



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

(21) **PI 0714360-5 A2**

(22) Data de Depósito: 24/08/2007  
(43) Data da Publicação: 24/04/2013  
(RPI 2207)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/16

A61K 9/20

A61K 31/663

A61K 31/675

(54) **Título:** FÓRMULA DE DOSAGEM SÓLIDA

(30) **Prioridade Unionista:** 24/08/2006 GB 0616794.4

(73) **Titular(es):** Arrow International Limited

(72) **Inventor(es):** Craig Judy, Peter Persicaner

(74) **Procurador(es):** Soerensen Garcia Advogados  
Associados

(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2007003224 de  
24/08/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/023184de  
28/02/2008

(57) **Resumo:** PEDIDO DE PATENTE DE INVENÇÃO PARA:  
FÓRMULA DE DOSAGEM SÓLIDA. o presente pedido se refere a  
uma fórmula de dosagem sólida de um bisfosfonato ou um análogo  
farmaceuticamente aceitável ou derivado do mesmo.

## **RELATÓRIO DESCRITIVO**

Pedido de Patente de Invenção para: "**FÓRMULA DE DOSAGEM SÓLIDA**"

O presente pedido de invenção se refere às fórmulas de dosagem sólida, que compreendem o bisfosfonato, em particular às fórmulas de dosagem sólida, que reduzem a incidência de irritação gástrica.

Os bisfosfonatos são comumente utilizados na profilaxia e no tratamento da osteoporose e osteoporose corticosteróide-induzida. Eles também têm sido empregados no tratamento de hipercalcemia induzida por tumor. Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato natural, que inibe a atividade osteoclástica e diminuem a reabsorção e formação óssea.

Embora a osteoporose seja tratada com bisfosfonatos, há uma série de sintomas gastrointestinais associados com esta classe de droga, tais como dor abdominal, dispepsia, diarreia ou prisão de ventre. Há relatos de severas reações gastrointestinais adversas, assim como, reações esofágicas adversas, tais como, esofagite, erosões, e úlceras. Por tais motivos, não se deve administrar bisfosfonatos em pacientes com anomalias no esôfago ou que apresentem outros sintomas, que acarretem no atraso do esvaziamento esofágico, ou ainda em pacientes que não possam ficar de pé ou em posição ereta por pelo menos 30 minutos (Martindale). Instruções rigorosas são elaboradas para a administração destas drogas - os pacientes que tomam alendronato são instruídos a tomar o remédio de estômago vazio, antes da

alimentação, e permanecer em posição ereta sem alimentação por pelo menos 30 minutos após a administração da medicação. Instruções similares, em alguns casos ainda mais rigorosos, aplicam-se a outros bisfosfonatos.

5        A razão para estas instruções rigorosas está relacionada com o fato dos bisfosfonatos provocarem irritações severas no esôfago. Tais irritações podem causar refluxo para o esôfago e conseqüentemente úlcera, esofagite, azia, dor retroesternal, dor ao engolir e disfagia. Além destes efeitos colaterais adversos, 10 há uma reduzida taxa de adesão ao tratamento com bisfosfonatos por parte dos pacientes, que leva a progressão da osteoporose.

O tratamento com bisfosfonato, por ser tão efetivo, é empregado amplamente. Até o presente momento, os pacientes tiveram que tolerar os sintomas adversos associados com o uso do 15 bisfosfonato, visto que não há nenhum tratamento alternativo que apresente resultados tão bons.

Além dos efeitos colaterais gástricos acima mencionados, os bisfosfonatos apresentam uma biodisponibilidade relativamente baixa. Alguns bisfosfonatos também contêm grupos de amina, os 20 quais resultam em incompatibilidades com excipientes comumente utilizados em comprimidos.

Qualquer passo tomado como medida de proteção em relação a qualquer um desses problemas pode exacerbar um dos outros problemas. Por exemplo, o revestimento de uma fórmula de dosagem 25 para auxiliar o trânsito no esôfago e, conseqüentemente diminuir a possibilidade de irritação do mesmo, pode levar a redução da

biodisponibilidade, devido a menor liberação a partir da fórmula de dosagem e a pequena janela de absorção dos compostos. Similarmente, a tentativa de aumentar a desintegração e/ou dissolução, de forma que a oportunidade para absorção seja  
5 incrementada, pode por sua vez levar a uma maior incidência de irritação gástrica.

Formulações gerais para bisfosfonatos têm utilizado excipientes específicos e têm sido fabricadas através de técnicas, tais como a compressão e granulação aquosa, as quais  
10 dispõem de etapas de processamento simples, como descrito nas publicações de patente PCT nos. WO 94/12200 e WO 95/29679.

Com o intuito de produzir uma fórmula de dosagem estável, também têm sido desenvolvidas formulações com especial atenção aos métodos de fabricação e de determinação do tipo e da  
15 quantidade de excipientes, como descrito, por exemplo, na publicação de patente PCT no. WO 00/21540.

