



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

(21) PI 0718320-8 A2



(22) Data de Depósito: 26/10/2007
(43) Data da Publicação: 26/11/2013
(RPI 2238)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/16

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
SECAS GRANULADAS E MÉTODOS PARA
PRODUZIR AS MESMAS.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 27/10/2006 US 60/863,317

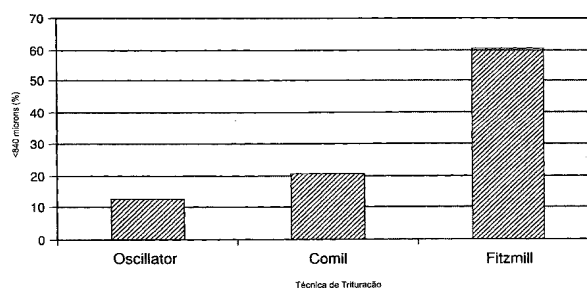
(73) Titular(es): Janssen Pharmaceutica N.V.

(72) Inventor(es): Abraham B. Bashai-Woldu, John Cunningham

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007022762 de
26/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/051617 de
02/05/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SECAS GRANULADAS E MÉTODOS PARA PRODUZIR AS MESMAS"**.

REFERÊNCIA AO PEDIDO RELACIONADO

5 Este pedido reivindica o benefício de acordo com 35 U.S.C. § 119(e) dos Estados Unidos da América Pedido Número 60/863.317 arquivado em 27 de outubro de 2006, que está aqui a seguir incorporado na sua inteireza por referência.

CAMPO

10 A presente invenção refere-se, de um modo geral, aos métodos para processar composições farmacêuticas de granulação a seco e, em particular, às composições farmacêuticas granuladas com características de fluxo melhoradas e uma quantidade reduzida de partículas finas.

ANTECEDENTES

15 Os processos de granulação a seco provêm opções viáveis para compostos sensíveis a umidade, de fluxo deficiente. Entretanto, existe na técnica uma necessidade de desenvolver um processo de granulação a seco melhorado que provê uma composição de fármaco que é uma mistura final capaz de fluir contendo uma quantidade relativamente pequena de partículas
20 finas.

SUMÁRIO

 A presente invenção provê métodos para o processamento de granulação a seco de uma composição farmacêutica para prover uma composição com características de fluxo melhoradas e uma quantidade reduzida
25 de partículas finas. Os métodos preferidos compreendem comprimir uma composição farmacêutica até uma dureza pré determinada (preferivelmente cerca de 800 a 900 kPa) para produzir uma ou mais pastilhas, e triturar a(s) pastilha(s) com um granulador oscilante para formar grânulos. Os grânulos produzidos dessa maneira podem depois ser dimensionados, por exemplo,
30 com uma peneira dentro do granulador oscilante. O granulador oscilante pode ser um granulador oscilante Stokes. O granulador oscilante pode ter uma peneira de 0,635 cm (0,25 polegada) para triturar as pastilhas e uma peneira

de 16 malhas para dimensionar os grânulos. Os grânulos dimensionados podem ter um diâmetro médio de cerca de 100 a cerca de 200 microns. Em um aspecto detalhado, os grânulos dimensionados podem ter um diâmetro médio de cerca de 150 microns. Em um aspecto adicional detalhado, não
5 mais do que 35% dos grânulos dimensionados têm um diâmetro que possui cerca de 75 microns ou menos.

BEVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

As Figuras 1A, 1B, e 1C mostram um *design* experimental para o equipamento de trituração de pastilha, dureza de pastilha, e equipamento de
10 trituração final.

A Figura 2 mostra o efeito do equipamento de trituração sobre a trituração da pastilha como medido pela análise de peneira através de uma peneira de 20 malhas.

A Figura 3 mostra o efeito da dureza da pastilha como medido
15 pela análise de peneira da granulação pré-mistura final.

A Figura 4 mostra o efeito de Comil, Fitzmill, e Oscillator sobre a trituração final como medido pela análise de peneira da granulação pré-mistura final.

A Figura 5 mostra o efeito de Oscillator sobre a trituração da
20 pastilha como medido pela análise de peneira da granulação de pré-mistura final.

A Figura 6 mostra o efeito de Fitzmill sobre a trituração da pastilha como medido pela análise de peneira da granulação pré-mistura final.

A Figura 7 mostra o efeito da força de compressão sobre a dureza do comprimido para trituração de Comil-Comil, Comil-Fitzmill, ou Comil-Oscillator.
25

A Figura 8 mostra o efeito da força de compressão sobre a dureza do comprimido para trituração de Comil-Comil, e Oscillator -Oscillator ou Fitzmill -Fitzmill.

A Figura 9 mostra o efeito da força da compressão sobre a dureza do comprimido para Comil-Comil, trituração em 58,84 N, 78,45 N ou 98,06 N (6 kp, 8 kp, ou 10 kp).
30

A Figura 10 mostra taxas de dissolução de composições farmacêuticas trituradas através de um processo de peneirar o Oscillator – trituração de Oscillator.

DESCRIÇÃO DETALHADA

5 A presente invenção provê métodos para processamento da granulação a seco de uma composição farmacêutica para melhorar o fluxo da composição farmacêutica. Acredita-se que tais métodos sejam aplicáveis a qualquer composição que inclui pelo menos um ingrediente farmacêutico ativo (API). APIs particularmente preferidos são aqueles que são sensíveis a
10 umidade e/ou ao calor, e por isso não podem ser granulados úmidos, e aqueles APIs que têm variação de batelada para batelada em morfologia, tamanho médio de partícula, distribuição média de partícula, densidade, natureza eletrostática e outras propriedades de massa que resultam em fluxo pobre e variável, ou distribuição do API na mistura final. As composições
15 farmacêuticas de acordo com a invenção podem também incluir um ou mais veículo, excipiente, diluente, estabilizador, tampão ou outros aditivos farmacêuticamente aceitáveis, tais como ácido ascórbico ou glutathione, agentes quelantes, proteínas de peso molecular baixo, composições que reduzem a depuração ou hidrólise da formulação farmacêutica. APIs e aditivos representativos são conhecidos do técnico versado e são descritos em detalhes
20 na literatura científica e de patentes, como por exemplo, Remington's Pharmaceutical Science, 18ª Edição, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pa. ("Remington's"), ou Physicians Desk Reference, Thompson, 2006. Acredita-se que os métodos da invenção são particularmente úteis para pro-
25 cessar composições sensíveis a umidade.

Os métodos da invenção envolvem comprimir uma composição farmacêutica, preferivelmente até uma dureza de cerca de 68,65 N (7 kiloponds) a cerca de 88,26 N (9 kiloponds), preferivelmente cerca de 78,45 N (8 kiloponds), para produzir uma ou mais pastilhas. A medida da dureza é
30 equivalente a cerca de 600 kPa a cerca de 1100 kPa, ou preferivelmente cerca de 800 kPa. O teste de dureza é destinado a determinar, sob condições definidas, a resistência ao esmagamento de pastilhas, grânulos ou

comprimidos, medidos pela força necessária para rompê-los através do esmagamento. Os resultados são usualmente expressos em Newton ou kiloponds. Nesse trabalho a máquina de Teste de Dureza do comprimido de 8M, Dr. Scheuniger Pharmatron com S.N. 02228 foi usada. A descrição da técnica pode ser encontrada em European Pharmacopeia-2006 (Farmacopéia Européia-2006) (01/2005:20909). Qualquer um dos muitos tipos de aparelhos conhecidos na técnica pode ser usado para comprimir a composição e produzir as pastilhas. Aparelhos preferidos incluem, por exemplo, prensas de comprimidos rotativas que têm um sistema de monitorar e controlar o perfil da compressão incluindo, mas não limitados às marcas Manesty, Betapress e SMI Directory System, modelo V3.0200 (SMI Inc.).

Os métodos da invenção também envolvem trituração das pastilhas para formar grânulos. Embora qualquer um dos muitos tipos de aparelhos de trituração conhecidos na técnica pode ser usado, é preferido um granulador oscilante que é possível de ser usado, por exemplo, um granulador oscilante Stokes ou um granulador oscilante de outro fabricante. O granulador preferivelmente produz grânulos que têm um tamanho médio de partícula de cerca de 100 microns a cerca de 200 microns (preferivelmente cerca de 150 micron). Nas modalidades da invenção em que um granulador oscilante é usado, é preferivelmente que ele seja equipado com uma peneira (preferivelmente uma peneira de 0,635 cm (0,25 polegada) para triturar as pastilhas.

