



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

**(11) PI 0910572-7 B1**



\* B R P I 0 9 1 0 5 7 2 B 1 \*

**(22) Data do Depósito: 17/04/2009**

**(45) Data de Concessão: 13/10/2021**

**(54) Título:** COMPRIMIDO DESTINADO A ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL DE UM OU VÁRIOS INGREDIENTE(S) ATIVO E APTO A GARANTIR LATÊNCIA NA LIBERAÇÃO DO ATIVO ACRESCIDO DE POSTERIOR DUPLO MECANISMO DE LIBERAÇÃO DO REFERIDO INGREDIENTE ATIVO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO E MICROPARTÍCULAS

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/26; A61K 9/52; A61K 9/58; A61K 9/62.

**(30) Prioridade Unionista:** 18/04/2008 FR 0852627; 18/04/2008 US 61/071,250.

**(73) Titular(es):** FLAMEL IRELAND LIMITED.

**(72) Inventor(es):** FLORENCE GUIMBERTEAU; ANNE-SOPHIE DAVIAUD.

**(86) Pedido PCT:** PCT FR2009050719 de 17/04/2009

**(87) Publicação PCT:** WO 2009/138642 de 19/11/2009

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 18/10/2010

**(57) Resumo:** FORMA SÓLIDA, DESTINADA A ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL DE PELO MENOS UM ATIVO E APTA A GARANTIR UM DUPLO MECANISMO DE LIBERAÇÃO DO REFERIDO ATIVO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UMA FORMA SÓLIDA, E MICROPARTÍCULAS. A presente invenção se refere a uma forma sólida, destinada a administração por via oral de pelo menos de ativo e apto a garantir um duplo mecanismo de liberação do referido ativo, o primeiro sendo condicionado pelo tempo e o segundo sendo condicionado pelo pH, caracterizada pelo fato de que o referido ativo aqui está presente sob forma de um sistema microparticulado cujas micropartículas possuem um centro formado por todo ou parte do referido ativo e revestido pelo menos de um leito que condiciona o referido perfil de liberação do referido ativo e formada de um material composto de pelo menos (i) 25 a 75% em peso em relação ao peso total do referido revestimento de pelo menos um polímero A insolúvel nos fluidos gastrintestinais, (ii) 25 a 75% em peso em relação ao peso total do referido revestimento de pelo menos um polímero B que possui um valor de pH de solubilização compreendido no intervalo de pH de 5 a 7, e (iii) 0 a 25% em peso em relação ao peso total (...).

“COMPRIMIDO DESTINADO A ADMINISTRAÇÃO POR VIA ORAL DE UM OU VÁRIOS INGREDIENTE(S) ATIVO E APTO A GARANTIR LATÊNCIA NA LIBERAÇÃO DO ATIVO ACRESCIDO DE POSTERIOR DUPLO MECANISMO DE LIBERAÇÃO DO REFERIDO INGREDIENTE ATIVO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO E MICROPARTÍCULAS”

**[0001]** A presente invenção visa propôr uma forma sólida ou ainda comprimida, destinada a administração por via oral, contendo pelo menos um ativo formulado no estado de micropartículas, as referidas micropartículas sob forma livre e a referida forma sólida final que os contém sendo dotadas do mesmo perfil particular de liberação modificada.

**[0002]** A presente invenção visa igualmente um processo útil para a preparação de tal forma sólida.

**[0003]** A técnica anterior mostrou que seria interessante dispor de formas farmacêuticas orais multiparticulares. Estes sistemas multiparticulares são constituídos de um grande número de microgélulas ou micropartículas de diâmetro geralmente inferior a 2000 µm. Estes sistemas são vantajosos a vários títulos.

**[0004]** Primeiramente, a dose de ativo(s) a administrar se encontra aqui repartida em um grande número de micropartículas, tipicamente 10.000 para uma dose de 500 mg, e apresenta conseqüentemente uma baixa sensibilidade à variabilidade da evacuação gástrica e um risco quase nulo de colocação em contato dos tecidos com uma dose elevada em ativo(s).

**[0005]** Além disso, os sistemas multiparticulares permitem o emprego, em uma única unidade de dose tal como uma gélula por exemplo, de uma mistura de micropartículas de perfis de liberação modificada diferentes, permitindo assim realizar perfis de liberação que apresentam várias ondas de liberação ou assegurado por um ajuste adequado de diferentes proporções, um nível de concentração plasmático em ativo(s) constante.

**[0006]** A título ilustrativo destas formas de liberação modificada no estado multiparticular, pode-se notadamente citar essas descritas nos documentos US 2002/0192285, US 6.238.703, US 2002/0192285, US 2005/0118268 e US 5.800.836

e notadamente estas descrita no pedido WO 03/030878.

**[0007]** Assim, o pedido WO 03/030878 descreve mais particularmente formas farmacêuticas orais multiparticulares, permitindo uma liberação do ativo que elas contêm de acordo com um duplo mecanismo de liberação modificada, o primeiro sendo condicionado pelo tempo e o segundo sendo condicionado pelo pH. Mais precisamente, este processo de liberação pode ser esquematizado por um encadeamento de três fases distintas: uma primeira fase dita de latência seguida por uma segunda fase dita de liberação controlada, e que se manifestam todas as duas em contato com um meio ácido representativo do meio estomacal, seguido por uma terceira fase dita de liberação acelerada ou mesmo imediata e que se manifesta em contato com um meio neutro representativo do meio intestinal.

**[0008]** Este sistema multiparticular permite assim uma liberação do ativo modificada, retardada e prolongada, e cujas diferentes sequências são desencadeadas de acordo com dois mecanismos distintos respectivamente ativados pelo tempo e pelo pH. A passagem da primeira fase para a segunda fase é desencadeada por um tempo de contato com o meio ácido representativo do meio estomacal, enquanto que a passagem da segunda fase para a terceira fase é desencadeada pela mudança de pH encontrada quando as micropartículas deixam o estômago para entrar no intestino.

**[0009]** Este tipo particular de perfil de liberação modificada é particularmente interessante nos seguintes casos:

- quando busca-se uma liberação retardada, seja para adaptar a liberação do princípio ativo a um ciclo cronobiológico mantendo ao mesmo tempo um horário de tomada compatível com a via corrente, seja para retardar a liberação de um princípio ativo em relação a um outro em uma combinação; e

- quando o princípio ativo considerado é fortemente metabolizado pelo fígado sem que os metabólitos estejam ativos. Uma liberação modificada sob forma de vários **picos** deslocados permite neste caso minimizar o metabolismo hepático e preservar a biodisponibilidade ao mesmo tempo prolongando a duração de ação do princípio ativo.

**[0010]** Em todos os casos, as formulações que apresentam o perfil de liberação específica em 3 fases são superiores em termos de variabilidade às formulações comumente chamadas entéricas e geralmente utilizadas para obter uma liberação retardada.

**[0011]** As formulações entéricas convencionais apresentam com efeito apenas 2 fases: uma fase de não liberação ou ainda de latência em meio ácido representativo do meio estomacal e uma fase de liberação imediata em meio neutro representativo do meio intestinal. No caso destas formas entéricas clássicas, a liberação do princípio ativo é desencadeada pela mudança de pH ligada à passagem da forma do estômago no intestino. Ora esta passagem é extremamente variável de um indivíduo ao outro, e mesmo de um momento ao outro no mesmo indivíduo. Não é raro que uma forma oral seja retida no estômago, bem mais tempo do que previsto, até 18 h por exemplo. Assim, para um produto administrado todas as 24 horas, se o primeiro comprimido for retido 18 h e se comprimido seguinte passar bem mais rapidamente no intestino, o doente não será tratado no primeiro dia, mas recebido o equivalente a 2 doses no segundo dia. Esta variabilidade pode ter consequências negativas se o princípio ativo apresentar um índice terapêutico fraco, ou seja, se uma taxa plasmática elevada deste ativo for associada a efeitos secundários graves.

**[0012]** As formulações que apresentam um perfil de liberação específica em 3 fases evitam este problema e permitem alcançar perfis de liberação retardada e prolongada com uma variabilidade fraca e aceitável, mesmo para princípios ativos com índice terapêutico fraco.

**[0013]** Elas se apresentam geralmente sob forma de micropartículas ou microgélulas cujo centro, contendo o ativo ou uma mistura de ativos, é recoberto de um revestimento cuja composição e/ou espessura são ajustadas precisamente para controlar a liberação deste ativo de acordo com dois mecanismos distintos, conforme o centro revestido estiver localizado no estômago ou no pequeno intestino, um sendo condicionado pela duração da permanência em um meio aquoso ácido e o outro pelo pH do meio que contém as micropartículas.

**[0014]** Por exemplo, o revestimento das micropartículas descritas em WO

03/03878 é formado por um material que compreende pelo menos um polímero hidrófila portador de grupamentos ionizados com pH neutro, à imagem por exemplo de um copolímero de ácido (met)acrílico e de (met)acrilato de alquila e de pelo menos um composto hidrófobo à imagem de uma cera hidrogenada vegetal. Tais micropartículas dão total satisfação em termos de perfil de liberação modificada, quando são formuladas em um sistema galênico não comprimido à imagem de um pó ou de uma gélula.

**[0015]** Infelizmente, a formulação deste tipo de micropartícula sob uma forma sólida oral comprimida à imagem de um comprimido, se revela prejudicial ao perfil de liberação modificada. Em particular, o tempo de latência inicial geralmente é perdido sob o efeito da liberação acelerada do ativo por um lado pelo menos das micropartículas cujo revestimento foi quebrado pela força de compressão, aplicada durante a formulação do comprimido.

**[0016]** Ora, entre o conjunto das formas sólidas, as formas sólidas compactadas ou ainda coesas, à imagem de comprimidos, são vantajosas em vários títulos.

**[0017]** Contrariamente aos pós, elas não requerem uma pré-diluição em um meio aquoso e conseqüentemente podem ser ingeridas instantaneamente pelo doente com, além disso, uma total garantia no nível da dosagem do ativo recebido pelo doente. Além disso, sua produção industrial é naturalmente menos problemática para o formulador em comparação com as gélulas ou cápsulas. Além disso, em relação a estas, as formas sólidas de tipo comprimido possuem uma melhor resistência mecânica. Elas não são esfarelentas ao mesmo tempo sendo compatíveis com uma fragmentação em várias partes se necessário em termos de posologia (comprimidos secáveis).

**[0018]** Existe conseqüentemente uma necessidade de uma formulação sólida apresentada sob forma de comprimido e constituída de um grande número de micropartículas dotadas de um perfil de liberação específico em três fases para o ativo veiculado nesta formulação.

**[0019]** Em particular existe uma necessidade de uma forma sólida comprimida constituída de micropartículas com liberação modificada em três fases tal que a

forma comprimida final apresente o mesmo perfil de liberação modificada em três fases que as micropartículas com liberação modificada que ela contém, consideradas sob forma livre.

**[0020]** Em particular, existe uma necessidade de uma formulação sólida apta a buscar um perfil de liberação modificada em três fases, resultante de um duplo mecanismo de liberação, o primeiro sendo condicionado pelo tempo, na medida em que a liberação do ativo é desencadeada após um tempo de permanência determinada da formulação sólida no nível do estômago e, o segundo sendo condicionado pelo pH, na medida em que a liberação do ativo é acelerada a partir da colocação em contato da formulação sólida com o meio contido no pequeno intestino.

**[0021]** De maneira inesperada, os inventores constataram que é possível dispor de formas orais, sólidas, formadas por compressão, e no entanto aptas a garantir tal perfil de liberação de ativo(s) modificada em três fases, sob reserva de dispersar, nestas formas sólidas, o ativo sob forma de micropartículas dotadas de um revestimento específico.

