



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

(21) **PI0618723-4 A2**

(22) Data de Depósito: 16/11/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)



(51) Int.Cl.:

A61K 9/28
A61K 31/198
A61K 38/00
A61K 38/18
A61K 38/22
A61K 38/23
A61K 9/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL NA FORMA DE UM COMPRIMIDO PRENSADO

(30) Prioridade Unionista: 17/11/2005 US 60/737,631

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Alan Edward Royce, Anasuya Ashok Ghosh, Moise Azria, Shoufeng Li, Simon David Bateman

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006044642 de 16/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/061829de 31/05/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL NA FORMA DE UM COMPRIMIDO PRENSADO. A presente invenção refere-se a distribuição bem-sucedida de fármacos em uma quantidade farmacologicamente eficaz, particularmente poli(aminoácidos) tais como peptídeos, peptidomiméticos e proteínas, por exemplo hormônios para um indivíduo via administração oral para obter o efeito terapêutico desejado. A composição farmacêutica oral compreendendo um poli(aminoácido) como ingrediente ativo, por exemplo um peptídeo ou proteína, apresenta uma desintegração e/ou de dissolução rápida para que o ingrediente ativo possa atingir um efeito terapêutico.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL NA FORMA DE UM COMPRIMIDO PRENSADO**".

5 A presente invenção refere-se a uma nova composição farmacêutica para a distribuição oral de compostos farmacêuticos, em particular poli(aminoácidos) inclusive peptídios ou, alternativamente, peptidomiméticos.

Em particular, a presente invenção refere-se em uma modalidade a uma nova composição farmacêutica oral contendo um poli(aminoácido), para o tratamento de um distúrbio causado por reabsorção óssea anormal e/ou para o tratamento de uma condição artrítica e para outras condições.

Antecedentes da Invenção

Hormônios

Poli(aminoácidos) que foram usados ou propostos para serem usados com fins farmacêuticos ou veterinários incluem, porém sem limitação, os seguintes, incluindo fontes sintéticas, naturais ou recombinantes dos mesmos: hormônios polipeptídicos tais como calcitoninas, por exemplo calcitonina de salmão, hormônio do crescimento, inclusive hormônios do crescimento humano (hGH), hormônios do crescimento humano recombinantes (rhGH), hormônios do crescimento bovinos, e hormônios do crescimento porcino; hormônios liberadores do hormônio de crescimento e hormônio de tireóide pituitário.

O hormônio da paratireóide ou PTH pode ser a forma inteira de 84 aminoácidos do hormônio da paratireóide, por exemplo a forma humana, hPTH (1-84), ou qualquer polipeptídio, proteína, fragmento de proteína, ou fragmento modificado, isto é, peptídios relacionados com PTH e análogos de PTH, capazes de copiar a atividade do hPTH (1-84) no controle do metabolismo de cálcio e fosfato para formar osso no corpo humano. Os fragmentos de PTH geralmente vão incorporar pelo menos os 28 primeiros resíduos N-terminais e incluem a título de exemplo PTH (1-28), PTH (1-31), PTH (1-34), PTH (1-37), PTH (1-38) e PTH (1-41) e análogos dos mesmos, por exemplo PTS893. O PTH pode ser um único PTH ou qualquer combinação de dois ou mais PTHs.

O fragmento de PTH preferido é PTH (1-34).

Estes hormônios paratireóideos encontram-se comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos de forma recombinante, por síntese de peptídios, ou por extração de líquido humano por métodos bem-estabelecidos na arte.

A quantidade de PTH a ser administrada geralmente é uma quantidade eficaz para estimular a formação de novos ossos, isto é, uma quantidade terapeuticamente eficaz. Esta quantidade vai necessariamente variar com a idade, o tamanho, o sexo e a condição do indivíduo a ser tratado, a natureza e a severidade do distúrbio a ser tratado e outros fatores. No entanto, a quantidade unitária pode ser menor que a dosagem descrita quando são administradas uma pluralidade de composições, isto é, a quantidade eficaz total pode ser administrada em unidades de dosagem cumulativas. A quantidade unitária de PTH também pode ser maior que a quantidade eficaz quando a composição proporciona liberação sistemática do agente farmacologicamente ativo. A quantidade total de PTH a ser usada pode ser determinada por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica. No entanto, em geral, resultados satisfatórios serão obtidos sistemicamente a dosagens diárias de cerca de 0,001 µg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal do animal, de preferência 1 µg/kg a cerca de 6 µg/kg de peso corporal.

O agente farmacologicamente ativo preferido é um peptídio farmacologicamente ativo, particularmente calcitonina. Uma classe conhecida de agentes farmacologicamente ativos, as calcitoninas têm utilidade farmacêutica variada e são comumente empregadas no tratamento por exemplo da doença de Paget, hipercalcemia e osteoporose pós-menopáusia. Calcitoninas, por exemplo calcitonina de salmão, calcitonina (Asu1-7) de enguia ou calcitonina humana, são compostos que são hormônio polipeptídicos de cadeia longa secretados pelas células parafoliculares da glândula tireóide nos mamíferos e pela glândula ultimobranquial de pássaros e peixes. Várias calcitoninas, inclusive calcitonina de salmão, porco e enguia encontram-se comercialmente disponíveis e são comumente empregadas para o tratamento por exemplo da doença de Paget, hipercalcemia de malignidade e osteo-

porose. A calcitonina pode ser qualquer calcitonina, incluindo fontes naturais, sintéticas ou recombinantes das mesmas, assim como derivados de calcitonina tais como calcitonina 1,7-Asu de enguia. As composições podem compreender uma única calcitonina ou qualquer combinação de duas ou
5 mais calcitoninas. A calcitonina preferida é a calcitonina de salmão sintética.

As calcitoninas encontram-se comercialmente disponíveis ou podem ser sintetizadas por métodos conhecidos.

A quantidade de agente farmacologicamente ativo geralmente é uma quantidade eficaz para atingir o objetivo desejado, por exemplo uma
10 quantidade terapeuticamente eficaz. No entanto, a quantidade unitária pode ser menor que a dosagem descrita quando são administradas uma pluralidade das composições, isto é, a quantidade eficaz total pode ser administrada em unidades de dosagem cumulativas. A quantidade unitária de agente ativo também pode ser maior que a quantidade eficaz quando a composi-
15 ção proporciona liberação sistemática do agente farmacologicamente ativo. A quantidade total de agente ativo a ser usada pode ser determinada por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica. No entanto, como as composições podem distribuir o agente ativo de forma mais eficaz que as composições anteriores, quantidades de agente ativo menores que aquelas
20 usadas nas formas unitárias de dosagem ou nos sistemas de distribuição anteriores podem ser administradas a um indivíduo e ainda obter os mesmos níveis sanguíneos e/ou efeitos terapêuticos.

A dosagem apropriada de calcitonina a ser administrada vai, naturalmente, variar dependendo, por exemplo, da quantidade de calcitonina
25 a ser administrada e da severidade da condição sendo tratada. No entanto, em geral, resultados satisfatórios serão obtidos através da administração intranasal sistêmica ou injetável a dosagens diárias de cerca de 0,5 µg/kg a cerca de 10 µg/kg de peso corporal do animal, de preferência 1 µg/kg a cerca de 6 µg/kg de peso corporal.

30 O hormônio do crescimento humano (hGH) (ou hormônio somatotrópico ou somatotropina) é um hormônio polipeptídico secretado pelo lobo anterior da glândula pituitária que promove o crescimento do corpo, especi-

almente estimulando a liberação de somatomedina, e que influencia o metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios.

Também podem estar incluídas na definição de hGH quaisquer das várias substâncias naturais ou sintéticas que regulam o crescimento de animais ou plantas, tais como o hormônio do crescimento pituitário nos vertebrados e auxinas nas plantas.

Distúrbios ósseos

São conhecidos muitos tipos de distúrbios ósseos. Uma primeira classe de distúrbios ósseos se enquadra na classe referente a distúrbios causados pela reabsorção óssea. Exemplos de tais distúrbios são osteoporose, osteólise e doença de Paget.

Em uma segunda classe de distúrbios encontram-se condições artríticas. Um exemplo de tais distúrbios é osteoartrite.

Novas formulações

Já foram feitas muitas tentativas para promover a absorção de poli(aminoácidos) tais como peptídios e proteínas, por exemplo hormônios. De um modo geral acredita-se que peptídios e proteínas precisam ser protegidos contra o ambiente gástrico e intestinal, onde existem muitas peptidases e pode ocorrer degradação significativa. O revestimento entérico e a adição de inibidores de peptidase a composições farmacêuticas mostraram-se eficazes para melhorar a absorção de poli(aminoácido), por exemplo proteína e peptídio, via administração oral.

No entanto, essas abordagens isoladas não oferecem proteção suficiente para atingir um nível plasmático satisfatório do peptídio e proteínas, e ainda continua sendo necessário oferecer meios alternativos para distribuir com sucesso medicamentos peptídicos e protéicos para um paciente, e ao mesmo tempo proteger esses medicamentos contra degradação química e enzimática para que eles possam proporcionar um efeito terapêutico.

Este é particularmente o caso para calcitoninas, onde a administração oral é a via de distribuição preferida visto que ela é conveniente, relativamente fácil e geralmente indolor, resultando em maior aceitação do paciente em relação a outros modos de distribuição.

Sumário da Invenção

A presente invenção fornece portanto uma composição farmacêutica que permite a distribuição bem-sucedida de fármacos em uma quantidade farmacêuticamente eficaz, particularmente poli(aminoácidos) tais como peptídios, peptidomiméticos e proteínas, por exemplo hormônios para
5 um indivíduo via administração oral para obter o efeito terapêutico desejado.

A presente invenção fornece ainda uma composição farmacêutica oral compreendendo um poli(aminoácido) como ingrediente ativo, por exemplo um peptídio ou proteína, onde o tempo de desintegração da composição farmacêutica e/ou a taxa de dissolução são rápidos para que o in-
10 grediente ativo possa atingir um efeito terapêutico.

Em um aspecto particular, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um peptídio ou proteína como ingrediente ativo onde o tempo de desintegração da composição farmacêutica, por exemplo comprimido, é de até dez minutos.
15

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica, por exemplo comprimido ou cápsula que tem um tempo de dissolução de até trinta minutos, por exemplo de até vinte minutos, geralmente de até dez minutos.

Em particular, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo uma calcitonina como o ingrediente ativo junto com o agente de distribuição 5-CNAC, onde a composição farmacêutica é produzida de maneira a proporcionar biodisponibilidade oral aumentada, por exemplo biodisponibilidade oral satisfatória ou ótima para o ingrediente ativo
20 calcitonina.
25

Por "biodisponibilidade" entende-se no escopo da presente invenção a Porcentagem de dose que entra na circulação sistêmica depois da administração de uma dada forma de dosagem. Mais explicitamente, a proporção da quantidade de fármaco "absorvido" de uma formulação de teste para a quantidade "absorvida" depois da administração de uma formulação de referência. Frequentemente, a "formulação de referência" usada para
30 avaliar a biodisponibilidade é a solução aquosa do fármaco, dado por via

intravenosa.

A quantidade de fármaco absorvido é considerada uma medida da capacidade da formulação para distribuir o fármaco para os locais de ação do fármaco; que depende das propriedades de desintegração e dissolução da forma de dosagem, e da taxa de biotransformação em relação à taxa de absorção. Formas de dosagem contendo quantidades idênticas de fármaco ativo podem diferir acentuadamente em sua capacidade para tornar o fármaco disponível, e por conseguinte, em sua capacidade para permitir que o fármaco manifeste suas propriedades farmacodinâmicas e terapêuticas esperadas.

