



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

(21) **PI0708108-1 A2**

(22) Data de Depósito: 20/02/2007
(43) Data da Publicação: 17/05/2011
(RPI 2106)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/215
A61K 9/10
A61K 9/14
A61K 9/16
A61K 47/04
A61K 47/10
A61K 47/20
A61K 47/22
A61K 47/26
A61K 47/32
A61K 47/34
A61K 47/36
A61K 47/38
A61K 47/46
A61P 11/00
A61P 31/16

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
COMPREENDENDO FOSFATO DE OSELTAMIVIR**

(30) Prioridade Unionista: 20/02/2006 JP 2006-042178

(73) Titular(es): Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, F. Hoffmann-La Roche AG

(72) Inventor(es): Christian Volland, Hans-Guenter Kaestle, Hiroyuki Maeda, Ryuji Kubota, Tomoaki Hirayama, Tomoaki Ohta

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

(86) Pedido Internacional: PCT JP2007053081 de 20/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/097325 de 30/08/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO FOSFATO DE OSELTAMIVIR. A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica composta por: um ou mais excipientes selecionados a partir de açúcares e alcoóis de açúcar nos quais o equilíbrio do teor de água é de 1% em peso ou menos, a 25°C e em uma umidade relativa de 70%; e fosfato de oseltamivir, na qual uma quantidade de cada um de glicose e de manose contida nos açúcares e nos alcoóis de açúcar como impurezas é de 0,01% em peso ou menos.



PI0708108-1

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO FOSFATO DE OSELTAMIVIR**".

CAMPO TECNICO

A presente invenção de refere-se a uma composição farmacêutica que contém fosfato de oseltamivir, e especificamente, a uma composição farmacêutica contendo fosfato de oseltamivir que é superior em preservação de estabilidade, a longo prazo, bem como a uma formulação sólida que contém o fosfato de oseltamivir.

TÉCNICA ANTERIOR

O fosfato de oseltamivir (nome do composto: monofosfato de (-)-etil (3R,4R,5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-etilpropóxi)-cicloex-1-eno-1-carboxilato) tem uma atividade de inibição potente contra a neuraminidase do vírus da influenza (Documento de Patente 1), e tem sido usado como um ingrediente ativo do Tamiflu (Marca Comercial Registrada) que é um agente de prevenção ou terapêutico da influenza.

O fosfato de oseltamivir tem sido usado amplamente como uma formulação em cápsula, e recentemente, formulado como um xarope seco especialmente para a conveniência de uso pediátrico. Em geral, pós ou grânulos, incluindo grânulos finos (a partir daqui, neste pedido de patente referido como "grânulos e similares") tem que ser armazenados sob condições predeterminadas uma vez que abertos até o final da utilização. Comparado a comprimidos e cápsulas que são embaladas em forma de unidade de dosagem, os grânulos e similares são desejados como tendo uma estabilidade mais alta contra a luz, umidade, temperatura e similares no ambiente de armazenamento. Especificamente é desejado que sejam providos grânulos e similares nos quais sejam evitadas a coloração, coagulação e agregação. No entanto, não tem havido registro com relação à estabilidade em preservação da formulação do fosfato de oseltamivir de grânulos e similares. Também não tem havido registro com relação a influencia de aditivos ao fosfato de oseltamivir.

Documento de Patente 1: panfleto da publicação Internacional WO 1998/007685.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM SOLUCIONADOS PELA INVENÇÃO

O objetivo da presente invenção é o de prover uma composição farmacêutica que contenha o fosfato de oseltamivir e que tenha uma estabilidade de preservação melhorada, especificamente, a estabilidade de preservação contra umidade, temperatura e similares no ambiente de armazenamento, e também na qual a coloração durante a armazenagem seja evitada.

Medidas para a Solução dos Problemas

Os presentes inventores trabalharam arduamente para solucionar esses problemas e tiveram sucesso em completar a presente invenção através da descoberta da estabilidade de preservação melhorada em uma formulação de fosfato de oseltamivir que contenha um excipiente específico.

Isto é, em um aspecto da presente invenção, é provida uma composição farmacêutica composta por:

um ou mais excipientes selecionados a partir de açúcares e alcoóis de açúcar nos quais o equilíbrio do teor de água é de 1% em peso ou menos, à 25°C e em uma umidade relativa de 70%; e

fosfato de oseltamivir,

na qual uma quantidade de cada um de glicose e de manose contida nos açúcares e nos alcoóis de açúcar como impurezas é de 0,01% em peso ou menos.

Em outro aspecto da presente invenção, é provida uma composição farmacêutica definida aqui, neste pedido de patente como a presente invenção, contendo o excipiente e o fosfato de oseltamivir, na qual o excipiente é um ou uma mistura de dois ou mais açúcares ou de alcoóis de açúcar selecionados a partir de eritritol, D-manitol e sacarose.