**[0022]** Mais precisamente, a presente invenção se refere, de acordo com um primeiro aspecto, a uma forma sólida destinada à administração por via oral de pelo menos um ativo e apto a garantir um duplo mecanismo de liberação do ativo, o primeiro sendo condicionado pelo tempo e o segundo sendo condicionado pelo pH, caracterizada pelo fato de que o referido ativo está presente aqui sob a forma de sistema microparticulado cujas micropartículas possuem um centro formado na totalidade ou em parte pelo referido ativo e revestido de pelo menos de uma camada que condiciona o referido perfil de liberação modificada do referido ativo e formada de um material composto de pelo menos:

- 10 a 75% em peso, e em particular 25 a 75% em peso em relação ao peso total do referido revestimento de pelo menos um polímero A insolúvel nos fluidos gastrintestinais,

- 25 a 90% em peso, e em particular 25 a 75% em peso em relação ao peso total do referido revestimento de pelo menos um polímero B que possui um

valor de pH de solubilização variável no intervalo de pH de 5 a 7 e

- 0 a 25% em peso em relação ao peso total do referido revestimento de pelo menos um plastificante,

os referidos polímeros A e B estando presentes em uma relação ponderada polímero(s) B/polímero(s) A pelo menos igual a 0,25.

**[0023]** A expressão “duplo mecanismo de liberação do referido ativo, o primeiro sendo condicionado pelo tempo e o segundo sendo condicionado pelo pH” pode igualmente ser designado, de maneira simplificada, sob os termos “duplo mecanismo de liberação em termos de tempos e de pH”.

**[0024]** Na acepção da invenção, designa-se de maneira geral por “forma sólida oral” comprimidos destinados à administração por via oral.

**[0025]** A expressão “duplo mecanismo de liberação” traduz o fato de que as micropartículas apresentam dois mecanismos distintos de liberação do ativo que pode-se igualmente esquematizar sob forma de um perfil de liberação em três fases:

- um primeiro mecanismo de liberação diferida no tempo em contato com um meio ácido. Este mecanismo de liberação pode ser recortado em uma primeira fase de latência seguida de uma segunda fase de liberação controlada. Em outros termos, as formas sólidas orais de acordo com a invenção possuem uma aptidão para iniciar a diminuição da solubilidade do ativo que elas contêm em meio aquoso ácido, único no final de uma colocação em contato com este meio de pelo menos 30 minutos.

- segundo um mecanismo de liberação acelerada ou mesmo imediata, em contato com um meio aquoso neutro. Este segundo mecanismo de liberação pode ser esquematizado por uma terceira fase de liberação.

**[0026]** Consequentemente, a forma sólida considerada de acordo com a invenção é apta, por um lado, a liberar de maneira prolongada o ativo que contém após um tempo de latência, condicionado por um tempo de permanência dado no nível do estômago e, por outro lado, desencadear uma liberação acelerada do ativo durante a entrada da forma sólida no intestino onde é confrontada com um aumento de pH. Estes dois mecanismos de liberação do ativo ou dos ativos formulados na

forma sólida de acordo com a invenção são assegurados em sequência.

**[0027]** Na acepção da presente invenção, o valor de pH de solubilização do polímero B é um valor de pH do meio fisiológico ou do meio *in vitro* modelo abaixo do qual o polímero é insolúvel e acima do qual este mesmo polímero B é solúvel.

**[0028]** Por razões evidentes, este valor de pH é específico a um polímero dado e diretamente ligada a suas características físico-químicas intrínsecas, tais como sua natureza química e seu comprimento de cadeia.

**[0029]** Na acepção da presente invenção, uma forma sólida é uma forma sólida dotada de uma resistência mecânica a ruptura. Também é vantajosamente não deformável.

**[0030]** Em relação a estas especificidades, ela se distingue das formas galênicas igualmente qualificadas de “sólida”, tais como por exemplo as gélulas e os pós.

**[0031]** Vantajosamente, uma forma sólida de acordo com a invenção se apresenta sob uma forma matricial na qual são dispersadas as micropartículas que contêm o ativo ou a mistura de ativos a veicular.

**[0032]** Mais precisamente, elas são obtidas por compressão dos diferentes compostos e/ou materiais que entram na sua composição.

**[0033]** De acordo com um modo de realização preferido, a forma sólida de acordo com a invenção é uma forma de tipo comprimido.

**[0034]** De acordo com um modo de realização preferido, a forma sólida possui uma dureza que varia de 50 a 500 N.

**[0035]** De acordo com uma variante de realização, uma forma sólida de acordo com a invenção pode conter pelo menos dois tipos de micropartículas, os referidos tipos que diferem entre si pelo menos pela natureza do ativo que contêm e/ou pela composição e/ou pela espessura do revestimento que formam suas respectivas partículas.

**[0036]** De acordo com outra variante de realização, a composição sólida de acordo com a invenção pode compreender pelo menos dois tipos de micropartículas, que se distinguem uma da outra por perfis de liberação distintos.

**[0037]** De acordo ainda com outra variante de realização, uma forma sólida de

acordo com a invenção pode conter além das partículas que possuem um duplo mecanismo de liberação tal como foi definido precedentemente, partículas dotadas de um perfil de liberação imediata ou ativos que elas contêm.

**[0038]** De acordo ainda com outro de seus aspectos, a presente invenção se refere a um processo para a obtenção de uma forma sólida de acordo com a invenção, como definido a seguir.

**[0039]** Por fim, de acordo com outro de seus aspectos, a presente invenção se refere a micropartículas particulares tais como foram definidas a seguir.

#### FORMA SÓLIDA

**[0040]** Como precisado precedentemente, uma forma sólida de acordo com a invenção é produzida vantajosamente por compressão. Ela pode naturalmente sofrer além disso tratamentos complementares, notadamente como definidos a seguir.

**[0041]** Tendo em conta este modo de preparação, ela possui uma resistência significativa à ruptura. Por exemplo, para um comprimido redondo de diâmetro 12 mm, esta dureza pode variar de 50 a 500 N, em particular de 60 a 200 N.

**[0042]** Esta dureza pode ser medida de acordo com o protocolo descrito na Farmacopéia Européia 6.a edição capítulo 2.9.8.

**[0043]** De maneira inesperada, esta coesão mecânica não se revela prejudicial além disso na manifestação, pelas micropartículas dispersadas na referida composição sólida, do perfil de liberação modificada específica em três fases do ou dos ativo(s) que elas veiculam.

**[0044]** As micropartículas, quando são liberadas da matriz que formam a forma sólida de acordo com a invenção, geralmente por desintegração desta em contato com um meio aquoso, permanecem aptas graças à composição específica de seu revestimento em liberar o princípio ativo de acordo com um perfil de liberação modificada específica em três fases, tal como descrito precedentemente, no meio do trato gastrointestinal.

**[0045]** Mais precisamente, quando estas micropartículas são colocadas em um meio cujo pH é um valor inferior a este do pH de solubilização do polímero B que forma as referidas partículas, observa-se um perfil de liberação retardada e

prolongada com um tempo de latência dado e compreendido entre 0,5 e 12 horas, em particular entre 0,5 e 8 horas, ou mesmo entre 1 e 5 horas e de acordo com um tempo de meia liberação  $T_{1/2}$  compreendido entre 0,75 e 24 horas, notadamente entre 0,75 e 12 horas, ou mesmo entre 0,75 e 8 horas, em particular entre 1 e 5 horas, de tempo no período dos quais a metade do ativo contido é liberada.

**[0046]** Em contrapartida, quando estas mesmas micropartículas, que têm permanecido precedentemente no estômago ou um meio assimilável ou seja de pH inferior ao pH de solubilização do polímero B, são postas em presença com um meio cujo pH é um valor superior a do pH de solubilização do polímero B que forma as referidas partículas, observa-se uma liberação do ativo sem tempos de latência e com uma TA compreendidos entre 0,1 e 10 horas, em particular entre 0,1 e 5 horas, notadamente entre 0,1 e 2 horas.

**[0047]** O tempo de latência corresponde ao tempo abaixo no qual as micropartículas liberam menos de 20% de sua dose em ativo(s).

#### SISTEMA MICROPARTICULAR

**[0048]** A invenção compreende micropartículas cuja composição e arquitetura são ajustadas para conferir precisamente o perfil de liberação modificada buscado para o ativo ou mistura de ativos que elas contêm.

**[0049]** Mais precisamente, as micropartículas consideradas de acordo com a invenção são organizadas estruturalmente em um centro, formado na totalidade ou em parte por pelo menos um ativo ou uma mistura de ativos, e revestida ou peliculada por um revestimento. Este centro pode ser:

- ativo bruto (puro), e/ou
- um granulado matricial que contém o ativo ou mistura de ativo(s) misturado a outros ingredientes diferentes, e/ou
- um granulado obtido pela aplicação de uma camada formada na totalidade ou em parte do ativo sobre uma partícula suporte, por exemplo constituída de celulose ou açúcar.

**[0050]** No caso de um granulado matricial, a matriz pode conter o ativo e eventualmente outros excipientes fisiologicamente aceitáveis, tais como agentes

ligantes, tensoativos, desintegrantes, cargas, agentes que controlam ou modificam o pH (tampões).

**[0051]** No caso da utilização de uma partícula suporte, esta pode ser composta de sacarose e/ou glicose e/ou lactose, e/ou mistura sacarose/amido. Ela pode igualmente ser uma microesfera de celulose ou qualquer outra partícula de excipiente fisiologicamente aceitável. Vantajosamente, a partícula suporte tem um diâmetro médio inferior a 1500 µm e preferivelmente compreendido entre 20 e 1000 µm, preferivelmente entre 50 e 1000 µm, em particular entre 50 e 800 µm, ou mesmo entre 50 e 600 µm. A camada ativa pode eventualmente comportar, além do (ou dos) ativo(s), um ou vários excipientes fisiologicamente aceitáveis, tais como agentes ligantes, tensoativos, desintegrantes, cargas, agentes que controlam ou modificam o pH (tampões).

**[0052]** De acordo com uma variante de realização particular, o centro que forma as micropartículas é um granulado obtido pela aplicação de uma camada formada na totalidade ou em parte do ativo sobre uma partícula suporte tal como definida acima.

**[0053]** No caso da presente invenção, o revestimento possui uma composição ajustada para buscar o perfil de liberação específica do ativo ou mistura de ativos associada, ou seja, em três fases desencadeadas por um duplo mecanismo de liberação ativado pelo tempo e pelo pH.

**[0054]** Mais precisamente, o revestimento é formado de um material compósito obtido por mistura de:

- pelo menos um polímero A insolúvel nos líquidos do tubo digestivo;
- pelo menos um segundo polímero B que possui um valor de pH de solubilização compreendido no intervalo de pH de 5 a 7;
- e eventualmente pelo menos um agente plastificante e/ou outros excipientes convencionais.

#### POLÍMERO A

**[0055]** Este polímero insolúvel nos líquidos do tubo digestivo ou ainda os líquidos gastrointestinais é particularmente selecionado entre:

- os derivados não hidrossolúveis da celulose,
- os derivados não hidrossolúveis de (co)polímeros (met)acrílicos,
- e suas misturas.

**[0056]** Mais de preferência, ele pode ser escolhido entre a etilcelulose, por exemplo, estas comercializadas sob a denominação Ethocel®, o acetato butirato de celulose, o acetato de celulose, os copolímeros de amônio (met)acrilato (copolímero de acrilato de etila, metacrilato de metila e metacrilato de trimetilamônio etila) de tipo “A” ou tipo “B” notadamente estas comercializadas sob as denominações Eudragit® RL e Eudragit® RS, os ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, notadamente estas comercializadas sob a denominação Eudragit® e suas misturas.

**[0057]** Convém muito particularmente à invenção a etilcelulose, o acetato butirato de celulose e os copolímeros de amônio (met)acrilato notadamente estas comercializadas sob a denominação Eudragit RS® e Eudragit RL®.

**[0058]** O revestimento das micropartículas contém de 10% a 75%, e pode conter preferivelmente de 15% a 60%, mais preferencialmente de 20% a 55%, notadamente de 25% a 55%, e mais particularmente ainda de 30 a 50% de polímero(s) A em relação ao seu peso total.

**[0059]** De acordo com uma variante de realização, o revestimento das partículas contém de 35% a 65%, preferivelmente de 40% a 60% em peso de polímero(s) A em relação ao seu peso total.

### POLÍMERO B

A título ilustrativo e não limitativo de polímeros (b) que convêm à invenção, pode-se notadamente citar:

- o(s) copolímero(s) de ácido metacrílico e metacrilato de metila,
- o(s) copolímero(s) de ácido metacrílico e acrilato de etila,
- os derivados celulósicos tais como:
  - o acetato ftalato de celulose (CAP),
  - o acetato succinato de celulose (CAS),
  - o acetato trimelitato de celulose (CAT),
  - o ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (ou hipromelose ftalato) (HPMCP),

- o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (ou hipromelose acetato succinato) (HPMCAS),
- a goma laca (*gomme shellac*),
- a polivinila de acetato ftalato (PVAP),
- e suas misturas.