Faz parte do escopo da presente invenção o fato de que foi surpreendentemente descoberto que uma desintegração mais rápida das composições farmacêuticas da presente invenção em um indivíduo, por exemplo no estômago, proporciona as melhores características de absorção para os peptídios e proteínas ativos, onde ocorre uma grande degradação de peptídios ou proteínas por meio da pepsina ou de outras enzimas. A presente invenção portanto fornece ainda uma composição farmacêutica capaz de distribuir um peptídio ou proteína via administração oral sem a necessidade de um revestimento entérico ou de um inibidor de peptidase. Nas modalidades, portanto, as composições da invenção são livres de revestimento entérico ou de inibidores de peptidase, ou de ambos.

As composições farmacêuticas contendo calcitonina da presente invenção podem ser usadas para tratar distúrbios associados à reabsorção óssea anormal ou para tratar condições artríticas, como descrito neste relatório.

Em uma modalidade, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica oral na fase sólida compreendendo:

- i. um poli(aminoácido);
- ii. um agente de distribuição; e, opcionalmente,
- iii. um diluente;

onde a composição tem um tempo de desintegração não superior a 10 minutos e uma dissolução de >80% em 20 minutos, particularmente um tempo de desintegração não superior a 6 minutos e uma dissolução de >90% em

20 minutos.

Em particular, a composição de acordo com a invenção tem um tempo de desintegração não superior a 2 minutos.

Em uma outra modalidade, a composição de acordo com a invenção compreende adicionalmente um desintegrante, particularmente um desintegrante selecionado de qualquer superdesintegrante, tal como uma crospovidona ou uma povidona e/ou um outro agente que diminui o tempo de desintegração, por exemplo por meio efervescente e/ou por outros meios.

Em ainda uma outra modalidade da invenção, fornecemos uma composição farmacêutica tendo um tempo de dissolução de >80% em não mais de 20 minutos no meio gástrico.

A invenção refere-se ainda a uma composição farmacêutica que está na forma de um comprimido, particularmente um comprimido prensado, onde o comprimido tem uma dureza entre 3 Kp e 20 Kp, particularmente entre 5 Kp e 15 Kp, mais particularmente entre 5 Kp e 7 Kp.

Em uma modalidade específica, a composição de acordo com a invenção compreende um hormônio polipeptídico, particularmente uma calcitonina, mais particularmente uma calcitonina de salmão.

Em particular, a calcitonina está presente em uma quantidade terapeuticamente eficaz na forma livre ou na forma de sal que proporciona uma concentração plasmática máxima (C_{max}) não inferior a 400 pg/ml, particularmente não inferior a 800 pg/ml, mais particularmente não inferior a 1000 pg/ml, e/ou uma redução no nível de cálcio plasmático de >20% em 6 horas em modelos animais como primatas, em particular macacos.

Em uma outra modalidade da invenção, fornecem-se uma composição compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma calcitonina na forma livre ou na forma de sal em uma faixa de dosagem entre 0,15 mg e 2,5 mg, particularmente entre 0,15 mg e 0,4 mg.

A composição de acordo com a invenção pode ainda compreender o agente de distribuição 5-CNAC e/ou crospovidona e/ou povidona como desintegrante. Adicionalmente a composição pode compreender um ou mais de um agente espessante, um estabilizante e um ligante seco.

Em uma modalidade da invenção, a composição farmacêutica é apresentada na forma de um comprimido, que tem um peso de 500 mg.

Em uma modalidade específica da invenção, fornecemos uma composição farmacêutica compreendendo:

- | | | |
|----|--------------------------|---------------------|
| 5 | a. calcitonina de salmão | 0,03 a 0,5% em peso |
| | b. 5-CNAC micronizado | 5 a 80% em peso |
| | c. Avicel PH 102 ou 101 | 0 a 70% em peso |
| | d. Crospovidona, NF | 0 a 10% |
| | e. estearato de magnésio | 0 a 1,5% em peso |
| 10 | f. Cab-o-sil | 0 a 1,5% |

onde as percentagens totais somam 100.

Fornecemos ainda uma combinação farmacêutica compreendendo

- | | | |
|----|----|--|
| | a. | a composição de acordo com a invenção e descrita acima, e |
| 15 | b. | um co-agente que é um inibidor da reabsorção óssea, ou um inibidor de catepsina K. |

Em ainda uma outra modalidade, fornecemos um método de produção de uma composição farmacêutica oral compreendendo as etapas de

- | | | |
|----|----|--|
| 20 | a. | misturar um poli(aminoácido), um veículo e um desintegrante para fazer uma primeira mistura; |
| | b. | opcionalmente misturar um ligante seco à primeira mistura para fazer uma segunda mistura; |
| | c. | opcionalmente misturar um estabilizante à segunda mistura para fazer uma terceira mistura; |
| 25 | d. | prensar a terceira mistura para formar um comprimido tendo uma dureza de 5 Kp a 20 Kp. |

Em ainda uma outra modalidade, a invenção refere-se ao uso de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção e descrita acima para a produção de um medicamento para o tratamento de uma doença causada por reabsorção óssea anormal tal como, por exemplo, osteoporose, uma doença artrítica, ou osteoartrite.

A invenção refere-se ainda a um método para determinar as

propriedades de absorção de uma composição de acordo com a invenção e descrita acima compreendendo

- a. determinar o tempo de dispersão
- b. correlacionar o tempo de dispersão com o tempo de dissolução

5 Em uma outra modalidade, a invenção refere-se a um método para predeterminar a concentração plasmática máxima (C_{max}) de um ingrediente ativo em um paciente a ser tratado com uma composição farmacêutica oral compreendendo o referido ingrediente ativo, particularmente calcitonina, mais particularmente calcitonina de salmão, e um agente de distribuição, método este que compreende ajustar o tempo de desintegração da
10 composição farmacêutica e/ou o tempo de dissolução do ingrediente ativo de maneira a proporcionar um microambiente favorável no trato gastrointestinal para a dissolução do ingrediente ativo no intestino com a finalidade de minimizar a absorção do ingrediente ativo e obter uma concentração plasmática máxima terapeuticamente eficaz do ingrediente ativo no plasma sanguíneo, em particular uma concentração plasmática máxima não inferior a 400 pg/ml. Em particular, o microambiente favorável no trato gastrointestinal para a dissolução do ingrediente ativo no intestino pode ser proporcionado pela adição de 5-CNAC à composição.

20 Em uma modalidade específica, fornecemos um método para predeterminar a concentração plasmática máxima (C_{max}) de um ingrediente ativo em um paciente a ser tratado com uma composição farmacêutica oral, onde a composição farmacêutica oral é apresentada na forma de um comprimido e o tempo de desintegração é ajustado adaptando-se a dureza do
25 comprimido, particularmente um comprimido cuja dureza está na faixa entre 3 Kp e 20 Kp e/ou onde o tempo de desintegração é inferior a 10 minutos, particularmente inferior a 1 minuto.

 Em ainda uma outra modalidade, a invenção refere-se ao uso, para produzir uma composição farmacêutica oral tendo um tempo de desintegração e/ou um tempo de dissolução não superior a 10 minutos, de:

- (i) um poli(aminoácido);
- (ii) um agente de distribuição; e

(iii) um desintegrante.

Em particular, 5-CNAC pode ser usado para proporcionar um microambiente favorável no trato gastrointestinal para a dissolução de calcitonina de salmão.

5 Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção fornece uma composição farmacêutica oral compreendendo um poli(aminoácido) como ingrediente ativo por exemplo um peptídio ou uma proteína, onde o tempo de desintegração da composição farmacêutica é tal que o ingrediente ativo é capaz de atingir um efeito terapêutico adequado.

A presente invenção fornece ainda uma composição farmacêutica oral compreendendo um poli(aminoácido) como ingrediente ativo por exemplo um peptídio ou uma proteína, onde a taxa de dissolução da composição farmacêutica é tal que o ingrediente ativo é capaz de atingir um efeito terapêutico adequado.

A presente invenção fornece ainda uma composição farmacêutica oral compreendendo um poli(aminoácido) como ingrediente ativo por exemplo um peptídio ou uma proteína, onde tanto o tempo de desintegração quanto a taxa de dissolução da composição farmacêutica são tais que o ingrediente ativo é capaz de atingir um efeito terapêutico adequado.

Considerando que a taxa de degradação é muito rápida, isto é, ocorre em milissegundos, acreditava-se que esta degradação rápida não podia ser compensada por meios de dissolução. No entanto, foi surpreendentemente descoberto no escopo da presente invenção que um nível terapêutico suficientemente alto do ingrediente ativo pode ser atingido em um quadro de tempo relativamente rápido que é capaz de compensar a degradação bioquímica (por exemplo no trato gastrointestinal) do ingrediente ativo.

Como resultado da concentração plasmática aumentada dos ingredientes terapeuticamente ativos, será observado que as composições da presente invenção podem não exigir que tanto ingrediente ativo esteja presente em comparação com composições sem as propriedades das composições descritas neste relatório. Isto, naturalmente, terá não apenas o be-

nefício de reduzir os custos de produção dos produtos medicinais resultantes como também o de reduzir o risco de formar metabólitos indesejados, ou mesmo tóxicos, do ingrediente ativo no paciente.

Além disso, as composições da presente invenção podem fornecer um método pelo qual o nível terapêutico de um ingrediente ativo, por exemplo a concentração plasmática de um ingrediente ativo, pode ser controlado. Em outras palavras, onde houver uma relação linear ou quase linear entre desintegração, dissolução e/ou concentração plasmática de um ingrediente ativo, a concentração plasmática desejada em qualquer tempo dado pode ser predeterminada escolhendo-se uma composição particular com um tempo de desintegração particular e/ou um tempo de dissolução particular.

Para tanto, a presente invenção também inclui uma biblioteca de composições, cada uma tendo propriedades de desintegração e/ou dissolução diferentes como descrito neste relatório. Uma biblioteca particular de composições compreende uma biblioteca de comprimidos, cada um tendo uma dureza diferente, por exemplo de 3 Kp a 20 Kp, particularmente de 5 Kp a 20 Kp, mais particularmente de 5 Kp a 15 Kp, porém especialmente de 5 Kp a 7 Kp. Em uma sub-biblioteca, cada comprimido de cada dureza também pode diferir na quantidade de ingrediente ativo, veículo, diluente, lubrificante, deslizante ou desintegrante, por exemplo.

A presente invenção também inclui uma biblioteca de composições, onde a ausência de lubrificante pode contribuir para um início mais rápido de desintegração e dissolução.

Em um aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica oral que tem um dos tempos de dissolução ou tempo de desintegração ou ambos de até dez minutos.

A presente invenção fornece composições para as quais o grau de dissolução varia entre 20% e 100% usando o método de pás USP II em um meio de dissolução de HCl 0,1 N e 0,01% de Tween-80 durante um período de tempo determinado.

Em particular, as composições da invenção têm um grau de dissolução entre 20% e 100%, por exemplo 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%,

80%, 90% e 100% durante um período de 0 a 60 minutos, por exemplo 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 e 60 minutos.