Apesar do desenvolvimento destas formulações, a biodisponibilidade do bisfosfonato ainda pode ser afetada pela presença de alimentos e minerais no trato gastrointestinal. Em  
20 uma tentativa para superar a inerente baixa biodisponibilidade dos bisfosfonatos, uma série de estratégias de formulação têm sido desenvolvidas. Uma dessas estratégias, descrita na publicação de patente PCT no. WO 99/18972, incorpora cadeias médias de triglicerídeos na formulação, numa tentativa de  
25 aumentar a biodisponibilidade. Similarmente, a incorporação de surfactantes e óleos foi sugerida na publicação de patente PCT

no. WO 00/61111 como um método adequado para aumentar a disponibilidade.

Além disso, como discutido na publicação de patente PCT no. WO 00/21541, a preocupação em relação a tendência dos  
5 bisfosfonatos de formarem complexos com íons metálicos polivalentes durante o próprio processo de formulação acarretou no desenvolvimento de métodos específicos de granulação, como forma de garantir a uniformidade do conteúdo.

Outra proposta, como discutido na publicação de patente no.  
10 US 2005/0260262, tem sido a incorporação de agentes quelantes nas formulações para tentar garantir que alimentos e bebidas não interfiram na ação do medicamento.

Reciprocamente, a garantia de que a droga fique disponível para absorção e livre de qualquer interferência de alimentos  
15 pode realçar os efeitos colaterais indesejáveis dos bisfosfonatos. Como já foi acima discutido, há relatos de que eles causem irritação localizada, quando administrados oralmente. Várias estratégias têm sido desenvolvidas para superar este problema.

20 Como discutido nas publicações de patente PCT nos. WO 93/09785, WO 95/08331, WO 01/32185, WO 01/82903, US 6676965 e WO 01/01991, o uso de revestiduras entéricas e a incorporação de uma revestidura de cera hidrofóbica têm sido sugeridos como métodos de garantia para que a substância ativa não entre em  
25 contato com a mucosa gástrica.

Entretanto, os bisfosfonatos também apresentam uma absorção relativamente baixa a partir do trato gastrointestinal, e a inclusão de qualquer tipo de revestimento não pode interferir indevidamente na liberação e absorção da droga. A inclusão de  
5 uma etapa de revestidura na fórmula de dosagem também pode aumentar o custo de produção, visto que ela exige não só uma etapa extra, mas também um aparelho de fabricação adicional.

Outro método envolve o uso de comprimidos com forma especial para reduzir a incidência do problema. Infelizmente,  
10 estes métodos baseiam-se no uso de equipamento de produção especializada, o que resulta em altos custos de produção e, concomitantemente, altos custos por unidade de comprimido produzido por estes métodos.

Por essa razão, consiste em um objeto da presente invenção  
15 a investigação da diminuição dos problemas associados com os métodos conhecidos de produção de fórmula de dosagem oral de bisfosfonato.

De acordo com o primeiro aspecto da presente invenção, providencia-se uma fórmula de dosagem sólida, que compreende  
20 combinação de partículas de bisfosfonato ou um análogo farmaceuticamente aceitável ou um derivado do mesmo.

Conseqüentemente, a presente invenção refere-se a uma fórmula de dosagem sólida, onde a própria droga, tipicamente na forma de partículas finas, é revestida em preferência à fórmula  
25 de dosagem inteira. Isto aumenta, de forma significativa a facilidade de produção das fórmulas de dosagem, que compreendem

a droga, porque as técnicas de formulação padrão podem ser utilizadas para produzir, por exemplo, comprimidos, que compreendem a droga revestida. Não há necessidade para métodos, os quais envolvem a revestidura do comprimido inteiro, ou para  
5 prensas especializadas na produção de comprimidos de formas e tamanhos peculiares.

Tal formulação também permite a rápida desintegração da fórmula de dosagem sólida, e ao mesmo tempo minimiza a irritação gástrica provocada pelo bisfosfonato.

10 Preferencialmente o bisfosfonato é selecionado a partir de risedronato, ibandronato, pamidronato, clodronato, zoledronato, etidronato, tiludronato e alendronato.

Em algumas modalidades da invenção, as partículas são revestidas com um revestimento solúvel em água.

15 Preferencialmente, o revestimento solúvel em água compreende polietileno glicol, álcool polivinílico, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, povidona, ou um açúcar farmacologicamente aceitável, mais preferencialmente, sorbitol, manitol, xilitol ou maltitol.

20 Em outras modalidades, as partículas são revestidas com dióxido de silicone coloidal, preferencialmente aderidas com polivinilpirrolidona.

Tais revestimentos têm sido caracterizados como sendo particularmente efetivos, no que diz respeito a proporcionar  
25 liberação e absorção rápidas do bisfosfonato e minimizar a incidência de irritação gástrica.

Preferencialmente, a quantidade de revestimento é de até cerca de 100% da massa das partículas não revestidas, mais preferencialmente entre 10% a 70% da massa de partículas não revestidas, ainda mais preferencialmente entre 20% a 50% da  
5 massa das partículas não revestidas.

Em uma modalidade, as partículas são revestidas com dióxido de silicone coloidal, e preferencialmente o revestimento é cerca de 20% da massa das partículas não revestidas. Logo, uma partícula pesando 100 unidades apresenta um revestimento pesando  
10 20 unidades - a partícula revestida pesa 120 unidades. Em outra modalidade, as partículas são revestidas com um açúcar farmacêuticamente aceitável, e prefere-se que o revestimento seja de cerca de 30% da massa da partícula não revestida.

