

Nalgumas formas de realização, a formulação compreende quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável em que o teor de quetiapina é de cerca de 9,6% a cerca de 10,4% em peso e

em que a formulação compreende cerca de 30% de hidroxipropilmetilcelulose em peso e cerca de 7,2% de citrato de sódio di-hidratado em peso.

Nalgumas formas de realização, a formulação compreende quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável em que o teor de quetiapina é de cerca de 25,6 a cerca de 26,5% em peso e em que a forma de dosagem compreende cerca de 30% de hidroxipropilmetilcelulose em peso e cerca de 12,5% citrato de sódio di-hidratado em peso.

Nalgumas formas de realização, a formulação compreende quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável em que o teor de quetiapina é de cerca de 32,9% a cerca de 33,8% em peso e em que a forma de dosagem compreende cerca de 12,5% de citrato de sódio di-hidratado em peso e cerca de 30% de hidroxipropilmetilcelulose em peso.

Nalgumas formas de realização, a formulação compreende quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável em que o teor de quetiapina é de cerca de 37,1% a cerca de 38,0% em peso e em que a forma de dosagem compreende cerca de 12,5% de citrato de sódio di-hidratado em peso e cerca de 30% de hidroxipropilmetilcelulose em peso e em que cerca de 15 a cerca de 29 dos 30% de hidroxipropilmetilcelulose é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o remanescente dos 30% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; e o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 80 cp e cerca de 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre cerca de 3000 cp e cerca de 5600 cp, em que a

proporção do primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose em relação ao segundo tipo de hidroxipropilmetilcelulose não é de 25,0 a 5,0.

Nalgumas formas de realização, a formulação compreende quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável em que o teor de quetiapina é de cerca de 45,5% a cerca de 46,4% em peso e em que a forma de dosagem compreende cerca de 11,5% de citrato de sódio di-hidratado em peso e cerca de 30% de hidroxipropilmetilcelulose em peso.

Nalgumas formas de realização, a invenção compreende um método para tratar eficazmente psicoses em humanos, compreendendo administrar por via oral a um doente humano numa base de uma vez por dia uma forma de dosagem de libertação prolongada oral contendo quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável em que o teor de quetiapina é de 50 mg, a qual no estado estacionário proporciona, num intervalo de tempo até à concentração máxima no plasma (t_{max}) do referido antipsicótico de cerca de 2 a cerca de 16 horas, uma concentração máxima no plasma (C_{max}) que é maior ou igual a quatro vezes a concentração do referido antipsicótico no plasma às cerca de 24 horas e, cuja forma de dosagem proporciona tratamento eficaz de psicoses durante cerca de 24 horas ou mais após administração ao doente.

Nalgumas formas de realização, a invenção compreende um método para tratar eficazmente psicoses em humanos, compreendendo administrar por via oral a um doente humano numa base de uma vez por dia uma forma de dosagem de libertação prolongada oral contendo quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável em que o teor de quetiapina é de

150 mg, a qual no estado estacionário proporciona, num intervalo de tempo até à concentração máxima no plasma (t_{max}) do referido antipsicótico de cerca de 2 a cerca de 16 horas, uma concentração máxima no plasma (C_{max}) que é maior ou igual a quatro vezes a concentração do referido antipsicótico no plasma às cerca de 24 horas e, cuja forma de dosagem proporciona tratamento eficaz de psicoses durante cerca de 24 horas ou mais após administração ao doente.

Nalgumas formas de realização, a invenção compreende um método para tratar eficazmente psicoses em humanos, compreendendo administrar por via oral a um doente humano numa base de uma vez por dia uma forma de dosagem de libertação prolongada oral contendo quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável em que o teor de quetiapina é de 200 mg, a qual no estado estacionário proporciona, num intervalo de tempo até à concentração máxima no plasma (t_{max}) do referido antipsicótico de cerca de 2 a cerca de 8 horas, uma concentração máxima no plasma (C_{max}) que é maior ou igual a quatro vezes a concentração do referido antipsicótico no plasma às cerca de 24 horas e, cuja forma de dosagem proporciona tratamento eficaz de psicoses durante cerca de 24 horas ou mais após administração ao doente.

Nalgumas formas de realização, a invenção compreende um método para tratar eficazmente psicoses em humanos, compreendendo administrar por via oral a um doente humano numa base de uma vez por dia uma forma de dosagem de libertação prolongada oral contendo quetiapina ou um seu sal farmacologicamente aceitável em que o teor de quetiapina é de 400 mg, a qual no estado estacionário proporciona, num intervalo de tempo até à concentração máxima no plasma (t_{max}) do referido

antipsicótico de cerca de 3 a cerca de 8 horas, uma concentração máxima no plasma (C_{max}) que é maior ou igual a quatro vezes a concentração do referido antipsicótico no plasma às cerca de 24 horas, e uma área sob a curva entre o tempo de administração e as 24 horas após administração ($AUC_{cum, 24}$) a qual é maior ou igual a cerca de 6000 ng.h/mL e, cuja forma de dosagem proporciona tratamento eficaz de psicoses durante cerca de 24 horas ou mais após administração ao doente.

Nalgumas formas de realização, quando a dissolução ocorre num aparelho de cesto possuindo uma velocidade de rotação de 200 revoluções por minuto e contendo 900 mililitros de citrato de sódio 0,05 molar e hidróxido de sódio 0,09 normal, ao qual se adiciona 100 mililitros de fosfato de sódio 0,05 molar e hidróxido de sódio 0,46 normal após 5 horas: não se dissolve mais do que 20% da quetiapina durante o primeiro período de uma hora da dissolução. Nalgumas formas de realização, dissolve-se 47-69% da quetiapina durante o primeiro período de 6 horas da dissolução. Nalgumas formas de realização, dissolve-se 65-95% da quetiapina durante o primeiro período de 12 horas da dissolução. Nalgumas formas de realização dissolve-se, pelo menos, 85% da quetiapina durante o primeiro período de 20 horas da dissolução.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação compreende fumarato de quetiapina e 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose, em que 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose, de modo a que a formulação apresente opcionalmente, pelo menos, um alvo de dissolução; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente

entre 80 cp e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 3000 cp e 5600 cp.

Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 11-12% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 29,5-30,5% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 37,9-38,9% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 52,4-53,4% em peso de fumarato de quetiapina.

Nalgumas formas de realização, um primeiro alvo é quando a dissolução ocorre num aparelho de cesto possuindo uma velocidade de rotação de 200 revoluções por minuto e contendo 900 mililitros de citrato de sódio 0,05 molar e hidróxido de sódio 0,09 normal, ao qual se adiciona 100 mililitros de fosfato de sódio 0,05 molar e hidróxido de sódio 0,46 normal após 5 horas: dissolve-se 58% da quetiapina no primeiro período de seis horas da dissolução. Nalgumas formas de realização, um segundo alvo é: dissolve-se 80% da quetiapina no primeiro período de 12 horas da dissolução.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende uma dose de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, cuja média tem uma concentração normalizada à dose C/dose que está entre: cerca de 0,433 e cerca de 0,678 à 1 hora após administração; cerca de 1,01 e cerca de 1,35 às 4 horas após administração; cerca de 0,930 e cerca de 1,35 às 8 horas após administração; cerca de 0,590 e cerca de 1,07 às 12 horas após administração; e

cerca de 0,204 e cerca de 1,22 às 16 horas após administração; em que a dose é entre 49,5 mg e 249,5 mg e C é expressa em nanograma de quetiapina por mililitro de plasma.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende uma dose de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, cuja média tem uma concentração normalizada à dose C/dose que está entre: cerca de 0,433 e cerca de 0,678 à 1 hora após administração; cerca de 1,01 e cerca de 1,35 às 4 horas após administração; cerca de 0,930 e cerca de 1,35 às 8 horas após administração; cerca de 0,590 e cerca de 1,07 às 12 horas após administração; e cerca de 0,204 e cerca de 1,22 às 16 horas após administração; em que a dose é maior do que 350 mg e C é expressa em nanograma de quetiapina por mililitro de plasma.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende uma quantidade de quetiapina e 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose, em que 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose, de modo a que a formulação apresente opcionalmente a proporção C : dose dependente do tempo; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 80 cp e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 3000 cp e 5600 cp; e a C : dose situa-se numa gama definida por

$$base + \frac{\exp(-K_a \times t) - \exp(-K_e \times t)}{\frac{K_e}{K_a} - 1,5},$$

na qual: C é a concentração média de quetiapina no plasma sanguíneo, em nanograma de quetiapina por mililitro de plasma, ao tempo t após administração da quetiapina a um humano; a base está entre, inclusivamente, 0,1227 e 0,2428; K_e está entre, inclusivamente, 0,2344 e 0,2678; K_a está entre, inclusivamente, 0,1396 e 0,1592; e a dose está entre 49,5 mg e 249,5 mg.

Nalgumas formas de realização, uma forma de dosagem sólida compreende uma quantidade de quetiapina e 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose, em que 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose, de modo a que a formulação apresente opcionalmente uma proporção C : dose dependente do tempo; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 80 cp e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 3000 cp e 5600 cp; e C : dose situa-se numa gama definida por

$$base + \frac{\exp(-K_a \times t) - \exp(-K_e \times t)}{\frac{K_e}{K_a} - 1,5},$$

no qual: C é a concentração média de quetiapina no plasma sanguíneo, em nanograma de quetiapina por mililitro de plasma, ao tempo t após administração da quetiapina a um humano; a base está entre, inclusivamente, 0,1227 e 0,2428; K_e está entre,

inclusivamente, 0,2344 e 0,2678; K_a está entre, inclusivamente, 0,1396 e 0,1592; e a dose é maior do que 350 mg.

A invenção pode incluir um método para preparar uma forma de dose sólida possuindo uma composição que inclua um ingrediente activo e um primeiro e segundo constituintes. O ingrediente activo pode ser quetiapina. Nalgumas formas de realização da invenção, o método pode compreender introduzir num modelo multivariado os primeiros dados correspondentes a um primeiro constituinte; introduzir no modelo os segundos dados correspondentes a um segundo constituinte; utilizar o modelo, identificando uma proporção entre uma quantidade do primeiro constituinte e uma quantidade do segundo constituinte de modo a que a forma de dosagem satisfaça um critério de dissolução quando a composição inclui o primeiro e segundo constituintes nas proporções das razões. Este método pode ser utilizado, por exemplo, para encontrar uma proporção constituinte para se obter um perfil de dissolução desejado face às variações nas propriedades dos constituintes, tais como variações entre lotes ou entre origens que possam ocorrer durante a preparação da forma de dosagem, tal como no fabrico à escala industrial ao longo de um intervalo de tempo prolongado, quando lotes idênticos de substituintes possam não estar imediatamente disponíveis.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo constituintes compreendem, respectivamente, o primeiro e segundo lotes de hidroxipropilmetilcelulose. Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo lotes têm primeira e segunda viscosidades, respectivamente, e a primeira viscosidade é diferente da segunda viscosidade. Nalgumas formas de realização,

a primeira viscosidade situa-se na gama de 80-120 cp, e a segunda viscosidade situa-se na gama de 3000-5600 cp.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem viscosidades medidas correspondentes ao primeiro e segundo lotes, respectivamente. Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem teores de hidroxipropoxilo do primeiro e segundo lotes, respectivamente. Nalgumas formas de realização, pelo menos, um dos teores de hidroxipropoxilo é medido utilizando ressonância magnética nuclear. Nalgumas formas de realização, pelo menos, um dos teores de metoxilo é medido utilizando ressonância magnética nuclear.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem pesos moleculares médios ponderais (doravante, "peso molecular" ou "pesos moleculares", consoante apropriado) correspondentes ao primeiro e segundo lotes, respectivamente.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem teores de metoxilo do primeiro e segundo lotes, respectivamente.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem informação sobre o tamanho de partícula correspondente ao primeiro e segundo lotes, respectivamente. A informação sobre o tamanho de partícula pode ser caracterizada, por exemplo, como a % que passa através da malha 100 (um índice que pode ser retirado do certificado de análise do fornecedor; tamanhos mais pequenos de "malha" de peneiro de 3 1/2 a 400 são designados pelo número de orifícios por polegada linear no peneiro. Assim, um peneiro de malha 100 tem 100 orifícios por polegada. Por exemplo, um peneiro de malha 100 pode ter

orifícios com 149 × 149 micrones. A % através de um peneiro de malha 100 é por conseguinte a percentagem em peso de partículas que têm um diâmetro inferior a 149 micrones). O tamanho de partícula também pode ser caracterizado pelo diâmetro mediano de partícula (D50) e/ou amplitude de tamanho de partícula, os quais podem ser ambos determinados utilizando uma técnica de difracção de laser.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem a informação do peso molecular médio numérico (doravante, "número molecular") correspondente ao primeiro e segundo lotes, respectivamente.

