



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

(11) BR 112012025015-9 B1



(22) Data do Depósito: 01/04/2011

(45) Data de Concessão: 30/07/2019

(54) Título: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA.

(51) Int.Cl.: A61K 9/16; A61K 31/4178; A61K 31/439; A61K 31/137; A61K 31/222; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/04/2010 US 61/320,202.

(73) Titular(es): THERAVIDA, INC..

(72) Inventor(es): MEHDI PABORJI; ROGER S. FLUGEL; ROBERT V. TUOHY, III; PETER R. P. FREED.

(86) Pedido PCT: PCT US2011031020 de 01/04/2011

(87) Publicação PCT: WO 2011/123836 de 06/10/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 01/10/2012

(57) Resumo: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS PARA TRATAMENTO DE BEXIGA HIPERATIVA. São apresentadas neste documento composições farmacêuticas compreendendo uma pluralidade de primeiras esferas compreendendo cada uma: um núcleo, uma primeira camada compreendendo pilocarpina ou seu sal farmaceuticamente aceitável; e uma segunda esfera e uma segunda camada compreendendo um primeiro polímero. Também são apresentadas composições farmacêuticas compreendendo uma pluralidade de segundas esferas cada uma compreendendo: um núcleo; e uma primeira camada compreendendo tolterodina ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Ainda são apresentadas formulações farmacêuticas compreendendo: a) uma pluralidade de primeiras esferas; b) uma pluralidade de segundas esferas; ou c) uma pluralidade de primeiras esferas e uma pluralidade de segundas.

**FORMULAÇÕES FARMACEUTICAS PARA TRATAMENTO DE BEXIGA
HIPERATIVA
PEDIDOS RELACIONADOS**

5 Este pedido reivindica prioridade sobre o Pedido Provisório nº U.S. 61/320.202, depositado em 1 de Abril de 2010, por Mehdi Paborji e intitulado "FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS FOR THE TREATMENT OF OVERACTIVE BLADDER", que é incorporado aqui para referência em sua totalidade.

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção é no campo de formulações farmacêuticas e em determinadas formulações compreendendo pilocarpina ou cevimeline, formulações compreendendo um antagonista muscarínico e formulações que compreendem uma combinação de pilocarpina ou cevimeline e um antagonista muscarínico.

FUNDAMENTOS DA DIVULGAÇÃO

15 Antagonistas muscarínicos, como tolterodina, são conhecidos para o tratamento de bexiga hiperativa. No entanto, um efeito colateral adverso destes tratamentos é a boca seca. Esse efeito colateral provoca desconforto significativo ao paciente e reduz extremamente a conformidade. O trabalho anterior mostrou que a combinação de tolterodina ou oxibutinina com pilocarpina, um agonista de
20 receptores muscarínicos que aumenta a formação de saliva pode reduzir significativamente os incidentes de boca seca, não afetando a eficácia do antagonista dos receptores muscarínicos. Ver, por exemplo, Patente U.S. nº 7.666.894, 7.678.821 e 7.781.472, e Publicação de Pedido U.S. nº 2009/0275629 e 2010/0152263, que são incorporados aqui por referência na sua totalidade.

25 Como discutido nas publicações acima mencionadas, não se pode simplesmente tomar um antagonista muscarínico e pilocarpina ou cevimeline e esperar obter a desejada eficácia clínica. O tempo de administração de agonistas muscarínicos vis-à-vis, a administração do antagonista muscarínico, tem que ser ajustado corretamente para que o aumento máximo na formação da saliva devido
30 à administração do agonista muscarínico seja atingido ao mesmo tempo em que a experiência máxima de boca seca devido à administração do antagonista muscarínico. Tomar dois comprimidos em dois momentos distintos, onde a diferença de tempo entre as duas administrações tem que ser exata, é

inconveniente, incômodo e reduz a adesão do paciente. Portanto, uma única formulação farmacêutica é necessária, em que o atraso de tempo desejado e o perfil de liberação são incorporados.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 São divulgadas aqui composições farmacêuticas compreendendo uma pluralidade de primeiros grânulos, cada um compreendendo: um núcleo; uma primeira camada composta por pilocarpina, cevimeline ou um sal farmaceuticamente aceitável e uma segunda camada composta por um primeiro polímero. Também divulgadas são composições farmacêuticas compreendendo
10 uma pluralidade de segundos grânulos cada um compreendendo: um núcleo; e uma primeira camada compreendendo um antagonista muscarínico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. São divulgadas formulações farmacêuticas que compreendem: a) a pluralidade dos primeiros grânulos; b) uma pluralidade dos segundos grânulos; ou c) uma pluralidade de primeiros grânulos e uma
15 pluralidade de segundos grânulos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES

Aspectos da divulgação presente incluem formulações farmacêuticas compreendendo um antagonista muscarínico em uma formulação de liberação imediata. Uma vez ingerido por um sujeito, o antagonista muscarínico nestas
20 formulações começa a liberar no intestino, para ser sistemicamente absorvido na corrente sanguínea. Outros aspectos da divulgação presente incluem formulações farmacêuticas compreendendo pilocarpina ou cevimeline, sendo que ambos são agonistas muscarínicos. O agonista muscarínico das formulações farmacêuticas está presente em uma formulação de liberação imediata atrasada. Uma vez
25 ingerido, o agonista muscarínico não é liberado por algum tempo. Mas uma vez que o agonista muscarínico começa a ser liberado, é imediatamente liberado.

Em algumas modalidades o antagonista muscarínico das formulações divulgadas aqui é um composto que é usado para o tratamento de bexiga hiperativa. Em determinadas modalidades o antagonista muscarínico é
30 selecionado do grupo constituído por tolterodina, 5-hidroxi metil tolterodina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, darifenacina, tróspio, imidafenacina, propiverina e diciclomina.

No contexto da presente divulgação, "liberação imediata" ou "imediatamente liberado" significa que pelo menos cerca de 70% do ingrediente farmacêutico ativo ingerido sob a forma de dosagem é liberado a partir da formulação farmacêutica dentro de cerca de 30 a 60 minutos de ingestão da forma de dosagem. Por "não liberado" ou "liberação atrasada" entende-se que
5 menos de 20% do ingrediente farmacêutico ativo ingerido sob a forma de dosagem é liberado a partir da formulação farmacêutica no momento em que o atraso é concluído e a liberação torna-se imediata.

Em toda a divulgação presente, o termo "cerca de" um certo valor significa
10 que uma gama de valor $\pm 10\%$, e preferencialmente uma gama de valor $\pm 5\%$, é contemplada. Assim, por exemplo, ter aproximadamente 70% do ingrediente farmacêutico ativo (API) inclui API estando presente entre 63% e 87% e de preferência entre 66,5% e 73,5%; ou através de outro exemplo, "cerca de 45 minutos" significa que o valor previsto é entre 40,5 minutos e 49,5 minutos e de
15 preferência 42,75 minutos e 47,25 minutos.

Divulgados aqui são grânulos, ou sistemas de multiparticulados, compreendendo um agonista muscarínico, isto é, pilocarpina ou cemiveline e outros grânulos compreendendo um antagonista muscarínico. Contempladas no escopo da divulgação presente são composições farmacêuticas que
20 compreendem somente os grânulos de agonistas muscarínicos, grânulos de antagonistas muscarínicos apenas, ou composições compreendendo agonistas muscarínicos e grânulos de antagonistas muscarínicos. Os grânulos de agonistas muscarínicos ou antagonistas muscarínicos somente podem ser administrados individualmente ou em combinação com grânulos ou outras formulações
25 farmacêuticas compostas por outros ingredientes ativos.

