

(11) Número de Publicação: **PT 1146864 E**

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

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

(22) Data de pedido: **2000.01.26**

(30) Prioridade(s): **1999.02.04 US 244678**

(43) Data de publicação do pedido: **2001.10.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.03.11**  
**056/2009**

(73) Titular(es):

**ABBOTT LABORATORIES**

**CHAD 0377 AP6D-2, 100 ABBOTT PARK ROAD**  
**ABBOTT PARK, IL. 60064-3500**

**US**

(72) Inventor(es):

**YIHONG QIU**

**US**

**KEVIN R. ENGH**

**US**

**VENKATRAMANA RAO**

**US**

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA**

**RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA INDEPENDENTE DE PH**

(57) Resumo:

RESUMO

**"Formulação farmacêutica de libertação prolongada independente de pH"**

As formulações farmacêuticas de agentes farmacológicos acídicos que demonstram aumento da uniformidade de libertação num amplo intervalo de valores de pH situados entre o do estômago e o do tracto intestinal compreendem um agente farmacológico ácido dissolvido ou disperso numa matriz compreendendo cerca de 10 por cento em peso a cerca de 40 por cento em peso de um polímero hidrofílico dilatável em água, neutro, e 20 por cento em peso a cerca de 50 por cento em peso de um polímero solúvel em ácido dilatável em água a valores de pH superiores a cerca de 5. Uma formulação particularmente preferida compreende divalproex de sódio. São também descritas as granulações pré-comprimido e o processo para a preparação quer da granulação pré-comprimido quer da forma de dose unitária de comprimido.

DESCRIÇÃO**"Formulação farmacêutica de libertação prolongada independente de pH"**Campo técnico

Este invento refere-se a formulações farmacêuticas. Mais particularmente, o presente invento refere-se a formulações farmacêuticas de libertação prolongada contendo um agente farmacológico ácido, formulações que têm dependência reduzida do pH na percentagem de libertação.

Antecedentes do invento

O pH normal dos sucos gástricos é de cerca de 1, ao passo que o pH no tracto intestinal é em média de pH de cerca de 7. Este facto tem sido utilizado vantajosamente durante anos nas denominadas formulações farmacêuticas "revestidas entéricas". Estas formulações estão geralmente na forma de comprimidos revestidos com uma substância que é insolúvel ou ligeiramente solúvel em soluções ácidas, mas que dissolve rapidamente a pH superior. Tais formulações revestidas entéricas permitem a administração oral de fármacos que iriam apresentar problemas se libertados no estômago, tal como irritação do revestimento do estômago. Além disso, os comprimidos revestidos entéricos permitem também o prolongamento da libertação de um fármaco ao longo do tempo. Por exemplo, um comprimido pode ser formulado por compressão de grânulos contendo o fármaco, sendo alguns destes grânulos revestidos entéricos e outros não. À medida que o comprimido se desintegra, os grânulos revestidos não entéricos dissolvem-se no estômago, libertando imediatamente o fármaco, ao passo que os grânulos revestidos entéricos passam ao intestino antes de se dissolverem para libertar o fármaco. Desta forma, a libertação do fármaco pode ser prolongada durante o tempo em que o fármaco reside no estômago e intestino. Um tal sistema de libertação prolongada é rudimentar, libertando essencialmente o fármaco de uma forma bi-modal. É geralmente desejável libertar o fármaco de modo mais regularmente ao longo do tempo do que o que pode ser realizado por uma formulação parcialmente revestida entérica do tipo já descrito.

Num esforço para alcançar a libertação controlável, regular de agentes farmacológicos acídicos, têm sido inventados vários sistemas. Estes caem numa de três classes gerais: sistemas osmóticos, sistemas de dissolução e sistemas de difusão. Um exemplo de um sistema osmótico é um comprimido constituído por um núcleo de fármaco rodeado por uma membrana semi-permeável contendo um pequeno orifício. Quando o comprimido é exposto a um fluído corporal aquoso, a água flui para o comprimido através da membrana semi-permeável devido à diferença de pressão osmótica. O fármaco é então projectado do comprimido através do orifício numa velocidade constante controlada pelos parâmetros de concentração de fármaco, diâmetro do orifício, diferença de pressão osmótica, etc., até que a concentração em fármaco dentro do comprimido caia abaixo da saturação.

Os sistemas de dissolução tiram partido da velocidade de dissolução inerente do próprio fármaco, ou de um sal ou derivado particular. Alternativamente, o fármaco pode ser revestido com revestimento de dissolução lenta ou por incorporação do fármaco num veículo de dissolução lenta.

Os sistemas de difusão incluem dois dispositivos de reservatório, em que um núcleo de fármaco é rodeado por uma membrana polimérica e dispositivos de matriz nos quais o fármaco dissolvido ou disperso é uniformemente distribuído ao longo de uma matriz de polímero inerte. A libertação de fármaco a partir de um sistema de reservatório envolve o fluxo de fármaco através da membrana e é controlado pela primeira lei de difusão de Fick. A equação que descreve a libertação vai variar, dependendo da forma do comprimido.

Em sistemas de matriz, assume-se que o mecanismo de libertação de fármaco envolve primeiro a dissolução do fármaco a partir da camada de superfície do dispositivo, seguida por dissolução a partir da camada subjacente e difusão através da camada esvaziada de fármaco sobrejacente, etc.

O desenho de uma formulação de libertação controlada ou prolongada para fármacos que são acídicos apresenta problemas particulares para o formulador farmacêutico. A solubilidade

de tais fármacos em sucos gástricos é tipicamente baixa em resultado da repressão da ionização do ácido pelo baixo pH no estômago. Por outro lado, tais fármacos acídicos dissolvem rapidamente no intestino, por vezes mais rapidamente do que o desejado. Os vários sistemas acima descritos adaptam-se eles próprios rapidamente à formulação de formulações de libertação prolongada de fármacos que não são afectadas pelo pH porque atravessam o canal alimentar, mas não proporcionam formulações adequadas quando o fármaco tem velocidades de libertação dependentes de pH amplamente variáveis entre o estômago e o tracto intestinal.

Um de tais agentes farmacológicos acídicos é o ácido 2-propilpentanóico, mais geralmente conhecido como ácido valpróico (VPA), que é eficaz no tratamento de ataques epilépticos ou como um agente antipsicótico. A Patente dos Estados Unidos 4988731 de Meade descreve um oligómero tendo uma relação molar de 1:1 de valproato de sódio e ácido valpróico contendo 4 unidades e a Patente dos Estados Unidos 5212326 de Meade descreve uma forma sólida não higroscópica, estável, de ácido valpróico que compreende um oligómero tendo uma relação molar de 1:1 de valproato de sódio e ácido valpróico e contendo quatro a seis unidades. O divalproex de sódio (hidrogeno-divalproato de sódio), uma dupla formada entre uma mole de ácido 2-propilpentanóico e o seu sal de sódio, é um dos agentes antiepilépticos mais amplamente aceites, actualmente disponíveis.

Contudo, apesar da sua eficácia no tratamento da epilepsia, o ácido valpróico é fracamente solúvel no estômago e tem também mostrado exhibir uma semi-vida de eliminação que é mais curta do que outros agentes antiepilépticos geralmente utilizados. São descritas semi-vidas para o fármaco entre seis e dezassete horas nos adultos e entre quatro e catorze horas na criança. Isto conduz a flutuações substanciais na concentração plasmática do fármaco, especialmente na administração crónica. Para manter concentrações plasmáticas estáveis razoáveis, é necessário recorrer a dosagem frequente, cujo incómodo resultante para o doente resulta frequentemente em adesão reduzida ao regime de dosagem prescrito. Além disso, as concentrações plasmáticas do fármaco que flutuam amplamente podem resultar na

administração de quantidades de fármaco menores do que a terapêutica num regime de dosagem conservador, ou em quantidades demasiadamente grandes para o doente particular num regime de dosagem agressivo.

Para ultrapassar estas desvantagens, tem sido dedicado um esforço concertado para a descoberta de formulações que vão manter os níveis plasmáticos mais constantes de fármacos acídicos em geral, e do ácido valpróico em particular, após administração. O objectivo final destes estudos tem sido a descoberta de uma formulação que proporcione níveis plasmáticos estáveis em regimes de dosagem uma vez por dia para tais fármacos. Estes esforços caem geralmente numa de duas categorias: (a) descoberta de uma forma do ingrediente activo que é mais uniformemente libertada no corpo, metabolicamente, e (b) descoberta de uma formulação que distribui o fármaco por um mecanismo de libertação temporizado ou controlado.