Preferencialmente, até cerca de 75% da massa da fórmula de  
15 dosagem sólida compreende partículas revestidas, mais preferencialmente entre 10% e 50% da massa da fórmula de dosagem sólida, ainda mais preferencialmente entre 20% e 40% de massa da fórmula de dosagem sólida.

Em modalidades preferenciais, a própria fórmula de dosagem  
20 não é revestida.

Preferencialmente, as partículas são revestidas com um revestimento, a qual não afeta substancialmente a absorção do bisfosfonato. Preferencialmente, o revestimento é farmacêuticamente compatível com o bisfosfonato revestido.

25 Convenientemente, a fórmula de dosagem sólida ainda compreende um desintegrante. Preferencialmente, até cerca de 85%



da fórmula de dosagem sólida compreende o desintegrante, mais preferencialmente entre 30% e 80% do desintegrante.

Preferencialmente, o desintegrante é selecionado a partir de croscarmelose, celulose, crospovidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e glicolato de amido sódico.

Preferencialmente, a fórmula de dosagem sólida é formulada como um comprimido. Conseqüentemente, uma modalidade particularmente preferida da invenção compreende um comprimido não revestido, que compreende 20% a 40% em massa de partículas revestidas e 30% a 80% em massa de desintegrante. Alternativamente, a fórmula de dosagem sólida é formulada como uma cápsula.

Em outra modalidade, a fórmula de dosagem sólida adicionalmente compreende outros ingredientes ativos, vitaminas e suplementos minerais, ou uma mistura dos mesmos.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, providencia-se um método para formulação de dosagem sólida, o método compreende:

(i) revestimento de partículas de bisfosfonato ou um análogo farmaceuticamente aceitável ou um derivado do mesmo;

(ii) mistura de partículas revestidas com um ou mais excipientes; e

(iii) formação de partículas revestidas e um ou mais excipiente em uma fórmula de dosagem sólida.

Preferencialmente, o bisfosfonato é selecionado a partir de risedronato, ibandronato, pamidronato, clodronato, zoledronato, etidronato, tiludronato e alendronato.

Em uma modalidade, as partículas são revestidas com um revestimento solúvel em água, mais preferencialmente polietileno glicol, álcool polivinílico, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, povidona, ou um açúcar farmaceuticamente aceitável, mais preferencialmente, sorbitol, manitol, xilitol ou maltitol.

Em outra modalidade, as partículas são revestidas com dióxido de silicone coloidal, preferencialmente aderidas com polivinilpirrolidona.

Preferencialmente, as partículas são revestidas com até cerca de 100% de sua massa não revestida por revestimento, mais preferencialmente entre cerca de 10% e 70% de sua massa não revestida, ainda mais preferencialmente entre cerca de 20% e 50% de sua massa não revestida.

Se as partículas são revestidas com dióxido de silicone coloidal, então se prefere que as partículas sejam revestidas com cerca de 20% de sua massa não revestida por revestimento. Se as partículas são revestidas com um açúcar farmaceuticamente aceitável, então se prefere que as partículas sejam revestidas com cerca de 30% de sua massa não revestida por revestimento.

Preferencialmente, a fórmula de dosagem resultante do método compreende até cerca de 75% em massa de partículas revestidas, mais preferencialmente entre 20% e 40% em massa.

Em modalidades preferenciais, as partículas são revestidas com um revestimento, o qual não afeta substancialmente a absorção do bisfosfonato.

Preferencialmente, um ou mais excipientes compreende um  
5 desintegrante.

Preferencialmente, a fórmula de dosagem resultante do método compreende até cerca de 85% em massa de desintegrante, mais preferencialmente entre cerca de 30% e 80% de desintegrante.

10 Preferencialmente, o desintegrante é selecionado a partir de croscarmelose celulose, crospovidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e glicolato de amido sódico.

Em modalidades preferenciais, a etapa (iii) compreende  
15 compressão de partículas revestidas e um ou mais excipientes em um comprimido. Alternativamente, a etapa (iii) compreende o encapsulamento de partículas revestidas e um ou mais excipientes em uma cápsula.

Em uma modalidade, as partículas de bisfosfonatos ou um  
20 análogo farmacêuticamente aceitável ou um derivado do mesmo são revestidas por pulverização de um revestimento sobre eles.

Em outra modalidade, as partículas de bisfosfonato ou um análogo farmacêuticamente aceitável ou derivado do mesmo são revestidos sendo misturados por uma solução de revestimento ou  
25 suspensão. As partículas de bisfosfonato ou um análogo farmacêuticamente aceitável ou derivado do mesmo são

preferencialmente misturados com uma solução de revestimento ou suspensão para formar uma massa úmida. A massa úmida é então preferencialmente seca.

Preferencialmente, os métodos da presente invenção não  
5 envolvem uma etapa de revestimento da fórmula de dosagem sólida.

