



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0621789-3 A2**

(22) Data de Depósito: 20/09/2006
(43) Data da Publicação: 02/05/2012
(RPI 2156)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/20
A61K 9/16
A61K 31/13
A61P 25/28

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COM MEMANTINA

(30) **Prioridade Unionista:** 05/07/2006 US 60/818,823

(73) **Titular(es):** Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

(72) **Inventor(es):** Hagit Sebban, Julia Hrakovsky

(74) **Procurador(es):** Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006036628 de 20/09/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/005036de 10/01/2008

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COM MEMANTINA. A invenção se destina a composições farmacêuticas proporcionais de dose facilmente dissolvidas e estáveis que consistem em memantina granulada e seus métodos de preparo. Em particular, a invenção se destina a composições farmacêuticas de memantina granuladas na forma de tabletes revestidos com filme.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COM MEMANTINAReferência cruzada aos requerimentos relacionados

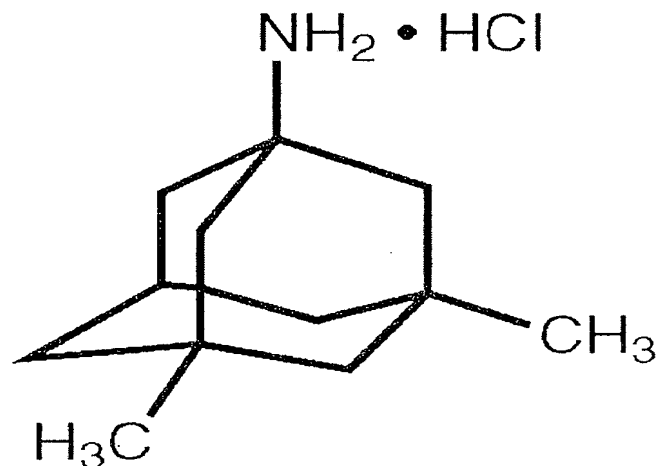
Este requerimento reivindica o benefício do requerimento provisório Norte-americano N° 60/818.823, 5 preenchido em 5 de julho de 2006, incluído aqui para referência.

Campo da invenção

A invenção se destina a composições farmacêuticas proporcionais de dose facilmente dissolvidas e estáveis que 10 consistem em memantina e seus métodos de preparo. Em particular, a invenção se destina a composições farmacêuticas granuladas na forma de tabletes revestidos com filme.

Antecedente da Invenção

15 A memantina é conhecida como um antagonista receptor NMDA ativo por via oral. O sal de hidrocloreto de memantina está comercialmente disponível como NAMENDA®. O nome IUPAC divulgado para hidrocloreto de memantina é 3,5-
20 dimetiladamantan-1-amina hidrocloreto e o hidrocloreto de memantina também é conhecido pelo nome químico de 1-amino-3,5-dimetiladamantano hidrocloreto. O hidrocloreto de memantina apresenta a seguinte fórmula estrutural:



A fórmula molecular de hidrocloreto de memantina é 25 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N} \cdot \text{HCl}$, e o peso molecular é 215,76.

O HCl de memantina é atualmente comercializado pela Forest na forma de tabletes revestidos com filme sob o nome comercial NAMENDA®. Na Europa, o hidrocloreto de memantina é comercializado pela Merz (AXURA®) e pela Lundbeck (EBIXA®). O NAMENDA® foi aprovado pelo FDA para o tratamento de doença de Alzheimer de moderada a grave. Os tabletes de NAMENDA® revestidos com filme contêm HCl de memantina e os seguintes ingredientes inativos: celulose microcristalina, monoidrato de lactose, dióxido de silício coloidal, estearato de silicato de magnésio, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio, FD e C amarelo nº6, FD e C azul nº2 e óxido de ferro preto.

A publicação norte-americana nº 2006/0002999 A1 ("a publicação '999"), cujas explicações estão incluídas aqui para referência integralmente, relata composições farmacêuticas de 1-aminociclohexanos, como memantina ou neramexano, preparadas por um método de compactação direto, que são liberadas a uma taxa de dissolução de, no mínimo, cerca de 80 por cento em 60 minutos e possuem uma rigidez entre 3 e 40 Kp, ou seja, entre cerca de 4,2 e 56 SCU (Strong Cobb Units).

Embora a compactação direta seja um processo razoavelmente simples na teoria, na prática ela apresenta várias desvantagens, por exemplo, exige a escolha cuidadosa de ingredientes a fim de garantir tamanhos de partículas uniformes de todos os ingredientes, para que não ocorra a segregação e, portanto, a falta de homogeneidade seja um problema recorrente nas composições de compactação direta. Em outras palavras, as composições preparadas por processos de compactação direta apresentam a falta de uniformidade. As composições de compactação direta sempre exigem o uso de ingredientes de aperfeiçoamento de fluxo e auxílio de compactação, pois é mais provável que os pós apresentem

fluxo deficiente, compactação e aderência ruins e "cobertura", conforme divulgado na publicação '999.