No que respeita ao ácido valpróico, a Patente dos Estados Unidos 4369172 de Schor, *et al.* descreve, por exemplo, uma composição terapêutica de libertação prolongada baseada em misturas de hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose e/ou carboximetilcelulose sódica. Os titulares da patente proporcionam uma longa lista de agentes terapêuticos que sugerem poder ser incorporados na formulação incluindo valproato de sódio.

A Patente dos Estados Unidos 4913906 de Friedman, *et al.* descreve uma forma de dosagem de libertação controlada de ácido valpróico, sua amida ou um dos seus sais ou ésteres em combinação com um polímero natural ou sintético, comprimido num comprimido sob pressão elevada.

A Patente dos Estados Unidos 5009897 de Brinker, *et al.* descreve grânulos, adequados para compressão em comprimidos, que compreendem um núcleo de divalproex de sódio e um revestimento de uma mistura de um polímero e celulose microcristalina.

A Patente dos Estados Unidos 5019398 de Daste descreve um comprimido de libertação controlada de divalproex de sódio numa matriz de hidroxipropilmetilcelulose e sílica hidratada.

A Patente dos Estados Unidos 5055306 de Barry, *et al.* descreve uma formulação de libertação controlada granular efervescente ou dispersível em água adequada para utilização com uma variedade de agentes terapêuticos. Os grânulos compreendem um núcleo compreendendo o ingrediente activo e, pelo menos, um excipiente e um revestimento dilatável em água, insolúvel em água, compreendendo um copolímero de acrilato de etilo e metacrilato de metilo e um derivado celulose hidroxilado solúvel em água. Os titulares da patente sugerem uma lista de agentes terapêuticos que podem ser utilizados na formulação do invento, incluindo valproato de sódio.

A Patente dos Estados Unidos 5169642 de Brinker, *et al.* descreve uma forma de dosagem de libertação controlada compreendendo grânulos de divalproex de sódio ou amidas ou ésteres de ácido valpróico revestidos com uma composição de libertação controlada compreendendo etilcelulose ou um éster de metilo metacrílico, um plastificante, um agente desagregante e um agente de viscosidade polimérico de libertação lenta.

A Patente dos Estados Unidos 5185159 de Aubert, *et al.* descreve uma formulação de ácido valpróico e valproato de sódio que é preparada sem a utilização quer de um ligante quer de um solvente de granulação. A formulação contém opcionalmente sílica precipitada como agente antiadesivo ou agente desagregante.

A Patente dos Estados Unidos 5589191 de Exigua, *et al.* descreve uma formulação de comprimido de valproato de sódio de libertação lenta em que os comprimidos são revestidos com etilcelulose contendo anidrido de ácido silícico.

O pedido PCT publicado WO 94/27587 de Ayer, *et al.* descreve um método para o controlo da epilepsia por administração de uma composição terapêutica de ácido valpróico ou de um derivado em combinação com um óxido de polialquileno.

Bailer, *et al.*, "Metabolism of Antiepileptic Drugs", pp. 143-151, R.H. Levy, Ed., Raven Press, Nova Iorque, 1984; *Int.*

*J. Pharmaceutics*, 20. 53-63 (1984); e *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 6: 401-411 (1985); e *Israel J. Med. Sci.*, 20: 46-49 (1995) descrevem a avaliação farmacocinética de várias formulações de libertação controlada de ácido valpróico. Em WO 9706787 descreve-se um método de preparação de um complexo interpolímero sólido que pode ser utilizado como uma matriz de libertação controlada para um produto de libertação controlada para administração oral.

No entanto, apesar destes esforços, permanece a necessidade de formulações de agentes farmacológicos ácidos (em geral), e de ácido valpróico (em particular), que demonstrem menos dependência na dissolução e velocidade de libertação após variação no pH no canal alimentar.

#### Sumário do invento

O invento proporciona uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente farmacológico ácido dissolvido ou disperso numa matriz de polímero compreendendo

a) de 10 por cento em peso a 40 por cento em peso de um polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, farmacologicamente aceitável, compreendendo um polímero seleccionado a partir do grupo constituído por metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e seus copolímeros, polímero de poli(óxido de etileno), goma xantana e alginato;

e

b) de 15 por cento em peso a 50 por cento em peso de um polímero solúvel em ácido farmacologicamente aceitável dilatável em água a pH superior a 5, que compreende um polímero de metacrilato modificado com um grupo funcional básico,

sendo todas as percentagens baseadas no peso total da formulação, sendo o referido agente farmacológico ácido um composto que tem actividade terapêutica e que exhibe um valor de pka inferior a 6,0.

O invento proporciona também um processo para a preparação de uma composição farmacêutica granular adequada para compressão em comprimidos, compreendendo os passos de

- a) mistura a seco de uma mistura de 5 por cento em peso a 50 por cento em peso de um agente farmacológico ácido, sendo o referido agente farmacológico ácido um composto tendo actividade terapêutica e exibindo um valor de pka inferior a 6,0, de 20 por cento em peso a 40 por cento em peso de um polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, e de 20 por cento em peso a 50 por cento em peso de um polímero solúvel em ácido dilatável em água a valores de pH superiores a 5 para formar uma mistura uniforme;
- b) granulação a húmido da mistura uniforme seca do passo a);
- e
- c) secagem e calibração dos grânulos húmidos do passo b),

em que todas as percentagens são baseadas no peso total da granulação, em que o referido polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, é seleccionado a partir do grupo constituído por metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose e seus copolímeros, e em que o referido polímero solúvel em ácido dilatável em água a valores de pH superiores a 5 é um polímero de metacrilato modificado com dialquilaminoalquilo.

As formulações proporcionam uma velocidade de libertação aumentada do agente farmacológico ácido no estômago onde o pH dos sucos gástricos é baixo e uma velocidade de libertação diminuída do agente farmacológico ácido a pH neutro ou ligeiramente alcalino no tracto intestinal. O resultado é uma libertação mais uniforme do agente farmacológico à medida que o agente se move do meio ácido do estômago para o meio neutro ou ligeiramente alcalino do tracto intestinal superior e inferior. Adicionalmente, a libertação do agente tem menos dependência do tempo durante o qual o agente reside no meio ácido do estômago.

Numa concretização preferida, o presente invento proporciona um método de preparação de uma forma de dosagem de comprimido de libertação controlada de um agente

farmacológico ácido compreendendo os passos de (a) mistura a seco de uma mistura de cerca de 5 por cento em peso a cerca de 50 por cento em peso de um agente farmacológico ácido, de cerca de 20 por cento em peso a cerca de 40 por cento em peso de um polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, de cerca de 20 por cento em peso a cerca de 50 por cento em peso de um polímero solúvel em ácido dilatável em água a valores de pH superiores a cerca de 5 para formar uma mistura uniforme; (b) granulação a húmido da mistura uniforme seca do passo (a); (c) secagem e calibração dos grânulos húmidos do passo (b); e (d) compressão dos grânulos misturados do passo (c) sob uma força no intervalo entre (cerca de 2000 lbf) cerca de  $8,9 \times 10^3$  Newtons e (cerca de 10000 lbf) cerca de  $4,45 \times 10^4$  Newtons.

#### Breve descrição das Figuras

Nos Desenhos:

A FIGURA 1 é uma representação gráfica dos dados que mostram a percentagem de libertação ao longo do tempo de fármaco a vários valores de pH a partir de uma formulação farmacêutica de controlo compreendendo uma formulação de libertação prolongada de matriz de polímero, mas sem possuir qualquer ingrediente destinado a moderar o efeito do pH.

A FIGURA 2 é uma representação gráfica dos dados que mostram a percentagem de libertação ao longo do tempo de fármaco a vários valores de pH a partir de uma formulação compreendendo uma formulação de libertação prolongada de matriz de polímero e contendo adicionalmente fosfato de cálcio dibásico anidro.

A FIGURA 3 é uma representação gráfica dos dados que mostram a percentagem de libertação ao longo do tempo de fármaco a vários valores de pH a partir de uma formulação compreendendo uma formulação de libertação prolongada de matriz de polímero e contendo adicionalmente alumino-metassilicato de magnésio amorfo.

A FIGURA 4 é uma representação gráfica dos dados que mostram a velocidade de libertação ao longo do tempo de

fármaco a vários valores de pH para a formulação preferida do presente invento.

A FIGURA 5 é uma representação gráfica dos dados que mostram o efeito do tempo de residência gástrico *in vitro* na libertação de ácido valpróico a partir de uma formulação de matriz de hidroxipropilmetilcelulose da arte anterior.

A FIGURA 6 é uma representação gráfica dos dados que mostram o efeito do tempo de residência gástrico *in vitro* na libertação de ácido valpróico a partir de uma formulação de acordo com o presente invento.