Após o revestimento das partículas de bisfosfonato, a trituração das partículas revestidas é opcional. Em modalidades da invenção, as partículas revestidas são trituradas na presença de um excipiente farmacologicamente aceitável, antes de ser  
10 misturadas com outros excipientes e componentes do comprimido. Por esta razão, um método da invenção compreende:

(i) revestimento de partículas de bisfosfonato ou um análogo farmacologicamente aceitável ou um derivado do mesmo;

(ii) adição de um excipiente farmacologicamente aceitável às  
15 partículas revestidas para obter uma combinação de excipiente e partículas revestidas;

(iii) trituração da combinação de (ii);

(iv) mistura da combinação com um ou mais excipientes; e

(v) formação de partículas revestidas e um ou mais  
20 excipientes em uma fórmula de dosagem sólida.

Descobriu-se que a etapa de trituração é facilitada pelo excipiente, melhorando a capacidade de processamento durante a produção do comprimido.

O excipiente utilizado na etapa (ii) pode ser o mesmo de um  
25 ou mais excipientes de (iv), então a formulação contém, por exemplo, somente um excipiente majoritário. O excipiente de (ii)

pode ser selecionado a partir de celulose, lactose, amido e fosfato de cálcio. Nos exemplos abaixo, o excipiente de (ii) é a celulose microcristalina.

O método pode compreender a formação de partículas  
5 revestidas e excipientes em um comprimido ou o encapsulamento de partículas e excipiente(s) em uma cápsula.

Os processos requeridos para produzir formulações da presente invenção envolvem menos etapas que os processos de revestimento com filme e também utilizam excipientes menos  
10 caros.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, fornece-se uma fórmula de dosagem sólida para o tratamento da osteoporose, geralmente em humanos.

Também é fornecido pela presente invenção um método para o  
15 tratamento da osteoporose, o método compreende a administração em um paciente, que sofre de osteoporose, de uma quantidade efetiva de uma fórmula de dosagem sólida, conforme descrito acima.

Ainda é fornecido pela presente invenção um método para  
20 prevenção de osteoporose, o método compreende a administração em um paciente, que potencialmente sofrerá de osteoporose, de uma quantidade efetiva de uma fórmula de dosagem sólida, conforme descrito acima.

A presente invenção fornece em modalidades específicas uma  
25 formulação, que retém todas as propriedades e vantagens das formulações conhecidas, e ainda reduz a incidência de irritação

esofágica e proporciona que a biodisponibilidade da droga permaneça substancialmente inalterada.

As partículas podem ser revestidas com polietileno glicol, preferencialmente pela dissolução de polietileno glicol e pela  
5 granulação de líquido pulverizado nas partículas.

As partículas podem ser revestidas com sorbitol, preferencialmente pela dissolução do sorbitol na água ou numa mistura etanol/água, depositando a solução nas partículas por meio de equipamento conhecido de granulação e então secando em  
10 secador de leito fluidizado. O método deve envolver um processo com dois estágios (cada um depositando aproximadamente metade do açúcar) para depositar um total de 30% em massa de açúcar para as partículas sob as partículas.

Após a secagem e classificação por tamanho (por exemplo,  
15 através de trituração ou peneiração), as partículas revestidas são preferencialmente adicionadas a excipientes comprimidos de forma direta e normal, misturadas e comprimidas em comprimidos.

As partículas podem ser revestidas com dióxido de silicone coloidal pela dissolução de povidona em etanol (ou água/etanol)  
20 e então se adiciona dióxido de silicone coloidal para formar uma "pasta fluida", a qual é depositada/granulada nas partículas e seca. Alternativamente, as partículas são misturadas com dióxido de silicone coloidal em um misturador com lâmina alta, e então, o dióxido de silicone é aderido às partículas através de  
25 granulação com povidona dissolvida em etanol e/ou água. Após secagem e classificação por tamanho (por meio de trituração ou

peneiração), as partículas revestidas são preferencialmente adicionadas a excipientes comprimidos de forma direta e normal, misturadas e comprimidas em comprimidos.

As modalidades da presente invenção serão agora descritas com referência aos seguintes exemplos.

#### Exemplo 1

Um comprimido contendo ibandronato revestido com sorbitol foi formulado da seguinte forma:

Foram dissolvidos 38 g de sorbitol em uma mistura de etanol/água, contendo 31 ml de etanol absoluto e 20 ml de água purificada. A solução foi misturada completamente até que o sorbitol estivesse na solução. sendo aquecida a cerca de 37 °C para auxiliar a dissolução do sorbitol. A solução foi adicionada a 253,1g de ibandronato de sódio monoidratado e a mistura foi granulada em um granulador com lâmina alta em um recipiente com 1 l. O granulado foi então seco a cerca de 35 °C em um secador de leito fluidizado por entre 60 e 90 minutos. O granulado seco foi peneirado por meio de uma peneira de malha número 30.

Uma massa adicional de 38 g de sorbitol foi dissolvida em uma mistura de etanol/água, contendo 31 ml de etanol absoluto e 20 ml de água purificada. A solução foi misturada completamente até que o sorbitol estivesse na solução (quando necessário, a solução foi aquecida a cerca de 37 °C para auxiliar a dissolução do sorbitol). A solução foi então adicionada ao granulado seco e peneirado, a mistura foi granulada em um granulador com lâmina alta e o granulado foi então seco a cerca de 35 °C em um secador

de leite fluidizado por entre 60 e 90 minutos. O granulado seco foi peneirado por meio de uma peneira de malha número 30.