A publicação do requerimento de patente norte-americano nº 2006/0198884 A1 ("a publicação '884"), cujas
5 explicações estão incluídas aqui para referência integralmente, relata composições farmacêuticas de 1-aminociclohexanos, como memantina ou neramexano. Os termos usados nesse requerimento são muito incertos em relação ao seu significado exato, mas esse requerimento parece
10 reivindicar várias unidades de dosagem de memantina, consistindo em várias quantidades de memantina.

Sumário da invenção

A presente invenção se destina a uma composição granulada que consiste em memantina, em que cerca de 95 por
15 cento da memantina é liberada em cerca de 60 minutos após a aplicação em 0,1 N HCl a 37°C. Preferencialmente, cerca de 95 por cento da memantina são liberados em cerca de 45 minutos, mais preferencialmente em cerca de 30 minutos e, na melhor das hipóteses, em cerca de 15 minutos da
20 aplicação em 0,1 N HCl a 37°C.

Preferencialmente, a memantina está na forma de hidrocloreto de memantina. Mais preferencialmente, o hidrocloreto de memantina está presente em uma quantidade de cerca de 2 a cerca de 6 por cento por peso da
25 composição.

De acordo com a invenção, a composição de memantina granulada consiste preferencialmente em memantina e, no mínimo, em um excipiente aceitável farmacêuticamente. Mais preferencialmente, a memantina é hidrocloreto de memantina.
30 Preferencialmente, pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente é selecionado do grupo que consiste em diluentes, ligadores, desintegradores, glidantes e lubrificante. Os diluentes preferenciais incluem monoidrato de lactose e celulose microcristalina. Preferencialmente, o

diluyente está presente em uma quantidade de cerca de 40 por cento a cerca de 95 por cento por peso da composição. Os ligadores preferenciais incluem povidona. Preferencialmente, o ligador está presente em uma
5 quantidade de cerca de 0,5 por cento a cerca de 10 por cento por peso da composição. Os desintegradores preferenciais incluem croscarmelose sódica. Preferencialmente, o desintegrador está presente em uma
10 quantidade de cerca de 3 por cento a cerca de 10 por cento por peso da composição. Os glidantes preferenciais incluem dióxido de silício coloidal e silicato de magnésio. Preferencialmente, o glidante está presente em uma
quantidade de cerca de 0,5 por cento a cerca de 3 por cento por peso da composição. Os lubrificantes preferenciais
15 incluem estearato de magnésio. Preferencialmente, o lubrificante está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 por cento a cerca de 2 por cento por peso da composição.

De acordo com a invenção, a memantina granulada ou a
20 composição de hidrocloreto de memantina é preferencialmente na forma de dosagem oral sólida. Preferencialmente, a forma de dosagem oral sólida é um tablete ou uma cápsula ou um sachê de grânulos.

De acordo com a invenção, a composição de memantina
25 granulada é preferencialmente na forma de um tablete de memantina revestido com filme, monidrato de lactose, povidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e um revestimento. Novamente, a memantina é preferencialmente
30 hidrocloreto de memantina.

A invenção também se destina a um processo de granulação molhada para preparo de uma composição de memantina que consiste na granulação de memantina e, no mínimo, um excipiente aceitável farmacologicamente,

preferencialmente um diluente, um ligador e/ou um desintegrador, em um líquido para formar um granulado e secagem e trituração do granulado. O granulado é preferencialmente usado para formar uma composição que, por exemplo, possa ser compactada em núcleos de tabletes ou inserida em cápsulas, misturando um ou mais excipientes, preferencialmente um desintegrador, um glidante e/ou um lubrificante. Os grânulos também podem ser usados "no estado em que se encontram", ou seja, como grânulos sem um processamento adicional.

A invenção também se destina a um processo de granulação seca para o preparo de uma composição de memantina, consistindo na mistura de memantina e, pelo menos um excipiente, preferencialmente um diluente, um ligador, um desintegrador e/ou um lubrificante para formar uma mistura, compactar ou fragmentar e triturar a mistura para formar grânulos. Os grânulos são preferencialmente usados para formar uma composição que, por exemplo, possa ser compactada em núcleos de tabletes ou inserida em cápsulas, misturando um ou mais excipientes, preferencialmente um desintegrador, um glidante e/ou um lubrificante.

A invenção também se destina a uma composição de memantina granulada preparada pelo processo de granulação molhada.

A invenção também se destina a uma composição de memantina granulada preparada pelo processo de granulação seca.

A invenção também se destina ao uso de uma composição da invenção na terapia. Conforme descrito anteriormente, a memantina foi aprovada para uso no tratamento da doença de Alzheimer. Portanto, as composições da invenção podem ser aprovadas para tratamento da doença de Alzheimer. Em um método de tratamento da doença de Alzheimer, uma quantidade

efetiva terapeuticamente da composição de memantina granulada da invenção é administrada a um paciente que necessite do tratamento.

