



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 112013025519-6

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 112013025519-6

(22) Data do Depósito: 05/04/2012

(43) Data da Publicação Nacional: 12/12/2017

(51) Classificação Internacional: A61K 9/20; A61K 9/50; A61K 31/198; A61K 47/00.

(30) Prioridade Unionista: EP 11161398.0 de 06/04/2011.

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO

(73) Titular: LJILJANA SOVIC BRKICIC. Endereço: Kralja Zvonimira 82 10000, Zagreb, CROÁCIA(HR); CVJETKO BRKICIC. Endereço: Kralja Zvonimira 82 10000, Zagreb, CROÁCIA(HR)

(72) Inventor: LJILJANA SOVIC BRKICIC; CVJETKO BRKICIC; ZDRAVKO DOKUZOVIĆ.

(87) Publicação PCT: WO 2012/136816 de 11/10/2012

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 05/04/2012, observadas as condições legais

Expedida em: 01/02/2022

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEU PROCESSO DE
PREPARAÇÃO".**

[001] A presente invenção refere-se às composições farmacêuticas orais que propiciam uma liberação de fármaco controlado e específico de sítio.

Antecedentes da Invenção

[002] A liberação controlada de agentes ativos é um aspecto importante na administração oral de qualquer fármaco. É particularmente importante para a administração oral de agentes ativos que têm janelas terapêuticas estreitas. Um exemplo de tais agentes ativos é a levodopa, o fármaco de escolha no tratamento do mal de Parkinson.

[003] O mal de Parkinson (PD) é uma das doenças neurodegenerativas mais comuns, que afetam tipicamente as pessoas idosas. Várias classes de fármacos têm sido utilizados no tratamento do mal de Parkinson com graus variados de sucesso.

[004] A prevalência do PD diagnosticado na população acima da idade de 55 é de cerca de 1,4% e aumenta com a idade. Além disso, os sinais do mal de Parkinson nas pessoas idosas são estimados como presentes em 30% da população com uma idade superior a 65 anos. Embora o PD seja considerado uma doença multissistema, é principalmente um distúrbio do movimento causado por uma degeneração de longa duração contínua dos neurônios dopaminérgicos que ficam localizados na parte compacta da substantia nigra mesencefálica. O PD torna-se sintomático somente após a degeneração de cerca de 60-80% desses neurônios dopaminérgicos, ou após a perda de cerca de 90% da dopamina estriatal. A dopamina, que é produzida dentro da substantia nigra, alcança o estriado através do trato nigro-estriatal e é liberada normalmente nas sinapses estriatais.

A deficiência de dopamina no estriado, devida à degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substantia nigra, é considerada como a causa do PD. No entanto, a própria dopamina não é absorvida do trato gastrointestinal nem consegue passar através da barreira cérebro-sangue.

[005] As drogas que compreendem o precursor de dopamina metabólico natural levodopa propiciam atualmente o tratamento mais eficaz de PD. A levodopa consegue cruzar a barreira sangue-cérebro nos gânglios basais, onde é descarboxilada pela enzima decarboxilase aromática de L-aminoácido (AADC) para formar a dopamina, substituindo desse modo o neurotransmissor ausente. No entanto, a AADC também está presente na parede do intestino, no fígado, no rim e nos capilares cerebral, e a descarboxilação periférica resultante da levodopa e a formação de metabólitos de levodopa causam uma série de efeitos colaterais tais como náusea, vômito, disritmias cardíacas e hipotensão postural. A descarboxilação periférica da levodopa pode ser impedida principalmente pela administração adicional de um inibidor de descarboxilase extracerebral seletivo, tal como carbidopa ou benserazida, que não pode ele próprio passar pela barreira sangue-cérebro. A levodopa combinada com carbidopa ou benserazida é agora o tratamento de escolha quando a levodopa é indicada. As formas de dosagem sólidas que contêm uma combinação de levodopa e carbidopa são conhecidas e usadas no tratamento do PD e de outros distúrbios do movimento. Por exemplo, um comprimido oral de liberação rápida que contém levodopa e carbidopa em conjunto com celulose, estearato de magnésio e amido é comercializada sob o nome SINEMET®. No entanto, até mesmo a terapia de combinação de levodopa/carbidopa é normalmente associada com efeitos colaterais intensos tais como discinesias e distúrbios psiquiátricos.

[006] Além disso, os preparados atualmente disponíveis são

eficazes somente por um período relativamente curto e podem ser até mesmo nocivos sob determinadas condições. O uso de preparados de liberação imediata de levodopa resulta em picos de níveis do sangue com níveis de levodopa no sangue que são inicialmente elevados demais e então logo em seguida baixos demais para serem eficazes. Além disso, somente cerca de 5% da dose de levodopa administrada desse modo atingem o cérebro.

[007] Os movimentos involuntários (discinesias) na forma de coreia orofacial ou dos membros ou distonia são efeitos colaterais comuns da levodopa que limitam frequentemente a possível dosagem. Outros efeitos colaterais da levodopa incluem a hipotensão ortostática, pesadelos, alucinações e, ocasionalmente, delírio tóxico. As alucinações e o delírio são mais comuns nos pacientes idosas com demência. Em alguns pacientes, a droga não pode reduzir o parkinsonismo sem produzir algum grau de discinesia ou outros efeitos colaterais.

[008] Esses efeitos colaterais tendem a ocorrer a doses mais baixas à medida que o tratamento continua, e os chamados fenômenos de "desgaste" e "liga-desliga" emergiram como grandes problemas no tratamento a longo prazo do mal de Parkinson com levodopa. Depois de 2 a 5 anos de tratamento, >50% dos pacientes começam a experimentar flutuações em sua resposta a levodopa. Na maior parte desses pacientes o benefício de cada dose torna-se mais curto (o efeito de "desgaste") e alguns pacientes alternam de modo imprevisível entre a mobilidade e a imobilidade (o efeito de "liga-desliga"). Os períodos de "ligado" são associados geralmente com a elevação ou altas concentrações de levodopa no plasma e incluem frequentemente movimentos involuntários anormais, isto é, discinesias, e hiperatividade incontrolável. Os períodos de "desligado" foram correlacionados com a diminuição ou baixos níveis de levodopa no plasma e episódios

bradicinéticos. As alternâncias entre os períodos "ligado" e "desligado" podem ocorrer muitas vezes ao dia. Tradicionalmente, tais alternâncias têm sido controladas ao manter as doses individuais de levodopa tão baixas quanto possível e ao usar intervalos de dosagem tão curtos quanto possível a cada 1 a 2 horas.

[009] Uma série de técnicas é conhecida em geral para a formulação de composições farmacêuticas orais para controlar o comportamento de liberação do agente farmaceuticamente ativo.

[0010] A Patente U.S. 4.221.778 descreve preparados farmacêuticos de liberação contínua prolongada que contêm uma resina de troca de íons que tem uma droga farmaceuticamente ativa adsorvida na mesma para prover um complexo de droga/resina em que pelo menos uma parte do complexo é tratada com um agente de solvatação e provido com um revestimento de barreira de difusão. As Patentes U.S. 4.847.077, U.S. 4.859.461, U.S. 4.859.462 e U.S. 4.959.219 descrevem preparados similares que usam agentes de solvatação e plastificantes diferentes.

[0011] A Patente U.S. 6.001.392 descreve uma suspensão de xarope antitússico de liberação controlada para a administração oral que compreende uma mistura de resinas de troca de cátions revestidas e não revestidas sobre a qual dextrometorfan foi carregado, em que cerca de 30% dos complexos de droga/resina são revestidos com uma mistura de etil celulose ou látex de etil celulose com plastificantes e polímeros dispersíveis em água.

[0012] A Patente U.S. 4.361.545 descreve composições farmacêuticas sólidas oralmente administráveis para a liberação lenta de ordem zero ordem de drogas que têm uma solubilidade em água de cerca de 1/5-1/500 (peso/peso) que compreende uma combinação de um composto controlador de superfície que tem uma solubilidade em água de cerca de 1/1-1/40 (peso/peso), um composto controlador de

erosão que tem uma solubilidade em água de cerca de 1/1-1/10 (peso/peso), um ativador de superfície e um tensoativo.

[0013] A patente WO 94/06416 A1 descreve um comprimido farmacêutico que consiste em uma primeira camada que contém uma ou mais drogas com formulação de liberação imediata ou controlada, uma segunda camada que contém uma ou mais drogas, iguais ou diferentes daquelas da primeira camada, com formulação de liberação lenta, e uma camada do tipo barreira de baixa permeabilidade que reveste a dita segunda camada ou, alternativamente, colocada entre a primeira e a segunda camadas.

[0014] Também foram despendidos esforços no sentido de obter combinações de dosagens orais de liberação controlada de levodopa e carbidopa.

[0015] As Patentes U.S. 4.832.957, U.S. 4.900.755 e U.S. 4.983.400 descrevem uma matriz ou um sistema de aplicação de fármaco monolítico que contém carbidopa e levodopa como agentes ativos em que os fármacos são dispersos uniformemente em um veículo de polímero a uma concentração que é maior do que uma ou outra solubilidade do fármaco no veículo de polímero. O veículo preferido é uma combinação do polímero solúvel em água hidróxi propil celulose do copolímero e menos solúvel em água de acetato de polivinila e ácido crotônico. Um outro veículo preferido é o metacrilato de polimetila.

[0016] A Patente U.S. 2003/0224045 A1 descreve uma forma de dosagem farmacêutica que compreende componentes de liberação imediata e de liberação controlada que compreende uma combinação de carbidopa e levodopa para o tratamento das doenças associadas com quantidades esgotadas de dopamina no tecido do cérebro de um paciente.

[0017] WO 01/01984 A1 descreve composições farmacêuticas que compreendem levodopa, carbidopa e entacapona, e em particular uma

composição sólida oral que compreende quantidades farmacologicamente eficazes de levodopa, carbidopa e entacapona em que uma quantidade substancial de carbidopa é separada de entacapona e/ou de levodopa.

[0018] WO 99/17745 A1 descreve um sistema monolítico de liberação controlada para a administração oral que compreende uma camada de desintegração, uma camada de erosão e uma camada de intumescimento, duas das quais são externas e uma é intermediária, em que cada camada contém uma ou mais fármacos, tais como levodopa e/ou carbidopa.

[0019] Uma formulação de dosagem oral sólida de liberação controlada que compreende levodopa e carbidopa em um veículo de polímero de hidróxi propil celulose e copolímero de acetato de polivinila e ácido crotônico é comercializada sob o nome SINEMET® CR.

[0020] As formulações de liberação controlada existentes que compreendem levodopa/carbidopa padecem de uma série de desvantagens. Em particular, esses preparados exibem tipicamente uma partida retardada. Por exemplo, foi mostrado que o efeito de pico dos comprimidos comercialmente disponíveis de SINEMET® CR ocorre uma hora mais tarde do que aquele dos comprimidos de SINEMET® convencionais. Além disso, a biodisponibilidade de formulações de liberação controlada existentes é baixa. Ao mesmo tempo, foi verificado que a resposta clínica aos comprimidos de liberação controlada é menos confiável e menos previsível em comparação às formulações convencionais. As formulações de liberação controlada existentes de levodopa padecem de reproduzibilidade inter e intrapacientes inadequada de níveis do sangue. Isto é particularmente problemático no caso da levodopa, onde a dosagem tem que ser frequentemente aumentada com o passar do tempo para manter a eficácia, o que contribui ainda mais para o desenvolvimento de efeitos colaterais a

longo prazo.

[0021] Em particular, foi verificado que as formulações de liberação controlada existentes de levodopa não propiciam um efeito favorável comparável com a administração contínua de levodopa tal como através de infusão intravenosa. Por outro lado, foi verificado que a infusão intravenosa de levodopa, além de ser muito menos conveniente para o paciente, causa frequentemente a esclerose das veias periféricas.

[0022] A Patente U.S. 2008/0051459 A1 descreve uma bomba duodenal com administração intestinal de uma composição que compreende levodopa e opcionalmente carbidopa continuamente por um período de mais de 16 horas. A desvantagem evidente desse método de aplicação do fármaco de levodopa/carbidopa é uma necessidade que um paciente tem que manter a intubação duodenal ou jejunal permanente, o que é incômodo, doloroso e suscetível a infecções.

[0023] Portanto, um objetivo da presente invenção consiste na superação das desvantagens da técnica anterior e na provisão de um sistema de aplicação oral que permite a liberação de fármacos controlada e específica de sítio, e em particular de fármacos com janelas terapêuticas estreitas tais como levodopa e outros fármacos usados no tratamento do mal de Parkinson e de outros distúrbios de movimento, para obter uma absorção máxima, biodisponibilidade, e níveis ideais no sangue.

Descrição da Invenção

[0024] Em um aspecto, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica oral que compreende partículas revestidas de um complexo de pelo menos um agente ativo com uma resina de troca de íons, em que as ditas partículas são revestidas com uma camada de revestimento bioadesivo que compreende pelo menos um material bioadesivo.

[0025] A composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um agente ativo. Deve ser compreendido que um agente ativo está em geral presente na composição em uma quantidade terapeuticamente eficaz. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade ou proporção de agente ativo que é suficiente para acarretar uma resposta biológica apreciável quando administrada a um paciente.

[0026] Todos os agentes farmacologicamente ativos são em geral apropriados para o uso na composição da invenção. As classes preferidas de agentes ativos incluem antiparkinsônicos, antiepilépticos, antipsicóticos, antidepressivos, narcóticos, anti-hipertensivos, antioxidantes, antineoplásticos, citostáticos, fármacos gastrointestinais e fármacos músculo-esqueletais.