Em um aspecto preferido da presente invenção, os tempos de dissolução e o grau de dissolução, como mencionados acima, estão correlacionados com composições tendo um tempo de desintegração inferior a dez minutos. Em uma modalidade da invenção, a composição tem um tempo de desintegração não superior a 10 minutos e uma dissolução de >80% em não mais de 20 minutos, particularmente um tempo de desintegração não superior a 6 minutos e uma dissolução de >90% em não mais de 20 minutos, particularmente no meio gástrico. Em ainda uma outra modalidade, a composição tem um tempo de desintegração não superior a 10 minutos e uma dissolução de >80% em 20 minutos, particularmente um tempo de desintegração não superior a 6 minutos e uma dissolução de >90% em 20 minutos, particularmente no meio gástrico. O versado na técnica está ciente de que inúmeros parâmetros diferentes influenciam o tempo de desintegração e o tempo de dissolução de uma formulação oral na fase sólida incluindo:

- a forma de dosagem (por exemplo cápsula ou comprimido)
- a identidade do agente ativo
- a identidade dos ingredientes adicionais, por exemplo agente de distribuição, desintegrante, deslizante, lubrificante, diluente
- as quantidades (proporções) dos ingredientes
- os tamanhos de partícula
- a dureza do comprimido

Por conseguinte, não é possível apresentar um conjunto universal de parâmetros definindo todas as composições que têm um tempo de desintegração e/ou dissolução específico mas excluídas todas as outras composições. Não obstante, o versado na técnica tem o conhecimento e a habilidade apropriados para fazer composições tendo o tempo de dissolução e o tempo de desintegração descritos nesta invenção. Para evitar dúvidas, este relatório descritivo inclui orientações para obter e medir o tempo de desintegração e o tempo de dissolução.

O tempo de dissolução de um composto pode afetar diretamente a concentração plasmática de um ingrediente ativo em qualquer tempo dado.

A presente invenção inclui portanto uma composição farmacêutica na fase sólida compreendendo:

- 5 um poli(aminoácido);
- um agente de distribuição; e
- se necessário um diluente;

onde a composição tem um tempo de desintegração não superior a 10 minutos.

10 Em particular, a presente invenção inclui:

uma composição farmacêutica para a distribuição oral de poli(aminoácidos) compreendendo

- (i) um poli(aminoácido)
- (ii) um agente de distribuição
- 15 (iii) um diluente

onde a composição tem um tempo de dissolução não superior a 10 minutos.

A presente invenção também inclui:

uma composição farmacêutica sólida para a distribuição oral de poli(aminoácidos) compreendendo

- 20 (i) um poli(aminoácido)
- (ii) um agente de distribuição
- (iii) um desintegrante
- (iv) um diluente

25 onde a composição tem um tempo de desintegração não superior a 10 minutos.

A composição sólida pode estar na forma de um comprimido. O comprimido pode ser prensado da maneira descrita neste relatório.

O poli(aminoácido) pode ser qualquer fármaco à base de poliaminoácido, por exemplo compreendendo uma proteína ou um fragmento de proteína. Ele pode ser qualquer poli(aminoácido) descrito na seção "Antecedentes da Invenção". Em uma classe particular de composições farmacêuticas, o poli(aminoácido) é um hormônio, por exemplo um hormônio polipeptídico tal como

30

uma calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão, um hormônio do crescimento, inclusive hormônios do crescimento humano (hGH), hormônios do crescimento humano recombinantes (rhGH), hormônios do crescimento bovino, e hormônios do crescimento porcino; hormônios liberadores do hormônio do crescimento e um hormônio de tireóide pituitário, por exemplo.

O poli(aminoácido) é de preferência um ingrediente farmacêuticamente ativo.

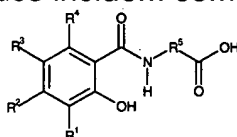
Ao contrário da crença popular, foi surpreendentemente descoberto que a desintegração mais rápida das composições farmacêuticas da presente invenção em um indivíduo, por exemplo no estômago, proporciona as melhores características de absorção para os peptídios e proteínas ativos, onde ocorre uma grande degradação de peptídios ou proteínas por meio da pepsina ou de outras enzimas.

Uma classe particularmente preferida de composições farmacêuticas compreende calcitonina de salmão como ingrediente ativo. O poli(aminoácido) pode estar na forma livre ou na forma de sal.

O poli(aminoácido) tal como, por exemplo, calcitonina pode estar presente de preferência em uma quantidade entre 0,03% em peso e 1% em peso, particularmente entre 0,05% em peso e 1% em peso, mais particularmente entre 0,03% em peso e 0,5% em peso da massa total da composição farmacêutica. Em particular, o poli(aminoácido) tal como, por exemplo, a calcitonina pode estar presente em uma quantidade entre 0,05 e 0,5% em peso, por exemplo entre 0,1 e 0,2% em peso. Por exemplo, onde o peso da composição farmacêutica final é 500 mg, isto equivale a quantidades de poli(aminoácido), por exemplo calcitonina, de 0,25 mg a 5 mg.

O agente de distribuição pode ser qualquer agente de distribuição adequado para distribuir poli(aminoácidos) por administração oral. Os agentes de distribuição úteis na formulação, por exemplo na formulação oral, são quaisquer agentes úteis para distribuir o agente farmacologicamente ativo particular. Agentes de distribuição adequados são qualquer um dos aminoácidos modificados descritos na Patente US N° 5.866.536 acima mencionada ou qualquer um dos aminoácidos modificados descritos na Patente

US N° 5.773.647 acima mencionada ou qualquer combinação dos mesmos. O conteúdo das Patentes US N°s 5.773.647 e 5.866.536 está aqui incorporado em sua integridade a título de referência. Além disso, o agente de distribuição pode ser o sal dissódico de qualquer um dos aminoácidos modificados acima mencionados assim como solvatos etanólicos e hidratos dos mesmos. Compostos adequados incluem compostos da fórmula I a seguir



Fórmula I

onde

10 R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são independentemente hidrogênio, -OH, - NR^6R^7 , halogênio, C_1 - C_4 alquila, ou C_1 - C_4 alcóxi;

R^5 é um C_2 - C_{16} alquilenos substituído ou não-substituído, C_2 - C_{16} alquenileno substituído ou não-substituído, C_1 - C_{12} alquil(arileno) substituído ou não-substituído, ou aril(C_1 - C_{12} alquilenos) substituído ou não-substituído; e

15 R^6 e R^7 são independentemente hidrogênio, oxigênio, ou C_1 - C_4 alquila; e hidratos e solvatos alcoólicos dos mesmos. Os compostos de fórmula I assim como seus sais dissódicos e solvatos alcoólicos e hidratos dos mesmos estão descritos no documento WO 00/059863, junto com métodos para preparação dos mesmos.

20 Além disso, o agente de distribuição pode ser o sal dissódico de qualquer um dos aminoácidos modificados acima mencionados assim como solvatos etanólicos e hidratos dos mesmos.

O sal dissódico pode ser preparado a partir do solvato etanólico por evaporação ou secagem do solvato etanólico por métodos conhecidos na técnica para formar o sal dissódico anidro. A secagem geralmente é efetuada a uma temperatura de cerca de 80 a cerca de 120°C, de preferência de cerca de 85 a cerca de 90°C, e mais preferivelmente a cerca de 85°C. A etapa de secagem geralmente é efetuada a uma pressão de 26" Hg ou mais. O sal dissódico anidro geralmente contém menos de cerca de 5% em peso de etanol e de preferência menos de cerca de 2% em peso de etanol, com base em 100% do peso total do sal dissódico anidro. O sal dissódico do

agente de distribuição também pode ser preparado fazendo-se uma suspensão do agente de distribuição em água e adicionando-se dois equivalentes molares de hidróxido de sódio aquoso, alcóxido de sódio ou similar. Alcóxidos de sódio adequados incluem, porém sem limitação, metóxido de sódio, etóxido de sódio, e combinações dos mesmos. Ainda um outro método para preparar o sal dissódico é por reação do agente de distribuição com um equivalente molar de hidróxido de sódio para produzir o sal dissódico. O sal dissódico pode ser isolado como um sólido por concentração da solução contendo o sal dissódico até formar uma pasta espessa por destilação a vácuo. Esta pasta pode ser secada em um forno a vácuo para obter o sal dissódico do agente de distribuição como um sólido. O sólido também pode ser isolado por secagem por aspersão de uma solução aquosa do sal dissódico. Os agentes de distribuição podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica, por exemplo, mencionados acima, por métodos descritos nas Patentes US N^{os} 5.773.647 e 5.866.536. Os solvatos etanólicos, descritos no documento WO 00/059863 acima mencionado, incluem, porém sem limitação, um complexo molecular ou iônico de moléculas ou íons do solvente etanol com moléculas ou íons do sal dissódico do agente de distribuição. Tipicamente, o solvato etanólico contém cerca de uma molécula ou íon de etanol para cada molécula de sal dissódico do agente de distribuição. O solvato etanólico do sal dissódico do agente de distribuição pode ser preparado por dissolução do agente de distribuição em etanol. Tipicamente, cada grama de agente de distribuição é dissolvido em cerca de 1 a cerca de 50 ml de etanol e geralmente em cerca de 2 a cerca de 10 ml de etanol. A solução de agente de distribuição/etanol é então reagida com um excesso molar de um sal contendo sódio, tal como um sal contendo monossódio, em relação ao agente de distribuição, isto é, para cada mol de agente de distribuição existe mais de um mol de cátions de sódio, resultando no solvato etanólico. Sais monossódicos adequados incluem, porém sem limitação, hidróxido de sódio; alcóxido de sódio, tal como metóxido de sódio e etóxido de sódio; e qualquer combinação dos sais acima.

De preferência, pelo menos cerca de dois equivalentes molares

do sal contendo monossódio são adicionados à solução de etanol, isto é, para cada mol de agente de distribuição existe pelo menos cerca de dois mols de cátions de sódio. Geralmente, a reação é realizada à temperatura de refluxo da mistura ou abaixo desta temperatura, tal como à temperatura ambiente. O solvato etanólico é então recuperado por métodos conhecidos na técnica, tais como concentração da suspensão resultante em destilação atmosférica, resfriamento da suspensão concentrada e filtração do sólido. O sólido recuperado pode ser então secado a vácuo para obter o solvato etanólico. Os hidratos dos sais dissódicos dos agentes de distribuição podem ser preparados por secagem do solvato etanólico para formar um sal dissódico anidro, como descrito acima, e hidratação do sal dissódico anidro. De preferência, forma-se o monohidratado do sal dissódico. Como o sal dissódico anidro é muito hidróscopico, forma-se o hidrato mediante exposição à umidade atmosférica.

15 Geralmente, a etapa de hidratação é efetuada a uma temperatura de cerca da temperatura ambiente a cerca de 50°C, de preferência a uma temperatura entre a temperatura ambiente e cerca de 30°C e em um ambiente com pelo menos 50% de umidade relativa. Alternativamente, o sal dissódico anidro pode ser hidratado com vapor.

20 Os agentes de distribuição preferidos podem ser selecionados de ácido N-(5-clorossalílico)-8-aminocaprílico (5-CNAC), ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil] amino) decanóico (SNAD), ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil] amino) caprílico (SNAC) e seus monossais e dissais, por exemplo, sais monossódicos e dissódicos, solvatos etanólicos dos seus sais e os monohidratos dos seus sais e quaisquer combinações dos mesmos, tais como solvatos etanólicos dos seus sais sódicos e os monohidratos dos seus sais sódicos e quaisquer combinações dos mesmos, por exemplo. Outros sais, tais como potássio, lítio e cálcio também são contemplados. Os agentes de distribuição 5-CNAC, SNAD, e SNAC são muito solúveis em água, especialmente nas condições alcalinas do intestino e quase totalmente, isto é, mais de 90%, absorvidos pelo trato gastrointestinal, tal como o duodeno por exemplo, seja ingerido na forma micronizada ou na forma bruta. Ao contrário, os

25

30

agentes de distribuição podem formar precipitados em um ambiente ácido, por exemplo no estômago. De preferência, o agente de distribuição está na forma micronizada.

