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

(11) **PI 0513938-4 B1**

(22) Data do Depósito: 02/08/2005

(45) Data de Concessão: 25/09/2018

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO DROSPIRENONA E ETINILESTRADIOL

(51) Int.Cl.: A61K 31/565; A61K 31/57; A61P 15/18

(30) Prioridade Unionista: 09/08/2004 EP 04103837.3

(73) Titular(es): LABORATORIOS LICONSA S.A.

(72) Inventor(es): CARLOS ARIEL SANDRONE; JOSÉ MARIO SAKSON; MARIA DEL CARMEN CAJARVILLE BASAISTEGUI; JOSÉ DANIEL LARROSA POMI

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/02/2007

PI0613909

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO DROSPIRENONA E ETINILESTRADIOL"

Campo da Invenção

Trata-se a presente invenção de uma composição farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol, com uma taxa de dissolução melhorada. Adicionalmente, a presente invenção refere-se a um método de preparação de uma formulação farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol para que seu perfil de dissolução seja melhorado. A dita formulação farmacêutica pode ser utilizada para produzir um efeito anovulatório, quando administrada corretamente em seres humanos.

Fundamentos da Invenção

Sabe-se que os hormônios sexuais estrogênicos e progestagênicos são praticamente insolúveis em água ou são dissolvidos tão lentamente, que suas propriedades biofarmacêuticas são afetadas diretamente por este comportamento ou característica.

Particularmente, a progestina Drospirenona sintética, ou 6β,7β,15β,16β-dimetilen-3-oxo-17α-pregn-4-eno-21,17-carbolactona, conhecida por intermédio da Patente Alemã No. 3022337 e da Patente Alemã No. 2652761, possui um formato de "espátula" em seu estado cristalino, como pode ser observado nas microfotografias apresentadas na Figura 1, as quais são, no presente relatório descritivo, ampliadas 200 vezes, com um tamanho não inferior a 50 mícrons. A taxa de dissolução deste cristal em formulações farmacêuticas orais, como, por exemplo, em comprimidos, apresenta uma taxa dissolução muito lenta, conforme ilustração na Figura 17 do presente relatório descritivo (vide os lotes LP01, LP02 e LP03).

O Pedido de Patente Europeu publicado EP121671A1 apresenta a preparação de complexos de inclusão entre ciclodextrina e Drospirenona, com a finalidade de aumentar a solubilidade da Drospirenona em água.

A biodisponibilidade de uma droga pode ser limitada por sua dissolução insatisfatória em fluidos corporais aquosos, particularmente nos fluidos gástricos, imediatamente após sua administração. Conseqüentemente, a

taxa de dissolução pode ser fundamental para se atingir, rapidamente, níveis terapeuticamente eficazes da droga ou, adicionalmente, como é o caso da Drospirenona, sua taxa de dissolução pode ser influenciada pela degradação do ingrediente ativo, devido ao contato prolongado com os fluidos gástricos com um pH muito baixo, conforme descrição no Pedido de Patente Internacional WO01/15701 (na família da Patente Européia EP 1214076B1).

Este comportamento é observado *in vitro*, em um meio ácido (HCl 0,1 N), para amostras de Drospirenona com diferentes tamanhos de partícula (vide Figura 16 do presente relatório descritivo). Pode-se observar que a presença da droga no meio ácido diminui rapidamente, após uma dissolução inicial, independentemente do tamanho das partículas. Conseqüentemente, a biodisponibilidade da Drospirenona é duplamente afetada pela baixa taxa de dissolução no meio aquoso e pela rápida degradação, devido ao contato prolongado com os fluidos gástricos com um pH muito baixo.

A Patente Européia publicada EP1214076B1 apresenta uma composição farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol, sendo que a Drospirenona está na forma micronizada, de tal maneira que as partículas da substância ativa possuem uma área de superfície superior a 10.000 cm^2/g, e uma distribuição do tamanho das partículas, determinada por meio do uso de um microscópio, na qual não mais do que duas partículas em um determinado lote possuem um diâmetro superior a 30 µm e, de preferência, 20 partículas (ou menos) possuem um diâmetro entre 10 µm e 30 µm, aumentando, portanto, sua taxa de dissolução, particularmente para ser utilizada em contracepção oral.