[0027] Os exemplos de agentes ativos apropriados incluem ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, palonosetron, aprepitant, sulfasalazina, doxazosin, atenolol, bisoprolol, hidroclorotiazida, carvedilol, amlodipina, felodipina, nifedipina, verapamil, diltiazem, enalapril, lisinopril, ramipril, quinapril, cilazapril, fosinopril, trandolapril, losartan, valsartan, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, gemfibrozil, fenofibrato, colestiramina, oxibutinina, propiverina, solifenacin, trospium, darifenacin, sildenafil, fentolamina, tamsulosin, finasterida, ciclophosphamida, clorambucil, melfalan, busulfan, lomustine, temozolomida, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, cladribina, fludarabina, citarabina, 5-fluorouracil, gemcitabina, capecitabina, vinblastina, vincristina, vindesina, etoposida, paclitaxel, docetaxel, actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, bleomicina, mitomicina, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, procarbazina, rituximab, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, sunitinib, sorafenib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, temsirolimus,

amsacrina, asparaginase, hidróxi ureia, estramustina, topotecan, irinotecan, imatinib, bortezomib, erlotinib, anagrelida, megestrol, tamoxifen, flutamida, nilutamida, bicalutamida, anastrazol, letrozol, exemestane, mofetil micofenolato, sirolimus, everolimus, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, ácido etidrônico (por exemplo, etidronato de sódio), ácido clodrônico (por exemplo, clodronato de sódio), ácido pamidrônico (por exemplo, pamidronato de sódio), ácido alendrônico (por exemplo, alendronato de sódio), ácido tiludrônico (por exemplo, tiludronato de sódio), ácido ibandrônico (por exemplo, ibandronato de sódio), ácido risedrônico (por exemplo, risedronato de sódio), ácido zoledrônico (por exemplo, zoledronato de sódio), morfina, hidromorfona, oxicodona, petidina, fentanil, pentazocina, buprenorfina, tramadol, ácido acetil salicílico, metamizol, paracetamol, sumatriptan, metil fenobarbital, fenobarbital, primidona, fenitoína, etosuximida, clonazepam, carbamazepina, oxcarba-zepina, ácido valproico, vigabatrin, progabida, tiagabina, sultiame, fenacemida, lamotrigina, felbamato, topiramato, gabapentin, feneturida, levetiracetam, zonisamida, pregaba-lin, estiripentol, lacosamida, beclamida, tri-hexifenidil, biperiden, levodopa, carbidopa, benserazida, entacapona, amantadina, bromocriptina, pergolida, di-idroergocriptina, ropinirol, pramipexol, cabergolina, apomorfina, piribedil, rotigotina, selegilina, rasagilina, tolcapona, entacapona, budipina, levomepromazina, clorpromazina, promazina, flufen-azina, perazina, haloperidol, sertindol, ziprazidona, zuclo-pentixol, clozapina, olanzapina, quetiapina, loxapina, sulpirida, amisulprida, lítio (por exemplo, carbonato de lítio), protipendil, risperidona, clotiapina, mosapramina, zotepina, aripiprazol, paliperidona, diazepam, alprazolam, meprobamato, flurazepam, nitrazepam, midazolam, zolpidem, clomipramina, amitriptilina, maprotilina, fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina, alaproclato, fluvoxamina, etoperidon, escitalopram, mirtazapina, venlafaxina, metil fenidato, modafinil,

neostigmina, piridostigmina, disulfiram, naloxona, metadona, riluzol, abacavir, aciclovir, atropina, buspirona, cafeína, captopril, cloroquina, clorfenamina, desipramina, difenidramina, disopiramida, doxepin, doxiciclina, efedrina, ergonovina, etambutol, glicose, imipramina, cеторолак, cetoprofen, labetalol, levofloxacina, metoprolol, metro-nidazol, minociclina, misoprostol, fenazona, fenilalanina, prednisolona, primaquina, propranolol, quinidina, rosiglitazona, ácido salicílico, teofilina, zidovudina, codeína, dextrometorfan, hidrocodona, hidralazina, metaproterenol, fenil propanol amina e pseudoefedrina.

[0028] A composição da invenção é particularmente apropriada para os agentes ativos que pertencem à classe I do Biopharmaceutics Classification System (BCS). Os agentes ativos da classe I do BCS são caracterizados pelo fato de exibirem elevada permeabilidade e alta solubilidade. Os exemplos de agentes ativos da classe I do BCS incluem abacavir, aciclovir, amitriptilina, atropina, buspirona, cafeína, captopril, cloroquina, clorfenamina, ciclofosfamida, desipramina, diazepam, diltiazem, difenidramina, disopiramida, doxepin, doxiciclina, enalapril, efedrina, ergonovina, etambutol, fluoxetina, glucose, imipramina, cеторолак, cetoprofen, labetalol, levodopa, levofloxacina, metoprolol, metronidazol, midazolam, minociclina, misoprostol, nifedipina, paracetamol, petidina, fenazona, fenobarbital, fenilalanina, prednisolona, primaquina, promazina, propranolol, quinidina, risperidona, rosiglitazona, ácido salicílico, teofilina, verapamil e zidovudina.

[0029] Os agentes ativos que têm meias vidas biológicas curtas na ordem de até cerca de 8 horas também são preferidos. Os exemplos incluem a codeína, dextrometorfan, doxepin, efedrina, hidrocodona, hidralazina, metaproterenol, morfina, levodopa, carbidopa, benserazida, entacapona, fenilpropanolamina, pseudoefedrina e verapamil.

[0030] Levodopa, carbidopa, benserazida, entacapona e as

misturas das mesmas são particularmente preferidas.

[0031] A composição da invenção pode compreender uma combinação de dois ou mais agentes ativos. As combinações preferidas de agentes ativos incluem bisoprolol/hidroclorotiazida, verapamil/trandolapril, amlodipina/atorvastatina, tramadol/paracetamol, beclamida/tri-hexifenidil, buprenorfina/naloxona, levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida e levodopa/carbidopa/entacapona.

[0032] A menos que esteja indicado de alguma outra maneira, todas as referências aos agentes ativos neste caso se prestam a incluir os seus sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis. Tais referências também se prestam a incluir as formas cristalinas e amorfas. Tal como aqui empregado, o termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se aos materiais que são apropriados para o uso nos seres humanos e nos animais sem toxicidade excessiva, compatíveis com uma razão de risco/benefício razoável.

[0033] A composição da invenção compreende partículas revestidas de um complexo de pelo menos um agente ativo com uma resina de troca de íons.

[0034] As resinas de troca de íons apropriadas são tipicamente insolúveis em água e compreendem uma matriz orgânica ou inorgânica farmacologicamente inerte que contém grupos funcionais covalentemente ligados que são iônicos ou podem ser ionizados sob condições de pH apropriadas. Os exemplos de matrizes orgânicas incluem matrizes sintéticas (por exemplo, polímeros ou copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, sulfonato de estireno ou sulfonato de divinil benzeno) e matrizes parcialmente sintéticas (por exemplo, celulose ou dextrana modificada). Os exemplos de matrizes inorgânicas incluem o sílica-gel modificada pela adição de grupos iônicos. Os grupos iônicos covalentemente ligados podem ser fortemente ácidos (por exemplo, grupos ácido sulfônico), fracamente ácidos (por exemplo,

grupos ácido carboxílico), fortemente básicos (por exemplo, grupos amônio quaternário), fracamente básicos (por exemplo, grupos amina primária) ou uma combinação de grupos ácidos e básicos. As resinas de troca de íons apropriadas para a cromatografia de troca de íons ou a deionização da água também são normalmente apropriadas para o uso na presente invenção. Tais resinas de troca de íons são descritas, por exemplo, por H. F. Walton, "Principles of Ion Exchange" em E. Heftmann (Ed.), "Chromatography: A laboratory handbook of chromatographic and electrophoretic methods", 3^a ed., Van Nostrand, New York, 1975, páginas 312-343. As resinas de troca de íons apropriadas têm tipicamente capacidades de troca abaixo de cerca de 6 meq/g (miliequivalentes por grama) e em particular abaixo de cerca de 5,5 meq/g de resina seca (forma de ácido ou base livre).

[0035] A resina de troca de íons é selecionada de preferência do grupo que consiste em polímeros e copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico e estireno modificados com grupos iônicos, celulose modificada com grupos iônicos, dextrana modificada com grupos iônicos e sílica-gel modificada com grupos iônicos. Os grupos iônicos apropriados incluem grupos sulfonato, grupos amina terciária e grupos amônio quaternário. Os polímeros e os copolímeros de sulfonato de estureno, sais de estiril metil trimetil amônio e de dimetil amino metil estireno são particularmente preferidos.

[0036] Também é preferível que a resina de troca de íons seja reticulada com um agente de reticulação. Os agentes de reticulação apropriados são conhecidos em geral no estado da técnica. Os agentes de reticulação preferidos são compostos de divinila e polivinila, e com mais preferência de divinil benzeno. A resina de troca de íons é de preferência reticulada até uma extensão de cerca de 3 a cerca de 20% em peso, em particular de cerca de 4 a cerca de 16% em peso, com mais preferência de cerca de 6 a cerca de 10% em peso, e ainda com

maior preferência de cerca de 8% em peso com base no peso total da resina seca (forma de ácido ou base livre).

[0037] É particularmente preferível que a resina de troca de íons seja um copolímero sulfonado reticulado de estireno e divinil benzeno, que seja de preferência reticulado até uma extensão de cerca de 8% em peso com base no peso total da resina seca (forma de H⁺). Essa resina de troca de íons tem tipicamente uma capacidade de troca de íons de cerca de 4,5 a 5,5 meq/g da resina seca (forma de H⁺). Uma outra resina de troca de íons preferida é um copolímero reticulado de estireno funcionalizado com grupos amônio quaternário e divinil benzeno, o qual é de preferência reticulado até uma extensão de cerca de 8% em peso com base no peso total da resina seca (forma de H⁺). Essa resina de troca de íons tem tipicamente uma capacidade de troca de íons de cerca de 3 a 4 meq/g da resina seca (forma de H⁺).

[0038] A resina de troca de íons tem de preferência um tamanho médio de partícula na faixa de cerca de 10 a cerca de 1.000 µm, em particular na faixa de cerca de 20 a cerca de 250 µm, e com mais preferência na faixa de 25 a cerca de 200 µm. A resina de troca de íons pode estar na forma de partículas de formatos irregulares que têm um tamanho médio de partícula na escala de cerca de 40 a cerca de 250 µm, ou partículas esféricas que têm um tamanho médio de partícula na faixa de cerca de 45 a cerca de 150 µm.

[0039] Também é preferível que o complexo de pelo menos um agente ativo com a resina de troca de íons compreenda o(s) agente(s) ativo em uma quantidade de cerca de 5 a 80% em peso, em particular de 10 a 70% em peso, com mais preferência de 20 a 60% em peso, e ainda com maior preferência de 30 a 50% em peso, com base no peso total do complexo.

[0040] O tamanho médio de partícula do complexo de pelo menos um agente ativo com a resina de troca de íons é de preferência de cerca

de 10 a 3.000 μm , em particular de cerca de 30 a 2.000 μm , e ainda com maior preferência de cerca de 50 a 1.000 μm . Também é preferível que pelo menos cerca de 85%, em particular pelo menos cerca de 95%, e ainda com mais preferência pelo menos cerca de 98% em volume das partículas tenham um tamanho médio de partícula dentro dessas faixas preferidas. Tal como aqui empregado, o termo tamanho médio de partícula refere-se ao volume médio. O tamanho de partícula pode ser determinado por meio da análise de crivo ou da análise de difração laser tal como é em geral conhecido no estado da técnica. A análise de crivo é executada tipicamente em uma amostra em pó seco. A análise de difração laser pode ser executada ao usar uma amostra como pó seco ou pode ser suspensa em um veículo líquido inerte tal como água purificada, por exemplo, ao usar um instrumento Malvern Mastersizer Apparatus MS 2000.

[0041] As partículas revestidas também compreendem uma camada de revestimento bioadesivo que compreende pelo menos um material bioadesivo. O termo "bioadesivo" refere-se de modo geral a um material que pode conferir a aderência de partículas a uma superfície biológica (por exemplo, tecido e/ou célula) e em particular a uma membrana mucosa.

[0042] Os materiais bioadesivos apropriados incluem de modo geral homopolímeros, copolímeros e hidrogéis hidrofílicos naturais ou sintéticos modificados e não modificados. Os exemplos incluem policarboxilatos, hialuronano, quitosana, alginatos tais como o alginato de sódio, a pectina, a goma de xantana, poloxâmeros, derivados de celulose, o acetato polivinila e a polivinil pirrolidona. São preferidos os polímeros de policarboxilato sintéticos modificados e não modificados que têm tipicamente um peso molecular médio ponderal de pelo menos cerca de 10.000 Dalton, de preferência pelo menos cerca de 50.000 Dalton, com mais preferência pelo menos cerca de 100.000 Dalton,

ainda com maior preferência pelo menos cerca de 1.000.000 Daltons, e com mais preferência ainda cerca de 1.000.000 a cerca de 10.000.000 Daltons. As modificações podem incluir a reticulação, a neutralização, a hidrólise e a esterificação total ou parcial.

[0043] Os materiais bioadesivos preferidos incluem polímeros e copolímeros opcionalmente reticulados de ácido acrílico ou de ácidos alquil acrílicos, em particular opcionalmente copolímeros reticulados de ácido acrílico ou de ácido metacrílico com acrilato de alquila (C₁₀-C₃₀). Os reticuladores apropriados incluem éteres de vinila e alila de poliálcoois, em particular alil sacarose, alil pentaeritritol e divinil glicol. Os homopolímeros de ácido acrílico reticulados com alil sacarose ou alil pentaeritritol e os copolímeros de ácido acrílico e acrilato de alquila (C₁₀-C₃₀) reticulados com alil pentaeritritol são particularmente preferidos.

[0044] Também é preferível que a camada de revestimento bioadesivo esteja presente em uma quantidade de 1 a 30% em peso, em particular de 2 a 10% em peso e com mais preferência de 3 a 7% em peso com base no peso combinado do complexo, uma camada de revestimento modificadora de liberação opcionalmente presente e a camada de revestimento bioadesivo.

[0045] As partículas revestidas compreendem opcionalmente uma camada de revestimento modificadora de liberação que é colocada entre o complexo e a camada bioadesiva e compreende pelo menos um material modificador de liberação. Em determinadas modalidades, em particular se o(s) agente(s) ativo(s) pertence(m) à classe II ou IV do Biopharmaceutics Classification System (BCS), em que os agentes ativos são caracterizados por exibirem uma baixa solubilidade, a composição pode consistir exclusivamente em partículas que não compreendem uma camada de revestimento modificadora de liberação. De preferência, pelo menos uma parte das partículas revestidas compreende a camada de revestimento modificadora de liberação. O

material modificador de liberação é selecionado de preferência dos materiais de liberação retardada e/ou dos materiais de liberação controlada.

[0046] Os materiais de liberação retardada apropriados possuem tipicamente uma solubilidade ou erodibilidade nula ou limitada em um primeiro ambiente, enquanto são solúveis e/ou erodíveis em um segundo ambiente. Os exemplos de materiais de liberação retardada apropriados incluem derivados de celulose aniónica, resinas de vinila aniónicas, resinas acrílicas aniónicas e as suas combinações. Os derivados de celulose aniónica preferidos incluem éteres de celulose, ésteres de celulose e ésteres-éteres de celulose, em particular alquil celuloses, hidróxi alquil celuloses, hidróxi alquil alquil celuloses e acil celuloses, que são esterificados com ácidos di- ou tricarboxílicos. O ftalato de acetato de celulose, o trimelitato acetato de celulose, o ftalato de hidróxi propil metil celulose e o succinato acetato de hidróxi propil metil celulose são particularmente preferidos. As resinas de vinila aniónicas preferidas incluem os ésteres de polivinila que são esterificados com ácidos di- ou tricarboxílicos. O ftalato de acetato de polivinila é particularmente preferido. As resinas acrílicas aniónicas preferidas incluem polímeros e copolímeros de ácido acrílico ou de ácido alquil acrílico, em particular copolímeros de ácido acrílico ou metacrílico com acrilatos de alquila ou metacrilatos de alquila. O poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etila) e o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila) são particularmente preferidos. Os mais preferidos como materiais de liberação retardada são o fatalato acetato de celulose, o ftalato de acetato de polivinila, o poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etila) 1:1, o succinato acetato de hidróxi propil metil celulose, o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila) 1:1, o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila) 1:2 e as suas combinações, e ainda com mais preferência o ftalato de acetato de celulose, o ftalato de acetato de

polivinila, o pooli(ácido metacrílico-co-acrilato de etila) 1:1, o succinato acetato de hidróxi propil metil celulose e as combinações dos mesmos.

