

(11) Número de Publicação: **PT 1424997 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/20 (2007.10) **A61K 47/00** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

| | |
|---|---|
| (22) Data de pedido: 2002.02.20 | (73) Titular(es): SCOLR, INC. 8340 154TH AVENUE, N.E. REDMOND, WA 98052 US |
| (30) Prioridade(s): 2001.09.14 WO PCT/US01/421 2001.11.30 US 997377 | |
| (43) Data de publicação do pedido: 2004.06.09 | (72) Inventor(es): REZA A. FASSIHI US THOMAS DURIG US |
| (45) Data e BPI da concessão: 2007.11.21 042/2008 | (74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA PT |

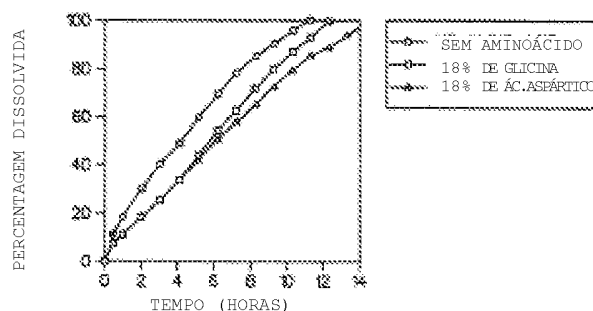
(54) Epígrafe: **FORMA DE DOSAGEM DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA MODULADA POR AMINOÁCIDOS**

(57) Resumo:

RESUMO**"Forma de dosagem de libertação prolongada modulada por aminoácidos"**

É aqui revelada uma forma de dosagem oral de libertação prolongada, tal como um comprimido, compreendendo uma pluralidade de grânulos de uma quantidade eficaz de um composto farmacologicamente activo, pelo menos um aminoácido, e um polímero intragranular, na qual os grânulos estão dispersos numa matriz de polímero extragranular hidrófilo que é mais rapidamente hidratável do que o polímero intragranular. O aminoácido é seleccionado quanto a características de hidropatia dependendo da característica de solubilidade do composto activo.

EFEITO DO AMINOÁCIDO NUMA FORMULAÇÃO DE VERAPIMIL TÍPICA
CONTENDO GUÁR COMO POLÍMERO INTRA- E EXTRAGRANULAR



DESCRIÇÃO**"Forma de dosagem de libertação prolongada modulada por aminoácidos"**CAMPO DO INVENTO

O presente invento refere-se a um comprimido oral contendo compostos farmacologicamente activos. O presente invento encontra particular utilidade na produção de libertação controlada de fármaco e na facilidade de fabricação de comprimidos. Em particular, o invento refere-se a comprimidos de fármaco possuindo um "efeito de descarga" mínimo e um perfil de libertação de fármaco mais linear durante um período de tempo mais longo.

ANTECEDENTES DO INVENTO

Em sistemas tradicionais de matriz de libertação controlada, o fármaco é incorporado numa matriz consistindo de materiais quer hidrófobos quer hidrófilos tais como polímeros. O mecanismo predominante de libertação de fármaco a partir de tais sistemas é a difusão, resultando em perfis de libertação que podem ser descritos por uma cinética proporcional à raiz quadrada do tempo. Estes perfis de libertação são caracterizados por uma libertação inicial rápida seguida por um declínio gradual na velocidade de libertação, resultando num "decréscimo" ("tailing off") prolongado na fase tardia. Este "decréscimo" é muitas vezes acompanhado por dissolução incompleta. Adicionalmente, ocorre tipicamente uma libertação inicial rápida, descrita como um "efeito de descarga" ("burst effect"), que é atribuída à rápida molhagem e dissolução iniciais de fármaco à superfície da forma de dosagem. Este tipo de perfil de libertação curvo pode ser uma desvantagem para fármacos que se pretende que sejam absorvidos ao longo do tracto gastrointestinal durante um período de tempo prolongado a uma velocidade controlada ou constante. Mais especificamente, a quantidade de fármaco disponível para absorção, durante um período de libertação do fármaco, diminui de modo constante. Isto pode necessitar de dosagens mais frequentes em comparação com uma forma de dosagem que tem um perfil de libertação de fármaco mais linear, durante um período de tempo prolongado. No entanto, mesmo em formulações que têm uma libertação quase de ordem zero, observam-se frequentemente efeitos de descarga. É de esperar que o efeito

de descarga seja especialmente problemático à medida que a carga de fármaco aumenta, porque conseqüentemente a concentração de fármaco à superfície do comprimido também aumenta.

Têm sido adoptadas várias abordagens para contrariar os processos difusivos naturais, que controlam a transferência de massa a partir de comprimidos prensados para o meio de dissolução aquoso envolvente, e para limitar o efeito de descarga. Em particular, têm sido desenvolvidos vários métodos para conseguir a assim chamada libertação controlada de "ordem zero" ou velocidades de libertação constantes e perfis de libertação aproximadamente lineares. Estas abordagens incluem modificações geométricas do comprimido, resultando no controlo da área superficial disponível para a difusão de fármaco. Outros exemplos incluem a utilização de comprimidos de múltiplas camadas, bombas osmóticas e comprimidos revestidos em forma de tarte e hemisférica com porções de área superficial não revestidas estrategicamente localizadas.

Muitos dos sistemas acima mencionados são de grande utilidade, mas porém têm inconvenientes pelo facto de serem relativamente dispendiosos e complicados de fabricar, requerendo muitas vezes múltiplos passos de fabricação e equipamentos especializados.

Adicionalmente, sistemas de bomba osmótica e sistemas de múltiplas camadas tendem a entregar o fármaco de um modo linear apenas até cerca de 85% do fármaco total carregado, depois disso com um decrescimento acentuado. No caso de sistemas osmóticos orais, este efeito pode ser atribuído ao esgotamento do dispositivo de reservatório e à perda de pressão osmótica. Também, os dispositivos supramencionados são de utilidade limitada para entrega controlada de grandes doses de medicamento, por exemplo, mais do que 600 mg, especialmente se o medicamento for relativamente solúvel em água. Nestes casos de cargas elevadas de fármaco, é necessária a adição de um mínimo absoluto de excipiente de controlo de velocidade para conseguir um tamanho de comprimido que possa ser engolido confortavelmente.

Adicionalmente, a necessidade de adicionar quantidades relativamente grandes de agente osmótico e/ou camadas de polímero hidrófilo que intumesce para controlo de velocidade

limita seriamente a carga máxima de fármaco praticável nestes sistemas.

Assim, existe uma necessidade de um comprimido de matriz monolítica simples que seja capaz de entregar uma elevada carga de fármaco independentemente da solubilidade do fármaco para aproximação a uma cinética de libertação de ordem zero.