Descrição detalhada da invenção

5 A invenção trata das desvantagens de compactação direta fornecendo composições de memantina preparadas por granulação. As composições de memantina granulada da invenção apresentam perfis de dissolução comparáveis ou
10 melhor do que os relatados para composições de compactação direta, sem a necessidade de aumentar a rigidez do tablete para evitar a aderência ao perfurar ou ao cobrir, conforme relatado na publicação '999. Além disso, a rigidez do tablete não possui efeito considerável na taxa de dissolução. Os métodos de granulação, particularmente
15 granulação molhada, permitem ótima uniformidade da substância ativa na composição e muito boa estabilidade do produto concluído durante o teste de estabilidade sob condições aceleradas (40°C e 75% de umidade relativa), bem como ótima fluidez.

20 A invenção fornece uma composição que consiste em memantina, preparada por granulação, em que a granulação é preferencialmente a granulação molhada. A composição de memantina granulada da invenção é preferencialmente uma composição de liberação imediata, em que cerca de 95 por
25 cento de memantina é liberada em cerca de 60 minutos após a aplicação em 0,1 N HCl a 37°C em um recipiente a 100 rpm (aparelho USP I). Preferencialmente, cerca de 95 por cento da memantina são liberados em cerca de 45 minutos, mais preferencialmente em cerca de 30 minutos e, na melhor das
30 hipóteses, não menos do que 85 por cento em cerca de 15 minutos da aplicação em 0,1 N HCl a 37°C em um recipiente a 100 rpm.

Na granulação molhada, o ingrediente ativo é misturado, preferencialmente junto com excipientes na forma

de pó e, em seguida, misturado na presença de um líquido, geralmente água, que faz com que os pós se acumulem em grânulos. O granulado obtido pode ser peneirado e/ou triturado, secado e, em seguida peneirado e/ou triturado até que seja obtido o tamanho de partícula desejado. O granulado pode ser combinado com excipientes adicionais e/ou formulado em uma forma de dosagem sólida.

Na granulação seca, o ingrediente ativo é misturado, preferencialmente juntamente com excipientes em pó e, em seguida, compactado em fragmentos ou uma folha ou fita e pulverizado em grânulos compactados. Os grânulos compactados podem ser subsequentemente formulados na forma de dosagem sólida. Preferencialmente, a granulação seca é executada por compactação por rolo ou "fragmentação".

A composição da invenção pode consistir em memantina e, pelo menos, um excipiente aceitável farmacologicamente. Preferencialmente, a composição consiste em memantina, um diluente, um ligador, um desintegrador, um glidante, um surfactante, um lubrificante e um revestimento. Preferencialmente, a memantina está na forma de hidrocloreto de memantina, que, mais preferencialmente, está presente em uma quantidade entre cerca de 2 a cerca de 6 por cento, preferencialmente, cerca de 3 a cerca de 5 por cento por peso da composição.

Os diluentes úteis incluem os normalmente usados em composições farmacêuticas sólidas. Por exemplo, os diluentes úteis incluem, entre outros, pelo menos um entre fosfato de cálcio (dibásico e/ou tribásico), sulfato de cálcio, celulose em pó, dextratos, dextrina, frutose, caulim, lactitol, lactose, maltose, manitol, celulose microcristalina, sorbitol, amido e sucrose. Preferencialmente, o diluente é pelo menos um entre monoidrato de lactose ou celulose microcristalina. Mais preferencialmente, o diluente está presente em uma

quantidade de cerca de 40 por cento a cerca de 95 por cento, preferencialmente, cerca de 50 a cerca de 90 por cento por peso da composição.

Os ligadores úteis incluem os normalmente usados em composições farmacêuticas sólidas. Por exemplo, os ligadores úteis incluem, entre outros, pelo menos um entre acácia, ácido algínico, carbômero, carboximetilcelulose sódica, dextrina, etilcelulose, gelatina, glucose, goma guar, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, maltose, metilcelulose, celulose microcristalina, óxido de polietileno, amido ou povidona. Embora o etilcelulose possa ser usado, o uso de etilcelulose pode dificultar a dissolução e não é o ligador mais preferencial. Preferencialmente, o ligador é povidona. Mais preferencialmente, o ligador está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 por cento a cerca de 10 por cento, preferencialmente, cerca de 1 a cerca de 5 por cento por peso da composição.

Os desintegradores úteis incluem os normalmente usados em composições farmacêuticas sólidas. Por exemplo, os desintegradores úteis incluem, entre outros, pelo menos um entre croscarmelose sódica, crospovidona, celulose microcristalina, polacrilina de potássio, glicolato de amido de sódio, Celulose de Hidroxipropil Substituída Inferior e amido. Preferencialmente o desintegrador é croscarmelose sódica. Mais preferencialmente, o desintegrador está presente em uma quantidade de cerca de 3 por cento a cerca de 10 por cento por peso da composição.