#### Descrição detalhada das concretizações preferidas

Como utilizado ao longo desta descrição e reivindicações apenas, os termos "libertação controlada ou prolongada", "libertação prolongada" e "libertação controlada", aplicados a formulações de fármacos, têm os significados atribuídos a eles em "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18<sup>a</sup> Ed., pp. 1677, Mack Pub. Co., Easton, PA (1990). Os sistemas de fármaco de libertação controlada ou prolongada incluem um qualquer sistema de distribuição de fármacos que alcança a libertação lenta do fármaco durante um período de tempo prolongado e incluem sistemas de libertação prolongada e controlada. Se um sistema de libertação controlada for eficaz na manutenção de níveis de fármaco substancialmente constantes no sangue ou tecido alvo, considera-se um sistema de distribuição de fármaco de libertação controlada. No entanto, se um sistema de distribuição de fármaco não for bem sucedido no alcance de níveis de fármaco substancialmente constantes, no sangue e tecidos, mas, apesar disso, estender a duração de acção de um fármaco sobre aquela alcançada por distribuição convencional, é considerado um sistema de libertação prolongada.

As formulações do presente invento proporcionam uma formulação de libertação prolongada ou prolongada para agentes farmacológicos ácidos. Pelo termo "agente farmacológico ácido" quer-se dizer um qualquer composto tendo actividade terapêutica e que exhibe um valor de pKa inferior a cerca de 6,0. Embora não presos a uma teoria em exclusão de outras, pensa-se que as formulações do presente

invento normalizam ou regularizam a velocidade de libertação de agentes farmacológicos acídicos num amplo intervalo de valores de pH pela interacção dos efeitos na libertação dos dois componentes de polímero da matriz em que o agente farmacológico se dissolve ou dispersa. A valores de pH baixos no estômago, pensa-se que o polímero solúvel em ácido tem o maior efeito na libertação do agente farmacológico. Neste meio, quando o agente farmacológico é tipicamente de baixa solubilidade, o polímero solúvel em ácido ou ionizável é protonado e começa a dissolver a partir da matriz de formulação. Isto ajuda a libertação do agente farmacológico nas regiões da matriz nas quais o agente está dissolvido ou disperso neste componente da matriz de polímero numa ou em duas formas. Em primeiro lugar, a dissolução do componente de polímero solúvel em ácido da matriz ajuda fisicamente a libertação do agente farmacológico e, em segundo lugar, a protonação do polímero solúvel em ácido pelos sucos gástricos acídicos aumenta o pH no meio local da matriz de formulação para níveis nos quais o agente farmacológico acídico é mais solúvel.

A valores de pH neutros ou alcalinos encontrados no intestino, o polímero solúvel em ácido incha, juntamente com o segundo componente dilatável em água, neutro, da matriz de polímero da formulação, representando assim uma via mais tortuosa através da qual o agente farmacológico acídico deve migrar para ser libertado a partir da matriz da formulação. Desta forma, a velocidade de libertação do agente farmacológico é acelerada a pH baixo e diminuída a pH mais alto para proporcionar uma velocidade de libertação mais uniforme ou regularizada num amplo intervalo de pH.

Além disso, uma vez que a libertação do agente farmacológico acídico no meio acídico do estômago e o pH neutro ou alcalino do intestino são moderados pela matriz de polímero da formulação, a libertação total do agente farmacológico é menos dependente do tempo durante o qual o agente reside no estômago.

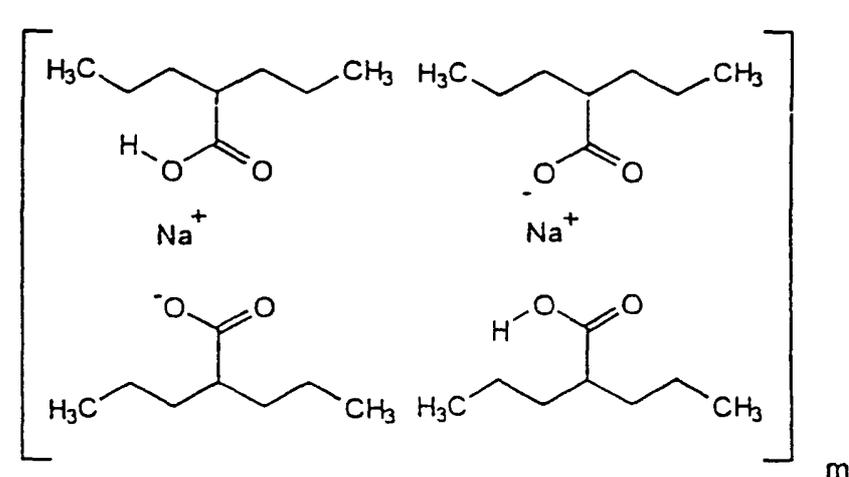
Tabela 1

Tempos de residência gástrica (TRG) típicos de dimensões de dosagens farmacêuticas

Dimensão da Dosagem	Estado	TRG (min.)
1 mm	Em jejum	60-150
3 mm	Em jejum	15-240
14 mm	Em jejum	15-210
1 mm	Alimentado	101±53
3,2 mm	Alimentado	152±40
9 mm	Alimentado	105>600
14 mm	Alimentado	180>780

A Tabela 1, reproduzida a partir de Dressman, *et al.*, *Pharm. Res.*, 15:1 (1998) mostra o tempo de residência gástrico (TRG) de formulações de fármacos de várias dimensões de dosagens em doentes, quer no estado de jejum quer no estado alimentado.

Numa concretização preferida, o invento proporciona uma forma de dosagem oral de ácido valpróico tendo dependência diminuída do pH na velocidade de libertação. O termo "ácido valpróico" destina-se a abranger o composto ácido 2-propilpentanóico *per se*, e seus sais incluindo o complexo formado entre uma mole de ácido 2-propilpentanóico e o seu sal de sódio, geralmente referido como divalproex de sódio. O divalproex de sódio está descrito nas Patentes dos Estados Unidos 4988731 e 5212326 de Meade e pode ser representado pela fórmula seguinte na qual m varia de dois a cerca de seis:



O divalproex de sódio é um agente farmacológico ácido típico, tendo um pKa de 4,8 e, como mostrado na Tabela 2, tem uma solubilidade ampla no intervalo de pH entre pH 1,0 e pH 6,7, isto é, no intervalo de diferença de pH entre o estômago e o tracto intestinal. Por conseguinte, é um bom exemplo de um agente farmacológico ácido para ilustração das formulações do presente invento.

Tabela 2

Solubilidade do Divalproex de Sódio a vários valores de pH

pH	Solubilidade (mg/ml)
1,0	1,0
4,7	2,0
4,84	3,4
5,87	21,0
6,17	36,0
6,7	200

Para se chegar ao presente invento, foram contemplados vários sistemas para se obter uma formulação que podia aumentar a solubilidade/libertação de um agente farmacológico ácido a pH baixo e retardar a sua libertação a pH mais alto. Desta forma, a libertação do agente pode ser mais regularizada à medida que ele passa do estômago para o tracto intestinal. O divalproex de sódio foi seleccionado como um exemplo representativo de um agente farmacológico ácido.

Uma abordagem envolvia a penetração do fármaco numa matriz de polímero juntamente com um excipiente básico (alcalino) que tinha a compressibilidade desejada para preparação de comprimidos, que era compatível com os outros ingredientes da formulação e que ia aumentar a solubilidade/libertação no meio ácido do estômago por aumento do pH no meio local da matriz e lixiviação rápida. Desta forma, esperava-se que o fármaco ácido fosse libertado mais rapidamente pelo aumento da solubilidade/libertação do excipiente do que a partir de uma matriz de polímero similar que não tinha um tal excipiente. Por outro lado, esperava-se que a dissolução/libertação normalmente rápida do agente farmacológico ácido a maiores valores de pH encontrados no tracto intestinal pudesse ser um

pouco reduzida pela necessidade do fármaco difundir através da matriz de polímero e através do excipiente não dissolvido remanescente na formulação que fica insolúvel no intestino.

Utilizando esta abordagem, foram testadas duas formulações. Numa primeira formulação (Formulação 3 abaixo), um fosfato de cálcio dibásico anidro que é solúvel em pH ácido, mas insolúvel a pH neutro, e tem compressibilidade e desintegração superiores, foi misturado, juntamente com o fármaco, hidroxipropilmetilcelulose (Methocel® grau K4MP CR, Dow Chemical) e lactose, e comprimido em comprimidos. O fosfato de cálcio dibásico anidro utilizado está descrito na Patente dos Estados Unidos 5486365 e está disponível como Fujicalin® a partir de Fuji Chemical Industries, Inc..