[0047] Os materiais de liberação controlada apropriados incluem em geral os materiais formadores de película naturais e sintéticos que têm propriedades de barreira de difusão. Tais materiais em geral devem ser insolúveis em água e permeáveis à água e ao agente ativo. No entanto, pode ser desejável a incorporação de uma substância solúvel em água, tal como a metil celulose, para alterar a permeabilidade do revestimento, ou a incorporação de uma substância insolúvel em ácido e solúvel em base para agir como um revestimento entérico. Os exemplos de materiais de liberação controlada apropriados também são descritos por R. C. Rowe em "*Materials used in Pharmaceutical Formulation*", A. T. Florence (Ed.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984, páginas 1-36. Os exemplos de materiais de liberação controlada apropriados incluem derivados de celulose tais como éteres de celulose e ésteres de celulose, resinas (met)acrílicas tais como polímeros e copolímeros de acrilato e metacrilato, resinas de vinila tais como polímeros e copolímeros de vinil pirrolidona, acetato de vinila e cloreto de vinila, shellac, zeína, ésteres de rosina, elastômeros de silicone e as suas misturas. Os derivados de celulose preferidos incluem alquil celuloses, hidróxi alquil celuloses, hidróxi alquil alquil celuloses e acil celuloses, em particular a etil celulose, a metil celulose, a hidróxi propil metil celulose e o acetato de celulose. As resinas (met)acrílicas preferidas incluem os copolímeros de acrilato e metacrilato que compreendem opcionalmente grupos funcionais de amina quaternária, em particular o poli(acrilato de etile-co-metacrilato de metila) e o poli(acrilato de etila-co-cloreto de metacrilato de trimetil amônio etila), mais particularmente o poli(acrilato-de etila-co-metacrilato de metila) 2:1, o poli(acrilato de etila-co-metacrilato de metila-co-cloreto de metacrilato de trimetil amônio etila) 1:2:0.1 e o poli(acrilato de etila-co-

meacrilato de metila-co-cloreto de metacrilato de trimetil amônio etila) 1:2:0.2. As resinas de vinila preferidas incluem a polivinil pirrolidona, o poli(vinil pirrolidona-co-acetato de vinila) e as suas misturas. A etil celulose, a metil celulose e as suas misturas são particularmente preferidas. Com mais preferência, o revestimento de liberação controlada compreende um látex de etil celulose à base de água ou um pseudolátex plastificado com sebacato de dibutila ou óleos vegetais.

[0048] A camada de revestimento modificadora de liberação está de preferência presente em uma quantidade de cerca de 5 a cerca de 70% em peso, em particular de cerca de 10 a cerca de 60% em peso, e com mais preferência de cerca de 20 a cerca de 50% em peso, com base no peso combinado do complexo e da camada de revestimento modificadora de liberação. Variações na quantidade de material modificador de liberação e/ou no uso das misturas de partículas revestidas e sem revestimento podem ser empregadas para modificar de modo seletivo o perfil de dissolução tal como desejado. É preferível que cerca de 20 a cerca de 80 %, com mais preferência cerca de 30 a cerca de 70 % e ainda com maior preferência cerca de 40 a cerca de 60% das partículas compreendam uma camada de revestimento modificadora de liberação.

[0049] De acordo com uma modalidade preferida, a composição compreende pelo menos dois grupos de partículas revestidas que diferem na quantidade e/ou na composição do material modificador de liberação e/ou que compreendem agentes ativos diferentes.

[0050] Em uma modalidade, a composição compreende um primeiro grupo de partículas revestidas que compreende uma camada modificadora de liberação e um segundo grupo de partículas revestidas que não tem nenhuma camada modificadora de liberação ou que tem uma camada modificadora de liberação com uma quantidade menor de material modificador de liberação. Em uma outra modalidade, a

composição compreende dois grupos de partículas revestidas que compreendem camadas modificadoras de liberação que diferem na composição do material modificador de liberação. Nessas modalidades, as partículas que não têm nenhuma camada modificadora de liberação ou que têm uma camada modificadora de liberação com uma quantidade menor de material modificador de liberação irão exibir uma liberação mais rápida do agente ativo. Analogamente, os grupos de partículas que diferem na composição do material modificador de liberação irão exibir comportamentos de liberação diferentes.

[0051] Quando a composição compreende pelo menos dois grupos diferentes de partículas revestidas, o(s) agente(s) ativo(s) desses grupos de partículas pode(m) ser o(s) mesmo(s) ou diferente. Quando o(s) agente(s) ativo(s) é(são) o(s) mesmo(s), a combinação de grupos diferentes de partículas revestidas que exibem o comportamento de liberação diferente pode ser usada para adaptar o perfil total da liberação do agente ativo. Quando o(s) agente(s) ativo(s) é(são) diferente(s), os agentes ativos diferentes podem ser providos de acordo com perfis de liberação diferentes, por exemplo, um agente ativo pode ser liberado mais rapidamente e/ou mais cedo do que um outro agente ativo.

[0052] Deve ser apreciado que estas e outras modalidades também podem ser combinadas para obter as composições que compreendem qualquer número de grupos diferentes de partículas revestidas. Por exemplo, uma composição de acordo com a invenção pode compreender um primeiro grupo de partículas revestidas que compreende um primeiro agente ativo ou combinação de agentes ativos e uma camada modificadora de liberação, um segundo grupo de partículas revestidas que compreende o mesmo agente ativo ou combinação de agentes ativos sem uma camada modificadora de liberação e um terceiro grupo de partículas revestidas que compreende

um agente ativo diferente ou uma combinação de agentes ativos.

[0053] As partículas revestidas compreendem opcionalmente uma camada de revestimento entérico que é colocada sobre a camada bioadesiva e compreende pelo menos um material de revestimento entérico. A camada de revestimento entérico é colocada de preferência diretamente sobre a camada bioadesiva, isto é, sem uma outra camada entre a camada bioadesiva e a camada de revestimento entérico. Os materiais de revestimento entérico apropriados são em geral conhecidos no estado da técnica. Tipicamente, eles são substancialmente resistentes aos sucos gástricos para impedir principalmente a liberação do agente ativo no estômago e promover desse modo a liberação entérica. Os exemplos de materiais de revestimento entérico apropriados incluem derivados de celulose aniônica, resinas de vinila aniônicas, resinas acrílicas aniônicas.

[0054] Os derivados de celulose aniônica preferidos incluem éteres de celulose, ésteres de celulose e ésteres-éteres de celulose, tais como alquil celuloses, hidróxi alquil celuloses, hidróxi alquil alquilceluloses ou acil celuloses, que são esterificados com ácidos di- ou tricarboxílicos tais como o ácido ftálico, o ácido hexa-hidroftálico, o ácido trimelítico ou o ácido succínico e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os ftalatos de éter de celulose, ftalatos de éster de celulose, ftalatos de éster-éter de celulose e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis são os preferidos. São particularmente preferidos o ftalato de acetato de celulose, o ftalato de diacetato de celulose, o ftalato triacetato de celulose, o ftalato de metil celulose, o ftalato de hidróxi propil celulose, o ftalato de hidróxi propil metil celulose, o hexa-hidroftalato de acetato de celulose, o hexa-hidroftalato de hidróxi propil metil celulose e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos incluem sais de metais alcalinos, alcalino-terrosos e amônio, em particular o ftalato de acetato de celulose sódico, o ftalato

de acetato de celulose cálcico e o ftalato de hidróxi propil metil celulose amônico.

[0055] As resinas de vinila aniónicas preferidas incluem ésteres de polivinila que são esterificados com ácidos di- ou tricarboxílicos tais como o ácido ftálico, o ácido hexa-hidroftálico, o ácido trimelítico ou o ácido succínico e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. O ftalato de acetato de polivinila é particularmente preferido. São ainda mais preferidas as misturas de resinas de vinila aniónicas com plastificantes de ftalato tais como ftalatos de dialquila, por exemplo, o ftalato de dietila ou o ftalato de dibutila, ftalatos de alquil arila ou ftalatos de diarila.

[0056] As resinas acrílicas aniónicas preferidas incluem polímeros e copolímeros de ácido acrílico ou de ácido alquilacrílico, e em particular os copolímeros de ácido acrílico ou metacrílico com acrilatos de alquila ou metacrilatos de alquila. Os exemplos incluem o poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etila), o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila) e as suas combinações, de preferência o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila) 50:50, o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila) 30:70, o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de dimetil amino etila-acrilato de etila), o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila-acrilato de etila), e as suas combinações, e com mais preferência o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila) 50:50 que tem um peso molecular médio de cerca de 135.000 g/mol, o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila) 30:70 que tem um peso molecular médio de cerca de 135.000 g/mol, o poli (ácido metacrílico-co-metacrilato de dimetil amino etila-acrilato de etila) que tem um peso molecular médio de cerca de 750.000 g/mol, o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila-acrilato de etila) que tem um peso molecular médio de cerca de 1.000.000 g/mol e as combinações dos mesmos.

[0057] Outros materiais de revestimento entérico apropriados incluem: (a) queratina, queratina sandarac-tolu, salol (salicilato de

fenila), salol beta-naftil benzoato e acetotanina, salol com balsam do Perú, salol com tolu, salol com mástique de goma, salol e ácido esteárico, e salol e shellac; (b) proteína formalizada, gelatina formalizada, e gelatina resinas de troca e íons reticuladas formalizadas; (c) ácido mirístico-óleo de rícino hidrogenadol-colesterol, ácido esteárico-sebo de carneiro, ácido esteárico-bálsamo de tolu, e ácido esteárico-óleo de rícino; (d) shellac, shellac amoniado, shellac-salol amoniado, shellac-gordura de lã, shellac-álcool cetílico, shellac-ácido esteárico-bálsamo de tolu, e shellac-estearato de n-butila; (e) ácido abiético, abictato de metila, benzoína, bálsamo de tolu, sandarac, mástique com tolu, e mástique com álcool cetílico.

[0058] A presença e a natureza de um revestimento entérico podem ser escolhidas de acordo com o sítio desejado de liberação do agente ativo. Se o agente ativo tiver que ser liberado no estômago, as partículas em geral não irão compreender uma camada de revestimento entérico.

[0059] Se o agente ativo tiver que ser liberado no duodeno, o material de revestimento entérico é escolhido de preferência para dissolver a um pH na faixa de cerca de 5,0-6,0 e em particular de cerca de 5,5-6,0. As partículas que compreendem tal revestimento entérico são particularmente preferidas quando o agente ativo é a levodopa. Os materiais de revestimento entérico apropriados incluem o poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etila) e em particular o poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etila) 1:1.

[0060] Se o agente ativo tiver que ser liberado no íleo, o material de revestimento entérico é escolhido de preferência para dissolver a em um pH na faixa de cerca de 6,0 a 7,0 e em particular de cerca de 6,0 a 6,5. Os materiais de revestimento entérico apropriados incluem o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila) e em particular o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila) 1:1.

[0061] Se o agente ativo tiver que ser liberado no cólon, o material

de revestimento entérico é escolhido de preferência para dissolver a em um pH na faixa de cerca de 6,5 a 7,5 e em particular acima de 7,0. Os materiais de revestimento entérico apropriados incluem o poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila) e o poli(acrilato de metila-co-metacrilato de metila-co-ácido metacrílico) e em particular o poli(acrilato de metila-co-metacrilato de metila-co-ácido metacrílico) 1:2 e o poli(acrilato de metila-co-metacrilato de metila-co-ácido metacrílico) 7:3:1.

[0062] Também é preferível que a camada de revestimento entérico esteja presente em uma quantidade de 1 a 80% em peso, em particular de 10 a 60% em peso, e com mais preferência de 30 a 50% em peso, com base no peso total das partículas revestidas.

[0063] Foi verificado surpreendentemente que a composição farmacêutica oral de acordo com a invenção propicia uma liberação de agentes ativos reproduzível, específica de sítio e controlada por meio do que os agentes ativos são inicialmente liberados rapidamente, para ter um início rápido de ação, e então lentamente e substancialmente continuamente por um período de tempo prolongado, por exemplo, por um período de 1 a 10 horas, para prover níveis de sangue que ficam dentro da janela terapêutica. Essas propriedades superiores reduzem a dose diário total requerida, bem como o número de doses diárias, desse modo reduzindo os efeitos colaterais a curto prazo e a longo prazo.

[0064] Sem querer ficar limitado por qualquer teoria particular, acredita-se que o material bioadesivo propicia a retenção da multiplicidade de partículas revestidas através da aderência a uma superfície biológica no sítio desejado de absorção do agente ativo, tal como um sítio desejado dentro do trato gastrointestinal de um paciente. A taxa de liberação do agente ativo de seu complexo com a resina de troca de íons depende em particular da intensidade iônica do fluido circunvizinho no sítio de absorção particular, que é relativamente

constante intra e interpacientes. Uma liberação descontrolada e irregular do agente ativo, por exemplo, por todo o trato gastrointestinal do paciente, é desse modo impedida.

[0065] A composição exibe de preferência uma liberação de agente ativo caracterizada pelo fato de que a quantidade total de agente ativo liberada não é maior do que 60% em peso depois de 2 horas, não maior do que 70% em peso depois de 4 horas e não maior do que 90% em peso depois de 8 horas (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37 °C, meio de dissolução 0-1 h: 500 ml de 0,1 N HCl, 1-12 h: mistura de tampão [500 ml de 0,1 N HCl + 500 ml de tampão de fosfato], pH 6,25, intensidade iônica 0,075).

[0066] É particularmente preferível que a composição exiba um perfil de liberação de ordem zero, de ordem pseudo-zero, de primeira ordem ou de pseudo-primeira ordem. Um perfil de liberação "de ordem zero" caracteriza o perfil de liberação de uma forma de dosagem que libera uma quantidade constante de fármaco por unidade de tempo. Um perfil de liberação "de ordem pseudo-zero" é aquele que se aproxima de um perfil de liberação de ordem zero. Um perfil de liberação "de primeira ordem" caracteriza o perfil de liberação de uma forma de dosagem que libera uma porcentagem constante de uma carga inicial do fármaco por unidade de tempo. Um perfil de liberação "de pseudo-primeira ordem" é aquele que se aproxima de um perfil de liberação de primeira ordem.

[0067] O tamanho médio de partícula das partículas revestidas é de preferência de cerca de 20 a cerca de 5.000 µm, em particular de cerca de 50 a cerca de 4.000 µm, e com mais preferência de cerca de 70 a cerca de 3.000 µm. Também é preferível que pelo menos cerca de 85%, em particular pelo menos cerca de 95%, e com mais preferência pelo menos cerca de 98% em volume das partículas tenham um tamanho médio de partícula dentro dessas faixas preferidas.

[0068] As partículas revestidas têm tipicamente uma gravidade específica (SG) que é mais elevada do que a gravidade específica de líquidos duodenais (SG = 1,008 – 1,03) ou de líquidos intestinais (SG = 1,007 – 1,009). Tal como aqui empregado, o termo "gravidade específica" refere-se à razão entre a densidade das partículas e a densidade da água a 4°C. De preferência, as partículas revestidas têm uma gravidade específica na faixa de 1,1 a 2.0, e com mais preferência de 1,2 a 1,8. A gravidade específica das partículas revestidas pode ser calculada a partir do volume de deslocamento da água (ΔV) resultando da adição de uma amostra na água a 4°C, em que a massa da amostra (m) e a densidade da água a 4°C (ρ_{H_2O}) são de acordo com a fórmula a seguir:

$$SG = (m/\Delta V)/\rho_{H_2O}.$$

[0069] As partículas revestidas de acordo com a invenção exibem tipicamente uma grande área de superfície específica. Tal como aqui empregado, o termo "área de superfície específica" significa tipicamente BET área de superfície. As BET áreas de superfície podem ser determinadas pelo cálculo dos dados de dessorção do nitrogênio obtidos em um instrumento BET FlowSorb II 2300 (Micromeritics Instrument Corp., USA) ao usar uma mistura a 30% em volume de nitrogênio e 70% em volume de hélio a 77 °K. De preferência, as partículas revestidas exibem uma área de superfície específica na faixa de cerca de 3.000 a 20.000 m²/m³. Em uma outra modalidade, as partículas revestidas exibem uma área de superfície específica na faixa de cerca de 1 a 200 m²/g.