Em anos recentes, o valor de sistemas baseados em polímero hidrófilo, utilizando libertação controlada tem sido cada vez mais evidenciado pela publicação de numerosas patentes e artigos de investigação. Infield *et al.*, Patente dos E.U.A. N.º 5 393 765, descreve uma formulação de comprimido monolítico erodível hidrófilo capaz de ter uma libertação de fármaco aproximadamente de ordem zero, baseado em hidroxipropilmetilcelulose e vários excipientes melhoradores da erosão tais como lactose e tensioactivos tais como Pluronic®. Estes constituintes são misturados com um fármaco para formar uma matriz, e subseqüentemente prensados. Quando ingerida, a matriz de Infield *et al.* forma duas camadas, uma camada exterior de matriz hidratada e uma camada interior de matriz inalterada.

Embora derivados de celulose semi-sintéticos tenham encontrado uma ampla utilização em formulações de libertação controlada, vários excipientes baseados em polissacárido têm também sido utilizados em sistemas orais de libertação controlada. Polissacáridos que têm sido utilizados como excipientes de libertação controlada, e que têm sido utilizados só por si ou em combinação com outros excipientes, incluem quitosano, ácido algínico, carragenano, escleroglucano, e produtos de amido modificado.

A goma de xantano, um polissacárido semi-sintético de origem bacteriana, tem também sido alvo de atenção frequente como material de libertação controlada. Tem sido avaliado o potencial da goma de xantano sozinha, e têm também sido publicados vários estudos de goma de xantano em combinação com ácido algínico ou goma de guar. Baichwal *et al.*, Patentes dos E.U.A. N.ºs 4 994 276, 5 128 143 e Staniforth *et al.*, Patente dos E.U.A. 5 135 757, revelam sistemas de excipiente de libertação controlada utilizando goma de xantano e um polissacárido interactuando sinergicamente tal como goma de alfarroba ou goma de guar, conjuntamente com componentes secundários e terciários tais como sacáridos ou outros

polímeros hidrófilos. Nestas patentes, especula-se que ocorre uma interacção sinérgica entre xantano e a goma de polissacárido resultando numa viscosidade e em força do gel aumentadas. Com base em princípios similares de uma interacção sinérgica entre xantano e uma goma, Baichwal, *et al.*, Patente dos E.U.A. N.º 5 455 046, revela uma forma de dosagem de libertação controlada, adequada para fármacos insolúveis tais como nifedipina, utilizado polissacáridos e heteropolissacáridos reticulados.

O guar, uma galactomanana natural, obtida a partir das sementes de *Cyanopsis tetragonolobus*, tem encontrado utilização na indústria farmacêutica como um agente desintegrante e ligante para comprimidos, bem como um agente de suspensão, espessante e estabilizante para produtos líquidos e semi-sólidos. A goma de guar tem também sido utilizada em algumas formulações de libertação prolongada e têm sido extensivamente estudadas combinações de goma de xantano e de goma de guar. Os estudos mostram que, em certos casos, tiveram que ser adicionadas grandes quantidades de hidroxipropilmetilcelulose a goma de guar para conseguir formulações de libertação controlada aceitáveis. Altaf *et al.* (1998) e Yu *et al.* (1998) publicaram artigos sobre uma formulação de libertação controlada com base em goma de guar contendo diltiazem que mostrou ser equivalente *in vitro* e *in vivo* a um produto comercial (Dilacor XR®). No entanto, nenhuma destas duas preparações conseguiu um perfil de libertação predominantemente de ordem zero. Khurts, na Patente dos E.U.A. N.º 5 292 518, revela formulações de libertação prolongada consistindo de uma fibra dietética formadora de gel, tal como goma de guar, um fármaco, um sal mineral, que liberta um gás fisiologicamente aceitável na ingestão, desintegrantes e ligantes. Opcionalmente, podem ser incluídos ácidos orgânicos, tais como ácido maleico e ácido cítrico, para auxiliar adicionalmente a desintegração.

Para além disso, a goma de guar tem mostrado sofrer uma degradação enzimática eficiente no intestino grosso de humano e deste modo tem sido utilizada como transportador para entrega de fármaco específico do cólon. Tem sido relatada a modificação da goma de guar com bórax ou glutaraldeído como um meio eficaz para produzir polímeros reticulados com potencial de intumescimento limitado e viscosidade aumentada. É relatado que o intumescimento limitado e a viscosidade aumentada aumentam o potencial para a matriz de polímero permanecer

intacta e libertar um mínimo de fármaco até se atingir o cólon. Friend e Wong, Patente dos E.U.A. N.º 5 811 388, revelam uma formulação simples consistindo de um fármaco útil para tratamento de desordens cólicas ou um fármaco de péptido que pode ser absorvido a partir do cólon, e uma goma hidrocolóide obténível a partir de plantas superiores, preferivelmente goma de guar. Os autores mencionam a possível inclusão de um hospedeiro de substâncias que podem servir para estabilizar um fármaco de péptido ou proteína, ou para auxiliar o fármaco na penetração de membranas gastrintestinais e na absorção.

Aminoácidos tais como glicina encontram frequente utilização como plastificantes em revestimentos de película de polímero, como agentes tamponantes e excipientes utilizados na estabilização e formulação de produtos liofilizados, injectáveis, gotas nasais e soluções orais. Por exemplo, a DL-leucina tem sido utilizada como um lubrificante hidrófilo. Ibsen, Patente dos E.U.A. N.º 5 288 500, revela a possível utilização de aminoácidos, em combinação com polímeros hidrófilos para melhorar o rápido intumescimento de modo a mascarar o aspecto arenoso e o sabor em formulações de grânulos que se pretende que sejam rapidamente dispersos em água antes da ingestão. Adesunloye, Patente dos E.U.A. N.º 5 874 106, revela que aminoácidos, em combinação com ácidos carboxílicos tais como ácido cítrico, impedem a reticulação em cápsulas de gelatina. Finalmente, Thombre *et al.*, Patente dos E.U.A. N.º 5 697 922, descrevem um dispositivo osmótico onde substâncias de ajustamento da solubilidade, que podem actuar simultaneamente como agentes osmóticos, podem ser incorporadas em macropartículas revestidas. Estas substâncias de ajustamento da solubilidade podem incluir substâncias ionizantes, sais, tensioactivos ou aminoácidos.