**[0060]** De acordo com um modo preferido da invenção, este polímero B é escolhido entre o(s) copolímero(s) de ácido metacrílico e metacrilato de metila, o(s) copolímero(s) de ácido metacrílico e acrilato de etila e suas misturas.

**[0061]** Como precisado precedentemente, o polímero B considerado de acordo com a invenção possui um perfil de solubilidade diferente conforme é confrontado com um valor de pH superior ou inferior ao seu valor de pH de solubilização.

**[0062]** Na acepção da invenção, o polímero B é geralmente insolúvel a um valor de pH inferior ao seu valor de pH de solubilização e em contrapartida solúvel a um valor de pH superior ao seu valor de pH de solubilização.

**[0063]** Por exemplo, pode-se tratar de um polímero cujo valor de pH de solubilização é:

- 5,0 à imagem por exemplo do ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e notadamente este comercializadas sob a denominação HP-50 por Shin-Etsu,
- 5,5 à imagem por exemplo do ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e notadamente este comercializadas sob a denominação HP-55 por Shin-Etsu ou o copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 e notadamente este comercializado sob a denominação Eudragit L100-55 de Evonik,
- 6,0 à imagem por exemplo de um copolímero de ácido metacrílico e de metacrilato de metila 1:1 e notadamente este comercializado sob a denominação Eudragit L100 de Evonik,
- 7,0 como por exemplo um copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2 e notadamente este comercializado sob a denominação Eudragit S 100 de Evonik.

**[0064]** O conjunto destes polímeros é solúvel a um valor de pH superior ao seu pH de solubilização.

**[0065]** O revestimento é composto vantajosamente de pelo menos 25 a 90%, em particular de 30 a 80%, mais particularmente de 30 a 75%, notadamente de 35 a 70%, em particular de 35 a 65%, ou mesmo de 40 a 60% em peso de polímero(s) B em relação ao seu peso total.

**[0066]** Vantajosamente, o revestimento é formado a partir de uma mistura das duas categorias de polímeros A e B em uma relação ponderada polímero(s) B/polímero(s) A superior a 0,25, em particular superior ou igual a 0,3, em particular superior ou igual 0,4, notadamente superior ou igual a 0,5, ou mesmo superior ou igual a 0,75.

**[0067]** De acordo com outra variante de realização, a relação polímero(s) B/polímero(s) A é, além disso, inferior a 8, notadamente inferior a 4, ou mesmo inferior a 2 e mais particularmente inferior a 1,5.

**[0068]** A título representativo das misturas polímeros A e B que convêm muito particularmente à invenção, podem notadamente ser citadas as misturas de etilcelulose, de acetato butirato de celulose ou copolímero de amônio (met)acrilato de tipo A ou B com pelo menos um copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila ou um copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila ou uma de suas misturas.

**[0069]** Assim, de acordo com um modo de realização particular, as partículas de acordo com a invenção podem ser formadas vantajosamente pelo menos por um par polímero B/polímero A escolhido entre os pares seguintes:

1. copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, 1:1/etilcelulose,
2. copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2/etilcelulose,
3. mistura de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 e de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, 1:2/etilcelulose,
4. copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1/acetato butirato de celulose, de
5. copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2/acetato butirato de celulose,
6. mistura de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 e de

copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2/acetato butirato de celulose,

7. copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1/copolímero de amônio (met)acrilato de tipo "A" ou de tipo "B",

8. copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2/copolímero de amônio (met)acrilato de tipo "A" ou de tipo "B",

9. mistura de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 e de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2/copolímero de amônio (met)acrilato de tipo "A" ou de tipo "B".

**[0070]** De acordo com outro de seus aspectos, a presente invenção tem por objeto micropartículas que possuem um centro formado na totalidade ou em parte por pelo menos um ativo, o referido centro sendo revestido de pelo menos uma camada determina um duplo mecanismo de liberação, o primeiro sendo condicionado pelo tempo e o segundo sendo condicionado pelo pH do referido ativo e formada de um material composto pelo menos de:

- 10 a 75% em peso, e em particular 25 a 75% em peso, em particular de 25% a 60% e, mais preferencialmente ainda, de 25% a 55%, e ainda mais particularmente de 30 a 50% em relação ao peso total do referido revestimento de pelo menos um polímero A insolúvel nos líquidos gastrointestinais, escolhido entre a etilcelulose, o acetato butirato de celulose, um copolímero de amônio (met)acrilato de tipo "A" ou de tipo "B", os ésteres de ácidos poli(met)acrílico e suas misturas, e

- 25 a 90% em peso, e em particular 25 a 75% em peso, em particular de 30 a 75%, notadamente de 35 a 70%, ou mesmo de 40 a 60% em peso em relação ao peso total do referido revestimento de pelo menos um polímero B que possui um valor de pH de solubilização compreendido no intervalo de pH variável de 5 a 7 e escolhido entre um copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, um copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila e suas misturas.

**[0071]** Vantajosamente, o revestimento pode ser formado de um par polímero B/polímero A escolhido entre os pares pré-citados.

**[0072]** Para além dos dois tipos de polímeros pré-citados, o revestimento das

partículas de acordo com a invenção pode compreender pelo menos um agente plastificante.

#### AGENTE PLASTIFICANTE

**[0073]** Este agente plastificante pode ser escolhido notadamente entre:

- o glicerol e seus ésteres, e preferivelmente entre glicerídeos acetificados, gliceril-mono-estearato, gliceril-triacetato, gliceril-tributirato,
  - os ftalatos, e de preferência entre o dibutilftalato, dietilftalato, dimetilftalato, dioctilftalato,
  - os citratos, e de preferência entre o acetiltributilcitrato, acetiltriethylcitrato, tributilcitrato, triethylcitrato,
  - os sebaçatos, e de preferência entre o dietilsebaçato, dibutilsebaçato,
  - os adipatos,
  - os azelatos,
  - os benzoatos,
  - o clorobutanol,
  - os polietilenos glicóis,
  - os óleos vegetais,
  - os fumaratos, de preferência o dietilfumarato,
  - os malatos, de preferência o dietilmalato,
  - os oxalatos, de preferência o dietiloxalato,
  - os succinatos; de preferência o dibutilsuccinato,
  - os butiratos,
- os ésteres do álcool cetílico,
- os malonatos, de preferência o dietilmalonato,
  - o óleo de rícino,
  - e suas misturas.

**[0074]** Em particular, o revestimento pode compreender menos de 25% em peso, de preferência, de 1% a 20% em peso, e, mais preferencialmente ainda, de 5% a 20%, em particular de 5% a 15%, e, mais preferencialmente cerca de 10% em peso de agente(s) plastificante(s) em relação ao seu peso total.

**[0075]** Assim, o revestimento de partículas de acordo com a invenção pode ser formado vantajosamente de pelo menos

- 20 a 60%, em particular de 30 a 60% em peso de pelo menos um polímero A escolhido entre a etilcelulose, o acetato butirato de celulose, um copolímero de amônio (met)acrilato de tipo "A" ou de tipo "B" ou uma de suas misturas,

- de 30 a 70%, em particular de 40 a 70% em peso de pelo menos um polímero B escolhido entre um copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, notadamente um copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:1 ou um copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2; um copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, notadamente um copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 ou um copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:2, e suas misturas

- e cerca de 10% em peso de pelo menos um agente plastificante como por exemplo o trietilcitrato.

A título ilustrativo e não limitativo das partículas conformes a invenção, pode-se notadamente citar estas cujo revestimento possui uma das composições seguintes.

- 30 a 60% de etilcelulose

40 a 70% de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1

10% de trietilcitrato

- 30 a 60% de etilcelulose

40 a 70% de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2

10% de trietilcitrato

- 30 a 60% de etilcelulose

40 a 70% de uma mistura de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 e de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2

10% de trietilcitrato

- 30 a 60% de acetato butirato de celulose

40 a 70% de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1

10% de trietilcitrato

- 30 a 60% de acetato butirato de celulose

40 a 70% de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2

10% de trietilcitrato

- 30 a 60% de acetato butirato de celulose

40 a 70% de uma mistura de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 e de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2

10% de trietilcitrato

- 30 a 60% de copolímero de amônio (met)acrilato de tipo “A” ou de tipo “B”

40 a 70% de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1

10% de trietilcitrato

- 30 a 60% de copolímero de amônio (met)acrilato de tipo “A” ou de tipo “B”

40 a 70% de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2

10% de trietilcitrato e

- 30 a 60% de copolímero de amônio (met)acrilato de tipo “A” ou de tipo “B”

40 a 70% de uma mistura de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 e de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2

10% de trietilcitrato.

**[0076]** Naturalmente, o revestimento pode compreender diversos outros aditivos adicionais utilizados classicamente no domínio do revestimento. Pode-se tratar, por exemplo, de pigmentos, corantes, cargas, agentes anti-espuma, agentes tensoativos etc.

**[0077]** De acordo com um modo de realização particular da invenção, o revestimento não contém princípio ativo.

**[0078]** De acordo com um outro modo de realização da invenção, o revestimento é privado de composto solúvel a um valor de pH que vai de 1 a 4.

**[0079]** O revestimento pode ser mono ou multi-camada. De acordo com uma

variante de realização, ele é composto por um única camada formada a partir do material compósito definido precedentemente.

**[0080]** O revestimento das micropartículas, que estejam ao estado livre ou dispersadas em uma composição sólida de acordo com a invenção, possui vantajosamente o mesmo aspecto. Ele se apresenta de preferência sob forma de filme contínuo disposto em superfície do centro formado na totalidade ou em parte do ativo. Ele possui vantajosamente uma resistência mecânica suficiente para ser compatível com uma exposição a uma força de compressão significativa por exemplo de pelo menos 5 kN, notadamente de pelo menos 7 kN e preferivelmente superior a 10kN.

**[0081]** Este revestimento é, além disso, vantajosamente homogêneo em termos de composição, na superfície do centro que forma as micropartículas.

**[0082]** Assim, de acordo com uma variante de realização preferida, o revestimento disposto na superfície das micropartículas é obtido por pulverização em leito de ar fluidificado de uma solução ou dispersão que contém pelo menos os referidos polímeros A e B sobre partículas de princípio(s) ativo(s).

**[0083]** De maneira preferencial, os polímeros A e B e se estiver(em) presente(s) o (ou os) plastificante(s) pulverizados no estado de soluto ou seja sob uma forma solubilizada em um meio solvente. Este meio solvente contém geralmente solventes orgânicos misturados ou não com a água. O revestimento assim formado se revela homogêneo em termos de composição em oposição a um revestimento formado a partir de uma dispersão destes mesmos polímeros em um fluido majoritariamente aquoso.

**[0084]** De acordo com uma variante de realização preferida, a solução pulverizada contém menos de 40% em peso de água, em particular menos de 30% em peso de água e mais particularmente menos 25% em peso de água, ou mesmo um teor de água inferior ou igualiza a 10% em peso em relação ao peso total de solventes.

**[0085]** Esta aptidão do revestimento em conservar sua integridade física e suas propriedades de liberação modificada é observada vantajosamente para taxas de

revestimento variável de 3 a 85%, notadamente de 5 a 60%, em particular de 10 a 50%, ou mesmo de 10 a 40%, e mais particularmente de 20 a 40% em peso de revestimento em relação ao peso total da micropartícula.

**[0086]** As micropartículas consideradas de acordo com a invenção possuem um diâmetro meio inferior ou igual a 2000 µm, em particular inferior ou igual a 1000 µm, notadamente inferior a 800 µm, em particular inferior a 600 µm, ou mesmo inferior a 500 µm. O diâmetro médio é determinado por difração laser ou análise peneirada de acordo com a escala de dimensão a caracterizar.

**[0087]** Geralmente, o uso do método por difração laser, notadamente como exposto na Farmacopéia 6.a Edição, capítulo 2.9.31., para caracterizar um tamanho, em diâmetro médio em volume, privilegia-se até uma escala de dimensão de 700 µm. No que diz respeito à caracterização de acordo com o método peneirado, a escolha da peneira adequada é claramente da competência do especialista que pode-se referir à Farmacopéia Européia, 6.a edição, capítulo 2.9.38., propondo um modo de estimativa da distribuição granulométrica por peneiração analítica.