Uma vez formados, os grânulos de acordo com a invenção são dimensionados, isto é, grânulos de tamanho(s) desejável(is), ou que estão dentro de uma ou mais faixas de tamanho desejáveis são separados de grânulos de tamanho(s) indesejável(is) ou estão dentro de uma ou mais faixas de tamanho indesejável. Qualquer uma das muitas técnicas e aparelhos de dimensionamento conhecidos na técnica podem ser usados, embora é preferido usar um granulador oscilante que é equipado com uma peneira (preferivelmente uma peneira de 16 malhas) apropriadamente posicionado para dimensionar os grânulos que são produzidos na etapa de trituração. Grânulos dimensionados preferivelmente têm um diâmetro médio de cerca de 150

a cerca de 200 microns (mais preferivelmente cerca de 170 microns) e/ou não mais do que cerca de 35% dos grânulos dimensionados têm um diâmetro que é cerca de 75 microns ou menos.

Em uma modalidade representativa da presente invenção, uma
5 formulação farmacêutica exemplar, como na Tabela 1 contendo um ingrediente farmacêutico ativo, foi processada para nivelar de forma arredondada as pastilhas de 14,3 mm que foram comprimidas até 58,84 N (6 kilo-ponds (kp)), 78,45 N (8kp), e dureza de 98,06 N (10kp) em um Manesty Betapress. 626 kPa é equivalente a 6 kp, 833 kPa é equivalente a 8 kp, e 1041 kPa
10 (1,041 MPa) é equivalente a 10 kp. As pastilhas foram ainda processadas através de Quadro Comil 197s com um impulsionador redondo e sem nenhum espacejador para trituração de pastilha ou 3,175 mm (0,125 polegada) de espacejadores para trituração final; Stokes Oscillator 43A; e/ou Fitzmill Homoloid JT6 equipado com peneira de 6,35mm (0,635 cm (0,25 polegada))
15 para trituração inicial e peneira de 1,18mm (16 malhas) para dimensionamento final. As Figuras 1A, 1B, e 1C resumem o design do método de trituração do experimento.

Tapentadol é um API que é um analgésico altamente solúvel na água que atua centralmente. O Tapentadol é predominantemente retangular
20 ou um pó cristalino em forma de bastão. A distribuição do tamanho de partícula da substância do fármaco usado nesse trabalho tem uma faixa de D50 a partir de 50 até 250 microns. O D10 pode ser tão baixo quanto 5 microns, enquanto o D99 pode ser tão alto quanto 500 microns. Entretanto, a distribuição do tamanho de partícula da substância do fármaco é controlada durante
25 a cristalização, trituração ou micronização do API que até um tamanho menor do que um micron não terá a processabilidade afetada, como descrito aqui a seguir, ou o atributo do produto de fármaco. É esperado que outros APIs com propriedades similares, tal como o Tramadol, tenham um comportamento similar.

Tabela 1. Formulação farmacêutica exemplar para um ingrediente farmacêutico ativo (API)

Matéria Prima	Alvo % em p/p	Faixa (% em p/p)
Tapentadol HCl	33	8-50
Hipromelose 2208	14	10-40
Celulose Microcristalina	51	20-80
Dióxido de Silicose Coloidal	0,5	0.10-0.75
Estearato de Magnésio	0,3	0.10-0.75
Adições Extra-granulares		
Dióxido de Silicose Coloidal	0,5	0.10-0.75
Estearato de Magnésio	0,3	0.10-0.75
Totais	100	100

Os fatores a ser considerados no design do método de trituração incluem dureza da pastilha (força de compressão), e técnicas de trituração para a primeira passagem da trituração e trituração final. As propriedades do processo de granulação a seco foram medidas como distribuição de tamanho de partícula, densidade, teste de fluxo, perfil de compressão e propriedades do comprimido.

A análise do tamanho de partícula pós a trituração inicial das pastilhas, foi medida pelo percentual de material triturado para pastilhas que foi passado através de uma peneira de 20 malhas.

As densidades de volume e batida, tamanho de partícula e análise de fluxo foram obtidas para o material triturado misturado final. O Sotax Flow Tester produziu os dados de fluxo, em que a taxa de fluxo da amostra foi medida como uma proporção (α/α_{ref}) para aquela de referência (areia granular).

As Figuras 1A, 1B, e 1C mostram o design experimental para equipamento de trituração de pastilha, dureza de pastilha e equipamento de trituração final. A Figura 1A mostra um processo de batelada de fazer pasti-

lha que varia a dureza de comprimido de força de compressão do alvo de 6 kp, 8 kp, ou 10 kp, com uma peneira de 0,635 cm (0,25 polegada) Comil para trituração inicial e Comil de 16 malhas para o dimensionamento final. 626 kPa é equivalente a 6 kp, 833 kPa é equivalente a 8 kp, e 1041 kPa (1,041 MPa) é equivalente a 10 kp. A Figura 1B mostra um processo de formação de pastilha variando o equipamento de trituração de pastilha usando a dureza tab da força de compressão de 78,45 N (8 kp), com uma peneira Comil de 0,635 cm (0,25 polegada) para a trituração inicial, e mesh Comil 16 para o dimensionamento final; um Stokes Oscillator de peneira de 0,635 cm (0,25 polegada) para trituração inicial e mesh Stoke Oscillator 16 para o dimensionamento final; ou uma peneira Fitzmill de 0,635 cm (0,25 polegada) para trituração inicial e mesh Fitzmill 16 para o dimensionamento final. A Figura 1C mostra um processo de batelada de produção de pastilha variando o equipamento final de trituração, usando uma dureza tab de força da compressão alvo de 8 kp, com uma peneira Comil de 0,635 cm (0,25 polegada) para a trituração inicial e uma mesh Comil 16 para o dimensionamento final; com uma peneira Comil de 0,635 cm (0,25 polegada) para trituração inicial e mesh Stoke Oscillator 16 para o dimensionamento final; ou com uma peneira Comil de 0,635 cm (0,25 polegada) para a trituração inicial e uma mesh Fitzmill 16 para o dimensionamento final.

A Figura 2 mostra o efeito do equipamento de trituração sobre a trituração da pastilha como medida pela análise da peneira através de uma peneira de mesh 20. O Stokes Oscillator produz a percentagem mais baixa de partículas finas que é menos do que 840 microns.

A Figura 3 mostra o efeito da dureza da pastilha como medido pela análise de peneira da granulação de pré-mistura final. A Figura mostra que a dureza da pastilha de 8 kp com uma peneira Comil de 0,635 cm (0,25 polegada) e um processo de mesh Comil 16 malhas provê um tamanho médio de partícula maior em seguida à granulação de pré-mistura final.

A Figura 4 mostra os efeitos da Comil, Fitzmill, e Oscillator sobre a trituração final como mensurado pela análise de peneira da granulação de pré-mistura final. A Figura mostra que a dureza da pastilha de 78,45 N (8kp)

cm uma peneira Comil de 0,635 cm (0,25 polegada) e processo de mesh Oscillator 16 provê um tamanho médio de partícula maior em seguida à granulação de pré-mistura final.

5 A Figura 5 mostra os efeitos do Oscillator sobre a trituração da pastilha como mensurado pela análise de peneira da granulação de pré-mistura final. A Figura mostra que a dureza da pastilha de 78,45 N (8kp) com uma peneira Oscillator de 0,635 cm (0,25 polegada) e processo de mesh Oscillator 16 provê um tamanho médio de partícula maior seguindo a granulação de pré-mistura final.

10 A Figura 6 mostra os efeitos do Fitzmill sobre a trituração da pastilha como mensurado pela análise de peneira da granulação de pré-mistura final. A Figura mostra que a dureza da pastilha de 8 kp com uma peneira Fitzmill de 0,635 cm (0,25 polegada) e o processo de mesh Fitzmill 16 provê um tamanho médio de partícula ligeiramente maior do que uma
15 peneira Comil de 0,635 cm (0,25 polegada) e uma mesh Fitzmill 16 em seguida à granulação de pré-mistura final.

Tabela 2 mostra o efeito da dureza da pastilha sobre as características físicas da mistura final. A tabela mostra que a dureza da pastilha de 78,45 N (8kp) com uma peneira Comil de 0,635 cm (0,25 polegada) e processo de Comil 16 mesh provê um tamanho médio de partícula de 75 microns e cerca de 50,5% das partículas são inferiores a 75 micron.

Tabela 2 - Efeito da dureza da pastilha sobre as características físicas da mistura final

	Comil-Comil=6kp	Comil-Comil=8kp	Comil-Comil=10kp
Fluxo (proporção-Sotax)			
Trituração Pós Final	0,31	0,24	0,2
Mistura Final	0,3	0,34	0,29
Densidade			
Densidade aparente (g/mL)	0,45	0,47	0,45

Densidade Batida (g/mL)	0,68	0,74	0,71
Tamanho de Partícula			
D50 (microns)	56	75	64
<75 microns (%)	66,5	50,5	59,9

- A Tabela 3 mostra o efeito do equipamento de trituração sobre as características físicas da mistura final. A tabela mostra que uma dureza de pastilha de 8kp com uma peneira de Oscillator de 0,635 cm (0,25 polegada) e um processo de mesh Oscillator 16 provê um tamanho médio de partícula de cerca de 172 microns e cerca de 34,5 % das partículas são menores do que 75 micron.