Nalgumas formas de realização, o método compreende introduzir no modelo um teor de sal de quetiapina correspondente à composição.

Nalgumas formas de realização, o método compreende introduzir no modelo um teor de excipiente correspondente à composição.

Nalgumas formas de realização, o método compreende introduzir o peso da forma de dosagem no modelo.

Nalgumas formas de realização, o método compreende introduzir no modelo uma quantidade de quetiapina correspondente à composição; em que o primeiro e segundo dados compreendem, em relação ao primeiro e segundo lotes, respectivamente: teores de hidroxipropoxilo; e informação do peso molecular. Nalgumas formas de realização, os teores de hidroxipropoxilo são caracterizados pelas percentagens em peso de um peso total de hidroxipropilmetilcelulose.

Nalgumas formas de realização, a proporção do primeiro em relação ao segundo componente tem: um valor mínimo de 15% do peso da composição; 15% do peso da composição; e um valor máximo de 29% do peso da composição; 1% do peso da composição.

Nalgumas formas de realização, o critério de dissolução é satisfeito quando a formulação numa forma de dosagem sólida, quando submetida a condições predeterminadas durante um período de tempo, se dissolve numa extensão que está dentro de uma gama predeterminada. Nalgumas formas de realização, o critério de dissolução é satisfeito quando a extensão é óptima dentro da gama.

Nalgumas formas de realização, quando a proporção é uma primeira proporção, a utilização do modelo inclui prever a dissolução de uma segunda proporção; e a extensão de dissolução é óptima quando a extensão está mais próxima do centro da gama do que está a dissolução correspondente à segunda proporção.

A invenção pode incluir um método para preparar uma forma de dosagem ao estabelecer para a primeira e segunda propriedades do primeiro e segundo constituintes, respectivamente, uma correlação entre uma proporção e a informação do perfil de dissolução; em que a proporção é entre uma quantidade do primeiro constituinte e uma quantidade do segundo constituinte de modo a que a forma de dosagem satisfaça um critério de dissolução quando a composição inclui o primeiro e segundo constituintes na proporção da relação.

Nalgumas formas de realização, a primeira propriedade promove a dissolução; e a segunda propriedade retarda a

dissolução. Nalgumas formas de realização, a primeira propriedade corresponde ao teor de hidroxipropoxilo.

Nalgumas formas de realização, a segunda propriedade corresponde à viscosidade, peso molecular ou número molecular.

Nalgumas formas de realização, a primeira propriedade corresponde ao teor de hidroxipropoxilo e a segunda propriedade corresponde à viscosidade.

Nalgumas formas de realização, a informação do perfil de dissolução inclui um primeiro valor correspondente a um tempo e um segundo valor correspondente à extensão de dissolução a esse tempo.

Nalgumas formas de realização, a correlação pode ser incorporada num modelo multivariado.

O método pode incluir a medição do hidroxipropoxilo e metoxilo de uma multiplicidade de lotes de hidroxipropilmetilcelulose. Nalgumas formas de realização a medição é implementada utilizando ressonância magnética nuclear (RMN). Um primeiro tipo de hipromelose tem uma primeira viscosidade e um segundo tipo pode ter uma segunda viscosidade. O método pode incluir introduzir num modelo multivariado a potência do comprimido e o teor de hidroxipropoxilo e peso molecular de cada um do primeiro tipo e do segundo tipo. O método também pode incluir introduzir no modelo uma série de proporções entre uma quantidade do primeiro tipo e uma quantidade do segundo tipo. O método também pode incluir identificar, utilizando o modelo, uma proporção óptima que corresponda a um perfil de dissolução previsto que possua um

desvio mais pequeno de um perfil alvo do que o desvio obtido utilizando as outras proporções. Alternativamente, o método pode incluir identificar, utilizando o modelo, pelo menos, uma proporção que produza a formulação que satisfaça um perfil de dissolução desejado.

Nalgumas formas de realização, o modelo pode ser um modelo de rede neuronal artificial ("ANN").

Nalgumas formas de realização, a correlação pode ser incorporada numa tabela de consulta.

Descrição Abreviada das Figuras

As particularidades anteriores e outras da presente invenção, a sua natureza e diversas vantagens serão mais evidentes ao considerar a seguinte descrição pormenorizada, conjuntamente com os desenhos em anexo e nos quais:

A FIG. 1 é um diagrama esquemático que mostra as estruturas químicas que podem ser utilizadas de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 2 é um diagrama de fluxo que mostra um processo de fabrico que pode ser utilizado de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 3 é um gráfico que mostra dados clínicos com base numa formulação de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 4 é um gráfico que mostra dados clínicos com base numa formulação de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 5 é um gráfico que mostra dados clínicos com base numa formulação que pode ser obtida utilizando métodos de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 6 é um gráfico que mostra dados clínicos com base numa formulação de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 7 é um gráfico que mostra dados clínicos normalizados das FIGS. 3-6.

A FIG. 8 é um gráfico que mostra o efeito de factores diferentes numa propriedade de uma formulação de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 9 é um gráfico que mostra uma correlação entre um atributo químico do polímero e uma característica do polímero.

A FIG. 10 é um gráfico que mostra uma correlação entre um atributo físico do polímero e uma característica do polímero.

A FIG. 11 é um gráfico que mostra dados de dissolução *in vitro* com base em formulações de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 12 é um gráfico que mostra uma característica de um agente gelificante que pode ser utilizado de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 13 é um gráfico que mostra a libertação de hipromelose para tipos diferentes de hipromelose que pode ser utilizada de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 14 é um gráfico que mostra a libertação de hipromelose e um fármaco que pode ser utilizado de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 15 é um diagrama esquemático que mostra a arquitectura de um modelo multivariado que pode ser utilizado de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 16 é um diagrama esquemático de um modelo multivariado de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 17 é um gráfico que mostra dados preditivos e critérios de aceitação de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 18 é um diagrama de fluxo que mostra um método de utilização do modelo da FIG. 15.

A FIG. 19 é um diagrama de fluxo que mostra um método de utilização do modelo da FIG. 15.

A FIG. 20 é um quadro de dados ilustrativos de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 21 é um gráfico de dados de dissolução *in vitro* com base numa formulação de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 22 é um gráfico de dados de dissolução *in vitro* com base numa formulação de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 23 é um gráfico de dados de dissolução *in vitro* com base numa formulação de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 24 é um gráfico de dados de dissolução *in vitro* com base numa formulação de acordo com os princípios da invenção.

A FIG. 25 é um gráfico de dados de dissolução *in vitro* com base numa formulação de acordo com os princípios da invenção.

Descrição Pormenorizada das Formas de Realização

A menos que definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado que os geralmente compreendidos por um especialista na técnica à qual esta invenção pertence. Embora possam ser utilizados métodos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos na realização prática ou avaliação da presente invenção, descreve-se a seguir métodos e materiais adequados. Os materiais, métodos e exemplos são apenas ilustrativos e não se destinam a ser limitativos. Todas as publicações, patentes e outros documentos aqui mencionados são incorporados por referência na sua totalidade.

Para definir adicionalmente a invenção são aqui proporcionados os seguintes termos e definições.

O termo "tratar" ou "tratamento" pretende incluir mas não se limita a atenuar ou aliviar os sintomas, tais como distúrbios psicóticos ou hiperactividade num mamífero tal como um ser humano.

O termo "doente" refere-se a um animal incluindo um mamífero (e. g., um humano).

O termo "biodisponibilidade" inclui mas não se limita a referir a velocidade e extensão à qual um ingrediente activo ou unidade activa é absorvida a partir de um produto do fármaco e se torna disponível no sítio de acção.

O termo "Libertação Prolongada" inclui mas não se limita a referir produtos que são formulados para tornar o fármaco disponível ao longo de um período prolongado após administração.

A formulação pode incluir uma matriz hidrófila compreendendo um agente gelificante, 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina ou um seu sal farmacologicamente aceitável, tal como um sal de hemifumarato e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Exemplos de agentes gelificantes que podem estar presentes nas formas de realização da invenção incluem substâncias tais como hidroxipropilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropiletilcelulose, metilcelulose, carboxietilcelulose, carboximetil-hidroxietilcelulose, carbómero, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona, e semelhantes ou as suas misturas. Em determinadas formas de realização, o agente gelificante pode compreender hipromelose.

A quantidade de agente gelificante, em combinação com a quetiapina e quaisquer excipientes, pode ser seleccionada de modo a que o ingrediente activo seja libertado da formulação, de um modo controlado, ao longo de um período de cerca de 24 horas.

O agente gelificante pode estar presente numa gama que é de cerca de 5 a 50% (em peso). A gama pode ser de cerca de 5 a 40%. A gama pode ser de cerca de 8 a 35%. A gama pode ser de cerca de 10 a 35%. A gama pode ser de 10 a 30%. A gama pode ser de 15 a 30%. (As percentagens em peso, como aqui utilizadas, são em relação ao peso do núcleo do comprimido, excluindo o peso de qualquer revestimento, a menos que especificado de outro modo).

Algumas formas de realização da invenção podem incluir misturas de hipromelose que incluem mais do que um tipo de polímero. Os polímeros estão comercialmente disponíveis sob várias marcas registadas, e. g. METHOCEL[®] E, F, J e K da Dow Chemical Company, E.U.A. e METOLOSE[™] 60SH, 65SH e 90SH da Shin-Etsu, Ltd., Japão. Os tipos têm diferenças no teor de metoxilo e hidroxipropoxilo como também na viscosidade e outras características. Lotes diferentes de hipromelose, até mesmo do mesmo tipo podem ter diferenças nos teores de metoxilo e hidroxipropoxilo, viscosidade e outras características.

A formulação pode conter um tampão ou modificador de pH, por exemplo, se o ingrediente activo apresentar uma solubilidade dependente de pH, como é o caso dos sais de quetiapina tal como o fumarato de quetiapina.

A formulação conterá, em geral, um ou mais excipientes. Tais excipientes podem incluir diluentes, tais como lactose, celulose microcristalina, dextrose, manitol, sacarose, sorbitol, gelatina, goma-arábica, fosfato de dicálcio, fosfato de tricálcio, fosfato de monocálcio, fosfato de sódio, carbonato de sódio e semelhantes, de um modo preferido lactose e celulose microcristalina; lubrificantes, tais como ácido esteárico, zinco, estearato de cálcio ou magnésio e semelhantes, de um modo

preferido, estearato de magnésio; aglutinantes, tais como sacarose, polietilenoglicol, povidona (polivinilpirrolidona), amido de milho, amido pré-gelatinizado e semelhantes; corantes, tais como óxidos férricos, corantes FD & C, lacas e semelhantes; aromatizantes; e modificadores de pH que incluem os seus sais de ácidos orgânicos ou metais alcalinos adequados (e. g., lítio, sódio ou potássio), tais como ácido benzóico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido adípico e semelhantes ou os correspondentes sais de metal alcalino, de um modo preferido, os sais de metais alcalinos de tais ácidos e em particular o sal de sódio do ácido cítrico (i. e., citrato de sódio). Como é bem conhecido, alguns excipientes têm funções múltiplas, tais como a de ser um diluente e um aglutinante.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação pode estar presente numa forma de dosagem sólida, tais como um comprimido, comprimido revestido ou qualquer outra forma adequada compreendendo hemifumarato de 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina ("fumarato de quetiapina"), 6-18% em peso de citrato de sódio di-hidratado, 30,0% em peso de hidroxipropilmetilcelulose, em que 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; e o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 80 centipoise ("cp") e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 3000 cp e 5600 cp. O comprimido pode compreender 11-12% em peso de hemifumarato de 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina. O comprimido pode compreender 29,5-30,5% em peso de hemifumarato

de 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-piperazinil]dibenzo-
[b,f][1,4]tiazepina. O comprimido pode compreender 37,9-38,9% em
peso de hemifumarato de 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-
piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina. Nalgumas formas de
realização, o comprimido compreende 52,4-53,4% em peso de
hemifumarato de 11-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-1-
piperazinil]dibenzo[b,f][1,4]tiazepina.