#### ATIVOS

**[0088]** As formas sólidas de acordo com a invenção são compatíveis com uma ampla gama de princípios ativos. Por razões evidentes, seu perfil de liberação controlada em termos de pH e retardada os torna particularmente vantajoso para ativos em face dos quais se busca tais perfis de liberação e conseqüentemente mais particularmente, os ativos dos quais se busca garantir uma liberação significativa no nível do intestino delgado. É o caso do essencial dos ativos farmacêuticos.

**[0089]** Assim, o ativo contido nas micropartículas revestidas de acordo com a invenção pode, por exemplo, ser escolhido vantajosamente entre pelo menos uma das famílias de substâncias ativas seguintes: os anestésico, os analgésicos, o antiasmáticos, os agentes de tratamento das alergias, os anticancerosos, os anti-inflamatórios, os anticoagulantes e antitrombóticos, os anticonvulsivos, o antiepiléptico, o antidiabético, o antiemético, os antiglaucomas, o antihistamínicos, os anti-infecciosos, notadamente os antibióticos, o antifúngicos, os antivirais, os antiparkinsonianos, anti-colinérgicos, os antitussígenos, os inibidores do anidrase

carbônica, os agentes cardiovasculares, notadamente os hipolipemiantes, antiarrítmicos, vasodilatadores, antiangínicos, antihipertensores, vasoprotetores e inibidores de colinesterase, os agentes de tratamento das desordens do sistema nervoso central, os estimulantes do sistema nervoso central, os contraceptivos, os promotores de fecundidade, agonistas dos receptores do dopamina, agentes de tratamento de endometriose, agentes de tratamentos das perturbações gastrintestinais, dos imunomoduladores e imunossupressores, agentes de tratamento das perturbações da memória, os antieméticos, miorelaxantes, análogos nucleosídeos, agentes de tratamento da osteoporose, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapêuticos como sedativos, hipnótico, tranquilizantes, neurolepticos, ansiolíticos, psicoestimulantes e antidepressivo, agentes de tratamento dermatológicos, esteróides e hormônios, anfetaminas, anorexigênicos, antidores não analgésicos, antiepilético, barbitúricos, benzodiazepinas, hipnótico, laxativos, psicotrópicos.

**[0090]** Algumas destas famílias de ativos particularmente são ilustradas notadamente pelos ativos empregados nos exemplos.

**[0091]** Por razões evidentes, as partículas de acordo com a invenção podem ser empregadas para fins de condicionamento de outros ativos que não estes identificados acima.

**[0092]** A forma sólida ou composição sólida de acordo com a invenção se apresenta vantajosamente sob a forma de um comprimido, este comprimido contendo micropartículas tais como definidas acima.

**[0093]** De acordo com um modo de realização particular, uma forma sólida de acordo com a invenção apresenta uma taxa de carga em micropartículas que vai de 5% a 60% em peso em relação ao seu peso total, em particular de 10% a 50% em peso, e mais particularmente de 20 a 40% em peso.

**[0094]** Vantajosamente, a forma sólida que contém as micropartículas para a liberação modificada do ativo compreende igualmente excipientes fisiologicamente aceitáveis, clássicos, e úteis por exemplo para formular as micropartículas em uma matriz e notadamente sob a forma de comprimido.

**[0095]** Estes excipientes podem ser notadamente:

- diluidores
- agentes de compressão, como a celulose microcristalina ou o manitol,
- corantes,
- desintegrantes,
- agentes de escoamento como o talco, a sílica coloidal,
- lubrificantes como por exemplo o behenato de glicerol, os estearatos,
- aromas,
- conservadores,
- e suas misturas.

**[0096]** A escolha destes excipientes é claramente da competência do especialista.

**[0097]** De acordo com um modo de realização particular da invenção, os agentes de compressão e/ou diluidores são escolhidos notadamente entre:

- a celulose microcristalina, como por exemplo os graus de Avicel<sup>®</sup> FMC, os graus de Celphere<sup>®</sup> de Asahi Kasei, ou a celulose em pó,
- os sais de cálcio, tais como o carbonato, fosfato e sulfato de cálcio,
- os açúcares, como por exemplo a lactose, a sucrose ou as esferas de açúcar,
- o manitol, como por exemplo os graus de Pearlitol<sup>®</sup> de Roquette, xilitol, e o eritritol.

**[0098]** Uma forma sólida de acordo com a invenção pode notadamente compreender um ou vários agente(s) de compressão e/ou diluidor(es) em um teor que vai de 10% a 80% em peso, em particular de 30% a 75% em peso, e mais particularmente de 35% a 65% em peso em relação ao peso total da forma sólida.

**[0099]** De acordo com um outro modo de realização particular da invenção, os lubrificantes e/ou agentes de escoamento são escolhidos notadamente entre:

- os estearatos, como por exemplo o estearato de magnésio,
- o ácido esteárico,
- o behenato de glicerol,

- a sílica coloidal e
- o talco.

**[00100]** Uma forma sólida de acordo com a invenção pode compreender um ou vários lubrificante(s) e/ou agente(s) de escoamento em um teor que vai de 0,1% a 5% em peso, em particular de 0,5% a 2% em peso em relação ao peso total da forma sólida.

**[00101]** De acordo com um outro modo de realização particular da invenção, ligantes são escolhidos notadamente entre:

- os polímeros derivados da celulose, como a hipromelose, a metilcelulose, a hidroxipropil celulose, a hidroietilcelulose, a etilcelulose,
- a povidona, e
- o polióxido de etileno.

**[00102]** O teor em ligante(s) em uma forma sólida de acordo com a invenção pode ir de 0% a 40% em peso, em particular de 0% a 30% em peso, e mais particularmente de 5 a 20% em peso em relação ao peso total da forma sólida.

**[00103]** De acordo com um modo de realização particular, uma forma sólida de acordo com a invenção compreende, além das micropartículas definidas abaixo, pelo menos um agente de compressão e/ou diluidor, em particular escolhido entre a celulose microcristalina, o manitol e suas misturas, e pelo menos um lubrificante e/ou agente de escoamento, em particular o estearato de magnésio, e eventualmente pelo menos um ligante, notadamente escolhido entre a hipromelose e a metilcelulose.

**[00104]** Em particular, estes diferentes excipientes são empregados em teores tais como definidos precedentemente.

**[00105]** Outros excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser acrescentados, notadamente escolhidos entre os desintegrantes, corantes, aromas e/ou conservadores.

**[00106]** De acordo com um modo de realização particular, uma forma sólida de acordo com a invenção compreende menos de 1% em peso de desintegrantes(s) em relação ao seu peso total, e mais particularmente, é desprovida de desintegrante.

**[00107]** De acordo com ainda outro modo de realização particular, uma forma sólida de acordo com a invenção é desprovida de composto céreo insolúvel na água, e em particular desprovido de ceras.

**[00108]** A forma sólida final, sob a forma de comprimido, pode ser revestida de acordo com as técnicas e fórmulas conhecidas do especialista para melhorar sua apresentação (cor, aspecto, melhora de gosto, etc.).

**[00109]** As novas formas farmacêuticas de acordo com a invenção são originais em sua aptidão a manifestar um perfil de liberação controlada e são administráveis por via oral, notadamente à dose diária única, dupla ou múltipla.

**[00110]** Naturalmente, uma forma sólida de acordo com a invenção pode reunir diferentes tipos de micropartículas, que se distinguem umas das outras por exemplo em relação à natureza do ativo condicionado, e/ou da composição do revestimento e/ou da espessura do revestimento.

**[00111]** De acordo com um primeiro modo de realização, pelo menos uma parte das micropartículas com a liberação modificada do ativo comporta cada uma micropartícula do ativo, revestida pelo menos por um revestimento que permite a liberação modificada do ativo.

**[00112]** Preferivelmente, a micropartícula do ativo é um granulado que compreende o (os) ativo(s) e um ou vários excipientes fisiologicamente aceitáveis.

**[00113]** De acordo com um segundo modo de realização, pelo menos uma parte das micropartículas com a liberação modificada do ativo comporta cada uma uma partícula suporte, pelo menos uma camada ativa que compreende o (ou os) ativo(s) e revestindo a partícula suporte, e pelo menos um revestimento que permite a liberação modificada do ativo.

**[00114]** Como precisado precedentemente, pode ser igualmente interessante misturar em uma mesma forma sólida, pelo menos dois tipos de micropartículas com cinéticas de liberação do ativo diferentes, por exemplo, com liberação imediata e liberação modificada. Pode também ser interessante misturar dois (ou vários) tipos de micropartículas, contendo cada um ativo diferente, liberado de acordo com um perfil de liberação que lhe é específico.

**[00115]** A presente invenção tem igualmente por objeto um processo de preparação de uma forma sólida para a administração oral de pelo menos um ativo, de acordo com a invenção que compreende pelo menos as etapas que consistem em:

a) dispor de micropartículas formadas na totalidade ou em parte por pelo menos um ativo,

b) pulverizar em leito de ar fluidificado sobre as micropartículas da etapa a) uma solução ou dispersão que contém pelo menos um polímero A insolúvel nos fluidos gastrointestinais em mistura com pelo menos um polímero B que possui um valor de pH de solubilização compreendido no intervalo de pH de 5 a 7, em uma relação ponderada polímero(s) B/polímero(s) A pelo menos igual a 0,25,

c) misturar as micropartículas de ativos, obtidas na sequência da etapa b), com um ou vários excipientes fisiologicamente aceitáveis e aptos a formar uma matriz,

d) aglomerar a mistura formada em etapa c) por compressão.

**[00116]** De acordo com uma variante de realização, as micropartículas de ativos revestidos obtidos na sequência da etapa c) podem ser misturadas com outras micropartículas que têm composições de revestimento diferentes e/ou tamanhos diferentes e/ou com partículas de ativo puro previamente a sua transformação de acordo com a etapa d).

**[00117]** As partículas de princípios ativos podem previamente serem obtidas de acordo com várias técnicas tais como por exemplo:

- extrusão/esferonização do ativo com eventualmente um ou vários excipiente(s) fisiologicamente aceitáveis, e/ou;

- granulação úmida do ativo com eventualmente um ou vários ou excipiente(s) fisiologicamente aceitáveis, e/ou;

- compactação do ativo com eventualmente um ou vários excipiente(s) fisiologicamente aceitáveis, e/ou;

- pulverização do ativo, com eventualmente um ou vários excipiente(s) fisiologicamente aceitáveis, em dispersão ou em solução em um solvente aquoso ou

orgânico sobre uma partícula suporte, e/ou;

- pó ou cristais do ativo eventualmente peneirado(s);
- as micropartículas do ativo podem ter sido previamente revestidas.

**[00118]** De acordo com uma variante de realização, a solução em dispersão empregada na etapa b) é uma solução, ou seja, um meio solvente no qual os polímeros A e B estão no estado de solutos.

**[00119]** Vantajosamente, trata-se de uma mistura de água e de solvente(s) orgânico(s) cujo teor de água é inferior a 40% em peso, em particular inferior a 30%, ou mesmo inferior a 25% em peso, em particular inferior ou igual a 10% em peso em relação ao peso total da mistura de solventes. O solvente orgânico pode ser escolhido entre os solventes conhecidos do especialista. Por exemplo, pode-se citar os seguintes solventes: acetona, isopropanol, etanol e suas misturas.

**[00120]** Os excipientes susceptíveis de serem associados na etapa c) às micropartículas de ativos podem ser diluentes, ligantes, desagregadores, agentes de escoamento, lubrificantes, compostos que podem modificar o comportamento da preparação no tubo digestivo, corantes e/ou aroma.

**[00121]** Trata-se aqui de metodologias gerais interessantes, que permitem produzir as formas sólidas da invenção de maneira simples e econômica.

**[00122]** As formas sólidas de acordo com a presente invenção são obtidas vantajosamente por compressão. Esta compressão pode ser realizada de acordo com qualquer processo convencional e seu emprego é evidentemente da competência do especialista.