GRÂNULOS DE AGONISTAS MUSCARÍNICOS

Assim, em um aspecto, são divulgadas aqui composições farmacêuticas compreendendo uma pluralidade de primeiros grânulos, cada um compreendendo:

- 30 um núcleo;
- uma primeira camada composta por um agonista muscarínico, isto é, pilocarpina ou cemiveline ou um sal farmaceuticamente aceitável; e
- uma segunda camada composta por um primeiro polímero.

Em algumas modalidades o núcleo é composto por um polímero. Em determinadas modalidades o polímero de núcleo é um polímero de celulose. Em algumas dessas modalidades o polímero de celulose é celulose microcristalina. Em outras modalidades o núcleo é composto por um açúcar. Em determinadas modalidades o açúcar é selecionado do grupo constituído por glicose, sacarose, lactose, manitol, maltodextrina, xilitol e sorbitol. Em outras modalidades o núcleo é composto por dióxido de silício.

Em algumas modalidades o núcleo é obtido comercialmente. Um exemplo de grânulos comercialmente disponíveis para serem usados como núcleo para os grânulos divulgados aqui inclui, mas não está limitado a, esferas de açúcar (por exemplo, esferas Paular), núcleos Cellets®, como Cellets® 100, Cellets® 200, Cellets® 350, Cellets® 500, Cellets® 700, ou Cellets® 1000 (Glatt Air Techniques Inc., Ramsey NJ). Em outras modalidades o núcleo é preparado de novo, por exemplo, preparando uma mistura de polímero, extrudando a mistura e esferonizando a mistura extrudada para formar grânulos esféricos ou semiesféricos. Em algumas modalidades os grânulos podem inchar, tal que a sua exposição a meios aquosos faz com que eles inchem e liberem o ingrediente ativo rápida e eficientemente.

Em algumas modalidades o núcleo é composto por entre cerca de 10% a cerca de 50% do peso total do grânulo finalmente formulado. Em algumas modalidades o núcleo é composto por entre cerca de 15% a aproximadamente 40% do peso total do grânulo finalmente formulado. Em algumas modalidades o núcleo é composto por entre cerca de 20% a cerca de 30% do peso total do grânulo finalmente formulado. Em algumas modalidades, o núcleo é composto por cerca de 20% do peso total do grânulo finalmente formulado. Em algumas modalidades, o núcleo é composto por cerca de 25% do peso total do grânulo finalmente formulado.

Em algumas modalidades, uma solução de agonista muscarínico, uma base livre dele ou um sal farmacêuticamente aceitável, é preparada e, em seguida, pulverizada sobre o núcleo e depois de seca. O ato de pulverização e secagem faz com que uma camada (a primeira camada) de API (ou seja, pilocarpina ou cevimeline) se forme sobre o grânulo. Em algumas modalidades, a solução é composta por um polímero que faz com que a API mais eficientemente

adira ao núcleo. A quantidade de API presente sob a forma de dosagem pode ser controlada controlando-se a espessura da primeira camada e/ou pela concentração da solução que compreende a API. Quanto mais grossa a primeira camada, ou mais concentrada a solução de API, mais API está presente sob a forma de dosagem. Uma vez que a primeira camada é exposta a meios aquosos, por exemplo suco gástrico ou intestinal, a pilocarpina contida nela imediatamente dissolve-se em meio aquoso. Métodos de aplicação da primeira camada uniformemente sobre o núcleo são bem conhecidos na técnica.

Em algumas modalidades, a primeira camada compreende entre cerca de 1% a aproximadamente 50% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende entre cerca de 2% a cerca de 40% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende entre cerca de 5% a cerca de 30% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende entre cerca de 7% a cerca de 25% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende entre cerca de 8% a cerca de 15% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende cerca de 8% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende cerca de 10% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende cerca de 12% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende cerca de 15% do peso total do grânulo.

Em algumas modalidades, pilocarpina ou cevimeline está presente em forma de base livre. Em outras modalidades, pilocarpina ou cevimeline está presente como um sal farmaceuticamente aceitável. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a uma formulação de um composto que não revoga a atividade biológica e propriedades do composto. Sais farmacêuticos podem ser obtidos reagindo um composto da invenção com ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico, ácido, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e semelhantes. Sais farmacêuticos podem ser obtidos reagindo um composto da invenção com ácidos inorgânicos como ácido tartárico, ácido oxólico, "ácido carbônico" para formar o bicarbonato ou carbonato de sal do composto, ácido acético, ácido fórmico, ácido benzoico e similares. Sais farmacêuticos também

podem ser obtidos reagindo um composto da invenção com uma base formando um sal como um sal de amônio, um alcaloide de sal, como um sódio ou sal de potássio, um sal de metal alcalino, como um cálcio ou um sal de magnésio, um sal de bases orgânicas, como diciclohexilamina, N metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina e sais com aminoácidos como a arginina, lisina e similares. Em algumas modalidades, a pilocarpina é HCl pilocarpina ou nitrato de pilocarpina.

Uma vez que a API (pilocarpina, cevimeline ou um sal dele) é revestida no grânulo, o grânulo é revestido com uma segunda camada. A segunda camada atrasa a exposição da primeira camada ao meio aquoso. A segunda camada inclui pelo menos um polímero, o primeiro polímero.

Em algumas modalidades, o primeiro polímero compreende um polímero solúvel formador de película. Por "solúvel" entende-se que o polímero é solúvel em meio aquoso, o que significa que pelo menos cerca de 50% do polímero é dissolvido dentro de uma hora após a exposição aos meios aquosos. Entende-se que alguns polímeros se dispersam em soluções aquosas. Essa dispersão não é a mesma que a dissolução. Para um composto ou polímero ser solúvel, é preciso haver uma concentração do composto ou do polímero no solvente tendo interações soluto-solvente, como entendido nas técnicas químicas.

Em algumas modalidades, o primeiro polímero é um açúcar ou um polissacarídeo. Em algumas destas modalidades, o açúcar ou o polissacarídeo é selecionado do grupo constituído de celulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose, maltodextrina, sacarose, amido, um sal de ácido algínico, gomas solúveis e carageenan modificado. Em outras modalidades, o primeiro polímero é o polivinilpirrolidona (PVP) ou polivinilpolipirrolidona (PVPP).

Em algumas modalidades, o polímero formador solúvel é uma mistura de dois ou mais polímeros. Em algumas modalidades, a mistura compreende hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e hidroxipropilcelulose (HPC).

Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente entre cerca de 1% a aproximadamente 50% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente em cerca de 2% a cerca de 40% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades,

hidroxipropilmetilcelulose está presente entre cerca de 5% a cerca de 30% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente entre cerca de 7% a cerca de 25% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente entre cerca de 8% a cerca de 15% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente em cerca de 8% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente em cerca de 10% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente em cerca de 12% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente em cerca de 15% do peso total do grânulo.

Em algumas modalidades, hidroxipropilcelulose está presente entre cerca de 1% a cerca de 90% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilcelulose está presente entre cerca de 5% a cerca de 40% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilcelulose está presente entre cerca de 10% a cerca de 30% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilcelulose está presente entre cerca de 15% a cerca de 25% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilcelulose está presente entre cerca de 20% a cerca de 25% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilcelulose está presente em cerca de 21.50% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilcelulose está presente em cerca de 22.25% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilcelulose está presente em cerca de 22.75% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilcelulose está presente em cerca de 24.50% do peso total do grânulo.