Os glidantes úteis incluem os normalmente usados em composições farmacêuticas sólidas. Por exemplo, os glidantes úteis incluem, entre outros, pelo menos um entre dióxido de silício coloidal, trissilicato de magnésio, celulose em pó, amido e silicato de magnésio. Preferencialmente, o glidante é pelo menos um entre dióxido

de silício coloidal e silicato de magnésio. Mais preferencialmente, o glidante está presente em uma quantidade de cerca de 0,5 por cento a cerca de 3 por cento por peso da composição.

5 Os lubrificantes úteis incluem os normalmente usados em composições farmacêuticas sólidas. Por exemplo, os lubrificantes úteis incluem, entre outros, pelo menos um entre estearato de cálcio, gliceril behenato, estearato de magnésio, óleo mineral, polietileno glicol, fumarato
10 estearil de sódio, ácido esteárico, silicato de magnésio, lauril sulfato de sódio e estearato de zinco. Preferencialmente, o lubrificante é estearato de magnésio e/ou fumarato estearil de sódio e/ou silicato de magnésio. Mais preferencialmente, o lubrificante está presente em uma
15 quantidade de cerca de 0,5 por cento a cerca de 2 por cento por peso da composição.

A composição pode ser formulada em uma forma de dosagem sólida para administração oral. Preferencialmente, a forma de dosagem sólida é um tablete, uma cápsula ou
20 grânulos. Mais preferencialmente, a forma de dosagem sólida é um tablete. Mais preferencialmente, a forma de dosagem sólida é um tablete revestido com filme.

Em uma representação particularmente preferencial, a composição é formulada em um tablete revestido por filme
25 que consiste em hidrocloreto de memantina, monoidrato de lactose, povidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e um revestimento. Preferencialmente, o revestimento consiste em Hipromelose, polietileno glicol, Polisorbato,
30 dióxido de titânio e/ou óxido de ferro. Por exemplo, o revestimento pode ser preparado com base em uma mistura de pós disponível comercialmente, como OPADRY®. O OPADRY®, disponível pela Colorcon, que geralmente consiste em

Hipromelose, Polietileno Glicol, Polisorbato e Corantes, por exemplo, dióxido de titânio e óxido de ferro.

5 A invenção também fornece um processo para o preparo de uma composição de memantina por granulação molhada. O processo consiste em granulação de memantina e, no mínimo, um excipiente aceitável farmacologicamente, preferencialmente, um diluente, um ligador e um desintegrador, em um líquido para formar um granulado. O granulado é preferencialmente seco e triturado. O granulado
10 é preferencialmente usado para formar uma composição que, por exemplo, possa ser compactada em núcleos de tabletes ou inserida em cápsulas, misturando um ou mais excipientes aceitáveis farmacologicamente, preferencialmente um desintegrador, um glidante e um lubrificante.

15 A invenção também fornece um processo para o preparo de uma composição de memantina por granulação seca. O processo consiste na mistura de memantina e, no mínimo, um excipiente aceitável farmacologicamente, preferencialmente, um diluente, um ligador, um desintegrador e um lubrificante
20 para formar uma mistura, compactando ou fragmentando a mistura e triturando os fragmentos para formar grânulos. O granulado é preferencialmente usado para formar uma composição que, por exemplo, possa ser compactada em núcleos de tabletes ou inserida em cápsulas, misturando um
25 ou mais excipientes aceitáveis farmacologicamente, preferencialmente um desintegrador, um glidante e um lubrificante.

30 As composições da invenção podem ser administradas a um mamífero. Preferencialmente, o mamífero é um humano, e a composição é administrada como composições farmacêuticas. Preferencialmente, a composição farmacêutica é administrada para tratar a doença de Alzheimer, de acordo com as indicações aprovadas para o NAMENDA®, consulte as informações sobre prescrição.

A quantidade de memantina em uma composição farmacêutica é preferencialmente uma quantidade que fornece uma quantidade efetiva terapeuticamente de memantina. Será notado que a quantidade de memantina usada será diferente de acordo com a quantidade necessária para afetar a resposta terapêutica.

Quantidade "efetiva" ou "terapeuticamente efetiva" de uma droga ou agente ativo farmacologicamente significa uma quantidade da droga ou do agente não tóxico e suficiente para obter o efeito desejado, por exemplo, tratamento de demência moderada a grave do tipo de Alzheimer, se a memantina pretendida for útil para esse tratamento.

A quantidade de composto de memantina administrada e o regime de dosagem usado dependerão do composto específico selecionado, da idade e da condição geral da cobaia em tratamento, da gravidade da condição da cobaia e da decisão do médico que estiver prescrevendo o tratamento.