Um aspecto particularmente surpreendente da presente invenção é o efeito que o agente de distribuição escolhido pode ter sobre o tempo de dissolução do ingrediente ativo. Por exemplo, onde o veículo é 5-CNAC, a transformação de uma forma insolúvel, por exemplo a forma sólida do sal sódico ou do ácido livre de 5-CNAC em um ambiente particular, por exemplo o ambiente intestinal, em uma forma solúvel, por exemplo o 5-CNAC em solução proporciona um mecanismo pelo qual o ingrediente ativo tem uma taxa de dissolução alta, por exemplo não superior a dez minutos.

Portanto conclui-se por hipótese que qualquer forma insolúvel de um agente de distribuição, que se transforma em uma entidade solúvel mediante contato com o ambiente gastrointestinal (tal como aquele do ambiente do duodeno, por exemplo) pode proporcionar um mecanismo para uma taxa de dissolução alta de um ingrediente ativo.

Portanto, o agente de distribuição, tal como 5-CNAC, por exemplo ou seus sais, pode proporcionar um microambiente satisfatório, ou ótimo, para a taxa de dissolução e/ou absorção satisfatória, ou ótima, de um poli(aminoácido) como ingrediente ativo.

Em particular, o sal dissódico de 5-CNAC pode proporcionar um microambiente satisfatório, ou ótimo, para a absorção de calcitonina de salmão. A absorção da calcitonina de salmão pode ser medida pela concentração plasmática, por exemplo.

Em uma classe particularmente preferida de composições farmacêuticas, o agente de distribuição é 5-CNAC. O 5-CNAC pode estar na forma livre ou na forma de sal e pode consistir em uma ampla faixa de tamanhos de partículas variando, por exemplo, de 50 a 5 μ m de tamanho de partícula médio.

De preferência, o agente de distribuição está na forma micronizada.

O tamanho de partícula médio do agente de distribuição micronizado, por exemplo 5-CNAC, pode ser medido triturando o 5-CNAC bruto e

periodicamente comparando amostras com medidas de tamanho de partícula de referência para identificar quando é atingido o tamanho de partícula médio desejado. Um processo para micronizar 5-CNAC está descrito no documento WO 2005/014031, que está aqui incorporado a título de referência; 5 vide em particular a página 10 e o exemplo 1, que descrevem os efeitos de diferentes tamanhos de partícula de 5-CNAC.

O agente de distribuição está de preferência presente em uma quantidade entre 5% em peso e 80% em peso, particularmente entre 10% em peso e 70% em peso, mais particularmente entre 20% em peso e 60% 10 em peso, ainda mais particularmente entre 40% em peso e 60% em peso da massa total da composição farmacêutica, por exemplo 50% em peso. Onde o peso da composição farmacêutica final é 500 mg, isto equivale a quantidades de 2,5 a 400 mg do agente de distribuição presente na composição farmacêutica final.

15 Além disso, onde o agente de distribuição é 5-CNAC ou um sal do mesmo, sua forma de sal está de preferência presente em uma quantidade maior que 90% em peso por peso total do 5-CNAC presente na composição, isto se aplica particularmente quando o sal dissódico de 5-CNAC está presente.

20 O agente de distribuição preferido é o sal dissódico de 5-CNAC.

A proporção do ingrediente ativo para o agente de distribuição está presente de preferência entre 1/25 e 1/400, particularmente entre 1/50 e 1/300, mais particularmente entre 1/100 e 1/200, com a proporção mais preferida no caso de composições de sCT/5-CNAC sendo de 0,5 mg - 1 mg 25 de sCT para 200 mg - 300 mg de sal dissódico de 5-CNAC.

O desintegrante pode ser selecionado de qualquer superdesintegrante, por exemplo, polímeros sintéticos capazes de intumescer através de absorção de água, dos quais podemos mencionar em particular crospovidonas e povidonas. Exemplos mais específicos de desintegrantes são crospovidona, 30 povidona, Explotab ou AC-Di-Sol. Em uma classe preferida de composições farmacêuticas, o desintegrante é crospovidona. Crospovidona é um homopolímero reticulado sintético de N-vinil-2-pirrolidona, também chamada de 1-etenil-

2-pirrolidinona, com um peso molecular de 1.000.000 ou mais.

Superdesintegrantes são agentes que podem absorver água e intumescer até um grau significativo seja por efeito mecha ou por hidratação. Eles são mais eficientes que o desintegrante convencional devido a sua
5 capacidade de absorção de água e intumescimento. Também podem ser usados outros agentes que reduzem o tempo de desintegração por meios efervescentes e/ou outros meios.

O desintegrante está de preferência presente em uma quantidade de 0,02% em peso a 10% em peso, particularmente de 0,2% em peso a
10 10% em peso, mais particularmente de 1,0% em peso a 8% em peso, por exemplo 3% em peso a 7% da massa total da composição farmacêutica, por exemplo 5% em peso. Onde o peso da composição farmacêutica final é 500 mg, isto equivale a quantidades do desintegrante entre 0,1 mg e 50 mg.

Crospovidonas comercialmente disponíveis incluem Poliplasdo-
15 na XL, Poliplasdone XL-10, Poliplasdone INF-10 disponíveis na ISP, Kollidon CL, disponível na BASF Corporation. A crospovidona preferida é Poliplasdone XL. Povidona é um polímero sintético que consiste em grupos 1-vinil-2-pirrolidinona linear com um peso molecular geralmente entre 2.500 e 3.000.000. Povidonas comercialmente disponíveis incluem Kollidon K-30,
20 Kollidon K-90F disponíveis na BASF Corporation e Plasdone K-30 e Plasdone K-29/32, disponíveis na ISP. Alternativamente, elas podem ser sintetizadas por processos conhecidos.

O diluente pode ser, por exemplo, Avicel PH 102 ou 101. O diluente pode estar presente na composição farmacêutica até 90% em peso
25 com base na composição total, ou pode ser usado para completar a diferença entre a massa da composição farmacêutica final desejada e a efetiva, que pode ser, por exemplo até 600 mg, por exemplo 500 mg. De preferência, o ligante está presente em uma quantidade entre 20 e 70% em peso com base na composição total, por exemplo 40 a 60% em peso, por exemplo
30 50% em peso. Onde o peso da composição farmacêutica final é 500 mg, isto equivale, por exemplo, a quantidades de 100 mg a 350 mg.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, o diluente

é umaa celulose microcristalina.

A adição de um diluente vai reduzir os tempos de desintegração de um comprimido.

Os tempos de dissolução de um ingrediente ativo pode ser independente do diluente.

A adição de um deslizante ou lubrificante a um comprimido pode aumentar a taxa de dissolução de um ingrediente ativo, o versado na técnica sabe disso devido à hidrofobicidade do lubrificante, isto é, estearato de magnésio, estearil fumarato de cálcio, estearato de cálcio etc.

10 Desintegração e Dissolução

Os termos desintegração e dissolução podem ser definidos de acordo com as seções <701> e <711> da USP, que está aqui incorporada a título de referência.

Por "tempo de dissolução" de acordo com a presente invenção entende-se aquele que é necessário para que uma dada quantidade (ou fração) de um fármaco seja liberada em solução a partir de uma forma de dosagem sólida. O tempo de dissolução é medido *in vitro*, em condições que simulam aquelas que ocorrem *in vivo*, em experiências nas quais a quantidade de fármaco em solução é determinada em função do tempo.

Por exemplo, a dissolução pode ser determinada pelo Método de Pás XXIII da USP usando um aparelho de teste de dissolução 2 a 50 rpm.

Por "tempo de desintegração ("DT")" de acordo com a presente invenção entende-se o tempo que é necessário para que o produto de fármaco formulado (isto é, uma cápsula ou comprimido) se rompa em partículas primitivas em condições de teste cuidadosamente especificadas. As condições do teste de laboratório, *in vitro*, são estabelecidas de forma a simular aquelas que ocorrem *in vivo*. Por exemplo, onde a composição está na forma de um comprimido, o tempo de desintegração é o tempo que é necessário para um comprimido romper-se em grânulos de tamanho especificado. Fatores tais como o tipo e a quantidade de aglutinantes de comprimido e o grau de compressão usado para compactar os ingredientes do comprimido são determinantes do tempo de desintegração.

O tempo de desintegração da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é de no máximo 10 minutos, por exemplo ele pode ser no máximo 9 minutos. De preferência, o tempo de desintegração vai até 8 minutos, por exemplo 6 minutos, por exemplo ele pode ser inferior a 8 minutos, como no caso de 7 minutos. Em uma outra classe de composições farmacêuticas o DT vai até 5 minutos, por exemplo entre 1 e 4 minutos tal como 2 minutos, por exemplo. Em ainda uma outra classe de composições farmacêuticas, os tempos de desintegração são inferiores a dois minutos, por exemplo 1 minuto ou menos.

Constitui portanto um outro aspecto da presente invenção que as composições têm um tempo de dissolução de até dez minutos.

Em suma, os tempos de desintegração das composições da presente invenção são qualquer um de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 minutos ou qualquer fração destes, tal como por exemplo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 segundos etc.

Desintegração refere-se neste relatório ao processo físico pelo qual um comprimido se rompe em partículas finas, por exemplo de menos de 0,065 cm de diâmetro. Este processo é monitorado visualmente e diz respeito à integridade física apenas do comprimido. Tipicamente, a desintegração é realizada monitorando-se o tempo que leva para que 100% das partículas dispersadas atravesse um cilindro de malha grosseira, por exemplo 7,75 cm de comprimento com um diâmetro interno de 21,5 mm e uma parede de aproximadamente 2 mm de espessura em um banho de água que é mantido a 37°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), de acordo com USP <701>.

O tempo de desintegração de uma composição pode estar associado ao tempo de dissolução. O tempo de dissolução é o tempo em que um ingrediente ativo é dissolvido em um meio líquido. A dissolução é monitorada por análise por UV ou HPLC e fornece o tempo aproximado necessário para a liberação completa de um fármaco.

Os ingredientes ativos em uma composição desintegrada tal como, por exemplo, um comprimido não são necessariamente encontrados em solução e disponíveis para absorção. Um tempo de desintegração longo

é incompatível com a rápida absorção de fármaco; um tempo de desintegração curto, por si só, não garante uma absorção rápida.

Tipicamente, existe alguma relação entre desintegração e dissolução. Para as composições da presente invenção foi possível estabelecer uma
5 relação linear entre o tempo de dissolução e o tempo de desintegração. No presente exemplo foi possível demonstrar que um tempo de desintegração menor corresponde a uma dissolução mais rápida ao passo que um tempo de desintegração maior está relacionado com uma dissolução mais lenta. Mais especificamente, um tempo de desintegração de 6 minutos e menor corresponde a
10 uma dissolução de >90% em 20 minutos, um tempo de desintegração de 9 minutos corresponde a uma dissolução de ~30% em 20 minutos.