Em algumas modalidades, a segunda camada ainda é composta por um polímero insolúvel formador de película. Por "insolúveis" entende-se que o polímero é insolúvel em meios aquosos, o que significa que no máximo cerca de 10% do polímero é dissolvido dentro de uma hora após a exposição aos meios aquosos. A presença do polímero insolúvel formador de película na segunda camada causa um maior atraso da exposição da primeira camada para o meio aquoso. O polímero insolúvel formador de película e o polímero solúvel formador de película formam uma matriz onde após a exposição ao meio aquoso, o

polímero solúvel dissolve deixando poros em uma rede de polímero insolúvel, através da qual os poros da API na primeira camada lixiviam para o meio aquoso.

Em algumas modalidades, o polímero insolúvel formador de película é um polissacarídeo. Em algumas destas modalidades, o polissacarídeo é selecionado do grupo constituído de etilcelulose, ftalato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e gomas insolúveis. Em outras modalidades, o polímero insolúvel formador de película é selecionado do grupo constituído por um polimetacrilato, álcool polivinílico, goma-laca e ftalato de acetato de polivinila.

Em algumas modalidades, etilcelulose está presente entre cerca de 1% a cerca de 90% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, etilcelulose está presente entre cerca de 5% a cerca de 40% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, etilcelulose está presente entre cerca de 10% a cerca de 30% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, etilcelulose está presente entre cerca de 15% a cerca de 25% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, etilcelulose está presente entre cerca de 20% a cerca de 25% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, etilcelulose está presente em cerca de 21.50% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, etilcelulose está presente em cerca de 22.25% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, etilcelulose está presente em cerca de 22.75% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, etilcelulose está presente em cerca de 24.50% do peso total do grânulo.

Em algumas modalidades, a segunda camada compreende hidroxipropilcelulose e etilcelulose. Em algumas modalidades, a razão de hidroxipropilcelulose sobre etilcelulose é entre cerca de 5:1 a cerca de 1:5 em peso. Em algumas modalidades, a razão de hidroxipropilcelulose sobre etilcelulose é entre cerca de 4:1 a cerca de 1:4 em peso. Em algumas modalidades, a razão de hidroxipropilcelulose sobre etilcelulose é entre cerca de 3:1 a cerca de 1:3 em peso. Em algumas modalidades, a razão de hidroxipropilcelulose sobre etilcelulose é entre cerca de 2:1 a cerca de 1:2 em peso. Em algumas modalidades, a razão de hidroxipropilcelulose sobre etilcelulose é entre 1:1 em peso.

Em algumas modalidades, o primeiro grânulo ainda compreende um detaquificante ou um deslizante. Em algumas modalidades, o detaquificante ou

deslizante é um mineral inerte. Um mineral inerte é um mineral, ou seja, um composto inorgânico ou sal, que é farmacologicamente aceitável e não interfere com a ação farmacológica do composto terapêutico. Em algumas modalidades, o mineral inerte é um mineral de magnésio. Em outras modalidades, o mineral de magnésio é silicato de magnésio. Em certas modalidades, o detaquificante ou deslizante é selecionado do grupo constituído de Talco, um monoglicerídeo, um diglicerídeo, monoestearato, estearato de cálcio e estearato de magnésio.

Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente entre cerca de 1% a cerca de 50% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente entre cerca de 2% a cerca de 40% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente entre cerca de 3% a cerca de 20% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente entre cerca de 4% a cerca de 10% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 4% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 4.5% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 5% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 5.5% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 6% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 6.5% do peso total do grânulo.

Em algumas modalidades, o primeiro polímero é, ou compreende, um excipiente de lipídeos. O excipiente de lipídeos pode ser selecionado do grupo constituído de gliceril behenato, ésteres de glicerol de ácidos graxos, gliceril dibehenato, behenoil macrogoglicerídeos, diestearato de gliceril, diestearato de glicerol, palmito estearato de gliceril, lauroil macrogoglicerídeos, estearoil macrogoglicerídeos, produtos abitec, gliceril mono-oleato, mono- & diglicerídeos de cadeia média, gliceril monocaprilato, gliceril tricaprilato/caprato/estearato, óleo vegetal hidrogenado, óleo de semente de algodão hidrogenado, óleo de soja hidrogenado, óleo de soja hidrogenado e cera de castor, polioxietileno 8 glicerídeos caprílico/cáprico, polioxietileno 6 glicerídeos caprílico/cáprico,

polioxietileno 32 glicerídeos láuricos, polioxietileno 6 prop. glicol ésteres, polioxietileno 7 glicerídeos de coco, polioxietileno 30 glicerídeos de coco, polioxietileno 80 glicerídeos de coco, polioxipropileno 15 éter estearílico, polioxietileno 26 gliceril éter, polioxietileno 35 glicerídeos de grão de soja, polioxietileno 20 sorbitol, polioxipropileno 3 éter miristílico, polioxipropileno 10 cetoéter estearílico, quernelamida de palma dietanolamida, triglicerol mono-oleato, produtos sasol, glicerídeos de coco hidrogenados, palmitato de cetil, trimiristina, tripalmitinaa, triestearinaa, óleo de palma hidrogenado, gliceril monoestearato, gliceril estearato, cetearil álcool, álcool cetílico, triglicerídeo cáprico, glicerídeos de acetilato, gliceril de coco e polietileno glicol.

Em algumas modalidades, o primeiro grânulo ainda compreende um plastificante. Em algumas modalidades, o plastificante é selecionado do grupo constituído por um plastificante ftalato-baseado, um trimellitato, um plastificante adipato-baseado, um plastificante com base sebacato, um organofosfato, um maleato, uma sulfonamida, um glicóis ou poliéter, um monoglicerídeo de acetilato e um citrato de alquil.

Em algumas modalidades, o plastificante ftalato-baseado é selecionado do grupo constituído por bis(2-etilhexil) ftalato (DEHP), diisononil ftalato (DINP), bis(n-butil)ftalato (DnBP, DBP), butil benzil ftalato (BBzP), diisodecil ftalato (DIDP), di-n-octil ftalato (DOP ou DnOP), diisooctil ftalato (DIOP), dietil ftalato (DEP), diisobutil ftalato (DIBP) e di-n-hexil ftalato. Em algumas modalidades, o trimellitato é selecionado a partir do grupo que consiste em trimetil trimellitato (TMTM), tri-(2-etilhexil) trimellitato (TEHTM-MG), tri-(n-octil, n-decil) trimellitato (ATM), tri-(heptil, nonil) trimellitato (LTM), e n-octil trimellitato (OTM). Em algumas modalidades, o plastificante adipato-baseado é selecionado a partir do grupo que consiste em bis(2-etilhexil)adipato (DEHA), dimetil adipato (DMAD), monometil adipato (MMAD), e dioctil adipato (DOA). Em algumas modalidades, o plastificante sebacato-baseado é sebacato de dibutil (DBS). Em algumas modalidades, o maleato é dibutil maleato (DBM) ou diisobutil maleato (DIBM). Em algumas modalidades, a sulfonamida é selecionada a partir do grupo que consiste em orto ou para N-etil tolueno sulfonamida (ETSA), N-(2-hidroxipropil) benzeno sulfonamida (HP BSA), e N-(n-butil) benzeno sulfonamida (BBSA-NBBS). Em algumas modalidades, o organofosfato é tricresil fosfato (TCP) ou tributil fosfato