[0070] Em uma modalidade, a composição farmacêutica oral de acordo com a invenção compreende partículas revestidas de um complexo de pelo menos um agente ativo com uma resina de troca de íons, (i) em que as ditas partículas são revestidas com uma camada de revestimento bioadesivo que compreende pelo menos um material

bioadesivo e (ii) as partículas revestidas também compreendem uma camada de revestimento entérico que é colocada, de preferência diretamente, sobre a camada bioadesiva e compreende pelo menos um material de revestimento entérico.

[0071] Em uma outra modalidade, a composição farmacêutica oral de acordo com a invenção compreende partículas revestidas de um complexo de pelo menos um agente ativo com uma resina de troca de íons, (i) em que as ditas partículas são revestidas em que com uma camada de revestimento bioadesivo que compreende pelo menos um material bioadesivo e (ii) pelo menos uma parte das partículas revestidas também compreende uma camada de revestimento modificadora de liberação que é colocada entre o complexo e a camada bioadesiva e compreende pelo menos um material modificador de liberação.

[0072] De acordo com uma modalidade preferida, a composição farmacêutica oral de acordo com a invenção compreende partículas revestidas de um complexo de pelo menos um agente ativo com uma resina de troca de íons, (i) em que as ditas partículas são revestidas em que com uma camada de revestimento bioadesivo que compreende pelo menos um material bioadesivo e (ii) as partículas revestidas também compreendem uma camada de revestimento entérico que é colocada sobre a camada bioadesiva e compreende pelo menos um material de revestimento entérico e (iii) pelo menos uma parte das partículas revestidas também compreende uma camada de revestimento modificadora de liberação que é colocada entre o complexo e a camada bioadesiva e compreende pelo menos um material modificador de liberação.

[0073] De acordo com uma modalidade em particular preferida, as partículas revestidas compreendem:

(a) 1 a 50% em peso, em particular 5 a 40% em peso e de

preferência 10 a 20% em peso de pelo menos um agente ativo;

(b) 1 a 50% em peso, em particular 10 a 35% em peso e de preferência 15 a 25% em peso da resina de troca de íons;

(c) 0 a 50% em peso, em particular 1 a 50% em peso, de preferência 10 a 40% em peso e com mais preferência 15 a 30% em peso do material modificador de liberação;

(d) 0,5 a 30% em peso, em particular 1 a 10% em peso e de preferência 2 a 8% em peso do material bioadesivo; e

(e) 0 a 80% em peso, em particular 1 a 80% em peso, de preferência 10 a 60% em peso e com mais preferência 30 a 50% em peso do material de revestimento entérico;

[0074] com base no peso total das partículas revestidas.

[0075] A composição pode ainda compreender pelo menos um agente ativo, ou um sal ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, fora das partículas revestidas para prover um surto imediato do agente ativo. O(s) agente(s) ativo(s) pode(m) ser idêntico(s) ou diferente(s) do(s) agente(s) ativo(s) contido(s) nas partículas revestidas. O(s) agente(s) ativo(s) pode(m) opcionalmente ser combinado(s) ou revestido(s) com um material entérico.

[0076] A composição de acordo com a invenção é particularmente apropriada para os agentes ativos que têm janelas terapêuticas estreitas tais como levodopa, carbidopa, benserazida e/ou entacapona.

[0077] Em uma modalidade particularmente preferida, a composição compreende levodopa e carbidopa ou benserazida em uma razão de 20:1 a 1:1, de preferência de 15:1 a 2:1, e com mais preferência de 10:1 a 4:1.

[0078] Na formulação final, além das partículas revestidas nas várias formas definidas acima, outras substâncias apropriadas podem ser misturadas. Essas outras substâncias podem ser ligadas à resina de troca de íons, e revestidas com algumas ou as todas as camadas de

revestimento definidas acima tal como necessário para obter o perfil de dissolução desejável, ou podem estar em sua forma sólida ou líquida nativa livre.

[0079] A composição da invenção pode ainda compreender excipientes. Os tipos apropriados de excipientes incluem adsorventes, antioxidantes, agente de acidificação, agente de alcalinização, agentes tampão, corantes, flavorizantes, agentes adoçantes, antiaderentes, aglutinantes, diluentes, excipientes de compressão direta, desintegrantes, glidantes, lubrificantes, opacificantes e/ou agentes de polimento.

[0080] O termo "antioxidante" refere-se de modo geral a um excipiente usado para inibir a oxidação e impedir desse modo a deterioração de agentes ativos por processos oxidativos. Os antioxidantes apropriados incluem o ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, hidróxi anisol butilado, hidróxi tolueno butilado, o ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propila, ascorbato de sódio, bissulfito de sódio, sulfoxilato de formaldeído sódico e metabissulfito de sódio.

[0081] O termo "agente adoçante" refere-se de modo geral a um excipiente usado para tornar adocicada uma composição farmacêutica. Os agentes adoçantes apropriados incluem o aspartame, a dextrose, a glicerina, o manitol, a sacarina sódica, o sorbitol e a sacarose.

[0082] O termo "corante" refere-se de modo geral a um excipiente usado para conferir uma cor a uma composição farmacêutica. Os corantes apropriados incluem FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, D&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, outros corantes F.D. & C., caramelo, óxido férrico vermelho, e agentes corantes naturais tais como o extrato da casca da uva, a beterraba em pó, beta-caroteno, anato, carmin, turmérica ou páprica. A quantidade de corante usada irá variar tal como desejado.

[0083] O termo "flavorizante" refere-se de modo geral a um excipiente usado para conferir um sabor e também frequentemente um odor agradáveis a uma composição farmacêutica. Os flavorizantes apropriados incluem de modo geral óleos flavorizantes sintéticos, compostos flavorizantes aromáticos, óleos naturais, extratos de plantas inteiras ou partes das mesmas tais como folhas, flores, frutas ou as suas combinações. Os exemplos incluem o óleo de canela, o óleo de gaultéria, óleos de hortelã pimenta, o óleo de cravo-da-índia, o óleo de louro, o óleo de anis, o óleo de eucalipto, o óleo de timo, o óleo de folha de cedro, o óleo de noz moscada, o óleo de salva, o óleo de amêndoas amarga e o óleo de cássia. Outros flavorizantes úteis incluem a baunilha, os óleos de frutas cítricas tais como os óleos de limão, laranja, a uva, lima ou toranja (grapefruit), e as essências de frutas tais como a essência de maçã, pera, pêssego, morango, framboesa, cereja, ameixa, abacaxi ou damasco. Os flavorizantes mostraram ser particularmente úteis incluem os sabores de laranja, uva, cereja e goma de mascar comercialmente disponíveis e as misturas dos mesmos. A quantidade de flavorizante pode depender de uma série de fatores, incluindo o efeito organoléptico desejado, e pode ser adaptada tal como necessário pelos elementos versados na técnica. Os sabores particularmente preferidos são os sabores de uva e de cereja e os sabores de frutas cítricas tais como o sabor de laranja.

[0084] Plastificantes também podem ser incluídos na composição farmacêutica para modificar as propriedades e as características dos polímeros usados nas camadas ou no núcleo de revestimento da composição. O termo "plastificante" refere-se de modo geral a um composto usado para plastificar ou amolecer um componente, tal como um polímero ou um aglutinante, da composição farmacêutica. Os plastificantes apropriados incluem de modo geral polímeros de baixo peso molecular, oligômeros, copolímeros, óleos, moléculas orgânicas

pequenas, polióis de baixo peso molecular que têm grupos hidroxila alifáticos, plastificantes do tipo éster, éteres de glicol, polipropileno glicóis, polímeros de multiplos blocos, polímeros de um só bloco, polietileno glicol de baixo peso molecular, plastificantes do tipo éster de citrato, a triacetina, o propileno glicol e a glicerina. Tais plastificantes também podem incluir de preferência etileno glicol, 1,2-butileno glicol, 2,3-butileno glicol, estireno glicol, dietileno glicol, trietileno glicol, tetraetileno glicol e outros compostos de polietileno glicol, éter monoisopropílico de monopropileno glicol, éter monoetílico de propileno glicol, éter monoetílico de etileno glicol, éter monoetílico de dietileno glicol, lactato de sorbitol, lactato de etila, lactato de butila, glicolato de etila, citrato de acetil tributila, com mais preferência o citrato de trietila, sebacato de dibutila, citrato de acetil trietila, citrato de tributila e glicolato de alila. Todos tais plastificantes são em geral comercialmente disponíveis. Também é contemplado que uma combinação de plastificantes pode ser usada na presente formulação. Os plastificantes à base de PEG são disponíveis comercialmente ou podem ser obtidos por uma variedade de métodos, tal como divulgado em "*Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*" (J. M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY).

[0085] As composições da invenção também podem incluir óleos, por exemplo, óleos fixos, tais como o óleo de amendoim, o óleo de gergelim, o óleo de caroço de algodão, o óleo de milho e com mais preferência o azeite de oliva, ácidos graxos tais como o ácido oleico, o ácido esteárico e o ácido isoesteárico, ésteres de ácidos graxos tais como o oleato de etila, o miristato de isopropila, glicerídeos de ácidos graxos e glicerídeos de ácidos graxos acetilados. Outros ingredientes opcionais incluem álcoois tais como o etanol, o isopropanol, o hexadecanol, o glicerol e o propileno glicol, cetais de glicerol tais como o 2,2-dimetil-1,3-dioxolani-4-metanol, éteres tais como o poli(etileno

glicol) 450, hidrocarbonetos de petróleo, tais como óleo mineral e petrolato, a água ou as suas misturas com ou sem a adição de um agente tensoativo, agente de suspensão ou agente emulsificante farmaceuticamente apropriados.

[0086] Sabões e detergentes sintéticos podem ser empregados como tensoativos e como veículos para composições detergentes. Os sabões apropriados incluem sais alcalinos, de amônio e de trietanol amina de ácidos graxos. Os detergentes apropriados incluem detergentes catiônicos, tais como haletos de dimetil dialquil amônio, haletos de alquil piridínio e acetatos de alquil amina, detergentes aniônicos, tais como sulfonatos de alquila, arila e olefina, sulfatos e sulfocussinatos de alquila, olefina, éter e glicerídeo. Os detergentes preferidos incluem detergentes anfotéricos, tais como beta-amino-propionatos de alquila e sais de amônio quaternário de 2-alquil imidazolina e as suas misturas, e com mais preferência detergentes não iônicos, tais como óxidos de amina graxa, alcanolamidas de ácidos graxos e copolímeros de poli(oxietileno)-bloco-poli(oxipropileno).

[0087] Vários outros componentes podem ser adicionados à composição para a otimização de um perfil desejado de liberação do agente ativo incluindo o monostearato de glicerila, o náilon, o butirato de acetato de celulose, o ácido d,1-poli(láctico), a 1,6-hexano diamina, a dietileno triamina, amidos, amidos derivatizados, monoglicerídeos acetilados, coacervatos de gelatina, poli(estireno-co-ácido maleico), glicocera, cera de mamona, álcool estearílico, palmitoestearato de glicerol, polietileno, acetato de polivinila, cloreto de polivinila, 1,3-butileno-dimetacrilato de glicol, dimetacrilato de etileno glicol e hidrogéis de metacrilato.

[0088] Deve ser compreendido que os compostos usados na técnica de formulação farmacêutica podem servir para uma variedade de funções ou finalidades. Desse modo, se um composto aqui nomeado

for mencionado somente uma vez ou for aqui usado para definir mais de um termo, a sua finalidade ou função não deve ser interpretada como sendo limitada unicamente a essa(s) finalidade(s) ou função(ões) nomeada(s).

[0089] A composição farmacêutica da invenção pode assumir qualquer formato ou forma conhecidos na técnica de ciências farmacêuticas. Em particular, pode ser uma barra, uma placa, um paraboloide de rotação, um elipsoide de rotação ou algo do gênero. De preferência, a composição se apresenta na forma de uma cápsula, tal como uma cápsula de gelatina ou vegetal dura ou mole, um comprimido, um comprimido oblongo, uma cápsula revestida, uma pílula, uma esfera, um pó ou uma suspensão líquida tal como uma suspensão não hidratada com azeite de oliva, glicerina, polietileno glicol ou um outro veículo não iônico apropriado. Com mais preferência, a composição se apresenta na forma de uma cápsula. A forma final da composição também pode incluir marcações, cortes, os sulcos, letras e/ou numerais na superfície para finalidades de decoração, identificação e/ou outras finalidades. A forma de dosagem pode incluir um revestimento do acabamento para propiciar o brilho, a cor, o gosto desejados ou outras características estéticas. Os materiais apropriados para a preparação do revestimento de acabamento são em geral conhecidos no estado da técnica.

[0090] Outras modalidade preferidas da composição de acordo com a invenção são representadas por formulações orais, em particular cápsulas de vegetais duras, que compreendem:

1) Levodopa/carbidopa a uma razão de peso de 4:1, em particular de 50 mg de levodopa/12,5 mg decarbidopa, em que a carbidopa está na forma de liberação imediata do pó nativo, e a levodopa está na forma de partículas de resina de troca de íons/fármaco revestidas com camadas bioadesiva e de revestimento entérico.

2) Levodopa/carbidopa a uma razão de peso de 4:1, em particular de 100 mg de levodopa/25 mg de carbidopa, em que a carbidopa está na forma de liberação imediata do pó nativo, e a levodopa está na forma de uma mistura de partículas de resina de troca de íons/fármaco revestidas com camadas bioadesiva e entérica e partículas de resina de troca de íons/fármaco revestidas com camadas de revestimento de controle de liberação, bioadesiva e entérica.

3) Levodopa/carbidopa a uma razão de peso de 4:1, em particular de 200 mg de levodopa/50 mg de carbidopa, em que a carbidopa está na forma de liberação imediata do pó nativo, e a levodopa está na forma de uma mistura de partículas de resina de troca de íons/fármaco revestidas com camadas bioadesiva e entérica e partículas de resina de troca de íons/fármaco revestidas com camadas de revestimento de controle de liberação, bioadesiva e entérica.

4) Levodopa/entacapona/carbidopa a uma razão de peso de 5-25:20:1-5, em particular de 50-250 mg de levodopa, 200 mg de entacapona, 10-50 mg de carbidopa, em que a levodopa está na forma de uma mistura de partículas de resina de troca de íons/fármaco revestidas com camadas bioadesiva e entérica e partículas de resina de troca de íons/fármaco revestidas com camadas de revestimento de controle de liberação, bioadesiva e entérica, e a entacapona e a carbidopa estão na forma de partículas de resina de troca de íons/fármaco revestidas com camadas de revestimento bioadesiva e entérica ou em forma de pó nativos.

[0091] Alternativamente, nas modalidades acima, a carbidopa pode ser substituída por benserazida.