Aqui, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser usada para a prevenção ou para o tratamento da infecção pelo vírus da influenza e de condições associadas com a infecção, selecionadas a partir de bronquite, pneumonia, dor generalizada e febre.

Além disso, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode conter componentes opcionais, tais como polímeros

solúveis em água, adoçantes de alta intensidade, agentes anti formação de agregados e similares. Aqui, os polímeros solúveis em água que podem ser usados na presente invenção podem ser selecionados, de preferência, a partir de povidona, metilcelulose, carmelose de sódio (sinônimo de “carboxi-
5 metilcelulose de sódio”, a partir daqui, neste pedido de patente referida como carmelose de sódio) e macrogol 6000. Ainda também, os adoçantes de alta intensidade que podem ser usados na presente invenção podem ser selecionados, por exemplo, de preferência a partir de glicirrizato de dipotássio, extratos de estévia, acessulfame de potássio e, sacarina de sódio. Também,
10 os agentes anti formação de agregados que podem ser usados na presente invenção estão especificamente limitados, porém, por exemplo, podem ser o ácido silícico leve ou amido de milho, e de preferência, pode ser usado o ácido silícico leve.

Em ainda outro aspecto da presente invenção, é provida uma
15 composição farmacêutica definida aqui, neste pedido de patente como a presente invenção com a forma de dosagem de grânulos e similares.

Em ainda um outro aspecto da presente invenção é provido um método para a prevenção ou para o tratamento de uma infecção pelo vírus da influenza e de condições associadas com a infecção, selecionadas a partir de bronquite, pneumonia, dor generalizada e febre, que compreende a
20 administração de uma composição farmacêutica que é composta por:

um ou mais excipientes selecionados a partir de açúcares e alcoóis de açúcar nos quais o equilíbrio do teor de água é de 1% em peso ou menos, a 25°C e em uma umidade relativa de 70%; e

25 uma quantidade eficaz de fosfato de oseltamivir, na qual cada uma quantidade de glicose e de manose contida nos açúcares e nos alcoóis de açúcar como impurezas é de 0,01% em peso ou menos.

MODALIDADES DA INVENÇÃO

A presente invenção será ilustrada de forma mais específica a
30 seguir, aqui, neste pedido de patente.

O fosfato de oseltamivir usado na presente invenção pode ser sintetizado, por exemplo, através do método descrito nas International Publi-

cations WO 1998/007685, WO 1996/026933 e as similares. O fosfato de oseltamivir pode ser usado, por exemplo, para a prevenção ou o tratamento de infecção através do vírus da influenza e as condições associadas com a infecção, selecionadas a partir de bronquite, pneumonia, dor generalizada e febre, e usado, de preferência específica para o tratamento ou a prevenção da infecção pelo vírus da influenza do tipo A ou do tipo B.

Uma vez que o fosfato de oseltamivir tem um gosto amargo, é de preferência que sejam tomadas medidas para a redução do amargor na ocasião da formulação. Normalmente, o amargor pode ser mascarado através do enchimento em uma cápsula ou similar, porém os xaropes e similares para uso pediátrico que são administrados em forma de solução exigem algumas medidas para a redução do gosto amargo na formulação. Desse modo, a partir do ponto de vista da redução do gosto amargo do fosfato de oseltamivir, é de preferência que a taxa de fosfato de oseltamivir na composição na formulação de unidade de dosagem seja a mais baixa. Por outro lado, a formulação em unidade de dosagem tendo uma quantidade total menor pode ser administrada com um pequeno desconforto para os pacientes e o ingrediente ativo pode ser administrado de forma mais eficaz. A partir desse ponto de vista, é de preferência que a taxa na composição do ingrediente ativo na formulação em unidade de dosagem seja a mais alta. Também, de um modo geral, é considerado que quanto mais alta a taxa do ingrediente ativo na composição na formulação, mais ela fica estável. A partir do ponto de vista acima, a taxa na composição do fosfato de oseltamivir na formulação pode ser determinada de forma apropriada por uma pessoa versada na técnica, e pode ser, por exemplo, de 1 até 10% em peso, de preferência de 1 até 7% em peso, e de mais preferência de 3 a 5% em peso na formulação

Os açúcares e os alcoóis de açúcar (excipientes) usados na composição farmacêutica da presente invenção tem uma característica de que o equilíbrio do conteúdo de água nos mesmos é de 1% em peso ou menos à 25°C e a 70% de umidade relativa. Isto é, o equilíbrio do conteúdo de água pode ser obtido por deixar as amostras (os açúcares e os alcoóis de açúcar) no ar de tal forma que eles sejam mantidos nas condições prede-

terminadas de 25°C e a 70% de umidade relativa durante um espaço de tempo longo, e em seguida medindo quando o conteúdo de água nas amostras se tornar constante.