(TBP). Em algumas modalidades, o glicol ou poliéter é selecionado a partir do grupo que consiste em trietilen glicol dihexanoato (3G6, 3GH), tetraetilen glicol diheptanoato (4G7), e polietilen glicol. Em algumas modalidades, o alquil citrato é selecionado a partir do grupo que consiste em trietil citrato (TEC), acetil trietil citrato (ATEC), tributil citrato (TBC), acetil tributil citrato (ATBC), trioctil citrato (TOC), acetil trioctil citrato (ATOC), trihexil citrato (THC), acetil trihexil citrato (ATHC), butiril trihexil citrato (BTHC, trihexil o-butil citrato), e trimetil citrato (TMC). Em algumas modalidades, o plastificante é selecionado a partir do grupo que consiste em dibutil sebacato, polietilen glicol, glicerina, triacetina, dietil ftalato, propilen glicol, trietil citrato, óleo mineral, um monoglicerídeo acetilado e ácido oleico.

Em algumas modalidades, o plastificante está presente entre cerca de 1% a cerca de 50% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente entre cerca de 2% a cerca de 40% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente entre cerca de 3% a cerca de 20% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente entre cerca de 4% a cerca de 10% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 4% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 4.5% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 5% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 5.5% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 6% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 6.5% do peso total do grânulo.

Em algumas modalidades, o peso da segunda camada é entre cerca de 50% a cerca de 300% do peso do grânulo antes da aplicação da segunda camada. Em algumas modalidades, o peso da segunda camada é entre cerca de 75% a cerca de 250% do peso do grânulo antes da aplicação da segunda camada. Em algumas modalidades, o peso da segunda camada é entre 75% do peso do grânulo antes da aplicação da segunda camada. Em algumas modalidades, o peso da segunda camada é entre 100% do peso do grânulo antes da aplicação da segunda camada. Em algumas modalidades, o peso da segunda

camada é entre 125% do peso do grânulo antes da aplicação da segunda camada. Em algumas modalidades, o peso da segunda camada é entre 150% do peso do grânulo antes da aplicação da segunda camada. Em algumas modalidades, o peso da segunda camada é entre 175% do peso do grânulo antes da aplicação da segunda camada. Em algumas modalidades, o peso da segunda camada é entre 200% do peso do grânulo antes da aplicação da segunda camada. Em algumas modalidades, o peso da segunda camada é entre 225% do peso do grânulo antes da aplicação da segunda camada. Em algumas modalidades, o peso da segunda camada é entre 250% do peso do grânulo antes da aplicação da segunda camada.

GRÂNULOS DO ANTAGONISTA MUSCARÍNICO

Em outro aspecto, são divulgadas aqui composições farmacêuticas que compreendem uma pluralidade de segundos grânulos, cada um compreendendo:

- um núcleo; e
- uma primeira camada compreendendo um antagonista muscarínico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em algumas modalidades, o antagonista muscarínico está presente como a base livre. Em outras modalidades, o antagonista muscarínico está presente como um sal farmaceuticamente aceitável. Sais farmaceuticamente aceitáveis estão definidos acima. Em algumas modalidades, o antagonista muscarínico é selecionado a partir do grupo que consiste em tolterodina, 5-hidroxi metil tolterodina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, darifenacina, tróspio, imidafenacina, propiverina e diciclomina. Em algumas modalidades, a tolterodina é tolterodina tartrato. Em outras modalidades, a oxibutinina é cloreto de oxibutinina.

Em algumas modalidades, o núcleo da pluralidade dos segundos grânulos é composto do mesmo material que o núcleo da pluralidade dos primeiros grânulos, discutido acima.

Em algumas modalidades, o núcleo compreende entre cerca de 10% a cerca de 90% do peso total do grânulo finalmente formulado. Em algumas modalidades, o núcleo compreende entre cerca de 25% a cerca de 85% do peso total do grânulo finalmente formulado. Em algumas modalidades, o núcleo compreende entre cerca de 40% a cerca de 80% do peso total do grânulo

finalmente formulado. Em algumas modalidades, o núcleo compreende cerca de 80% do peso total do grânulo finalmente formulado. Em algumas modalidades, o núcleo compreende cerca de 75% do peso total do grânulo finalmente formulado. Em algumas modalidades, o núcleo compreende cerca de 85% do peso total do grânulo finalmente formulado.

Em algumas modalidades, uma solução de API (ou seja, o antagonista muscarínico), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é preparado e, em seguida, pulverizado no núcleo e depois de seco. O ato de pulverizar e secar faz com que uma camada (a primeira camada) da API se forme sobre o grânulo.

Em algumas modalidades, a solução compreende um polímero que faz com que a API adira de modo mais eficiente ao núcleo. A quantidade de API presente sob a forma de dosagem pode ser controlada controlando-se a espessura da primeira camada. Quanto mais espessa a primeira camada, mais API está presente sob a forma de dosagem. Uma vez que a primeira camada é exposta a meios aquosos, por exemplo suco gástrico ou intestinal, a tolterodina contida nela imediatamente dissolve-se em meio aquoso. Métodos de aplicação da primeira camada uniforme sobre o núcleo são bem conhecidos na técnica.

Em algumas modalidades, a primeira camada compreende entre cerca de 1% a cerca de 50% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende entre cerca de 2% a cerca de 40% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende entre cerca de 4% a cerca de 25% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende entre cerca de 5% a cerca de 15% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende entre cerca de 5.5% a cerca de 10% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende cerca de 6% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende cerca de 6.5% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende cerca de 7% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, a primeira camada compreende cerca de 8% do peso total do grânulo.

Em algumas modalidades, a primeira camada compreende um polímero solúvel formador de película, conforme definido acima.

Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente entre cerca de 1% a cerca de 50% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente entre cerca de 2% a cerca de 40% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente entre cerca de 5% a cerca de 30% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente entre cerca de 7% a cerca de 25% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente entre cerca de 8% a cerca de 15% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente em cerca de 8% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente em cerca de 10% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente em cerca de 12% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, hidroxipropilmetilcelulose está presente em cerca de 15% do peso total do grânulo.

Em algumas modalidades, o segundo grânulo compreende ainda um detaquificante ou um deslizante, conforme definido acima. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente entre cerca de 1% a cerca de 50% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente entre cerca de 2% a cerca de 40% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente entre cerca de 3% a cerca de 20% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente entre cerca de 4% a cerca de 10% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 3% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 3.5% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 4% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 4.5% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 5% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o detaquificante ou deslizante está presente em cerca de 5.5% do peso total do grânulo.