Tabela 3. Efeito do equipamento de trituração sobre as características físicas da mistura final.

	Comil-Comil	Fitzmill-Fitzmill	Oscillator-Oscill.
Fluxo (proporção- Sotax)			
Trituração Pós Final	0,31	0,39	0,4
Mistura Final	0,3	0,55	0,55
Densidade			
Densidade aparente (g/mL)	0,45	0,48	0,45
Densidade Batida (g/mL)	0,68	0,69	0,71
Tamanho de Partícula			
D50 (microns)	56	85	172
<75 microns	66,5	47	34,5

- A Tabela 4 mostra um resumo dos resultados experimentais discutidos acima. Pastilhas lisas redondas com 14,3 mm de diâmetro foram comprimidas até uma dureza de 58,84 N, 78,45 N e 98,06 N (6 kilo-ponds

(kp), 8kp, e 10kp.) 626 kPa é equivalente a 6 kp, 833 kPa é equivalente a 8 kp, e 1041kPa (1,041 MPa) é equivalente a 10 kp. As fresadoras utilizadas foram Quadro Comil 197s, Stokes Oscillator 43A, e Fitzmill Homoloid JT6 equipadas com peneira de 6,35 mm para a trituração inicial e uma peneira de 1,18 mm para o dimensionamento final. As densidades de Volume e Derivação, tamanho de partícula e teste de fluxo foram obtidos usando o Sotax Flow Tester, em que a taxa de fluxo das amostras é obtida como uma proporção (α/α_{ref}) para aquela de uma referência (areia granular).

Os resultados indicam que a dureza de ponto médio de 8kp rende o fluxo de mistura final mais desejável, a menor quantidade de granulação fina, um tamanho médio de partícula maior, e uma granulação mais densa.

Tabela 4. Efeitos de Dureza da pastilha sobre as propriedades dos grânulos

Dureza da pastilha (kp)	Delgados (<75 μ m) (%)	Tamanho Médio de Partícula D_{50} (μ m)	Proporção relativa de fluxo (α/α_{ref})	Densidade (g/mL)	
				Aparente	Batida
(6) 58,84	66,5	56	0,3	0,45	0,68
(8) 78,45	50,5	75	0,34	0,47	0,74
(10) 98,06	59,9	64	0,29	0,45	0,71

A comparação entre as diferentes técnicas de trituração indica que os Stokes Oscillator e Fitzmill Holomoid produzem um fluxo de mistura final similar ($\alpha/\alpha_{ref} = 0,55$) enquanto aquele do Comil foi consideravelmente mais baixo ($\alpha/\alpha_{ref} = 0,30$). O Stokes Oscillator produz grânulos de tamanho de partícula médio maior com menos quantidade de partículas sob 75 microns (Stokes: $D_{50} = 172$ micron e 34,5% < 75 microns; Fitzmill: $D_{50} = 85$ micron e 37,0% < 75 microns; Comil: $D_{50} = 56$ micron e 66,5% < 75 microns).

O estudos sugerem que a mistura final mais fluida contendo a menor quantidade de partícula fina para essa formulação é alcançada utilizando o Stokes Granulador oscillator e uma dureza de pastilha inicial de 8kp.

Em formulações exemplares, a proporção de ingrediente farma-

cêutico ativo (API) para a celulose microcristalina (MCC) variou de uma proporção de 1:10 para 5:2. A proporção do API para Hipromelose varia de 1:5 a 5:1. A proporção de MCC para Hipromelose teve uma variação de 1:2 a 8:1. O processo de fabricação de pastilha inclui, mas não está limitado às etapas a seguir:

1. Peneirar API, Metolose e MCC e dioxido de silicone Coloidal através de mesh #20.
2. Transferir os materiais peneirados para o Bohle Bin Blender 20 L, e misturar durante 10 minutos a uma velocidade de 25 rpm.
3. Peneirar o estearato de magnésio através de uma mesh #30 e carregar para o misturador na etapa 2 e misturar por 5 minutos em uma velocidade de 25 rpm.
4. Fazer a amostragem de materiais misturados para fluidez, umidade, densidades de volume e batida, e análise de distribuição de tamanho de partícula.
5. Transferir o material para compressão no Manesty Betapress. Usar 16 estações e utensílio formatado redondo e liso, com uma faixa de diâmetro de 14 a 20mm (preferivelmente 20mm). Comprimir as pastilhas até uma dureza especificada.
6. Usar o Stoke Oscillator equipado com uma peneira de 3 malhas para triturar (Primeira Fase) se não estiver especificado no registro de batelada fornecido
7. Peneirar os grânulos da Etapa 6 e dióxido de silicone coloidal (extra-granular) através de mesh #20. Carregar os materiais rastreados para o 20 L Bohle Bin Blender. Misturar os materiais por 5 minutos em uma velocidade de 25 rpm.
8. Peneira o estearato de magnésio através de uma mesh #30. Carregar o material no misturador da etapa anterior e misturar por 5 minutos.
9. As amostras foram tiradas da mistura final para fluidez, umidade, densidades de volume e batida, e análise de distribuição de tamanho de partícula.
10. Transferir o material para compressão.

11. Comprimir o material usando o Manesty Betapress com 16 estações usando utensílio de formato de cápsula modificada 17x7mm.

A resistência mecânica de um pó farmacêutico compacto é uma função complexa das propriedades dos materiais, que constituem o compacto e a tensão do processo dinâmico, ao qual as partículas individuais estão sujeitas. Dessa maneira é importante selecionar um procedimento que resulte em compactos que têm as propriedades requeridas. É também importante identificar um procedimento padrão que capacita a pessoa para indicar a resistência mecânica do compacto. Devido a sua natureza frágil, os compactos farmacêuticos usualmente perdem a tensão durante o estresse. Resistência tênsil é a propriedade de um compacto resistir a uma falha de estresse tênsil. Essa técnica não depende da espessura da pastilha ou do comprimido. A caracterização de compactos farmacêuticos é realizada pelo pedido de compressão diametral (J.T. Fell and J.M. Newton, "Determination of comprimido strength by the diametral-compression test," *J. Pharm. Sci.* **59**: 688–691, 1970).

$$\sigma = 2P/\sigma DT$$

Quando σ é a resistência tênsil (Pa), P é a força de ruptura (N), D é o diâmetro do comprimido (m) e T é a espessura de comprimido (m). (Fell and Newton, 1970)

As pastilhas foram comprimidas para ter 626 kPa (equivalente a 6 kp), 833 kPa (equivalente a 8 kp) e 1041 kPa (1,041 MPa) (equivalente a 10 kp). As pastilhas foram produzidas com aproximadamente 1000 mg em peso (800 a 1500 mg). A espessura das pastilhas varia inversamente com o diâmetro. A faixa de diâmetro da pastilha nesse projeto foi de 14 mm a 20mm com a respectiva espessura de pastilha aproximada de 6mm e 3mm. Os comprimidos com dureza diferente resultaram, tipicamente na faixa de 800 a 900 kPa.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser incorporadas em formulações farmacêuticas líquidas ou sólidas. Formulações líquidas representativas são aquelas em que a composição farmacêutica é dissolvida em um veículo farmaceuticamente aceitável, por

exemplo, um veículo aquoso se a composição é solúvel na água. Exemplos de soluções aquosas que podem ser usadas em formulações para distribuição enteral, parenteral ou transmucosal incluem, *por exemplo*, água, sal, sal tamponado de fosfato, solução de Hank, solução de Ringer, dextrose/salina, 5 soluções de glicose e similares. As formulações podem conter substâncias auxiliares farmacêuticamente aceitáveis como requerido para aproximar condições fisiológicas, tais como agentes de tamponagem, agentes de ajuste de tonicidade, agentes umectantes, detergentes e similares. Os aditivos podem também incluir ingredientes aditivos adicionais tais como os agentes 10 bactericidas, ou estabilizadores. Por exemplo, a solução pode conter acetato de sódio, lactato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, monolaurato de sorbitan ou oleato de trietanolamina. Essas composições podem ser esterilizadas através de técnicas de esterilização convencionais bem conhecidas, ou podem ser filtrado estéril. As soluções aquosas 15 resultantes podem ser embaladas para uso no estado em que se encontram, ou liofilizadas, a preparação liofilizada sendo combinada com uma solução aquosa estéril antes da administração. A concentração do composto ativo nessas formulações pode variar largamente, e será selecionada principalmente com base nos volumes de fluidos, viscosidades, peso corporal e similares, de acordo com o modo particular de administração selecionado e as 20 necessidades do paciente.