Os exemplos específicos dos açúcares e dos alcoóis de açúcar que podem ser usados na presente invenção incluem o eritritol, D-manitol e sacarose ("sinônimo de "açúcar branco" ou "açúcar de cana"); a partir daqui, neste pedido de patente referido como sacarose) e similares, e os açúcares e os alcoóis de açúcar de preferência o eritritol, D-manitol e sacarose (açúcar branco) são os usados de preferência.

Além disso, os açúcares e os alcoóis de açúcar usados na composição farmacêutica da presente invenção são caracterizados pelo fato de que eles contêm 0,01% em peso ou menos de cada um de glicose e de manose como impurezas. Os conteúdos de glicose e de manose nesses açúcares e nos alcoóis de açúcar pode ser medido através de métodos publicamente conhecidos na técnica com relação à formulação farmacêutica (por exemplo, o método de HPLC). Os açúcares e os alcoóis de açúcar descritos acima podem ser obtidos através da purificação de açúcares e de alcoóis de açúcar, que são produzidos através de procedimentos gerais, através de um método de separação por coluna ou método de recristalização, ou através de ambos os métodos.

Um ou mais polímeros solúveis em água usados na composição farmacêutica da presente invenção podem ser usados por conveniência para a preparação da formulação como necessário através de métodos conhecidos publicamente no campo técnico da formulação farmacêutica. Os polímeros solúveis em água que podem ser usados na presente invenção não estão especificamente limitados, porém os exemplos específicos dos mesmos incluem povidona, pululano, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, hidróxipropil metilcelulose, carmelose de sódio, carmelose de potássio, macrogol 6000, gelatina e amido gelatinizado. Os exemplos de preferência incluem a povidona, metilcelulose, carmelose de sódio e macrogol 6000, e os exemplos de mais preferência são a povidona, metilcelulose e a carmelose de sódio. Na presente invenção, os polímeros solúveis em água podem ser usados espe-

cificamente como um aglutinante para o aumento da estabilidade na produção da formulação quando a preparação é realizada através do método de granulação. Por exemplo, a etapa de granulação úmida pode ser executada depois da mistura deste polímero solúvel em água em forma de pó com os
5 outros materiais sólidos na formulação, ou uma solução de todo ou de parte deste polímero solúvel em água dissolvida em água pode ser adicionada na etapa de granulação.

Um ou mais dos adoçantes de alta intensidade usados na composição farmacêutica da presente invenção podem incluir, se necessários,
10 os adoçantes de alta intensidade conhecidos publicamente no campo técnico da formulação farmacêutica. Os adoçantes de alta intensidade na presente invenção significam os adoçantes que são mais doces do que a sacarose. Os exemplos específicos dos adoçantes de alta intensidade que são considerados para serem usados na presente invenção incluem a sacarina de
15 sódio, extratos de estévia, ácido glicirizínico, um sal do ácido glicirizínico, (incluindo o glicirrizato de dipotássio e similares), taumatina, suclarose, acessulfame de potássio e sacarina, de preferência o glicirrizato de dipotássio, extratos de estévia, acessulfame de potássio e sacarina de sódio, e são de preferência específica para serem usados a sacarina de sódio, o glicirri-
20 zato de dipotássio, e o acessulfame de potássio. Na presente invenção os adoçantes de alta intensidade podem ser usados para mascarar o gosto amargo do fosfato de oseltamivir na formulação do xarope seco e de similares. Por exemplo, a etapa de granulação úmida pode ser executada depois da mistura do pó desse adoçante de alta intensidade com os outros materi-
25 ais sólidos na formulação, ou uma solução de todo ou de parte deste adoçante de alta intensidade dissolvida em água pode ser adicionada na etapa de granulação.

Um ou mais agentes de antiformação de agregados usados na composição farmacêutica da presente invenção pode ser usado para impedir
30 a agregação da formulação no ambiente de armazenamento, como necessário, através de método conhecido publicamente no campo técnico da formulação farmacêutica. Os agentes de antiformação de agregados que podem

ser usados na presente invenção não estão especificamente limitados, porém os exemplos específicos dos mesmos incluem o dióxido de sílica hidratada, ácido silícico anidro leve, celulose cristalina, óxido de titânio, amido de milho e hidróxipropil celulose de baixa substituição, e de preferência o ácido silícico anidro leve e o amido de milho, e de mais preferência pode ser usado o ácido silícico anidro leve. Este agente antiformação de agregados, pode ser usado, por exemplo, pela adição do pó do agente aos grânulos e por mistura.