Adicionalmente, na parte final da seção [0017] da Patente Européia EP1214076B1 está descrito que "em vez de a Drospirenona ser apresentada na forma micronizada, é possível dissolvê-la em um solvente apropriado, como, por exemplo, em metanol ou em acetato etílico, e pulverizá-la na superfície das partículas do veículo inerte e, em seguida, incorporar, na composição, as partículas contendo Drospirenona em sua superfície". No entanto, esta descrição é feita apenas na referida seção da Patente Européia EP1214076B1, pois todos os exemplos práticos e todas as principais reivindicações independentes da Patente Européia EP1214076B1 apenas

BR 102013030338

fazem referência à forma micronizada.

Sumário da Invenção

O problema a ser resolvido pela presente invenção consiste em apresentar uma composição farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol com uma melhor taxa de dissolução em água e em fluidos corporais, bem como com uma biodisponibilidade melhorada.

Os autores da presente invenção descobriram que, com uma composição farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol na forma amorfa, sem a presença de um estado cristalino, pode-se melhorar os perfis de dissolução de ambos os ingredientes ativos, aumentando, conseqüentemente, sua biodisponibilidade.

Adicionalmente, os autores da presente invenção demonstraram que o uso do cloreto de metileno, como o solvente volátil da composição farmacêutica, e, em particular, o uso da combinação de uma mistura composta por solventes voláteis (cloreto de metileno e metanol) apresenta resultados SIGNIFICATIVAMENTE melhorados na taxa de dissolução, em comparação ao uso de apenas um solvente volátil (metanol). Para a obtenção de detalhes adicionais, vide, por exemplo, a Tabela 2 do Exemplo 4 e a Tabela 3 do Exemplo 5 do presente relatório descritivo. O uso de apenas um solvente volátil (metanol) é sugerido teoricamente no documento da técnica anterior, na Patente Européia EP1214076B1 (vide acima).

Conforme explicação concedida no presente relatório descritivo, o solvente volátil, isto é, o cloreto de metileno, é utilizado para dissolver drogas. Na etapa subseqüente de granulação, o cloreto de metileno é secado até que os níveis residuais do solvente se tornem bastante baixos (vide Exemplo 1). Entretanto, mesmo quando os níveis residuais de solvente ficam baixos, um técnico conhecedor do campo da tecnologia em questão saberá que pode ser possível medir pequenas quantidades de solvente volátil de interesse, na composição farmacêutica final. Como é de conhecimento dos elementos versados na técnica, isso pode ser feito, por exemplo, por meio do uso de cromatografia gasosa (GC) e espectrometria de massas (MS).

Conseqüentemente, o primeiro aspecto da presente

invenção consiste em apresentar uma composição farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol, que se apresentam na forma amorfa e são adsorvidos sobre um suporte sólido terapeuticamente inerte, em combinação com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, sendo que a dita composição farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol é caracterizada pelo fato de compreender quantidades mensuráveis de cloreto de metileno, utilizado como o solvente volátil da dita composição farmacêutica.

Conforme descrição acima, de acordo com a presente invenção, é preferível utilizar uma mistura composta por solventes voláteis (cloreto de metileno e metanol). Conseqüentemente, em uma modalidade preferida da presente invenção, a composição do primeiro aspecto é caracterizada pelo fato de a composição farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol compreender quantidades mensuráveis de ambos solventes voláteis (cloreto de metileno e metanol).

A taxa de dissolução de Drospirenona e Etinilestradiol é aumentada por meio da introdução de mudanças em sua estrutura cristalina, de tal maneira que a energia necessária para dissolver a droga se torna muito mais baixa. Neste caso, a taxa de dissolução aumentará consideravelmente, conseguindo-se, portanto, um aumento na taxa de absorção das drogas. Desta maneira, reduz-se o tempo que as drogas ficam em contato com o meio gástrico onde o pH é muito baixo, evitando-se, portanto, eventuais reações de degradação das drogas sensíveis por hidrólise, conforme descrição acima.

Conseqüentemente, uma finalidade da presente invenção consiste em apresentar uma composição farmacêutica que contenha Drospirenona e Etinilestradiol na forma amorfa, sem a presença do estado cristalino, de preferência, começando com uma droga não-micronizada e por meio do uso de solventes apropriados de dissolução/granulação em sua preparação.