Ainda que úteis como formas de dosagem, os perfis de libertação de muitas das composições anteriores são usualmente caracterizados por uma libertação inicial rápida seguida por um declínio gradual na velocidade de libertação, resultando num "decrescimento prolongado" na fase tardia. O "decrescimento" resulta frequentemente em dissolução incompleta e insucesso em conseguir 100% de libertação de fármaco. Para além disso, existe tipicamente um "efeito de descarga" inicial, causando a libertação de uma quantidade de fármaco relativamente grande na fase inicial de dissolução, o que é atribuído à molhagem inicial rápida e à dissolução de

fármaco à superfície da forma de dosagem. Por último, muitos destes sistemas enfermam de inconvenientes práticos pelo facto de serem relativamente dispendiosos e complicados de fabricar, requerendo muitas vezes múltiplos passos de fabricação e equipamento especializado.

Kim *et al.*, WO 99/21551, revelam um comprimido de matriz polimérica simples que está concebido para entregar fármacos durante períodos de tempo prolongados, embora seja relativamente fácil de fabricar. O fármaco é primeiro granulado com um polímero para formar grânulos. Os grânulos são depois dispersos numa matriz de um polímero erodível, mais intumescente, e depois prensados para formar um comprimido de matriz monolítica que é facilmente fabricado em equipamento de compressão comercial de elevada velocidade. Kim *et al.* não utilizam aminoácidos para mediar o intumescimento do polímero e a dissolução do fármaco, e a solubilidade do fármaco desempenha um papel fundamental na determinação do perfil de libertação e da duração de libertação. Deste modo, a aplicação de Kim *et al.* está limitada a fármacos altamente solúveis.

O presente invento proporciona uma forma de dosagem de libertação prolongada para comprimidos de matriz monolítica simples capazes de entregarem uma carga elevada de fármaco de substâncias farmacologicamente activas de acordo com uma cinética de libertação de ordem zero durante um período de tempo prolongado, preferivelmente 12 a 24 horas, em que a libertação de fármaco é mediada pela inclusão de um aminoácido.

Definições

Conforme aqui utilizados, os termos seguintes têm as definições a seguir apresentadas.

"Hidropatia" refere-se a uma escala de características de solubilidade combinando hidrofobia e hidrofilia de aminoácidos. Mais particularmente, este termo refere-se a uma escala deslizante, similar a uma escala de pH, que atribui valores relativos que representam o saldo relativo entre componentes hidrófobos e hidrófilos de um aminoácido. Uma escala típica é apresentada em Pliska *et al.*, J. Chromatog. 216, 79, 1981, intitulado *Relative Hydrophobic Character of Amino Acid Side Chains*, onde a glicina tem um valor de 0, representando um saldo relativamente igual entre componentes

hidrófobos e hidrófilos e pode ser referida como relativamente "neutra", "equilibrada", "ligeiramente hidrófila" ou "fracamente hidrófoba", a isoleucina tem um valor positivo de 1,83 e é fortemente hidrófoba, e no lado oposto da escala, o ácido aspártico tem um valor negativo de -2,15 e pode ser caracterizado como fortemente hidrófilo. Uma tal escala e as características de hidropatia aqui descritas são bem conhecidas e compreendidas pelos peritos na especialidade. Na Tabela 1 mostram-se valores representativos e características de hidropatia.

"Monolítico" refere-se a comprimidos que não requerem múltiplas camadas, formas especiais, compartimentos osmóticos e/ou revestimentos especializados, tipicamente sem juntas ou uniões, e são susceptíveis de serem prensados em moderno equipamento de prensagem de elevada velocidade.

SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento proporciona uma forma de dosagem oral de libertação prolongada compreendendo uma pluralidade de grânulos de um composto granulado farmacologicamente activo com pelo menos um aminoácido e um polímero intragranular. Os grânulos são dispersos dentro de um polímero extragranular hidrófilo para formar uma matriz monolítica. O polímero extragranular é mais rapidamente hidratável do que o polímero intragranular de modo a libertar aproximadamente 100% do composto activo mantendo ao mesmo tempo um perfil de libertação linear e minimizando a complicação e o custo de fabrico de comprimidos monolíticos prensados. O aminoácido é seleccionado quanto a características de hidropatia que dependem das características de solubilidade do composto activo.

É também revelado um processo para preparação de uma forma de dosagem oral de libertação prolongada comprimida compreendendo misturar um composto farmacologicamente activo com um polímero intragranular e pelo menos um aminoácido; granular a mistura para formar grânulos; misturar os grânulos resultantes com um mais polímeros extragranulares mais rapidamente hidratáveis para dispersar os grânulos dentro da matriz de polímero extragranular, e prensar a mistura resultante para formar um comprimido monolítico simples cuja libertação de agente farmacologicamente activo é

aproximadamente de ordem zero durante um período de tempo prolongado.

Na sua forma mais simples, o presente invento é um agente farmacologicamente activo combinado com um polímero intragranular e pelo menos um aminoácido e granulado por quaisquer meios adequados para formar grânulos. Os grânulos são depois misturados e dispersos dentro de um polímero extragranular. A granulação pode ser depois prensada para formar um comprimido de matriz monolítica de libertação prolongada.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

As Figuras 1a e 1b ilustram os efeitos de aminoácidos nas velocidades de dissolução de formulações de verapamil.HCl.

As Figuras 2a e 2b ilustram os efeitos de aminoácidos nas velocidades de dissolução de formulações de nifedipina.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

O presente invento proporciona uma formulação para a libertação controlada de fármacos a partir de um comprimido monolítico. A forma de dosagem oral de libertação prolongada compreende uma pluralidade de grânulos de um composto farmacologicamente activo, granulado com pelo menos um aminoácido, e um polímero intragranular. Os grânulos são depois dispersos num polímero extragranular hidrófilo. Um aspecto importante deste invento é a utilização de um polímero extragranular que se hidrata mais rapidamente em relação ao polímero intragranular. A hidratação rápida do polímero extragranular ajuda a libertação do fármaco com um perfil aproximadamente linear e facilita a dissolução de quase 100%, prolongando ao mesmo tempo a duração de libertação e a redução do efeito de descarga frequentemente encontrado com formas de dosagem de libertação prolongada. Ainda que a velocidade de libertação linear possa ser configurada para se ajustar às necessidades de cada aplicação, seleccionando polímeros para diferentes velocidades de dissolução, conforme entendido por um vulgar perito na especialidade, um tempo de libertação de 12 a 24 horas é muito preferido.

O polímero intragranular é combinado com um composto farmacologicamente activo e pelo menos um aminoácido para

formar grânulos. O polímero intragranular pode ser um ou mais dos seguintes: poli(acetato de vinilo), um polissacárido de galactomanana tal como hidroxipropilguár, goma de guár, goma de alfarroba, pectina, goma-arábica, goma adragante, goma karaya, éteres de celulose tais como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), bem como outras gomas e éteres de celulose a seleccionar por um perito na especialidade quanto a propriedades consistentes com o ensinamento deste invento. O polímero intragranular é preferivelmente um polissacárido de galactomanana, muito preferivelmente goma de guár (com uma gama de viscosidades de 75-6000 cps para uma solução a 1% a 25°C em água e um tamanho de partícula de 10-300 µm).