Os açúcares e os alcoóis de açúcar descritos acima, que são usados como excipientes na presente invenção, também funcionam como prolongadores para a preparação da formulação, e por esse motivo a partir daquele ponto de vista, a taxa dos açúcares e dos alcoóis de açúcar na composição pode ser determinada de forma apropriada por uma pessoa versada na técnica. A taxa de açúcar e de álcool de açúcar na composição na composição farmacêutica da presente invenção (a quantidade total de açúcares e de alcoóis de açúcar, se for usada uma pluralidade de açúcares e de alcoóis de açúcar) é, por exemplo, de 75 até 98% em peso, de preferência de 80 até 92% em peso.

A composição farmacêutica da presente invenção pode ainda conter componentes opcionais tais como o polímero solúvel em água, um adoçante de alta intensidade e um agente antiformação de agregados.

A quantidade do polímero solúvel em água a ser adicionada (a quantidade total, se for usada uma pluralidade de polímeros solúveis em água) não está limitada, porém, por exemplo, pode ser adicionado na faixa de 0,5 até 20% em peso, de preferência de 1 até 10% em peso.

A quantidade do adoçante de alta intensidade a ser adicionada (a quantidade total, se for usada uma pluralidade de adoçantes de alta intensidade) não está limitada, porém, por exemplo, pode ser adicionado na faixa de 0,01 até 5% em peso, de preferência de 0,05 até 2% em peso.

A quantidade do agente antiformação de agregados a ser adicionada (a quantidade total, se for usada uma pluralidade de agentes antiformação de agregados) não está limitada, porém, por exemplo, pode ser adicionado na

faixa de 0,01 até 5% em peso, de preferência de 0,05 até 2% em peso.

A composição farmacêutica da presente invenção também pode conter outros componentes opcionais adicionais. Os componentes opcionais a serem adicionados não estão limitados, contanto que eles sejam os componentes que são normalmente usados em formulações farmacêutica. Os exemplos específicos incluem ao agentes de aromatização, agentes de suspensão, agentes de espessamento, agentes de fluidificação, agentes de desintegração, agentes de dispersão, aromas, e similares. O amido de milho, amido de milho parcialmente gelatinizado ou similares podem ser usados de forma adequada como o agente de desintegração ou o agente de dispersão. Nesse caso, eles podem ser usados em uma quantidade de 10% em peso ou menos, de preferência de 3 a 5% em peso. Convenientemente, os aromatizantes podem ser usados como uma mistura de aromas pré misturada com um veículo conhecido publicamente que seja usado em composições farmacêuticas. Eles podem ser usados em uma quantidade de 2% em peso ou menos.

Na presente invenção, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada através da combinação de forma apropriada do fosfato de oseltamivir e os açúcares e os alcoóis de açúcar acima mencionados com cada um dos componentes descritos acima.

A forma da composição farmacêutica da presente invenção não está limitada, e é de preferência uma formulação oral sólida, por exemplo, comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, grânulos finos e xaropes secos, e de preferência especial são pós, grânulos, grânulos finos e xaropes secos. Nesse contexto, xaropes secos, significam formulações solidas que formam xaropes através da adição de água e similares para serem dissolvidas ou suspensas antes da administração. Também, os pós, grânulos e grânulos finos referidos na presente especificação estão de acordo com o padrão descrito na Farmacopéia do Japão. Por exemplo, os grânulos são preparados pela fabricação da composição farmacêutica em forma de grânulos, e todos os quais passam através de uma peneira N^o 10 (1700 μ m). 5% da quantidade total ou menos ficam retidos por uma peneira de No. 12 (1400 μ m) e 15% da quantidade total ou menos passa através de uma peneira No.

42 (355 μm). O pó é preparado através da fabricação da composição farmacêutica em forma de pó, e todo o qual passa através de uma peneira No. 18 (850 μm), e 5% da quantidade total ou menos ficam retidos por uma peneira No. 30 (500 μm). O pó em que ou menos 10% do total ou menos passa através
5 de uma peneira No. 200 (75 μm) pode ser denominado de grânulos finos.

A presente invenção se refere a uma composição farmacêutica que compreende o fosfato de oseltamivir e açúcares ou alcoóis de açúcar (excipiente), de preferência compreendendo o fosfato de oseltamivir e açúcares ou alcoóis de açúcar (excipiente) e adoçantes de alta intensidade e de
10 mais preferência compreendendo o fosfato de oseltamivir e açúcares ou alcoóis de açúcar (excipiente) e adoçantes de alta intensidade e polímeros solúveis em água, e a combinação de maior preferência é de fosfato de oseltamivir e açúcares ou alcoóis de açúcar (excipiente) e adoçantes de alta intensidade e agente antiformação de agregados.