**[00123]** Geralmente, o conjunto dos ingredientes destinados a formar a matriz na qual são dispersadas as micropartículas é misturado ao estado pulverulento. Estes ingredientes podem incluir, além disso, uma ou várias cargas, um ou vários lubrificantes, igualmente no estado de pó.

**[00124]** Uma vez que o conjunto destes ingredientes e as partículas forem misturados, por métodos convencionais, a mistura resultante é comprimida para formar a forma sólida esperada e notadamente um comprimido.

**[00125]** O método para preparar tais comprimidos é igualmente bem conhecido

pelo especialista e conseqüentemente não será descrito mais detalhadamente.

**[00126]** Estes comprimidos, como evocados precedentemente, podem dependendo do caso sujeitos a tratamentos complementares que visam por exemplo formar em sua superfície uma película ou revestimento particular destinado a lhe oferecer propriedades ou qualidades complementares.

**[00127]** Os exemplos e figuras que seguem são apresentados a título ilustrativo e não limitativo do domínio da invenção.

### FIGURAS

Figura 1: Perfis comparativos de liberação *in vitro* obtidos em um meio 0,1N HCl para comprimidos, preparados de acordo com o exemplo 2 e micropartículas preparadas de acordo com o exemplo 1.

Figura 2: Perfis comparativos de liberação *in vitro* obtidos em um meio 0.05M de fosfato de potássio com um pH de 6.8 para comprimidos, preparados de acordo com o exemplo 2 e micropartículas preparadas de acordo com o exemplo 1.

Figura 3: Perfis de liberação *in vitro* de micropartículas de metformina preparadas de acordo com o exemplo 3, obtidas durante 2 horas no meio 0,1N HCl na e depois no meio 0.05M de fosfato de potássio com um pH de 6.8

Figura 4: Perfis comparativos de liberação *in vitro* obtidos em um meio 0,1N HCl para comprimidos e micropartículas de metformina, não de acordo com a invenção, preparados de acordo com o exemplo 4.

Figura 5: Perfis comparativos de liberação *in vitro* obtidos em um meio 0,1N HCl para comprimidos de aciclovir, preparados de acordo com o exemplo 6 e micropartículas de aciclovir, preparadas de acordo com o exemplo 5.

Figura 6: Perfis comparativos de liberação *in vitro* obtidos em um meio 0,05M de fosfato de potássio com um pH de 6,8 para comprimidos de aciclovir, preparados de acordo com o exemplo 6 e micropartículas de aciclovir, preparadas de acordo com o exemplo 5.

Figura 7: Perfis comparativos de liberação *in vitro* obtidos em um meio 0,1N HCl que compreende 0,2% em peso de Cremophor RH 40®, para comprimidos de diclofenac, preparados de acordo com o exemplo 8 e micropartículas de

diclofenac, preparadas de acordo com o exemplo 7.

Figura 8: Perfis comparativos de liberação *in vitro* obtidos em um meio 0,05M de fosfato de potássio com um pH de 6,8 para comprimidos de diclofenac, preparados de acordo com o exemplo 8 e micropartículas de diclofenac, preparadas de acordo com o exemplo 7.

Figura 9: Perfis de liberação *in vitro* obtidos em um meio 0,05 M de fosfato com um pH de 6,8 e um meio 0,1 N HCl para comprimidos preparados de acordo com o exemplo 9.

Figura 10: Perfis comparativos de liberação *in vitro*, obtidos para comprimidos e micropartículas de metformina, ambos preparados de acordo com o exemplo 10, durante uma exposição sequenciada em condições ácidas (meio 0,1N HCl) durante 2 horas, e depois com um pH neutro (meio pH 6,8).

**[00128]** No conjunto das figuras, o símbolo  $\Phi$  representa o comprimido considerado e o símbolo X as micropartículas correspondentes e o %D figura a porcentagem dissolvida.

#### EXEMPLO 1

##### PREPARAÇÃO E FORMULAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS DE METFORMINA

##### ETAPA 1: PREPARAÇÃO DOS GRANULADOS (ETAPA DE REVESTIMENTO)

**[00129]** 1800 g de metformina são introduzidas sob agitação em um reator que contém 2486 g de água. A solução é aquecida a 70 °C. Uma vez os cristais de metformina dissolvidos, a solução é pulverizada em 200 g de esferas de celulose (de Asahi Kasei) em um leito de ar fluidificado GPCG 1.1 em uma configuração bottom spray (pulverização da solução de revestimento por um bico situado na parte inferior do leito de partículas).

**[00130]** Após pulverização, o produto obtido é peneirado em peneiras de 200  $\mu\text{m}$  e 800  $\mu\text{m}$ . 1888 g de granulados que vão de 200  $\mu\text{m}$  a 800  $\mu\text{m}$  (o que corresponde a fração de produto que atravessou a malha da peneira de 800  $\mu\text{m}$  e ficou retido na peneira de 200  $\mu\text{m}$ ) são então recuperados.

##### ETAPA 2: FASE DE REVESTIMENTO

**[00131]** 490 g de granulados obtidos na etapa 1 são revestidos a temperatura

ambiente, em um leito de ar fluidificado GPCG 1.1 com 105 g de um copolímero de ácido metacrílico e de etila acrilato 1:1 (Eudragit L100-55 de Evonik), 84 g de acetato butirato de celulose (de Eastman) e 21 g de trietilcitrate (de Morflex) dissolvidos em uma mistura acetona/água (90/10 m/m). Após pulverização, as micropartículas revestidas são recuperadas. Seu diâmetro médio em volume, determinado por difração laser através de um aparelho Mastersizer 2000 de Malvern Instrument equipado do módulo via seca Scirocco 2000, de acordo com o modo de cálculo “Análise padrão regulada com uma sensibilidade normal” (Model: General Purpose - normal sensitivity), é de 631  $\mu\text{m}$ .

## EXEMPLO 2

### PREPARAÇÃO COMPRIMIDOS QUE CONTÊM AS MICROPARTÍCULAS DO EXEMPLO 1

**[00132]** 4,0 g das micropartículas com a liberação diferenciada e controlada preparadas no exemplo 1 são misturadas a 4,0 g de hipromelose (Methocel E5 de Dow), 4,0 g de celulose microcristalina (Avicel PH101 de FMC) e 0,2 g de estearato de magnésio. Esta mistura é utilizada para fabricar comprimidos 800 mg através de uma prensa hidráulica Perkin-Elmer.

#### TESTES DE DISSOLUÇÃO *IN VITRO*

**[00133]** A cinética de liberação *in vitro* dos comprimidos é seguida com  $37 \pm 0,5$  °C por espectrometria UV, por um lado, em 900 ml de um meio 0,1 N HCl e, por outro lado, 900 ml de um meio fosfato de potássio 0,05 M com pH 6,8. Os testes de dissolução são efetuados em um aparelho com pás USP tipo II. A velocidade de rotação das pás é de 75 rpm.

**[00134]** Os resultados são ilustrados respectivamente nas figuras 1 e 2. Cada uma das figuras 1 e 2 dá conta igualmente a título comparativo do perfil de liberação das micropartículas sob uma forma livre, ou seja, de acordo com estas obtidas no exemplo 1.

**[00135]** Nota-se que os perfis de liberação dos comprimidos e das micropartículas sob forma livre são semelhantes para cada meio de dissolução testado.

## EXEMPLO 3

## REVESTIMENTO DE CRISTAIS DE METFORMINA

### FASE DE REVESTIMENTO

**[00136]** 420 g de cristais de metformina, peneirados entre 300 µm e 800 µm, são revestidos em temperatura ambiente, em um leito de ar fluidificado GPCGI.1, com 165 g de um copolímero de ácido metacrílico e de etila acrilato 1:1 (Eudragit L100-55 de Evonik), 132 g de acetato butirato de celulose (de Eastman) e 33 g de trietilcitrato (de Morflex) dissolvidos em uma mistura acetona/água (90/10 m/m). Resultante da pulverização, as micropartículas esperadas são recuperadas. Seu diâmetro médio em volume, determinado por difração laser através de um aparelho Mastersizer 2000 de Malvern Instrument equipado do módulo via seca Scirocco 2000, de acordo com o modo de cálculo “Análise padrão regulada com uma sensibilidade normal” (Model: General Purpose - normal sensitivity), é de 495 µm.

**[00137]** Perfis de dissolução em condições de exposições sequenciais

**[00138]** A cinética *in vitro* das micropartículas preparadas acima é seguida em 37 °C ± 0,5 °C por espectrometria UV durante 2 horas em um meio 0,1 N HCl na etapa, após ajuste do pH, em um meio fosfato de potássio 0,05 M com pH 6,8. O teste de dissolução é efetuado em um aparelho com pás USP tipo II, em 900 ml de meio. A velocidade de rotação das pás é de 75 rpm.

**[00139]** O perfil de dissolução é apresentado na figura 3.

### EXEMPLO 4

## PREPARAÇÃO E FORMULAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS NÃO CONFORME A INVENÇÃO EM UM COMPRIMIDO

### FASE 1: PREPARAÇÃO DOS GRANULADOS (ETAPA DE REVESTIMENTO)

**[00140]** 1746 g de metformina e de 54 g de povidona (Plasdone K29/32 de ISP) são introduzidos sob agitação em um reator que compreende 2486 g de água. A solução é aquecida a 74 °C. Quando os cristais de metformina e a povidona são dissolvidos, a solução pulverizada em 450 g de esferas de celulose (de Asahi Kasei) são obtidos em um leito de ar fluidificado GPCG 1.1 em uma configuração bottom spray. 2224 g de granulados de metformina.

### FASE 2: FASE DE REVESTIMENTO

**[00141]** 455 g de granulados, como preparados acima, são revestidos em um leito de ar fluidificado GPCG 1.1 com 117 g de um copolímero de ácido metacrílico e de etila acrilato 1:1 (Eudragit L 100-55 de Evonik) e 78 g de óleo de semente de algodão hidrogenado (Lubritab® de JRS Pharma), dissolvidos em 1305 g de isopropanol a 78 °C. Após pulverização, o produto é levado a 55 °C durante 2 horas. 638 g de micropartículas são obtidas.

#### PREPARAÇÃO COMPRIMIDOS

**[00142]** 4,0 g de micropartículas, como preparadas acima, são misturados com 3,0 g de hipromelose (Methocel E5 de Dow), 3,0 g de celulose microcristalina (Avicel PH101 de FMC), 2,0 g de manitol (Pearlitol SD 200 de Roquette) e 0,2 g de estearato de magnésio. Esta mistura é utilizada para fabricar comprimidos de 800 mg através de uma prensa hidráulica Perkin-Elmer.

#### TESTES DE DISSOLUÇÃO *IN VITRO*

**[00143]** A cinética de liberação *in vitro* das micropartículas de metformina e comprimidos preparados como descrito precedentemente é seguida em  $37 \pm 0,5$  °C por espectrometria UV em 900 ml de meio 0,1 N HCl. Os testes de dissolução são efetuados em um aparelho com pás USP tipo II. A velocidade de rotação das pás é de 75 rpm.

**[00144]** Os perfis de dissolução são ilustrados na figura 4. Nota-se que os perfis de liberação comprimidos e as micropartículas sob forma livre são diferentes. O perfil de liberação do comprimido não está de acordo com este das micropartículas. Ele é mais rápido, traduzindo um defeito de controle.

#### EXEMPLO 5

##### FABRICAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS DE ACICLOVIR

##### FASE 1: PREPARAÇÃO DOS GRANULADOS (ETAPA DE REVESTIMENTO)

**[00145]** 810 g de aciclovir e 90 g de povidona (Plasdone K29/32 de ISP) são introduzidos sob agitação em 2100 g de água. Quando os cristais de aciclovir e a povidona são dissolvidos, a solução pulverizada em 600 g de esferas de celulose (de Asahi Kasei) em um leito de ar fluidificado GPC G 1.1 em uma configuração bottom spray. Após revestimento, o produto é peneirado em peneiras de abertura de

malha de 200 µm e 800 µm. São obtidos granulados de aciclovir indo de 200 µm a 800 µm, correspondendo à fração de produto passada através da malha da peneira de 800µm e recuperada na peneira de 200 µm,.