Conforme usado aqui, "tratar", "tratado" e "tratamento" significam pelo menos um entre as seguintes: redução da gravidade e/ou da frequência dos sintomas, eliminação de sintomas e/ou causa básica, prevenção da ocorrência de sintomas e/ou sua causa básica ou melhora ou cura da doença. Por exemplo, o método presente do "tratamento" da doença de Alzheimer, como o termo é usado aqui, inclui prevenção da doença em um indivíduo predisposto e tratamento da doença em um indivíduo sintomático clinicamente. Conforme descrito anteriormente, a memantina foi aprovada para uso no tratamento da doença de Alzheimer. Portanto, as composições da invenção podem ser aprovadas para tratamento da doença de Alzheimer.

Após a descrição da invenção, com referência às representações preferidas e específicas e ilustrada com exemplos, os especialistas na arte poderão considerar modificações na invenção, conforme descrito e ilustrado,

que não se distanciem do princípio e do escopo da invenção conforme divulgada na especificação. Os exemplos a seguir são divulgados para auxiliar na compreensão da invenção, mas não devem ser interpretados como limitadores do escopo da invenção de nenhuma maneira. Os exemplos não incluem descrições detalhadas dos métodos convencionais. Esses métodos são bem conhecidos por pessoas de conhecimento comum na arte e são descritos em várias publicações.

Exemplos

10 Exceto se especificado de outra maneira, os métodos de análise usados foram os seguintes: A dissolução é executada em uma organização de seis recipientes, aparelho I (Cestos) em um meio de 900 ml de 0,2 por cento de NaCl em 0,1 N HCl a 37°C com rotação a 100 rpm. A amostragem é feita nos
15 períodos especificados, seguida pela preparação por derivação com cloreto de dansil. Análise por HPLC usando um detector de fluorescência com uma coluna C₁₈ e uma fase móvel de acetonitrila e água.

 O ensaio é executado usando um aparelho GC equipado
20 com um detector FID e uma coluna de ligação cruzada de amina Rtx-5 de 5 por cento difenil-95 por cento dimetil polixiloxano e gás portador hélio. Os parâmetros de auto-amostra e de gradiente são detalhados no método. A amostra é dissolvida em uma solução de carbonato de potássio com
25 cloreto de sódio, seguida pela extração com hexano, contendo xileno como um padrão interno. Os padrões e as amostras são injetados na coluna GC por um tempo de execução de até 35 minutos.

Exemplo 1: Composição de Memantina Preparada por Granulação

30

Molhada

Uma mistura de hidrocloreto de memantina (5 mg/tablete), monoidrato de lactose (70 mg/tablete), povidona (1 mg/tablete) e croscarmelose sódica (7 mg/tablete) [Parte I] foi granulada com água purificada

como agente de granulação para formar um granulado. Os granulados foram secados, peneirados e combinados em uma mistura de croscarmelose sódica (2 mg/tablete), celulose microcristalina (32,5 mg/tablete) e dióxido de silício coloidal (1 mg/tablete) [Parte II] e estearato de magnésio (1,5 mg/tablete) [Parte III] para formar uma mistura. O tempo total de mistura foi de 30 minutos. A mistura foi compactada em núcleos de tablete. Os ingredientes são resumidos na Tabela 1.

10

Tabela 1:

Ingrediente	(mg/tablete)
Parte I:	
HCl de Memantina	5
Monoidrato de lactose	70
Povidona	7
Croscarmelose Sódica	7
Parte II:	
Croscarmelose Sódica	2
Celulose Microcristalina	32,5
Dióxido de Silício Coloidal	1
Parte III	
Estearato de Magnésio	1,5
Pontuações	120,0

Exemplo 2: Composição de Memantina Preparada por Granulação

Molhada

Uma mistura de hidrocloreto de memantina (10 mg/tablete), monoidrato de lactose (140 mg/tablete), povidona (2 mg/tablete) e croscarmelose sódica (14 mg/tablete) [Parte I] foi granulada com água purificada como agente de granulação para formar um granulado. Os granulados foram secados, triturados e combinados em uma mistura de croscarmelose sódica (4 mg/tablete), celulose microcristalina (65 mg/tablete) e dióxido de silício coloidal (2 mg/tablete) [Parte II] e estearato de magnésio

15

20

(3 mg/tablete) [Parte III] para formar uma mistura. O tempo total de mistura foi de 30 minutos. A mistura foi compactada em núcleos de tablete. Os ingredientes são resumidos na Tabela 2 abaixo.