Em algumas modalidades, a primeira camada ainda compreende um lipídeo excipiente. O excipiente de lipídeos pode ser selecionado do grupo constituído de gliceril behenato, ésteres de glicerol de ácidos graxos, gliceril dibehenato, behenoil macrogoglicerídeos, gliceril diestearato, glicerol diestearato, gliceril palmito estearato, lauroil macrogoglicerídeos, estearoil macrogoglicerídeos, produtos abitec, gliceril mono-oleato, mono- & diglicerídeos de cadeia média, gliceril monocaprilato, gliceril tricaprilato/caprato/estearato, óleo vegetal hidrogenado, óleo de semente de algodão hidrogenado, óleo de grão de soja hidrogenado, óleo de grão de soja hidrogenado e cera de castor, polioxietileno 8 glicerídeos caprílico/cáprico, polioxietileno 6 glicerídeos caprílico/cáprico, polioxietileno 32 glicerídeos láuricos, polioxietileno 6 prop. glicol ésteres, polioxietileno 7 glicerídeos de coco, polioxietileno 30 glicerídeos de coco, polioxietileno 80 glicerídeos de coco, polioxipropileno 15 éter estearílico, polioxietileno 26 gliceril éter, polioxietileno 35 glicerídeos de grão de soja, polioxietileno 20 sorbitol, polioxipropileno 3 éter miristílico, polioxipropileno 10 cetoéter estearílico, quernelamida de palma dietanolamida, triglicerol mono-oleato, produtos de sasol, glicerídeos de coco hidrogenados, palmitato de cetil, trimiristina, tripalmitina, triestearina, óleo de palma hidrogenado, gliceril monoestearato, gliceril estearato, cetearil álcool, cetil álcool, triglicerídeo cáprico, glicerídeos acetilados, gliceril de coco, e polietileno glicol.

Em algumas modalidades, o segundo grânulo compreende ainda um plastificante, conforme definido acima. Em algumas modalidades, o plastificante é polietileno glicol. Em certas modalidades, o glicol de polietileno é PEG 400.

Em algumas modalidades, o plastificante está presente entre cerca de 0.1% a cerca de 50% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente entre cerca de 0.1% a cerca de 40% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente entre cerca de 0.1% a cerca de 5% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente entre cerca de 0.2% a cerca de 2% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 0.1% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 0.15% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 0.2% do peso total do grânulo. Em

algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 0.25% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 0.3% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 0.35% do peso total do grânulo. Em algumas modalidades, o plastificante está presente em cerca de 0.4% do peso total do grânulo.

Em algumas modalidades, os segundos grânulos compreendem ainda uma segunda camada. Em algumas modalidades, a segunda camada é composta por ingredientes similares à primeira camada, discutida acima, exceto que a segunda camada não tem qualquer API. Em algumas modalidades, a primeira camada e a segunda camada têm um idêntico conjunto de ingredientes, enquanto que em outras modalidades, a primeira e a segunda camadas têm uma combinação diferente de ingredientes.

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Em outro aspecto, são divulgadas aqui formulações farmacêuticas compreendendo uma das seguintes combinações dos grânulos acima: a) uma pluralidade dos primeiros grânulos; b) uma pluralidade dos segundos grânulos; ou c) uma pluralidade dos primeiros grânulos e uma pluralidade dos segundos grânulos.

As formulações farmacêuticas divulgadas contêm um número suficiente de grânulos para fornecer uma única dose administrável para um indivíduo. Em algumas modalidades, uma única dose administrativa para o agonista muscarínico é entre 0,5-50 mg. Em certas modalidades, uma única dose administrável de Pilocarpina é selecionado a partir do grupo que consiste em 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 10 mg, 11 mg, e 12 mg. Em outras modalidades, uma única dose administrável de cevimeline é selecionado a partir do grupo que consiste em 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, e 60 mg. Em certas modalidades, uma única dose administrável para o antagonista muscarínico é entre 0,1-100 mg. Em certas modalidades, uma única dose administrativa é selecionada a partir do grupo que consiste em 0.1 mg, 0.2 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 7.5 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 30 mg, e 60 mg.

Em algumas modalidades, as formulações farmacêuticas são em forma de cápsulas. As cápsulas podem incluir cápsulas *push-fit* de gelatina, cápsulas *push-*

fit, por exemplo, aqueles feitos de hidroxipropilmetilcelulose, cápsulas *push-fit* com bordas, bem como cápsulas moles, seladas, feitas de gelatina e um plastificante, como glicerol ou sorbitol.

5 Em algumas modalidades, as formulações farmacêuticas são na forma de canudos sorvedores de dose. Em algumas modalidades, os grânulos são preenchidos em um canudo e um paciente então bebe líquidos através do canudo, e através do processo de beber, o líquido puxado através do canudo traz os grânulos até a boca junto com o líquido.

10 Em algumas modalidades, as formulações farmacêuticas estão na forma de sachês secos. Em algumas modalidades, os grânulos são polvilhados sobre alimentos ou misturados com uma bebida do sachê seco e tomados por via oral. Para a dosagem ser eficaz, os grânulos divulgados são preenchidos em um saquinho, juntamente com excipientes adicionais necessários para formar uma suspensão prontamente dispersível. Quando o saquinho é aberto e o conteúdo é
15 derramado sobre o alimento ou em uma bebida, os grânulos e excipientes adicionais são misturados com o alimento ou a bebida, e formam uma dispersão palatável que é ingerida pelo indivíduo. Excipientes, como salivantes e deslizantes, são adicionados ao conteúdo para serem engolidos facilmente com um mínimo de mastigação para que os revestimentos não sejam quebrados na
20 boca.

Em algumas modalidades, as formulações farmacêuticas são na forma de sachês prontos para uso. Em algumas modalidades, os grânulos são pré-misturados com uma substância alimentícia comestível de alta viscosidade (por exemplo, iogurte, ou gel energético) e todo o conteúdo do pacote é tomado por
25 via oral. Excipientes, como salivantes e deslizantes, são adicionados ao conteúdo para serem engolidos facilmente com um mínimo de mastigação para que os revestimentos não sejam quebrados na boca.

Em algumas modalidades, as formulações farmacêuticas são sob a forma de suspensões. Em algumas modalidades, as suspensões incluem ingredientes
30 como glicerina, celulose microcristalina, carboximetil sódio de celulose, solução de sorbitol, goma xantana e similares, e vários corantes e aromas para tornar a suspensão palatável para uso pediátrico ou geriátrico.

- Em algumas modalidades, os primeiros grânulos divulgados acima, tendo Pilocarpina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e a primeira e segunda camadas, são revestidos com uma terceira camada compreendendo tolterodina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A terceira camada é a mesma, ou semelhante à primeira camada dos segundos grânulos discutidos acima. Em certas modalidades, o primeiro grânulo revestido de tolterodina é revestido com uma quarta camada, que é a mesma que ou similar à segunda camada dos segundos grânulos discutidos acima.

EXEMPLOS

10 Exemplo 1: Materiais Utilizados no Processo de Fabricação de Grânulo

As matérias-primas enumeradas na Tabela 1 foram usadas na produção dos grânulos de Pilocarpina e tolterodina.

Tabela 1. Componentes Usados para Produção de Grânulo

Nome Genérico	Nome Comercial	Fornecedor
Pilocarpina Hidroclorato	Pilocarpina HCl	Boehringer Ingelheim
Tolterodina Tartrato	Tolterodina Tartrato	Medichem
Etilcelulose	Etilcelulose N10	Hercules
Etilcelulose	Etilcelulose N7	Hercules
Hidroxipropil Metilcelulose	Pharmacoat 606	Shin Etsu
Hidroxipropil Celulose	Klucel EF	Hercules
Polietileno Glicol 400	Carbowax 400	Dow
Dibutil Sebacato	Dibutil Sebacato	Vertellus
Talco	Luzenac Talco	Minerals and Pigments
Álcool desidratado, 200%	Etanol	Spectrum
Celulose Microcristalina Grânulos	Cellets 700	Glatt
GMS Emulsão	Plasacril	Emerson
Celulose Microcristalina	Avicel PH 101	FMC
Lactose branqueada	Farmatose 200M	DMV
Sódio de Croscarmellose	Ac-Di-Sol	FMC
Crospovidona	Poliplasdone XL-10	ISP
Cápsulas de gelatina	Conisnaps, tamanho 2	Capsugel
Água estéril para irrigação	Água	Hospira

Nome Genérico	Nome Comercial	Fornecedor
Água deionizada	Água deionizada	N/A

Os equipamentos listados na Tabela 2 foram usados para a preparação dos grânulos.