As formas de dosagem podem ser fabricadas em lotes. Um lote
pode incluir um ou mais constituintes. Um constituinte pode
estar comercialmente disponível e ser obtido em lotes. As formas
de dosagem podem ser fabricadas segundo um "Método de Proporção
de Lote", no qual as variações no teor de hidroxipropoxilo, as
quais irão provocar variações nas características de libertação
do ingrediente activo, podem ser compensadas pela selecção de
uma proporção apropriada (a "proporção de polímero") de
hipromelose de viscosidade alta e baixa. Os efeitos de variações
nas propriedades de outros constituintes sobre a libertação do
ingrediente activo podem ser compensados do mesmo modo.

Nalgumas formas de realização da invenção, as viscosidades
da formulação são coerentes com as viscosidades no viscosímetro
de Ubbelohde de hidroxipropilmetilcelulose a 2% em peso, em
água a 20°, como determinado utilizando o método descrito na
Farmacopeia dos Estados Unidos (USP30-NF25), United States
Pharmacopoeia Convention, Inc. 2007, p. 2323, o qual é aqui
incorporado por referência na sua totalidade.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação
compreende citrato de sódio di-hidratado presente em cerca de
7,2 - 12,5% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação
compreende citrato de sódio di-hidratado presente em 7,2% em

peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende citrato de sódio di-hidratado presente em 11,5% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende citrato de sódio di-hidratado presente em 12,5% em peso.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação compreende lactose mono-hidratada presente em até cerca de 30% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende lactose mono-hidratada presente em 25,1% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende lactose mono-hidratada presente em 13,0% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende lactose mono-hidratada presente em 8,8% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende lactose mono-hidratada presente em 1,8% em peso.

Nalgumas formas de realização, a formulação compreende celulose microcristalina presente em até cerca de 30% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende celulose microcristalina presente em 25,1% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende celulose microcristalina presente em 13,0% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende celulose microcristalina presente em 8,8% em peso. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende celulose microcristalina presente em 1,8% em peso.

Nalgumas formas de realização, o comprimido compreende uma quantidade de estearato de magnésio entre cerca de 1% e 3% em peso. Nalgumas formas de realização, o comprimido compreende estearato de magnésio presente em 1,0% em peso. Nalgumas formas de realização, o comprimido compreende estearato de magnésio presente em 1,5% em peso. Nalgumas formas de realização, o

comprimido compreende estearato de magnésio presente em 2,0% em peso.

Nalgumas formas de realização, a hidroxipropilmetilcelulose compreende 9,8 a 13,4% em peso da hidroxipropilmetilcelulose, como medido por ressonância magnética nuclear ("RMN"), hidroxipropoxilo. Nalgumas formas de realização, a hidroxipropilmetilcelulose compreende 26,4 a 29,2% em peso da hidroxipropilmetilcelulose, como medido por RMN, metoxilo.

Nalgumas formas de realização da invenção, a forma de dosagem sólida compreende 50 miligrama ("mg") de quetiapina, por exemplo numa massa total do núcleo de 500 mg. Nalgumas formas de realização, a forma de dosagem sólida compreende 150 mg de quetiapina, por exemplo, numa massa total do núcleo de 575 mg. Nalgumas formas de realização, a dosagem sólida compreende 200 mg de quetiapina, por exemplo, numa massa total do núcleo de 600 mg. Nalgumas formas de realização, a forma de dosagem sólida compreende 400 mg de quetiapina, por exemplo, numa massa total do núcleo de 870 mg.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação está presente numa forma de dosagem sólida compreendendo 50 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração no plasma sanguíneo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma, que é de até cerca de: 67,6 à 1 hora após a ingestão; 124 às 4 horas após a ingestão; 105 às 8 horas após a ingestão; 74,3 às 12 horas após a ingestão; e 236 às 16 horas após a ingestão.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação é uma forma de dosagem sólida compreendendo 200 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração no plasma sanguíneo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma, que é: até cerca de 251 à 1 hora após a ingestão; entre cerca de 32,2 e cerca de 416 às 4 horas após a ingestão; até cerca de 496 às 8 horas após a ingestão; entre cerca de 4,6 e cerca de 323 às 12 horas após a ingestão; e até cerca de 251 às 16 horas após a ingestão.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação é uma forma de dosagem sólida compreendendo 400 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração no plasma sanguíneo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma, que é: entre cerca de 15,9 e cerca de 391 à 1 hora após a ingestão; até cerca de 1052 às 4 horas após a ingestão; entre cerca de 63,1 e cerca de 785 às 8 horas após a ingestão; entre cerca de 11,1 e cerca de 613 às 12 horas após a ingestão; e até cerca de 448 às 16 horas após a ingestão.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem compreende 30,0% em peso de hidroxipropilmetilcelulose e 7,2% em peso de citrato de sódio di-hidratado. Em determinadas formas de realização, 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; e o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 80 cp e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente

entre 3000 cp e 5600 cp. Nalgumas formas de realização, as viscosidades da forma de dosagem são coerentes com as viscosidades, no viscosímetro de Ubbelohde, de hidroxipropilmetilcelulose a 2% em peso, em água a 20°, como determinado utilizando o método descrito na Farmacopeia dos Estados Unidos (USP30-NF25), United States Pharmacopoeia Convention, Inc. 2007, p. 2323. Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo constituintes, respectivamente, têm viscosidades de 80-120 cp e 3000-5600 cp.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 50 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma, com um valor máximo C_{max} que é até cerca de 239 e corresponde a um tempo t_{max} que se situa entre as 2 e 16 horas após a ingestão. Nalgumas formas de realização, a concentração tem um valor de C_{24} que é até cerca de 39,2 e corresponde a um tempo t_{24} às 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{max} : C_{24}$ é até cerca de 35,2.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 200 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma, com um valor máximo C_{max} que está entre cerca de 3,9 e cerca de 601 e corresponde a um tempo t_{max} que se situa entre as 2 e 8 horas após a ingestão. Nalgumas formas de realização, a concentração tem um valor de C_{24} que é até cerca de

156 e corresponde a um tempo t_{24} às 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{\max} : C_{24}$ é até cerca de 20,9.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 400 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por um humano, numa concentração de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, em nanogramas de quetiapina por mililitro de plasma, com um valor máximo C_{\max} que está entre cerca de 80 e cerca de 1109 e corresponde a um tempo t_{\max} que se situa entre as 3 e 8 horas após a ingestão. Nalgumas formas de realização, a concentração tem um valor de C_{24} que é até cerca de 265 e corresponde a um tempo t_{24} às 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{\max} : C_{24}$ é até cerca de 25,9.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 50 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm um valor máximo $C_{\text{med,max}}$ entre cerca de 5,1 e cerca de 117 nanograma de quetiapina por mililitro de plasma, correspondendo o $C_{\text{med,max}}$ a um tempo que se situa entre as 2,5 e 3,5 horas após administração. Nalgumas formas de realização, as concentrações distintas têm um valor médio $C_{\text{med},24}$ que é de cerca de 14,8 e corresponde a um tempo de 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{\text{med,max}} : C_{\text{med},24}$ é de cerca de 4,1.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 200 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas

de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm um valor máximo $C_{med,max}$ que é até cerca de 550,4 nanograma de quetiapina por mililitro de plasma, correspondendo o $C_{med,max}$ a um tempo que se situa entre as 5,5 e 6,5 horas após administração. Nalgumas formas de realização, as concentrações distintas têm um valor médio $C_{med,24}$ que é de cerca de 64,9 e corresponde a um tempo de 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{med,max} : C_{med,24}$ é de cerca de 4,0.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 400 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm um valor máximo $C_{med,max}$ que é até cerca de 1062 nanograma de quetiapina por mililitro de plasma, correspondendo o $C_{med,max}$ a um tempo que se situa entre as 2,5 e 4,5 horas após administração. Nalgumas formas de realização, as concentrações distintas têm um valor médio $C_{med,24}$ que é de cerca de 114 e corresponde a um tempo de 24 horas após a ingestão; e a proporção $C_{med,max} : C_{med,24}$ é de cerca de 4,6.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 50 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm uma área sob a curva cumulativa AUC_{cum} que é: até 46 à 1 hora após ingestão; entre 8 e 352 às 4 horas após ingestão; entre 34 e 789 às 8 horas após ingestão; entre 83 e 1092 às 12 horas após ingestão; entre 111 e 1396 às 16 horas após ingestão; e até

1935 às 24 horas após ingestão; em que AUC_{cum} tem unidades de (nanograma de quetiapina) × hora/mililitro.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 200 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm uma área sob a curva cumulativa AUC_{cum} que é: até 177 à 1 hora após ingestão; entre 35 e 1318 às 4 horas após ingestão; entre 188 e 3115 às 8 horas após ingestão; entre 251 e 4650 às 12 horas após ingestão; entre 362 e 5666 às 16 horas após ingestão; e entre 441 e 6899 às 24 horas após ingestão; em que AUC_{cum} tem unidades de (nanograma de quetiapina) × hora/mililitro.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende 400 mg de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações distintas de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, as quais têm uma área sob a curva cumulativa AUC_{cum} que está entre: 3 e 320 à 1 hora após ingestão; 143 e 2677 às 4 horas após ingestão; 575 e 6158 às 8 horas após ingestão; 916 e 8722 às 12 horas após ingestão; 1037 e 10685 às 16 horas após ingestão; 1031 e 13033; e 1031 e 13033 às 24 horas após ingestão; em que AUC_{cum} tem unidades de (nanograma de quetiapina) × hora/mililitro.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação compreende fumarato de quetiapina e 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose, em que 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose, de modo a que a

formulação satisfaça um critério de dissolução predeterminado; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 80 cp e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 3000 cp e 5600 cp.

Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 11-12% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 29,5-30,5% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 37,9-38,9% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 52,4-53,4% em peso de fumarato de quetiapina.

Nalgumas formas de realização, quando a dissolução ocorre num aparelho de cesto possuindo uma velocidade de rotação de 200 revoluções por minuto e contendo 900 mililitros de citrato de sódio 0,05 molar e hidróxido de sódio 0,09 normal, aos quais se adiciona 100 mililitros de fosfato de sódio 0,05 molar e hidróxido de sódio 0,46 normal após 5 horas: não se dissolve mais do que 20% da quetiapina durante o primeiro período de uma hora da dissolução. Nalgumas formas de realização, 47-69% da quetiapina dissolve-se durante o primeiro período de 6 horas da dissolução. Nalgumas formas de realização, 65-95% da quetiapina dissolve-se durante o primeiro período de 12 horas da dissolução. Nalgumas formas de realização, pelo menos, 85% da quetiapina dissolve-se durante o primeiro período de 20 horas da dissolução.

Nalgumas formas de realização da invenção, a formulação compreende fumarato de quetiapina e 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose, em que 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose, de modo a que a formulação apresente opcionalmente pelo menos um alvo de dissolução; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 80 cp e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 3000 cp e 5600 cp.

Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 11-12% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 29,5-30,5% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 37,9-38,9% em peso de fumarato de quetiapina. Nalgumas formas de realização, a formulação compreende 52,4-53,4% em peso de fumarato de quetiapina.

Nalgumas formas de realização, um primeiro alvo é, quando a dissolução ocorre num aparelho de cesto possuindo uma velocidade de rotação de 200 revoluções por minuto e contendo 900 mililitros de citrato de sódio 0,05 molar e hidróxido de sódio 0,09 normal, aos quais se adiciona 100 mililitros de fosfato de sódio 0,05 molar e hidróxido de sódio 0,46 normal após 5 horas: 58% da quetiapina dissolve-se no primeiro período de seis horas da dissolução. Nalgumas formas de realização, um segundo alvo é: 80% da quetiapina dissolvida no primeiro período de 12 horas da dissolução.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende uma dose de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, cuja média tem uma concentração normalizada à dose C/dose que se situa entre: cerca de 0,433 e cerca de 0,678 à 1 hora após administração; cerca de 1,01 e cerca de 1,35 às 4 horas após administração; cerca de 0,930 e cerca de 1,35 às 8 horas após administração; cerca de 0,590 e cerca de 1,07 às 12 horas após administração; e cerca de 0,204 e cerca de 1,22 às 16 horas após administração; em que a dose se situa entre 49,5 mg e 249,5 mg e C é expressa em nanograma de quetiapina por mililitro de plasma.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende uma dose de quetiapina, resultando a forma de dosagem, após ingestão em condições de estado estacionário por humanos diferentes, em concentrações de quetiapina no plasma sanguíneo em função do tempo, cuja média tem uma concentração normalizada à dose C/dose que se situa entre: cerca de 0,433 e cerca de 0,678 à 1 hora após administração; cerca de 1,01 e cerca de 1,35 às 4 horas após administração; cerca de 0,930 e cerca de 1,35 às 8 horas após administração; cerca de 0,590 e cerca de 1,07 às 12 horas após administração; e cerca de 0,204 e cerca de 1,22 às 16 horas após administração; em que a dose é maior do que 350 mg e C é expressa em nanograma de quetiapina por mililitro de plasma.