5

Tabela 2:

Ingrediente	(mg/tablete)
Parte I:	
HCl de Memantina	10
Monoidrato de lactose	140
Povidona	2
Croscarmelose Sódica	14
Parte II:	
Croscarmelose Sódica	4
Celulose Microcristalina	65
Dióxido de Silício Coloidal	2
Parte III	
Estearato de Magnésio	3
Pontuações	240

Exemplo 3: Composição de Memantina Preparada por Granulação

Molhada

Uma mistura de hidrocloreto de memantina (10 mg/tablete), monoidrato de lactose (50 mg/tablete),
 10 celulose microcristalina (100 mg/tablete) e croscarmelose sódica (8 mg/tablete) [Parte I] foi granulada com água purificada como agente de granulação para formar um granulado. Os granulados foram secados, peneirados e combinados em uma mistura de croscarmelose sódica (4
 15 mg/tablete), monoidrato de lactose (60 mg/tablete) e silicato de magnésio (5 mg/tablete) [Parte II] e estearato de magnésio (3 mg/tablete) [Parte III] para formar uma mistura. O tempo total de mistura foi de 30 minutos. A
 20 mistura foi compactada em núcleos de tablete. Os ingredientes são resumidos na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3:

Pontuações	123,6
------------	-------

O ensaio e a dissolução das composições farmacêuticas preparadas nos Exemplos 1 e 2 foram testados. Os resultados estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5

Amostra	Quantidade	Dissolução	Ensaio (%)
	de HCl de memantina	em 60 min (%)	
Exemplo 1	5 mg/tablete	102	98,5
Exemplo 2 (Rigidez = 15 SCU)	10 mg/tablete	101	101,7

5 A taxa de dissolução da composição farmacêutica preparada no Exemplo 3 foi testada usando um Aparelho U.S.P. do Tipo I (cesto) com 900 ml de 0,1 N HCl a 37°C e uma velocidade giratória de 100 rpm. O perfil de dissolução da composição farmacêutica preparado no Exemplo
10 3 é resumido na Tabela 6.

Tabela 6

Amostra	% Dissolvido			
	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
Exemplo 3 (Rigidez = 7 SCU)	96	96	96	96

As composições farmacêuticas preparadas nos Exemplos 1 (granulação molhada) e 4 (compactação direta) foram testadas quanto à uniformidade da mistura. A mistura final
15 foi comparada com as dez amostras obtidas de diferentes locais no contêiner de armazenamento e cada amostra foi testada para o ensaio. Os resultados foram resumidos na Tabela 7, em que "RSD" se refere ao desvio padrão relativo.

Tabela 7

Amostra	Uniformidade da Mistura
Exemplo 1	101,8%, RSD 1,2%

Exemplo 4	101,2%, RSD 5,4%
-----------	------------------

O limite de RSD da amostra da invenção a partir do Exemplo 1 é significativamente inferior que os 5,0 por cento aceitáveis pelo FDA e os 5,4 por cento do Exemplo Comparativo 4. Portanto, conforme ilustrado na Tabela 7, as composições de memantina granuladas da invenção preparadas pela granulação molhada estão dentro dos limites aceitáveis do RSD, embora os preparados por compactação direta estejam fora dos limites aceitáveis do RSD, ou seja, apresentem falta de uniformidade.

Além disso, conforme ilustradas pelos dados apresentados acima, as composições de memantina granulada da invenção, preferencialmente fabricada por granulação molhada, apresentam excelentes características físicas e químicas. Em razão das considerações de processamento físico, o método preferencial de fabricação de tabletes de memantina é a granulação molhada. Quando usar a granulação molhada, não haverá a necessidade de produzir tabletes mais duros a fim de evitar aderência e não há a necessidade de aumentar o tempo de mistura para obter uma boa uniformidade da mistura.

Exemplo 5: Composição de Memantina Preparada por Granulação

Seca

O hidrocloreto de memantina (5 mg/tablete), o monoidrato de lactose (35 mg/tablete), a povidona (1 mg/tablete), a croscarmelose sódica (7 mg/tablete) e o estearato de magnésio (0,5 mg/tablete) [Parte I] são misturados para formar uma mistura. A mistura é, em seguida, compactada ou fragmentada e, depois, triturada para formar grânulos. Os grânulos resultantes são combinados em uma mistura de croscarmelose sódica (2 mg/tablete), celulose microcristalina (32,5 mg/tablete) e dióxido de silício coloidal (1 mg/tablete) [Parte II] e estearato de magnésio (1 mg/tablete) [Parte III] para

formar a composição. O tempo total de mistura é de 30 minutos. Os ingredientes são resumidos na Tabela 8.

Tabela 8

Ingrediente	(mg/tablete)
Parte I:	
HCl de Memantina	5
Monoidrato de lactose	35
Celulose Microcristalina	35
Povidona	1
Croscarmelose Sódica	7
Estearato de Magnésio	0,5
Parte II	
Croscarmelose Sódica	2
Celulose Microcristalina	32,5
Dióxido de Silício Coloidal	1
Parte III	
Estearato de Magnésio	1
OPADRY®	4
Pontuações	124

Exemplo 6: Composição de Memantina Preparada por Granulação

5

Seca

O hidrocloreto de memantina (10 mg/tablete), o monoidrato de lactose (50 mg/tablete), a celulose microcristalina (1 mg/tablete), a croscarmelose sódica (8 mg/tablete) e o estearato de magnésio (1 mg/tablete) [Parte I] são misturados para formar uma mistura. A mistura é, em seguida, compactada ou fragmentada e, depois, triturada para formar grânulos. Os grânulos resultantes são misturados com croscarmelose sódica (4 mg/tablete), monoidrato de lactose (50 mg/tablete) e silicato de magnésio (5 mg/tablete) [Parte II] e estearato de magnésio (2 mg/tablete) [Parte III] para formar a composição. O tempo total de mistura é de 30 minutos. Os ingredientes são resumidos na Tabela 9.