#### FASE 2: FASE DE REVESTIMENTO

**[00146]** 350 g de granulados, como preparados acima, são revestidos em temperatura ambiente em um leito de ar fluidificado GPCG 1.1 com 45 g de um copolímero de ácido metacrílico e de etila acrilato 1:1 (Eudragit L100-55 de Evonik), 90 g de um copolímero de amônio (met)acrilato tipo A (Eudragit RL100 de Evonik) e 15 g de dibutilpftalato (de Merck), dissolvidos em uma mistura acetona/água (90/10 m/m). Após pulverização, micropartículas são obtidas. O diâmetro médio em volume das micropartículas de aciclovir revestidas, determinado por difração laser sobre um aparelho Mastersizer 2000 de Malvern Instrument equipado do módulo via seca Scirocco 2000, de acordo com o modo de cálculo “Análise padrão regulada com uma sensibilidade normal” (Model: General Purpose - normal sensitivity), é de 412 µm.

#### EXEMPLO 6

#### DISSOLUÇÃO A 0,1 N HCL E COM UM PH DE 6.8 DE COMPRIMIDOS QUE COMPREENDEM MICROPARTÍCULAS DE ACICLOVIR

**[00147]** 2,0 g de micropartículas com a liberação diferenciada e controlada, como estas preparada no exemplo 5, são misturadas em 1,0 g de hipromelose (Methocel E5 de Dow), 2,0 g de celulose microcristalina (Avicel PH101 de FMC) e 1,0 g de manitol (Pearlitol SD200 de Roquette) e 0,1 g de estearato de magnésio. Esta mistura é utilizada para a fabricação de comprimidos que pesam 800 mg.

**[00148]** A cinética de liberação *in vitro* dos comprimidos é seguida em  $37 \pm 0,5$  °C por espectrometria UV, por um lado, em 900 ml de um meio 0,1 N HCl e, por outro lado, em 900 ml de um meio fosfato de potássio 0,05M com um pH de 6.8. Os testes de dissolução são efetuados em um aparelho com pás USP tipo II. A velocidade de rotação das pás é de 75 rpm.

**[00149]** Os perfis de dissolução dos comprimidos são comparados na figuras 5 e 6 aos perfis de dissolução das micropartículas de aciclovir preparados no exemplo 5.

**[00150]** Os perfis de liberação dos comprimidos e das micropartículas sob forma

livre são idênticos para cada meio de dissolução testado.

#### EXEMPLO 7

#### FABRICAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS DE DICLOFENAC

#### FASE 1: PREPARAÇÃO DOS GRANULADOS (ETAPA DE REVESTIMENTO)

**[00151]** 100 g de diclofenac de sódio e de 400 g de povidona (Plasdone K29/32 de ISP) são introduzidos sob agitação em 1674 g de água. A solução é aquecida a 70 °C. Após dissolução completa dos ingredientes, a solução é pulverizada em 600 g de esferas de celulose (de Asahi Kasei) em um leito de ar fluidificado GPCG 1.1 em uma configuração bottom spray. Os granulados obtidos são peneirados em peneiras de 200 µm a 500 µm. São obtidos granulados de diclofenac que vão de 200 µm a 500 µm.

#### FASE 2: FASE DE REVESTIMENTO

**[00152]** 420 g de granulados, como preparados acima, são revestidos em temperatura ambiente em um leito de ar fluidificado GPCGI.1, com uma solução que compreende 108 g de um copolímero de ácido metacrílico e de etila acrilato 1:1 (Eudragit L100-55 de Evonik), 54 g de um copolímero de amônio (met)acrilato tipo B (Eudragit RS100 de Evonik), 18 g de trietilcitrato (de Morflex), dissolvidos em uma mistura acetona/água (95/5 m/m). Após pulverização, o produto é peneirado em 630 µm. As micropartículas assim obtidas têm um diâmetro médio em volume, determinada por difração laser através de um aparelho Mastersizer 2000 de Malvern Instrument equipado do módulo via seca Scirocco 2000, de acordo com o modo de cálculo “Análise padrão regulada com uma sensibilidade normal” (Model: General Purpose - normal sensitivity), de 411 µm.

#### EXEMPLO 8

#### DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS QUE COMPREENDEM MICROPARTÍCULAS DE DICLOFENAC

**[00153]** 112,5 g de micropartículas com liberação diferida e controlada, como estas preparada no exemplo 7, são misturados a 157,8 g de celulose microcristalina (Avicel

**[00154]** PH101 de FMC), 28,2 g de manitol (Pearlitol SD200 de Roquette) e 1,5 g

de estearato de magnésio. Esta mistura é utilizada para a fabricação de comprimidos redondos de diâmetro 12 mm de 700 mg, graças a uma prensa XP1 de Korsch. A força de compressão aplicada sobre a mistura é de 15 kN. Os comprimidos assim fabricados têm uma dureza de cerca de 98 N.

**[00155]** A cinética de liberação *in vitro* de comprimidos acima é seguida em  $37 \pm 0,5$  °C por espectrometria UV, por um lado, em 900 ml de um meio 0,1 N HCl que contém 0,2% mássico de Cremophor RH 40, e, por outro lado, 900 ml de um meio fosfato de potássio 0,05M com pH 6.8. Os testes de dissolução são efetuados em um aparelho com pás USP tipo II. A velocidade de rotação das pás é de 75 rpm.

**[00156]** Os perfis de dissolução dos comprimidos são comparados na figuras 7 e 8 aos perfis de dissolução das micropartículas de diclofenac preparadas no exemplo 7.

**[00157]** Os perfis de liberação dos comprimidos e das micropartículas sob forma livre são idênticos para cada meio de dissolução testado.

#### EXEMPLO 9

#### PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDOS QUE CONTÊM OS GRANULADOS NÃO REVESTIDOS E AS MICROPARTÍCULAS DO EXEMPLO 1

**[00158]** 1,0 g de granulados não revestidos preparados no exemplo 1 e 3,0 g das micropartículas com liberação diferida e controlada preparadas no exemplo 1, são misturados a 5,0 g de celulose microcristalina (Avicel PH101 de FMC), 0,9 g de manitol (Pearlitol SD 100 de Roquette) e 0,1 g de estearato de magnésio. Esta mistura é utilizada para fabricar comprimidos de 800 mg através de uma prensa hidráulica Perkin-Elmer.

#### TESTES DE DISSOLUÇÃO *IN VITRO*

**[00159]** A cinética de liberação *in vitro* dos comprimidos é seguida em  $37 \pm 0,5$  °C por espectrometria UV, por um lado, em 900 ml de um meio 0,1 N HCl e, por outro lado, 900 ml de um meio fosfato de potássio 0,05M com pH 6,8. Os testes de dissolução são efetuados em um aparelho com pás USP tipo II. A velocidade de rotação das pás é de 75 rpm. Os resultados são apresentados na figura 9.

**[00160]** No meio com 0.1N HCl, a fração de princípio ativo liberada imediatamente

corresponde à fração de princípio ativo contida nos granulados não revestidos utilizados para a fabricação dos comprimidos.

#### EXEMPLO 10

#### PREPARAÇÃO DE MICROPARTÍCULAS E COMPRIMIDOS DE METFORMINA

##### FASE DE REVESTIMENTO

**[00161]** 420 g de granulados obtidos na etapa 1 do exemplo 1 são revestidos em temperatura ambiente, em um leito de ar fluidificado GPCG 1.1, com 37 g de um copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila (Eudragit L 100-55 de Evonik), 29.6 g de etil celulose (Ethocel 20 premium de Dow) e 7.4 g de trietilcitrato (de Morflex) dissolvidos em uma mistura acetona/água (90/10 m/m). Após pulverização, as micropartículas revestidas são recuperadas. Seu diâmetro médio em volume, determinado por difração laser através de um aparelho Mastersizer 2000 de Malvern Instrument equipado do módulo via seca Scirocco 2000, é de 640 µm.

##### PREPARAÇÃO DOS COMPRIMIDOS

**[00162]** 2,0 g das micropartículas com liberação diferida e controlada preparadas na etapa precedente, são misturados a 2,0 g de hipromelose (Methocel E5 de Colorcon), 3,0 g de celulose microcristalina (Avicel PH101 de FMC), 3,0 g de manitol (Pearlitol SD 200 de Roquette) e 0,2 g de estearato de magnésio. Esta mistura é utilizada para fabricar comprimidos de 800 mg através de uma prensa hidráulica Perkin-Elmer.

**[00163]** Observação: Pode-se igualmente obter de maneira similar comprimidos que contenham micropartículas preparadas como descrito acima, mas substituindo os 37 g de Eudragit L100-55 por uma mistura de 14,8 g de Eudragit L100-55 e 22,2 g de Eudragit S100.

##### PERFIS DE DISSOLUÇÃO EM CONDIÇÕES DE EXPOSIÇÕES SEQUENCIAIS

**[00164]** Os perfis de dissolução *in vitro* dos comprimidos e das micropartículas, preparados acima, são seguidos em 37, ± 0,5 °C por espectrometria UV em 900 ml HCl a 0,1 N durante 2 horas na etapa, após ajuste do pH e da salinidade do meio, com pH 6.8 e 0.05M de fosfato de potássio. O teste de dissolução é efetuado em um aparelho com pás USP tipo II. A velocidade de rotação das pás é de 75 rpm.

**[00165]** Os perfis de dissolução obtidos para as micropartículas e os comprimidos são comparados na figura 10.

## REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido, destinado a administração por via oral de um ou vários ingrediente(s) ativo e apto a garantir um duplo mecanismo de liberação do referido ingrediente ativo, o primeiro sendo condicionado pelo tempo e o segundo sendo condicionado pelo pH,

caracterizado pelo fato de que o referido ingrediente ativo está presente aqui sob a forma de um sistema microparticular, cujas micropartículas possuem um centro formado na totalidade ou em parte pelo referido ingrediente ativo e revestido com uma camada que condiciona referido perfil de liberação do referido ingrediente ativo e formada de um material compreendendo:

- 30 a 50% em peso em relação ao peso total do referido revestimento de um ou vários polímero(s) A que são insolúveis nos fluidos gastrintestinais, em que o(s) polímero(a) A é(são) escolhido(s) entre etilcelulose, acetato butirato de celulose, acetato de celulose, os copolímeros de acrilato de etila, de acrilato de metila e de metacrilato de trimetilamônio etila, os ésteres de ácidos poli(met)acrílicos, e suas misturas;

- 40 a 60% em peso em relação ao peso total do referido revestimento de um ou vários polímero(s) B que possui um valor de pH de solubilização compreendido no intervalo de pH de 5 a 7, em que o(s) polímero(s) B é(são) escolhido entre o(s) copolímero(s) de ácido metacrílico e de metacrilato de metila, o(s) copolímero(s) de ácido metacrílico e de acrilato de etila, os derivados celulósicos tais como o acetato ftalato de celulose, o acetato succinato de celulose, o acetato trimelilato celulose, o ftalato de hidroxipropilmetilcelulose ou o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose e suas misturas; e

em que o referido revestimento é composto de uma camada única formada a partir do referido material,

em que as referidas micropartículas estão dispersas no referido comprimido,

em que as referidas micropartículas de princípio ativo exibem o perfil de liberação modificada do referido princípio ativo:

- em contato com um meio ácido de 0,1N HCl, uma liberação retardada e prolongada com uma primeira fase de latência entre 0,5 e 12 horas, seguida por uma segunda fase de liberação controlada de acordo com um tempo de meia liberação  $T_{1/2}$  de entre 0,75 e 24 horas, e

- em contato com um meio aquoso neutro tendo pH de 6,8, após a transição do meio ácido para o meio neutro, uma fase de liberação acelerada sem um tempo de latência e com um  $T_{1/2}$  entre 0,1 e 2 horas.

2. Comprimido, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o revestimento das micropartículas compreende uma mistura de etilcelulose, de acetato butirato de celulose ou de copolímeros de acrilato de etila, acrilato de metila e de metacrilato de trimetilamônio etila com um copolímero de ácido metacrílico e de acrilato de etila ou um copolímero de ácido metacrílico e de metacrilato de metila ou uma de suas misturas.

3. Comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o revestimento compreende os polímeros A e B em uma relação ao peso polímero(s) B/polímero(s) A superior ou igual a 0,75.

4. Comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o revestimento das micropartículas compreende, além disso um ou vários agente(s) plastificante(s).

5. Comprimido, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o revestimento das micropartículas compreende menos de 25% em peso, em particular 1% a 20% em peso, e, mais preferencialmente 5% a 20% em peso de agente(s) plastificante(s) em relação ao seu peso total.

6. Comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o revestimento disposto na superfície das micropartículas, está presente a uma taxa de revestimento variável de 3 a 85% em peso, notadamente 5 a 60% em peso, em particular de 10 a 50%, ou mesmo 10 a 40%, e mais particularmente 20 a 40% em peso de revestimento, em relação ao peso total da referida micropartícula.

7. Comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6,

caracterizado pelo fato de que o revestimento disposto na superfície das micropartículas é obtido por pulverização em leito de ar fluidificado, de uma solução que contém os referidos polímeros A e B no estado de soluto sobre partículas de ingrediente(s) ativo(s).

8. Comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que as micropartículas possuem um diâmetro médio inferior ou igual a 2000 µm, em particular inferior ou igual a 1000 µm, notadamente inferior a 800 µm, em particular inferior a 600 µm, ou mesmo inferior a 500 µm.

9. Comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o ingrediente ativo é escolhido entre os anestésicos, os analgésicos, antiasmáticos, os agentes de tratamento das alergias, anticancerígenos, os antiinflamatórios, os anticoagulantes e antitrombóticos, os anticonvulsivos, antiepilépticos, antidiabéticos, antieméticos, antiglaucomas, antihistamínicos, antinfeciosos, notadamente os antibióticos, antifúngicos, antivirais, antiparkinsonianos, anticolinérgicos, antitussígenos, inibidores da anidrase carbônica, agentes cardiovasculares, notadamente os hipolipidêmicos, antiarrítmicos, vasodilatadores, antianginosos, antihipertensivos, vasoprotetores e inibidores de colinesterase, agentes de tratamento das desordens do sistema nervoso central, estimulantes do sistema nervoso central, contraceptivos, promotores de fecundidade, agonistas dos receptores da dopamina, agentes de tratamento de endometriose, agentes de tratamentos das perturbações gastrintestinais, imunomoduladores e imunossupressores, agentes de tratamento das perturbações da memória, os antiemese, miorelaxantes, análogos de nucleosídeos, agentes de tratamento da osteoporose, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapêuticos tais como sedativos, hipnóticos, tranquilizantes, neurolépticos, ansiolíticos, psicoestimulantes e antidepressivos, agentes de tratamento dermatológicos, esteróides e hormônios, anfetaminas, anorexigênicos, antidores não analgésicos, barbitúricos, benzodiazepinas, laxantes, psicotrópicos.

10. Comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9,

caracterizado pelo fato de que compreende dois ou vários tipos de micropartículas que distinguem-se um do outro por perfis de liberação distintos.

11. Comprimido, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende dois ou vários tipos de micropartículas, nas quais os referidos tipos diferem entre si pela natureza do ingrediente ativo que eles contêm e/ou pela composição de seu revestimento e/ou pela espessura de seu revestimento.

12. Processo de preparação de um comprimido para a administração oral de um ou vários ingrediente(s) ativo(s) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que compreende etapas que consistem em:

a) dispor de micropartículas formadas na totalidade ou em parte por um ou vários ingrediente(s) ativo(s),

b) pulverizar em leito de ar fluidificado sobre as micropartículas da etapa a), uma solução ou dispersão que contém um ou vários polímero(s) A que é(são) insolúvel(is) nos fluidos gastrointestinais em mistura com um ou vários polímero(s) B que possui um valor de pH de solubilização compreendido no intervalo de pH de 5 a 7,

c) misturar as micropartículas de ingredientes ativos, revestidas, obtidas na sequência da etapa b) com um ou vários excipientes fisiologicamente aceitáveis e aptos a formar uma matriz,

d) aglomerar a mistura formada na etapa c) por compressão.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que os polímeros A e B são tais como definidos nas reivindicações 1 a 3.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que as micropartículas obtidas na sequência da etapa b) são tais como definidas nas reivindicações 1 e 4 a 8.

15. Micropartículas possuindo um centro formado na totalidade ou em parte por um ou vários ingrediente(s) ativo(s), em que o referido centro é revestido com uma camada que condiciona um duplo mecanismo de liberação do referido

ingrediente ativo, o primeiro sendo condicionado pelo tempo e o segundo sendo condicionado pelo pH, e formado de um material compreendendo:

- 30 a 50% em relação ao peso total do referido revestimento de um ou vários polímero(s) A que é(são) insolúvel(is) nos fluidos gastrointestinais e escolhidos entre etilcelulose, o acetato butirato de celulose, copolímeros de acrilato de etila, acrilato de metila e de metacrilato de trimetilamônio etila, os ésteres de ácidos poli(met)acrílico, e suas misturas, e

- 40 a 60% em peso, notadamente de 40 a 60% em peso em relação ao peso total do referido revestimento de um ou vários polímero(s) B que possui um valor de pH de solubilização compreendido no intervalo de pH variável de 5 a 7 e escolhido entre um copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila, um copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila e suas misturas,

em que o referido revestimento é composto de uma camada única formado a partir referido material,

em que as referidas micropartículas de princípio ativo exibem o perfil de liberação modificada do referido princípio ativo, caracterizado pelo fato de que:

- em contato com um meio ácido de 0,1N HCl, liberação retardada e prolongada com uma fase de latência entre 0,5 e 12 horas, em particular entre 0,5 e 8 horas, ou mesmo entre 1 e 5 horas, seguido por uma fase de liberação controlada de acordo com um tempo de meia liberação  $T_{1/2}$  de entre 0,75 e 24 horas, em particular entre 0,75 e 12 horas, ou mesmo entre 0,75 e 8 horas, em particular entre 1 e 5 horas, e

- em contato com um meio aquoso neutro tendo um pH de 6,8, uma fase de liberação acelerada sem um tempo de latência e com um  $T_{1/2}$  entre 0,1 e 2 horas.

16. Micropartículas, de acordo com a reivindicação 15, caracterizadas pelo fato de que o revestimento compreende um par de polímero B/polímero A escolhido entre os seguintes pares:

- copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1/etilcelulose,
- copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2/etilcelulose,
- mistura de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 e

copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2/etilcelulose,

- copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1/acetato butirato de celulose,

- copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2/acetato butirato de celulose,

- mistura de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 e copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2/acetato butirato de celulose,

- copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1/copolímero de acrilato de etila, acrilato de metila e de metacrilato de trimetilamônio etila,

- copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2/copolímero de acrilato de etila, acrilato de metila e de metacrilato de trimetilamônio etila,

- mistura de copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 e de copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2/copolímero de acrilato de etila, acrilato de metila e de metacrilato de trimetilamônio etila.

x  
t  
v  
s

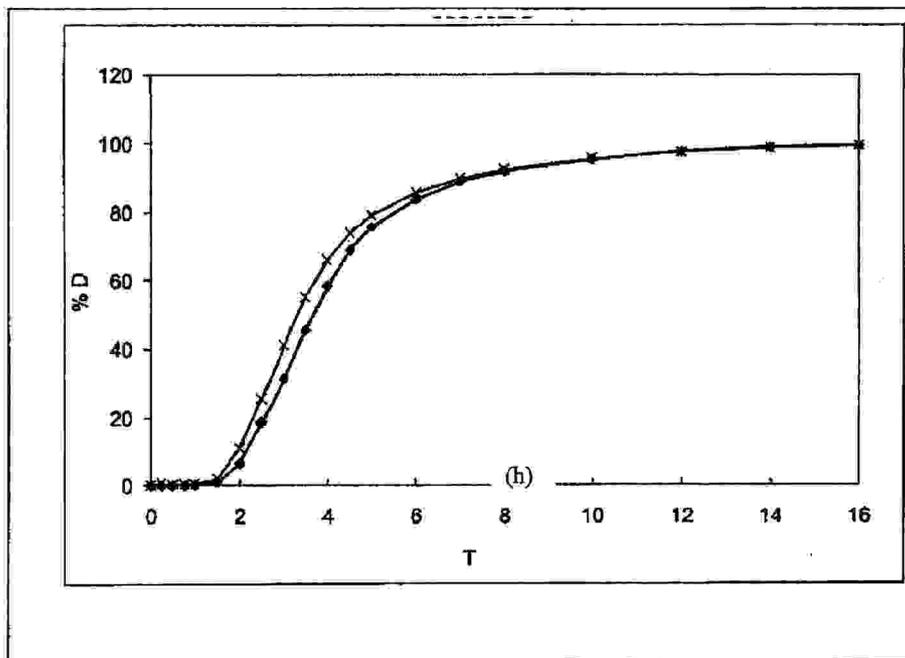


Figura 1

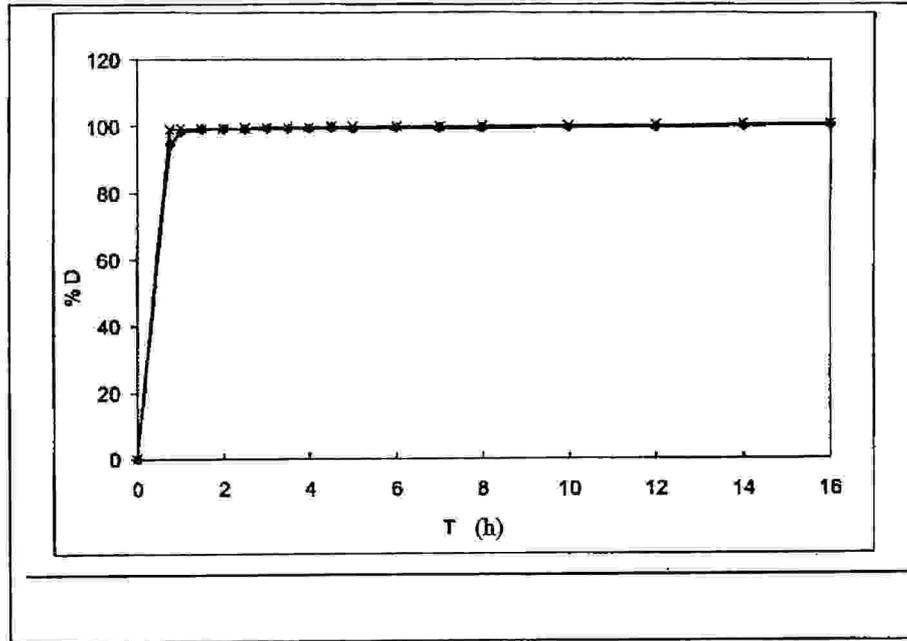
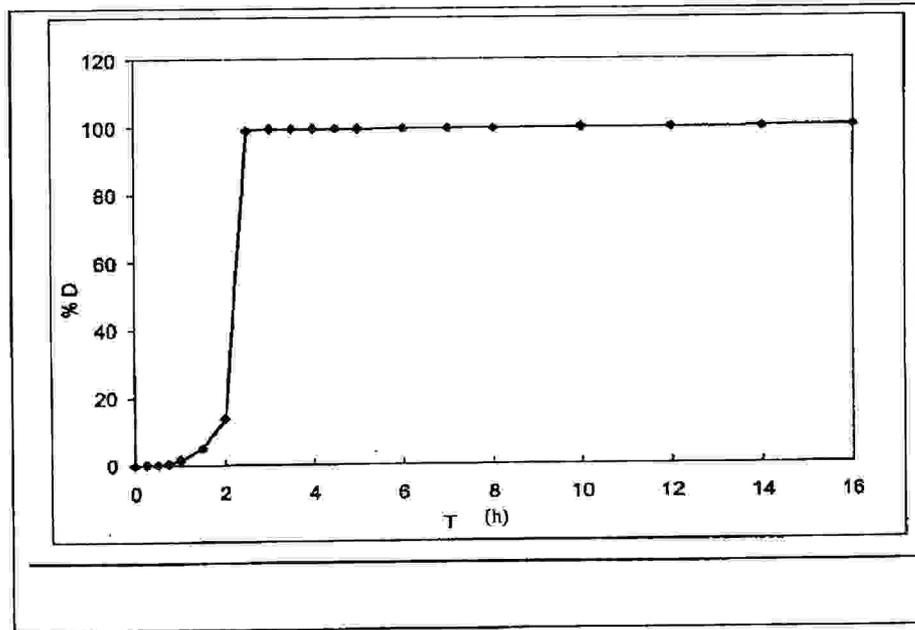


