



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

(11) BR 102013002524-0 B1



(22) Data do Depósito: 01/02/2013

(45) Data de Concessão: 04/02/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA A LIBERAÇÃO PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA

(51) Int.Cl.: A61K 9/16; A61K 31/495; A61P 9/10.

(30) Prioridade Unionista: 03/02/2012 FR 12/00322.

(73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER.

(72) Inventor(es): PATRICK GENTY; CHRISTOPHE HERMELIN; JEAN-MANUEL PEAN.

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA A LIBERAÇÃO PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA. A presente invenção refere-se a uma composição para a liberação prolongada de trimetazidina em que a fase interna compreende trimetazidina e a camada externa compreende um retardador e um antiaglomerante.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA A LIBERAÇÃO PROLONGADA DE TRIMETAZIDINA**".

5 A invenção refere-se a uma forma farmacêutica para a liberação prolongada de trimetazidina e também ao uso da mesma no tratamento de angina.

Trimetazidina, ou 1-(2,3,4-trimetoxibenzil)piperazina, é um composto que, mantendo o metabolismo de energia de uma célula exposta à hipoxia ou isquemia, evita o colapso do nível intracelular de adenosina trifosfato (ATP). Por conseguinte ela assegura o funcionamento das bombas de íons e os fluxos das transmembranas de sódio-potássio e mantém a homeostasia celular.

15 O dicloridrato de trimetazidina é usado terapeuticamente no tratamento profilático de crises de angina do peito, no curso de distúrbios coriorretinais, e também para o tratamento de vertigem de origem vascular (vertigem de Meniere, tinido).

O uso de trimetazidina terapeuticamente foi descrito, na forma de uma composição farmacêutica de liberação imediata três vezes ao dia, especialmente no relatório descritivo de patente FR 2 490 963.

20 O relatório descritivo de patente EP 1 108 424 descreve uma forma de liberação prolongada que possibilita cobrir todo o período de 24 horas com base na administração duas vezes ao dia. Essa forma de liberação prolongada possibilita obter níveis plasmáticos em seres humanos que são superiores a 70 µg/l depois de cada administração e a manter um nível plasmático que é maior ou igual a 40 µg/l antes da administração subsequente.

30 Composições farmacêuticas tipo reservatório para a liberação prolongada de trimetazidina que asseguram a liberação do princípio ativo durante um período de 16 horas foram descritas no relatório descritivo de patente EP 0 673 649. Essas formas tipo reservatório para administração diária única apresentam a vantagem de reduzir os picos de nível sanguíneo e ao mesmo assegurar níveis plasmáticos regulares e constantes de trime-

tazidina.

No arsenal terapêutico disponível aos pacientes, formas para a liberação prolongada de trimetazidina mostram-se necessárias a fim de assegurar a colaboração e a proteção terapêutica ideal para o paciente. As formas de liberação prolongada de acordo com a presente invenção tornam possível, de um lado, a liberação gradual e sistemática durante 24 horas e uma concentração plasmática terapeuticamente eficiente de trimetazidina e, do outro lado, a disponibilidade de trimetazidina a uma concentração plasmática terapeuticamente eficiente em um curto período de tempo depois da administração. Entende-se por uma concentração plasmática terapeuticamente eficiente de trimetazidina um nível plasmático maior ou igual a 40 µg/l, possibilitando uma proteção miocárdica eficiente. Além disso, por um curto período de tempo entende-se um período inferior a 4 horas, de preferência um período inferior a 3 horas.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção é aplicada por administração oral uma vez ao dia e libera trimetazidina durante um período de 24 horas oferecendo ao mesmo um alto nível de segurança em termos de liberação do tipo “explosão” ou descontínua.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é uma composição para a liberação prolongada de trimetazidina na qual a fase interna compreende trimetazidina e a camada externa compreende um retardador e um antiaglomerante.

A natureza e a espessura dos excipientes na camada externa torna possível controlar a liberação do princípio ativo trimetazidina em função do tempo. Mais particularmente, o retardador presente na camada externa, i.e., um retardador para a difusão do princípio ativo, está envolvido no processo de liberação prolongada.

Entre os retardadores que podem ser usados nas composições de acordo com a invenção podemos mencionar, a título de exemplo não limitativo, etilcelulose (EC), derivados de etilcelulose tais como acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, propionato de acetato de celulose, ftalato de acetato de celulose, succinato de acetato de hidroxipropil metilce-

lulose e/ou polimetacrilatos. Os retardadores são colocados em solução orgânica ou em suspensão aquoso durante o uso dos mesmos no processo de produção das composições farmacêuticas de acordo com a invenção. Entre os retardadores podemos mencionar, mais especialmente, etilcelulose.