Numa segunda formulação (Formulação 4 abaixo), um aluminossilicato de magnésio amorfo em pó fino, sendo também básico e tendo compressibilidade e desintegração superiores, substituiu o fosfato de cálcio dibásico. Este material está disponível como Neusilin®, também a partir de Fuji Chemical Industries, Inc.. Para fins comparativos, utilizou-se como controlo comparativo uma formulação de libertação prolongada (Formulação 2) de divalproex de sódio baseada num sistema de matriz de polímero, mas que não tem nenhum dos dois excipientes acima descritos.

Como mostrado pelos dados compilados nas figuras de desenho acompanhantes, nem a abordagem utilizada na Formulação 3 nem a da Formulação 4 resultaram na regularização desejada da libertação de fármaco num intervalo de pH amplo, assim como nem a formulação de matriz típica compreendendo um polímero dilatável em água, neutro, como na Formulação 2. Apenas a formulação preferida do invento (Formulação 1), que compreendia uma matriz de um polímero dilatável em água, neutro, e um polímero que era solúvel em ácido e dilatável em água a pH mais alto, produziu os resultados desejados.

A Figura 1 mostra a percentagem de libertação de fármaco ao longo do tempo a partir da formulação de controlo (Formulação 2). A Formulação 2 era uma formulação de libertação prolongada de matriz do fármaco activo, mas que não tinha qualquer ingrediente destinado a moderar o efeito

do pH. São mostradas três curvas, que representam a libertação do fármaco a pH 1,0, pH 4,5 e pH 6,8. O gráfico mostra claramente uma menor libertação do fármaco a pH 1,0 do que a valores de pH mais altos como seria de esperar de um agente farmacológico ácido. Além disso, há um intervalo indesejável, após oito horas, no total de fármaco libertado.

A Figura 2 apresenta a percentagem de libertação ao longo do tempo de fármaco a partir da formulação contendo fosfato de cálcio dibásico anidro (Formulação 3) a pH 1,0 e pH 6,8. Neste caso, o fármaco total libertado após oito horas é o mesmo nos dois valores de pH, mas há ainda uma diferença antes deste ponto na velocidade de libertação do fármaco a valores de pH diferentes.

A Figura 3 mostra a percentagem de libertação ao longo do tempo de fármaco a partir da formulação contendo aluminometassilicato de magnésio amorfo (Formulação 4) a pH 1,0 e pH 6,8. O resultado é claramente inaceitável como solução para o problema de alívio da dependência do pH sobre a velocidade de libertação de fármaco. As taxas nos dois valores de pH variam amplamente, sendo a quantidade total de fármaco libertado a pH inferior após oito horas inaceitavelmente baixa.

A Figura 4 apresenta a percentagem de libertação ao longo do tempo de fármaco a partir da formulação preferida do presente invento (Formulação 1) a pH 1,0, 4,5 e 6,8. Como se pode observar pela figura, as três curvas que representam a percentagem de libertação do fármaco seguem-se umas às outras de modo comparativamente próximo.

Foi também testada a dependência da libertação do ácido valpróico do tempo de residência gástrico das duas formulações. Uma formulação era uma formulação típica da arte anterior na qual o fármaco era disperso numa matriz de hidroxipropilmetilcelulose e a outra era uma formulação de acordo com o presente invento na qual o fármaco estava numa matriz compreendendo uma mistura de um polímero de hidroxipropilmetilcelulose neutro e um polímero de metacrilato modificado por dimetilaminoetilo solúvel em ácido. As formulações de fármaco foram expostas *in vitro* a solução de

HCl 0,1M para estimular as condições gástricas e em tampão de pH 6,8 (fosfato tribásico) para simular as condições intestinais num aparelho de agitação da USP, Aparelho II, e a quantidade de fármaco libertado medida por imunoensaio de polarização fluorescente como descrito abaixo. Os dados de tempo de residência gástrico às zero horas representam os dados de experiências nas quais a velocidade de libertação a partir das formulações era seguida desde o início em tampão de fosfato tribásico a pH 6,8. Os dados de tempo de residência gástrico às duas e quatro horas são dados de experiências nas quais as formulações de fármaco foram inicialmente expostas durante 2 ou 4 horas, respectivamente a HCl 0,1M e, durante o resto das experiências a tampão tribásico de pH 6,8. Assim, as últimas experiências simulam a exposição do fármaco ao meio ácido do estômago durante um período pré-determinado, seguido por exposição ao meio intestinal neutro ou ligeiramente alcalino durante o resto do tempo da experiência. Os resultados são apresentados nas Figuras 5 e 6.

Na Figura 5, a velocidade de libertação da formulação da arte anterior mostra um aumento notável na velocidade de libertação (declive da curva) após alteração do pH (linhas a tracejado às 2 e 4 horas) como seria de esperar quando o fármaco ácido se "move" do meio ácido do estômago para o pH mais alto do intestino onde é mais solúvel. Adicionalmente, com a formulação da arte anterior da Figura 5, há um intervalo mais largo entre as curvas para os tempos de residência gástricos às 2 e 4 horas. No entanto, as curvas de dados na Figura 6 seguem-se umas às outras muito mais de perto quando o fármaco está numa formulação do presente invento. A alteração na velocidade de libertação após 2 horas de tempo de residência gástrico é consideravelmente menor e no caso das 4 horas de tempo de residência gástrico não se nota. Estes dados indicam que as formulações do presente invento demonstram dependência reduzida da libertação do tempo de residência gástrico adicionalmente à sua dependência reduzida do pH.

## Exemplos

### Formulação 1 (Presente invento)

Comprimidos de quatrocentos miligramas contendo 60 mg de divalproex de sódio, 140 mg de um copolímero de um metacrilato modificado por dimetilaminoetilo e metacrilatos neutros de peso molecular médio de cerca de 150000 Dalton ("Eudragit E-100", Röhm America), 100 mg de hidroxipropilmetilcelulose (Methocel®, grau K4MP CR, Dow Chemical) e 100 mg de lactose. Esta formulação representou uma carga de fármaco de 15% em peso.

O fármaco a granel foi triturado antes da utilização. Este fármaco a granel triturado foi misturado a seco com polímero e excipientes. Os comprimidos pesando 400 mg foram comprimidos numa máquina de preparação de comprimidos Carver Press Modelo C utilizando um molde redondo (diâmetro = 0,95 cm) numa força de compressão de cerca de 2000 lbf (cerca de  $8,9 \times 10^3$  Newtons).

### Formulação 2 (Exemplo de controlo) Exemplo comparativo

Os comprimidos foram preparados pelo mesmo método e tendo a mesma composição, descrita na Formulação 1 acima, mas sem o polímero de metacrilato modificado com dimetilaminoetilo. O fármaco foi disperso numa matriz de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).

### Formulação de teste 3 (Exemplo comparativo)

Os comprimidos foram preparados pelo mesmo método e tendo a mesma composição, descrita acima na Formulação 1, contendo 140 mg de fosfato dicálcico anidro ("Fujicalin", Fuji Chemical Industries, Inc.) em vez do polímero de metacrilato modificado por dimetilaminometilo.

### Formulação 4 (Exemplo comparativo)

Os comprimidos foram preparados pelo mesmo método e tendo a mesma composição, descrita acima na Formulação 1, mas contendo 140 mg de aluminometassilicato de magnésio

("Neulisin", Fuji Chemical Industries, Inc.) em vez do polímero de metacrilato modificado por dimetilaminometilo.

Os testes de dissolução *in vitro* em soluções aquosas a vários valores de pH foram realizados com cada uma das formulações acima descritas utilizando o Aparelho II e o método detalhado na *United States Pharmacopoeia XXI/National Formulary XVI*. A velocidade das pás de agitação do aparelho era de 100 rpm e a temperatura do meio foi mantida a 37°C. A dissolução de cada uma das formulações foi observada e medida a dois ou mais de três valores de pH: pH 1 (HCl 0,1M), pH 4,5 (tampão de fosfato 0,05M) e pH 6,8 (tampão de fosfato tribásico 0,05M).

Colheram-se alíquotas amostra de 1,5 ml a partir das amostras agitadas a 0, 1, 2, 3, 4, 6 e 8 horas e filtraram-se através de um filtro de 0,45 µm. As alíquotas amostra foram analisadas quanto ao fármaco por imunoensaio de polarização fluorescente usando o analisador TDX® (Abbott Laboratories). Após remoção de cada amostra, adicionou-se um volume de meio igual à mistura de teste para manter o volume constante. Os resultados do teste são mostrados nas Figuras 1-4.