Tabela 2. Equipamentos utilizados para a produção do Grânulo

Equipamento	Fabricante	Local
FLM-1 leite fluidizado	Vector Corporation	Marion, IA
FLM-3 leite fluidizado	Vector Corporation	Marion, IA
DG-L1 Extrusor	LCI	Charlotte, NC
QJ-230 Granulador	LCI	Charlotte, NC
Blend Master V-misturador	Patterson Kelly	East Stroudsburg, PA
Encapsulador Automático na Tampa	Dott. Bonapace & C.	Milan, Itália
ProFill 100 Encapsulador Manual	Capsugel	Greenwood, SC
Desumidificador portátil	DRI-EAZ	Burlington, WA

Exemplo 3: Determinação de Taxa de Dissolução

- 5 Este método descreve o procedimento para a determinação da taxa de dissolução de Pilocarpina HCl e formulações de combinação de Tartrato de tolterodina usando um método de cromatografia líquida de fase reversa gradiente de alta pressão (HPLC), usando técnicas conhecidas na técnica.

- 10 Soluções de estoque de Pilocarpina HCl e tolterodina de Tartrato foram preparadas como padrões de trabalho. Grânulos contendo Pilocarpina HCl e tolterodina de Tartrato separadamente são misturados com um volume fixo de 0.1 N HCl. Em pontos de tempo fixo depois de iniciada a mistura, alíquotas de misturas de dissolução são injetadas em HPLC, seguido por várias alíquotas dos padrões de trabalho. As quantidades liberadas de tolterodina (dissolvida) e
- 15 entidades de Pilocarpina das formulações foram calculadas utilizando as áreas de pico correspondente de tolterodina e Pilocarpina.

Utilizou-se um método USP de 2 pás com as seguintes condições para determinar a dissolução de formulações diferentes.

- 20
- | | |
|----------------------|--------------|
| Meio de dissolução: | 0.1 N HCl |
| Taxa de Agitação: | 50 RPM |
| Temp. do Recipiente: | 37 °C±0.5 °C |
| Volume de amostra: | 1.0mL |
| Volume de Diss.: | 500mL |

Exemplo 3: Formação do Grânulo

Grânulos foram produzidos por camadas de drogas de Celulose Microcristalina com sistemas de revestimento celulósico aquoso contendo Pilocarpina HCl ou tolterodina de Tartrato. Os grânulos foram formulados em unidades de dose única. As formulações de revestimento são exibidas nas Tabelas 3 e 4 abaixo:

Tabela 3. Amostra A: Camadas de Droga de Tolterodina de Tartrato:

Componente	mg/unidade	%p/p
Celulose Microcristalina Grânulos	25.0	79.4
Tolterodina Tartrato	2.0	6.3
HPMC	3.1	9.8
Talco	1.1	3.5
PEG 400	0.3	1.0
Total	31.5	100.0

Tabela 4. Amostra B: Camadas de droga de Pilocarpina HCl:

Componente	mg/unidade	%p/p
Celulose Microcristalina Grânulos	27.5	50.0
Pilocarpina HCl	11.0	20.0
HPMC	11.0	20.0
Talco	5.5	10.0
Total	55.0	100.0

Ambas as soluções de revestimento foram aplicadas nas pelotas de Celulose Microcristalina (MCC) usando um leito fluidizado Vector FLM-1 com uma configuração de revestimento Wurster. Os grânulos foram cheios à mão em cápsulas de gelatina tamanho 2 e testado para dissolução usando o procedimento do Exemplo 2. Os dados de dissolução dos grânulos da droga em camadas são mostrados nas Tabelas 5 e 6:

Tabela 5. Amostra A: Dados de Liberação de Tartrato de Tolterodina

% Dissolvido no Ponto de Tempo (min)							
Recipient e #	0	5	12	20	30	45	60
V1	0	77	109	113	113	114	114
V2	0	71	100	104	106	108	108
V3	0	45	96	106	111	113	113
V4	0	43	100	109	112	113	113
V5	0	61	100	105	108	110	110
V6	0	43	92	107	111	113	113
Média	0	56	99	107	110	111	112

% Dissolvido no Ponto de Tempo (min)							
SD	0	15.1	5.7	3.2	2.5	2.4	2.3
%RSD	0.00%	26.73%	5.74%	2.96%	2.29%	2.17%	2.04%

Tabela 6. Amostra B: Dados de Liberação de Pilocarpina HCl

% Dissolvido no Ponto de Tempo (min)						
Recipiente #	0	10	20	30	45	60
V1	0	100	104	105	105	105
V2	0	99	106	106	106	106
V3	0	102	106	107	106	106
V4	0	101	106	106	107	107
V5	0	105	108	108	108	108
V6	0	93	109	109	109	109
Média	0	100	107	107	107	107
SD	0	4.0	1.8	1.5	1.5	1.5
%RSD		4.0%	1.7%	1.4%	1.4%	1.4%

Ambos os tipos de grânulos de droga em camadas foram revestidos superficialmente. Grânulos de tolterodina foram revestidos com um sistema de revestimento baseado em HPMC fino de liberação imediata para garantir que tolterodina Tartrato não se perdesse na erosão. O revestimento superficial para os grânulos de Pilocarpina HCl foi desenvolvido nas rodadas 2 a 5 de desenvolvimento.

Exemplo 4: Formação do Grânulo

O desenvolvimento neste exemplo enfoca o uso de vários tipos e classes de polímeros celulósicos para formar uma barreira semipermeável que atrasaria a liberação. Todos os revestimentos aplicados foram em ganhos de peso relativamente baixos, não superiores a 50%. Determinou-se que a aplicação de ganhos de peso elevados produziu o perfil desejado de liberação retardada. As formulações e perfis de liberação estão resumidos na Tabela 7 abaixo:

Tabela 7. Formulações

Referência	Componente de Película	% p/p
A	HPMC 606	40
	EC N10	40
	Talco	20
C	HPC EF	24
	EC N7	56
	Talco	20
D	HPC EF	32

Referência	Componente de Película EC N7	% p/p
	Talco	20
E	HPC EF	24
	EC N10	56
	Talco	20
F	HPC EF	87
	Plasacril	13
G	EC N7	90.9
	Dibutil Sebacato	9.1
H	EC N10	90.9
	Dibutil Sebacato	9.1

Dados de dissolução dos grânulos das Amostras F e G, obtidos com o procedimento do Exemplo 2, são mostrados nas Tabelas 8 e 9:

Tabela 8. Dados de Dissolução da Amostra F

% Dissolvido no Ponto de Tempo (min)										
Recipiente #	0	10	20	30	45	60	75	90	120	Infinito
V1	0	9	48	71	84	89	96	99	101	101
V2	0	9	50	77	92	95	96	97	97	97
Média	0	9	49	74	88	92	96	98	99	99
SD	0	0.0	1.4	4.2	5.7	4.2	0.0	1.4	2.8	2.8
%RSD		0.0 %	2.9 %	5.7 %	6.4 %	4.6 %	0.0 %	1.4 %	2.9 %	2.9 %