O polímero intragranular no comprimido está presente preferivelmente em quantidades entre 4% e 45% do peso total da forma de dosagem. O tipo específico de polímero intragranular e a quantidade de polímero intragranular utilizado são escolhidos dependendo da velocidade desejada de libertação de fármaco, da viscosidade do polímero, da carga de fármaco desejada, e da solubilidade do fármaco. Um aspecto importante deste invento é que o polímero intragranular se hidrate menos rapidamente do que o polímero extragranular. A diferença relativa em velocidades de hidratação entre os dois polímeros cria um polímero intragranular menos viscoso e um polímero extragranular mais viscoso. Ao longo do tempo, a diferença em viscosidade contribui para a erosão e desintegração contínuas do comprimido.

Os aminoácidos são úteis neste invento por duas razões principais. Primeiro, os aminoácidos são um factor para determinação da viscosidade dos polímeros. Como acima salientado, ao longo do tempo, a diferença em viscosidade entre os polímeros extragranular e intragranular contribui para a erosão e desintegração contínuas do núcleo, facilitando a libertação de cerca de 100% do fármaco. Outro aspecto importante de se utilizar um aminoácido no grânulo é que a hidropatia do aminoácido pode ser explorada para modular a solubilidade e a libertação de um fármaco.

Assim, o aminoácido é seleccionado quanto a características de hidropatia dependendo das características de solubilidade do composto activo. Quando o composto é pelo menos ligeiramente solúvel em água, isto é, por exemplo, ligeiramente solúvel, solúvel ou tem um nível de solubilidade mais elevado, conforme definido pela United States

Pharmacopeia, utiliza-se um aminoácido que tem um saldo relativamente igual entre componentes hidrófilos e hidrófobos, *i.e.* é neutro ou equilibrado ou numa estreita proximidade da neutralidade, ou é relativamente mais fortemente hidrófilo.

Por exemplo, a dissolução e a libertação de fármacos ionizáveis solúveis ou ligeiramente solúveis tais como verapamil.HCl podem ser controladas pela inclusão de um ou mais aminoácidos nos grânulos (Figura 1a). Sem subscrever uma teoria particular de libertação e dissolução de fármaco, crê-se que a natureza do processo de granulação é tal que à medida que os componentes de formulação ficam em estreito contacto molecular, a granulação reduz a área superficial disponível das partículas, reduzindo assim a velocidade de hidratação inicial. Nas formulações granuladas, existe tempo suficiente para os grupos carboxilo (COOH-) e amino (NH₂/NH₃⁺) do aminoácido interactuarem com grupos hidroxilo sobre o polímero, mediando assim o intumescimento, a viscosidade e as propriedades de gel do polímero e por isso exercendo controlo na difusão do fármaco mediada pelo intumescimento. Simultaneamente, os grupos carboxilo de aminoácido podem também interactuar com substituintes polares adequados na molécula de fármaco tais como aminas secundárias ou terciárias. Adicionalmente, a natureza hidrófila e iónica de aminoácidos resulta na sua extensa hidratação em solução aquosa. Consequentemente, o aminoácido promove a erosão, mas também compete com o polímero e com o fármaco pela absorção de água necessária para hidratação e dissolução.

Contudo, quando o composto activo é menos do que ligeiramente solúvel, incluindo compostos activos que são ligeiramente solúveis a insolúveis, utiliza-se uma combinação de pelo menos dois aminoácidos, um dos quais é fortemente hidrófobo, o outro dos quais é relativamente mais hidrófilo do que o componente hidrófobo, isto é, cerca de neutro ou equilibrado a fortemente hidrófilo.

Por exemplo, o efeito de uma combinação de aminoácidos no polímero intragranular é adicionalmente ilustrado pelo exemplo da nifedipina (um fármaco insolúvel em água) na Figura 2 (b). As figuras ilustram que se pode conseguir uma composição particularmente benéfica granulando (1) nifedipina, (2) um aminoácido hidrófobo, por exemplo isoleucina ou fenilalanina, e (3) um aminoácido fracamente hidrófobo ou hidrófilo, tal como glicina, onde os componentes hidrófobo e hidrófilo são

relativamente iguais ou equilibrados, e guar. A combinação resulta num aumento acentuado na velocidade de dissolução de nifedipina, permitindo assim a dissolução completa (quase 100% da dose) de um modo aproximadamente linear. Sem subscrever um qualquer modelo de dissolução de fármaco particular, crê-se que a composição acima facilita a associação molecular estreita e a possível complexação fraca entre a cadeia lateral hidrófoba de um aminoácido fortemente hidrófobo, tal como isoleucina, e as moléculas de nifedipina fortemente hidrófobas. Simultaneamente, as moléculas de glicina menos hidrófobas são efectivamente capazes de se entremear em elas próprias, e capazes de interagirem com, as porções polares das moléculas de isoleucina. Quando expostas a água, as moléculas de glicina mais hidrófilas dissolvendo-se mais rapidamente, "arrastam" consigo, e aumentam a hidratação das moléculas de isoleucina mais hidrófobas que estão complexadas com moléculas de nifedipina por interacção hidrófoba.

O componente de aminoácido dos grânulos pode compreender qualquer α -aminoácido ou β -aminoácido farmacologicamente aceitável, sais de α - ou β -aminoácidos, ou uma qualquer sua combinação. Exemplos de α -aminoácidos adequados são glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, prolina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina, serina, treonina, cisteína, asparagina e glutamina. Um exemplo de um β -aminoácido é a β -alanina.

Os tipos de aminoácidos utilizados alternativamente no presente invento podem ser descritos como hidrófilos, hidrófobo, sais de aminoácidos hidrófilos ou hidrófobos, ou uma qualquer sua combinação. Aminoácidos hidrófobos preferidos para utilização no presente invento são isoleucina, fenilalanina, leucina e valina. Adicionalmente, podem-se utilizar nos grânulos aminoácidos hidrófilos, tais como glicina, aspartato e glutamato. Por último, pode-se utilizar no presente invento qualquer aminoácido, e qualquer aminoácido em combinação com outro aminoácido, para melhorar a solubilidade de um fármaco. Para uma lista detalhada de aminoácidos que podem ser utilizados no presente invento e a hidropatia de cada um, ver Albert L. Lehninger *et al.*, Principles of Biochemistry 113 (2.^aed. Worth Publishers 1993).

O tipo e quantidade de aminoácido podem ser escolhidos dependendo da carga de fármaco desejada, da velocidade de libertação de fármaco desejada, e da solubilidade do fármaco.