#### Formulações preferidas do invento

Devido à sua superioridade no controlo e regularização da libertação de um agente farmacológico ácido (por exemplo, divalproex de sódio) num amplo intervalo de pH, as composições correspondentes à Formulação 1 anterior que compreendem um polímero dilatável em água, neutro, em combinação com um polímero que é solúvel a pH ácido e dilatável em água a pH neutro ou alcalino, são as formulações preferidas do presente invento. A formulação compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente farmacológico ácido dissolvido ou disperso numa matriz de polímero compreendendo de cerca de 10 por cento em peso a cerca de 40 por cento em peso, de preferência de cerca de 15 por cento em peso a cerca de 30 por cento em peso, de um polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, farmacologicamente aceitável, seleccionado a partir do grupo constituído por metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropil-

metilcelulose e seus copolímeros, polímero de poli(óxido de etileno), goma xantana e alginato, em combinação com de cerca de 20 por cento em peso a cerca de 50 por cento em peso, de preferência de cerca de 25 por cento em peso a cerca de 40 por cento em peso, de um polímero solúvel em ácido farmacêuticamente aceitável dilatável em água a pH superior a 5, que compreende um polímero de metacrilato modificado com um grupo funcional básico, sendo todas as percentagens em peso baseadas no peso total da formulação. O equilíbrio da formulação compreende excipientes farmacêuticamente aceitáveis tais como diluentes, ligantes, lubrificantes, deslizantes, agentes desintegrantes e/ou corantes e agentes aromatizantes do tipo geralmente conhecido nas artes de formulação e mais detalhado abaixo.

Os polímeros hidrofílicos, dilatáveis em água, neutros, adequados para utilização nas formulações deste invento incluem metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose e seus copolímeros. Os polímeros de celulose modificados dilatáveis em água, neutros, que podem ser utilizados nas formulações do presente invento incluem, por exemplo, Methocel®, graus E10MP CR, E4MP, K100V, K4MP, K15MP e K100MP (disponíveis a partir de Dow Chemical); hidroxipropilcelulose Klucel® HXF (disponível a partir de Hercules, Inc.); alginatos Keltone®, graus LVCR e HVCR (disponíveis a partir de Kelco Co.), polímero de poli(óxido de etileno) Polyox® (disponível a partir de Union Carbide Co.), goma xantana, Keltrol® (disponível a partir de Kelco Co.) e Carbopol®, graus 934P, 971P e 974P (disponível a partir de B.F. Goodrich Specialty Chemicals). Um polímero dilatável em água, neutro, preferido para formulações do presente invento é o Methocel® K4MP, um éter de celulose compreendendo cerca de 19-24% de substituição metoxilo e cerca de 7-12% de substituição hidroxipropilo tendo uma viscosidade nominal aquosa a 2% de cerca de 4000 centipoise (4 pascais segundo).

Os polímeros para utilização nas formulações do presente invento que são solúveis em ácido e dilatáveis em água a valores de pH mais altos, são copolímeros de ácido metacrílico/éster metacrílico que foram modificados pela

incorporação de um grupo funcional básico tal como grupo amino, alquilamino, dialquilamino ou dialquilaminoalquilo. Estes materiais são solúveis a valores de pH acídicos devido à protonação nos sítios dos átomos de azoto básicos contidos no polímero para formar grupos amónio ionizados. Estes materiais são também assim designados como copolímeros de ácido metacrílico/éster metacrílico "ionizáveis em ácido" ou "formadores de sal". Os polímeros de metacrilato modificados solúveis em ácido dilatáveis em água a valores de pH neutro ou alcalino que podem ser utilizados nas formulações do presente invento incluem Eudragit® E100 que é um copolímero catiónico à base de metacrilato de dimetilaminoetilo e metacrilatos neutros, tendo um peso molecular de cerca de 150000 Daltons (disponível a partir de Röhm America, Inc.).

#### Excipientes

Para além do agente farmacológico activo e matriz de polímero, as formulações pré-comprimidas ou comprimidas do presente invento podem conter aditivos ou excipientes que actuam numa ou mais qualidades como diluentes, ligantes, lubrificantes, deslizantes, agentes desintegrantes, corantes ou agentes aromatizantes.

Nas situações em que a quantidade de agente farmacológico activo num comprimido é pequena, adiciona-se um ou mais diluente(s) inerte(s) para aumentar o volume do comprimido. Os diluentes utilizados para este fim incluem fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, dextrose, amilose, lactose, celulose microcristalina, caulino, manitol, cloreto de sódio, amido seco e açúcar em pó.

Os ligantes comunicam coesividade à formulação de comprimido, assegurando que o comprimido permanece intacto após compressão, assim como aumentando as características de escoamento livre e dureza desejada das granulações pré-preparação de comprimidos. Os materiais geralmente utilizados como ligantes incluem amido, gelatina e açúcares tais como sacarose, glucose, dextrose, melaços e lactose. As gomas naturais e sintéticas tais como acácia, alginato de sódio, extracto de musgo da Irlanda, goma de panwar, goma ghatti, carboximetilcelulose, metilcelulose e polivinilpirrolidona podem também ser utilizadas como ligantes.

Os lubrificantes cumprem um certo número de funções na formulação de comprimido incluindo a prevenção da adesão do comprimido, à superfície dos moldes e punções, facilitação da libertação do comprimido a partir do molde e melhoria da velocidade de escoamento das granulações pré-preparação de comprimidos. Os lubrificantes geralmente utilizados incluem talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, óleos vegetais hidrogenados e poli(etilenoglicol). A quantidade de lubrificante utilizada na formulação de comprimido pode variar entre um mínimo de cerca de 0,1 por cento em peso a no máximo cerca de 5 por cento em peso.

Os deslizantes melhoram as características de escoamento das misturas em pó seco. O dióxido de silício coloidal é o deslizante mais geralmente utilizado, embora o talco isento de amianto seja também, por vezes, utilizado. O deslizante, quando utilizado, constitui tipicamente cerca de 1 por cento em peso ou menos da formulação.

Os agentes desintegrantes, quer como substâncias isoladas quer como misturas, são adicionados às formulações de comprimidos para facilitar a quebra ou desintegração do comprimido após administração. O amido de milho e batata, que foram bem secos e pulverizados, são os agentes desintegrantes de comprimidos mais geralmente utilizados. A quantidade de amido adicionada à formulação varia, dependendo da velocidade de desintegração desejada, e alcança entre cerca de 5 por cento em peso e cerca de 10 a 15 por cento em peso. Os agentes desintegrantes dilatáveis tais como croscarmelose, crospovidona e amidoglicolato de sódio representam, respectivamente, exemplos de agentes de celulose reticulada, polímero reticulado e amido reticulado que podem ser utilizados. Estes materiais são tipicamente utilizados em quantidades no intervalo entre cerca de 2 e 4 por cento em peso na formulação de comprimido.

Os agentes corantes podem ser adicionados à formulação de comprimido ou a um material polimérico utilizado como revestimento de comprimido. Os agentes corantes adequados incluem os aprovados para utilização pela United States Food and Drug Administration (FDA) e são bem conhecidos dos peritos na arte da formulação.

Processos de preparação de comprimidos

Os comprimidos são geralmente preparados por um de três métodos bem conhecidos dos peritos na especialidade: granulação a húmido, granulação a seco ou compressão directa. Qualquer um dos três métodos pode ser utilizado para formular comprimidos de acordo com o presente invento.

Lisboa, 2009-03-13

## REIVINDICAÇÕES

**1.** Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente farmacológico ácido dissolvido ou disperso numa matriz de polímero compreendendo

a) de 10 por cento em peso a 40 por cento em peso de um polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, farmacologicamente aceitável, compreendendo um polímero selecionado a partir do grupo constituído por metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e seus copolímeros, polímero de poli(óxido de etileno), goma xantana e alginato;

e

b) de 15 por cento em peso a 50 por cento em peso de um polímero solúvel em ácido farmacologicamente aceitável dilatável em água a pH superior a 5, que compreende um polímero de metacrilato modificado com um grupo funcional básico,

sendo todas as percentagens baseadas no peso total da formulação, sendo o referido agente farmacológico ácido um composto que tem actividade terapêutica e que exibe um valor de pka inferior a 6,0.

**2.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a referida matriz de polímero compreende de 20 por cento em peso a 30 por cento em peso do referido polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, farmacologicamente aceitável.

**3.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a referida matriz de polímero compreende de 20 por cento em peso a 40 por cento em peso do referido polímero solúvel em ácido farmacologicamente aceitável que é dilatável em água a pH superior a 5.

**4.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido polímero solúvel em ácido dilatável em

água a pH superior a 5 compreende um polímero de metacrilato modificado com dialquilaminoalquilo.