Nalgumas formas de realização da invenção, uma forma de dosagem sólida compreende uma quantidade de quetiapina e 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose, em que 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose, de modo a

que a formulação apresente opcionalmente a proporção C : dose dependente do tempo; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 80 cp e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 3000 cp e 5600 cp; e a C : dose situa-se numa gama definida por

$$base + \frac{\exp(-K_a \times t) - \exp(-K_e \times t)}{\frac{K_e}{K_a} - 1,5},$$

na qual: C é a concentração média de quetiapina no plasma sanguíneo, em nanograma de quetiapina por mililitro de plasma, ao tempo t após administração da quetiapina a um humano; a base está entre, inclusivamente, 0,1227 e 0,2428; K_e está entre, inclusivamente, 0,2344 e 0,2678; K_a está entre, inclusivamente, 0,1396 e 0,1592; e a dose está entre 49,5 mg e 249,5 mg.

Nalgumas formas de realização, uma forma de dosagem sólida compreende uma quantidade de quetiapina e 30,0% de hidroxipropilmetilcelulose, em que 15-29 dos 30,0% é um primeiro constituinte de hidroxipropilmetilcelulose, de modo a que a formulação apresente opcionalmente uma proporção C : dose dependente do tempo; o remanescente dos 30,0% é um segundo constituinte de hidroxipropilmetilcelulose; o primeiro e segundo constituintes correspondem, respectivamente, a um primeiro tipo de hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 80 cp e 120 cp e uma segunda hidroxipropilmetilcelulose que tem uma viscosidade aparente entre 3000 cp e 5600 cp; e a C : dose situa-se numa gama definida por

$$base + \frac{\exp(-K_a \times t) - \exp(-K_e \times t)}{\frac{K_e}{K_a} - 1,5},$$

na qual: C é a concentração média de quetiapina no plasma sanguíneo, em nanograma de quetiapina por mililitro de plasma, ao tempo t após administração da quetiapina a um humano; a base está entre, inclusivamente, 0,1227 e 0,2428; K_e está entre, inclusivamente, 0,2344 e 0,2678; K_a está entre, inclusivamente, 0,1396 e 0,1592; e a dose é maior do que 350 mg.

A invenção pode incluir um método para preparar uma forma de dosagem sólida com uma composição que inclui um ingrediente activo e um primeiro e segundo constituintes. O ingrediente activo pode ser quetiapina. Nalgumas formas de realização da invenção, o método pode compreender introduzir num modelo multivariado os primeiros dados correspondentes a um primeiro constituinte; introduzir no modelo os segundos dados correspondentes a um segundo constituinte; utilizar o modelo, identificando uma proporção entre uma quantidade do primeiro constituinte e uma quantidade do segundo constituinte de modo a que a forma de dosagem satisfaça um critério de dissolução quando a composição inclui o primeiro e segundo constituintes na proporção da relação. Este método pode ser utilizado, por exemplo, para encontrar uma proporção constituinte para se obter um perfil de dissolução desejado face às variações nas propriedades dos constituintes, tais como variações entre lotes ou entre origens que possam ocorrer durante a preparação da forma de dosagem, tal como o fabrico à escala industrial ao longo de um intervalo de tempo prolongado, quando lotes idênticos de constituintes possam não estar imediatamente disponíveis.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo constituintes compreendem, respectivamente, o primeiro e segundo lotes de hidroxipropilmetilcelulose. Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo lotes têm primeira e segunda viscosidades, respectivamente, e a primeira viscosidade é diferente da segunda viscosidade. Nalgumas formas de realização, a primeira viscosidade situa-se na gama de 80-120 cp e a segunda viscosidade situa-se na gama de 3000-5600 cp.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem viscosidades medidas correspondentes ao primeiro e segundo lotes, respectivamente. Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem teores de hidroxipropoxilo do primeiro e segundo lotes, respectivamente. Nalgumas formas de realização, pelo menos, um dos teores de hidroxipropoxilo é medido utilizando ressonância magnética nuclear. Nalgumas formas de realização, pelo menos, um dos teores de metoxilo é medido utilizando ressonância magnética nuclear.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem pesos moleculares correspondentes ao primeiro e segundo lotes, respectivamente.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem teores de metoxilo do primeiro e segundo lotes, respectivamente.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem informação sobre o tamanho de partícula correspondente ao primeiro e segundo lotes, respectivamente. A informação sobre o tamanho de partícula pode ser caracterizada como a % que passa através da malha 100 (um índice que pode ser

retirado do certificado de análise dos fornecedores; tamanhos mais pequenos de "malha" de peneiro de 3 1/2 a 400 são designados pelo número de orifícios por polegada linear no peneiro. Assim, um peneiro de malha 100 tem 100 orifícios por polegada. Por exemplo, um peneiro de malha 100 pode ter orifícios que são 149 × 149 micrones. A % através de um peneiro de malha 100 é por conseguinte a percentagem em peso de partículas que têm um diâmetro inferior a 149 micrones). O tamanho de partícula também pode ser caracterizado pelo diâmetro médio de partícula (D50) e/ou pela amplitude de tamanho de partícula, os quais podem ser ambos determinados utilizando uma técnica de difracção de laser.

Nalgumas formas de realização, o primeiro e segundo dados compreendem a informação do número molecular correspondente ao primeiro e segundo lotes, respectivamente.

Nalgumas formas de realização, o método compreende introduzir no modelo um teor de sal de quetiapina correspondente à composição.

Nalgumas formas de realização, o método compreende introduzir no modelo um teor de excipiente correspondente à composição.

Nalgumas formas de realização, o método compreende introduzir o peso da forma de dosagem no modelo.

Nalgumas formas de realização, o método compreende introduzir no modelo uma quantidade de quetiapina correspondente à composição; em que o primeiro e segundo dados compreendem, em relação ao primeiro e segundo lotes, respectivamente: teores de

hidroxipropoxilo; e a informação do peso molecular. Nalgumas formas de realização, os teores de hidroxipropoxilo são caracterizados pelas percentagens em peso de um peso total de hidroxipropilmetilcelulose.

Nalgumas formas de realização, a proporção do primeiro em relação ao segundo componente tem: um valor mínimo de 15% do peso da composição: 15% do peso da composição; e um valor máximo de 29% do peso da composição: 1% do peso da composição.

Nalgumas formas de realização, o critério de dissolução é satisfeito quando a formulação numa forma de dosagem sólida, quando submetida a condições predeterminadas durante um período de tempo, se dissolve numa extensão que está dentro de uma gama predeterminada. Nalgumas formas de realização, o critério de dissolução é satisfeito quando a extensão é óptima dentro da gama.

Nalgumas formas de realização, quando a proporção é uma primeira proporção, a utilização do modelo inclui prever a dissolução de uma segunda proporção; e a extensão de dissolução é óptima quando a extensão está mais próxima do centro da gama do que está a dissolução correspondente à segunda proporção.

A invenção pode incluir um método para a preparação de uma forma de dosagem ao estabelecer para as primeira e segunda propriedades do primeiro e segundo constituintes, respectivamente, uma correlação entre uma proporção e a informação do perfil de dissolução; em que a proporção é entre uma quantidade do primeiro constituinte e uma quantidade do segundo constituinte de modo a que a forma de dosagem satisfaça

um critério de dissolução quando a composição inclui o primeiro e segundo constituintes na proporção da relação.

Nalgumas formas de realização, a primeira propriedade promove a dissolução; e a segunda propriedade retarda a dissolução. Nalgumas formas de realização, a primeira propriedade corresponde ao teor de hidroxipropoxilo.

Nalgumas formas de realização, a segunda propriedade corresponde à viscosidade, peso molecular ou número molecular.

Nalgumas formas de realização, a primeira propriedade corresponde ao teor de hidroxipropoxilo e a segunda propriedade corresponde à viscosidade.

Nalgumas formas de realização, a informação do perfil de dissolução inclui um primeiro valor correspondente a um tempo e um segundo valor correspondente à extensão de dissolução a esse tempo.

Nalgumas formas de realização, a correlação pode ser incorporada num modelo multivariado.

O método pode incluir a medição do hidroxipropoxilo e metoxilo de uma multiplicidade de lotes de hidroxipropilmetilcelulose. Nalgumas formas de realização a medição é implementada utilizando ressonância magnética nuclear (RMN). Um primeiro tipo de hipromelose tem uma primeira viscosidade e um segundo tipo pode ter uma segunda viscosidade. O método pode incluir introduzir num modelo multivariado, a potência do comprimido e o teor de hidroxipropoxilo e o peso molecular de cada um do primeiro tipo e do segundo tipo. O

método também pode incluir introduzir no modelo uma série de proporções entre uma quantidade do primeiro tipo e uma quantidade do segundo tipo. O método também pode incluir identificar, utilizando o modelo, uma proporção óptima que corresponda a um perfil de dissolução preditivo que tem um desvio menor de um perfil alvo do que o desvio obtido utilizando as outras proporções. Alternativamente, o método pode incluir identificar, utilizando o modelo, pelo menos, uma proporção que produza uma formulação que satisfaça um perfil de dissolução desejado.

Nalgumas formas de realização, o modelo pode ser um modelo de rede neuronal artificial ("ANN").

Nalgumas formas de realização, a correlação pode ser incorporada numa tabela de consulta.

Formulações ilustrativas para potências de comprimido de 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg são mostradas nos Quadros 1-5, respectivamente:

Quadro 1

Potência do comprimido: 50 mg		
Ingredientes	Massa (mg)	% em peso
Fumarato de quetiapina ¹ (quetiapina)	57,56 (50,00)	11,5 (10,0)
Lactose mono-hidratada	125,72	25,1
Celulose microcristalina	125,72	25,1
Citrato de sódio di-hidratado	36,00	7,2
hipromelose 2208 100 cp	120,00	24,0
hipromelose 2208 4000 cp	30,00	6,0

(continuação)

Estearato de magnésio	5,00	1,0
Água purificada	qb	--
Massa Total do Comprimido	500,00	100,0

¹ Fumarato de quetiapina contém 86,86% em peso de quetiapina

Quadro 2

Potência do comprimido: 150 mg		
Ingredientes	Massa (mg)	% em peso
Fumarato de quetiapina ¹ (quetiapina)	172,69 (150,00)	30,0 (26,1)
Lactose mono-hidratada	74,65	13,0
Celulose microcristalina	74,65	13,0
Citrato de sódio di-hidratado	71,88	12,5
hipromelose 2208 100 cp	120,75	21,0
hipromelose 2208 4000 cp	51,75	9,0
Estearato de magnésio	8,63	1,5
Água purificada	qb	--
Massa do Núcleo do Comprimido	575,00	100,0

¹ Fumarato de quetiapina contém 86,86% em peso de quetiapina

Quadro 3

Potência do comprimido: 200 mg		
Ingredientes	Massa (mg)	% em peso
Fumarato de quetiapina ¹ (quetiapina)	230,26 (200,00)	38,4 (33,3)
Lactose mono-hidratada	52,87	8,8
Celulose microcristalina	52,87	8,8
Citrato de sódio di-hidratado	75,00	12,5

(continuação)

hipromelose 2208 100 cp	138,00	23,0
hipromelose 2208 4000 cp	42,00	7,0
Estearato de magnésio	9,00	1,5
Água purificada	qb	--
Massa do Núcleo do Comprimido	600,00	100,0

¹ Fumarato de quetiapina contém 86,86% em peso de quetiapina

Quadro 4

Potência do comprimido: 300 mg		
Ingredientes	Massa (mg)	% em peso
Fumarato de quetiapina ¹ (quetiapina)	345,38 (300,00)	43,2 (37,5)
Lactose mono-hidratada	49,31	6,2
Celulose microcristalina	49,31	6,2
Citrato de sódio di-hidratado	100,00	12,5
hipromelose 2208 100 cp	200,00	26,0
hipromelose 2208 4000 cp	40,00	4,0
Estearato de magnésio	16,00	2,0
Água purificada	qb	--
Massa do Núcleo do Comprimido	800,00	100,0

¹ Fumarato de quetiapina contém 86,86% em peso de quetiapina

Quadro 5

Potência do comprimido: 400 mg		
Ingredientes	Massa (mg)	% em peso
Fumarato de quetiapina ¹ (quetiapina)	460,50 (400,00)	52,9 (46,0)
Lactose mono-hidratada	15,50	1,8
Celulose microcristalina	15,60	1,8

(continuação)

Citrato de sódio di-hidratado	100,00	11,5
hipromelose 2208 100 cp	234,90	27,0
hipromelose 2208 4000 cp	26,10	3,0
Estearato de magnésio	17,40	2,0
Água purificada	qb	--
Massa do Núcleo do Comprimido	870,00	100,0

¹ Fumarato de quetiapina contém 86,86% em peso de quetiapina

A FIG. 1 mostra unidades de glucose anidra substituída que constituem a hipromelose e estão envolvidas nos processos de dissolução que serão discutidos em mais pormenor abaixo com respeito a determinadas formas de realização ilustrativas.