Em uma modalidade específica da invenção, o tempo de dissolução das composições tem uma relação linear com o tempo de dispersão das composições. Assim sendo, em ainda um outro aspecto da presente
15 invenção, o tempo de desintegração da composição pode ser usado para prever o tempo de dissolução da composição. Igualmente, quando o tempo de dissolução da composição é conhecido, é possível calcular o tempo de desintegração da composição.

O uso da relação entre o tempo de desintegração e o tempo de
20 dissolução é particularmente eficaz quando a composição está na forma de um comprimido. Ora, o tempo de desintegração será o tempo de desintegração do comprimido no estômago. Portanto, fatores que têm efeito sobre o tempo de desintegração do comprimido, por exemplo dureza do comprimido, também podem ser usados para prever o tempo de dissolução de um
25 ingrediente ativo.

O grau de dissolução pode estar refletido no grau de absorção. Portanto, um parâmetro de dissolução de sucesso é aquele em que uma quantidade terapeuticamente eficaz da substância ativa, ou substâncias ativas, chega ao plasma sanguíneo.

30 Em um estudo farmacocinético em macacos, uma formulação contendo 0,8 mg de calcitonina deveria proporcionar uma concentração plasmática máxima (C_{max}) não inferior a 400 pg/ml e/ou uma redução no ní-

vel de cálcio plasmático de >20% em 6 horas.

Por conseguinte, acredita-se que ajustando o tempo de desintegração das composições da invenção, a taxa e/ou a quantidade de absorção possam ser otimizadas e/ou alteradas conforme necessário. Como um exemplo, quando a composição está na forma de um comprimido, a biodisponibilidade pode ser ajustada ajustando-se a dureza do comprimido, por exemplo. Assim sendo, os ingredientes (excipientes/veículos) de um comprimido e o grau de compressão na formação do comprimido podem influenciar a biodisponibilidade de um ingrediente ativo em uma composição da presente invenção.

Em ainda uma outra classe de compostos de acordo com a presente invenção, a composição farmacêutica está na forma de um comprimido prensado. Nesta forma, o comprimido de preferência tem uma dureza entre 5 e 10 quilopascal.

Nesta classe de compostos, a dureza do comprimido pode ser usada para determinar adicionalmente o tempo de desintegração da composição farmacêutica. Os presentes inventores verificaram que, usando a mesma composição farmacêutica, a dureza do comprimido tem uma relação linear com o tempo de desintegração. Por conseguinte, constitui um outro aspecto da presente invenção que o tempo de desintegração da composição farmacêutica depende da dureza do comprimido. Mais especificamente, é possível atingir um certo tempo de desintegração controlando-se a dureza dos comprimidos prensados.

Dureza de comprimido

Um comprimido com a massa preferida com a formulação preferida que tem uma dureza entre 5-20 Kp teria tipicamente um tempo de desintegração inferior a 6 minutos.

A dureza de um comprimido está diretamente relacionada com o tempo de desintegração do comprimido, como mostrado nas Tabelas 1 e 2 abaixo e nas Figuras 3 e 4.

Tabela 1:

0,6 mg							
Velocidade: 197600 comprimido/h que é 27 rpm							
Força (KN)	Peso (mg)	Peso RSD	Espessura (mm)	Dureza (Kp)	Faixa de dureza	DT	Friabilidade
5,5	500,58	0,58	4,95	5,88	5,7-6,1	30s	
6	504,15	0,89	4,86	6,79	5,7-7,7	40s	0,73
7,1	503,68	1,01	4,6	9,41	8,3-10,4	2m30s-2m15s	0,25
8	499,68	0,69	4,52	10,24	9,8-10,9	3m40s-5m35s	0,52
8,5	502,04	0,93	4,47	11,7	11,2-12,8	4m30s-5m46s	0,25
9	505,74	0,62	4,43	12	11,7-12,6	6m15s-7m55s	0,14
10,2	504,8	0,57	4,31	13,74	12,8-14,6	7m19s-8m8s	

Tabela 2:

0,8 mg							
Velocidade: 329400 comprimido/h que é 45 rpm							
Força (KN)	Peso (mg)	Peso RSD	Espessura (mm)	Dureza (Kp)	Faixa de dureza	DT	Friabilidade
5,1	497,01	0,67	4,88	2,94	2,4-3,1	20s	1,1 (lascagem severa)
6,4	497,97	0,75	4,66	4,22	3,7-4,7	30-35s	0,38 (lascagem leve)
7	499,49	1	4,5	5,26	4,6-6,0	1m10s	0,44
8	496,66	0,57	4,43	6,51	6,0-7,1	2m42s	0,14
9,1	497,56	0,55	4,31	7,87	7,5-8,3	2m35s-3m59s	0,1
10	503,16	0,71	4,25	8,34	8-8,9	3m40s-4m30s	0,05
11,2	503,21	0,66	4,18	9,65	9,3-10,1	5m40s-6m55s	0,03

5 onde:

RSD é desvio padrão relativo; e

DT é tempo de desintegração

Portanto a força de compressão aplicada a uma composição particular quando da fabricação de um comprimido pode determinar o tempo

de desintegração da composição farmacêutica.

Ingredientes adicionais

Em uma outra classe de composições, a composição farmacêutica compreende adicionalmente um agente deslizante e/ou um estabilizante e/ou um ligante seco.

Assim, em uma classe de composições farmacêuticas, a composição farmacêutica compreende adicionalmente um agente deslizante.

O agente deslizante é por exemplo cab-o-sil.

O agente deslizante pode estar presente em uma quantidade de até 1,5% em peso, por exemplo 0,02 a 0,5% em peso com base na composição total, por exemplo 0,3% em peso. Onde o peso da composição farmacêutica final é 500 mg, isto equivale a quantidades de até 7,5 mg.

Em uma outra classe de composições farmacêuticas, a composição farmacêutica compreende adicionalmente um lubrificante. O lubrificante é por exemplo estearato de magnésio.

O lubrificante pode estar presente em uma quantidade, por exemplo, de 0,5 a 1,5% em peso com base na composição total, por exemplo 0,75% a 1,25% em peso, por exemplo 1% em peso. Onde o peso da composição farmacêutica final é 500 mg, isto equivale a quantidades de 2,5 mg a 7,5 mg.

Além dos ingredientes específicos mencionados neste relatório, as composições da presente invenção, tendo as propriedades de desintegração e/ou dissolução mencionadas neste relatório também podem ser combinadas com outras tecnologias tais como aquelas descritas nos documentos WO 94/26778, US 5.359.030, US 5.438.040, US 5.681.811, US 6.191.105, US 6.309.633, US 6.380.405, US 6.436.990, US 6.458.776, WO 97/33531, US 5.912.014, US 608.618 e US 6.479.692 (cujos conteúdos estão aqui incorporados a título de referência).

Métodos

A presente invenção inclui métodos para fazer as formulações e composições descritas neste relatório.

Em particular, a presente invenção refere-se a um método para fazer um comprimido tendo um tempo de desintegração não superior a 10

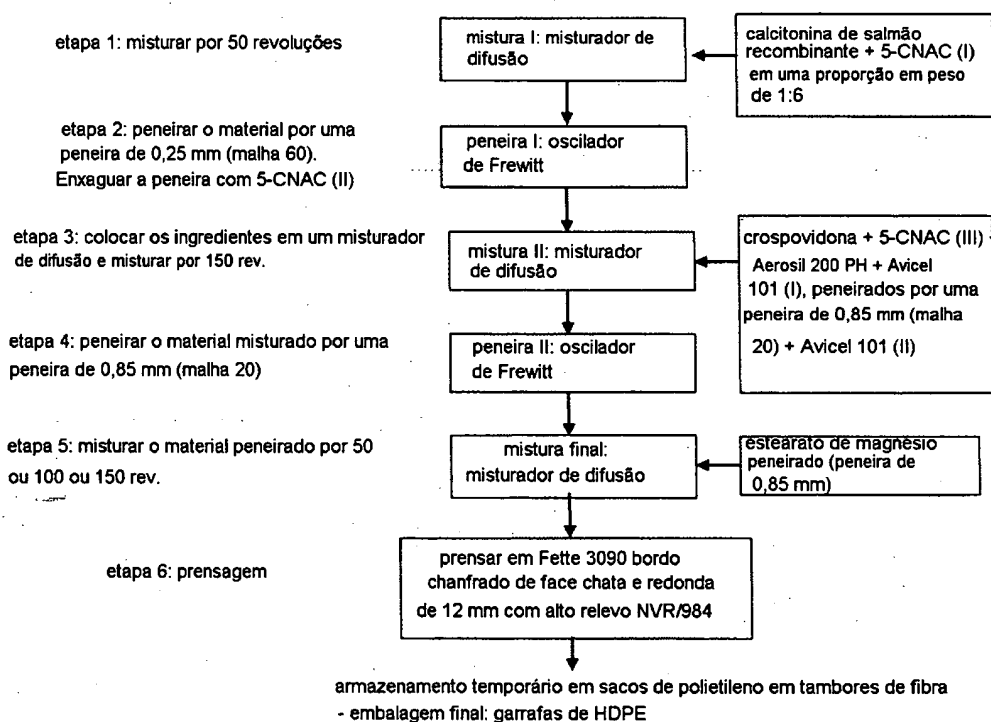
minutos, o método compreendendo:

- a. Misturar um poli(aminoácido), um agente de distribuição e um desintegrante para formar uma mistura
- b. Adicionar à mistura um diluente e misturar.
- 5 c. Prensar o produto.

Opcionalmente, o método pode compreender adicionalmente as seguintes etapas:

1. Peneirar a mistura da parte a.
2. Adicionar um desintegrante e misturar depois da etapa b
- 10 3. Adicionar um lubrificante e/ou deslizante antes da etapa c.

Um método exemplificativo está mostrado abaixo no esquema 1:



Esquema 1

- Em uma modalidade do método acima, a prensagem da mistura para formar um comprimido oferece um comprimido tendo uma dureza entre
- 15 para formar um comprimido oferece um comprimido tendo uma dureza entre 5 e 20 pa e de forma que o comprimido tem um tempo de desintegração não superior a 10 minutos.

Como mencionado acima, quando o poli(aminoácido) é calcitonina, a formulação da presente invenção pode ser usada para tratar um dis-

túrbio de reabsorção óssea, tal como osteoporose, osteólise ou doença de Paget, por exemplo, ou uma doença artrítica, tal como osteoartrite, por exemplo. Para isto, foi fornecido um método de prevenção e/ou tratamento de um distúrbio de reabsorção óssea e/ou de uma condição artrítica em um paciente com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, onde o poli(aminoácido) é calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão na forma livre ou na forma de sal e o tempo de desintegração da composição farmacêutica é de até 10 minutos.

10 Além disso, a composição farmacêutica pode ser usada, quando contendo o poli(aminoácido) requerido, por exemplo calcitonina, nos seguintes:

1. Um método para inibir a reabsorção e normalizar a renovação de osso subcondral em um paciente com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

15 2. Um método para preservar e estimular a cartilagem via um efeito direto ou indireto sobre condrócitos em um paciente com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

20 3. Um método para inibir a atividade de fosfolipase A2 e/ou colagenase em um paciente com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

25 4. Um método para obter a síntese de oncosaminoglicano e/ou proteoglicano de efeito estimulador em um paciente com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

30 5. Um método para agir sobre a heterogeneidade na densidade ou rigidez do osso subcondral em um paciente com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente

eficaz da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

6. Um método para agir sobre o processo inflamatório, levando a atenuações da dor em movimento e sintomas relacionados (por exemplo circunferência do joelho, ângulo de flexão do joelho, rigidez com edema) em
5 um paciente com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

7. Um método para reduzir a alteração degenerativa na articulação em um paciente com necessidade do mesmo compreendendo adminis-
10 trar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção.