**5.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, farmacêuticamente aceitável é polímero celulósico, dilatável em água, neutro, farmacêuticamente aceitável e na qual o polímero solúvel em ácido farmacêuticamente aceitável é um polímero solúvel em ácido que compreende um polímero de metacrilato modificado com dialquilaminoalquilo.

**6.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o agente farmacológico ácido é divalproex de sódio.

**7.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, em que o referido polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, compreende um polímero seleccionado a partir do grupo constituído por metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose e seus copolímeros.

**8.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, em que o referido polímero de metacrilato modificado com dialquilaminoalquilo solúvel em ácido é um polímero de metacrilato modificado com dimetilaminoetilo.

**9.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, em que o referido agente farmacológico ácido é divalproex de sódio.

**10.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, na forma de uma forma de dosagem que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de divalproex de sódio dissolvido ou disperso numa matriz compreendendo de 10 por cento em peso a 40 por cento em peso de um polímero celulósico, dilatável em água, neutro, e de 20 por cento em peso a 50 por cento em peso de um polímero de metacrilato modificado com dialquilamino solúvel em ácido dilatável em água a valores de pH superiores a 5, sendo todas as percentagens baseadas no peso total da forma de dosagem.

**11.** Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, na forma de uma composição granular seca adequada para compressão numa forma de dosagem de comprimido, que compreende partículas contendo um agente farmacológico ácido dissolvido ou disperso numa matriz compreendendo de 10 por cento em peso a 40 por cento em peso de um polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, e de 20 por cento em peso a 50 por cento em peso de um polímero solúvel em ácido dilatável em água a valores de pH superiores a 5, que compreende um polímero de metacrilato modificado com dialquilaminoalquilo, sendo todas as percentagens em peso baseadas no peso total da composição granular, em que o referido polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, é seleccionado a partir do grupo constituído por metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose e seus copolímeros, sendo o referido agente farmacológico ácido um composto tendo actividade terapêutica e exibindo um valor de pka inferior a 6,0.

**12.** Composição granular de acordo com a reivindicação 11, em que a referida matriz compreende de 20 por cento em peso a 30 por cento em peso do referido polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro.

**13.** Composição granular de acordo com a reivindicação 11, em que a referida matriz compreende de 20 por cento em peso a 40 por cento em peso do referido polímero solúvel em ácido dilatável em água a valores de pH superiores a 5.

**14.** Composição granular de acordo com a reivindicação 11, em que o referido agente farmacológico ácido é divalproex de sódio.

**15.** Processo para a preparação de uma composição farmacêutica granular adequada para compressão em comprimidos, caracterizado por compreender os passos de

a) mistura a seco de uma mistura de 5 por cento em peso a 50 por cento em peso de um agente farmacológico ácido, sendo o referido agente farmacológico ácido um composto tendo actividade terapêutica e exibindo um valor de pka inferior a

6,0, de 20 por cento em peso a 40 por cento em peso de um polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, e de 20 por cento em peso a 50 por cento em peso de um polímero solúvel em ácido dilatável em água a valores de pH superiores a 5 para formar uma mistura uniforme;

b) granulação a húmido da mistura uniforme seca do passo a); e

c) secagem e calibração dos grânulos húmidos do passo b),

em que todas as percentagens são baseadas no peso total da granulação, em que o referido polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, é seleccionado a partir do grupo constituído por metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose e seus copolímeros, e em que o referido polímero solúvel em ácido dilatável em água a valores de pH superiores a 5 é um polímero de metacrilato modificado com dialquilaminoalquilo.

**16.** Processo de acordo com a reivindicação 15, em que o referido polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, compreende hidroxipropilmetilcelulose.

**17.** Processo de acordo com a reivindicação 15, em que o referido agente farmacológico ácido é divalproex de sódio.

**18.** Processo de acordo com a reivindicação 15, que compreende os passos de

a) mistura a seco de uma mistura de 5 por cento em peso a 50 por cento em peso de um agente terapêutico ácido, sendo o referido agente farmacológico ácido um composto tendo actividade terapêutica e exibindo um valor de pka inferior a 6,0, de 20 por cento em peso a 40 por cento em peso de um polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, de 20 por cento em peso a 50 por cento em peso de um polímero solúvel em ácido dilatável em água a valores de pH superiores a 5 para formar uma mistura uniforme;

b) granulação a húmido da mistura uniforme seca do passo a);

c) secagem e calibração dos grânulos húmidos do passo b); e

d) compressão dos grânulos misturados do passo c) sob uma força variável entre (2000 lbf)  $8,9 \times 10^3$  Newtons e (10000 lbf)  $4,45 \times 10^4$  Newtons, em que o referido polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, é seleccionado a partir do grupo constituído por metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose e seus copolímeros, e em que o referido polímero solúvel em ácido dilatável em água a valores de pH superiores a 5 é um polímero de metacrilato modificado com dialquilaminoalquilo,

para preparar uma forma de dosagem de comprimido de libertação controlada.

**19.** Processo de acordo com a reivindicação 18, em que o referido polímero hidrofílico, dilatável em água, neutro, compreende hidroxipropilmetilcelulose.