As formulações farmacêuticas sólidas podem ser formuladas como, *por exemplo*, pílulas, comprimidos, pós ou cápsulas. Por tais formulações, veículos sólidos convencionais não tóxicos podem ser usados que incluem, *por exemplo*, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, talco, celulose, glicose, sacarose, carbonato de magnésio, e similares. Para a administração oral, uma composição não tóxica farmacêuticamente aceitável é formada pela incorporação de 25 qualquer um dos excipientes normalmente empregados, tais como aqueles veículos previamente listados, de geralmente 10% a 95% do ingrediente ativo. Uma formulação não sólida pode também ser usada para administração enteral. O veículo pode ser selecionado de vários óleos incluindo aqueles de 30

petróleo, animal, de origem vegetal ou sintética, *por exemplo*, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo gergelim, e similares. Excipientes farmacêuticos apropriados incluem *por exemplo*, amido, celulose, talco, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, carbonato de cálcio, sílica gel, estearato de magnésio, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, cloreto de sódio, leite desnatado seco, glicerol, propileno glicol, água, etanol.

As formulações farmacêuticas da invenção, quando administradas oralmente podem ser protegidas de digestão. Isso pode ser realizado por complexação da formulação farmacêutica com uma composição para torná-la resistente à hidrólise ácida e enzimática, ou através de acondicionamento das formulações farmacêuticas em um veículo apropriadamente resistente tal como um lipossoma. Os meios de proteger os compostos da digestão são bem conhecidos na técnica, veja, *por exemplo*, Fix, *Pharm Res.* **13**: 1760-1764, 1996; Samanen, *J. Pharm. Pharmacol.* **48**: 119-135, 1996; U.S. Pat. No. 5,391,377, que descrevem composições lipídicas para distribuição oral de agentes terapêuticos (a distribuição lipossomal é discutida com detalhes adicionais, abaixo).

Na preparação das formulações farmacêuticas da presente invenção, a variedade de modificações pode ser usada e manipulada para alterar farmacocinéticos e biodistribuição. Diversos métodos para alterar farmacocinéticos e biodistribuição são conhecidos daqueles versados na técnica. Os exemplos de tais métodos incluem a proteção das composições da invenção em vesículas compostas de substâncias tais como proteínas, lipídeos (por exemplo, lipossomas, veja abaixo), carboidratos, ou polímeros sintéticos (discutidos acima). Para uma discussão geral sobre farmacocinéticos, veja, *por exemplo*, Remington's, Chapters 37-39.

Em uma modalidade, os compostos ativos são preparados com veículos que vão proteger o composto contra a eliminação rápida do corpo, tal como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de distribuição de microencapsulados. Polímeros biodegradáveis, biocompatíveis podem ser usados, tais como acetato de etileno vinila, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, e ácido polilático. Mé-

todos para a preparação de tais formulações serão evidentes para aqueles versados na técnica. Os materiais podem também ser obtidos comercialmente de Alza Corporation e Nova Pharmaceuticals, Inc. As suspensões de lipossomais (incluindo lipossomas alvejados para infectar células com anticorpos monoclonais para antígenos virais) podem também ser usadas como veículos farmacêuticamente aceitáveis. Esses podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos daqueles versados na técnica, por exemplo, como descrito na Patente U.S. de N°. 4.522.811.

É vantajoso formular composições orais ou parenterais na forma de unidade de dosagem para facilitar a administração e uniformidade da dosagem. A forma de unidade de dosagem como usado aqui a seguir refere-se a unidades fisicamente discretas apropriadas como dosagens unitárias para o sujeito a ser tratado, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada para o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido.

As composições farmacêuticas são geralmente formuladas como estéreis, substancialmente isotônicas e totalmente de acordo com todas as regulamentos das Boas Práticas de Fabricação (Good Manufacturing Practice) (GMP) da U.S. Food and Drug Administration.

Todas as publicações e pedidos de patente citados neste relatório descritivo são incorporadas aqui a seguir por referência em sua inteireza para todas as finalidades como se cada publicação individual ou pedido de patente fossem especificamente e individualmente indicadas para serem incorporadas por referência para todos os fins.

Embora a invenção anterior tenha sido descrita em alguns detalhes a título de ilustração e exemplo, para fins de esclarecimento e compreensão, ficará prontamente evidente para aquele versado na técnica, à luz dos ensinamentos desta invenção, que certas mudanças e modificações podem ser feitas para esse fim sem se afastar do espírito ou escopo das reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para produzir uma composição de grânulos seca, que compreende

5 comprimir uma composição farmacêutica para 800 a 900 kPa de rigidez para produzir uma ou mais pastilhas, e
 moer o um ou mais lingotes com um granulador oscilador para formar grânulos.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda dimensionar os grânulos.

10 3. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o dito dimensionamento é realizado com um granulador oscilador.

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o granulador oscilador tem uma tela de 0,635 cm (0,25 polegada) para moagem das pastilhas.

15 5. Método, de acordo com a reivindicação 3, em que o granulador oscilador tem uma tela de mesh 16 para dimensionar os grânulos.

6. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que os grânulos dimensionados têm um diâmetro médio de cerca de 100 microns a cerca de 200 microns.

20 7. Método, de acordo com a reivindicação 6, em que os grânulos dimensionados têm um diâmetro medido de cerca de 150 microns.

8. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que não mais que 35% dos grânulos dimensionados têm um diâmetro que e de cerca de 75 micra ou menos.