De maneira surpreendente, descobriu-se que a maior taxa de dissolução é obtida pela solubilização de Drospirenona e Etinilestradiol, na combinação apropriada de uma mistura composta por solventes voláteis (cloreto de metileno e metanol), e a adsorção subseqüente, em excipientes

PI0513998

farmaceuticamente inertes apropriados.

Observou-se que o uso de um outro solvente, como, por exemplo, do etanol, mesmo com aquecimento, apesar de dissolver a droga, não permite a aplicação em excipientes farmaceuticamente inertes apropriados.

Adicionalmente, o uso de cloreto de metileno e, em particular, o uso da combinação de uma mistura composta por solventes voláteis (cloreto de metileno e metanol) apresenta melhores resultados, em comparação ao uso de apenas um solvente volátil (metanol).

A nova composição farmacêutica da presente invenção é planejada para oferecer uma dissolução rápida de Drospirenona e Etinilestradiol em água, como o solvente de referência.

De forma mais específica, a presente invenção apresenta uma composição particulada sólida contendo Drospirenona e Etinilestradiol, que se apresentam em um estado amorfo e são adsorvidos sobre um suporte terapeuticamente inerte, sendo que alguns componentes são solúveis em água e outros componentes são insolúveis em água, cujas características facilitam uma rápida desintegração da formulação farmacêutica.

De forma ainda mais específica, uma outra finalidade da presente invenção consiste em apresentar uma composição farmacêutica que ofereça uma dissolução melhorada de Drospirenona e Etinilestradiol, que compreenda uma formulação particulada sólida de um adsorbato constituído de Drospirenona e Etinilestradiol, que se apresentam em um estado amorfo e são adsorvidos sobre um suporte sólido terapeuticamente inerte, em combinação com excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, a composição particulada sólida consiste em partículas selecionadas do seguinte grupo de materiais ou das misturas apropriadas dos seguintes componentes: amido de milho, amido pré-gelatinizado, lactose, croscarmelose sódica, óxido de ferro amarelo e povidona revestidas com Drospirenona e Etinilestradiol, em um estado amorfo.

Além disso, uma outra finalidade da presente invenção consiste em apresentar o processo de preparação de uma composição

farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol, sendo que os ditos compostos ativos estão em um estado amorfo e isentos de formas cristalinas.

Conseqüentemente, um segundo aspecto da presente invenção consiste em apresentar um método para a preparação de uma nova composição farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol do primeiro aspecto da presente invenção, o qual compreende as seguintes etapas:

i) dissolver Drospirenona e Etinilestradiol em um solvente volátil ou em uma mistura composta de solventes voláteis;

ii) adicionar, opcionalmente, um polímero solúvel em água;

iii) misturar até a sua dissolução;

iv) aplicar a solução resultante em um suporte de partículas sólidas terapeuticamente inertes, e;

v) secar o adsorbato granulado resultante.

Sendo que:

- de preferência, pelo menos um dos solventes voláteis da etapa (i) é o cloreto de metileno;

- de preferência, na etapa (ii), é adicionado um polímero solúvel em água.

Os compostos ativos (Drospirenona e Etinilestradiol) utilizados na preparação da composição farmacêutica da presente invenção estão, de preferência, na forma de partículas não-micronizadas e, preferivelmente, com um diâmetro médio não inferior a 50 µm e uma área de superfície específica inferior a aproximadamente 5000 cm^2/g, medida obtida pela técnica de BET (Brunauer, Emmett e Teller).

Convenientemente, o uso de formas não-micronizadas reduz as inconveniências ambientais associadas a um estágio adicional, na manipulação dos hormônios, como, por exemplo, o processo de micronização.