Figura 2

**Figura 3**

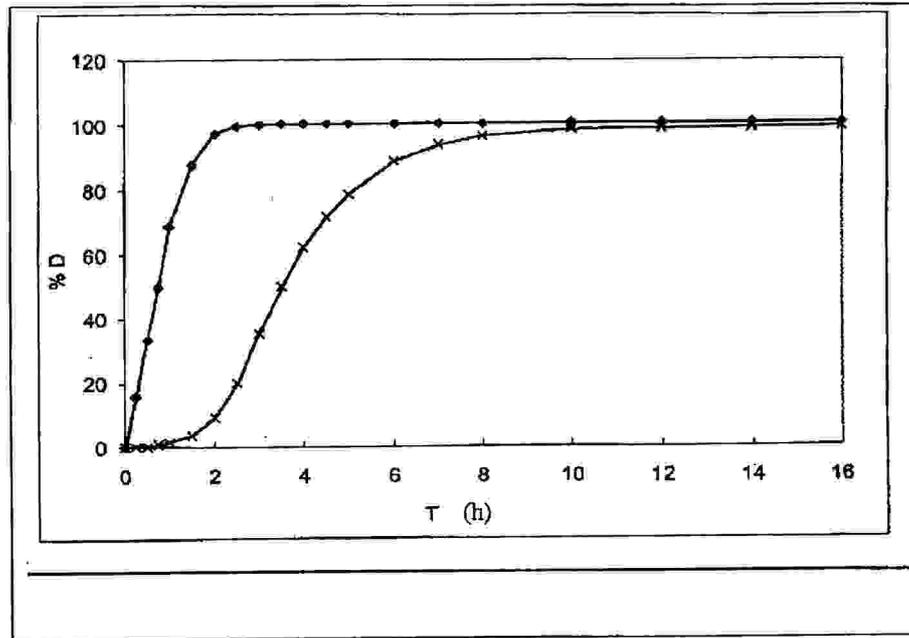
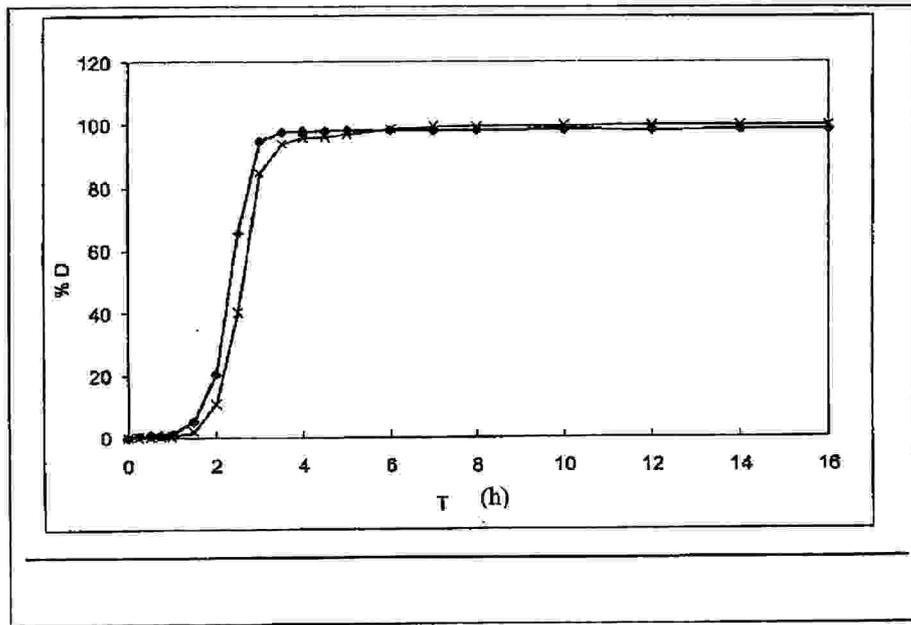


Figura 4

**Figura 5**

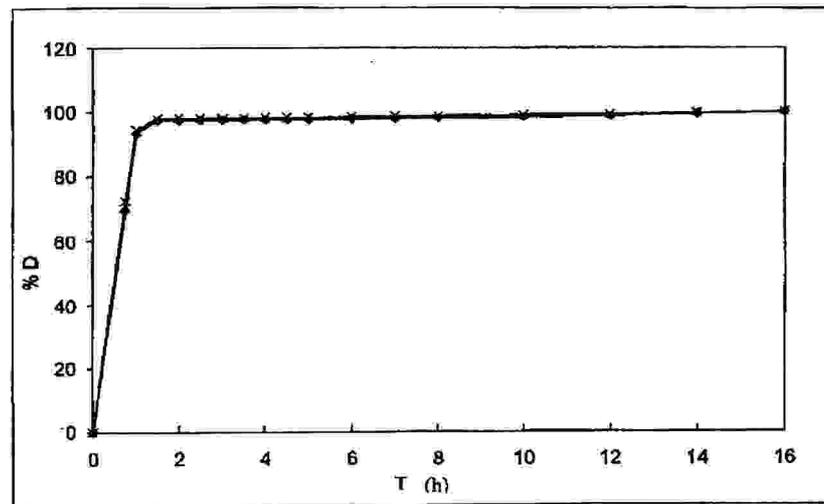
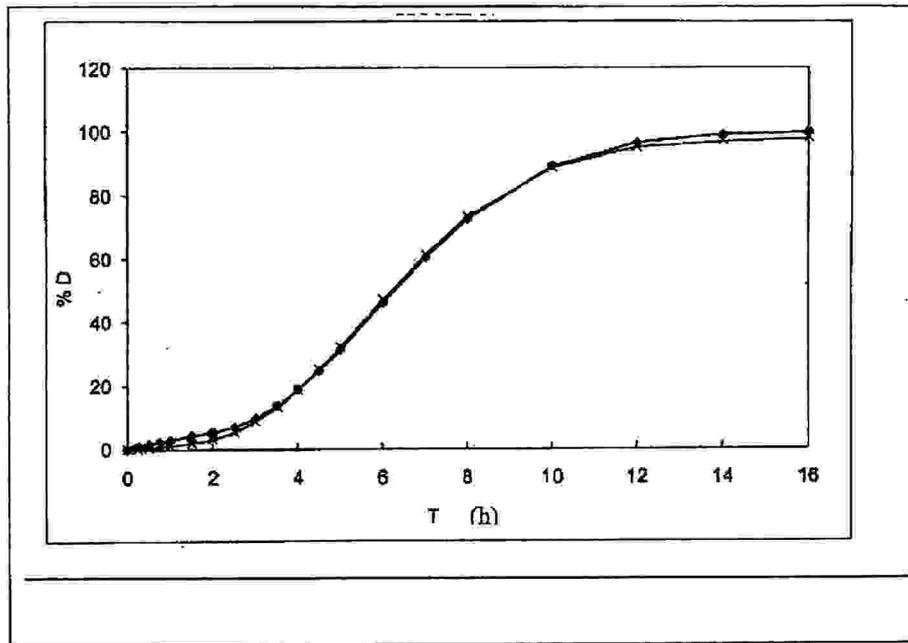


Figura 6

**Figura 7**

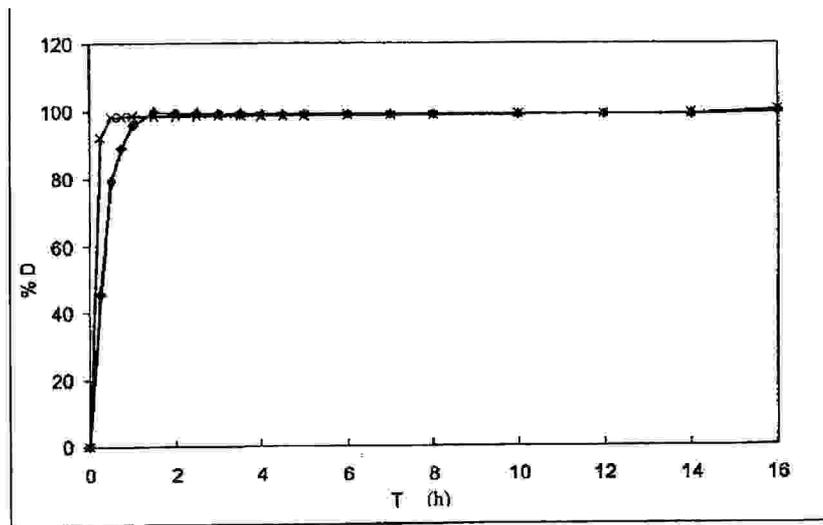
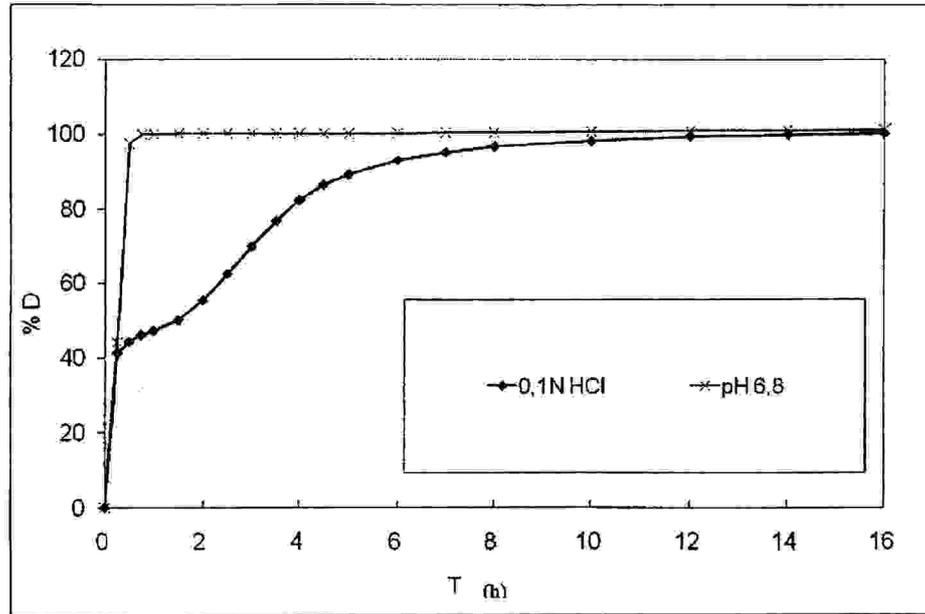


Figura 8

L  
V  
P  
B  
D**Figura 9**

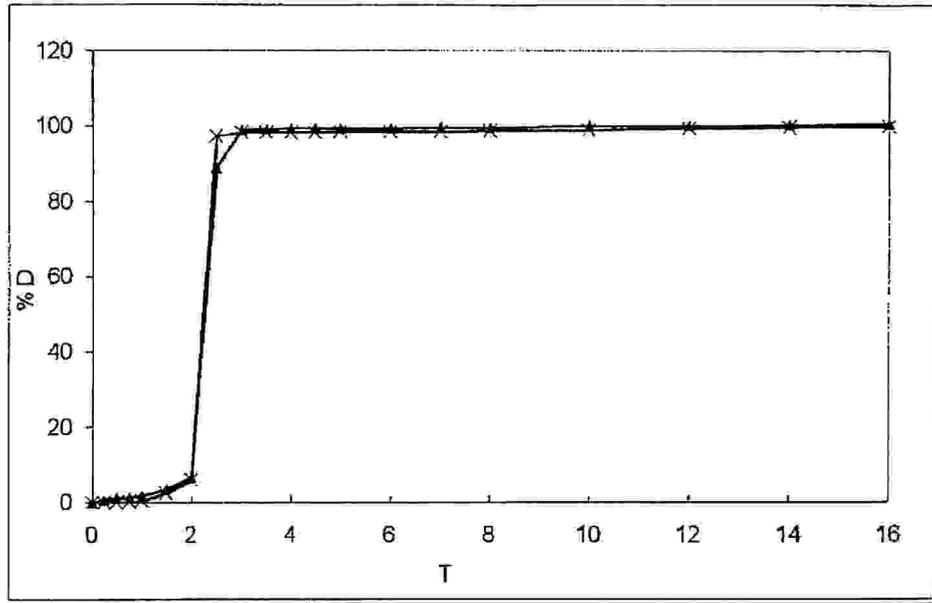


Figura 10