O aminoácido na forma de dosagem está tipicamente entre 4% e 45% do peso total da forma de dosagem. Contudo, a quantidade de aminoácido está preferivelmente entre 11% e 29% em peso da forma de dosagem total.

Os grânulos podem ser opcionalmente misturados com um material de revestimento, por exemplo estearato de magnésio ou outros derivados hidrófobos de ácido esteárico. A quantidade de material de revestimento utilizada pode variar de 1% a 3% do peso total da forma de dosagem. Normalmente, o estearato de magnésio é utilizado para facilitar o processamento, por exemplo como um auxiliar de escoamento, mas no presente invento o estearato de magnésio tem o benefício adicional de retardar a dissolução, devido à natureza hidrófoba do material de revestimento. Deste modo, o estearato de magnésio pode ser utilizado para ajustar ainda mais a solubilidade da forma de dosagem e retardar ainda mais a libertação de fármaco a partir dos grânulos.

Para melhorar as propriedades mecânicas e/ou para influenciar adicionalmente a velocidade de libertação de fármaco, os grânulos podem também conter pequenas quantidades de cargas farmacêuticas inertes e de ligantes/agentes de granulação como é convencional na especialidade. Exemplos de cargas farmacêuticas inertes incluem: lactose, sacarose, maltose, maltodextrinas, dextrinas, amido, celulose microcristalina, frutose, sorbitol, fosfato de di- e tricálcio. Exemplos de agentes de granulação/ligantes incluem amido, metilcelulose, hidroxipropilcelulose ou hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica, ou polivinilpirrolidona, goma-arábica, goma adragante e sacarose. Podem-se também utilizar outras cargas adequadas como é do conhecimento de um perito na especialidade. Dependendo das propriedades físicas e/ou químicas do fármaco, pode-se utilizar um procedimento de granulação a húmido (utilizando um fluido de granulação quer aquoso quer orgânico) ou um procedimento de granulação a seco (e.g. peneiro rotativo ou compactação por rolo).

Após a granulação do composto farmacêuticamente activo, polímero intragranular, aminoácidos, e opcionalmente cargas e materiais de revestimento hidrófobos, o granulado é depois misturado com e disperso num polímero extragranular.

O polímero extragranular pode ser um ou mais dos seguintes: poli(óxido de etileno), um polissacárido de galactomanana tal como hidroxipropilguár, goma de guár, goma de alfarroba, pectina, goma-arábica, goma adragante, goma karaya, éteres de celulose tais como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), bem como outras gomas e éteres de celulose seleccionar por um perito na especialidade quanto a propriedades consistentes com o ensinamento deste invento. O polímero extragranular é preferivelmente um polissacárido de galactomanana, muito preferivelmente goma de guár (com uma gama de viscosidade de 75-6000 cps para uma solução a 1% a 25°C em água e um tamanho de partícula de 10-300 µm). Como acima salientado, é importante que o polímero extragranular se hidrate rapidamente e atinja um nível elevado de viscosidade num período de tempo mais curto em relação ao polímero intragranular.

A diferença em velocidades de hidratação entre o polímero extragranular e o polímero intragranular é conseguida por três meios principais, (1) escolhendo polímeros com base em diferenças de tamanho de partícula, (2) escolhendo polímeros com base em diferenças de peso molecular e composições químicas e (3) escolhendo polímeros com base numa combinação de (1) e (2). Ainda que esta revelação incida principalmente sobre polímeros escolhidos quanto a diferenças de tamanho de partícula, é possível conseguir os resultados deste invento utilizando um polímero intragranular com um peso molecular e/ou composição química diferentes dos do polímero extragranular. Por exemplo, pode-se utilizar poli(óxido de etileno) como o polímero intragranular e goma de guár como o polímero extragranular.

O tamanho de partícula é uma característica importante da goma de guár comercial porque partículas mais grossas asseguram uma dispersão rápida enquanto que partículas mais finas são ideais para hidratação rápida. Deste modo, de forma a conseguir o resultado desejado do presente invento, utilizam-se as partículas mais finas para o polímero extragranular e utilizam-se partículas menos finas para as partículas de polímero intragranular. A brochura pela HERCULES Incorporated, intitulada "Supercol® guar gum, 1997" contém as propriedades típicas da goma de guár de diferentes graus e tamanhos de partícula. A informação na brochura é facilmente obténível por um vulgar perito na especialidade e é aqui

incluído complementarmente um gráfico mostrando as diferentes características da goma de guar:

| Grau de Supercol | Forma | mesh | Viscosidade | Velocidade | Viscosidade de pico % em 15 min.* | Dispersabilidade |
|------------------|--------------|------|-------------|--------------|-----------------------------------|---------------------------|
| G3-S | Grossa | 60 | 4000 | Lenta | 40 | Excelente |
| G2-S | Média grossa | 80 | 4500 | Moderada | 50 | Excelente |
| GF | Média fina | 150 | 4500 | Rápida | 70 | Muito boa |
| U | Fina | 200 | 5100 | Muito rápida | 90 | Razoável (requer cuidado) |
| US | Fina | 200 | 5500 | Muito rápida | 90 | Razoável (requer cuidado) |
| K-1 | Média Fina | 150 | 1200 | Lenta | 30 | Razoável (requer cuidado) |

* a viscosidade foi medida a 25°C após 2 horas, utilizando um viscosímetro Brookfield RVT a 20 rpm e apresentada tal e qual.

Por exemplo, o Guar U atinge 90% da sua viscosidade máxima (5100 cps) em 15 minutos. É deste modo possível utilizar o Guar U como o polímero extragranular rapidamente hidratável e o Guar G3, que atinge 40% da viscosidade de pico (4000 cps) em 15 minutos, como o polímero intragranular menos rapidamente hidratável e menos viscoso. Outros polímeros extragranulares rapidamente hidratáveis que podem ser utilizados incluem: poli(óxido de etileno) (PEO), éteres de celulose e polissacáridos tais como hidroxipropilguár, pectina, goma-arábica e goma adragante, goma karaya, misturas dos polímeros supracitados e quaisquer outros polímeros a seleccionar por um perito na especialidade quanto a propriedades consistentes com o ensinamento deste invento. As quantidades e os tipos de polímero extragranular são escolhidos dependendo da carga de fármaco desejada, da velocidade de libertação de fármaco e da solubilidade do fármaco. Constatou-se que é exequível uma gama de 4-47% (por peso total do comprimidos) de polímero extragranular, mas uma gama de 15%-47% é particularmente preferida.