As formulações podem ser incorporadas em comprimidos de 50, 150, 200, 300 e 400 mg de libertação prolongada que podem ser fabricados utilizando um ou mais dos dispositivos e processos seguintes: processos correntes de granulação húmida de elevado esforço de corte, secador de leito fluidizado, moagem, mistura, compressão, processos aquosos de revestimento de película e quaisquer outros processos adequados que são iguais ou semelhantes a outros processos de fabrico utilizados em toda a indústria farmacêutica.

As matérias-primas podem ser transferidas para o granulador de elevado esforço de corte e podem ser misturadas durante 10 minutos. Todos os excipientes (à excepção do estearato de magnésio) podem ser adicionados ao granulador de elevado esforço de corte. Pode utilizar-se um tempo de mistura a seco de 10 minutos.

Durante a fase de granulação húmida pode adicionar-se água à mistura a seco para completar a granulação. Pode existir uma gama tanto na quantidade de água adicionada à granulação como na velocidade de adição de água para proporcionar um produto aceitável.

O material moído a húmido pode ser seco num secador de leite fluidizado. Para cada humidade de lote pode ser conseguido um alvo $\leq 3\%$ de perda por secagem (LOD).

Pode utilizar-se um triturador de percussão para redução do tamanho da granulação para proporcionar características adequadas de fluxo e compressão.

Pode utilizar-se um tempo de mistura para o lubrificante de 3 minutos.

No Quadro 6 são mostrados parâmetros ilustrativos de processamento de comprimidos para duas unidades industriais diferentes.

Quadro 6

	50 mg		200 mg		300 mg		400 mg	
Unidade fabril	1	2	1	2	1	2	1	2
Tempo de mistura a seco (min)	10	10	10	10	10	10	10	10
Quantidade de água (mg/comprimido)	151,2	187,6	163,0	240,0	242,0	300,3	263,1	320,3
Velocidade de adição de água (kg/minuto)	5	11	9	12	10	11	10	10
Tempo extra granulação (minutos)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Perda por secagem (% p/p)	$\leq 3,0$	$\leq 3,0$	$\leq 3,0$	$\leq 3,0$	$\leq 3,0$	$\leq 3,0$	$\leq 3,0$	$\leq 3,0$

(continuação)

Crivo de moinho (mm)	3,0	1,3	2,5	1,7	2,5	2,4	3,0	2,8
Peso do comprimido (mg)	500	500	600	600	800	800	870	870
Dureza (kp)	≥20	≥20	≥20	≥20	≥20	≥20	≥20	≥20
Friabilidade	≤1%	≤1%	≤1%	≤1%	≤1%	≤1%	≤1%	≤1%

A FIG. 2 mostra um diagrama de fluxo ilustrativo para o fabrico de comprimidos de fumarato de quetiapina. O processo 200 de fabrico pode incluir o fluxo 210 do processo e o equipamento 250 de processamento. O fluxo de processo pode incluir a mistura a seco e granulação 212 a húmido utilizando um granulador de elevado esforço de corte 252, moagem 214 húmida utilizando crivo 254, secagem 216 utilizando secador 256 de leito fluidizado, moagem 218 utilizando moinho 258 percussor ou de crivo, mistura 220 utilizando misturador 260 de difusão, transformação em comprimidos 222 utilizando prensa rotativa 262 e revestimento 224 utilizando uma cuba 264 de revestimento. O fluxo 210 e equipamento 250 são meramente ilustrativos e pode utilizar-se outros passos de fluxo adequados, bem como equipamento de processamento.

Relativamente ao passo 253, é mostrada uma lista ilustrativa de constituintes para serem misturados a seco e granulados a húmido com um granulador 252 de elevado esforço de corte. O estearato de magnésio 263 pode ser adicionado através do crivo 265 durante a mistura 220. A suspensão de revestimento 267 pode ser incluída no processo 224 de revestimento.

Utilizou-se o protocolo seguinte para determinar as concentrações de ingrediente activo no plasma sanguíneo de doentes. As FIGS. 3-6 mostram gráficos da concentração no plasma - tempo (média e gama).

Realizou-se um estudo multicêntrico, aberto de dose múltipla para avaliar as farmacocinéticas de estado estacionário de comprimidos industriais compreendendo formulações de estudo ("SF") possuindo as seguintes potências de quetiapina: 50 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg. As formulações de estudo têm as composições que são descritas nos Quadros 1-5. Após um período de eliminação de 2 dias, os doentes receberam uma vez por dia doses orais das formulações de estudo e do medicamento de libertação imediata ("IR") que se encontra presentemente disponível sob a marca registada "Seroquel" (disponível de AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware) como se segue: 50 mg de SF nos Dias 1 a 4, 200 mg de SF nos Dias 5 a 7, 300 mg de SF nos Dias 8 a 11, 400 mg de SF nos Dias 12 a 14 e 300 mg de IR nos Dias 15 a 17. Nos Dias 4 e 11, os doentes consumiram um pequeno-almoço padronizado com elevado teor em gordura dentro de 10 minutos da sua dose programada. Utilizou-se os dados do Dia 3 (50 mg; FIG. 3), Dia 7 (200 mg; FIG. 4), Dia 10 (300 mg; FIG. 5) e Dia 14 (400 mg; FIG. 6) e assumiu-se que tinha sido atingido o estado estacionário para cada nível de dose. Em cada gráfico (FIGS. 3-6), as barras de erros correspondem a um intervalo de previsão de 95%.

Os dados do estudo são indicados nos Quadros 6A e 6B. No Quadro 6A, C_t é concentração, em nanograma por mililitro de plasma, a um tempo, t , o qual é expresso em horas após ingestão do comprimido. AUC_{cum_t} é a área acumulativa sob a curva de concentração, em (nanograma de quetiapina) \times hora/mililitro, ao tempo t , o qual é expresso em horas após ingestão do comprimido. As quantidades mostradas no Quadro 6A que são derivadas de C_t e AUC_{cum_t} são explicadas acima.

Quadro 6A.

	50 mg			200 mg			300 mg			400 mg		
	L ¹	M ²	U ³	L	M	U	L	M	U	L	M	U
C ₁	-5,7	30,9	67,6	-11,4	120	251	-43,8	149	341	15,9	203	391
C ₄	-8,0	57,9	124	32,2	224	416	92,4	342	592	-6,5	523	1052
C ₈	-0,1	52,2	105	-24,9	236	496	71,4	381	692	63,1	424	785
C ₁₂	-2,6	35,9	74,3	4,6	164	323	-22,3	301	624	11,1	312	613
C ₁₆	-126	55,0	236	-15,6	118	251	-62,2	185	431	-10,9	218	448
C _{max}	-51,5	93,9	239	3,9	302	601	119	465	810	80	594	1109
t _{max} ⁴	2	6	16	2	6	8	2	6	10	3	3,6	8
C ₂₄	-9,5	14,8	39,2	-25,7	64,9	156	-54,6	105	266	-38,1	114	265
C _{max} : C ₂₄	-10,9	12,1	35,2	-5,8	7,5	20,9	-5,7	8,0	21,6	-8,1	8,9	25,9
C _{med, max} ⁵	5,1	60,9	117	-35,3	258	550,4	54,3	385	717	-16,8	523	1062
t _{med, max}		3			6			6			3	
C _{med, 24}		14,8			64,9			105			114	
C _{med, max} : C _{med, 24}		4,1			4,0			3,7			4,6	
AUC _{cum, 1}	-4	21	46	-21	78	177	-57	120	297	3	162	320
AUC _{cum, 4}	8	180	352	35	677	1318	38	904	1771	143	1410	2677
AUC _{cum, 8}	34	411	789	188	1652	3115	575	2399	4223	575	3367	6158
AUC _{cum, 12}	83	587	1092	251	2450	4650	958	3757	6555	916	4819	8722
AUC _{cum, 16}	111	753	1396	362	3014	5666	1062	4699	8336	1037	5861	10658
AUC _{cum, 24}	-43	946	1935	441	3670	6899	917	5734	10551	1031	7032	13033

¹ Limite de confiança inferior para dados individuais (bilateral, p=0,05, n=12)

² Média para dados individuais (n=12)

³ Limite de confiança superior para dados individuais (bilateral, p=0,05, n=12)

⁴ Valores mínimo, mais frequente e máximo observados

⁵ O valor máximo de C_{med}, a concentração média no plasma para todos os indivíduos num único ponto no tempo

No Quadro 6B, C/dose_t é uma proporção independente da potência da concentração, em nanograma de quetiapina por mililitro de plasma, relativamente à potência do comprimido, em mg de quetiapina, a um tempo, t, o qual é expresso em horas após ingestão do comprimido.

Quadro 6B

	L ¹	M ²	U ³
C/dose ₁	0,433	0,556	0,678
C/dose ₄	1,01	1,18	1,35
C/dose ₈	0,930	1,14	1,35
C/dose ₁₂	0,590	0,830	1,07
C/dose ₁₆	0,204	0,713	1,22

- ¹ Limite de Confiança Inferior para a C/dose calculada a partir de C_{ave} para cada potência para cada ponto no tempo (bilateral, p=0,05, n=4)
- ² Média Total de C/dose calculada a partir de C_{ave} para cada potência para cada ponto no tempo (n=4)
- ³ Limite de Confiança Superior para a C/dose calculada na mesma base que o LCL

Cada gráfico (FIGS. 3-6) também mostra a curva de melhor ajustamento com base num modelo farmacocinético ("PK") utilizando constantes de velocidade de absorção e eliminação de primeira ordem do fármaco K_e e K_a, respectivamente, com a equação

$$Y = base + \left(\frac{1000(\exp(-K_a \times t) - \exp(-K_e \times t))}{\frac{K_e}{K_a} - 1,5} \right). \quad (\text{Ver, e. g., "The Time Course of Drug Action," Neubig, R. R., em } \underline{\text{Principles of Drug Action}}, \text{ Pratt, W. B., Taylor, P., (Eds), 3}^{\text{a}} \text{ Edição, Churchill Livingstone, Inc. 1990.)}$$

Os parâmetros do modelo PK, os valores de melhor ajustamento e os erros padrões ("SE"), juntamente com o intervalo de confiança de 95%, para as quantidades de ingrediente activo de 50 mg, 200 mg, 300 mg e 400 mg, respectivamente, são definidos nos Quadros 7-10, os quais correspondem aos dados mostrados nas FIGS. 3-6, respectivamente.