**20.** Processo de acordo com a reivindicação 18, em que o referido agente farmacológico ácido é divalproex de sódio.

Lisboa, 2009-03-13

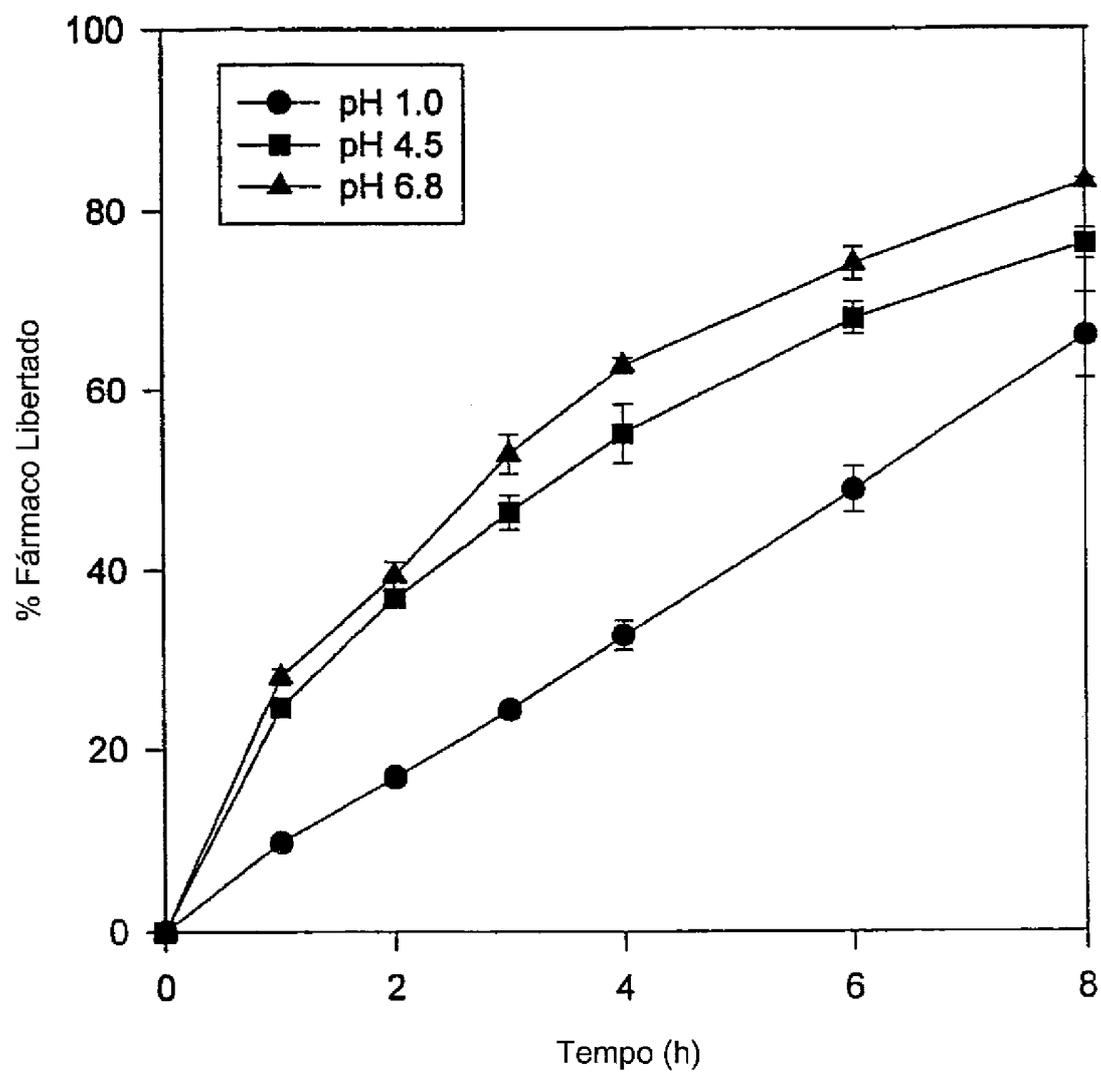


Figura 1

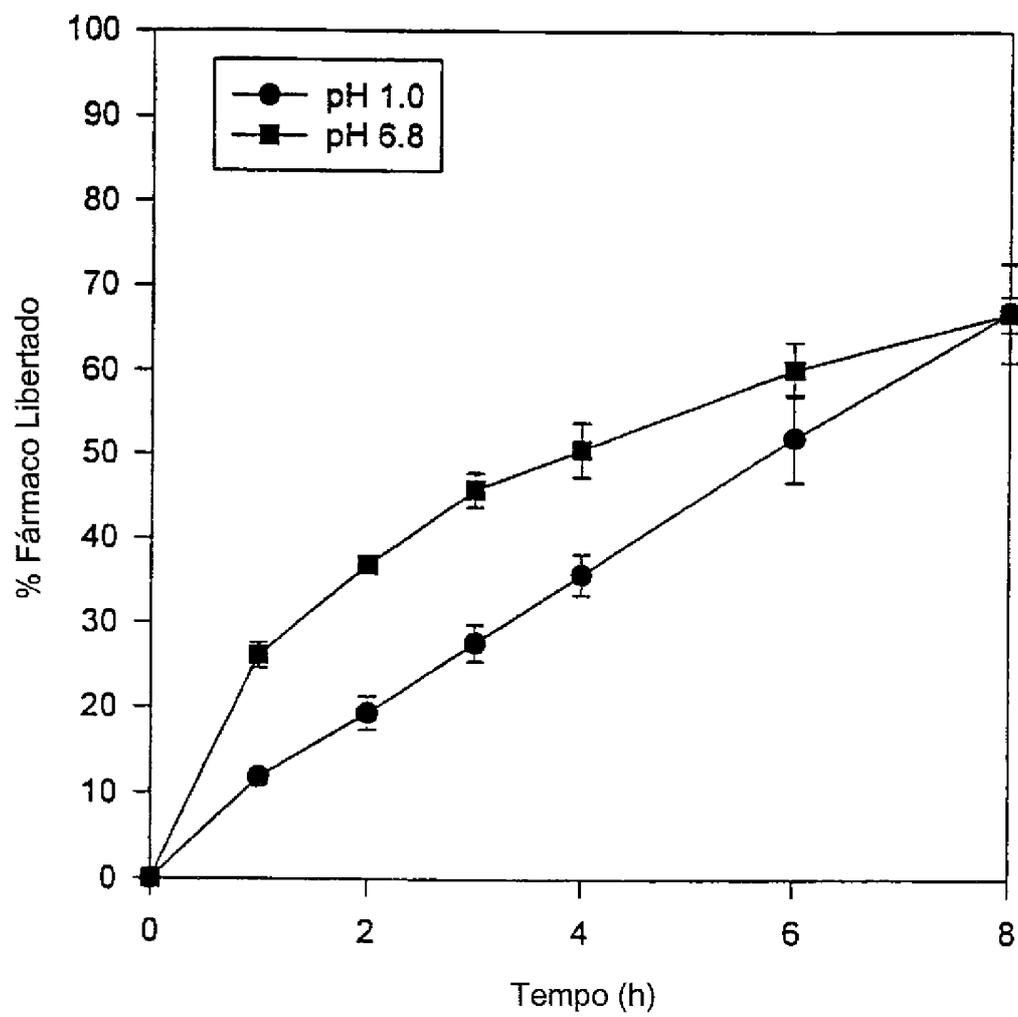