15 As taxas de composição na composição farmacêutica de maior preferência são

De preferência:

- (a) fosfato de oseltamivir: de 1 a 10% em peso;
- (b) os excipientes acima mencionados: de 75 até 98%;
- 20 (c) polímeros solúveis em água: de 0,5 até 20% em peso;
- (d) adoçantes de alta intensidade: de 0,01 até 5% em peso;
- (e) agentes antiformação de agregados: de 0,01 até 5% em peso.

De mais preferência:

- (a) fosfato de oseltamivir: de 1 a 7% em peso;
- 25 (b) os excipientes acima mencionados: de 80 até 92%;
- (c) polímeros solúveis em água: de 1 até 10% em peso;
- (d) adoçantes de alta intensidade: de 0,05 até 2% em peso;
- (e) agentes antiformação de agregados: de 0,05 até 2% em peso.

De maior preferência:

- 30 (a) fosfato de oseltamivir: de 3 a 5% em peso;
- (b) os excipientes acima mencionados: de 83 até 90%;
- (c) polímeros solúveis em água: de 2 até 5% em peso;

(d) adoçantes de alta intensidade: de 0,05 até 1% em peso;

(e) agentes antiformação de agregados: de 0,05 até 1% em peso;

e essa composição farmacêutica pode conter componentes adicionais se necessários.

5 O que se segue é uma descrição detalhada dos exemplos de preferência da presente invenção, porem a presente invenção não é limitada a esses exemplos. A não ser que especificado de outra forma, os valores de percentagens dos exemplos são expressos em % em peso.

(1) Método para a medição do equilíbrio do conteúdo de água.

10 O equilíbrio do conteúdo de água (25°C, umidade relativa 70%) dos açúcares e dos alcoóis de açúcar pode ser medido através do método com a utilização de um DVS-1 (Surface Measurements Systems Ltd.). A condição para medição é como se segue.

15 Quantidade de amostras: de 50 até 100 mg (pretendendo medir 75 mg).

Temperatura de medição: $25 \pm 1^\circ\text{C}$

Ajuste da taxa de umidade relativa: de 0 até 100 de Umidade relativa

Etapas de medição da umidade relativa: até 10%

20 Tempo de retenção: se a mudança no peso for de menos do que 0,02%, a medição entra na etapa seguinte, porem a mudança não for estável, a etapa dura até 120 minutos

(2) Método para a medição de impurezas (glicose e manose)

25 A glicose e a manose presentes em açúcares e em alcoóis de açúcar como impurezas foram separadas através de cromatografia de íon e a quantidade das mesmas foi determinada através de detecção eletroquímica.

As condições para a medição são como se segue.

Condições de medição para HPLC

Detector : detector eletroquímico

30 Coluna: CarboPac PA-1

Temperatura da coluna: temperatura ambiente

Fase móvel A: água; fase móvel B: 10 mM solução aquosa de

hidróxido de sódio; fase móvel C: 200 nM de solução aquosa de hidróxido de sódio

Gradiente: ajustado como mostrado na Tabela 1. A taxa d fase móvel na composição é descrita como % em volume

5 Tabela 1 - Os ajustes do gradiente (composição do solvente)

Tempo (minutos)	0	30	50	50,01	60	60,01	75
Fase móvel A (%)	90	0	0	0	0	90	90
Fase móvel B (%)	10	100	100	0	0	10	10
Fase móvel C (%)	0	0	0	100	100	0	0

Tempo de análise: 50 minutos

Intervalo de injeção: 75 minutos

Taxa de fluxo: 1 ml/ minuto.

Quantidade de amostra injetada: 25 µl

10 Pós coluna: imediatamente antes do detector, uma solução de 300 mM hidróxido de sódio foi suprida em uma velocidade de fluxo de cerca de 2 ml/ minutos.

Para serem obtidas as curvas padrão 0,5, 5, 25 e 50 µg/ml de soluções aquosas de D-glicose e D-manose foram preparadas como as so-
 15 luções-padrão. As concentrações das soluções padrão foram equivalentes a 0,001, 0,05 e 0,1% em peso quando soluções de amostras não-conhecidas foram preparadas a 500 mg/10 ml. A curva padrão foi preparada a partir da concentração da solução padrão e as áreas de pico pela operação sob a condição de HPLV anteriormente mencionada. Separadamente, 500 mg de
 20 uma amostra desconhecida foi pesada precisamente e foi adicionada água para fazer exatamente 10 ml para a preparação de uma solução de amostra. As quantidades de D-glicose e D-manose na solução de amostra foram calculadas através da medição das concentrações a partir das áreas dos picos correspondente a localização da eluição da D-glicose e da D-manose com
 25 base na curva padrão.