Entre os antiaglomerantes de acordo com a invenção podemos mencionar talco, sílicas e derivados das mesmas, estearato de magnésio, ácido esteárico e/ou fumaril estearato de sódio. É preferível que o antiaglomerante seja talco.

Além do retardador e do antiaglomerante, a camada externa da composição farmacêutica de acordo com a invenção compreende um plastificante. Entre os plastificantes que são considerados de acordo com a invenção podemos mencionar acetil tributil citrato, glicerol triacetato, acetil trietil citrato, acetil etil citrato, dietil sebacato, dibutil sebacato, etil ftalato, dibutil ftalato, polietileno glicol (PEG), glicerol e/ou propileno glicol. Entre os plastificantes podemos mencionar, mais especialmente, acetil tributil citrato.

A percentagem de retardador na composição farmacêutica é rigorosamente inferior a 9 % do peso total da fase interna. Mais especialmente, a percentagem de retardador varia entre 5,5 % e 8 % inclusive do peso total da fase interna.

A percentagem de etilcelulose na composição farmacêutica é rigorosamente inferior a 9 % do peso total da fase interna. Mais especialmente, a percentagem de etilcelulose varia entre 5,5 % e 8 % inclusive do peso total da fase interna. Mais particularmente, a percentagem de etilcelulose é 6,5 % do peso total da fase interna.

A percentagem de antiaglomerante na composição farmacêutica varia entre 25 % e 200 % inclusive, de preferência entre 100 % e 200 % inclusive, do peso do retardador.

A percentagem de talco como antiaglomerante na composição farmacêutica varia de preferência entre 100 % e 200 % inclusive do peso do retardador.

A percentagem de plastificante na composição farmacêutica va-

ria entre 5 % e 50 % inclusive, de preferência entre 5 % e 30 % inclusive, do peso do retardador.

A percentagem de acetil tributil citrato como plastificante na composição farmacêutica varia de preferência entre 5 % e 30 % inclusive do peso do retardador.

A fase interna das composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção compreende o princípio ativo trimetazidina e um aglutinante.

Entre os aglutinantes de acordo com a invenção podemos mencionar hidroxipropil metilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), maltodextrina, polivinilpirrolidona (PVP) e/ou celulose microcristalina.

Entre os aglutinantes podemos mencionar, mais especialmente, hidroxipropil metilcelulose, que é comumente usada no campo da formulação de medicamentos. Mais especialmente, a hidroxipropil metilcelulose selecionada é de viscosidade baixa. De preferência, a hidroxipropil metilcelulose usada é PharmacoatTM 606.

De preferência, a trimetazidina e o aglutinante são depositados sobre um núcleo neutro, sua totalidade constituindo a fase interna.

Os núcleos ou pelotas usados podem ser solúveis ou insolúveis em água. Esses núcleos são esferas de açúcar ou esferas de sacarose/amido ou de celulose microcristalina, alisados e protegidos - ou não - por um excipiente farmacêutico, de preferência por derivados de celulose. O tamanho dos núcleos varia de 100 a 1200 μm , de preferência de 300 a 1000 μm e, ainda mais preferivelmente, de 710 a 850 μm ; onde apropriado, o tamanho pode ser modificado caso se mostre necessário.

É preferível que a trimetazidina nas composições de acordo com a invenção esteja na forma do dicloridrato de trimetazidina. A quantidade de dicloridrato de trimetazidina na composição farmacêutica é de preferência 80 mg.

A percentagem de aglutinantes na composição farmacêutica varia entre 1 % e 15 % inclusive do peso total da composição. A percentagem de hidroxipropil metilcelulose como aglutinante na composição farmacêutica

varia entre 1 % e 15 % inclusive do peso total da composição.

A percentagem de núcleos neutros na composição farmacêutica varia entre 15 % e 40 % inclusive do peso total da composição. A percentagem de núcleos do tipo sacarose/amido varia entre 15 % e 40 % inclusive do peso total da composição.

A percentagem de trimetazidina na composição farmacêutica varia entre 35 % e 70 % do peso total da composição.

De preferência, a camada externa das composições farmacêuticas de acordo com a invenção compreende de 5,5 % a 8 % de etilcelulose em relação ao peso total da fase interna, de 5 % a 30 % de acetil tributíl citrato em relação ao peso do retardador e de 100 % a 200 % de talco em relação ao peso do retardador.