[0092] A composição farmacêutica oral da presente invenção pode ser preparada pelos métodos em geral conhecidos no estado da técnica. Um processo típico para a preparação da composição compreende as etapas de:

(i) colocação de um agente ativo em contato com uma resina de troca de íons para obter um complexo de agente ativo/resina de troca de íons;

(ii) opcionalmente, revestimento do complexo da etapa (i) com uma camada de revestimento que compreende um material modificador de liberação;

(iii) revestimento do complexo da etapa (i) ou do complexo revestido da etapa (ii) com uma camada de revestimento que compreende um material bioadesivo; e

(iv) opcionalmente, revestimento do complexo revestido da etapa (iii) com uma camada de revestimento que compreende um material de revestimento entérico.

[0093] Na etapa (i), o agente ativo é misturado de preferência com uma suspensão aquosa da resina, e o complexo resultante é lavado e seco. A adsorção do agente ativo na resina pode ser detectada ao medir uma mudança no pH do meio da reação, ou ao medir uma mudança na concentração dos contraíons e/ou do agente ativo. O complexo é lavado tipicamente com um álcool tal como o etanol e/ou a água para assegurar a remoção de qualquer agente ativo não ligado. Os complexos são normalmente secos a ar em bandejas à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada. A ligação pode ser executada, por exemplo, como um processo descontínuo ou de coluna, tal como é sabido no estado da técnica.

[0094] A ligação do agente ativo à resina pode em geral seguir um de quatro tipos gerais de reação. No caso da ligação de um agente ativo básico a uma resina de troca de cátions eles são: (a) resina (forma de sal, por exemplo, a forma de Na^+) mais o agente ativo (forma de sal), (b) resina (forma de sal, por exemplo, a forma de Na^+) mais o agente ativo (base livre), (c) resina (forma de H^+) mais o agente ativo (forma de sal), e (d) resina (forma de H^+) mais o agente ativo (base livre). No caso da

ligação de um agente ativo ácido a uma resina de troca de ânions eles estão: (a) resina (forma de sal, por exemplo, a forma de Cl^-) mais o agente ativo (forma de sal), (b) resina (forma de sal, por exemplo, a forma de Cl^-) mais o agente ativo (ácido livre), (c) resina (forma de OH^-) mais o agente ativo (forma de sal); e (d) resina (forma de OH^-) mais o agente ativo (ácido livre). Todas essas reações com a exceção de (d) envolvem os produtos secundários formados por uma competição dos contraíons com o agente ativo para sítios de ligação na resina, desse modo reduzindo a quantidade de ligação de agente ativo em equilíbrio. Desse modo, para o agente ativo tanto ácido quanto básico a ligação verdadeiramente estequiométrica do agente do agente ativo à resina só é efetuada através da reação (d).

[0095] Nas etapas (ii) a (iv), solventes de revestimento convencionais e procedimentos de revestimento, tais como o revestimento de leito fluidizado ou o revestimento de aspersão, podem ser empregados para revestir as partículas. As técnicas de revestimento de leito fluidizado são ensinadas, por exemplo, nas Patentes U.S. 3.089.824, U.S. 3.117.027 e U.S. 3.253.944. O revestimento é aplicado normalmente ao complexo de agente ativo e resina de troca de íons, mas pode ser alternativamente aplicado à resina antes da complexação com o agente ativo. A mistura de revestimento é aplicada tipicamente como uma solução, uma dispersão ou uma emulsão em um solvente de revestimento. Os exemplos de solventes de revestimento apropriados incluem o metanol, o etanol, o isopropanol, o isobutanol, o acetato de n-butila, o acetato de etila, a acetona, a metil etil cetona, o hexano, a metil isobutil cetona, o tetracloreto de carbono, o cloreto de metileno, o cloreto de etileno, o tricloro etileno, o tetraidrofurano, o 2-nitropropano, o tolueno, o xileno, as suas misturas, tal como uma mistura de cloreto de metileno e acetona. O metanol, o etanol, o isopropanol, o isobutanol, o acetato de n-butila e o acetato de etila são os preferidos.

[0096] A invenção será ainda ilustrada pelos exemplos a seguir.

Breve Descrição dos Desenhos

[0097] A Fig. 1 mostra a liberação de levodopa de 500 mg do complexo de resina e fármaco de levodopa obtido no Exemplo 1A disperso em água deionizada à temperatura ambiente sob agitação com um agitador magnético. NaCl foi adicionado tal como segue: 9 min: 200 mg; 36 min: 700 mg; 52 min: 1.200 mg; 61 min: 3.300 mg.

[0098] A Fig. 2 mostra o perfil de dissolução de LDRC revestido obtido no Exemplo 1B-1 em tampão de fosfato (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, pH 5,5, intensidade iônica 0,075).

[0099] A Fig. 3 mostra o perfil de dissolução de LDRC revestido obtido no Exemplo 1B-3 em tampão de fosfato (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, pH 5,5, intensidade iônica 0,075).

[00100] A Fig. 4 mostra os perfis de dissolução de LDRC revestido obtido nos Exemplos 1B-2 a 1B-4 em tampão de fosfato (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, pH 6,0, intensidade iônica 0,075).

[00101] A Fig. 5 mostra o perfil de dissolução de LDRC revestido obtido no Exemplo 1C-3 em tampão de fosfato (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, pH 6,0, intensidade iônica 0,075).

[00102] A Fig. 6 mostra o perfil de dissolução de LDRC revestido obtido no exemplo 1C-5 em tampão de fosfato (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, pH 6,0, intensidade iônica 0,075).

[00103] A Fig. 7 mostra os perfis de dissolução de LDRC revestido obtido nos exemplos 1D-2 a 1D-4 em tampão de fosfato (método de USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, meio de dissolução

0-1 hora: 0,1 N HCl, 1-12 horas: tampão de fosfato pH 6,25, intensidade iônica 0,075).

[00104] A Fig. 8 mostra os perfis de dissolução de LDRC revestido obtido nos Exemplos 1D-1 e 1D-4 em tampão de fosfato (método de USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, meio de dissolução 0-1 hora: 0,1 N HCl, 1-12 horas: tampão de fosfato pH 6,25, intensidade iônica 0,075).

[00105] A Fig. 9 mostra os perfis de dissolução de complexo de resina do fármaco ropinirol sem revestimento (RoDRC) obtido no Exemplo 2A e de RoDRC revestido obtido no Exemplo 2D antes e depois do crivo (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 75 rpm, 37°C, meio de dissolução 0-1 hora: 500 ml de 0,1 N HCl, 1-10 horas: mistura de tampão [500 ml de 0,1 N HCl + 500 ml de tampão de fosfato], pH 5,6, intensidade iônica 0,075).

[00106] A Fig. 10 mostra o perfil de dissolução de complexo de resina do fármaco alendronato revestido (AlDRC) obtido no Exemplo 3D (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 75 rpm, 37°C, meio de dissolução 1000 ml de 0,1 M NaCl).

[00107] A Fig. 11 mostra o perfil de dissolução de complexo de resina do fármaco risperidona revestido (RiDRC) obtido no Exemplo 4D (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 75 rpm, 37°C, meio de dissolução 0-1 hora: 500 ml de 0,1 N HCl, 1-12 horas: mistura de tampão [500 ml de 0,1 N HCl + 500 ml de tampão de fosfato], pH 5,6, intensidade iônica 0,075).

[00108] A Fig. 12 mostra o perfil de dissolução de complexo de resina do fármaco olanzapina revestido (OzDRC) obtido no Exemplo 5D (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 75 rpm, 37°C, meio de dissolução 0-1 hora: 500 ml de 0,1 N HCl, 1-12 horas: mistura de tampão [500 ml de 0,1 N HCl + 500 ml de tampão de fosfato], pH 5,6, intensidade iônica 0,075; 10 g de NaCl foram adicionados depois de 10,5 horas).

Exemplos

[00109] A liberação do levodopa foi medida espectrofotometricamente a 280 nm.

Exemplo 1A) Preparação do complexo de resina do fármaco levodopa (LDRC)

[00110] 400 g de uma resina de troca de cátions de sulfonato de poliestireno sódico reticulada com divinil benzeno (malha de 125-400) foram misturados com 1.200 ml de água deionizada sob agitação lenta por 1 hora. A resina foi colocada para sedimentar e a água foi decantada. HCl diluído foi preparado ao adicionar 300 ml de HCl concentrado a 1.200 ml de água deionizada e com misturação. A resina foi misturada com 250 ml do HCl diluído por 30 minutos e então colocada para sedimentar, o sobrenadante foi decantado, e essa etapa foi repetida até que todo o HCl diluído tivesse sido usado. A resina foi lavada ao ser misturada com 500 ml de água deionizada por 10 minutos, permitindo que a resina sedimentasse, o sobrenadante foi decantado e essa etapa foi repetida 8 vezes ou até o sobrenadante ficar neutro em papel litmus.

[00111] Uma mistura de 300 ml de etanol e 300 ml de água deionizada foi adicionada à resina e 250 g de levodopa foram adicionados e tratados com a resina por 4 horas sob misturação por 1 minuto a cada 30 minutos. A resina foi colocada para sedimentar durante toda a noite e então o sobrenadante foi decantado. A resina foi lavada ao ser misturada com 300 ml de uma mistura de água/etanol (3:2), a resina foi colocada para sedimentar, o sobrenadante foi decantado e essa etapa foi repetida até que nenhum cristal de levodopa ficasse visível sob um microscópio depois de ter evaporado o sobrenadante. O complexo obtido da resina do fármaco levodopa foi seco em um forno a 60°C. Teor de umidade (LOD [perda na secagem]): 5 ± 0,5% em peso, teor de levodopa (HPLC): 40 ± 1% em peso. Foi

verificado que o complexo obtido é estável contra a exposição ao ar à temperatura ambiente por pelo menos 6 meses.

[00112] A ligação iônica de levodopa no complexo foi testada ao adicionar quantidades crescentes de eletrólito (NaCl) a uma pasta de LDRC em água deionizada. A liberação de levodopa é mostrada na Fig. 1.

B) Revestimento com uma camada de revestimento modificadora de liberação

Exemplo	1B-1	1B-2	1B-3	1B-4
Material modificador de liberação	20%	30%	40%	50%
Complexo de resina do fármaco (Exemplo)	1A	1A	1A	1A
Complexo de resina do fármaco (g)	74	58	58	58
Dispersão de revestimento				
Etil celulose (g)	20			
Etil celulose (g) (pré-plastificada, 20% em peso de sólidos)		124	212	290
Sebacato de dibutila (g)	4			
óleo de oliva (g)	2			
Etanol a 96% em volume (g)	374			
Água deionizada (g)		83	141	193
Condições de revestimento				
Diâmetro do bocal (mm)	0,5	0,5	0,5	0,5
Pressão do ar de fluidização (kPa (bar))	20 (0,2)	20 (0,2)	20 (0,2)	20 (0,2)
Temperatura do ar de fluidização (°C)	50	75	75	75
Pressão do ar do bocal (kPa (bar))	200 (2)	150 (1,5)	150 (1,5)	150 (1,5)
Temperatura do produto (°C)	30	37	37	37
Velocidade da bomba (g/min)	2	2,5	2,5	2,5
Rendimento (g)	95	80	98	110
Teor de umidade (% em peso, LOD)	5	5	5	5
Teor de Levodopa (% em peso, HPLC)	29	27	23	20

[00113] O complexo de resina do fármaco Levodopa (LDRC) foi fluidizado e aspergido com a dispersão de revestimento ao usar um aparelho de revestimento Mini-Glatt e seco no local até 45-50°C. O produto foi peneirado através de uma tela de aço inoxidável de malha 40. O exame microscópico revelou partículas uniformemente revestidas com aglomeração moderada. Os produtos revestidos obtidos nos Exemplos 1B-2 a 1B-4 foram ainda curados por 2 horas a 60°C.

[00114] Os perfis de dissolução de LDRC revestido obtido nos Exemplos 1B-1 e 1B-3 em tampão de fosfato (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, pH 5,5, intensidade iônica

0,075) são mostrados nas Figs. 2 e 3. Os perfis de dissolução de LDRC revestido obtido nos Exemplos 1B-2 a 1B-4 em tampão de fosfato (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, pH 6,0, intensidade iônica 0,075) são mostrados na Fig. 4.

C) Revestimento com uma camada de revestimento bioadesivo

Exemplo	1C-1	1C-2	1C-3	1C-4	1C-5
Material modificador de liberação	-	30%	40%	50%	40%
Material bioadesivo	5%	5%	5%	5%	10%
Complexo de resina do fármaco (Exemplo)	1A	1B-2	1B-3	1B-4	1B-3
Complexo de resina do fármaco (g)	57	57	57	57	54
Dispersão de revestimento					
Carbóxi polimetileno* (g)	3	3	3	3	6
Etanol a 96% em volume (g)	197	197	197	197	194
Condições de revestimento					
Diâmetro do bocal (mm)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Pressão do ar de fluidização (kPa (bar))	15-70 (0,15-0,7)	15-70 (0,15-0,7)	15-70 (0,15-0,7)	15-70 (0,15-0,7)	15-70 (0,15-0,7)
Temperatura do ar de fluidização (°C)	50	50	50	50	65
Pressão do ar do bocal (kPa (bar))	150 (1,5)	150 (1,5)	150 (1,5)	150 (1,5)	150 (1,5)
Temperatura do produto (°C)	37	37	37	37	35
Velocidade da bomba (g/min)	3	3	3	3	2,5
Rendimento (g)	59	59	59	59	59
Teor de umidade (% em peso, LOD)	5,5	5,5	5,5	5,5	4,5
Teor de Levodopa (% em peso, HPLC)	38	26	21	19	20

* Polímero de elevado peso molecular de ácido acrílico reticulado com éteres de alila e pentaeritritol

[00115] O complexo de resina do fármaco Levodopa (LDRC) foi fluidizado e aspergido com a dispersão de revestimento ao usar um aparelho de revestimento Mini-Glatt e seco no local a 50°C. O produto foi peneirado através de uma tela de aço inoxidável de malha 40. O exame microscópico revelou partículas uniformemente revestidas com aglomeração moderada.

[00116] Os perfis de dissolução de LDRC revestido obtido nos Exemplos 1C-3 e 1C-5 em tampão de fosfato (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, pH 6,0, intensidade iônica 0,075) são mostrados nas Figs. 5 e 6.

D) Revestimento com uma camada de revestimento entérico

Exemplo	1D-1	1D-2	1D-3	1D-4
Material modificador de liberação	-	30%	40%	50%
Material bioadesivo	5%	5%	5%	5%
Quantidade de material de revestimento	40%	40%	40%	40%

entérico	1C-1	1C-2	1C-3	1C-4
Complexo de resina do fármaco (Exemplo)				
Complexo de resina do fármaco (g)	58	58	58	58
Dispersão de revestimento				
Copolímero de ácido metacrílico* (g)	35	35	35	35
Citrato de trietila (g)	3,5	3,5	3,5	3,5
Etanol a 96% em volume (g)	300	300	300	300

Continuação

Condições de revestimento	0,5	0,5	0,5	0,5
Diâmetro do bocal (mm)	40-60	40-60	40-60	40-60
Pressão do ar de fluidização (kPa (bar))	(0,4-0,6)	(0,4-0,6)	(0,4-0,6)	(0,4-0,6)
Temperatura do ar de fluidização (°C)	60	60	60	60
Pressão do ar do bocal (kPa (bar))	150 (1,5)	150 (1,5)	150 (1,5)	150 (1,5)
Temperatura do produto (°C)	45	45	45	45
Velocidade da bomba (g/min)	3	3	3	3
Rendimento (g)	95	94	96	95
Teor de umidade (% em peso, LOD)	5,1	5,3	5,0	4,9
Teor de Levodopa (% em peso, HPLC)	23	16	12	11

* Copolímero de ácido metacrílico comercialmente disponível com agentes dispersantes formulados para uma dispersão fácil na água

[00117] O complexo de resina do fármaco Levodopa (LDRC) foi fluidizado e aspergido com a dispersão de revestimento ao usar um aparelho de revestimento Mini-Glatt e seco no local a 55°C. O produto foi peneirado através de uma tela de aço inoxidável de malha 40. O exame microscópico revelou partículas uniformemente revestidas com aglomeração moderada.