Foram pré-peneirados 462,9 g de celulose microcristalina, 8,1 g de dióxido de silicone coloidal e 25,5 g de croscarmelose sódica por meio de uma peneira de malha número 20, adicionados ao granulado seco e peneirado, e então, misturados em um liquidificador de 5 l do tipo "Tumble" durante 20 minutos. 16,2 g de estearil fumarato de sódio foi pré-peneirado por meio de uma peneira com malha número 40, adicionado à mistura liquidificada, e a mistura foi liquidificada por mais 10 minutos.

A mistura liquidificada foi então comprimida em comprimidos com uma massa alvo de 200 mg em uma prensa para comprimidos Korsch XL100.

Dessa forma, obtiveram-se comprimidos com a seguinte composição:

Ibandronato de sódio monoidratado	: 56,25 mg
Sorbitol	: 16,9 mg
Celulose microcristalina	: 114,55 mg
Dióxido de silicone coloidal	: 2,0 mg
Croscarmelose sódica	: 6,3 mg
Estearil fumarato de sódio	: 4,0 mg

#### Exemplo 2

Um comprimido contendo ibandronato revestido com dióxido de silicone coloidal foi formulado da seguinte forma:



Foram dissolvidos 2,3 g de povidona em 100 ml de etanol absoluto e misturados completamente. Foram misturados juntos 253,1 g de ibandronato de sódio monoidratado e 50,6 g de dióxido de silicone por 5 minutos em um misturador com lâmina alta e então a mistura povidona/etanol foi adicionada e granulada em um granulador com lâmina alta em um recipiente de 3 l.

Alternativamente, o dióxido de silicone coloidal foi adicionado à mistura de povidona/etanol para formar uma pasta fluida, a qual foi então depositada e granulada em ibandronato de sódio monoidratado.

O granulado foi então seco a cerca de 35 °C em um secador de leito fluidizado por entre 60 e 90 minutos. O granulado seco foi peneirado por meio de uma peneira de malha número 30.

Foram pré-peneirados 462,4 g de celulose microcristalina, 7,5 g de dióxido de silicone coloidal e 25,7 g de croscarmelose sódica por meio de uma peneira de malha número 14, adicionados ao granulado seco e peneirados e então liquidificados em um liquidificador de 5 l do tipo "Tumble" por 20 minutos. 15,5 g de estearil fumarato de sódio foi pré-peneirado por meio de uma peneira de malha número 40, adicionados à mistura liquidificada, e a mistura foi liquidificada por mais 10 minutos.

A mistura liquidificada foi então comprimida em comprimidos com uma massa alvo de 200 mg em uma prensa para comprimidos Korsch XL100.

Dessa forma, obtiveram-se comprimidos com a seguinte composição:

Ibandronato de sódio monoidratado : 56,25 mg

Dióxido de silicone coloidal (revestimento)

: 11,25 mg

Povidona

: 0,50 mg

5 Celulose microcristalina : 119,35 mg

Dióxido de silicone coloidal (excipiente extragranular)

: 2,0 mg

Croscarmellose sódica

: 6,65 mg

Estearil fumarato de sódio

: 4,0 mg

### 10 Exemplo 3

Um comprimido contendo risedronato revestido com sorbitol foi formulado da seguinte forma:

Foram dissolvidos 44,8 g de sorbitol em uma mistura de etanol/água, contendo 39 ml de etanol absoluto e 26 ml de água purificada. A solução foi misturada completamente até que o sorbitol estivesse na solução, sendo aquecida a cerca de 37 °C para auxiliar a dissolução do sorbitol. A solução foi adicionada a 298,2 g de risedronato de sódio e a mistura foi granulada em um granulador com lâmina alta em um recipiente com 1 l. O granulado foi então seco a cerca de 35 °C em um secador de leito fluidizado por cerca de 60 minutos. O granulado seco foi peneirado por meio de uma peneira de malha número 30.

Uma massa adicional de 44,8 g de sorbitol foi dissolvida em uma mistura de etanol/água, contendo 39 ml de etanol absoluto e 26 ml de água purificada. A solução foi misturada completamente até que o sorbitol estivesse na solução (quando necessário, a

solução foi aquecida a cerca de 37 °C para auxiliar a dissolução do sorbitol). A solução foi então adicionada ao granulado seco e peneirado, a mistura foi granulada em um granulador com lâmina alta e o granulado foi então seco a cerca de 35 °C em um secador de leito fluidizado por cerca de 60 minutos. O granulado seco foi peneirado por meio de uma peneira de malha número 30.

Foram pré-peneirados 868,6 g de celulose microcristalina, 9,9 g de dióxido de silicone coloidal e 31,1 g de croscarmelose sódica por meio de uma peneira de malha número 14, adicionados ao granulado seco e peneirado, e então, misturados em um liquidificador de 5 l do tipo "Tumble" durante 20 minutos. 19,7 g de estearil fumarato de sódio foram pré-peneirados por meio de uma peneira de malha número 40, adicionado a mistura liquidificada, e a mistura foi liquidificada por mais 10 minutos.