Um terceiro aspecto da presente invenção consiste em apresentar uma preparação farmacêutica que compreende uma determinada quantidade de unidades de dosagem para a administração oral diária, para um período de pelo menos 21 dias consecutivos, sendo que as ditas unidades de

PI0613938

dosagem compreendem de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de Drospirenona e de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg de Etinilestradiol, caracterizada pelo fato de os ditos compostos ativos (Drospirenona e Etinilestradiol) se apresentarem na forma amorfa e serem adsorvidos sobre um suporte sólido terapeuticamente inerte, de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção ou modalidades da mesma, conforme descrição no presente relatório descritivo, em combinação com excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Um quarto aspecto da presente invenção refere-se ao uso de Drospirenona em combinação com Etinilestradiol, para o preparo de uma composição farmacêutica do primeiro aspecto da presente invenção ou de suas modalidades, conforme descrição no presente relatório descritivo, para a supressão da ovulação de um mamífero, em particular, de um ser humano, sendo que a dita composição farmacêutica compreende uma quantidade de Drospirenona que corresponde a uma dosagem diária, na administração da composição, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg, e que compreende uma quantidade de Etinilestradiol que corresponde a uma dosagem diária, na administração da composição farmacêutica, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg.

Este quarto aspecto da presente invenção pode ser alternativamente formulado como um método para a supressão da ovulação de um mamífero, em especial, de um ser humano, que consiste na administração de uma composição farmacêutica do primeiro aspecto da presente invenção ou de suas modalidades, conforme descrição no presente relatório descritivo, composta de uma determinada quantidade de unidades de dosagem para a administração oral diária, sendo que as ditas unidades de dosagem compreendem de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de Drospirenona e de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg de Etinilestradiol, sendo que os ditos compostos ativos (Drospirenona e Etinilestradiol) se apresentam na forma amorfa e são adsorvidos sobre um suporte sólido terapeuticamente inerte, em combinação com excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

PT 105139 38

Breve Descrição das Figuras

A Figura 1 mostra as microfotografias de Drospirenona em seu estado cristalino (ampliadas 200x);

A Figura 2A mostra uma microfotografia de uma partícula de lactose;

A Figura 2B mostra uma microfotografia de um grupo de partículas de lactose;

A Figura 2C mostra uma microfotografia de uma partícula de amido de milho;

A Figura 2D mostra uma microfotografia de um grupo de partículas de amido de milho;

A Figura 2E mostra uma microfotografia de uma partícula de amido pré-gelatinizado;

A Figura 2F mostra uma microfotografia de um grupo de partículas de amido pré-gelatinizado;

A Figura 2G mostra uma microfotografia de uma partícula de croscarmelose sódica;

A Figura 2H mostra uma microfotografia de um grupo de partículas de croscarmelose sódica;

A Figura 2I mostra uma microfotografia de uma partícula de óxido de ferro amarelo;

A Figura 2J mostra uma microfotografia de um grupo de partículas amarelas do óxido do ferro;

A Figura 2K mostra uma microfotografia de uma partícula de povidona;

A Figura 2L mostra uma microfotografia de um grupo de partículas de povidona;

A Figura 3 mostra uma microfotografia de uma mistura física dos dois componentes distintos do adsorbato;

As Figuras 4A e 4B apresentam microfotografias do adsorbato constituído de Drospirenona e Etinilestradiol nos componentes que são apropriados para a obtenção dos comprimidos.

A Figura 5 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) apenas da lactose;

A Figura 6 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) de Drospirenona;

A Figura 7 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) de estearato de magnésio;

A Figura 8 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) de amido de milho;

A Figura 9 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) de amido pré-gelatinizado;

A Figura 10 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) de óxido de ferro amarelo;

A Figura 11 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) de croscarmelose sódica (Ac -Di-Sol);

A Figura 12 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) de povidona;

A Figura 13 mostra do um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) de placebo (mistura dos componentes do excipiente, com a ausência de Etinilestradiol e Drospirenona);

A Figura 14 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) de uma mistura simples dos componentes do adsorbato;

A Figura 15 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) dos grânulos do Exemplo 1, contendo Drospirenona e Etinilestradiol adsorvidos em excipientes inertes;

A Figura 16 mostra os perfis de dissolução para os comprimidos de Drospirenona, em um meio aquoso altamente ácido (HC1 01 N);

A Figura 17 mostra os perfis de dissolução para os comprimidos da presente invenção, contendo Drospirenona amorfa adsorvida em excipientes inertes, comparados àqueles das composições contendo

Drospirenona cristalina com partículas de diversos tamanhos.