Combinações

Em um outro aspecto da invenção, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser administrada com, por exemplo
15 incluir, uma segunda substância farmacológica, onde a referida segunda substância farmacológica é, por exemplo, um segundo inibidor da reabsorção óssea, um fármaco formadora de osso ou um fármaco para o alívio da dor.

Quando a composição farmacêutica de acordo com a invenção é administrada com uma segunda, terceira ou quarta substância farmacoló-
20 gica, cada substância pode ser independentemente administrada simultaneamente, separadamente ou sequencialmente em relação à composição da presente invenção.

Segundas substâncias farmacológica adequadas podem incluir uma calcitonina de origem diferente, por exemplo calcitonina de salmão,
25 calcitonina (Asu1-7) de enguia ou calcitonina humana, um análogo de calcitonina ou um derivado da mesma, um hormônio esteróide, por exemplo um estrogênio, um agonista parcial de estrogênio ou uma combinação estrogênio-gestagênio, um SERM (modulador seletivo do receptor de estrogênio) por exemplo raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolone (Livial O),
30 vitamina D ou um análogo da mesma ou PTH, um fragmento de PTH ou um derivado de PTH por exemplo PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH(1-31) NH₂ ou PTS 893, bifosfonatos (por exemplo alendronato,

risedronato, ácido zoledrônico, ibandronato); inibidores de protease, por exemplo um inibidor de catepsina, de preferência um inibidor de catepsina K; liberadores de PTH; SARMS (moléculas seletivas do receptor de androgênio); inibidores de MMP (inibidores de metaloprotease), correlato de estrôncio ("strontium relate"), inibidores de COX-2, por exemplo lumiracoxib (Prexige (E)), celecoxib (Celebrex®), rofecoxib (Vioxx (D)), valdecoxib (Bextra®), etoricoxib (Arcoxia®), ou inibidores mistos de COX-1 e COX-2, por exemplo diclofenaco.

Portanto, de acordo com este aspecto da invenção, foi fornecido uma combinação farmacêutica compreendendo:

a) um primeiro agente que compreende uma composição farmacêutica compreendendo calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão, calcitonina (Asu1-7) de enguia ou calcitonina humana na forma livre ou na forma de sal, de preferência em uma forma de distribuição oral farmacêuticamente aceitável, um agente de distribuição e um desintegrante, a referida composição farmacêutica tendo um tempo de desintegração de até 10 minutos; e

b) um co-agente que é um inibidor da reabsorção óssea, um fármaco formador de osso ou um agente para o alívio da dor, por exemplo como descrito acima.

O termo "combinação farmacêutica" conforme usado neste relatório significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais de um ingrediente ativo e inclui combinações tanto fixas como não fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo calcitonina de salmão e um co-agente, são ambos administrados ao paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo calcitonina de salmão e um co-agente, são ambos administrados ao paciente como entidades separadas seja simultaneamente, concorrentemente ou seqüencialmente sem limites de tempo específicos, onde tal administração proporciona níveis terapeuticamente eficazes dos 2 compostos no corpo do paciente.

De preferência a calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão

na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, é co-administrada com um inibidor de protease, por exemplo um inibidor de catepsina, por exemplo um inibidor de catepsina K.

5 Como parte do aspecto acima da invenção, também foi fornecido um kit de partes para uso na prevenção e/ou no tratamento de um distúrbio de reabsorção óssea e/ou uma condição artrítica, o referido kit compreendendo:

a) um primeiro agente que é uma calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão, calcitonina (Asu1-7) de enguia ou calcitonina humana ma
10 forma livre ou na forma de sal, em uma composição farmacêutica tendo

(i) um poli(aminoácido)

(ii) um agente de distribuição

(iii) um desintegrante; e

um tempo de desintegração de até 10 minutos; e

15 b) um co-agente que é um inibidor da reabsorção óssea, um fármaco formador de osso ou um agente para o alívio da dor, por exemplo como descrito acima.

Além disso, também foi fornecido métodos de co-administração para cada um dos métodos (i) a (vii) acima, onde os métodos compreendem
20 a co-administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, por exemplo uma composição farmacêutica contendo calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão na forma livre ou na forma de sal, em uma composição farmacêutica tendo um tempo de desintegração de até 10 minutos, e uma segunda substância farmacológica, a referida segunda substância farmacológica sendo
25 um inibidor da reabsorção óssea, um fármaco formador de osso ou um agente para o alívio da dor na forma livre ou na forma de sal.

Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou outros conforme utilizados neste relatório abrangem a administração dos
30 agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e incluem regimes de tratamento nos quais os agentes não são necessariamente administrados pela mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

Dosagens

Quando o agente farmacologicamente ativo é calcitonina de salmão, a dosagem apropriada, naturalmente, vai variar dependendo, por exemplo, do hospedeiro e da natureza e severidade da condição sendo tratada. No entanto, em geral, resultados satisfatórios são obtidos sistemicamente a dosagens diárias de cerca de 0,5 µg/kg a cerca de 10 µg/kg de peso corporal do animal, de preferência 1 µg/kg a cerca de 6 µg/kg de peso corporal. Os excipientes inativos farmaceuticamente aceitáveis que são usados na composição farmacêutica de calcitonina, por exemplo na composição farmacêutica oral de calcitonina, podem incluir polímeros e compostos inativos que, por exemplo, ajudam a composição farmacêutica ou a produção da forma de dosagem oral sólida contemplada pela presente invenção ou que podem ajudar a liberação da composição oral sólida no ambiente gastrointestinal.

A invenção oferece uma faixa de dosagem particular para uma calcitonina, particularmente uma calcitonina na forma livre ou na forma de sal, por exemplo calcitonina de salmão, que é eficaz e bem tolerada, isto é, segura para ser ingerida pelo paciente.

Preferida é uma faixa de 0,15 mg a 2,5 mg, particularmente de 0,4 mg a 2,5 mg de calcitonina de salmão para um paciente, por exemplo humano, por exemplo um humano médio de cerca de 70 kg. Mais preferidas são doses em torno de 1 mg, por exemplo de 0,8 mg a 1,2 mg. Também preferidas não superiores a 1 mg porém de pelo menos 0,4 mg. Mais preferida é uma dose de cerca de 1 mg, por exemplo 1 mg. Ainda mais preferida é uma dose entre 0,5 mg e 1,1 mg, em particular, de 0,6 mg a 0,8 mg, mais particularmente uma dose de 0,15 mg a 0,4 mg, mas especialmente uma dose de 0,15 mg. A dose pode ser administrada uma vez ao dia a um paciente com necessidade da mesma.

Para isso, as composições farmacêuticas da presente invenção também podem ser usados para o seguinte:

- Um método para prevenir e/ou tratar osteoartrite em um paciente com necessidade do mesmo compreendendo administrar ao referido paciente uma composição farmacêutica compreendendo entre 0,4 e 2,5 mg, de prefe-

rência entre 0,8 e 1,2 mg, mais preferivelmente cerca de 1 mg, de uma calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão e tendo um tempo de desintegração de até 10 minutos.

5 • Uma composição farmacêutica compreendendo entre 0,4 e 2,5 mg, de preferência entre 0,8 e 1,2 mg, mais preferivelmente cerca de 1 mg de uma calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão.

10 • O uso de uma calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão, na produção de um medicamento para o tratamento e/ou a prevenção de um distúrbio de reabsorção óssea e/ou uma condição artrítica, onde o referido medicamento compreende calcitonina em uma quantidade de 0,4 a 2,5 mg, de preferência entre 0,8 e 1,2 mg, mais preferivelmente cerca de 1 mg, de uma calcitonina, por exemplo calcitonina de salmão onde a referida composição farmacêutica tem um tempo de desintegração de até 10 minutos.

15 Tal forma de distribuição oral é por exemplo uma composição farmacêutica para distribuição oral de calcitonina de salmão compreendendo:

(A) uma quantidade terapeuticamente eficaz da referida calcitonina de salmão;

20 (B) pelo menos um aumentador de absorção eficaz para promover biodisponibilidade da referida calcitonina de salmão a referida composição tendo um tempo de desintegração de até 10 minutos.

Exemplos de aumentadores incluem 5-CNAC, SNAC e ácidos graxos tais como caprato de Na, capralato de Na.

25 As composições farmacêuticas com as quais se mostra a utilidade de calcitonina no tratamento de osteoartrite podem ser apresentadas como uma cápsula incluindo uma cápsula de gelatina mole, um comprimido, um comprimido oral revestido, um supositório ou outra forma de dosagem oral sólida, todos eles podendo ser preparados por métodos bastante conhecidos na arte, contanto que a composição tenha um tempo de desintegração de até 10 minutos.

30 Em uma formulação particularmente preferida da presente invenção, as composições têm um tempo de desintegração de até 10 minutos. Ou se testada em condições apropriadas, ela tem mais de 90% do seu con-

teúdo dissolvidos em 20 minutos.

Em um panorama geral do processo da presente invenção, as composições farmacêuticas sólidas podem ser preparados primeiro seja o agente de distribuição seja o agente de distribuição com qualquer combinação dos ingredientes adicionais da presente composição até um tamanho de partícula micronizado. O agente de distribuição micronizado ou o agente de distribuição micronizado mais os ingredientes adicionais micronizados da presente invenção podem ser então processados por métodos convencionais, por exemplo, por combinação de uma mistura do agente ativo ou agentes ativos, agente de distribuição, crospovidona ou povidona e/ou outros ingredientes, amassamento, e introdução em cápsulas ou, em vez de introdução em cápsulas, moldagem seguida ainda de formação de comprimido ou moldagem por compressão para dar comprimidos. Além disso, uma dispersão sólida pode ser formada por métodos conhecidos seguida ainda de processamento para formar um comprimido ou uma cápsula.

Em toda esta descrição e nas reivindicações deste relatório descritivo, as palavras "compreender" e "conter" e variações destas palavras, por exemplo "compreendendo" e "compreende", significa "incluindo porém sem limitação", e não pretende excluir (e não exclui) outras porções, aditivos, ingredientes, inteiros ou etapas.

Em toda esta descrição e nas reivindicações deste relatório descritivo, o singular abrange o plural a menos que contexto indique o contrário. Em particular, quando o artigo indefinido é usado, deve ficar entendido que o relatório descritivo contempla pluralidade assim como singularidade, a menos que contexto indique o contrário.

Aspectos, inteiros, características, compostos, porções químicas ou grupos descritos em conjunto com um aspecto, modalidade ou exemplo particular da invenção devem ser considerados aplicáveis a qualquer outro aspecto, modalidade ou exemplo descrito neste relatório a menos que incompatível com o mesmo.

Exemplos

Os exemplos a seguir para ilustrar ainda a invenção e serão fa-

cilmente entendidos pelo versado na técnica. Os exemplos não são limitativos da presente invenção de forma alguma.