Quadro 7

Parâmetro do Modelo PK	Estimativa (valor de melhor ajustamento)	EP (IC DE 95%)
Base	0,3733	3,293 (-6,077 até 6,832)
Ke	0,8421	0,08356 (0,6783 até 1,006)
Ka	0,05765	0,005473 (0,04693 até 0,06838)

Quadro 8

Parâmetro do Modelo PK	Estimativa (valor de melhor ajustamento)	EP (IC DE 95%)
Base	25,86	12,54 (1,285 até 50,44)
Ke	0,3541	0,03004 (0,2953 até 0,4130)
Ka	0,1033	0,008447 (0,08678 até 0,1199)

Quadro 9

Modelo PK	Estimativa (valor de melhor ajustamento)	EP (IC DE 95%)
Base	42,15	18,05 (6,874 até 77,52)
Ke	0,2592	0,01879 (0,2224 até 0,2960)
Ka	0,1033	0,007459 (0,08872 até 0,1180)

Quadro 10

Modelo PK	Estimativa (valor de melhor ajustamento)	EP (IC DE 95%)
Base	62,96	22,87 (18,13 até 107,8)
Ke	0,2959	0,01975 (0,2571 até 0,3346)
Ka	0,1390	0,008857 (0,1217 até 0,1564)

Os parâmetros do modelo PK, os valores de melhor ajustamento e os erros padrão (intervalo de confiança a 95%) para a curva normalizada à dose são definidos no Quadro 11, o qual corresponde aos dados mostrados na FIG. 7. As barras de erro correspondem ao intervalo de confiança de 95%.

Quadro 11

Parâmetro do Modelo PK	Estimativa (valor de melhor ajustamento)	EP (IC DE 95%)
Base	0,1828	0,03065 (0,1227 até 0,2428)
Ke	0,2511	0,008518 (0,2344 até 0,2678)
Ka	0,1494	0,005004 (0,1396 até 0,1592)

A hipromelose hidrata rapidamente após ingestão para formar uma camada contínua de gel. A camada de gel actua inicialmente para evitar a molhagem e, conseqüente, desintegração do núcleo do comprimido, o que conduziria a uma libertação rápida e completa do fármaco e, depois, posteriormente para mediar a libertação de fármaco via um mecanismo complexo que envolve o prolongamento para dentro da camada de gel hidratada, dilatação, difusão do fármaco através do gel para o meio circundante, e erosão que resulta numa libertação de ingrediente activo e de hipromelose a partir da superfície exterior. Ver "Using Dow Excipientes for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems" Guia Técnico publicado pelo Dow Chemical Company, Setembro de 2006, o qual é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

A hipromelose é um éter de celulose obtido por modificação química de celulose, um hidrato de carbono natural que contém uma estrutura repetida de unidades de glucose anidra. A própria celulose é um polímero fibroso insolúvel; no entanto, cada unidade de glucose anidra contém 5 grupos hidroxilo reactivos, dois dos quais são utilizados na propagação da cadeia, o que deixa três sítios para substituição química. Para aplicações farmacêuticas, os substituintes mais habitualmente utilizados são metilo, etilo e hidroxipropilo. As etilceluloses são

insolúveis em água mas são solúveis em determinados solventes orgânicos e têm utilidade, quer isoladas ou em combinação com outros excipientes, como revestimento de comprimidos ou no fabrico de comprimidos de matriz hidrófoba. As metilceluloses são geralmente solúveis em água, enquanto as hidroxipropilceluloses são solúveis tanto em água como em determinados solventes orgânicos. A hipromelose pode estar substituída com grupos metilo e hidroxipropilo, permitindo desse modo um ajustamento fino de propriedades para aplicações tal como a utilização em comprimidos de matriz hidrófila (ver FIG. 1).

A concentração de hipromelose é uma consideração importante na concepção de um comprimido de matriz hidrófila de libertação controlada. A concentração de hipromelose tem de ser suficientemente elevada para garantir que se forme uma camada contínua de gel, imediatamente após exposição a um meio aquoso. No entanto, uma vez ultrapassada essa concentração, um aumento na concentração de hipromelose conduzirá a uma diminuição na velocidade de libertação devido a um aumento no tempo necessário para a hipromelose se desenredar na superfície do comprimido. Nalgum momento, o efeito de desenredamento atingirá uma plataforma, pelo que um aumento adicional na concentração de hipromelose não resultará numa maior redução na velocidade de libertação do fármaco. Isto deve-se ao facto da libertação do fármaco não resultar apenas da erosão da hipromelose, mas também da difusão de fármaco solubilizado dentro da matriz hidratada. A posição precisa do limiar de concentração inferior e da plataforma de concentração superior dependerá das características e carga do fármaco e outros excipientes, mas duma maneira geral a concentração de hipromelose situar-se-á na gama de 20% até 50%.

As hipromeloses podem ser caracterizadas pelos parâmetros seguintes:

Grau de substituição ("GS"). GS refere-se ao nível de substituição em termos do número de grupos hidroxilo substituídos, independentemente da natureza do grupo substituinte, expresso como uma média. Para a hipromelose, o GS é geralmente redefinido para reflectir apenas a substituição metoxilo. Em quaisquer dos casos o número total de grupos hidroxilo disponíveis é igual a 3, pelo que o GS se situa entre 0 e 3, mas situa-se mais tipicamente entre 1,3 e 2,6.

Substituição molar ("SM"). Para a hipromelose, a SM refere-se à extensão da substituição com hidroxipropilo em termos de moles por mole de glucose anidra e é expressa como uma média. Os valores típicos situam-se na gama de 0,2 - 0,4. Uma vez que cada grupo hidroxipropilo contém um grupo hidroxilo, não existe um limite superior teórico para a for SM.

Doseamento. Doseamento refere-se ao teor de metoxilo ($-OCH_3$) e hidroxipropoxilo ($-OCH_2CHOHCH_3$), expresso como uma percentagem.

Química. A química é definida pelos valores do doseamento e é importante na determinação da hidrofilicidade e, desse modo, da solubilidade da hipromelose. A hipromelose que é vendida sob a marca registada METHOCEL[®] (The Dow Chemical Company, Michigan, E.U.A.) está disponível em quatro tipos estabelecidos que são diferenciados pela química, como se mostra no Quadro 12.

Quadro 12

Marca registada	Nome compendial	Teor nominal de metoxilo	Teor nominal de hidroxipropoxilo
METHOCEL [®] A / Metolose [™] SM	metilcelulose	29%	0%
METHOCEL [®] K / Metolose [™] 90SH	Hipromelose 2208	22%	8%
METHOCEL [®] E / Metolose [™] 60SH	Hipromelose 2910	29%	10%
METHOCEL [®] F / Metolose [™] 65SH	Hipromelose 2906	29%	6%

Para uma formulação de comprimido de matriz de libertação controlada, uma velocidade rápida de hidratação / gelificação para o polímero controlador da velocidade, tal como hipromelose, pode proporcionar à formulação uma camada protectora em torno do núcleo do comprimido. As velocidades de hidratação dos vários tipos de hipromelose diferem devido à diferença na química. Foi postulado que um grupo hidroxipropilo actua como um substituinte hidrófilo que contribuiu fortemente para a velocidade de hidratação, enquanto um grupo metoxilo é relativamente hidrófobo e não contribui para a velocidade de hidratação. Assim, a velocidade de hidratação das diferentes químicas de hipromelose é considerada como dependendo da proporção da substituição de hidroxipropoxilo em relação ao metoxilo, exibindo as químicas de proporções mais elevadas uma hidratação / gelificação mais rápidas. Assim, os produtos de química K e E são muito geralmente utilizados em comprimidos de matriz de libertação controlada.

Os teores de hidroxipropoxilo e metoxilo da hipromelose são geralmente medidos utilizando uma modificação da reacção de

alcoxilo de Zeisel, a qual utiliza um tratamento de ácido iodídrico seguido de determinação por cromatografia em fase gasosa dos iodetos de metilo e isopropilo libertados (ver, e. g., A Farmacopeia dos Estados Unidos (USP30-NF25), United States Pharmacopoeia Convention, Inc., 2007, p. 2323 e Método da DOW Analytical DOWM 100755-ME00B, The Dow Chemical Company, 2002). A preparação da amostra é longa, envolve a utilização de reagentes perigosos a temperatura e pressão elevadas e requer controlo cuidadoso para se obterem resultados com significado.

A espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de Protão (RMN de ^1H) tem sido utilizada para medir o teor de hidroxipropoxilo da O-(2-hidroxipropil)celulose (ver, e. g., Determination of substituent distribution in cellulose ethers by ^{13}C - e ^1H -RMN studies of their acetylated derivatives: O-(3-hidroxipropil)celulose, Tezuka, Y.; Imai, K.; Oshima, M. e Ciba, T., *Carbohydr. Res.* 196, 1 (1990)). Um processo semelhante, envolvendo a preparação de um derivado de acetilo do polímero intacto para conferir solubilidade nos solventes de RMN através de uma gama lata de substituição, foi desenvolvido para a hipromelose (ver, e. g., Método 1 de RMN, abaixo). Este método apresenta uma precisão superior à do método USP, mas a preparação da amostra é longa (a reacção de acetilação demora 3 dias). A determinação do teor de hidroxipropoxilo da hidroxipropilcelulose sem derivatização, utilizando clorofórmio deuterado como solvente, foi descrita (ver, e. g., Determination of molar substitution and degree of substitution of hydroxypropyl cellulose by nuclear magnetic resonance spectrometry. Ho, F. F.-L., Kohler, R. R., Ward, G. A., *Anal. Chem.* 44, 178 (1972)); no entanto, uma avaliação recente deste processo mostrou uma má reprodutibilidade (ver, e. g., Determination of the hydroxypropoxy content in hydroxypropyl

cellulose by ^1H RMN. Andersson, T., Richardson, S., Erikson, M., *Pharmeuropa* 15, 271 (2003)). Têm sido efectuados outros trabalhos para desenvolver um método para determinar os teores de hidroxipropoxilo e metoxilo de Hipromelose não derivatizada, utilizando $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}$ como solvente, o qual é adequado para utilização em rotina (ver Método 2 de RMN, abaixo).

Método 1 de RMN. O grau de substituição é indirectamente determinado em amostras acetiladas por ressonância magnética nuclear de protão (RMN de ^1H). A acetilação da amostra é realizada dissolvendo 75 mg de cada uma das amostras de polímero em 2,25 mL de anidrido acético e 0,75 mL de piridina. As soluções são aquecidas até 90 °C sob agitação durante 6 horas e são depois submetidas a diálise contra água desionizada numa membrana de diálise Spectra/Por (com um limiar de massa molar a 10 kDa) durante 24 horas. Seca-se as amostras antes da dissolução em clorofórmio deuterado (0,8 mg/mL). Os espectros de RMN de ^1H são registados num espectrómetro Varian 500 Inova (E.U.A.) a operar a um campo magnético de 11,7 T e munido com uma sonda de gradiente para ^1H com detecção inversa de 5 mm. O decaimento de indução livre é registado com pelo menos 16 varrimentos e a janela espectral é entre -1 e 16 ppm, em relação ao sinal do solvente CDCl_3 . Os espectros são registados a 50 °C. As percentagens em peso de grupos metoxilo (MeO) e grupos hidroxipropilo (HP) são calculadas de acordo com as fórmulas seguintes:

$$\text{MeO}\% = \frac{(31 \cdot DS \cdot 100)}{(58 \cdot MS + 162 + 14 \cdot DS)}$$
$$\text{HP}\% = \frac{(75 \cdot MS \cdot 100)}{(58 \cdot MS + 162 + 14 \cdot DS)}$$

em que o GS, grau de substituição, e a SM, substituição molar, foram obtidos através dos espectros de RMN (ver, e. g., Determination of the hydroxypropoxy content in hydroxypropyl cellulose by ^1H NMR. Andersson, T., Richardson, S., Erikson, M., *Pharmeuropa* 15, 271 (2003)).

Método 2 de RMN. Os teores de hidroxipropoxilo e metoxilo são determinados directamente por Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear como se segue. Dissolve-se 3,5 a cerca de 4,5 mg de hipromelose num solvente, o qual é 99,96% de D_2O . Aquece-se a hipromelose a cerca de $105\text{ }^\circ\text{C}$ durante cerca de 30 minutos antes de se dissolver no solvente. Aquece-se a hipromelose a cerca de $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante cerca de 15 minutos depois de dissolver no solvente. O espectrómetro de ressonância magnética nuclear compreende uma sonda de detecção inversa $1\text{H}\{\text{X}\}$. A temperatura é de cerca de 353 K. O impulso é de cerca de 45° . A largura de espectro é de cerca de $-2,5$ a $13,5$ ppm. A repetição do impulso é de cerca de 15 segundos. O alargamento de banda exponencial é de cerca de 1,0 Hz. O espectro é referenciado ao pico de dimetilsulfóxido residual (DMSO) a 2,70 ppm. A linha de base do espectro de ressonância magnética nuclear é corrigida. O número de varrimentos é seleccionado de modo a que a relação sinal : ruído a 200 Hz para o pico a 1,2 ppm seja maior do que 500. O número de pontos do domínio temporal é de cerca de 65000. O número de pontos de dados processados é de cerca de 250000.