Também de preferência, a fase interna das composições farmacêuticas de acordo com a invenção compreende de 15 % a 40 % de núcleo neutro, de 35 % a 70 % de trimetazidina e de 1 % a 15 % de hidroxipropil metilcelulose em relação ao peso total da composição.

A quantidade dos componentes da composição farmacêutica é 80 mg de dicloridrato de trimetazidina, 36,677 mg de minigrânulos neutros, 6,40 mg de hidroxipropil metilcelulose, 1,2 mg de acetil tributíl citrato, 8 mg de etilcelulose e 12 mg de talco.

Entre as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podemos mencionar, mais especialmente, aquelas que são adequadas para administração oral, especialmente na forma de cápsulas.

A taxa de dissolução *in vitro* da composição de acordo com a invenção, obtida de acordo com a metodologia da Farmacopeia Europeia, varia de 8 % a 28 % da trimetazidina liberada em 4 horas e de 37 % a 57 % da trimetazidina liberada em 8 horas e mais de 75 % da trimetazidina liberada em 24 horas. Essas cinéticas de dissolução são selecionadas de maneira que a concentração plasmática terapeuticamente eficiente de trimetazidina obtida *in vivo* é prolongada por 24 horas subsequente à administração da composição farmacêutica.

De acordo com o processo para a produção das composições

farmacêuticas de acordo com a invenção, os núcleos são revestidos com sucessivas camadas do princípio ativo usando-se um tacho de revestimento, com ou sem perfurações, ou um aparelho de leito fluidificado. O princípio ativo na forma de uma solução ou suspensão, que é aquosa ou orgânica, é borrifado sobre os núcleos e então secados.

Os minigrânulos, preparados por um ou outro dos processos, são subsequentemente revestidos, seja em um tacho de revestimento, com ou sem perfurações, ou em um aparelho de leito fluidificado. Os minigrânulos são revestidos usando-se uma solução ou suspensão do retardador que está envolvido na difusão do princípio ativo e dessa forma controla a cinética de liberação.

Os minigrânulos revestidos são colocados em cápsulas.

A título de exemplo, podemos mencionar o seguinte processo de produção:

Núcleos neutros compostos de sacarose/amido são revestidos com sucessivas camadas de solução de cloridrato de trimetazidina combinada com hidroxipropil metilcelulose em um sistema de leito fluidificado.

O revestimento dos minigrânulos preparados dessa maneira é realizado em um aparelho de leito fluidificado usando-se uma suspensão composta de etilcelulose, acetil tributil citrato e talco.

Os minigrânulos revestidos são introduzidos em cápsulas na presença de estearato de magnésio.

A presente invenção também se refere ao uso das composições farmacêuticas de acordo com a invenção no tratamento profilático de angina do peito, no curso de distúrbios coriorretinais e também para o tratamento de vertigem de origem vascular.

Os exemplos abaixo ilustram, porém sem limitação, a invenção.

Exemplo 1: Composição farmacêutica para uma cápsula contendo 80 mg de trimetazidina

Os minigrânulos de trimetazidina são revestidos com um filme contendo 6,5 % de etilcelulose.

A Figura 1 ilustra a estrutura e a formulação da composição far-

macêutica descrita abaixo.

Tabela 1:

Compostos	Quantidade (mg)
Minigrânulos de princípio ativo	
Dicloridrato de trimetazidina	80,00
Minigrânulos neutros	36,677
Hidroxipropil metilcelulose	6,40
Revestimento (6,5 % EC)	
Acetil tributil citrato	1,20
Etilcelulose	8,00
Talco	12,00
Cápsula	
Minigrânulos revestidos	144,277
Estearato de magnésio	0,434

Exemplo 2: Aspecto macroscópico dos minigrânulos

Na ausência de antiaglomerante na fase externa das composições farmacêuticas são encontrados, em escala industrial, minigrânulos irregulares (Figura 2), numerosas rachaduras no revestimento dos minigrânulos e até mesmo amalgamações entre os minigrânulos. Esses defeitos no revestimento causam modificações importantes na cinética de dissolução *in vitro*, especialmente perfis de dissolução acelerada.

Se o antiaglomerante estiver em excesso, então os minigrânulos obtidos em escala industrial têm uma superfície irregular e flocosa (Figura 2) devido à presença de excesso de talco grudando na superfície dos minigrânulos. Estes minigrânulos têm cinéticas de dissolução que são bastante aceleradas e até mesmo cinéticas de liberação imediata.