EXEMPLO 1: Composição farmacêutica 1

Ingrediente	Quantidade (mg)	Porcentagem
Calcitonina de salmão	0,8	0,16
5-CNAC micronizado	228	45,6
Avicel PH 102(E)	241	47,94
Crospovidona, NF	25	5
Estearato de magnésio	5	0,3
Total	500	

- 5 Calcitonina de salmão, 5-CNAC e crospovidona foram misturados em uma primeira etapa de misturação. Avicel PH 102 foi peneirado e adicionado à mistura e misturado em uma segunda etapa de misturação. O estearato de magnésio foi então adicionado e a mistura foi ainda misturada em uma etapa de misturação final. A mistura final foi prensada para formar
- 10 um comprimido de 500 mg e avaliada em um macaco Rhesus. Os resultados estão mostrados na figura 5.

EXEMPLO 2: Composição farmacêutica alternativa (3 BATELADAS)

Foi feita a mesma composição que no exemplo 1, isto é, uma composição compreendendo:

Ingrediente	Quantidade (mg)	Porcentagem
Calcitonina de salmão	0,8	0,16
5-CNAC micronizado	228	45,6
Avicel PH 102(E)	241	47,94
Crospovidona, NF	25	5
Estearato de magnésio	5	0,3

- 15 No entanto, ao contrário do Exemplo 1 a calcitonina de salmão e o Avicel PH 102 foram misturados em uma primeira etapa de misturação. O 5-CNAC e a crospovidona foram então adicionados à primeira mistura em uma segunda etapa de misturação. Por fim, o estearato de magnésio foi adicionado em uma etapa de misturação final.

- 20 A mistura final foi então prensada em 3 níveis de compressão diferentes para obter 3 bateladas diferentes de comprimidos tendo cada um uma dureza diferentes, para dar 3 tempos de desintegração diferentes:

(i) 1 min. 10 seg. DT

(ii) 5 min. 40 seg. DT

(iii) 8 min. 51 seg. DT

EXEMPLO 3: Composição farmacêutica alternativa

5 Foi feita uma mistura semelhante àquela do exemplo 1, exceto que foi adicionada uma quantidade de Cab-o-sil para formar uma composição compreendendo:

Ingrediente	Quantidade (mg)	Porcentagem
Calcitonina de salmão	0,6	0,12
5-CNAC micronizado	228	45,6
Avicel PH 102(E)	241	47,94
Crospovidona, NF	25	5
Cab-o-sil	1,5	0,3
Estearato de magnésio	5	1
Total	500	

10 Calcitonina de salmão, 5-CNAC e crospovidona foram misturados em uma primeira etapa de misturação. Avicel e Cab-o-sil foram peneirados e adicionados em uma segunda etapa de misturação. Por fim, o estearato de magnésio foi adicionado em uma etapa de misturação final. A mistura final foi prensada para formar um comprimido de 500 mg. A incorporação de Cab-o-sil melhorou o perfil de compressão do comprimido.

EXEMPLO 4: Composição farmacêutica alternativa

15 Uma composição foi feita da maneira descrita no Exemplo 3, exceto que a composição compreendia:

Ingrediente	Quantidade (mg)	Porcentagem
Calcitonina de salmão	0,8	0,16
5-CNAC micronizado	228	45,6
Avicel PH 102(E)	241	47,94
Crospovidona, NF	25	5
Cab-o-sil	1,5	0,3
Estearato de magnésio	5	1
Total	500	

EXEMPLO 5: Composição farmacêutica alternativa

Ingrediente	Quantidade (mg)	Porcentagem
Calcitonina de salmão recombinante	0,6	0,12
5-CNAC (I)	1,2	0,24a
5-CNAC (II)	226,8	45,36b
Avicel PH 101 (I)	15a	3a
Avicel PH 101 (II)	224,9b	44,9b
Crospovidona	25	5
Aerosil 200 PH	1,5	0,3
Estearato de magnésio	5	1,0
Peso total do comprimido (mg)	500	100

Peso unitário (a + b) listado como sal dissódico de 5-CNAC, correspondendo ao peso combinado de 200 mg de ácido livre de 5-CNAC.

O peso unitário (a + b) de Avicel PH 101 (I) e (II) corresponde ao peso combinado de Avicel PH 101.

EXEMPLO 6: Composição farmacêutica alternativa

5

Ingrediente	Quantidade (mg)	Porcentagem
Calcitonina de salmão recombinante	0,8	0,16
5-CNAC (I)	4,8a	2,1a
5-CNAC (II)	4,8b	2,1b
5-CNAC (III)	218,4c	41,4c
Avicel PH 101 (I)	15a	3a
Avicel PH 101 (II)	224,7b	44,9b
Crospovidona	25	5
Aerosil 200 PH	1,5	0,3
Estearato de magnésio	5	1,0
Peso total do comprimido (mg)	500	100

Peso unitário (a + b + c) listado como sal dissódico de 5-CNAC, correspondendo ao peso combinado de 200 mg de ácido livre de 5-CNAC.

O peso unitário (a + b) de Avicel PH 101 (I) e (II) corresponde ao peso combinado de Avicel PH 101.

10

O processo para a preparação das formulações acima é similar àquele descrito no exemplo 1. No entanto, um exemplo alternativo de processo para a formação das composições dos exemplos, em particular dos exemplos 5 e 6 está descrito abaixo:

1. Pesar 0,25 g de sCT DS;
2. Misturar com a Parte I de 5-CNAC;
3. Peneirar o material misturado da etapa 2 por uma peneira N°60 (0,25 mm);
- 5 4. Enxaguar a peneira da etapa 3 com a Parte II de 5-CNAC;
5. Peneirar o Aerosil 200PH e a Parte I de Avicel PH101 por uma peneira de malha N°20 (0,85 mm);
6. Adicionar o Avicel PH101 (Part II), o material peneirado da etapa 5, o 5-CNAC (Parte III), o material peneirado da etapa 4, a crospovidona em no misturador de difusão e misturar por 150 revoluções;
- 10 7. Peneirar o material misturado por uma peneira de malha N°20 (0,85 mm);
8. Peneirar o estearato de magnésio por uma peneira de malha N°20 (0,85 mm) e adicionar à mistura da etapa 7;
- 15 9. Lubrificação por 50 revoluções
10. Prensar a mistura para formar comprimidos FFBE redondos de 12 mm e estampar em relevo.

Todos os equipamentos usados são os mesmos que aqueles descritos no Exemplo 1.

20 EXEMPLO 7: Administração a primatas

Os comprimidos a seguir foram preparados pelos métodos descritos acima e testados em macacos Rhesus.

Batelada A

- | | | | |
|----|----|----------------------|---------------|
| | 1. | 0,8 mg, DT 2 m 35 s, | Força 8,5 kN |
| 25 | 2, | 0,8 mg, DT 5 m 40 s, | Força 11,2 kN |
| | 3, | 0,8 mg, DT 8 m 34 s, | Força 12,1 kN |

Batelada B

- | | | | |
|----|----|-------------------------------|---------------|
| | 1, | 0,6 mg, DT 3 m 40 s-5 m 35 s, | Força 8 kN |
| | 2, | 0,6 mg, DT 6 m 15 s-7 m 55 s, | Força 9 kN |
| 30 | 3, | 0,6 mg, DT 9 m, | Força 10,2 kN |

Batelada C

- | | | | |
|--|----|----------------|--------------|
| | 1, | 0,8 mg, DT 2 m | Força 8,3 kN |
|--|----|----------------|--------------|

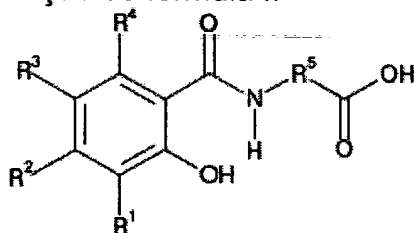
Os macacos Rhesus ficaram em jejum por uma noite antes da administração e ficaram presos em cadeiras totalmente conscientes, por toda a duração do período de estudo. Um comprimido de cada batelada foi administrado a cada macaco por um tubo de gavagem seguido de 10 ml de água. Amostras de sangue dos macacos Rhesus foram coletadas imediatamente antes da administração e em 0,25, 0,5, 0,75, 1,1, 5,2, 3,4, 5, e 6 horas depois da administração. A calcitonina de salmão plasmática resultante para cada dose e para cada macaco foi determinada por radioimunoensaio.

Para cada macaco, a calcitonina de salmão (SCt) plasmática do primata para uma batelada e um período de tempo, as concentrações de SCt plasmática para todos os macacos para uma batelada e um período de tempo, o desvio padrão (SD) das concentrações de SCt plasmática para uma batelada e um período de tempo, e o erro padrão da média (SEM) para as concentrações de SCt plasmática para todos os macacos para uma batelada e um período de tempo foram calculados e estão reportados na figura 5.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica oral na forma de um comprimido prensado, caracterizada pelo fato de que compreende:

- i. um hormônio da paratireóide ou um fragmento do mesmo, compreendendo pelo menos aminoácidos 1 a 28;
- 5 ii. um agente de distribuição de fórmula I:



na qual

R¹, R², R³, e R⁴ são independentemente hidrogênio, -OH, -NR⁶R⁷, halogênio, C₁-C₄alquila, ou C₁-C₄alcóxi;

- 10 R⁵ é um C₂-C₁₆ alquilenos substituído ou não-substituído, C₂-C₁₆alquenileno substituído ou não-substituído, C₁-C₁₂alquil(arileno) substituído ou não-substituído, ou aril(C₁-C₁₂alquilenos) substituído ou não-substituído; e

- 15 R⁶ e R⁷ são independentemente hidrogênio, oxigênio, ou C₁-C₄alquila; e hidratos e solvatos de álcool dos mesmos;

iii. um desintegrante;

iv. um diluente;

em que a composição tem um tempo de desintegração não superior a 6 minutos e uma dissolução de > 90% em 20 minutos.

- 20 2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tem um tempo de desintegração não superior a 2 minutos.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o desintegrante é um superdesintegrante.

- 25 4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o comprimido tem uma dureza entre 5 Kp e 15 Kp.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o PTH é PTH(1-34).

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o agente de distribuição é 5-CNAC ou um sal do mesmo.

5 7. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o agente de distribuição é o sal dissódico 5-CNAC.

8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o diluente é celulose microcristalina.

10 9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o comprimido exclui um revestimento entérico.

10. Composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o comprimido exclui um inibidor de peptidase.

15 11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que o desintegrante é crospovidona e/ou povidona.