A mistura liquidificada foi então comprimida em comprimidos com uma massa alvo de 240 mg em uma prensa para comprimidos Korsch XL100.

Dessa forma, obtiveram-se comprimidos com a seguinte composição:

	Risedronato de sódio	: 39,76 mg
	Sorbitol	: 11,94 mg
	Celulose microcristalina	: 176,0 mg
	Dióxido de silicone coloidal	: 2,0 mg
25	Croscarmelose sódica	: 6,3 mg
	Estearil fumarato de sódio	: 4,0 mg

Exemplo 4

Um comprimido contendo risedronato revestido com dióxido de silicone coloidal foi formulado da seguinte forma:

Foram dissolvidos 3,75 g de povidona em 100 ml de etanol absoluto e misturados completamente. Foram misturados juntos 298,2 g de risedronato de sódio e 59,63 g de dióxido de silicone por 5 minutos em um misturador com lâmina alta e então a mistura povidona/etanol foi adicionada e granulada em um granulador com lâmina alta em um recipiente de 3 l.

Alternativamente, o dióxido de silicone coloidal foi adicionado à mistura de povidona/etanol para formar uma pasta fluida, a qual foi então depositada e granulada em risedronato de sódio.

O granulado foi então seco a cerca de 35 °C em um secador de leite fluidizado por cerca de 60 minutos. O granulado seco foi peneirado por meio de uma peneira de malha número 30.

Foram pré-peneirados 1032,5 g de celulose microcristalina, 11,5 g de dióxido de silicone coloidal e 36,3 g de croscarmelose sódica por meio de uma peneira de malha número 14, adicionados ao granulado seco e peneirado e então liquidificados em um liquidificador de 10 l do tipo "Tumble" por 20 minutos. 23,0 g de estearil fumarato de sódio foram pré-peneirados por meio de uma peneira de malha número 40, adicionados a mistura liquidificada, e a mistura foi liquidificada por mais 10 minutos.

A mistura liquidificada foi então comprimida em comprimidos com uma massa alvo de 240 mg em uma prensa para comprimidos Korsch XL100.

Dessa forma, obtiveram-se comprimidos com a seguinte  
5 composição:

Risedronato de sódio : 39,76 mg

Dióxido de silicone coloidal (revestimento): 7,95 mg

Povidona : 0,50 mg

Celulose microcristalina : 179,49 mg

10 Dióxido de silicone coloidal (excipiente extragranular)  
: 2,0 mg

Croscarmelose sódica : 6,3 mg

Estearil fumarato de sódio : 4,0 mg

#### Exemplo 5

15 Um comprimido contendo risedronato revestido com polietileno glicol foi formulado pela dissolução de polietileno glicol em etanol e então pela granulação pulverizada da mistura em risedronato de sódio. O risedronato de sódio revestido foi então seco e peneirado para formar um granulado.

20 Celulose microcristalina, dióxido de silicone coloidal e croscarmelose sódica foram pré-peneirados por meio de uma peneira de malha número 14, adicionados ao granulado seco e peneirado e então, liquidificados em um liquidificador de 10 l do tipo "Tumble" por 20 minutos. Estearil fumarato de sódio foi  
25 pré-peneirado por meio de uma peneira de malha número 40,

adicionados à mistura liquidificada e a mistura foi liquidificada por mais 10 minutos.

A mistura liquidificada foi então comprimida em comprimidos em uma prensa para comprimidos Korsch XL100.

# 5 Exemplos 6-9

Os próximos comprimidos foram feitos de acordo com a invenção, utilizando-se risedronato ativo, o qual foi revestido com sorbitol, e então incorporado em um comprimido.

<u>Exemplo</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
	<u>5 mg</u>	<u>30 mg</u>	<u>35 mg</u>	<u>75 mg</u>
Risedronato de sódio (teórico)	5,00	30,00	35,00	75,00
Sorbitol cristalino	9,60	9,60	9,60	19,20
Celulose Microcristalina 102 (MCC)	50,00	25,00	20,00	35,00
Água	quantidade suficiente (q.s.)	q.s.	q.s.	q.s.
Celulose Microcristalina 102	126,00	151,00	156,00	317,00
Sorbitol cristalino	113,40	88,40	83,40	161,80
Dióxido de Silicone Coloidal	3,20	3,20	3,20	6,40
Croscarmellose sódica	6,40	6,40	6,40	12,80
Estearil fumarato de	6,40	6,40	6,40	12,80

## Notas

Medido como mg da subst. ativa

3% de Sorbitol na solução de revestimento

MCC com a mesma massa de granulação.

Total de MCC = 176,0 mg/comp. (ou 55%)

Total de Sorbitol = 128 - (ativa) mg/comp

1% de SiO<sub>2</sub>

2% de croscarmellose sódica

2% SSF

sódio (SSF)				
Massa total do comprimido, mg	320,00	320,00	320,00	640,00

Ativa e Sorbitol  
Somente ajustes <  
10%

Estes exemplos incluem um excipiente carreador, celulose microcristalina, já presente como preenchimento e desintegrante. Descobriu-se que eles melhoram a trituração do material após o revestimento.