Tabela 9. Dados Dissolução da Amostra G

% Dissolvido no Ponto de Tempo (min)										
Recipiente #	0	10	20	30	45	60	75	90	120	Infinito
V1 (1%)	0	53	73	84	92	96	99	100	102	102
V2 (1%)	0	55	73	84	93	99	102	103	104	104
Média	0	54	73	84	93	98	101	102	103	103
SD	0	1.4	0.0	0.0	0.7	2.1	2.1	2.1	1.4	1.4
%RSD		2.6 %	0.0 %	0.0 %	0.8 %	2.2 %	2.1 %	2.1 %	1.4 %	1.4 %
V3 (4%)	0	2	8	21	42	59	71	81	92	96
V4 (4%)	0	2	9	22	43	59	71	82	91	95
Média	0	2	9	22	43	59	71	82	92	96
SD	0	0.0	0.7	0.7	0.7	0.0	0.0	0.7	0.7	0.7
%RSD		0.0 %	8.3 %	3.3 %	1.7 %	0.0 %	0.0 %	0.9 %	0.8 %	0.7 %
V5 (8%)	0	1	4	7	14	22	32	41	57	65
V6 (8%)	0	1	3	5	11	19	28	36	52	61
Média	0	1	4	6	13	21	30	39	55	63
SD	0	0.0	0.7	1.4	2.1	2.1	2.8	3.5	3.5	2.8

% Dissolvido no Ponto de Tempo (min)										
Recipiente #	0	10	20	30	45	60	75	90	120	Infinito
%RSD		0.0 %	20.2 %	23.6 %	17.0 %	10.3%	9.4 %	9.2 %	6.5 %	4.5%

*: As percentagens referem-se a diferentes espessuras de película.

Exemplo 5: Formação do Grânulo

Neste exemplo, foram produzidos grânulos com capacidade de inchamento contendo Pilocarpina HCl. Primeiro, grânulos de placebo foram produzidos para comparar dois super-desintegrantes comuns. O critério para a seleção do super-desintegrante foi o aumento de volume conforme os grânulos foram colocados em 0.1 N HCl. As formulações e os resultados estão abaixo na Tabela 9:

Tabela 9. Formulações de grânulo de placebo

Referência do Experimento	Componente de Grânulo	% p/p
I	Celulose Microcristalina	45
	Lactose	45
	Sódio de Croscarmellose	10
J	Celulose Microcristalina	45
	Lactose	45
	Crospovidona	10

Duas formulações de grânulo com capacidade de inchamento de Pilocarpina HCl foram produzidas, com diferentes quantidades de Pilocarpina. Estes grânulos foram então, cada um, revestidos com o mesmo sistema de revestimento baseado em etilcelulose e testados para dissolução. As formulações e os resultados estão descritos abaixo na Tabela 10.

Tabela 10. Formulações de grânulo com capacidade de inchamento de pilocarpina HCl

Referência do Experimento	Componente	% p/p
Grânulo K	Celulose Microcristalina	40.6
	Lactose	40.6
	Sódio de Croscarmellose	8.8
	Pilocarpina HCl	10.0
Grânulo L	Celulose Microcristalina	43.1
	Lactose	43.1
	Crospovidona	8.8
	Pilocarpina HCl	5.0
Formulação de revestimento K e L	Etilcelulose N7	90.9
	Dibutil Sebacato	9.1

Conforme mostrado nos dados na Tabela 11, as formulações de dissolução tiveram a liberação atrasada desejada, obtida utilizando o procedimento do Exemplo 2.

Tabela 11. Dados de Dissolução de Amostras K e L

% Dissolvido no Ponto de Tempo (min)							
Recipiente #	0	10	20	30	45	60	Infinito
K-1 (4%)	0	1	4	17	44	61	72
K-2 (8%)	0	0	0	1	3	7	12
K-3 (12%)	0	0	0	0	1	2	3
L-1 (4%)	0	1	4	12	29	42	53
L-2 (8%)	0	0	0	1	2	5	10
L-3 (12%)	0	0	0	1	1	3	4

5 Exemplo 5: Formação do Grânulo

Este exemplo focou no revestimento em camadas de droga de Celulose Microcristalina de núcleos com polímeros celulósicos para ganhos de peso elevados (até 200%). A primeira formulação de revestimento consistia em um polímero solúvel, hidroxipropilcelulose (HPC), que forma um hidrogel que atrasa a liberação. A segunda formulação consistiu em uma proporção de 1:1 de HPC e etilcelulose. A espessura de ambos os tipos de películas diretamente correlacionada com a demora na liberação de Pilocarpina HCl. As formulações para cada protótipo são mostradas abaixo na Tabela 12.

Tabela 12. Revestimentos celulósicos com ganho de peso elevado

Referência do Experimento	Componente de Película	% p/p
M, N	HPC EF	45.45
	EC N10	45.45
	Talco	9.10
O	HPC EF	87
	Plasacril	13

15 Grânulos, tendo os seguintes ganhos de peso foram produzidos: 75%, 100%, 125%, 150%, 175% e 200%. Este conjunto de grânulos exibiu uma ampla gama de tempos de atraso, seguido da liberação imediata. A demora na liberação é controlada pela espessura da película. Os dados de dissolução, obtidos utilizando o procedimento do Exemplo 2, são mostrados nas Tabelas 13 e 14.

20 **Tabela 13. Dados de Dissolução de Amostras de M e N**

% Dissolvido no Ponto de Tempo (min)									
Descrição da Amostra	0	5	12	20	30	45	60	75	Infinito

M-1 (75%)	0	0	0	12	76	94	96	98	98
M-2 (100%)	0	0	0	1	33	90	95	96	96
N-1 (125%)	0	0	0	0	2	74	98	100	100
N-2 (150%)	0	0	1	0	0	27	89	98	99
N-3 (175%)	0	0	0	0	0	6	68	96	99
N-4 (200%)	0	0	0	1	0	1	28	83	93

Tabela 14. Dados de Dissolução da Amostra O

Descrição da Amostra	% Dissolvido no Ponto de Tempo (min)								
	0	5	12	20	30	45	60	75	Infinito
O-1 (80%)	0	0	5	25	48	67	76	80	82
O-2 (100%)	0	0	2	15	40	62	72	78	83
O-3 (120%)	0	0	0	3	23	53	70	79	86
O-4 (140%)	0	0	1	3	15	46	65	76	83
O-5 (150%)	0	0	0	2	14	48	66	76	83

Exemplo 6: Formação do Grânulo de Cevimeline

Grânulos de cevimeline são produzidos substancialmente da mesma maneira que os grânulos de Pilocarpina, como descrito acima, exceto que

5 cevimeline é usada em vez de Pilocarpina.