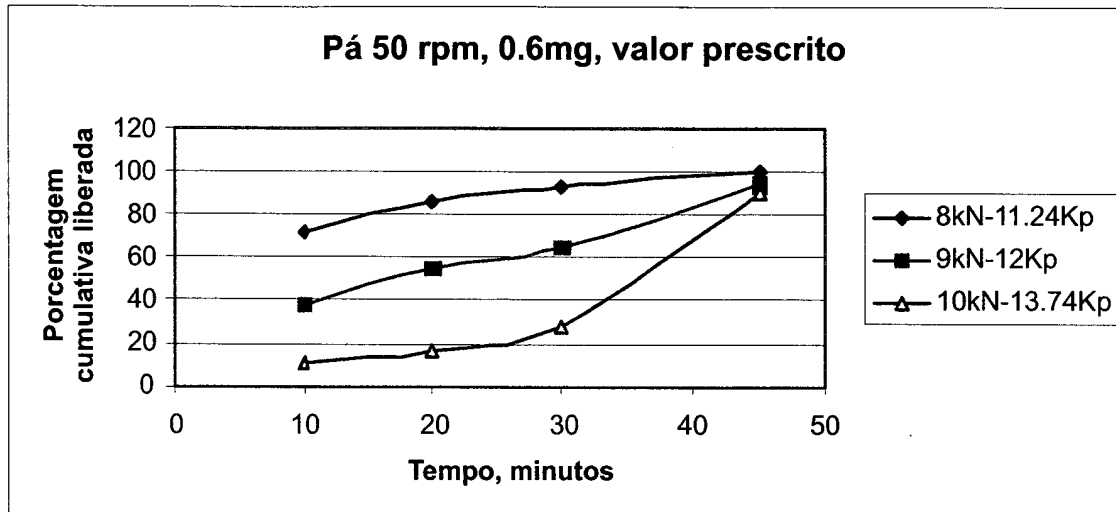


Fig. 1: Dissolução da formulação com mais lubrificação

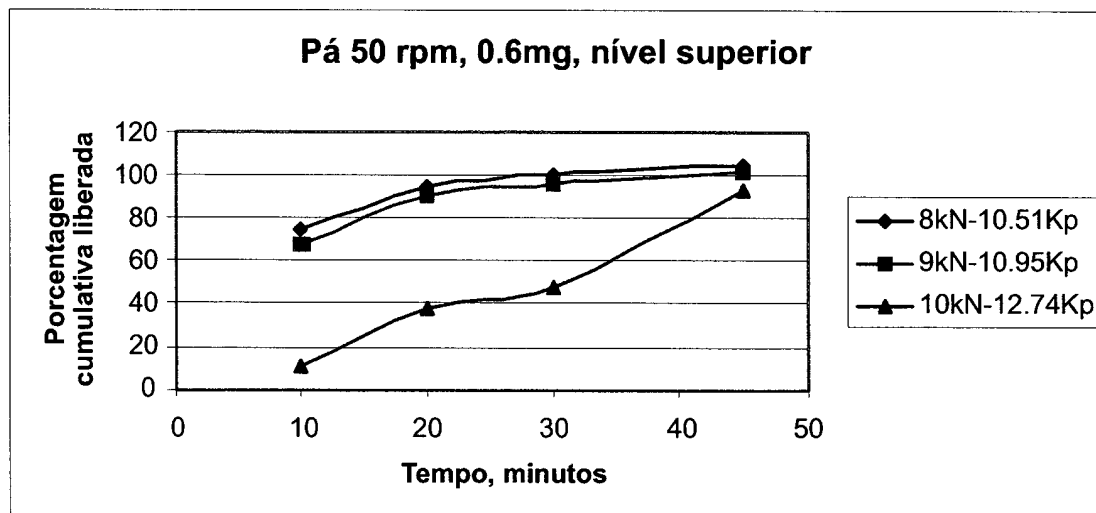


Fig. 2: Dissolução da formulação com menos lubrificação

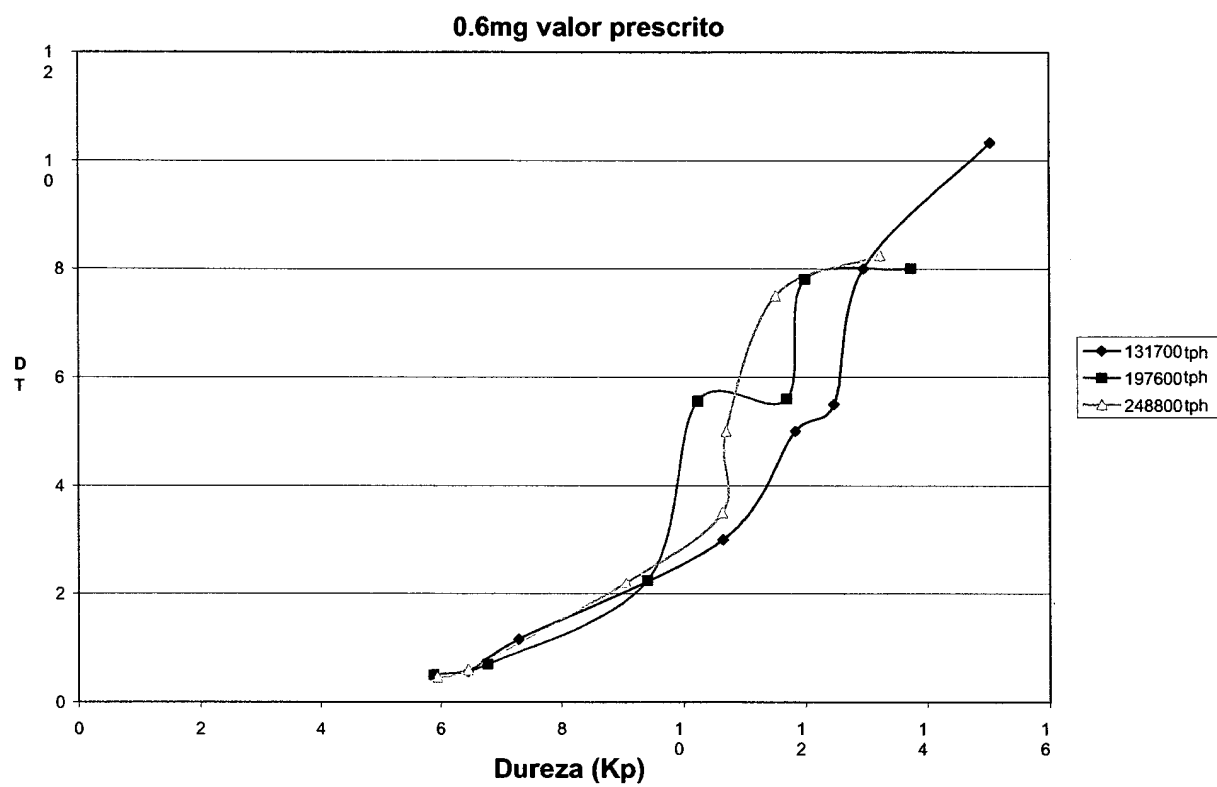


Fig. 3: O efeito da dureza do comprimido sobre o tempo de desintegração (DT) em minutos

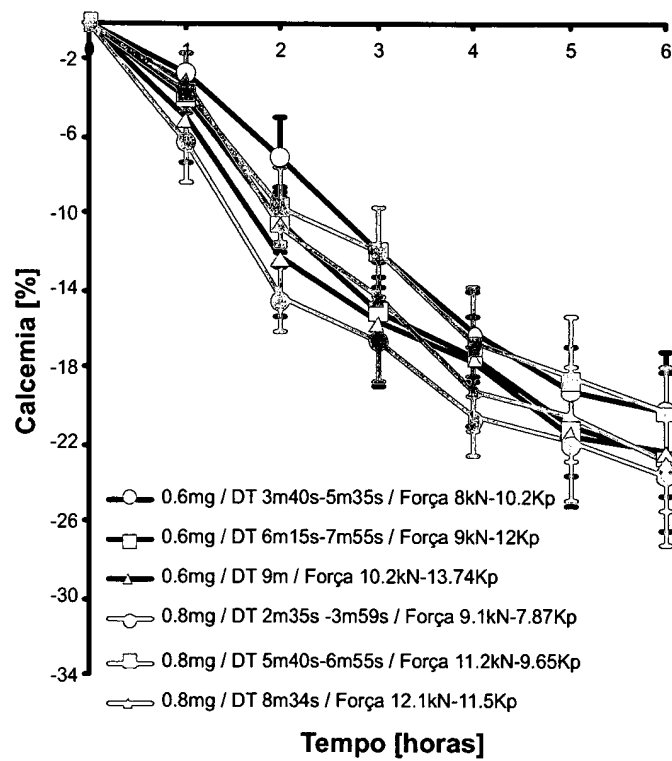


Fig. 4: Efeito da dureza do comprimido sobre a desintegração

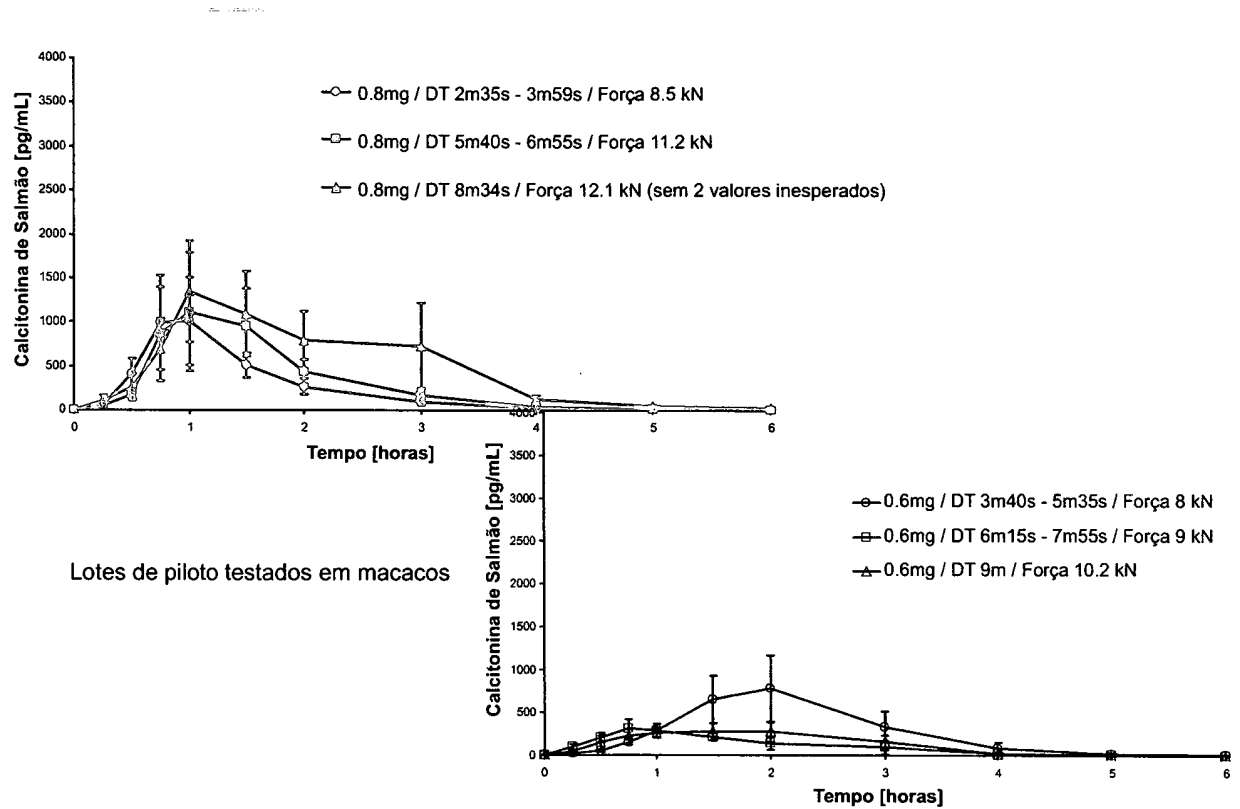


Fig. 5: Administração a primatas

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL NA FORMA DE UM COMPRIMIDO PRENSADO"**.

A presente invenção refere-se a distribuição bem-sucedida de fármacos em uma quantidade farmacêuticamente eficaz, particularmente poli(aminoácidos) tais como peptídios, peptidomiméticos e proteínas, por exemplo hormônios para um indivíduo via administração oral para obter o efeito terapêutico desejado. A composição farmacêutica oral compreendendo um poli(aminoácido) como ingrediente ativo, por exemplo um peptídio ou proteína, apresenta uma desintegração e/ou de dissolução rápida para que o ingrediente ativo possa atingir um efeito terapêutico.