O presente invento é capaz de conter uma quantidade terapêutica de um composto farmacologicamente activo, preferivelmente até 75% do peso total da forma de dosagem. Com esta carga de fármaco, a forma de dosagem oral em comprimidos de libertação prolongada tem um perfil de libertação aproximadamente linear, com um efeito de descarga mínimo, ou ausente. Contudo, se desejado por um praticante especialista, o polímero extragranular pode conter quantidades adicionais do composto farmacologicamente activo para conseguir uma libertação mais rápida de fármaco ou um efeito de descarga induzido, bem como conter aminoácidos para mediar a dissolução do composto farmacologicamente activo, como acima descrito.

A forma de dosagem oral em comprimido de libertação prolongada pode estar opcionalmente revestida com polímeros, plastificantes, opacificantes e corantes, como é convencional na especialidade.

A forma de dosagem oral em comprimido de libertação prolongada do presente invento é tipicamente preparada como se segue.

Pesam-se quantidades apropriadas de polímero intragranular, composto farmacologicamente activo e aminoácidos. Após pesagem, cada ingrediente pode ser opcionalmente passado através de um peneiro de rede para desaglomerar os constituintes em pós finos. Preferivelmente, utiliza-se um peneiro *mesh* #30.

Os pós são depois misturados num misturador, adequadamente num misturador em V de invólucro duplo (Patterson-Kelly, East Stroudsburg, PA), até os componentes estarem uniformemente misturados, tipicamente cerca de 20 minutos. Opcionalmente, podem-se adicionar cargas inertes durante o passo de mistura.

A mistura é depois adicionada à taça de mistura de um misturador planetário. Conforme necessário, adiciona-se um fluido de granulação tal como água, isopropanol, uma mistura de água e isopropanol, ou um solvente farmacologicamente aceitável. Adiciona-se o fluido de granulação enquanto de mistura continuamente até se formar uma massa húmida coerente. Tipicamente, a formação de massa húmida coerente demora cerca de 10 minutos. Preferivelmente, a massa húmida é hidratada durante 15 minutos adicionais agitando constantemente.

Faz-se depois passar a massa húmida através de um crivo, tipicamente um crivo de aço inoxidável de 1 mm, para formar grânulos. O crivo está tipicamente montado sobre um granulador oscilante, tal como um granulador da Erweka, Heusenstamm, Alemanha.

Alternativamente, a granulação pode ser conseguida por um processo de granulação a seco, por exemplo por peneiro rotativo ou compactação por rolo.

Os grânulos são depois secos. Tipicamente, os grânulos são secos em tabuleiros, por exemplo numa estufa de vácuo a 50°C durante cerca de 3,5 horas ou até a perda por secagem ser inferior a 1,5% do peso de granulado.

Uma quantidade de polímero extragranular é depois adicionada aos grânulos. Tipicamente, adiciona-se polímero extragranular suficiente para atingir uma quantidade de cerca de 4% a cerca de 47% do peso total de comprimido final. Preferivelmente, adicionam-se quantidades suficientes para conseguir cerca de 15% a cerca de 47% do peso total de comprimido final.

O polímero extragranular e os grânulos são depois misturados, tipicamente num misturador em V de invólucro duplo, preferivelmente durante pelo menos 15 minutos. Pode-se adicionar opcionalmente à mistura uma pequena quantidade (cerca de 5% a cerca de 1%) de um lubrificante, tipicamente estearato de magnésio. Isto pode ser realizado por crivagem do lubrificante através de um peneiro fino ou de outros métodos, como é evidente para um perito na especialidade.

Antes da compressão, podem-se adicionar opcionalmente quantidades adicionais de lubrificante. Isto é realizado para induzir maior hidrofobia no comprimido. Os níveis típicos adicionados podem ser cerca de 1% a cerca de 3% do peso total de comprimido.

Podem-se também adicionar à mistura um agente de promoção de escoamento tal como 1-2% de talco ou dióxido de silício coloidal, imediatamente antes da adição do lubrificante. Estes agentes asseguram o escoamento óptimo da mistura em pó a partir da tremonha, para o interior do mecanismo de alimentação e das cavidades da matriz da prensa de comprimidos. Um escoamento gravítico rápido uniforme é

essencial para assegurar o enchimento uniforme das cavidades da matriz e consequentemente os pesos e dosagens uniformes dos comprimidos. Contudo, os grânulos do presente invento têm tipicamente propriedades de escoamento adequadas, obviando assim esta prática habitualmente utilizada da indústria.

A mistura final é adequada para compressão numa prensa de comprimidos comercial em grande escala. Preferivelmente, a compressão pode ser efectuada numa prensa rotativa, tal como a prensa rotativa Stokes B2, ou em prensas mais pequenas à escala laboratorial tais como a prensa de punção único Mannesty F3 e a prensa hidráulica operada manualmente Carver. Os parâmetros da prensa deverão ser ajustados tal que a pressão de compactação esteja na gama de cerca de 160-180 MPa. Isto produz comprimidos com uma dureza de cerca de 70-100 N. melaço

EXEMPLOS E TABELA

As formulações a seguir descritas foram preparadas de acordo com os procedimentos gerais acima descritos. Nestas formulações, um * indica que um componente foi adicionado por mistura a seco, i.e. está presente como um excipiente extragranular.

Exemplo 1

Exemplo 1a: (Figura 1a) Ilustra o efeito de se adicionar um aminoácido intragranular a uma formulação típica de verapamil contendo guar como um polímero intragranular e extragranular.

| Componente | Formulação de controlo | Com glicina | Com aspartato |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------------|
| Verapamil.HCl | 120 mg | 120 mg | 120 mg |
| Glicina | - | 54 mg | - |
| Ácido aspártico | - | - | 54 mg |
| Goma de guar (G) | 54 mg | 54 mg | 54 mg |
| Goma de guar (U)* | 72 mg* | 72 mg* | 72 mg* |
| Peso total do comprimido | 246 mg | 300 mg | 300 mg |

Exemplo 1b: (Figura 1b) Ilustra o efeito da adição de aminoácido a uma formulação de verapamil não granulada, misturada a seco, na qual o verapamil.HCl não foi granulado mas misturado com os dois polímeros antes da compressão num comprimido.

| Componente | Formulação de controlo | Com glicina |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Verapamil.HCl | 120 mg | 120 mg |
| Glicina | - | 54 mg |
| Goma de guár (G) | 54 mg | 54 mg |
| Goma de guár (U)* | 72 mg* | 72 mg* |
| Peso total de comprimido | 246 mg | 300 mg |

Exemplo 2

Exemplo 2a: (Figura 2a) Ilustra o efeito de uma combinação de isoleucina e glicina numa formulação contendo nifedipina (um fármaco altamente insolúvel) *versus* uma formulação não contendo nem isoleucina nem glicina.