Exemplo 7: Formação do Grânulo de Antagonista Muscarínico

Grânulos contendo um antagonista muscarínico selecionado a partir do grupo constituído do antagonista muscarínico são selecionados a partir do grupo que consiste em 5-hidroximetil tolterodina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina,

10 darifenacina, tróspio, imidafenacina, propiverina e diciclomina são preparados substancialmente da mesma maneira que os grânulos de tolterodina, como descrito acima, exceto que o antagonista muscarínico específico é usado em vez de tolterodina.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, compreendendo uma pluralidade de primeiros grânulos, cada um **caracterizado** pelo fato de que compreende:

um núcleo;

5 uma primeira camada compreendendo pilocarpina, ou cevimelina ou um sal farmaceuticamente aceitável de pilocarpina ou cevimelina; e

uma segunda camada compreendendo hidroxipropilcelulose e etilcelulose.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o núcleo compreende um polímero de celulose, dióxido de silício ou por um açúcar, selecionado do grupo constituído por glicose, 10 sacarose, lactose, manitol, xilitol e sorbitol.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o núcleo compreende cerca de 10% a cerca de 50% do peso total de grânulo finalmente formulado.

15 4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a primeira camada compreende entre cerca de 1% a cerca de 50% do peso total do grânulo.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a segunda camada ainda compreende um 20 polímero solúvel formador de película selecionado do grupo constituído de hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose, maltodextrina, sacarose, amido modificado, um sal de ácido algínico, carragenina, polivinilpirrolidona (PVP) ou polivinilpolipirrolidona (PVPP).

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, 25 **caracterizada** pelo fato de que a segunda camada ainda compreende um polímero insolúvel formador de película selecionado do grupo constituído de ftalato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, gomas insolúveis, um polimetacrilato, um álcool polivinílico, goma laca e ftalato de acetato de polivinila.

30 7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o grânulo ainda compreende um anti-adesivo ou um deslizante selecionado do grupo constituído por talco, monoestearato de glicerina, estearato de cálcio e estearato de magnésio.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, 35 **caracterizada** pelo fato de que o grânulo ainda compreende um plastificante selecionado do grupo constituído por um plastificante à base de ftalato, um

trimelitato, um plastificante à base de adipato, um plastificante à base de sebacato, um organofosfato, um maleato, uma sulfonamida, glicóis ou poliéter, um monoglicerídeo acetilado e um citrato de alquila.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a primeira camada ainda compreende um excipiente de lipídios selecionado do grupo constituído de behenato de gliceril, ésteres de glicerol de ácidos graxos, dibehenato de gliceril, macroglicerídeos de behenoil, diestearato de gliceril, diestearato de glicerol, palmitoestearato de gliceril, macroglicerídeos de lauroil, macroglicerídeos de estearoil, produtos abitec, mono-oleato de gliceril, mono e diglicerídeos de cadeia média, monocaprilato de gliceril, tricaprilato/caprato/estearato de gliceril, óleo vegetal hidrogenado, óleo de semente de algodão hidrogenado, óleo de soja hidrogenado, óleo de soja hidrogenado e cera de mamona, glicerídeos caprílico/cáprico de polioxietileno 8, glicerídeos caprílico/cáprico de polioxietileno 6, glicerídeos láuricos de polioxietileno 32, ésteres de propilenoglicol de polioxietileno 6, glicerídeos de coco de polioxietileno 7, glicerídeos de coco de polioxietileno 30, glicerídeos de coco de polioxietileno 80, éter estearílico de polioxipropileno 15, éter glicerílico de polioxietileno 26, glicerídeos de soja de polioxietileno 35, sorbitol de polioxietileno 20, éter miristílico de polioxipropileno 3, éter cetoestearílico de polioxipropileno 10, dietanolamida quernelamida de palma, triglicerol mono-oleato, produtos sasol, glicéridos hidrogenados de coco, palmitato de cetil, trimiristina, tripalmitina, tristearina, óleo de palma hidrogenado, monoestearato de gliceril, estearato de gliceril, álcool cetearílico, álcool cetílico, triglicerídeo cáprico, glicéridos acetilados, cocoato de gliceril e polietilenoglicol.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que compreende, adicionalmente, uma pluralidade de segundos grânulos, cada um compreendendo:

um núcleo; e

uma primeira camada compreendendo um antagonista muscarínico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o antagonista muscarínico é selecionado do grupo constituído por tolterodina, 5-hidroximetil tolterodina, fesoterodina, oxibutinina, solifenacina, darifenacina, tróspio, imidafenacina, propiverina e diciclomina.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que o núcleo compreende um polímero de celulose, dióxido de silício ou por um açúcar, selecionado do grupo constituído por glicose,

sacarose, lactose, manitol, xilitol e sorbitol.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que o núcleo compreende cerca de 10% a cerca de 90% do peso total do grânulo finalmente formulado.

5 13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que a primeira camada de cada segundo grânulo compreende cerca de 1% a cerca de 50% do peso total do grânulo.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que a primeira camada de cada segundo grânulo
10 ainda compreende um polímero solúvel formador de película selecionado do grupo constituído de hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose, maltodextrina, sacarose, amido modificado, um sal de ácido algínico, carragenina, polivinilpirrolidona (PVP) ou polivinilpolipirrolidona (PVPP).

15 15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que cada segundo grânulo ainda compreende:

um anti-adesivo ou um deslizante selecionado do grupo constituído por talco, monoestearato de glicerina, estearato de cálcio e estearato de magnésio; e

um plastificante selecionado do grupo constituído por um plastificante à
20 base de ftalato, um trimelitato, um plastificante à base de adipato, um plastificante à base de sebacato, um organofosfato, um maleato, uma sulfonamida, glicóis ou um poliéter, um monoglicerídeo acetilado e um citrato de alquila.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que a primeira camada de cada segundo grânulo
25 ainda compreende um excipiente de lipídios selecionado do grupo constituído de behenato de gliceril, ésteres de glicerol de ácidos graxos, dibehenato de gliceril, macrogoglicerídeos de behenoil, diestearato de gliceril, diestearato de glicerol, palmitoestearato de gliceril, macrogoglicerídeos de lauroil, macrogoglicerídeos de estearoil, produtos abitec, mono-oleato de gliceril, mono e diglicerídeos de cadeia
30 média, monocaprilato de gliceril, tricaprilato/caprato/estearato de gliceril, óleo vegetal hidrogenado, óleo de semente de algodão hidrogenado, óleo de soja hidrogenado, óleo de soja hidrogenado e cera de mamona, glicerídeos caprílico/cáprico de polioxietileno 8, glicerídeos caprílico/cáprico de polioxietileno 6, glicerídeos láuricos de polioxietileno 32, ésteres de propilenoglicol de polioxietileno 6, glicerídeos de coco de polioxietileno 7, glicerídeos de coco de
35 polioxietileno 30, glicerídeos de coco de polioxietileno 80, éter estearílico de

polioxipropileno 15, éter glicerílico de polioxietileno 26, glicerídeos de soja de polioxietileno 35, sorbitol de polioxietileno 20, éter miristílico de polioxipropileno 3, éter cetoestearílico de polioxipropileno 10, dietanolamida quernelamida de palma, mono-oleato de triglicerol, produtos sasol, glicerídeos hidrogenados de coco, palmitato de cetil, trimiristina, tripalmitina, triestearina, óleo de palma hidrogenado, monoestearato de gliceril, estearato de gliceril, álcool cetearílico, álcool cetílico, triglicerídeo cáprico, glicerídeos acetilados, cocoato de gliceril e polietilenoglicol.

17. Formulação farmacêutica, de acordo com reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que compreende:

10 a) pilocarpina ou cevimelina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, em uma dose entre 0,5 - 50 mg; e

b) um antagonista muscarínico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma dose entre 0,1 - 100 mg.

18. Formulação farmacêutica, de acordo com reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que ainda compreende oxibutinina ou um sal farmaceuticamente aceitável de oxibutinina.