A Figura 18 mostra os perfis de dissolução para os comprimidos da presente invenção, contendo Etinilestradiol amorfo adsorvido em excipientes inertes, comparados àqueles das composições que contêm Etinilestradiol cristalino com partículas de diversos tamanhos.

Descrição Detalhada da Invenção

Trata-se a presente invenção de uma composição farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol e um método para a preparação da dita composição farmacêutica.

De acordo com o seu primeiro aspecto, a presente invenção apresenta uma formulação particulada sólida constituída de Drospirenona e Etinilestradiol, que se apresentam na forma amorfa e são adsorvidos sobre um suporte farmaceuticamente aceitável e terapeuticamente inerte.

A expressão "adsorvidos sobre um suporte sólido terapeuticamente inerte" pode, no presente relatório descritivo, também ser denominada "adsorvidos sobre uma base sólida terapeuticamente inerte" e as ditas expressões podem, no presente relatório descritivo, ser utilizadas de forma alternada.

De preferência, a formulação particulada sólida contém partículas de excipientes farmaceuticamente aceitáveis, revestidas com Drospirenona e Etinilestradiol em um estado amorfo, e prontas para serem comprimidas em sua formulação farmacêutica definitiva.

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser obtida de acordo com as seguintes etapas:

i) dissolver Drospirenona e Etinilestradiol em uma mistura composta de solventes voláteis;

ii) adicionar um polímero que seja solúvel em água e/ou solúvel no solvente volátil ou na mistura composta de solventes voláteis;

iii) misturar até a sua dissolução;

iv) aplicar a solução resultante em um suporte de partículas sólidas terapeuticamente inertes, e;

v) secar o adsorbato granulado resultante.

O solvente volátil pode ser metanol. Entretanto, o solvente volátil é, de preferência, o cloreto de metileno, e, de forma ainda mais preferencial, o solvente volátil é uma mistura composta de cloreto de cloreto de metileno e metanol, que seja aceitável para ser utilizado em processos de fabricação da droga.

De preferência, o solvente volátil é uma mistura composta de cloreto de metileno e metanol {[de 9 a 4]:[de 3 a 0,55], (v/v)}. Dentro dos limites das misturas, é preferível que o solvente volátil seja uma mistura composta de cloreto de metileno e metanol (6:1, v/v) ou uma mistura composta de cloreto de metileno e metanol (5:2, v/v).

A Drospirenona pode ser preparada conforme descrição feita, por exemplo, na Patente Norte-Americana No. 4.129.564. A droga Drospirenona utilizada na preparação da composição farmacêutica da presente invenção está, de preferência, na forma de partículas não-micronizadas, com um diâmetro médio não inferior a 50 µm e uma área de superfície específica inferior a aproximadamente 5000 cm^2/g, obtida pela técnica de BET (Brunauer, Emmett e Teller).

O componente estrogênico Etinilestradiol pode ser preparado de acordo com os métodos descritos na Patente do Reino Unido No. 516.444, na Patente Norte-Americana No. 2.243.887, na Patente Norte-Americana No. 2.251.939, na Patente Norte-Americana No. 2.265.976 e na Patente Norte-Americana No. 2.267.257. A droga Etinilestradiol utilizada na preparação da composição farmacêutica da presente invenção está, de preferência, na forma de partículas não-micronizadas, com um diâmetro médio não inferior a 50 µm e uma área de superfície específica obtida pela técnica de BET (Brunauer, Emmett e Teller) inferior a aproximadamente 5000 cm^2/g.

Os polímeros solúveis em água que são aceitáveis para a preparação da solução aglutinante são, de preferência, escolhidos entre as polivinilpirrolidonas, as quais são consideradas as preferidas para o método da presente invenção, e, de forma ainda mais preferível, a polivinilpirrolidona Povidona K 30 (como, por exemplo, a polivinilpirrolidona disponível

comercialmente junto à BASF ou ISP).