Exemplo 3: Cinética de dissolução comparada em função da percentagem de etilcelulose no revestimento

Tabela 2:

Lote	E110055	E110118	E110120	E110121	E110124
EC %	6,5	10	4,5	9	5

Proporção de revestimento %	14,7	20,9	10,7	19,3	11,7
Composição					
Trimetazidina	80	80	80	80	80
Núcleos neutros	36,677	36,677	36,677	36,677	36,677
HMPC	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4
Etilcelulose	8	12,3	5,5	11,1	6,2
Acetil tributílicitrato	1,2	1,8	0,8	1,7	0,9
Talco	12	18,5	8,3	16,7	9,3
Estearato de Mg	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Peso total	144,711	156	138	152,9	139,8
Dissolução					
4 horas	20,9	2,1	46,3	4,9	36,6
8 horas	48,5	26,9	69,1	31,7	62,9
12 horas	62,0	44,1	80	48,1	75,7
16 horas	72,6	54,5	86,5	58,3	83,4
24 horas	86,3	67,8	93,2	71,1	91,6

Deve-se notar que a proporção de revestimento foi calculada da seguinte maneira: peso da fase externa / peso total.

Além disso, os perfis de dissolução acima foram obtidos partindo dos minigrânulos que não foram distribuídos em cápsulas. Os perfis de dissolução dos lotes em escala industrial (minigrânulos encapsulados em cápsulas) são reduzidos em 4, 3, 2 e 1 % em 4, 8, 12 e 16 horas, respectivamente, em relação aos perfis de dissolução descritos acima (não preenchidos).

A cinética de dissolução *in vitro* das composições farmacêuticas E110118 (EC 10 %), E110120 (EC 4,5 %), E110121 (EC 9 %), e E110124 (EC 5 %) (Figura 4) foi comparada com a cinética de liberação *in vitro* em relação à composição farmacêutica de referência E110055 (EC 6,5 %). Os perfis de dissolução são comparados com a ajuda do fator de similaridade (f_2).

As cinéticas de dissolução das composições E110118 (EC 10

%) e E110121 (EC 9 %), de um lado, e E110120 (EC 4,5 %) e E110124 (EC 5 %), do outro lado, não são similares à cinética de dissolução da composição farmacêutica de referência E110055 (EC 6,5 %). Conseqüentemente, a percentagem de retardador na composição farmacêutica é, de um lado, rigorosamente inferior a 9% e, do outro lado, rigorosamente superior a 5 %.

Dois perfis de dissolução são considerados similares quando o valor (f_2) é maior ou igual a 50. O cálculo do fator de similaridade (f_2) é recomendado pelas diretrizes da EMA e do FDA a fim de comparar dois perfis de dissolução e permitir determinar se os referidos perfis de dissolução são os mesmos.

O fator de similaridade (f_2) tem a seguinte fórmula:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^n [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

onde f_2 é o fator de similaridade, n é o número de pontos normalizados, $R(t)$ é a percentagem média de princípio ativo dissolvido da composição farmacêutica de referência E110055 e $T(t)$ é a percentagem média de princípio ativo dissolvido de uma composição farmacêutica E110118 (EC 10 %), E110120 (EC 4,5 %), E110121 (EC 9 %), e E110124 (EC 5 %). Os pontos normalizados são pelo menos em $t = 8$ horas, $t = 12$ horas e $t = 16$ horas.

Os minigrânulos avaliados introduzidos em cápsulas têm diferentes formulações; essas formulações variam especialmente em função da quantidade de etilcelulose e antiaglomerante.

Os perfis de dissolução *in vitro* observados das composições E110118 (EC 10 %), E110120 (EC 4,5 %), E110121 (EC 9 %), e E110124 (EC 5 %) (Figura 3) traçados aplicando-se a lei de Weibull a cada uma delas (Figura 4). A lei de Weibull constitui uma aproximação especialmente valiosa que torna possível prever perfis de dissolução *in vitro* contínuos a partir de perfis de dissolução *in vitro* observados.

Uma correlação *vitro-vivo* igual a 1 foi proposta como a hipótese; conseqüentemente os perfis das frações absorvidas *in vivo* (Figura 4) cor-

respondem exatamente aos perfis de dissolução *in vitro* traçados. Uma etapa de convolução foi então realizada a fim de prever os perfis farmacocinéticos das várias composições. A etapa de convolução (função $C_p(t)$) é definida da seguinte maneira: $C_p(t) = I(t) * P(t)$

5 onde $I(t)$ é uma função de entrada e $P(t)$ é uma função de disposição.