Figura 2

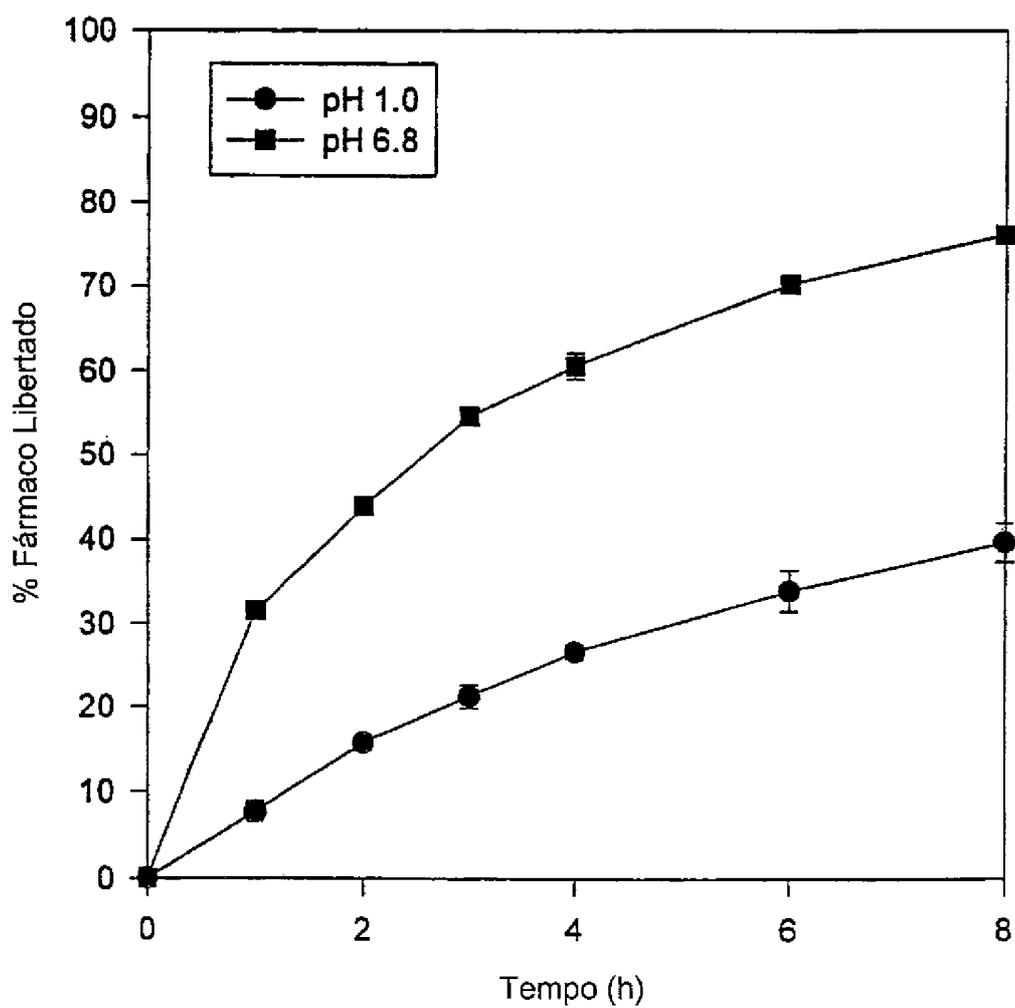


Figura 3

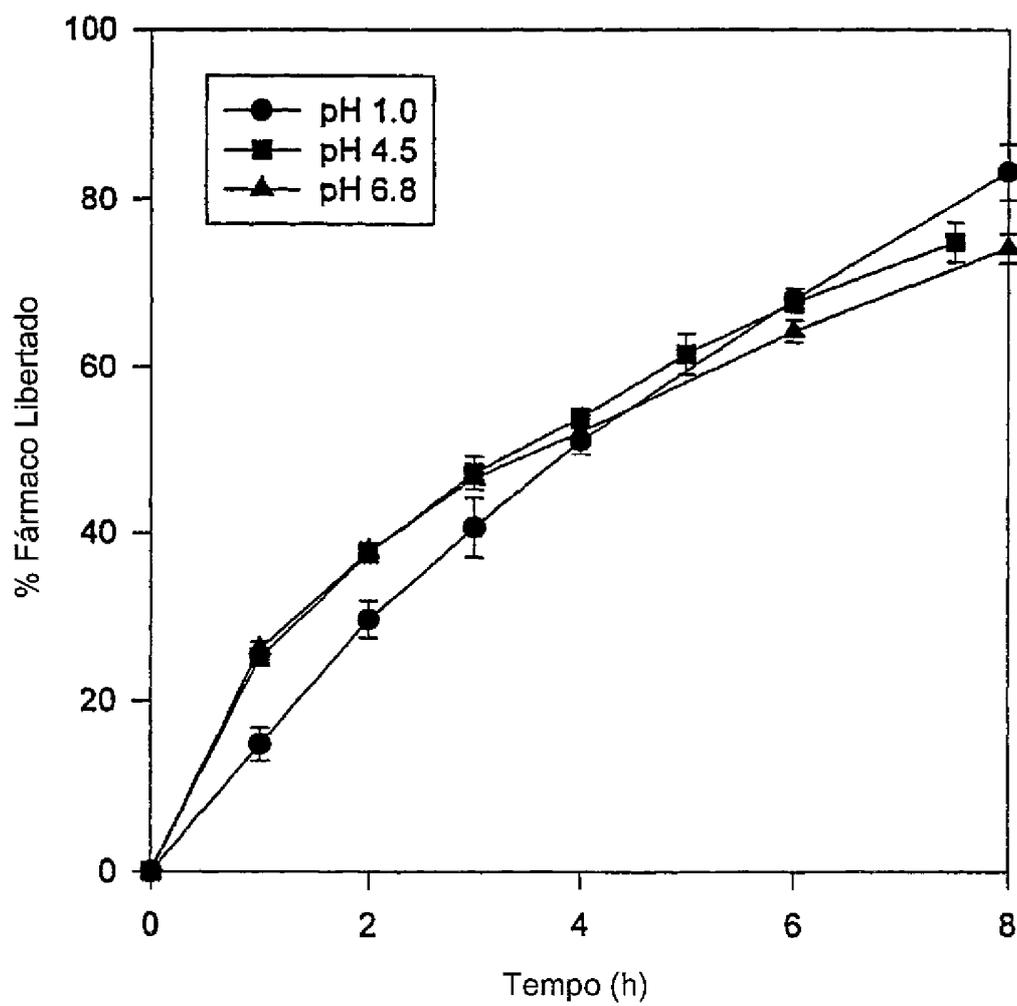


Figura 4

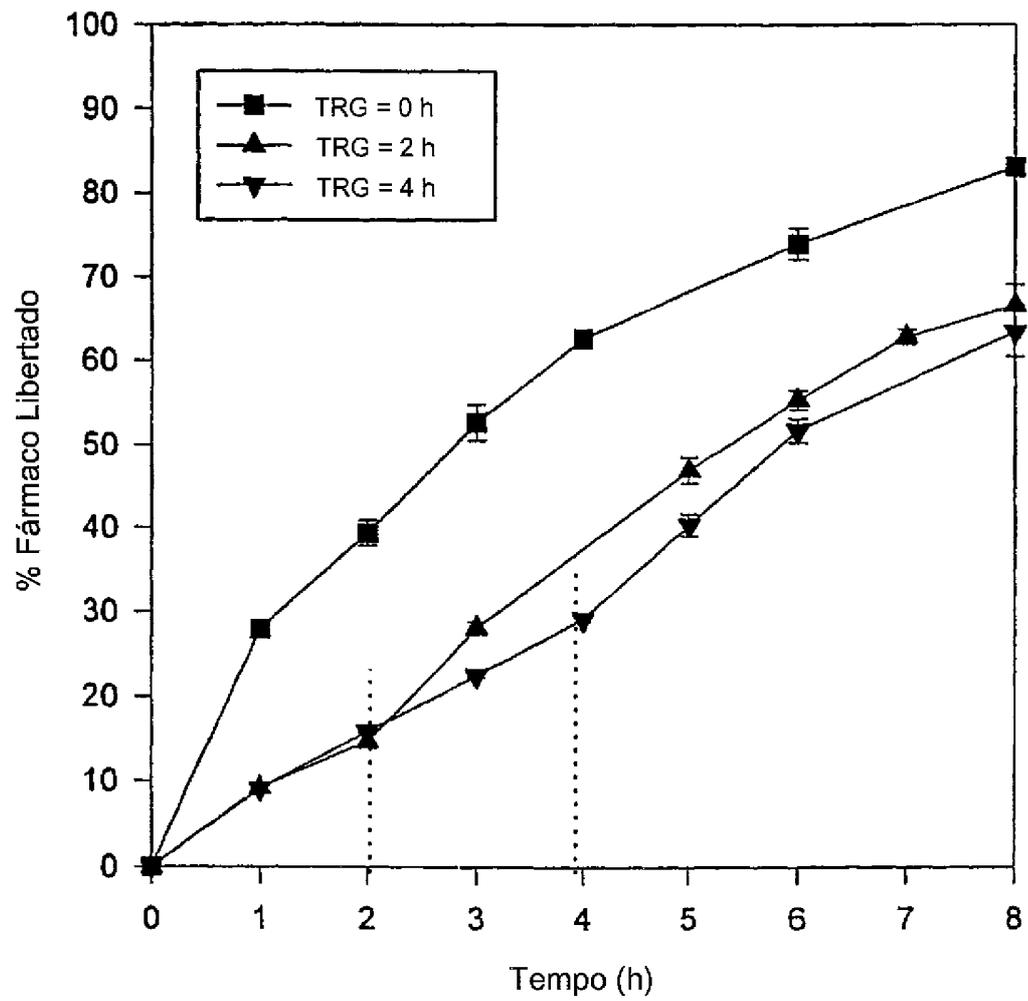


Figura 5

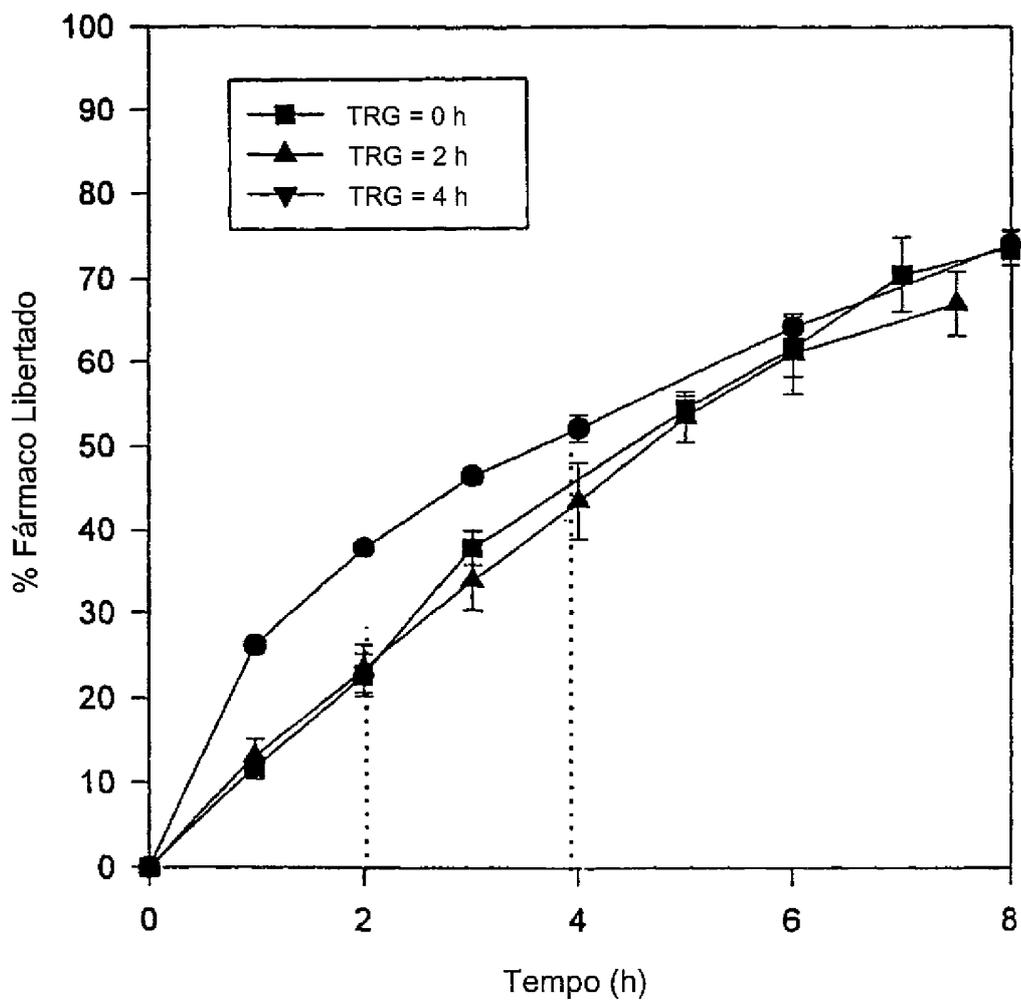


Figura 6