O Quadro 13 mostra os teores de hidroxipropoxilo ("HP") e metoxilo ("MeO"), expressos como percentagem em peso de 18 formas de dosagem sólida de uma formulação, como determinado utilizando o método da Farmacopeia dos Estados Unidos ("USP"), Método 1 de RMN e Método 2 de RMN.

Quadro 13

Referência do lote	USP HP (%)	RMN(1) HP (%)	RMN(2) HP (%)	USP MeO (%)	RMN(1) MeO (%)	RMN(2) MeO (%)
(a)	8,3	10,1	9,8	23,9	25,3	28,5
(b)	8,0	10,2	9,9	23,9	25,5	28,8
(c)	8,8	10,7	10,4	23,1	24,9	27,4
(d)	8,8	10,9	10,5	23,6	26,0	28,2
(e)	8,7	10,9	10,5	24,3	25,9	29,0
(f)	9,0	10,9	10,6	23,8	25,7	28,4
(g)	8,7	10,5	10,6	23,6	25,8	29,0
(h)	8,8	10,9	10,6	22,9	24,8	27,5
(i)	8,6	11,2	10,6	23,4	25,7	28,2
(j)	8,9	10,8	10,6	24,1	26,0	29,0
(k)	8,8	10,8	10,6	24,0	26,1	29,2
(l)	8,7	11,2	10,7	23,5	25,7	28,5
(m)	8,7	11,5	10,7	23,6	25,7	28,5
(n)	9,0	11,2	10,7	23,6	25,7	28,7
(o)	9,0	11,3	10,8	22,9	24,8	27,6
(p)	9,1	11,1	11,2	22,7	25,8	27,9
(q)	10,0	12,6	11,8	23,4	25,3	26,4
(r)	10,9	13,7	13,4	24,3	26,5	29,1
Precisão intermédia (%RSD)	1,5	1,1	0,6	1,0	0,5	1,5
Reprodutibilidade (%RSD)	Não disponível	1,9	6,4	Não disponível	0,6	10,3

A análise multivariada identificou o teor de hidroxipropoxilo da hipromelose como sendo o factor não controlado mais importante na determinação da libertação de ingrediente activo a partir de formulações. A FIG. 8 mostra os resultados da análise multivariada que identificaram o teor de hidroxipropilo da hipromelose química-USP 2208 de viscosidade elevada e baixa como sendo os factores não controlados mais importantes que afectam a libertação do ingrediente activo a partir das formas de dosagem sólida das formulações. O eixo

vertical mostra a Influência Variável na Projecção, VIP, a qual é uma medida da importância relativa dos factores, listados no eixo horizontal, que podem afectar a libertação. (Ver, e. g., PLS. Wold, S., Johansson, E., Cocchi, M. in 3D-QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications. Kubinyi, H., (ed.), ESCOM Science, Ledien, pág. 523-550, 1993).

Os factores, pela ordem mostrada na FIG. 8, são: Proporção de Polímero (factor controlado utilizado para compensar variações nas características do lote de hipromelose), teor de hidroxipropoxilo na hipromelose de viscosidade baixa ("100 cP HP"), teor de hidroxipropoxilo na hipromelose de viscosidade elevada ("4000 cP HP"), peso molecular médio numérico da hipromelose de viscosidade elevada ("4000 cP Mn"), peso molecular médio ponderal da hipromelose de viscosidade elevada ("4000 cP Mw"), viscosidade da hipromelose de viscosidade baixa ("100 cP Viscosidade"), teor de metoxilo da hipromelose de viscosidade baixa ("100 cP MeO"), % que passa através da malha 100 da hipromelose de viscosidade elevada ("4000 cP malha 100"), diâmetro de partícula médio da hipromelose de viscosidade baixa ("100 cP PS D50"), peso molecular médio ponderal da hipromelose de viscosidade baixa ("100 cP Mw"), % que passa através da malha 100 da hipromelose de viscosidade baixa ("100 cP malha 100"), diâmetro de partícula médio da hipromelose de viscosidade elevada ("4000 cP PS D50"), peso molecular médio numérico da hipromelose de viscosidade baixa ("100 cP Mn"), teor de metoxilo da hipromelose de viscosidade baixa ("4000 cP MeO"), amplitude de tamanho de partícula da hipromelose de viscosidade baixa ("100 cP Amplitude PS"), amplitude de tamanho de partícula da hipromelose de viscosidade elevada ("4000 cP Amplitude PS"), e viscosidade da hipromelose de viscosidade elevada ("4000 cP Viscosidade").

Dada a importância do teor de hidroxipropoxilo é importante utilizar o melhor método de ensaio possível. O Método 2 de RMN, apesar de ser menos robusto do que o Método 1 de RMN (em particular no que se refere à transferência entre laboratórios), ele foi otimizado para a determinação de hidroxipropoxilo e é considerado adequado para operação em rotina por um operador especializado num único local. O Método 1 de RMN é útil como um método de referência ou quando é necessária a aplicação em vários locais, enquanto o método USP é adequado para determinar a conformidade com métodos de farmacopeia mas é considerado demasiado variável para ser utilizado no isolamento como uma ferramenta para selecção do lote de hipromelose. Assim sendo, excepto quando especificado de outro modo, a caracterização da HPMC por RMN refere-se ao Método 2 de RMN.

Ponto de Turvação. As soluções aquosas de hipromelose sofrem um fenómeno conhecido como gelificação térmica, de acordo com o qual, após aquecimento, ocorrerá gelificação a uma temperatura específica determinada pela química e concentração da hipromelose em solução. Este efeito é atribuído a uma perda gradual de água de hidratação à medida que a temperatura aumenta, reflectida por uma diminuição gradual na viscosidade. Assim que a desidratação atinge um ponto crítico predominam as interacções hidrófobas (polímero-polímero), que conduzem a uma estrutura de rede em expansão e a um aumento súbito na viscosidade. A temperatura à qual a transmissibilidade da luz atinge 50% do seu valor original é designada por ponto de turvação. Também se pode medir o início da gelificação (temperatura a 95% de transmissão) como também um perfil completo de temperatura - transmissão.

Um protocolo ilustrativo para determinar o ponto de turvação é como se segue: aquece-se até 75 ± 5 °C 50 mL de ácido cítrico (0,05 M / tampão de hidróxido de sódio (0,09 M) (pH 4,70 - 4,90) num recipiente de 100 mL e adiciona-se 500 ± 2 mg da amostra de hipromelose de ensaio sob agitação rápida. Prossegue-se a agitação durante aproximadamente 5 minutos para assegurar uma dispersão completa. Transfere-se o recipiente para um banho de gelo e prossegue-se a agitação lenta durante mais 20 minutos. A solução resultante é depois refrigerada dum dia para o outro para assegurar dissolução completa.

O ponto de turvação é medido utilizando um Analisador de Ponto de Turvação, tal como o sistema térmico Mettler-Toledo FP900 compreendendo um processador central Mettler-Toledo FP90 e uma célula de medição do ponto de transparência e de turvação Mettler-Toledo FP81C. Enchem-se capilares de amostra (número de peça da Fisher UC-18572 ou equivalente) com solução de amostra até uma altura de aproximadamente 10 mm utilizando uma pipeta Pasteur, tendo a precaução de evitar a retenção de ar, e coloca-se na célula de medição. Mede-se continuamente a transmitância luminosa enquanto se aquece as amostras ao longo da gama de temperatura 40-80 °C a uma velocidade de 1 °C por minuto com um tempo de espera de 30 s. Cada ensaio é realizado em triplicado e registados os valores médios para a T_{cp96} (a temperatura à qual a transmitância da luz é 96% do valor a 40 °C) e T_{cp50} (a temperatura à qual a transmitância da luz é 50% do valor a 40 °C).

O Quadro 14 mostra as medições do ponto de turvação para 16 formas de dosagem sólidas da formulação possuindo um teor de hidroxipropoxilo na gama de 10,2-13,7%.

Quadro 14

Referência do Lote	Tcp96 (°C)	Tcp50 (°C)	Teor de hidroxipropoxilo pelo Método 1 de RMN (%)
1	60,8	64,2	13,7
2	61,8	66,0	11,5
3	61,7	66,1	11,2
4	62,4	66,4	11,2
5	59,7	66,5	12,6
6	63,4	67,5	10,8
7	63,9	67,5	11,2
9	63,8	67,8	10,9
8	64,2	67,9	10,8
10	62,4	68,1	10,9
11	64,3	68,3	10,9
12	65,1	68,9	10,9
13	66,2	70,2	11,3
14	66,3	70,4	10,1
15	63,4	70,8	10,7
16	66,8	71,3	10,2

A FIG. 9 mostra, com base nos dados apresentados no Quadro 14, uma correlação fraca entre o ponto de turvação e o teor de hidroxipropoxilo.

Uma vez que o ponto de turvação está relacionado com a hidrofiliabilidade da hipromelose, uma propriedade que depende grandemente da extensão da substituição com hidroxipropoxilo e metoxilo, é possível que o ponto de turvação possa ser útil como um factor de libertação do ingrediente activo, funcionando como um substituto dos métodos de RMN mais complexos e dispendiosos.

Viscosidade. A viscosidade de uma solução de hipromelose a 2% (peso de hipromelose / peso de água) em água pode ser medida por viscosimetria de Ubbelohde e expressa em centipoise (cp). Informação adicional pode ser encontrada em C.M. Keary, Characterization of METHOCEL cellulose ethers by aqueous SEC with multiple detectors, *Carbohydrate Polimers* 45 (2001) 293-303, o qual é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

A viscosidade e a % que passa através da malha 100 são determinadas pelos fornecedores de hipromelose (e. g., Dow Chemical e Shin-Etsu Chemical Companies). A viscosidade pode ser determinada utilizando um método monográfico de hipromelose da Farmacopeia dos Estados Unidos.

Erosão. As formas de dosagem sólidas podem libertar o ingrediente activo por erosão de hipromelose compactada, a qual pode ser medida como se segue. Prepara-se formas compactadas de hipromelose, as quais podem incluir Methocel K100 e Metolose SR [Tipo 90SH] (Hipromelose 2208 USP, 100 cP), por compressão directa. Mistura-se a hipromelose com estearato de magnésio (1,5%) num misturador em V pequeno durante 2 minutos. Prepara-se formas compactadas utilizando uma prensa F (molde de 0,3 × 0,748") até um peso alvo de 640 mg (± 10 mg) e uma dureza alvo de 20-25Kp. A verificação de valores de peso e dureza consistentes é efectuada determinando o peso e a dureza de 5 formas compactadas individuais antes de se por a prensa em funcionamento e uma vez ligada a prensa retira-se amostras aleatórias para assegurar consistência.

Pode realizar-se estudos de erosão em triplicado utilizando um aparelho de cesto USP I em tampão de ácido cítrico 0,05 M /

NaOH 0,09 M pH 4,8 (900 mL) mantido a 37 °C e agitado a uma velocidade de 100 rpm. Cada forma compactada é pesada antes de se iniciar o ensaio. Os cestos são retirados do meio às 16 horas e secos a 60 °C numa estufa durante um período de 24 horas. Os resíduos são depois arrefecidos sobre desidratante antes de se pesar.

A percentagem de erosão foi calculada como se segue:

$$\% \text{ Erosão} = (W_1 - W_2) * 100 / (W_1),$$

na qual W1 é o peso da forma compactada antes do ensaio e W2 é o peso do resíduo arrefecido.

O Quadro 15 mostra percentagens de erosão para 20 formas de dosagem sólidas da formulação.

Quadro 15

Referência do Lote	Erosão (%) após 16 horas	Dissolução do ingrediente activo às 12 horas (%)
A	29,1	58,2
B	25,5	67,9
C	40,2	69,2
D	42,0	73,9
E	40,6	74,1
F	51,0	77,4
G	48,1	78,0
H	56,7	78,1
I	55,7	78,2

(continuação)

J	50,0	79,2
K	57,7	82,5
L	49,9	82,7
M	57,7	83,8
N	54,4	86,4
O	70,5	91,0
P	69,4	91,4
Q	67,2	92,1
R	72,9	93,5
S	62,1	94,6
T	70,4	97,2

Com base nos dados no Quadro 15, existe uma correlação forte entre a velocidade de libertação do ingrediente activo a partir das formas de dosagem sólidas contendo hipromelose de baixa viscosidade (juntamente com hipromelose de viscosidade elevada e outros excipientes) e a erosão de formas compactadas de hipromelose de baixa viscosidade, como exemplificado na FIG. 10 para um período de dissolução de 12 horas.