[00118] Os perfis de dissolução de LDRC revestido obtido nos Exemplos 1D-2 a 1D-4 em tampão de fosfato (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, meio de dissolução 0-1 hora: 0,1 N HCl, 1-12 horas: tampão de fosfato pH 6,25, intensidade iônica 0,075) são mostrados na Fig. 7. Os perfis de dissolução de LDRC revestido obtido nos Exemplos 1D-1 e 1D-4 em tampão de fosfato (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 50 rpm, 37°C, meio de dissolução 0-1 hora: 0,1 N HCl, 1-12 horas: tampão de fosfato pH 6,25, intensidade iônica 0,075) são mostrados na Fig. 8.

E) Cápsulas de gelatina dura que compreendem levodopa e carbidopa

Exemplo	1E-1	1E-2
LDRC do Exemplo 1D-1 (mg)	218,0	130,0
LDRC do Exemplo 1D-4 (mg)	-	635,0
Carbidopa (mg)	12,5	25,0

Estearato de magnésio ou talco (mg)	10,5	20,0
Total (mg)	241,0	810,0
Teor de Levodopa (mg)	50,0	100,0
Teor de Carbidopa (mg)	12,5	25,0

[00119] Um ou mais complexos de resina do fármaco levodopa foram misturados a seco com carbidopa e estearato de magnésio ou talco tal como indicado. A mistura obtida foi introduzida em cápsulas de gelatina dura.

F) Comprimido que comprehende levodopa e carbidopa

Exemplo	1F
LDRC do Exemplo 1D-4 (mg)	909
Carbidopa (mg)	25
Carbóxi metil celulose sódica (mg)	50
Amido de milho (mg)	25
Talco (mg)	25
Estearato de magnésio (mg)	41
Total (mg)	1075
Teor de Levodopa (mg)	100
Teor de Carbidopa (mg)	25
Diâmetro do comprimido (mm)	10
Dureza (kg/cm ²)	5

[00120] O complexo de resina do fármaco Levodopa foi misturado a seco com carbidopa e excipientes tal como indicado. A mistura obtida foi comprimida em comprimidos.

Exemplos 2-5

A) Preparação dos complexos de resina de fármaco (DRCs)

2A) Preparação do complexo de resina do fármaco ropinirol (RoDRC)

[00121] 100 g de resina de troca de cátions de sulfonato de poliestireno sódico reticulada com divinil benzeno (malha de 125-400) foram adicionadas a 500 ml de água deareada deionizada e misturados ocasionalmente sob argônio por 1 hora. A pasta resultante foi transferida a uma coluna de vidro de 250 ml e lavada com 200 ml de água deareada deionizada. 40 g de cloridreto de ropinirol foram dissolvidos em 300 ml de água deareada deionizada e passados através da coluna a uma razão de 10 ml por minuto. A coluna foi lavada com 1.000 ml de água deareada deionizada. O complexo obtido da resina do fármaco foi tirado da coluna e seco primeiramente em papel filtro e em seguida a vácuo

em sílica até um teor de umidade de 5% em peso.

[00122] O perfil de dissolução do complexo sem revestimento obtido da resina do fármaco ropinirol (RoDRC; Método USP # 2, velocidade de rotação da pá 75 rpm, 37°C, meio de dissolução 0-1 hora: 0,1 N HCl, 1-10 horas: mistura de tampão [500 ml de 0,1 N HCl + 500 ml de tampão de fosfato], pH 5,6, intensidade iônica 0,075) é mostrado na Fig. 9.

3A) Preparação do complexo de resina do fármaco alendronato (AlDRC)

[00123] 50 g da resina de troca de ânions de colestiramina (forma de Cl⁻, 99% < 100 µ, 56% < 50 µ) foram lavados com 5 x 200 ml de água deareada. A porção final da água foi decantada depois de 5 horas. 300 ml de água deareada e 16,25 g de alendronato de sódio foram adicionados à resina. A pasta resultante foi misturada à temperatura ambiente por 60 minutos, centrifugada, e o solvente foi decantado. Isto foi repetido três mais vezes até que um total de 65 g de alendronato de sódio tivesse sido usado. O complexo obtido da resina do fármaco foi lavado com 3 litros de água e seco primeiramente em papel filtro e em seguida a vácuo em sílica até um teor de umidade de 5% em peso.

4A) Preparação do complexo de resina do fármaco risperidona (RiDRC)

[00124] 100 g da resina de troca de cátions de sulfonato de poliestireno reticulada com divinil benzeno (forma de H⁺) foram lavados com 500 ml de água deareada deionizada por 30 minutos. A água foi decantada e a resina foi lavada com 300 ml de etanol a 96%. 100 g de risperidona foram adicionados a 300 ml de etanol a 96%. A pasta foi aquecida até 60°C, adicionada à resina e misturadas por 12 horas sob argônio. O solvente foi decantado e a resina foi lavada com 5 x 250 ml de etanol a 96%. A última porção do etanol foi deixada em repouso durante toda a noite sob argônio. O etanol foi decantado e o complexo obtido da resina do fármaco foi seco primeiramente em papel filtro e em seguida a vácuo em sílica até um teor de umidade de 5% em peso.

5A) Preparação do complexo de resina do fármaco olanzapina (OzDRC)

[00125] 100 g da resina de troca de cátions de sulfonato de poliestireno reticulada com divinil benzeno (forma de H⁺) foram lavados com 500 ml de etanol deareado a 96%. O etanol foi decantado. 80 g de olanzapina foram dispersos em 500 ml de etanol deareado a 96% a 40°C e adicionados à resina. A pasta resultante foi misturada por 5 horas a 40°C sob argônio e então deixada em repouso durante toda a noite à temperatura ambiente. O solvente foi decantado e o complexo obtido da resina do fármaco olanzapina foi lavado com 10 x 500 ml de etanol deareado a 96%. O complexo obtido da resina do fármaco foi seco primeiramente em papel filtro e em seguida a vácuo em sílica até um teor de umidade de 5% em peso.

B) Revestimento com uma camada de revestimento modificadora de liberação

2B) Revestimento de RoDRC com uma camada de revestimento modificadora de liberação

Material modificador de liberação	43%
Complexo de resina do fármaco de 2A (g)	65
Etil celulose (g) (pré-plastificada, 25% em peso de sólidos)	193
Água deionizada (g)	128
Condições de revestimento	
Diâmetro do bocal (mm)	0,5
Pressão do ar de fluidização (kPa (bar))	25 (0,25)
Temperatura do ar de fluidização (°C)	70-75
Pressão do ar do bocal (kPa (bar))	150 (1,5)
Temperatura do produto (°C)	25
Velocidade da bomba (g/min)	3
Rendimento (g)	95
Teor de umidade (% em peso, LOD)	5

[00126] O complexo de resina do fármaco Ropinirol (RoDRC) foi fluidizado e aspergido com a dispersão de revestimento ao usar um aparelho de revestimento Mini-Glatt análogo àquele do Exemplo 1B.

3B) Revestimento de AIDRC com uma camada de revestimento modificadora de liberação

[00127] 25 g de etil celulose foram misturados completamente com 30 ml de etanol a 99% e 0,5 g de glicerina g usado como um

plastificante. A mistura obtida foi adicionada a 40 g do complexo de resina do fármaco alendronato preparado no Exemplo 3A e misturados até que a mistura ficasse homogênea. A massa úmida foi forçada através de um crivo de 425 μ e seca a 60°C por 2 horas. O granulado obtido foi peneirado através de um crivo de 425 μ .

C) Revestimento com uma camada de revestimento bioadesivo

Exemplo	2C	3C	4C	5C
Material modificador de liberação	39%	35%	-	-
Material bioadesivo	9%	9%	10,6%	13%
Complexo de resina do fármaco (Exemplo)	2B	3B	4A	5A
Complexo de resina do fármaco (g)	100	100	84	67
Dispersão de revestimento				
Carbóxi polimetileno* (g)	10	10	10	10
Etanol a 96% em volume (g)	90	90	90	120
Água (g)	4	4	4	4
Condições de revestimento				
Diâmetro do bocal (mm)	0,5	0,5	0,5	0,5
Pressão do ar de fluidização (kPa (bar))	22 (0,22)	22 (0,22)	20-30 (0,2-0,3)	20-25 (0,2-0,25)
Temperatura do ar de fluidização (°C)	60	60	60	60
Pressão do ar do bocal (kPa (bar))	150 (1,5)	150 (1,5)	150 (1,5)	150 (1,5)
Temperatura do produto (°C)	38	36	30-38	23-40
Velocidade da bomba (g/min)	1-3	3	3	3
Diâmetro interno da mangueira da bomba peristáltica (mm)	2	2	2	2

* Polímero de elevado peso molecular de ácido acrílico reticulado com éteres de alila e pentaeritritol

[00128] Os complexos da resina do fármaco foram fluidizados e aspergidos com a dispersão de revestimento ao usar um aparelho de revestimento Mini-Glatt análogo àquele do Exemplo 1C.

D) Revestimento com uma camada de revestimento entérico

Exemplo	2D	3D	4D	5D
Material modificador de liberação	28%	25%	-	-
Material bioadesivo	6%	6%	7%	9%
Quantidade de material de revestimento entérico	29%	29%	31%	31%
Complexo de resina do fármaco (Exemplo)	2C	3C	4C	5C
Complexo de resina do fármaco (g)	100	100	94	77
Dispersão de revestimento				
Copolímero de ácido metacrílico* (g)	35	35	35	35
Citrato de trietila (g)	5	5	5	4
Etanol a 96% em volume (g)	300	300	300	300
Condições de revestimento				
Diâmetro do bocal (mm)	0,5	0,5	0,5	0,5
Pressão do ar de fluidização (kPa (bar))	30-40 (0,3-0,4)	20 (0,2)	30 (0,3)	30 (0,3)

Temperatura do ar de fluidização (°C)	60	60	60	60
Pressão do ar do bocal (kPa (bar))	150 (1,5)	120 (1,2)	150 (1,5)	150 (1,5)
Temperatura do produto (°C)	27-42	30-48	35-37	35-37
Velocidade da bomba (g/min)	5	5	5	5
Diâmetro interno da mangueira da bomba peristáltica (mm)	2	2	2	2
Teor de agente ativo (% em peso, HPLC)	9,3	22	20,3	10,8

* Copolímero de ácido metacrílico comercialmente disponível com agentes de dispersão formulados para uma dispersão fácil na água

[00129] Os complexos da resina do fármaco foram fluidizados e aspergidos com a dispersão de revestimento ao usar um aparelho de revestimento Mini-Glatt análogo àquele do Exemplo 1D.

[00130] Os perfis de dissolução dos complexos revestidos da resina do fármaco ropinirol obtidos no Exemplo 2D antes e depois do crivo em tampão de fosfato (método USP # 2, velocidade de rotação da pá 75 rpm, 37°C, meio de dissolução 0-1 hora: 500 ml de 0,1 N HCl, 1-10 horas: mistura de tampão [500 ml de 0,1 N HCl + 500 ml de tampão de fosfato], pH 5,6, intensidade iônica 0,075) são mostrados na Fig. 9.

[00131] Os perfis de dissolução dos complexos revestidos da resina do fármaco obtidos nos Exemplos 3D, 4D e 5D são mostrados nas Figs. 10 a 12.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica oral, caracterizada pelo fato de que compreende partículas revestidas de um complexo de pelo menos um agente ativo com uma resina de troca de íons, em que as ditas partículas são revestidas com uma camada de revestimento bioadesivo que compreende pelo menos um material bioadesivo e ainda compreende uma camada de revestimento entérico que é posicionada acima da camada bioadesiva e compreende pelo menos um material de revestimento entérico, em que o material bioadesivo é selecionado do grupo que consiste em homopolímeros opcionalmente reticulados de ácido acrílico ou um ácido alquilacrílico e copolímeros opcionalmente reticulados de ácido acrílico ou ácido metacrílico com um acrilato de alquila (C₁₀-C₃₀).

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que pelo menos uma parte das partículas revestidas também compreende uma camada de revestimento de modificação da liberação que é colocada entre o complexo e a camada bioadesiva e compreende pelo menos um material modificador de liberação.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o material bioadesivo tem um peso molecular médio ponderal pelo menos cerca de 10.000 Dalton, de preferência pelo menos cerca de 50.000 Dalton, com mais preferência pelo menos cerca de 100.000 Dalton, ainda com mais preferência pelo menos cerca de 1.000.000 Dalton, e com maior preferência ainda cerca de 1.000.000 a cerca de 10.000.000 Dalton.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o material de revestimento entérico é selecionado do grupo que consiste em derivados de celulose aniônica, resinas de vinila aniônicas e resinas

acrílicas aniónicas.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o material de revestimento entérico é selecionado do grupo que consiste em ftalato de acetato de celulose, ftalato diacetato de celulose, ftalato triacetato de celulose, ftalato de metil celulose, ftalato de hidróxi propil celulose, ftalato de hidróxi propil metil celulose, hexa-hidroftalato de acetato de celulose, hexahidroftalato de hidróxi propil metil celulose e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, ftalato de acetato de polivinila, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etila e poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila).

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizada pelo fato de que o material modificador de liberação é selecionado dos materiais de liberação retardada e/ou de materiais de liberação controlada.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o material modificador de liberação é selecionado do grupo que consiste em etil celulose, metil celulose, hidróxi propil metil celulose, acetato de celulose, ftalato de acetato de celulose, trimelitato acetato de celulose, ftalato de hidróxi propil metil celulose, succinato acetato de hidróxi propil metil celulose, poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etila, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metila), cloreto de polivinila, ftalato de acetato de polivinila, poli(vinil pirrolidona-co-acetato de vinila), elastômeros de silicone, shellac, zeina, ésteres de rosina e as misturas dos mesmos.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o material modificador de liberação é selecionado do grupo que consiste em metil celulose, etil celulose e as misturas dos mesmos.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 2 a 8, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos dois grupos de partículas revestidas que diferem na quantidade e/ou na composição do material modificador de liberação.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a resina de troca de íons é selecionada do grupo que consiste em polímeros e copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico e estireno modificados com grupos iônicos, celulose modificada com grupos iônicos, dextransa modificada com grupos iônicos e sílica-gel modificado com grupos iônicos, em que os ditos grupos iônicos são selecionados de grupos sulfonato, grupos amina terciária e grupos amônio quaternário.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a resina de troca de íons é um copolímero sulfonado reticulado de estireno e divinil benzeno.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que o tamanho médio de partícula das partículas do complexo do agente ativo com a resina de troca de íons é de preferência de cerca de 10 a cerca de 3.000 µm, em particular de cerca de 30 a cerca de 2.000 µm, e com mais preferência de cerca de 50 a cerca de 1.000 µm.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que o tamanho médio de partícula das partículas revestidas é de preferência de cerca de 20 a cerca de 5.000 µm, em particular de cerca de 50 a cerca de 4.000 µm, e com mais preferência de cerca de 70 a cerca de 3.000 µm.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que as partículas revestidas têm uma gravidade específica na faixa de 1,1 a 2,0, e de preferência de 1,2 a 1,8.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que as partículas revestidas exibem uma área de superfície específica na faixa de cerca de 1 a 200 m²/g.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente ativo é selecionado do grupo que consiste em levodopa, carbidopa, benserazida, entacapona e as misturas dos mesmos.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente ativo é selecionado do grupo que consiste em alendronato, olanzapina, risperidona e ropinirol.

18. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos dois grupos de partícula revestidas que compreendem agentes ativos diferentes.

19. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente ativo, ou um sal ou um solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo, fora das partículas revestidas.

20. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que compreende levodopa e carbidopa ou benserazida em uma razão de 20:1 a 1:1, de preferência de 15:1 a 2:1, e com mais preferência de 10:1 a 4:1.

21. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, caracterizada pelo fato de que as partículas revestidas compreendem

(a) 1 a 50% em peso, em particular 5 a 40% em peso e de preferência 10 a 20% em peso de pelo menos um dito agente ativo;

(b) 1 a 50% em peso, em particular 10 a 35% em peso e de preferência 15 a 25% em peso da dita resina de troca de íons;

(c) 0 a 50% em peso, em particular 1 a 50% em peso, de

preferência 10 a 40% em peso e com mais preferência 15 a 30% em peso do dito material modificador de liberação;

(d) 0,5 a 30% em peso, em particular 1 a 10% em peso e de preferência 2 a 8% em peso do dito material bioadesivo; e

(e) 1 a 80% em peso, em particular 1 a 80% em peso, de preferência 10 a 60% em peso e com mais preferência 30 a 50% em peso do dito material de revestimento entérico;

com base no peso total das partículas revestidas.

22. Processo para a preparação de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizado pelo fato de que o dito processo compreende as etapas de:

(i) contatar um agente ativo com uma resina de troca de íons para obter um complexo de agente ativo/resina de troca de íons;

(ii) opcionalmente, revestir o complexo da etapa (i) com uma camada de revestimento que compreende um material modificador de liberação;

(iii) revestir o complexo da etapa (i) ou o complexo revestido da etapa (ii) com uma camada de revestimento que compreende um material bioadesivo; e

(iv) revestir o complexo revestido da etapa (iii) com uma camada de revestimento que compreende um material de revestimento entérico.