Tabela 9:

Ingrediente	(mg/tablete)
Parte I:	
HCl de Memantina	10
Monoidrato de lactose	50
Celulose Microcristalina	100
Croscarmelose Sódica	8
Estearato de Magnésio	1
Parte II	
Croscarmelose Sódica	4
Monoidrato de lactose	60
Silicato de Magnésio	5
Parte III	
Estearato de Magnésio	2
OPADRY®	8
Pontuações	248

A granulação seca poderá ser vantajosa como uma alternativa à granulação molhada, se os excipientes escolhidos forem sensíveis à água ouse o processamento aquoso for constatado como acelerador dos processos de degradação. Várias vantagens atribuídas às composições produzidas por granulação molhada podem ser obtidas usando granulação seca pelos métodos exemplificados por compactação por rolo ou "fragmentação".

Embora esteja aparente que a invenção divulgada aqui seja satisfatoriamente ajustada para atingir os objetivos explicados acima, é possível notar que várias modificações e representações poderão ser consideradas por especialistas na arte. Portanto, deve ficar claro que as reivindicações anexas cobrem tais modificações e representações, incluídas no princípio e no escopo real da presente invenção.

**PI0621789-3**Reivindicações

1. Uma composição, caracterizada por memantina granulada.
2. A composição da reivindicação 1, caracterizada por memantina granulada.
- 5 3. Uma forma de dosagem farmacêutica que consiste na composição da reivindicação 1.
4. A forma de dosagem farmacêutica da reivindicação 3, na qual a forma de dosagem possui uma uniformidade de conteúdo de várias formas de dosagem, de modo que as 10 formas de
10 dosagem em amostras individuais tenham um ensaio médio entre 90 e 110 por cento de um valor de destino e um desvio padrão relativo de não mais do que 5,0 por cento.
5. A forma de dosagem farmacêutica de uma das reivindicações 3 e 4, caracterizada por cerca de 95 por
15 cento de memantina ser liberada em cerca de 60 minutos da aplicação da forma de dosagem em 900 ml de 0,1 N HCl, a 37°C em um aparelho na forma de cesto girando a 100 rpm.
6. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 5, caracterizada por cerca de 95 por
20 cento de memantina ser liberada em aproximadamente 45 minutos da aplicação da forma de dosagem no 0,1 N HCl.
7. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 5, caracterizada por cerca de 95 por
cento de memantina granulada ser liberada em
25 aproximadamente 30 minutos da aplicação da forma de dosagem no 0,1 N HCl.
8. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 5, caracterizada por não menos de cerca
de 85 por cento de memantina ser liberada em
30 aproximadamente 15 minutos da aplicação da forma de dosagem no 0,1 N HCl.
9. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 8, que ainda consiste em pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente.

10. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 9, caracterizada pelo excipiente aceitável farmacêuticamente ser selecionado do grupo que consiste em diluentes, ligadores, desintegradores, glidantes e lubrificantes.
11. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 4 a 10, caracterizada pelo diluente ser pelo menos um de monodrato de lactose ou celulose microcristalina.
12. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 11, caracterizada pelo diluente estar presente em uma quantidade de cerca de 40 por cento a 95 por cento por peso da composição.
13. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 12, caracterizada pelo ligador ser povidona.
14. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 13, caracterizada pelo ligador estar presente em uma quantidade de cerca de 0,5 por cento a 10 por cento por peso da composição.
15. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 14, caracterizada pelo desintegrador croscarmelose sódica.
16. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 15, caracterizada pelo desintegrador estar presente em uma quantidade de cerca de 3 por cento a 10 por cento por peso da composição.
17. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações de 3 a 16, caracterizada pelo glidante ser pelo menos um dióxido de silício coloidal ou silicato de magnésio.
18. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 17, caracterizada pelo glidante estar

presente em uma quantidade de cerca de 0,5 por cento a 3 por cento por peso da composição.

19. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações de 3 a 18, caracterizada pelo lubrificante consistir em pelo menos um entre estearato de magnésio, fumarato estearil de sódio e silicato de magnésio.

20. A forma de dosagem farmacêutica de qualquer uma das reivindicações 3 a 19, caracterizada pelo lubrificante estar presente em uma quantidade de cerca de 0,5 por cento a 2 por cento por peso da composição.

21. Um tablete revestido por filme, caracterizado pela forma de dosagem de qualquer uma das reivindicações 3 a 20 e um revestimento.