Deste modo, o ensaio de erosão poderia ser utilizado como um ensaio de desempenho na avaliação de lotes novos de hipromelose de viscosidade baixa, quer para identificar e rejeitar os lotes que originariam comprimidos com características de libertação de fármaco inaceitáveis, quer para determinar uma proporção apropriada da hipromelose de viscosidade baixa em relação à de viscosidade alta que originaria comprimidos possuindo características de libertação aceitáveis.

Tamanho de partícula. O tamanho de partícula pode ser medido por peneiração com jacto de ar.

Deste modo, os produtos de hipromelose comercialmente disponíveis podem ser classificados em termos de química (teor de metoxilo e hidroxipropoxilo), viscosidade e forma física (tamanho de partícula). No caso de produtos METHOCEL[®], a classificação toma a forma seguinte: METHOCEL[®] X NY P, em que X identifica a hipromelose como E, F ou K; NY indica a viscosidade (sendo N um número e Y, se presente, uma letra que indica um multiplicador, representando "C" 100 e representando "M" 1000, sendo o produto da multiplicação a viscosidade aparente em mPa·s, da solução a 2% em H₂O a 20 °C); P é um sufixo que, se presente, pode ser utilizado para identificar produtos especiais ("LV" refere-se a viscosidade baixa, "CR" a um tipo de libertação controlada, "EP" a um produto que satisfaz os requisitos da Farmacopeia Europeia, etc.).

Um agente tampão (tal como citrato de sódio di-hidratado) pode aumentar o pH dentro de um núcleo de comprimido hidratado, diminuindo desse modo a solubilidade do núcleo para minimizar a libertação difusiva. Para as formulações, a selecção de lactose, celulose microcristalina e estearato de magnésio foi realizada segundo a prática industrial. As formulações para as diferentes potências de comprimidos são mostradas no Quadro 16.

Quadro 16

Ingredientes	Formulação de Comprimido				
	400 mg	300 mg	200 mg	150 mg	50 mg
Fumarato de quetiapina	460,50	345,38	230,26	172,69	57,56
Lactose mono-hidratada	15,50	49,31	52,87	74,65	125,72
Celulose microcristalina	15,60	49,31	52,87	74,56	125,72
Citrato de sódio Di-hidratado	100,00	100,00	75,00	71,88	36,00
hipromelose 2208 100cp	234,90	200,00	138,00	120,75	120,00
hipromelose 2208 4000cp	26,10	40,00	42,00	51,75	30,00
Estearato de magnésio	17,40	16,00	9,00	8,63	5,00
Água purificada	qb	qb	qb	qb	qb
<i>Massa Total do Comprimido</i>	870,00	800,00	600,00	575,00	500,00
Materiais de revestimento					
HPMC 2910, 6 cps	0	11,765	8,82	0	7,353
Polietilenoglicol 400 NF	2,726	3,529	2,65	1,802	2,206
Cromatona DDB ^a	19,077	4,706	3,53	12,608	2,941
Água purificada	123,6	180,0	135,0	81,7	112,5
<i>Massa Total do Revestimento</i>	21,8	20,0	15,0	14,4	12,5

^a As misturas de pigmentos com a luminosidade e a cor indicadas são como se segue: SSR 400 mg: 8146W (branco); SSR 300 mg: 8580Y (amarelo); SSR 200 mg: 7757-Y (amarelo); SSR 150 mg: 8146W (branco); SSR 50 mg: 7756-OR (laranja).

Investigações revelaram a existência de variabilidade na dissolução do comprimido dentro de um lote de comprimidos que não podia ser atribuída a um só factor, mas dependia de quatro factores da hipromelose: viscosidade / peso molecular, distribuição do tamanho de partícula, teor de hidroxipropoxilo e teor de metoxilo. Constatou-se que a importância relativa destes factores variava em função da potência do comprimido, e constatou-se que a hipromelose de fornecedores diferentes (e. g., Dow Chemical Company e Shin-Etsu, Ltd.) se comportava de modo diferente.

Um aumento na viscosidade (um aumento no comprimento da cadeia e, desse modo, no peso molecular) conduz a uma redução na

velocidade de erosão da superfície e, por esse motivo, na velocidade de libertação do fármaco. Existe alguma evidência que este efeito pode atingir uma plataforma a viscosidades elevadas. As misturas de hipromelose de viscosidade elevada e baixa para se conseguir uma viscosidade intermédia podem ser modeladas utilizando a equação de Phillipof: $\eta = (1 + KC)^8$, em que η = viscosidade em cp, K = uma constante para cada lote individual de polímero e C = concentração expressa como uma percentagem. As formulações que incluam combinações de tipos de hipromelose podem ser susceptíveis a variações na viscosidade que possam ocorrer em resultado de variações dentro das especificações dos lotes de hipromelose.

O efeito da variação deliberada da viscosidade ocasionada pelo ajuste das proporções dos tipos de viscosidade baixa e elevada de hipromelose 2208, como caracterizado pelo peso molecular médio ponderal (Mw), para três lotes de comprimidos, é mostrado na FIG. 11.

As partículas mais pequenas que têm uma relação área superficial : massa maior, hidratam mais rapidamente do que as partículas maiores. Isto leva à formação mais eficaz da barreira protectora de gel. Pelo contrário, os comprimidos fabricados a partir de partículas maiores de hipromelose tendem a desintegrar. Isto leva a uma libertação rápida e não controlada de fármaco.

No que se refere ao teor de hidroxipropoxilo e metoxilo, a formulação e métodos de preparação baseiam-se em teorias que estão em desacordo com hipóteses amplamente aceites sobre a química da matriz de hipromelose (ver, e. g., Using Dow

Excipients for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems, The Dow Chemical Company, Midland, MI, 2006). Foi anteriormente postulado, como mencionado atrás, que o grupo hidroxipropilo actua como um substituinte hidrófilo que contribui fortemente para a velocidade de hidratação, enquanto o grupo metoxilo actua como um substituinte relativamente hidrófobo e não contribui para a velocidade de hidratação. Assim, a velocidade de hidratação das diferentes químicas de hipromelose foi considerada ser dependente da proporção de substituição hidroxipropoxilo : metoxilo.

Contrariamente a esta hipótese, as medições do ponto de turvação mostraram que, para os lotes de polímero estudados, os grupos metoxilo e hidroxipropoxilo actuam ambos como substituintes hidrófobos, pelo que um aumento no teor de qualquer um deles leva a uma diminuição no ponto de turvação. A relação inversa entre o teor de hidroxipropilo e o ponto de turvação para os lotes de hipromelose possuindo um nível semelhante de substituição de metoxilo é mostrada na FIG. 12. Além disso, quando se utiliza lotes de hipromelose na formulação, mantendo todos os outros factores iguais, uma tal diminuição no ponto de turvação leva a um aumento na velocidade de libertação de fármaco, como se mostra na FIG. 13. Os estudos sobre o mecanismo de libertação demonstraram que a libertação de quetiapina a partir dos comprimidos é controlada exclusivamente pela erosão, como ilustrado pelos perfis de libertação coincidentes para a quetiapina e a hipromelose na FIG. 14. Assim, as variações no teor de metoxilo e no teor de hidroxipropoxilo afectam a velocidade de erosão.

Os métodos de preparação da formulação compreendem uma variação em função do lote na proporção de uma hipromelose de

viscosidade elevada e baixa para compensar as variações normais no teor de hidroxipropoxilo, teor de metoxilo e viscosidade dos lotes de hipromelose, as quais levariam de outro modo a uma variabilidade inaceitável no perfil de dissolução da quetiapina a partir dos comprimidos. Os métodos diferem da abordagem "Fórmula-Mestre" convencional, em que cada lote de uma formulação é preparado de modo idêntico misturando o ingrediente activo e excipientes em quantidades fixas e processando-os de modo idêntico. Nos métodos da invenção, o teor total de hipromelose pode ser fixado para todos os lotes mas a proporção de hipromelose de viscosidade baixa e elevada pode ser diferente em lotes diferentes, entre os quais a proporção pode variar entre 15,0:15,0 e 29,0:1,0.

Os métodos da invenção podem envolver processos laboratoriais (e. g., medição de hidroxipropoxilo por ressonância magnética nuclear) que podem ter uma variabilidade reduzida em comparação com os métodos de ensaio compendiais. Os métodos podem envolver ferramentas preditivas para determinar a proporção dos lotes de hipromelose de viscosidade elevada e baixa para conseguir um perfil de dissolução para uma dada potência de formulação. A ferramenta preditiva pode tomar a forma de uma tabela de consulta (derivada de dados históricos), um modelo multivariado matemático ou qualquer outra ferramenta heurística adequada.

Os métodos podem melhorar a frequência com que as formas de dosagem satisfazem as especificações de libertação de fármaco para produtos comerciais, suportam a utilização de uma especificação de compra alargada para os lotes de hipromelose em consonância com a capacidade do fornecedor, permitem a utilização de hipromelose de fornecedores diferentes, suportam a

utilização de locais e escalas de fabrico diferentes e/ou suportam o fabrico de lotes de forma de dosagem possuindo perfis de libertação mais rápidos ou lentos, tal como pode ser requerido para estudos farmacocinéticos.

Os métodos podem ser aplicados às formulações anteriores e a outras formulações de quetiapina ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis ou a formulações compreendendo outras ingredientes activos e um teor de hipromelose entre 15 e 55%.

Algumas formas de realização da invenção compreendem um modelo multivariado que pode ser utilizado para correlacionar as propriedades da hipromelose e a informação da formulação com medições *in vitro* da dissolução de comprimidos. Determinou-se que o teor de hipromelose e a viscosidade de hipromelose contribuem para a velocidade de libertação de quetiapina a partir de formulações de comprimidos de quetiapina de libertação prolongada. Inesperadamente, não só o teor de hipromelose e as proporções de viscosidade afectam as velocidades de libertação, mas também as propriedades do polímero [e. g., teor de hidroxipropoxilo] afectam as velocidades de libertação.

O modelo pode ser um modelo de rede neuronal artificial ("ANN"), o qual pode apresentar erros de previsão pequenos em comparação com outros modelos. Uma ANN é um processo matemático para correlacionar variáveis com uma saída. A ANN desenvolve uma correlação entre entradas conhecidas e saídas conhecidas num processo referido como "instrução". Uma rede neuronal de alimentação de avanço de camada múltipla ("NN") foi descrita, por exemplo, por Despagne, F. e D. Luc Massart, 1998, "Neural networks in multivariate calibration," *Analyst*, 123:157R-178R, o

qual é aqui incorporado por referência na sua totalidade. Uma plataforma de análise numérica vendida sob a marca registada MATLAB, a qual está disponível da The MathWorks, Inc. de Natick, Massachusetts, é uma ferramenta comercialmente disponível para instruir redes neuronais e utilizar redes neuronais definidas para previsão. A NN de alimentação de avanço e de propagação retrógrada rápida estão disponíveis através de um número de pacotes de software comercialmente disponíveis.

A FIG. 15 mostra uma representação simplificada da ANN 1500 de alimentação de avanço com as entradas e saídas relevantes para as formulações da invenção como aqui descritas. A FIG. 15 mostra a camada 1502 de entrada, camada 1504 invisível e camada 1506 de saída. As propriedades e informação de formulação da hipromelose são a camada 1502 de entrada para entrada.

A saída 1506 é a % dissolvida, *i. e.*, a % de quetiapina libertada para um único ponto no tempo. A curva de dissolução de libertação prolongada dos comprimidos de quetiapina como aqui descrita, e outros sais farmacologicamente aceitáveis, podem ser modelados utilizando uma rede neuronal independente por tempo de amostragem de dissolução. Os resultados podem ser combinados para dar um perfil de dissolução que abarca vários pontos no tempo.

Um exemplo de uma arquitectura ANN para formulações de quetiapina como aqui descritas e outros sais farmacologicamente aceitáveis é descrito no Quadro 17. Os itens mencionados no Quadro 17 juntamente com os parâmetros de entrada e resultados de dissolução, definem uma ANN utilizada para comprimidos de quetiapina como aqui descritos (e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, mais particularmente o sal de fumarato). Para