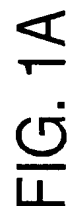


FIG. 1A

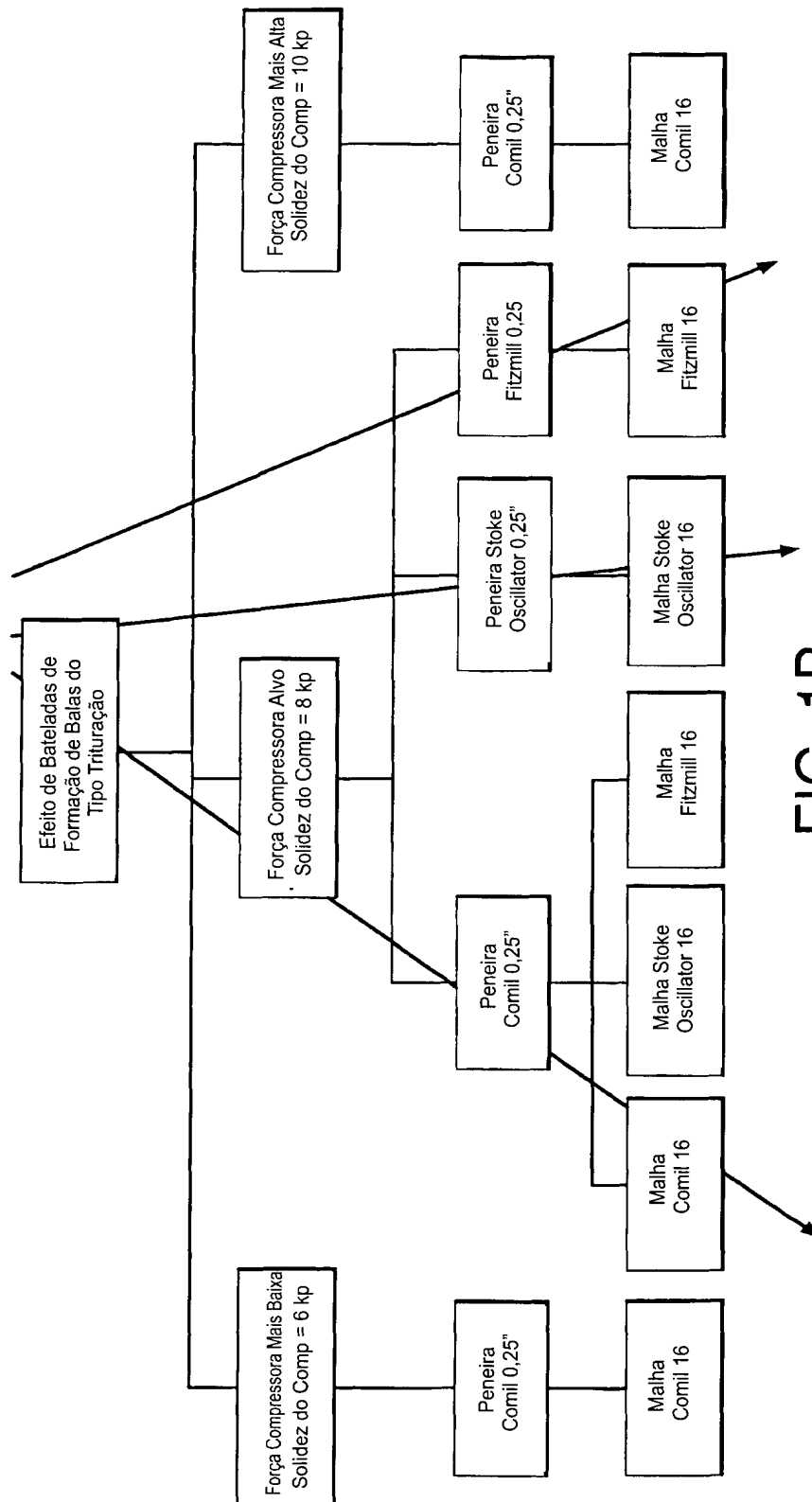


FIG. 1B

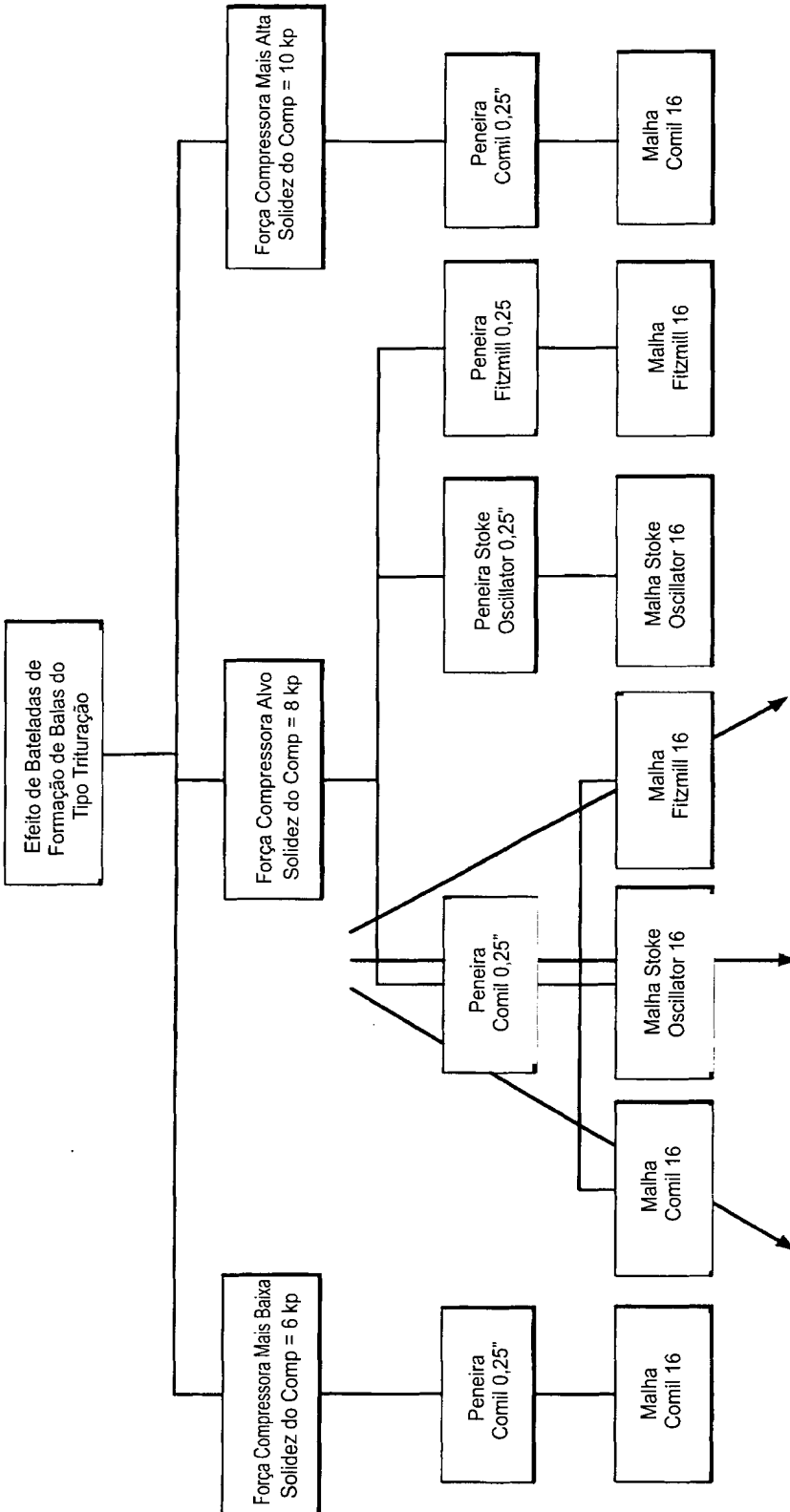
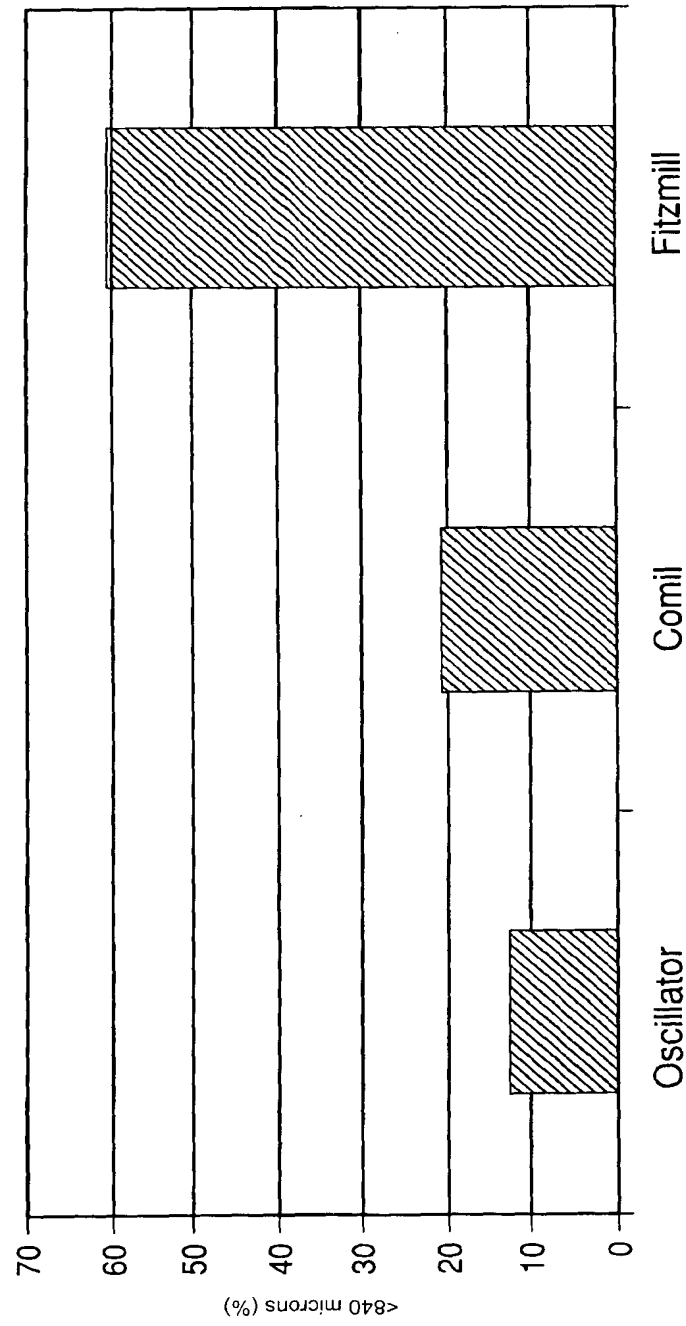