| Componente | Formulação de teste | Controlo |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|
| Nifedipina | 30 mg | 30 mg |
| Glicina | 24 mg | - |
| Isoleucina | 24 mg | - |
| Goma de guár (G) | 22 mg | 22 mg |
| Goma de guár (G)* | 22 mg* | 22 mg* |
| Peso total de comprimido | 122 mg | 74 mg |

Exemplo 2b: (Figura 2b) Ilustra o efeito de uma combinação de isoleucina e glicina numa formulação misturada a seco, não granulada, contendo nifedipina (um fármaco altamente insolúvel) *versus* uma formulação similar não contendo nem isoleucina nem glicina.

| Componente | Formulação de teste | Controlo |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|
| Nifedipina | 30 mg | 30 mg |
| Glicina | 24 mg | - |
| Isoleucina | 24 mg | - |
| Goma de guár (G) | 22 mg | 22 mg |
| Goma de guár (G)* | 22 mg* | 22 mg* |
| Peso total de comprimido | 122 mg | 74 mg |

TABELA 1

| AMINOÁCIDO | VALOR HIDRÓFOTO | CARACTERIZAÇÃO |
|-----------------|-----------------|-------------------------|
| Isoleucina | 1,83 | Fortemente hidrófobo |
| Leucina | 1,80 | |
| Fenilalanina | 1,69 | |
| Triptofano | 1,35 | |
| Valina | 1,32 | |
| Metionina | 1,10 | Moderadamente hidrófobo |
| Prolina | 0,84 | |
| Cisteína | 0,76 | |
| Tirosina | 0,39 | Fracamente hidrófobo |
| Alanina | 0,35 | |
| Glicina | 0 | Neutro, Equilibrado |
| Treonina | -0,27 | Fracamente hidrófilo |
| Serina | -0,63 | |
| Histidina | -0,65 | |
| Glutamina | -0,93 | Moderadamente hidrófilo |
| Asparagina | -0,99 | |
| Ornitina | -1,50 | Fortemente hidrófilo |
| Lisina | -1,54 | |
| Ácido aspártico | -2,15 | |

Lisboa, 2008-02-19

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem oral de libertação prolongada compreendendo:

- (1) uma pluralidade de grânulos compreendendo (a) um composto farmacologicamente activo; (b) pelo menos um aminoácido; e (c) um polímero intragranular; e,
- (2) um polímero extragranular hidrófilo no qual os referidos grânulos estão dispersos, onde o referido polímero extragranular é mais rapidamente hidratável do que o referido polímero intragranular.

2. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 1 compreendendo:

- (1) uma pluralidade de grânulos compreendendo (a) um composto farmacologicamente activo; (b) pelo menos um aminoácido; e (c) um polímero intragranular; o referido polímero intragranular constituindo 4% a 45% em peso da forma de dosagem total e,
- (2) um polímero extragranular hidrófilo no qual os referidos grânulos estão dispersos, o referido polímero extragranular constituindo 4% a 47% em peso da forma de dosagem total e sendo mais rapidamente hidratável do que o referido polímero intragranular,

onde:

o aminoácido é seleccionado quanto a características de hidropatia dependendo das características de solubilidade do composto activo e constitui 11% a 29% em peso da forma de dosagem total;

quando o referido composto activo é pelo menos ligeiramente solúvel, o referido aminoácido tem um saldo relativamente igual entre componentes hidrófobos e hidrófilos ou é relativamente mais hidrófilo; e

quando o referido composto activo é menos do que ligeiramente solúvel, o referido aminoácido é uma combinação de pelo menos dois aminoácidos, um dos quais é moderadamente ou fortemente hidrófobo, o outro dos quais é relativamente mais hidrófilo.

3. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, onde o perfil de libertação do referido composto farmacologicamente

activo é aproximadamente um perfil de libertação de ordem zero.

4. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, onde a referida forma de dosagem oral de libertação prolongada atinge uma libertação de 100% do referido composto farmacologicamente activo.

5. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, onde a libertação do referido composto farmacologicamente activo demora entre 12 e 24 horas para atingir uma libertação de 100%.

6. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, onde o referido polímero intragranular compreende pelo menos um dos seguintes: poli(acetato de vinilo), um polissacárido de galactomanana seleccionado de entre o grupo consistindo em hidroxipropilguár, goma de guár, goma de alfarroba, pectina, goma-arábica, goma adragante, goma karaya e éteres de celulose.

7. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 6 onde o referido polímero intragranular é um polissacárido de galactomanana e o polímero extragranular é goma de guár.

8. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 6, onde o referido polímero intragranular é goma de guár possuindo um peso molecular mais elevado, um tamanho de partícula maior, ou ambos, relativamente ao polímero extragranular.

9. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com qualquer uma da reivindicação 1 à reivindicação 8 compreendendo um comprimido prensado de matriz monolítica.

10. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, onde o referido aminoácido é seleccionado de entre o grupo consistindo em:

- a) um aminoácido equilibrado possuindo um saldo relativamente igual entre componentes hidrófobos e hidrófilos ou um aminoácido relativamente mais hidrófilo, e
- b) uma combinação de (i) um aminoácido equilibrado ou um aminoácido relativamente mais hidrófilo e (ii) um aminoácido hidrófobo.

11. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 10, onde o referido aminoácido equilibrado compreende glicina.

12. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 11, compreendendo glicina e um aminoácido hidrófobo seleccionado entre isoleucina, valina e fenilalanina.

13. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 1, onde o referido aminoácido está presente em quantidades de 4% a 45% do peso total da referida forma de dosagem oral em comprimido de libertação prolongada.

14. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 1, onde o referido aminoácido está presente em quantidades de 11% a 29% do peso total da referida forma de dosagem oral em comprimido de libertação prolongada.

15. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, onde o referido granulado é misturado com um material de revestimento hidrófobo.

16. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 15, onde o referido material de revestimento hidrófobo é estearato de magnésio.

17. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 16, onde o referido material de revestimento hidrófobo constitui 1% a 3% do peso total da forma de dosagem.

18. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, onde o referido granulado contém opcionalmente aditivos de prensagem convencionais seleccionados de entre pelo menos um de lactose,

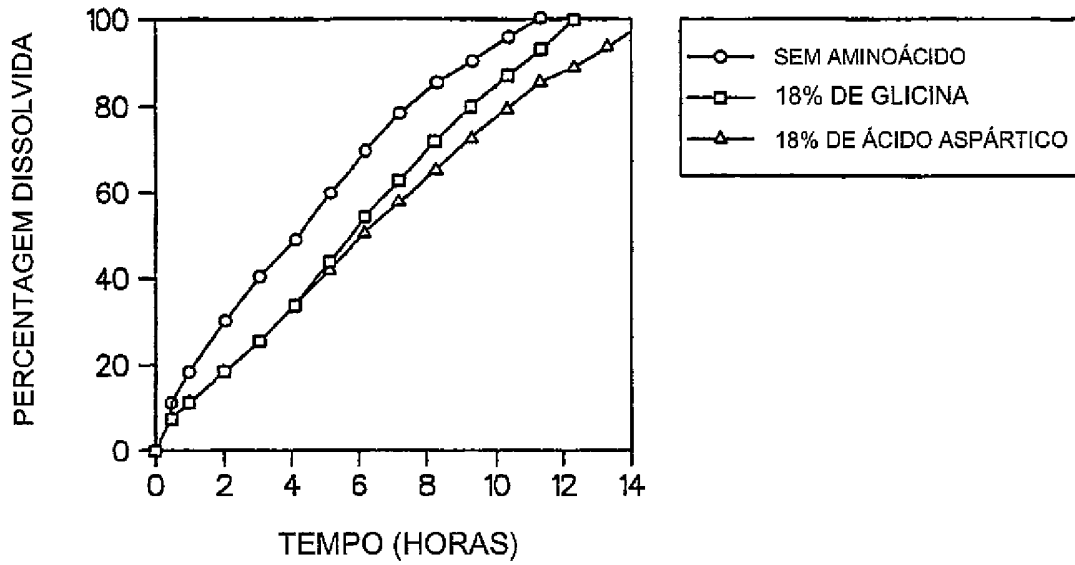
sacarose, maltose, maltodextrinas, dextrinas, amido, celulose microcristalina, frutose, sorbitol, fosfato de di- e tricálcio, amido, metilcelulose, hidroxipropilcelulose ou hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica ou polivinilpirrolidona, goma-arábica, goma adragante e sacarose.

19. Forma de dosagem oral de libertação prolongada de acordo com qualquer uma da reivindicação 10 à reivindicação 19 compreendendo um comprimido prensado de matriz monolítica.

Lisboa, 2008-02-19

FIG. 1A

EFEITO DO AMINOÁCIDO NUMA FORMULAÇÃO DE VERAPIMIL TÍPICA CONTENDO GUÁR COMO POLÍMERO INTRA- E EXTRAGRANULAR

**FIG. 1B**

EFEITO DO AMINOÁCIDO NUMA FORMULAÇÃO DE VERAPIMIL TÍPICA NÃO GRANULADA MISTURADA A SECO

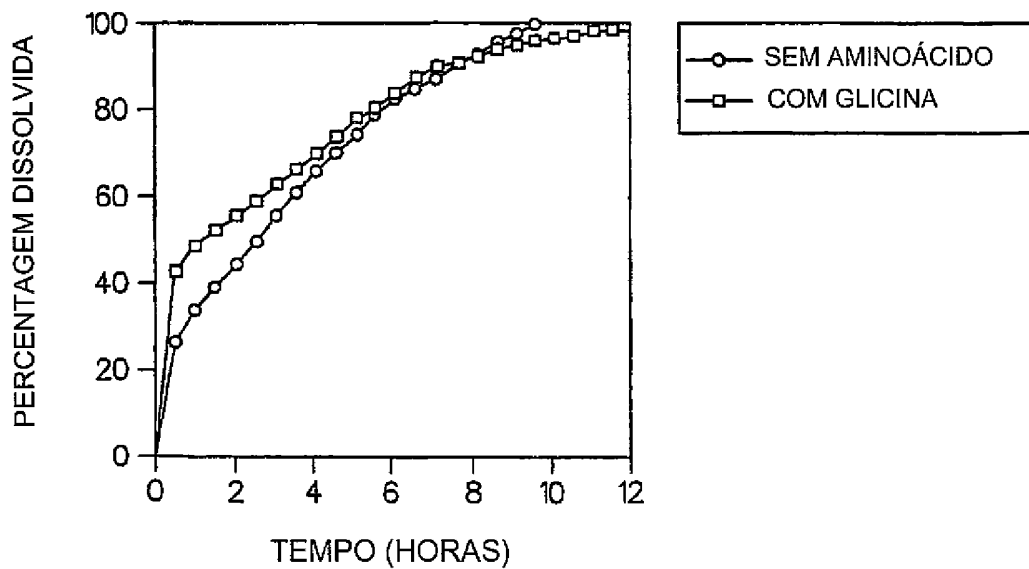
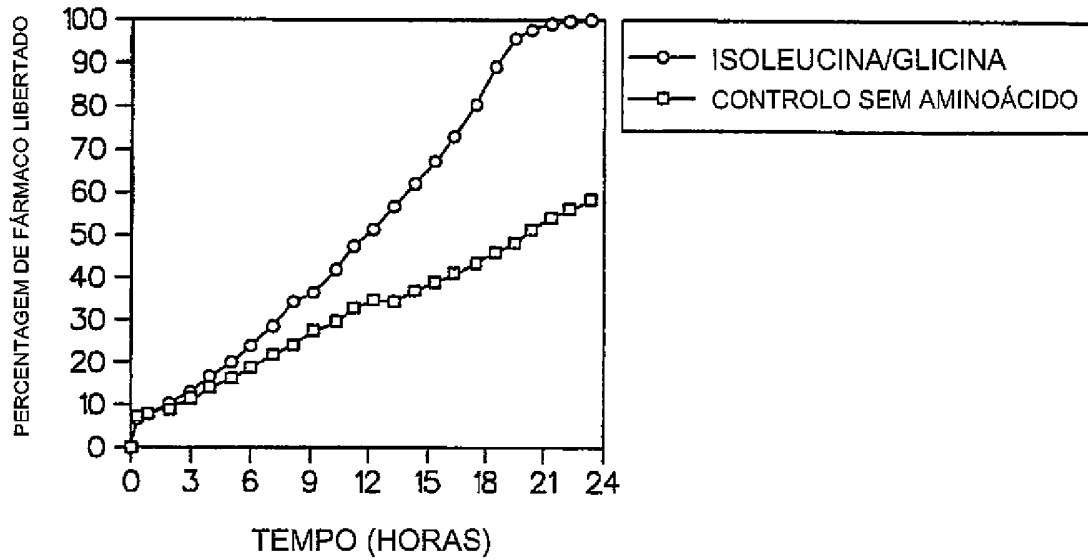


FIG. 2A

EFEITO DE UMA COMBINAÇÃO DE ISOLEUCINA E GLICINA NUMA
FORMULAÇÃO DE NIFEPIDINA GRANULADA
(COMO EXEMPLO DE UM FÁRMACO INSOLÚVEL)

**FIG. 2B**

EFEITO DE UMA COMBINAÇÃO DE ISOLEUCINA E GLICINA NUMA FORMULAÇÃO
DE NIFEPIDINA NÃO GRANULADA, MISTURADA A SECO