A função de entrada representa as frações absorvidas *in vivo* em função do tempo e a função de disposição é uma equação poliexponencial da farmacocinética de uma composição farmacêutica para a liberação prolongada de trimetazidina obtida no estudo SKH-6790-005-FRA. Os perfis farmacocinéticos médios previstos estão mostrados na Figura 5.

Partindo dos referidos perfis plasmáticos obtidos por convolução, foram calculados os parâmetros farmacocinéticos AUC e C_{max} onde AUC representa a exposição ao medicamento e C_{max} a concentração máxima.

Tabela 3:

	AUC (ng.h/mL)	C_{max} (ng/mL)
E110124	1620	83,6
E110120	1678	85,6
E110055	1776	67,8
E110121	1501	57,0
E110118	1418	54,2

A AUC da composição farmacêutica E110055 (EC 6,5 %) é a mais alta das composições farmacêuticas avaliadas acima e a exposição do paciente à trimetazidina é significativamente melhorada.

Além disso, os perfis farmacocinéticos possibilitam medir o tempo de proteção miocárdica eficiente do paciente tratado, ou o tempo durante o qual o referido paciente fica protegido por uma concentração plasmática terapêuticamente eficaz (40 µg/l). Este tempo de proteção terapêutica é de pelo menos 22 horas para a composição E110155 (EC 6,5 %) ao passo que é de apenas 16 horas para a composição E110118 (EC 10 %). O tempo de proteção terapêutica é melhorado mesmo quando a percentagem de retar-

dador, que é responsável pela liberação prolongada na composição terapêutica é reduzido em 10 % a 6,5 %.

-

-

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para liberação prolongada de trimetazidina, caracterizada pelo fato de que compreende:

5 - uma fase interna que compreende um núcleo neutro revestido com trimetazidina;

- uma camada externa que compreende um retardador e um antiaglomerante,

em que a percentagem de retardador varia entre 5,5 e 8% inclusive do peso total da fase interna.

10 2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o retardador é selecionado dentre etilcelulose, acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, propionato de acetato de celulose, ftalato de acetato de celulose, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose e/ou polimetacrilatos.

15 3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o antiaglomerante é selecionado dentre talco, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, ácido esteárico e/ou fumaril estearato de sódio.

20 4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a camada externa compreende um plastificante.

25 5. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o plastificante é selecionado dentre acetil tributil citrato, glicerol triacetato, acetil trietil citrato, acetil etil citrato, dietil sebacato, dibutil sebacato, etil e dibutil ftalato, polietileno glicol, glicerol e/ou propileno glicol.

6. Composição de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizada pelo fato de que a percentagem de plastificante varia entre 5% e 50% inclusive do peso do retardador.

30 7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que a percentagem de antiaglomerante varia entre 25% e 200% inclusive do peso do retardador.

8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 7, caracterizada pelo fato de que a fase interna compreende um aglutinante.

5 9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o aglutinante é selecionado dentre hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropilcelulose, maltodextrina, polivinilpirrolidona e/ou celulose microcristalina.

10 10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que núcleo neutro é composto de sacarose, sacarose e amido, ou celulose microcristalina.

11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que a camada externa compreende:

- de 5% a 30% de acetil tributil citrato em relação ao peso do retardador;

15 - de 5,5% a 8% de etilcelulose em relação ao peso total da fase interna;

- de 100% a 200% de talco em relação ao peso do retardador.

12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que a fase interna compreende:

20 - de 15% a 40% de núcleo neutro em relação ao peso total da composição;

- de 35% a 70% de trimetazidina em relação ao peso total da composição;

- de 1% a 15% de hidroxipropil metilcelulose em relação ao peso total da composição.

25 13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que a trimetazidina está na forma do dicloridrato.

30 14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que contém 80 mg de dicloridrato de trimetazidina.

15. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que contém 80 mg de dicloridrato de trimetazidina, 36,677 mg

de minigrânulos neutros, 6,40 mg de hidroxipropil metilcelulose, 1,2 mg de acetil tributil citrato, 8 mg de etilcelulose e 12 mg de talco.

16. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizada pelo fato de que o nível de dissolução *in vitro* da composição varia de 8% a 28% da trimetazidina liberada por 4 horas e de 37% a 57% da trimetazidina liberada por 8 horas e mais 75% da trimetazidina liberada por 24 horas e é selecionado de maneira que concentração plasmática terapeuticamente eficaz de trimetazidina obtida *in vivo* é prolongada durante 24 horas subsequente à administração da composição farmacêutica.

17. Processo para a produção de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

- a) revestir núcleos neutros com trimetazidina e um aglutinante;
- b) revestir os minigrânulos obtidos na etapa a) com um retardador, um plastificante e um antiaglomerante;
- c) encher os minigrânulos obtidos na etapa b) e lubrificar.

18. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento profilático de angina do peito, no curso de distúrbios coriorretinais e também para o tratamento de vertigem de origem vascular.

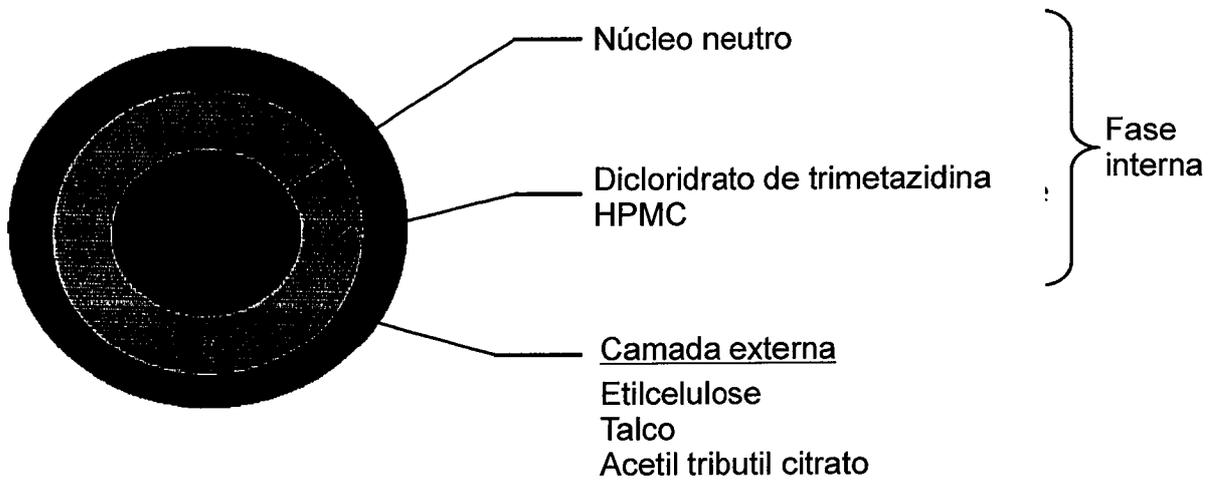


FIG. 1

Estrutura e formulação das composições farmacêuticas

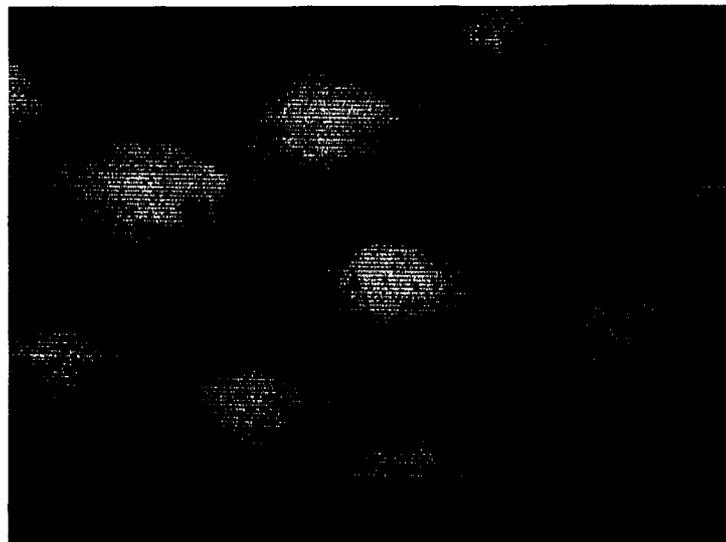
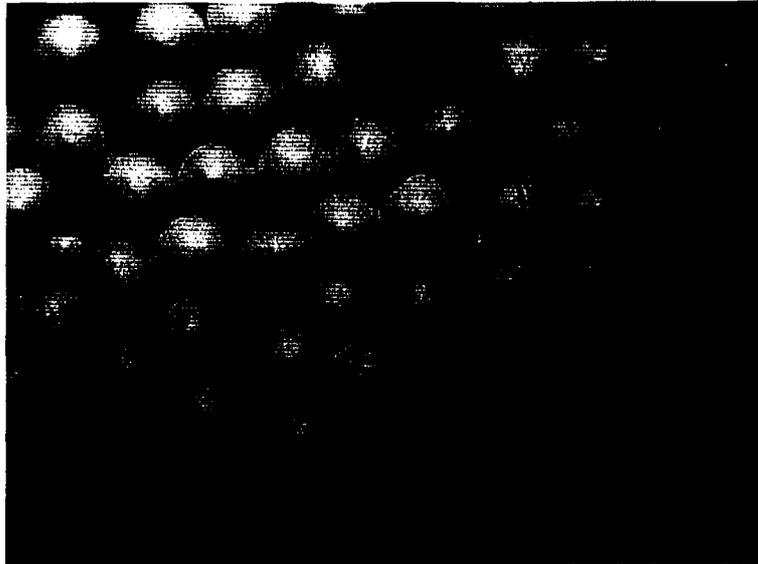