Fig. 1

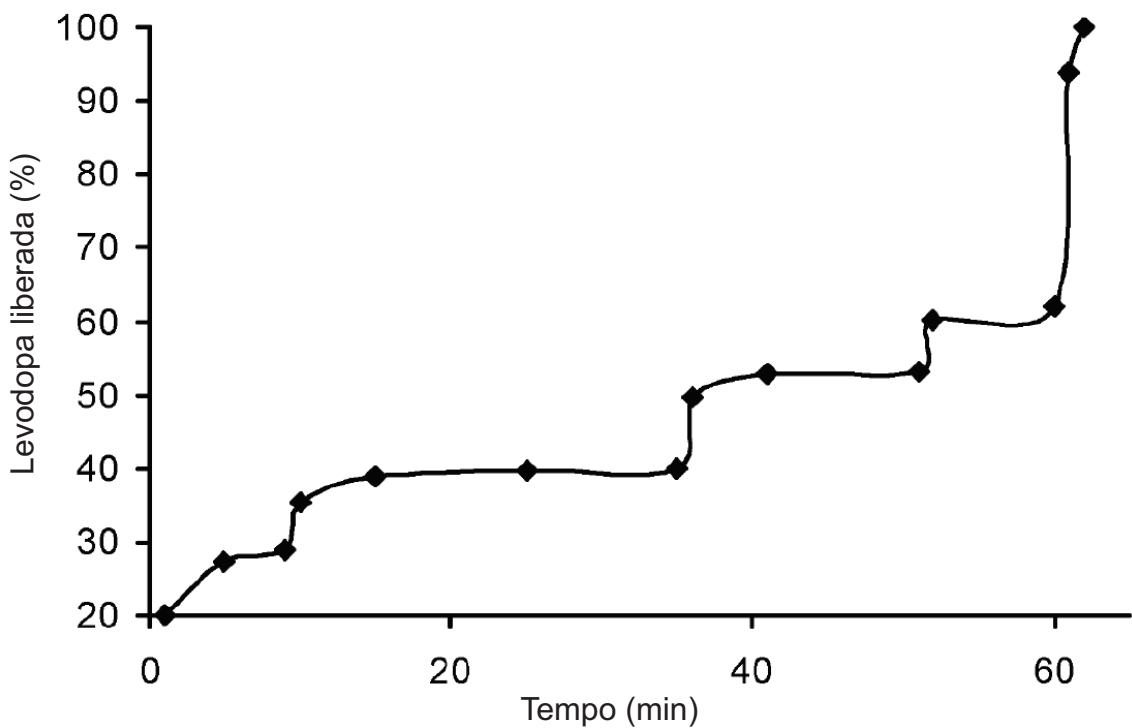


Fig. 2

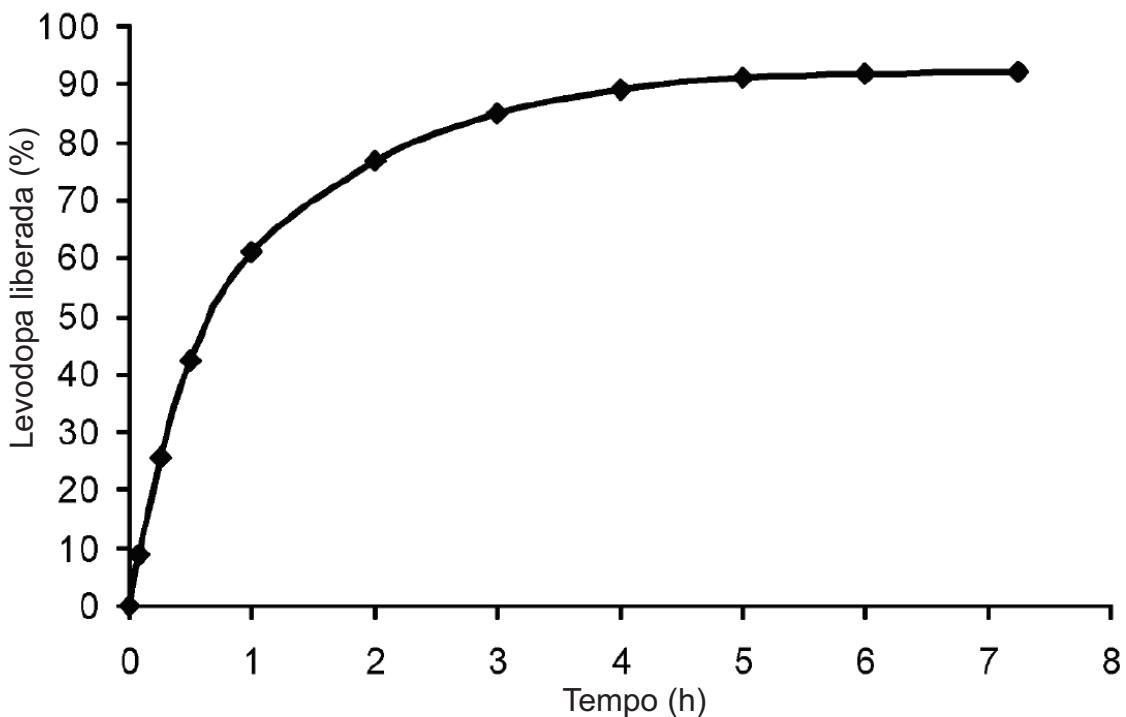


Fig. 3

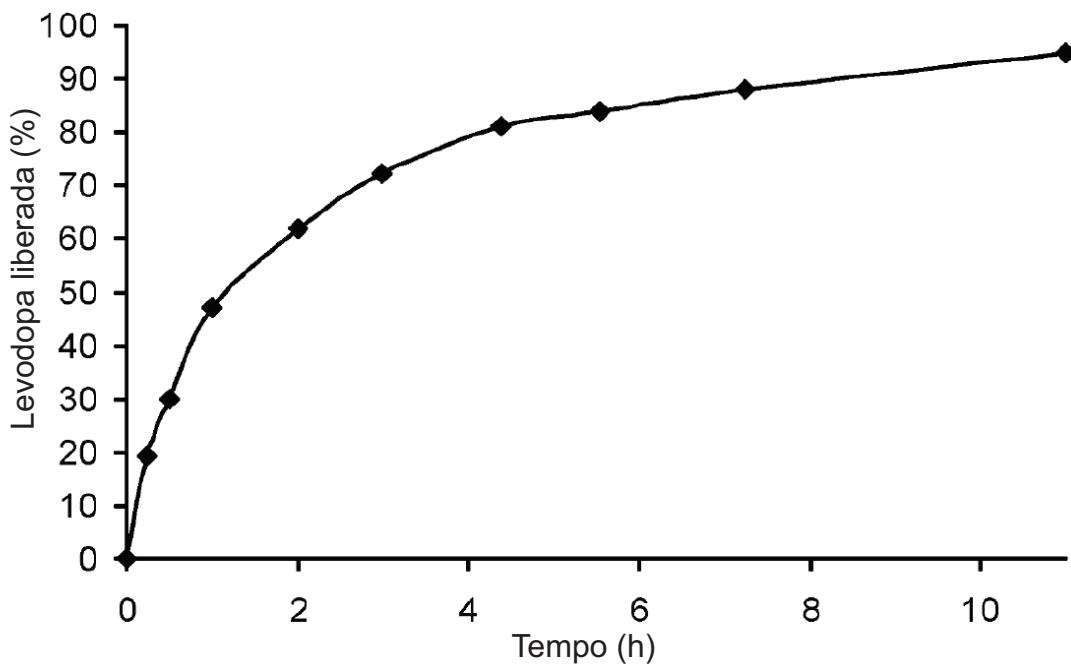


Fig. 4

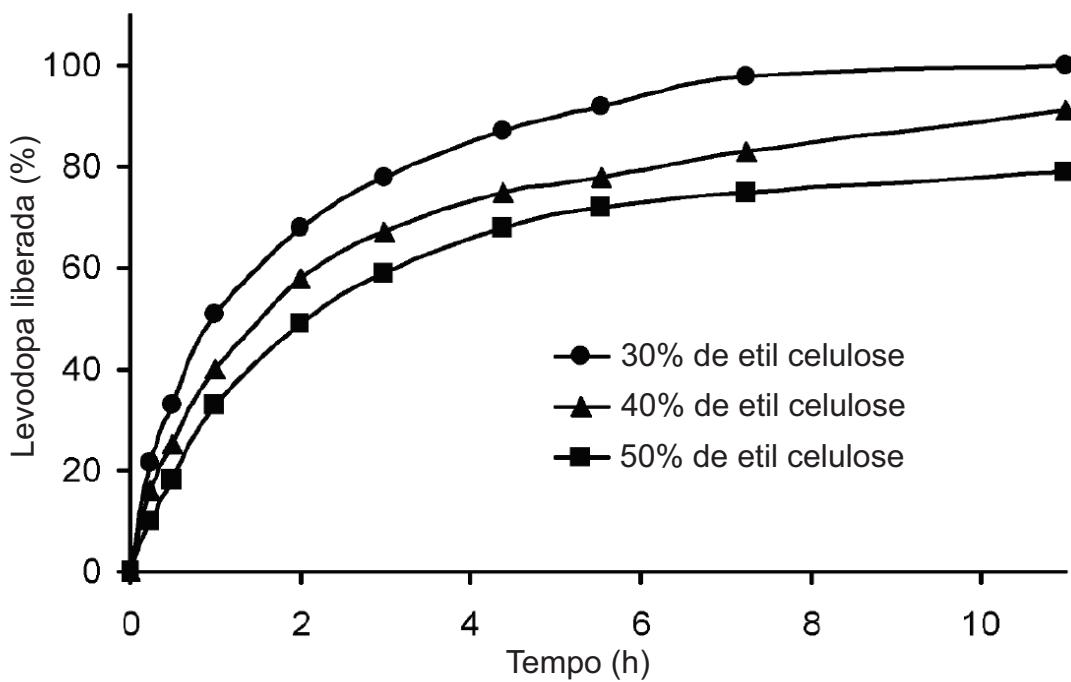


Fig. 5

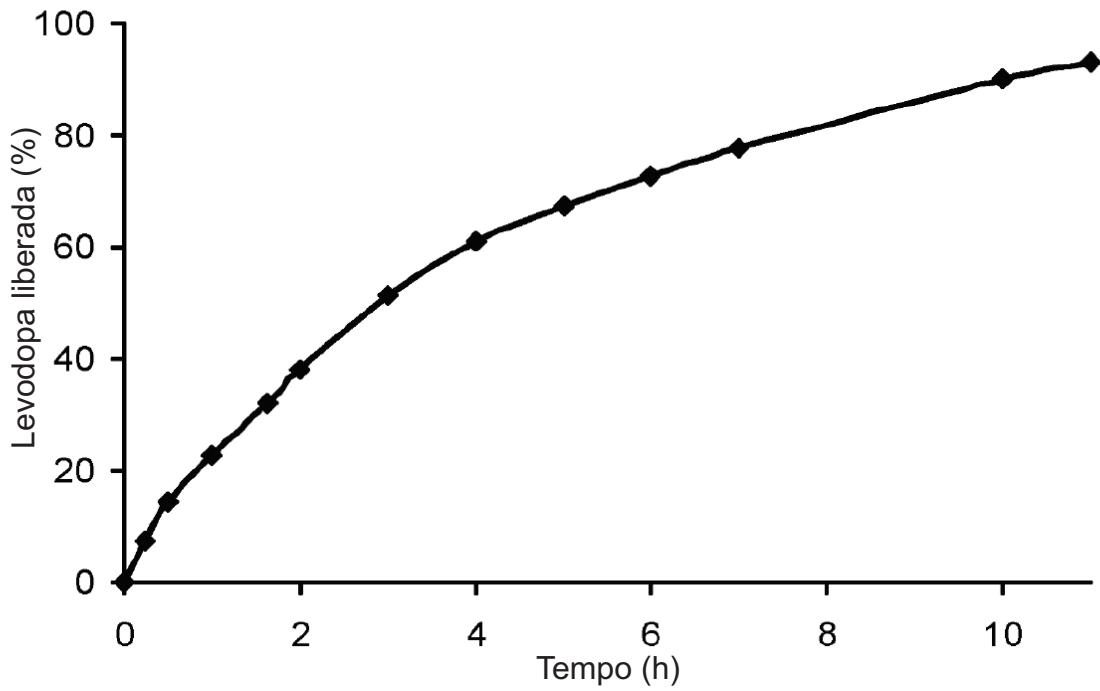


Fig. 6

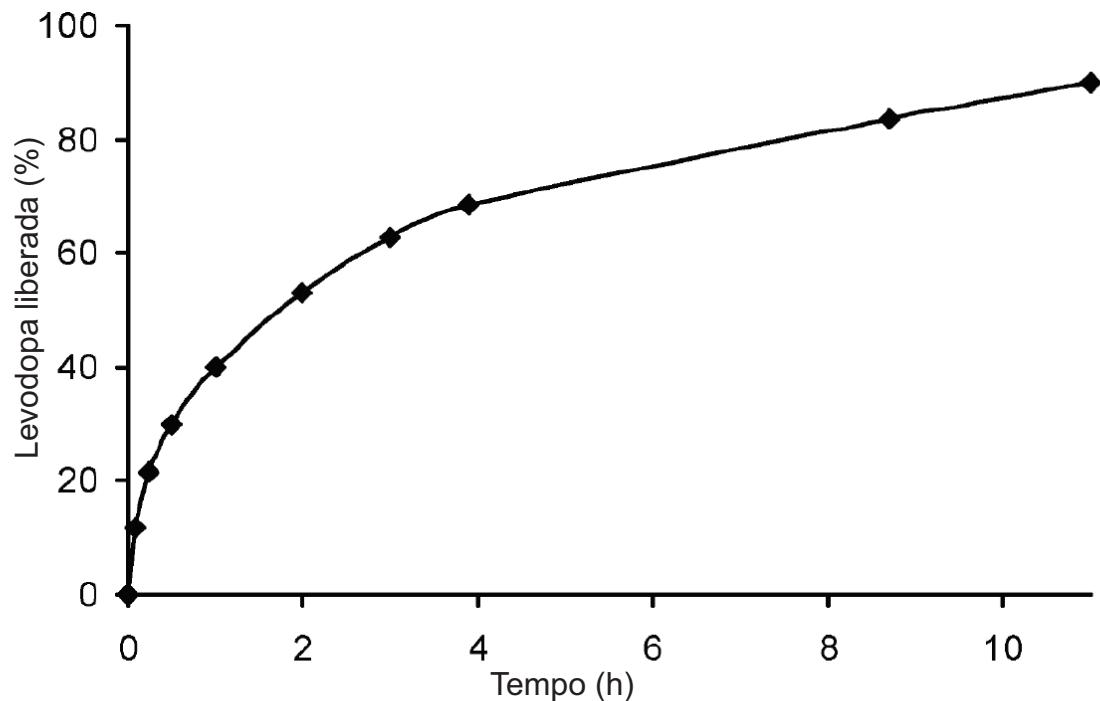


Fig. 7

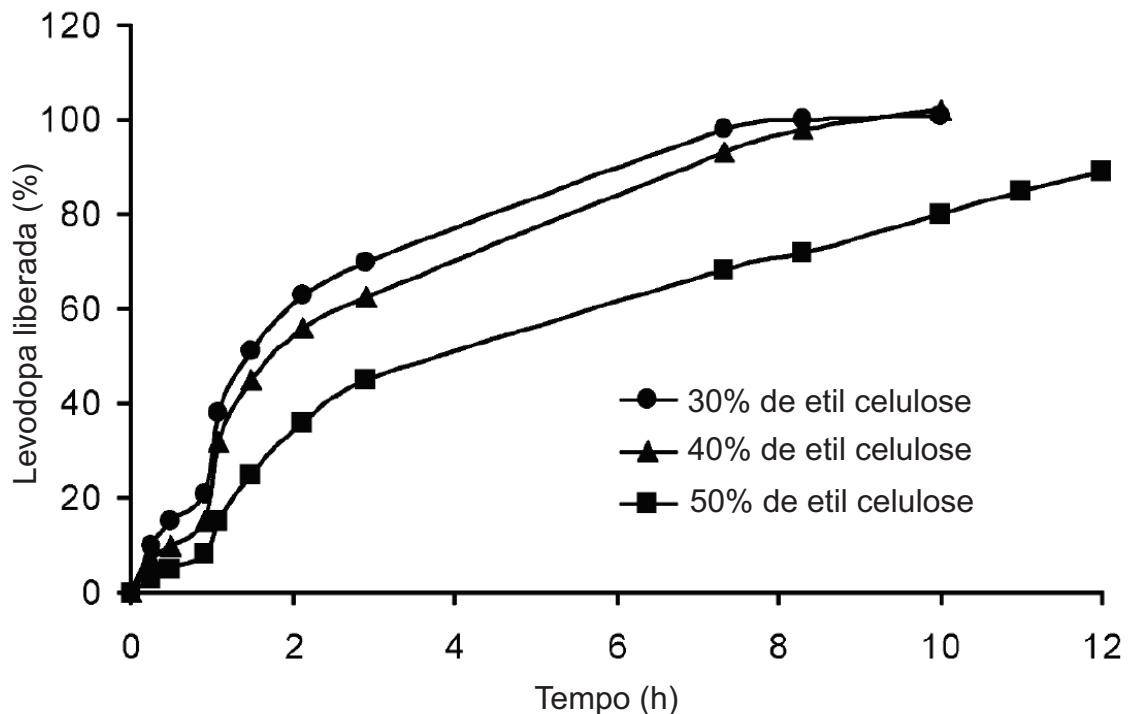


Fig. 8

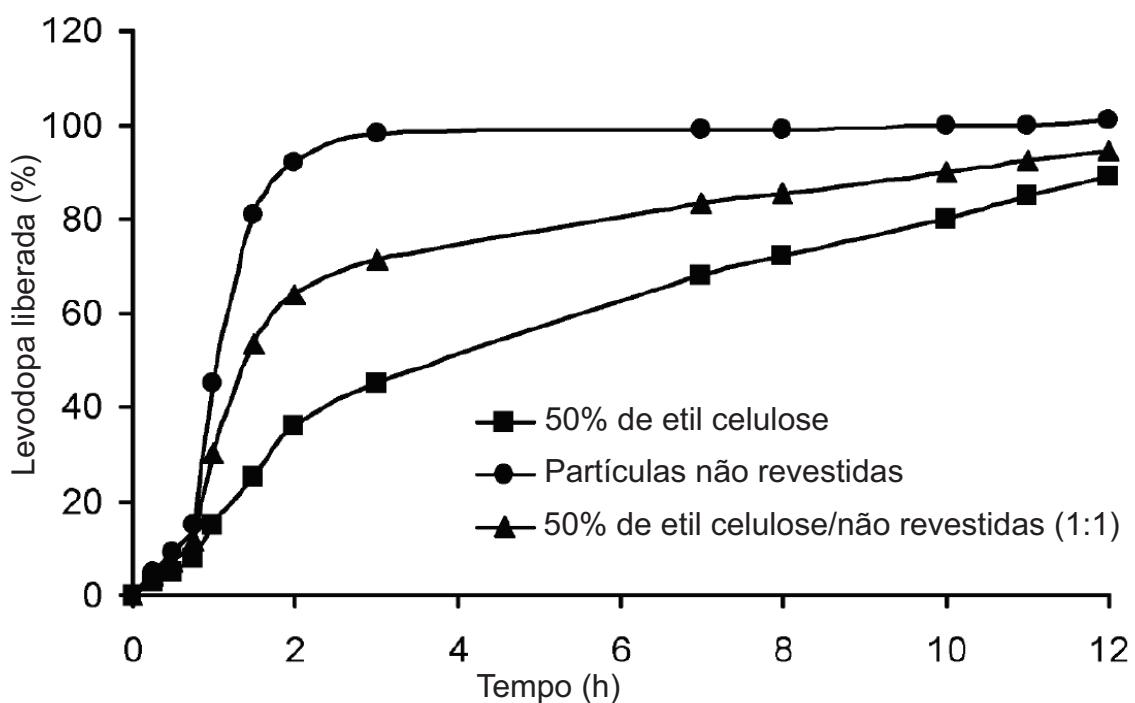


Fig. 9

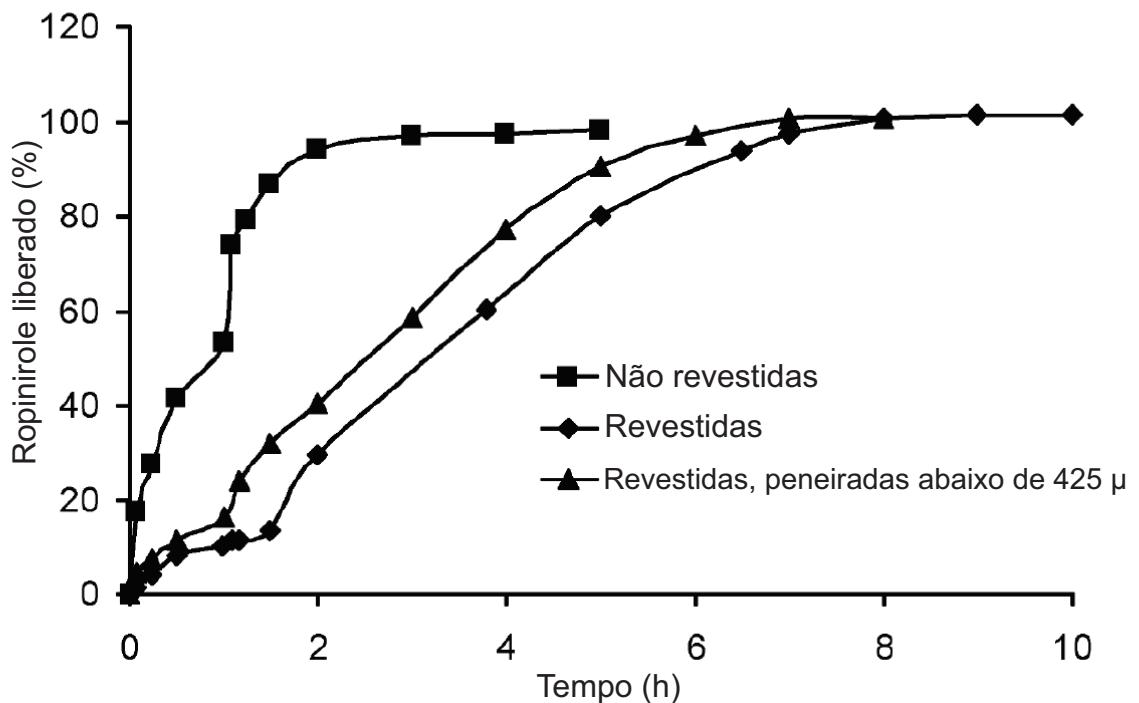


Fig. 10

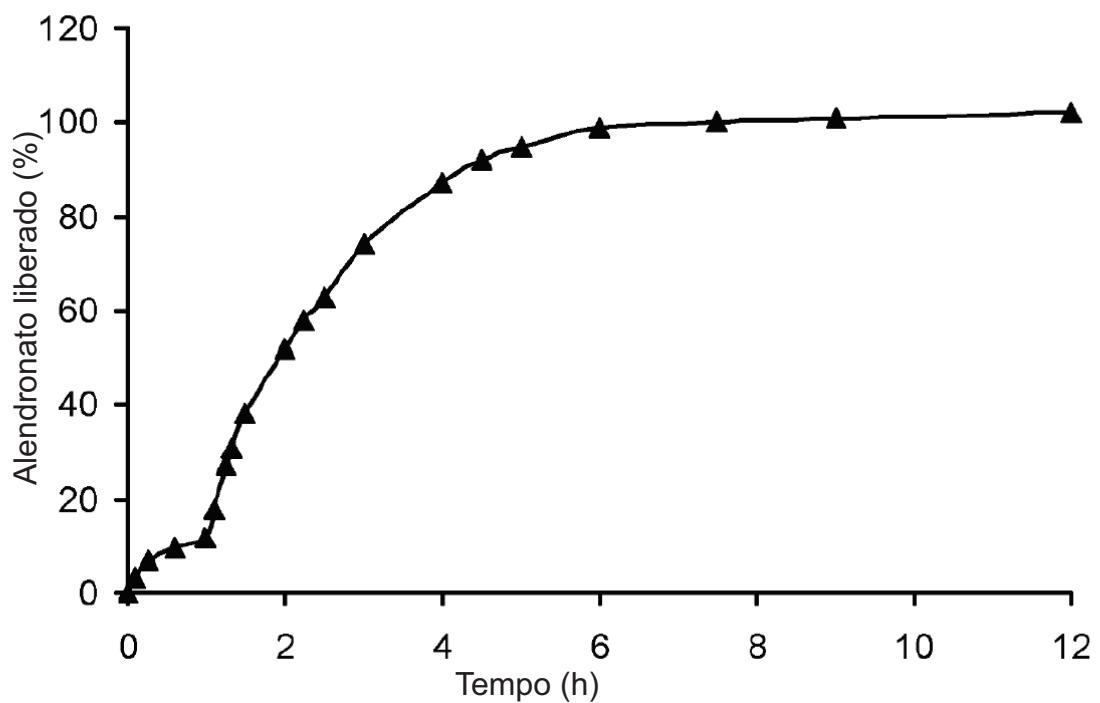
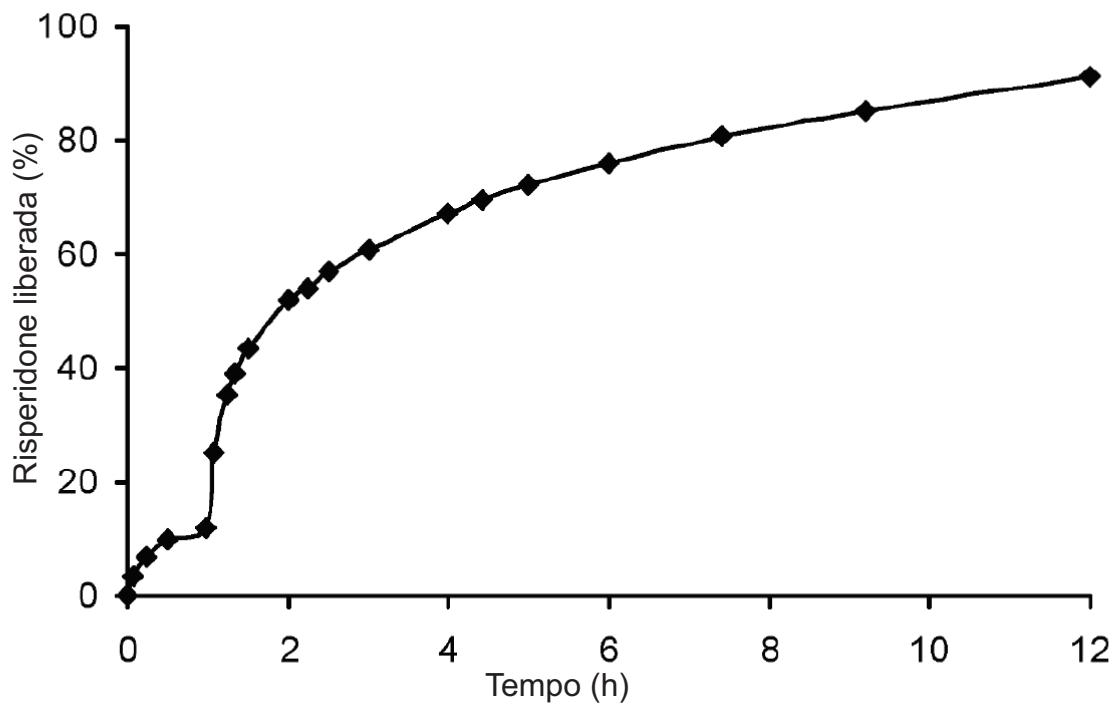


Fig. 11Fig. 12