Exemplo 1

Diversas amostras de açúcares e de alcoóis de açúcar foram misturadas com o fosfato de oseltamivir e o desenvolvimento da cor foi con-

firmado pelo método seguinte. Nove partes em peso de uma a outra de teste e uma parte em peso de fosfato de oseltamivir foram misturadas em um almofariz, e a mistura foi transferida para um frasco de vidro marrom-padrão No. 1 (volume de 14 ml) e o frasco foi vedado completamente por uma tampa de meio de polietileno e uma tampa de rosca de polipropileno. A cor da mistura imediatamente depois da mistura foi medida através de um medidor de diferença de cor. A mistura foi mantida nas duas seguintes condições: (i) 2 semanas em um incubador a 60°C, ou (ii) um mês em um incubador a 40°C a 75% de umidade relativa enquanto o frasco estava aberto. Em seguida, a cor da mistura foi medida. A diferença na cor antes e depois da armazenagem ΔE^* (CIE*a*b) foi medida. A medição da diferença de cor foi realizada de acordo com a JIS Z-8722, com base em um método retroespectro fotométrico de 0 a 45° com a utilização de um medidor espectro fotométrico de diferença de cor (SE-2000) (Nippon Denshoku Ltd.).

Os resultados estão mostrados na Tabela 2. A classificação A, B e C na tabela representa $\Delta E^* < 2,5$, $2,5 < \Delta E^* < 5,0$ e $\Delta E^* > 5,0$, respectivamente.

Tabela 2 - Coloração através da mistura com açúcares e alcoóis de açúcar.

Nome da amostra	60°C durante 2 semanas (vedado)	40°C, 75% RH, um mês (aberto)
Xilitol	B	C
Eritritol	A	B
D-sorbitol	C	C
Maltose	C	C
Melaço de açúcar de malte de redução	C	B
Sacarose	A	B
D-manitol	A	A
Fosfato de Oseltamivir	A	A

O equilíbrio do conteúdo de água e os teores de glicose e de manose foram medidos em eritritol, D-sorbitol e D-manitol entre os açúcares e os alcoóis de açúcar usados no Exemplo 1, e os resultados estão descritos abaixo.

O equilíbrio do conteúdo de água (25°C, 75% de umidade relativa) do eritritol foi de 0,1%, o teor de glicose foi de < 0,001%, o teor de manose foi de 0,001%. O equilíbrio do conteúdo de água (25°C, 75% de umidade relativa) do D-sorbitol foi de 1,7%, o teor de glicose foi de 0,006% e o
 5 teor de manose foi de 0,032%. o (25°C, 75% de umidade relativa) do D-manitol foi de 0,0%, o teor de glicose foi ND e o teor de manose foi de ND (ND: abaixo do limite de detecção).

Os resultados acima indicam que a coloração foi suprimida quando foram usados os açúcares e os alcoóis de açúcar com o equilíbrio
 10 do conteúdo de água de 1% ou menos e contendo glicose e manose como impurezas a 0,01% ou menos.

Exemplo 2

vinte e sete gramas de um álcool de açúcar e 3 g de fosfato de oseltamivir foram misturados em um almofariz, e em seguida amassados
 15 pela adição de 1 ml de água para a execução de granulação úmida. A mistura foi secada em uma estufa de secagem de temperatura constante de 50°C durante 3 horas para a redução do conteúdo de água da formulação para 1% em peso ou menos. A formulação foi mantida a 60°C durante 4 semanas sob uma vedação apertada e a mudança de cor antes e depois da armaze-
 20 nagem foi medida através de um medidor de diferença de cor.

Os resultados indicaram que mesmo se o teor de água na formulação era de menos do que 1% em peso, a coloração ocorreu quando os conteúdos de glicose e de manose não foram de 0,01% ou menos. Os resultados estão mostrados na Tabela 3.

25 Tabela 3 - Quantidade de açúcar de redução e de mudança de cor

Meio de granulação	Aditivo	Glicose	Manose	Diferença de cor ΔE^*
Água	D-manitol	ND	ND	3,4
	Eritritol	<0,001	0,001	4,7
	D-sorbitol 1	0,028	ND*	14,6
	D-sorbitol 2	0,006	0,032	11,2

*ND: abaixo do limite de detecção.

Esses resultados revelam que quando o teor tanto do açúcar de redução, da glicose ou da manose foi de 0,02% em peso ou acima, foi observado um desenvolvimento de cor significativo. Dessa forma, o teor de cada um dos açúcares de redução deve ser mantido abaixo de 9,01% em peso para suprimir a mudança de cor.