FIG. 2

Aparência comparativa de minigrânulos sem antiaglomerante (superior)
e com um excesso de antiaglomerante (inferior).

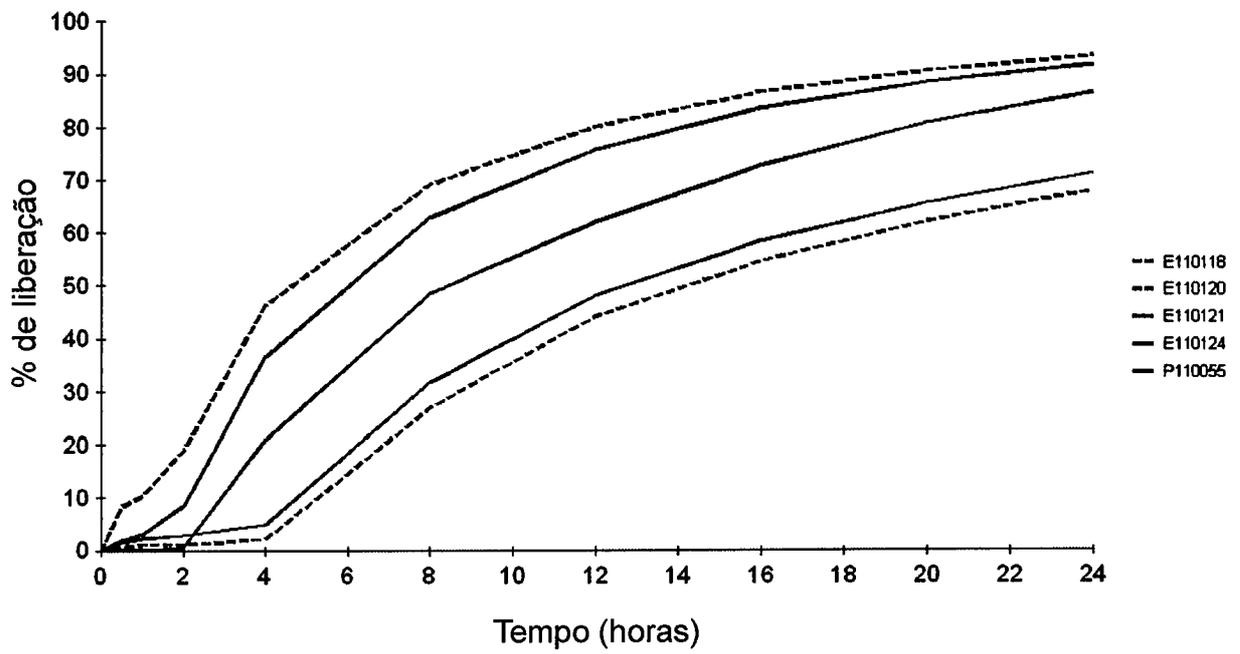


FIG. 3
Perfis de dissolução in vitro