FIG. 1C



Técnica de Trituração

FIG. 2

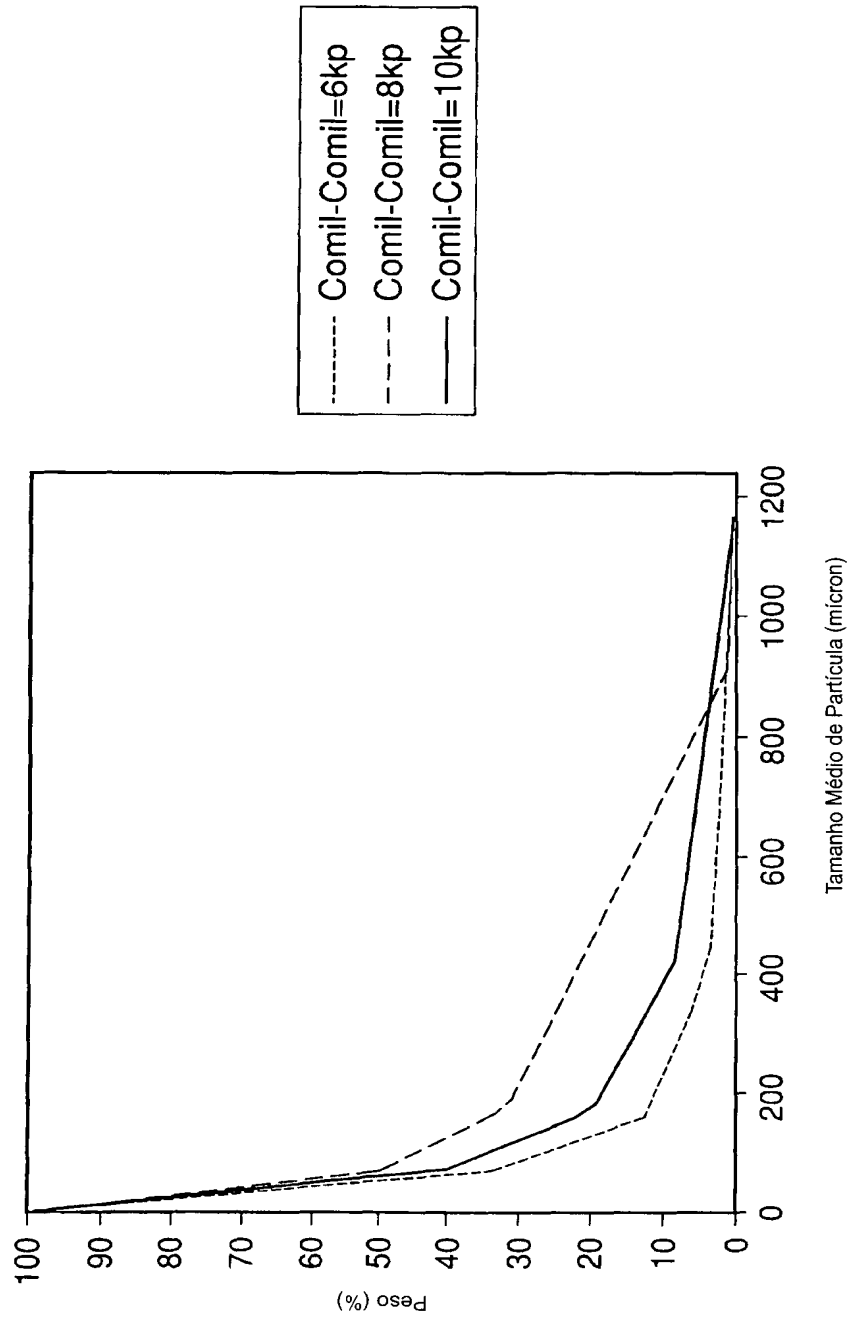


FIG. 3

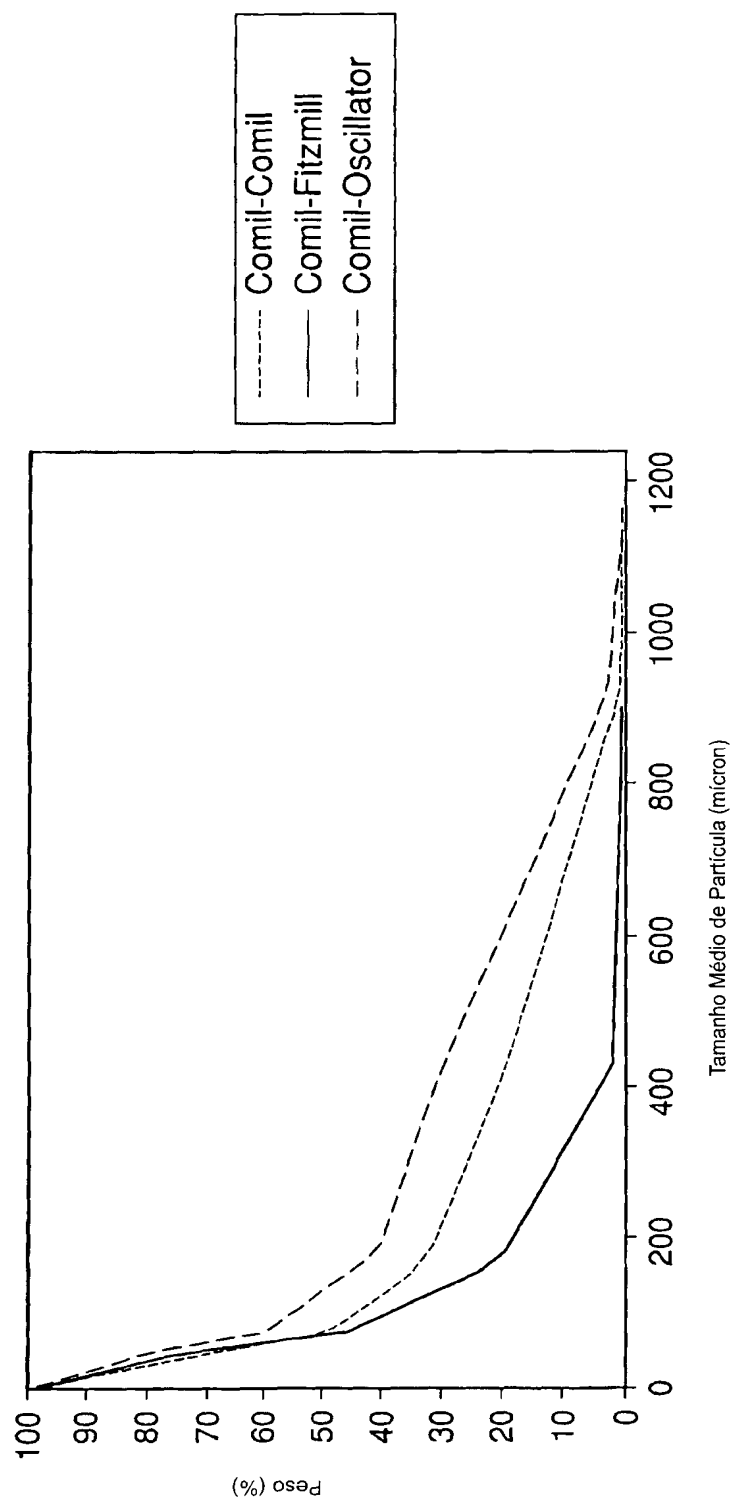


FIG. 4

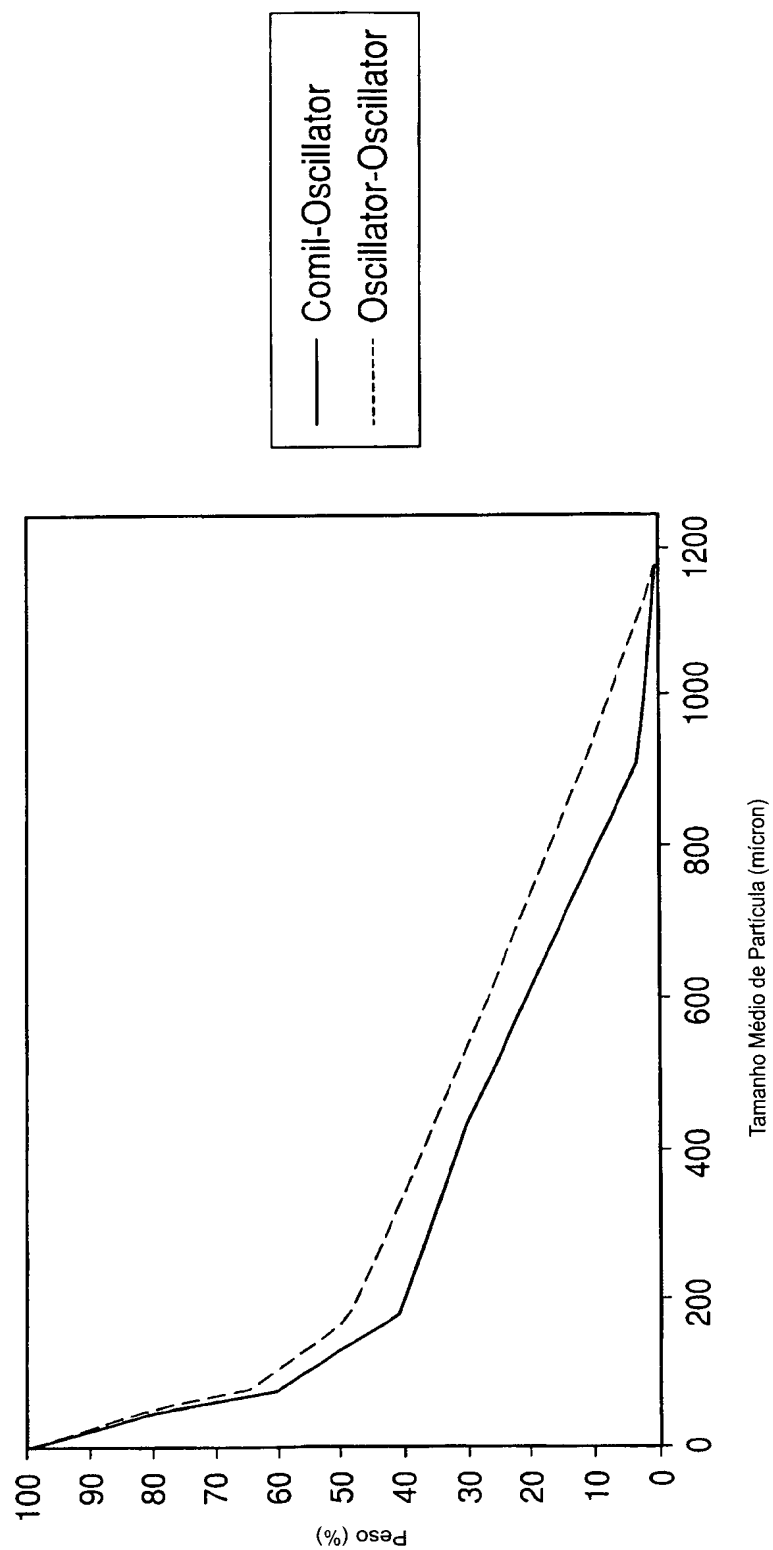


FIG. 5

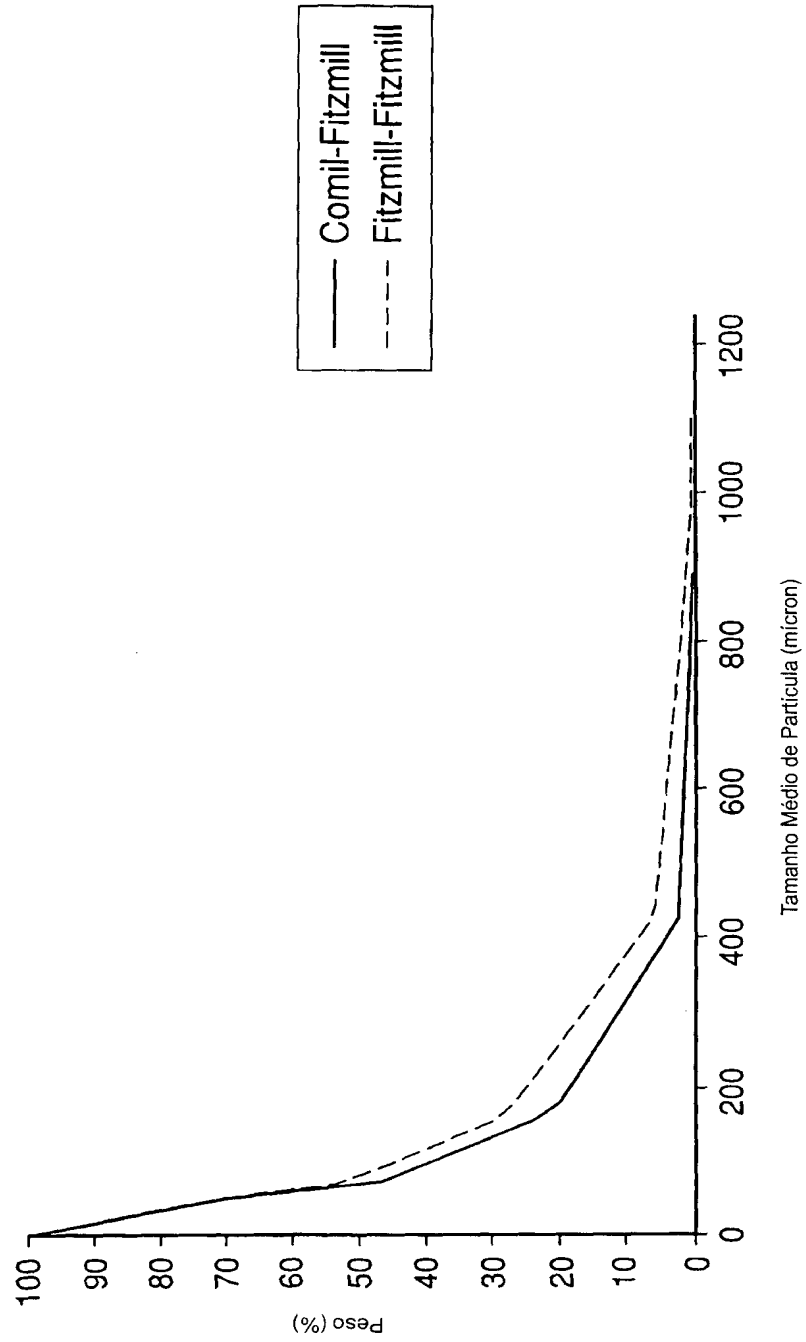


FIG. 6