5 Apesar dos exemplos descreverem como se formula um comprimido através da presente invenção, entende-se que um profissional qualificado será capaz de formular uma cápsula de acordo com a presente invenção através, por exemplo, de encapsulamento da mistura liquidificada em cápsulas, ao invés de  
10 compressão da mistura liquidificada em comprimidos.

A presente invenção, dessa forma, fornece uma fórmula de dosagem de um bisfosfonato.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para formulação de fórmula de dosagem sólida  
caracterizado pelo fato de compreender:

(i) combinação de partículas de bisfosfonato ou um análogo  
5 farmaceuticamente aceitável ou um derivado do mesmo com uma  
solução de revestimento ou suspensão consistindo essencialmente  
em um revestimento ou um solvente, no qual o revestimento  
compreende um açúcar solúvel em água, farmaceuticamente  
aceitável e a quantidade de revestimento é de 10% a 70% em massa  
10 de partículas não revestidas;

(ii) secagem de solução ou suspensão para formar partículas  
revestidas de bisfosfonato;

(iii) mistura de partículas revestidas de (ii) com um ou  
mais excipientes; e

15 (iv) formulação de partículas revestidas e um ou mais  
excipientes em uma fórmula de dosagem sólida.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado  
pelo fato de o bisfosfonato ser selecionado a partir de  
risedronato, ibandronato, pamidronato, clodronato, zoledronato,  
20 etidronato, tiludronato e alendronato.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2,  
caracterizado pelo fato de o açúcar farmaceuticamente aceitável  
ser selecionado a partir de sorbitol, manitol, xilitol ou  
maltitol.

25 4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações  
anteriores, caracterizado pelo fato de a quantidade de



revestimento da etapa (i) estar entre 20% a 50% em massa de partículas não revestidas.

5       **5.** Método de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de a quantidade de revestimento na etapa (i) estar em cerca de 30% em massa de partículas não revestidas.

**6.** Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de a fórmula de dosagem resultante do método compreender até cerca de 75% em massa de partículas revestidas.

10       **7.** Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de as partículas serem revestidas com um revestimento, o qual não afeta substancialmente a absorção do bisfosfonato.

15       **8.** Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de um ou mais excipientes que compreenderem um desintegrante.

**9.** Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de a fórmula de dosagem resultante do método compreender até cerca de 85% em massa de desintegrante.

20       **10.** Método de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de o desintegrante ser selecionado a partir de croscarmelose celulose, crospovidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e glicolato de amido sódico.

25       **11.** Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de a etapa (iv) compreender a

compressão de partículas revestidas e um ou mais excipientes dentro de um comprimido.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de as partículas de bisfosfonato ou um análogo farmacêuticamente aceitável ou ainda um derivado do mesmo serem misturados com a solução de revestimento ou suspensão para formar uma pasta fluida.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de a pasta fluida ser seca.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de não compreender uma etapa de revestimento da fórmula de dosagem sólida.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de ser para o preparo de um comprimido não revestido, que compreende entre 20 a 40% em massa de partículas revestidas e entre 30 a 80% em massa de desintegrante.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de compreender:

(i) revestimento de partículas de bisfosfonato ou um análogo farmacêuticamente aceitável ou um derivado do mesmo;

(ii) adição de um excipiente farmacêuticamente aceitável às partículas revestidas para obter uma combinação de excipiente e partículas revestidas;

(iii) trituração de combinação de (ii);

(iv) mistura da combinação com um ou mais excipientes; e

(v) formação de partículas revestidas e um ou mais excipientes em uma fórmula de dosagem sólida.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de o excipiente de (ii) ser o mesmo de um ou mais  
5 excipientes de (iv).

18. Método de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizado pelo fato de o excipiente de (ii) ser selecionado a partir de celulose, lactose, amido e fosfato de cálcio.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado  
10 pelo fato de o excipiente de (ii) ser celulose microcristalina.

20. Fórmula de dosagem sólida caracterizada pelo fato de ser formulada a partir do método de qualquer uma das reivindicações de 1 a 19.

21. Fórmula de dosagem sólida de acordo com a reivindicação  
15 20, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento de osteoporose.

22. Fórmula de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de ser para a prevenção da osteoporose.

20 23. Método para formulação de fórmula de dosagem sólida caracterizada pelo fato de compreender:

(i) revestimento de partículas de bisfosfonato ou um análogo farmacêuticamente aceitável ou derivado do mesmo;

(ii) mistura de partícula revestida de (i) com um ou mais  
25 excipientes; e

(iii) formação de partículas revestidas e um ou mais excipientes para dentro de uma formulação de dosagem sólida, onde as partículas são revestidas com dióxido de silicone coloidal e a quantidade de revestimento é formada por entre 10% a 70% em massa de partículas não revestidas.

**24.** Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de o bisfosfonato ser selecionado a partir de risedronato, ibandronato, pamidronato, clodronato, zoledronato, etidronato, tiludronato e alendronato.

**25.** Método de acordo com a reivindicação 23 ou 24, caracterizado pelo fato de as partículas serem revestidas com cerca de 20% de sua massa não revestida por revestimento.