Exemplos de 3 a 6

O teste de produção na escala de 1 quilo foi realizado, e a granulação de um grânulo que continha de 1 até 10% de fosfato de oseltamivir como o ingrediente ativo principal foi investigado. Os materiais e, bruto foram carregados de acordo com as taxas de composição que se segue, e colocados em um granulador de mistura de alta velocidade. Depois da mistura, foi executada a granulação úmida enquanto era adicionada água, e em seguida os produtos foram secados em um secador de leito fluidificado depois da granulação úmida e submetidos à classificação seca para serem obtidos os grânulos.

Tabela 4 - Taxas de composição de fosfato de oseltamivir/ eritritol (% em peso).

Componente	Exemplo 3	Exemplo 4	Exemplo 5	Exemplo 6
Fosfato de Oseltamivir	1,31	3,94	6,57	13,14
Eritritol	87,69	85,06	82,43	75,86
Povidona	5	5	5	5
Amido convertido parcialmente em amido gelatinizado.	5	5	5	5
Acessulfame de potássio	0,5	0,5	0,5	0,5
Extratos de estévia	0,5	0,5	0,5	0,5
Total	100	100	100	100

* O equilíbrio do teor de água (25°C, umidade relativa 70%) é de 0,1%, os teores de glicose e de manose como impurezas são < 0,001% e 0,002% respectivamente.

Esses grânulos foram transferidos para frascos de vidro marrom padrão No. 4 (volume de 37,5 ml) e os frascos foram vedados completamente por uma tampa intermediária de polietileno e uma tampa de rosca de

polipropileno. As amostras preparadas de acordo com esse procedimento foram armazenadas a 6-°C durante 2 semanas e a 40°C durante 3 meses, e em seguida uma taxa residual de fosfato de oseltamivir e de diferença de cor foram medidas. Os resultados obtidos estão mostrados na Tabela 5.

- 5 Tabela 5 - Taxa residual (% em peso) e diferença de cor do fosfato de oseltamivir.

Componente	Exemplo 3	Exemplo 4	Exemplo 5	Exemplo 6
Teor de fosfato de oseltamivir (%)	1,31	3,94	6,57	13,14
Taxa residual a 60°C durante 2 semanas (%)	97	98	99	100
Taxa residual a 40°C durante 3 semanas (%)	99	99	99	100
Diferença de cor (ΔE^*) a 60°C durante 2 semanas (%)	6,0	5,3	5,0	4,3
Diferença de cor (ΔE^*) a 40°C durante 3 meses (%)	2,9	3,8	3,0	2,6

- Os resultados do teste de armazenagem a 60°C indicaram que quanto mais alto foi o teor do ingrediente ativo, foi melhor a preservação da estabilidade contra o calor. Além disso, os resultados do teste de armazenagem a 40°C indicaram que qualquer uma das composições possui estabilidade suficiente como composições farmacêuticas.
- 10

Exemplos 7 e 8

- Para impedir a agregação entre eles dos grânulos fabricados, 0,05% ou 0,1% de ácido silícico anidro leve foi adicionado aos grânulos produzidos de acordo com o Exemplo 4 e misturados durante 10 minutos em um misturador do tipo V, e em seguida colocados em frascos de vidro totalmente vedados com um agente de secagem. Os frascos foram armazenados a 40°C durante 3 meses, e a agregação dos grânulos foi avaliada antes e depois da armazenagem. Os resultados estão mostrados na Tabela 6.
- 15

Tabela 6

	Quantidade de ácido silícico anidro leve (%)	Antes da armazenagem	Condição depois de 3 meses a 40°C
Exemplo 4	0	Nenhuma agregação	Ligeira agregação
Exemplo 7	0,05	Nenhuma agregação	Nenhuma agregação
Exemplo 8	0,1	Nenhuma agregação	Nenhuma agregação

- Um ligeiro grau de agregação foi observado na composição do Exemplo 4 (o agregado foi desintegrado com facilidade virando o frasco de cabeça para baixo), porém a agregação foi completamente impedida através da adição do ácido silícico anidro leve.

Exemplos 9 a 13

- A composição farmacêutica foi produzida em uma escala de 25 quilos através da taxa de composição que se segue. Depois que os Componentes I foram colocados em um granulador de mistura de alta velocidade e misturados, foi executada a granulação úmida através da pulverização de água de ligação, e os produtos foram secados em um secador de leito fluidificado e submetidos à classificação em seco para serem obtidos os grânulos. Os componentes II foram adicionados aos grânulos e misturados em um misturador do tipo V. Os resultados estão mostrados na Tabela 7.