Os exemplos de outros polímeros solúveis em água apropriados incluem um polímero selecionado do grupo que consiste em: ácido algínico, carbômero, carboximetilcelulose de sódio, carragena, dextrina, hidroxipropil metil celulose, polietileno glicol, polimetacrilatos, álcool polivinílico e Povidona K90,

A solução resultante é aplicada em uma base de partículas sólidas, que são farmaceuticamente aceitáveis e terapeuticamente inertes. De preferência, a aplicação é feita por meio do uso de um misturador/granulador, como, por exemplo, de um misturador Pony. Entretanto, a dita aplicação também pode ser feita por meio do uso de outras técnicas, como, por exemplo, por pulverização baseada em leito fluidizado.

De preferência, os materiais particulados apropriados utilizados para formar a base da presente invenção são escolhidos ou entre amido, amido pré-gelatinizado, lactose, croscarmelose sódica ou óxido de ferro amarelo e misturas de tais componentes.

A lactose utilizada é, de preferência, a lactose monohidratada, que geralmente é empregada como excipiente e agente diluente na indústria farmacêutica. Esta lactose pode ser fornecida por fabricantes como, por exemplo, MEGGLE, QUEST International ou BORCULO Whey Products.

O amido pode ser proveniente de milho ou de batatas e geralmente é utilizado como um agente diluente na indústria farmacêutica. O amido pode ser fornecido por fabricantes como, por exemplo: ORCON, OAVEBE, CERESTAR INT. SALES, GRAIN PROCESSING CORP., PARTICLE DYNAMICs INC., GLUTAL, etc.

O amido pré-gelatinizado pode ser proveniente de milho ou de batatas e geralmente é utilizado como agente diluente e agente aglutinante na indústria farmacêutica. O amido pré-gelatinizado pode ser fornecido ser fornecido por fabricantes como, por exemplo: COLORCON, OAVEBE, CERESTAR INT. SALES, GRAIN PROCESSING CORP., PARTICLE DYNAMICs INC., GLUTAL, etc.

A croscarmelose sódica geralmente utilizada como

PI0813958

superagentes desintegrantes na indústria farmacêutica pode ser fornecida por fabricantes como, por exemplo: COLORCON, ALLCHEM INTERNATIONAL, METSA SPECIALITY CHEMICAL LTD, AVEBE, etc.

O óxido de ferro amarelo, geralmente utilizado como um material corante na indústria farmacêutica, pode ser fornecido pelo fabricante COLORCON.

O estearato de magnésio, que geralmente é utilizado como um agente lubrificante na indústria farmacêutica, pode ser fornecido pelo fabricante LE STAR QUIMICA.

Os grânulos obtidos podem ser secados por meio do uso de qualquer método de secagem conhecido na técnica, de preferência, a secagem pode ser feita em um secador em leito estático.

A secagem é realizada até a obtenção de um grânulo com níveis residuais de solvente, que são 100 vezes menores do que os níveis residuais de solvente permitidos pela Conferência Internacional para Harmonização de exigências técnicas para o registro de produtos farmacêuticos para o uso humano, em sua guia Q3C.

Ao submeter o grânulo à secagem, a presença de polivinilpirrolidona na solução de Drospirenona e Etinilestradiol atua através da formação de uma estrutura tridimensional do polímero, que impede o crescimento cristalino da Drospirenona e do Etinilestradiol, de tal maneira que as drogas são depositadas nas partículas dos excipientes em um estado amorfo. Subseqüentemente, esta mistura deve ser apenas lubrificada para comprimi-la e obter uma formulação farmacêutica que ofereça a unidade de dosagem.

Um aspecto distinto da presente invenção consiste em apresentar uma composição farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol, que se apresentam na forma amorfa e são adsorvidos sobre um suporte sólido terapeuticamente inerte, em combinação com os excipientes farmaceuticamente aceitáveis obtidos por meio de um método para a preparação de uma composição farmacêutica do segundo aspecto da presente invenção e suas modalidades, conforme descrição no presente relatório

PI0513938

descritivo.

Exemplos específicos da dita preparação farmacêutica são fornecidos abaixo. As finalidades destes exemplos específicos são meramente ilustrativas e não pretendem limitar o escopo da presente invenção, o qual é determinado pelas reivindicações.