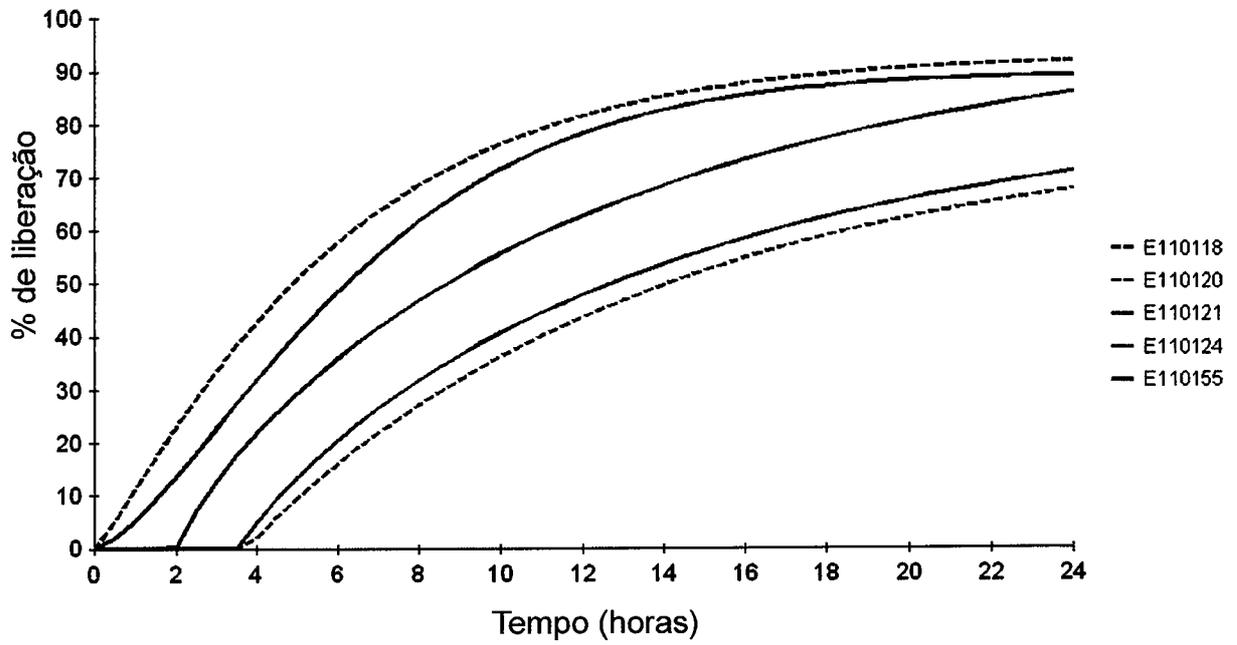
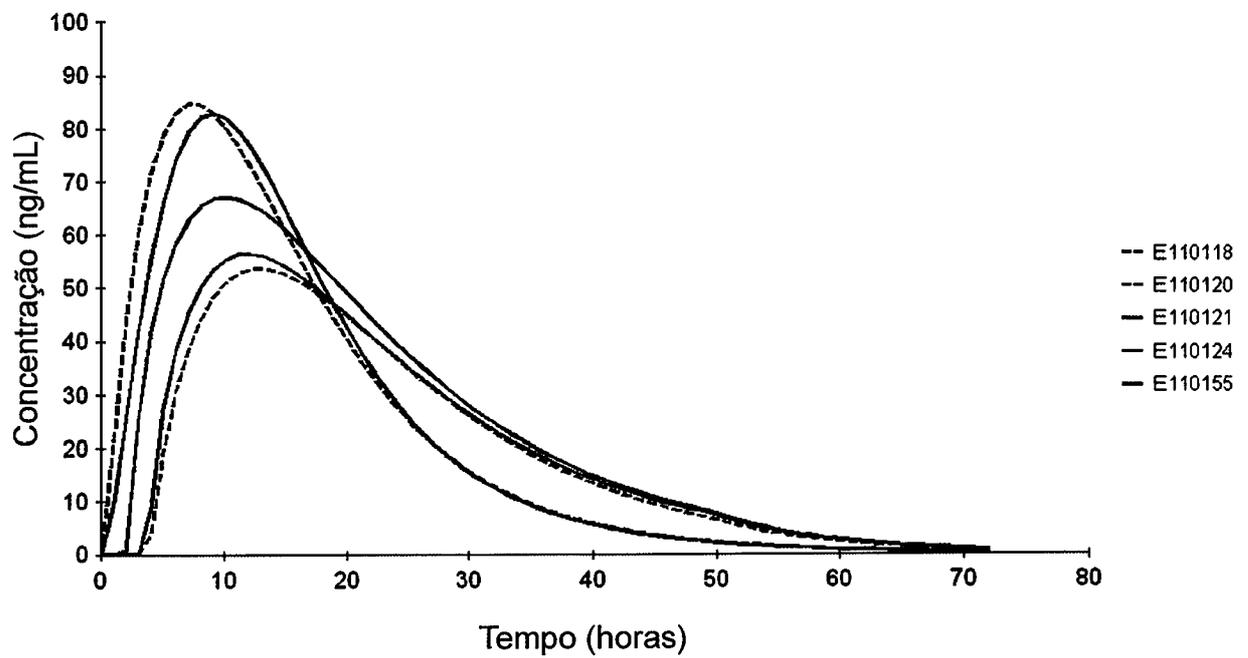


FIG. 4

Perfis de dissolução *in vitro* traçados =
perfis de frações absorvidas *in vivo*.

**FIG. 5**

Concentrações plasmáticas previstas obtidas por convolução