Tabela 7

Componente		Exemplo 9	Exemplo 10	Exemplo 11	Exemplo 12	Exemplo 13
Fosfato de oseltamivir	I	3,94	3,94	3,94	3,94	3,94
Eritritol *	I	-	85,06	83,46	85,26	87,26
D-manitol **	I	85,06	-	-	-	-
Povidona	I	5	5	5	5	3
Amido de milho	I	5	5	5	5	5
Glicirizato de dipotássio	I	1	1	1	-	-
Acessulfame de potássio	I	-	-	1	0,1	0,1
Sacarina de sódio	I	-	-	-	0,1	0,1
Ácido silícico anidro leve	II	-	-	0,1	0,1	0,1
Aroma	II	-	-	0,5	0,5	0,5
Total		100	100	100	100	100
Resultado do teste de estabilidade	Diferença de cor ΔE^* (a 60°C durante 2 semanas)	2,85	4,74	6,56	2,71	1,92
	Diferença de cor ΔE^* (a 40°C durante 3 meses)	-	-	-	2,20	1,52
	Taxa residual a 60°C durante duas semanas (%)	97,37	97,14	97,25	102,33	99,02

* Equilíbrio do teor de água (25°C, umidade relativa 70%) a de 0,1%, os teores de glicose e de manose como impurezas são, 0,001% e 0,001%, respectivamente.

** Equilíbrio do teor de água (25°C, umidade relativa 70%) é de 0%, os teores de glicose e de manose como impurezas são ND e ND (ND: abaixo do limite de detecção), respectivamente.

Os resultados dos testes de armazenagem nas condições a 60°C durante 2 semanas e a 40°C durante 3 meses indicam que cada uma das composições tem estabilidade suficiente como composições farmacêuticas.

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

- 5 A presente invenção proporciona composições farmacêuticas que contêm fosfato de oseltamivir que têm uma estabilidade de preservação aumentada, especificamente, a estabilidade de preservação contra temperatura e umidade no ambiente de armazenamento, e também nas quais a coloração durante a armazenagem é impedida.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo:

um ou mais excipientes selecionados a partir de açúcares ou de alcoóis de açúcar nos quais o equilíbrio do teor de água é de 1% em peso ou
5 menos a 25°C e 70% de umidade relativa; e

fosfato de oseltamivir

em que uma quantidade de cada um de glicose e de manose contida nos açúcares e nos alcoóis de açúcar como impurezas é de 0,01% em peso ou menos.

10 2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o excipiente é um açúcar ou um álcool de açúcar selecionado a partir de eritritol, D-manitol e sacarose, ou uma mistura dos mesmos.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a composição é usada para a prevenção ou para o tratamento de
15 infecção pelo vírus da influenza e das condições associadas com a infecção, selecionadas a partir de bronquite, pneumonia, dor generalizada e febre.

4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 compreendendo também um ou mais polímeros solúveis em água, selecionados a partir de povidona, metilcelulose, carmelose
20 de sódio e macrogol 6000.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4 compreendendo também um ou mais adoçantes de alta intensidade.

6. Composição farmacêutica e acordo com a reivindicação 5 na
25 qual o adoçante de alta intensidade é selecionado a partir de glicirrizato de dipotássio, extratos de estévia, acessulfame de potássio e sacarina de sódio.

7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6 compreendendo também um ou mais agentes anti-
formação.

30 8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7 na qual o agente anti-formação é selecionado a partir do ácido silícico anidro leve e do amido de milho.

9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8 na qual a forma de dosagem é um xarope seco, pó ou grânulos.

5 10. Método para a prevenção ou o tratamento da infecção pelo vírus da influenza e das condições associadas com a infecção selecionadas a partir de bronquite, pneumonia, dor generalizada e febre, que compreende a administração de uma composição farmacêutica compreendendo:

10 um ou mais excipientes selecionados a partir de açúcares e alcoóis de açúcar nos quais o equilíbrio do teor de água é de 1% em peso ou menos, a 25°C e em uma umidade relativa de 70%; e

uma quantidade eficaz de fosfato de oseltamivir,

na qual uma quantidade de cada um de glicose e de manose contida nos açúcares e nos alcoóis de açúcar como impurezas é de 0,01% em peso ou menos.

P10708108-1

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO FOSFATO DE OSELTAMIVIR**".

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica composta por:

um ou mais excipientes selecionados a partir de açúcares e alcoóis de açúcar nos quais o equilíbrio do teor de água é de 1% em peso ou menos, a 25°C e em uma umidade relativa de 70%; e

10 fosfato de oseltamivir, na qual uma quantidade de cada um de glicose e de manose contida nos açúcares e nos alcoóis de açúcar como impurezas é de 0,01% em peso ou menos.