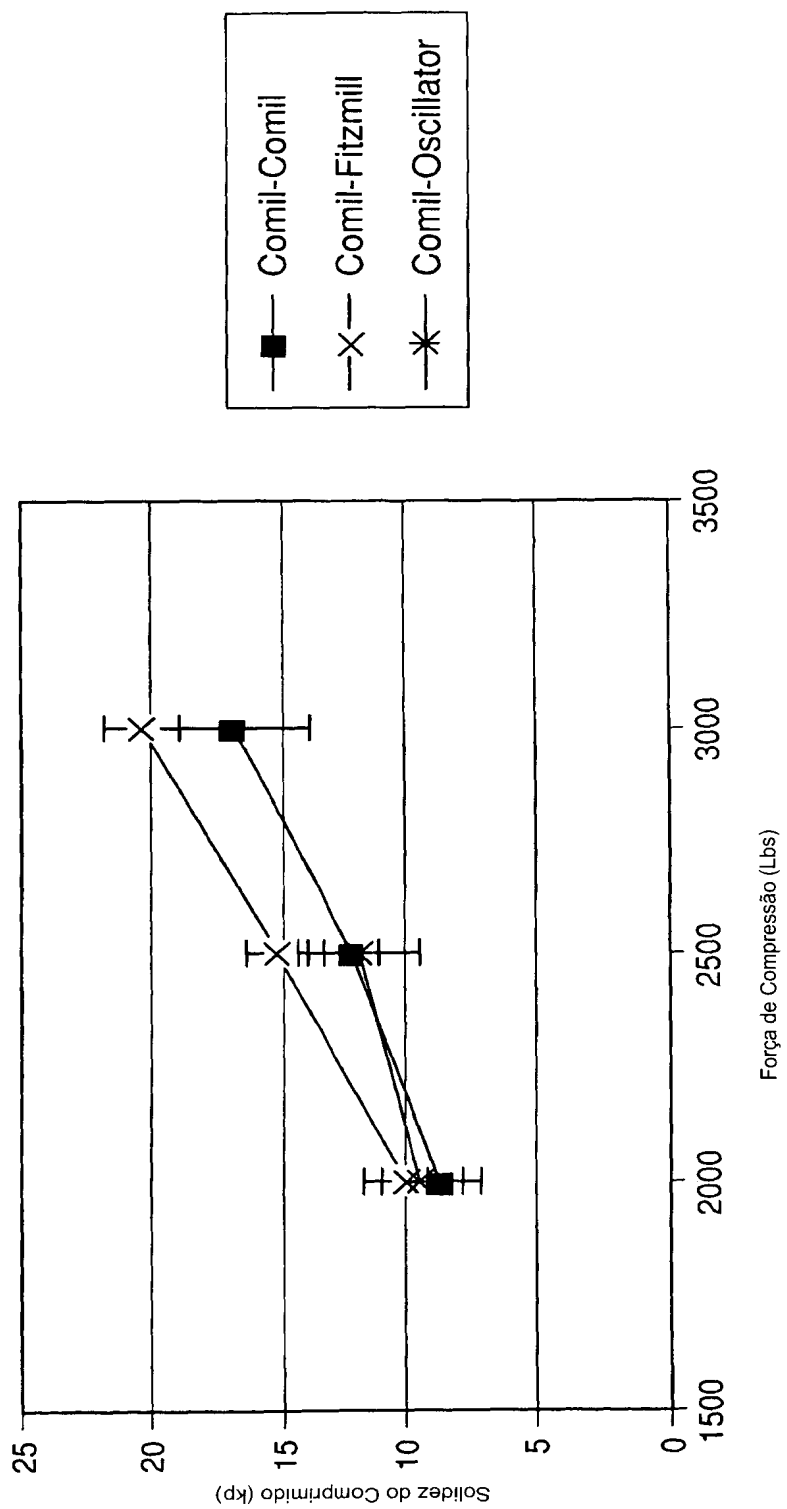


FIG. 7

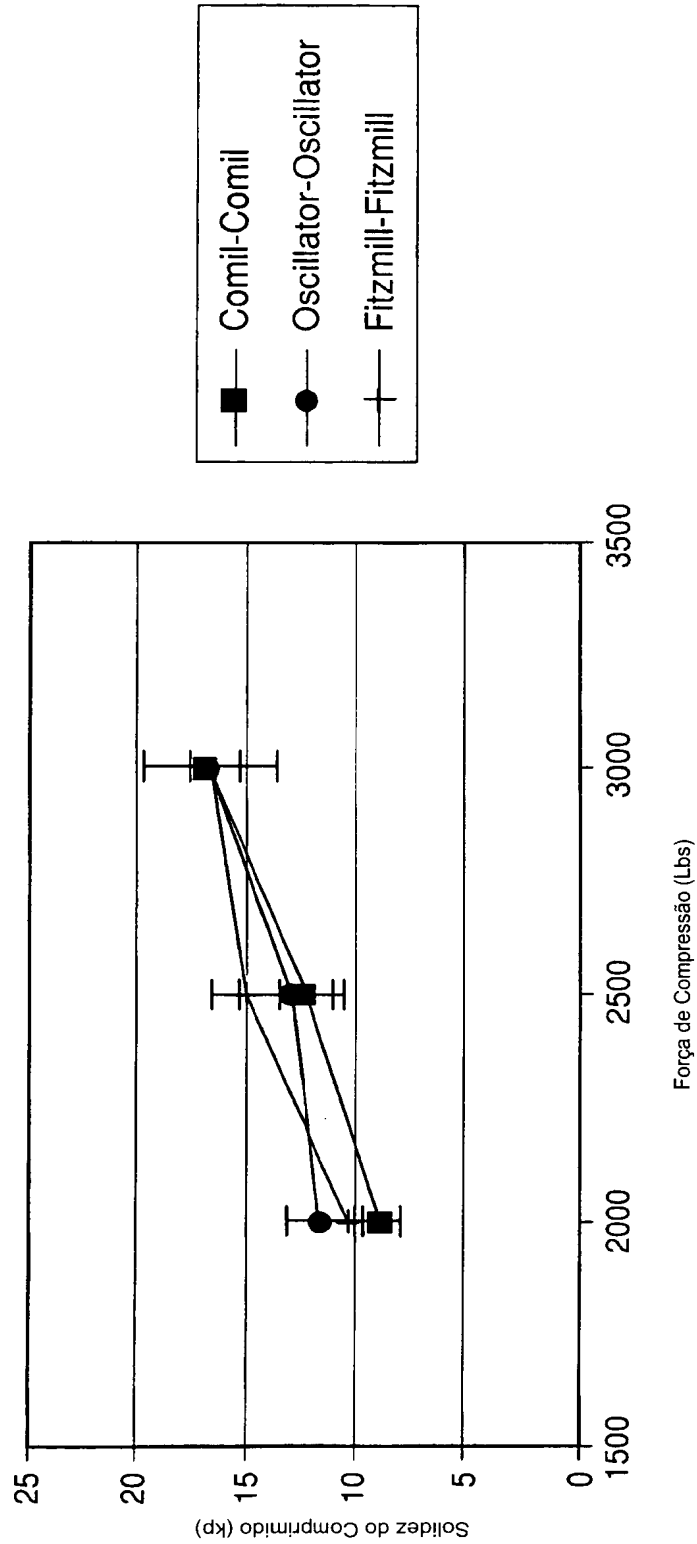


FIG. 8

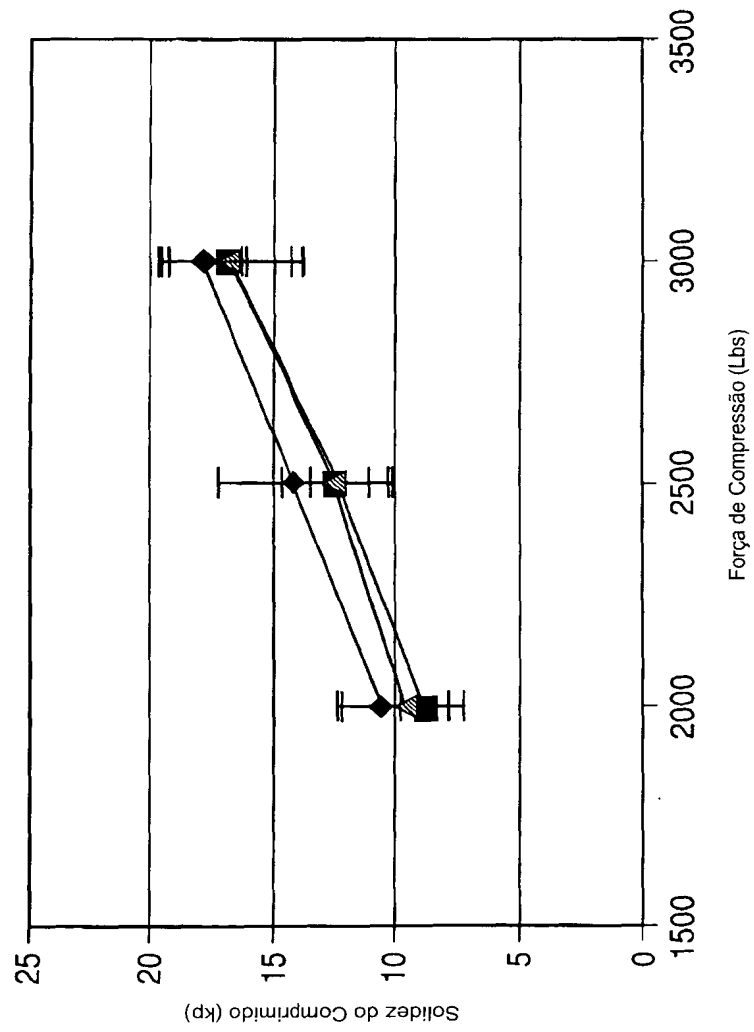


FIG. 9

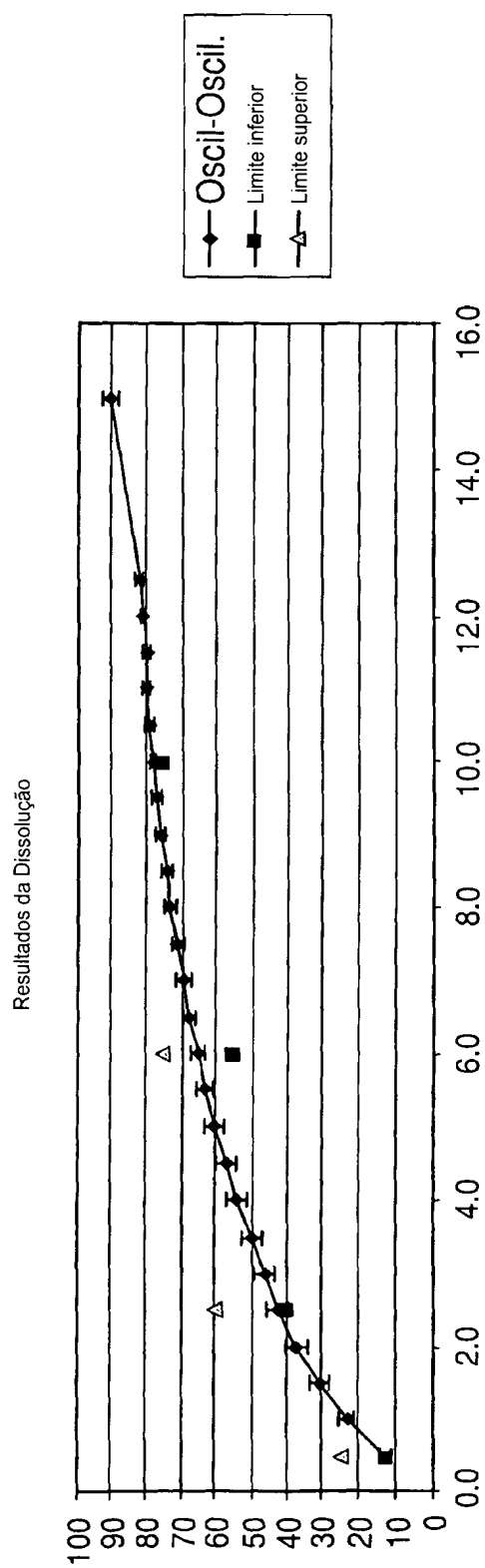


FIG. 10

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SECAS GRANULADAS E MÉTODOS PARA PRODUZIR AS MESMAS"**.

- 5 É proporcionado um método para processamento de granulação a seco de uma composição farmacêutica para proporcionar composições farmacêuticas granuladas com características de fluxo reduzidas e quantidades reduzidas de partículas finas.