Preparação Farmacêutica

De preferência, a preparação farmacêutica do terceiro aspecto da presente invenção é caracterizada pelo fato de compreender Drospirenona e Etinilestradiol, que se apresentam na forma amorfa e são adsorvidos sobre uma base sólida escolhida entre as partículas selecionadas do grupo que consiste em: amido de milho, amido pré-gelatinizado, lactose, croscarmelose sódica, óxido de ferro amarelo, polivinilpirrolidona ou as misturas de um ou mais destes componentes, em combinação com excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Adicionalmente, a preparação farmacêutica é, de preferência, caracterizada pelo fato de pelo menos 80% da Drospirenona se dissolver das ditas unidades de dosagem dentro de um período de vinte (20) minutos, em um teste realizado em um instrumento de dissolução, de acordo com a Farmacopéia Norte-Americana, Edição Número 27, Instrumento 2, em 900 ml de água destilada, a uma temperatura de 37 graus Celsius e agitada a 50 rpm.

Em uma outra modalidade da presente invenção, a preparação farmacêutica é, de preferência, caracterizada pelo fato de pelo menos 80% do Etinilestradiol se dissolver das ditas unidades de dosagem dentro de um período de vinte (20) minutos, em um teste realizado em um instrumento de dissolução, de acordo com a Farmacopéia Norte-Americana, Edição Número 27, Instrumento 2, em 900 ml de água destilada, a uma temperatura de 37 graus Celsius e agitada a 50 rpm.

As composições particularmente apropriadas para a administração oral são formulações de dosagem unitária, como, por exemplo, comprimidos, cápsulas, pílulas, pó em pacotes, etc. Estas unidades de dosagem conterão, normalmente, uma quantidade de Drospirenona que variará de

aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg, de preferência, 3 mg, e uma quantidade de Etinilestradiol que variará de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 0,05 mg, de preferência, de 0,02 mg a 0,03 mg.

Método para a supressão da ovulação de um mamífero

Este quarto aspecto da presente invenção pode ser alternativamente formulado como um método para a supressão da ovulação de um mamífero, em especial, de um ser humano, que consiste em administrar uma composição farmacêutica, de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção, conforme descrição no presente relatório descritivo, a qual é composta de uma determinada quantidade de unidades de dosagem, para a administração oral diária, sendo que as ditas unidades de dosagem consistem, aproximadamente, de 1 mg a 0,05 mg de Drospirenona e aproximadamente de 0,01 mg a 0,05 mg de Etinilestradiol, sendo que a Drospirenona e o Etinilestradiol se apresentam em um estado amorfo e são adsorvidos sobre um suporte sólido terapeuticamente inerte, em combinação com excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

Em relação ao método para a supressão da ovulação de um mamífero, em especial, de um ser humano, do quarto aspecto da presente invenção, a administração oral diária é feita, de preferência, por um período de pelo menos 21 dias consecutivos.

Adicionalmente, pode incluir sete ou menos das ditas unidades de dosagem unitária não contendo nenhum agente ativo.

Alternativamente, é possível incluir, no regime de dosagem, um período de sete dias, ou menor, durante o qual nenhuma unidade de dosagem será ingerida.

Em modalidades apropriadas da presente invenção, o número de unidades de dosagem diária contendo a combinação de Drospirenona e Etinilestradiol pode ser 21, 22, 23 ou 24 unidades, e o número de unidades de dosagem diária que não contêm nenhum agente ativo pode então ser 7, 6, 5 ou 4 unidades, de acordo com as circunstâncias.

Alternativamente, uma composição farmacêutica, de

acordo com o primeiro aspecto da presente invenção ou modalidades da mesma, conforme descrição no presente relatório descritivo, pode ser utilizada para a Terapia de Reposição Hormonal (HRT). Um técnico conhecedor do campo da tecnologia em questão saberá adequar apropriadamente as doses e a administração, em relação à Terapia de Reposição Hormonal.

Excipiente farmaceuticamente aceitável

Deve-se compreender que, como utilizada no presente relatório descritivo, a expressão "excipiente farmaceuticamente aceitável" engloba qualquer veículo convencional farmaceuticamente aceitável, incluindo agentes aglutinantes, agentes desintegrantes para comprimidos, agentes diluentes, agentes lubrificantes, agentes deslizantes para comprimidos, agentes opacificantes para comprimidos e cápsulas, agentes corantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes antioxidantes, agentes de tamponamento, etc.