22. A forma de dosagem oral sólida de qualquer uma das reivindicações 3 a 21, caracterizada pela forma de dosagem oral sólida ser um tablete, uma cápsula ou um sachê de grânulos.

23. A composição da reivindicação 1, caracterizada pela memantina granulada ser hidrocloreto de memantina granulada úmida.

24. A composição da reivindicação 1, caracterizada pela memantina granulada ser hidrocloreto de memantina granulada.

25. A composição da reivindicação 24, caracterizada pelo hidrocloreto de memantina granulada estar presente em uma quantidade de cerca de 2 a 6 por cento por peso da composição.

26. A composição de uma das reivindicações 24 e 25, caracterizada pelo monidrato de lactose, povidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio.

27. Uma forma de dosagem oral farmacêutica de hidrocloreto de memantina, caracterizada pela composição de qualquer uma das reivindicações 24 a 26.

28. A forma de dosagem da reivindicação 27, caracterizada pelo HCl de memantina estar presente em uma quantidade de cerca de 5 mg, o monodrato de lactose estar presente em uma quantidade de cerca de 70 mg, a povidona estar presente em uma quantidade de cerca de 1 mg, a croscarmelose sódica
5 estar presente em uma quantidade de cerca de 9 mg, a celulose microcristalina estar presente em uma quantidade de cerca de 32,5 mg, o dióxido de silício coloidal estar presente em uma quantidade de cerca de 1 mg, e o estearato
10 de magnésio estar presente em uma quantidade de cerca de 1,5 mg.

29. A forma de dosagem da reivindicação 27, caracterizada pelo HCl de memantina estar presente em uma quantidade de cerca de 10 mg, o monodrato de lactose estar presente em
15 uma quantidade de cerca de 140 mg, a povidona estar presente em uma quantidade de cerca de 2 mg, a croscarmelose sódica estar presente em uma quantidade de cerca de 18 mg, a celulose microcristalina estar presente em uma quantidade de cerca de 65 mg, o dióxido de silício
20 coloidal estar presente em uma quantidade de cerca de 2 mg, e o estearato de magnésio estar presente em uma quantidade de cerca de 3 mg.

30. Um processo de granulação úmida para preparar uma composição de memantina, caracterizado pela memantina com
25 um líquido formar um granulado, secar e triturar o granulado e formar uma composição com base no granulado.

31. O processo da reivindicação 30, caracterizado pelo líquido ser água.

32. O processo de uma das reivindicações 30 ou 31, caracterizado pela mistura da memantina com pelo menos um
30 excipiente aceitável farmacologicamente antes de granular com o líquido.

33. O processo de qualquer uma das reivindicações 30 a 32, caracterizado pela mistura do granulado com pelo menos um

excipiente aceitável farmacêuticamente para formar a composição.

34. O processo da reivindicação 33, caracterizado pelo excipiente aceitável farmacêuticamente ser selecionado do grupo que consiste em diluentes, glidantes, desintegradores e lubrificantes.

35. Um processo de granulação a seco para o preparo de uma composição de memantina, caracterizado pela compactação ou fragmentação de memantina, triturando o material compacto ou fragmentado para formar grânulos e uma composição com base nos grânulos.

36. O processo da reivindicação 35, caracterizado também pela combinação de memantina e pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente para formar uma mistura, antes da compactação ou trituração.

37. O processo de qualquer uma das reivindicações 35 e 36, caracterizado pela composição ser formada com base nos grânulos, ao misturar o granulado com pelo menos um excipiente adicional aceitável farmacêuticamente.

38. O processo da reivindicação 37, caracterizado pelo excipiente aceitável farmacêuticamente ser selecionado do grupo que consiste em diluentes, glidantes, desintegradores e lubrificantes.

39. A forma de dosagem oral sólida de qualquer uma das reivindicações 3 a 20 e 27 a 29, preparado por um processo caracterizado pela granulação de memantina, granulação de memantina e pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente em um líquido para formar um granulado, secagem e trituração do granulado e formação da composição com base no granulado.

40. A forma de dosagem oral sólida da reivindicação 39, caracterizada pelo líquido ser água.

41. A forma de dosagem oral sólida de qualquer uma das reivindicações 3 a 20 e 27 a 29, preparada por um processo

caracterizado pela combinação de memantina e pelo menos um excipiente aceitável farmacologicamente para formar uma mistura, compactação ou fragmentação da mistura, trituração da mistura para formar grânulos e formação da composição com base nos grânulos.

42. Uso da forma de dosagem de qualquer uma das reivindicações de 3 a 20 e 27 a 29 para tratamento de doença de Alzheimer.

Resumo

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COM MEMANTINA. A invenção se destina a composições farmacêuticas proporcionais de dose facilmente dissolvidas e estáveis que consistem em memantina granulada e seus métodos de preparo. Em particular, a invenção se destina a composições farmacêuticas de memantina granuladas na forma de tabletes revestidos com filme.