**26.** Método de acordo com a reivindicação 23 a 25, caracterizado pelo fato de a dosagem resultante do método, compreende até cerca de 75% em massa de partículas revestidas.

**27.** Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 26, caracterizado pelo fato de as partículas serem revestidas por um revestimento, o qual não afeta substancialmente a absorção do bisfosfonato.

**28.** Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 27, caracterizado pelo fato de um ou mais excipientes, incluírem um desintegrante.

**29.** Método de acordo com a reivindicação 28 caracterizado pelo fato de a fórmula de dosagem resultante de método, que compreende até cerca de 85% em massa de desintegrante.

**30.** Método de acordo com a reivindicação 28 ou 29, caracterizado pelo fato de o desintegrante ser selecionado a partir de croscarmelose, celulose, crospovidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e glicolato de amido sódico.

**31.** Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 30, caracterizado pelo fato de a etapa (iii) compreender compressão de partículas revestidas e um ou mais excipientes para dentro de um comprimido.

**32.** Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 31, caracterizado pelo fato de as partículas de bisfosfonato ou análogo farmacêuticamente aceitável ou ainda derivado do mesmo serem revestidos por pulverização de um revestimento sobre o mesmo.

**33.** Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 31, caracterizado pelo fato de as partículas de bisfosfonato ou análogo farmacêuticamente aceitável ou ainda derivado do mesmo serem revestidos por meio de mistura com uma solução de revestimento ou suspensão.

**34.** Método de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de as partículas de bisfosfonato ou análogo farmacêuticamente aceitável ou ainda derivado do mesmo serem misturados com a solução de revestimento ou suspensão para formar pasta fluida.

**35.** Método de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de a pasta fluida ser seca.

**36.** Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 35, caracterizado pelo fato de não compreender uma etapa de revestimento da fórmula de dosagem sólida.

**37.** Método de acordo com as reivindicações 23 a 36,  
5 caracterizado pelo fato de compreender:

(i) revestimento de partículas de bisfosfonato ou um análogo farmacêuticamente aceitável ou derivado do mesmo;

(ii) adição de um excipiente farmacêuticamente aceitável em partículas revestidas para obter uma combinação de excipiente e  
10 partículas revestidas;

(iii) trituração da combinação de (ii);

(iv) mistura da combinação com um ou mais excipientes; e

(v) formação de partículas revestidas e um ou mais excipientes para dentro de uma fórmula de dosagem sólida.

15 **38.** Método de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de o excipiente de (ii) ser o mesmo de um ou mais excipientes de (iv).

**39.** Método de acordo com a reivindicação 37 ou 38, caracterizado pelo fato de o excipiente de (ii) ser selecionado  
20 a partir de celulose, lactose, amido e fosfato de cálcio.

**40.** Método de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de o excipiente de (ii) ser celulose microcristalina.

**41.** Fórmula de dosagem sólida caracterizada pelo fato de  
ser formulada a partir do método de qualquer uma das  
25 reivindicações de 23 a 40.

42. Fórmula de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento de osteoporose.

43. Fórmula de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de ser para a prevenção para a osteoporose.

44. Fórmula de dosagem sólida caracterizada pelo fato de compreender partículas revestidas de bisfosfonato ou um análogo farmacêuticamente aceitável ou ainda um derivado do mesmo, onde (i) as partículas são revestidas com dióxido de silicone coloidal ou um açúcar farmacêuticamente aceitável, e (ii) a quantidade de revestimento encontra-se entre 10% e 70% em massa de partículas não revestidas.

45. Método de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de o bisfosfonato ser selecionado a partir de risedronato, ibandronato, pamidronato, clodronato, zoledronato, etidronato, tiludronato e alendronato.

46. Fórmula de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 44 ou 45, caracterizada pelo fato de a quantidade de revestimento ser entre 20% a 50% da massa das partículas não revestidas.

47. Fórmula de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 46, caracterizada pelo fato de compreender compressão de até cerca de 75% em massa de partículas revestidas.

**48.** Fórmula de dosagem sólida não revestida caracterizada pelo fato de ser acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 47.

**49.** Fórmula de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 48, caracterizada pelo fato de as partículas serem revestidas com um revestimento, o qual não afeta substancialmente a absorção do bisfosfonato.

**50.** Fórmula de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 49, caracterizada pelo fato de ainda compreender um desintegrante.

**51.** Fórmula de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 50, caracterizada pelo fato de compreender compressão de até cerca de 85% em massa de desintegrante.

**52.** Fórmula de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 50 ou 51, caracterizada pelo fato de o desintegrante ser selecionado a partir de croscarmelose celulose, crospovidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica e glicolato de amido sódico.

**53.** Fórmula de dosagem sólida de acordo com as reivindicações 44 a 52, caracterizada pelo fato de ser formulada como um comprimido.

**54.** Fórmula de dosagem sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 53, caracterizada pelo fato de ainda compreender um carreador farmacêutico.



## RESUMO

Pedido de Patente de invenção para: "FÓRMULA DE DOSAGEM SÓLIDA".

O presente pedido se refere a uma fórmula de dosagem sólida  
5 de um bisfosfonato ou um análogo farmacêuticamente aceitável ou derivado do mesmo.