Como utilizada no presente relatório descritivo, a expressão "agentes aglutinantes" se refere aos componentes utilizados para provocar a adesão das partículas de pó nos grânulos dos comprimidos, e incluem, a título de exemplo e sem pretender limitar, os seguintes componentes: carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona, açúcares, etilcelulose, gelatina, goma de guar, polietileno glicol, óxido de polietileno ou combinações de tais componentes, bem como similares conhecidos por técnicos conhecedores do campo da tecnologia em questão.

Como utilizada no presente relatório descritivo, a expressão "agentes desintegrantes para comprimidos" se refere a um composto utilizado em formulações sólidas de dosagem, para promover a ruptura da massa sólida em partículas pequenas. Os exemplos de tais agentes desintegrantes para comprimidos incluem, mas não ficam limitados a: amidos, amidos pré-gelatinizados, bentonita, celulose microcristalina e seus respectivos ésteres e sais, carboximetilcelulose de cálcio ou de sódio e suas modificações, alginatos, povidona reticulada, gomas, como, por exemplo, guar, ágar, pectina e algo semelhante, que seja conhecido por técnicos conhecedores do campo da tecnologia em questão.

Como utilizada no presente relatório descritivo, a expressão "agentes diluentes ou de enchimento para comprimidos" se refere a substâncias inertes utilizadas como materiais de enchimento, para criar a massa desejada, na preparação de comprimidos e cápsulas, e incluem, a título de exemplo e sem pretender limitar, os seguintes componentes: fosfato de cálcio dibásico, caulim, lactose, sacarose, manitol, celulose microcristalina, sorbitol, amido e açúcares (monossacarídeos e polissacarídeos) e algo semelhante, que seja conhecido por técnicos conhecedores do campo da tecnologia em questão.

Como utilizada no presente relatório descritivo, a expressão "agente lubrificante" se refere a substâncias utilizadas nas formulações de comprimidos, para reduzir a fricção durante a compressão dos comprimidos, que incluem, a título de exemplo e sem pretender limitar, os seguintes componentes: estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, ácido esteárico, 1-Leucina, estearato de zinco, talco e algo semelhante, que seja conhecido por técnicos conhecedores do campo da tecnologia em questão.

Como utilizada no presente relatório descritivo, a expressão "agentes deslizantes para comprimidos" ou "agentes promotores de fluxo" se refere a agentes utilizados nas formulações de cápsulas e comprimidos, para promover a fluidez da granulação, que incluem, a título de exemplo e sem pretender limitar, os seguintes componentes: sílica coloidal, amido de milho, talco, silicato de cálcio, silicato de manganês e algo semelhante, que seja conhecido por técnicos conhecedores do campo da tecnologia em questão.

Como utilizada no presente relatório descritivo, a expressão "agentes opacificantes para comprimidos e cápsulas" se refere a um composto utilizado para revestir um comprimido ou uma cápsula com um revestimento opaco combinado ou não com um agente corante, e inclui, a título de exemplo e sem pretender limitar, os seguintes componentes: dióxido de titânio, carbonato de manganês, carbonato de cálcio e algo semelhante, que seja conhecido por técnicos conhecedores do campo da tecnologia em questão.

Como utilizada no presente relatório descritivo, a

expressão "agente corante" se refere a um composto utilizado para dar cor às composições farmacêuticas, e inclui, a título de exemplo e sem pretender limitar, os seguintes componentes: caramelo, óxido férrico, beta-caroteno, carmim, curcumina, bases corantes e seus pulverizadores e outros materiais conhecidos por técnicos conhecedores do campo da tecnologia em questão.

Como utilizada no presente relatório descritivo, a expressão "agentes adoçantes" se refere a um composto utilizado para dar um sabor adocicado a uma preparação farmacêutica, e inclui, a título de exemplo e sem pretender limitar, os seguintes componentes: sacarose, dextrose, aspartame, manitol, sacarina sódica, sorbitol e algo semelhante, que seja conhecido por técnicos conhecedores do campo da tecnologia em questão.

Como utilizada no presente relatório descritivo, a expressão "agentes aromatizantes" se refere a um composto utilizado para dar sabor e/ou aroma agradável a uma preparação farmacêutica. Os exemplos de agentes aromatizantes incluem, mas não ficam limitados a: óleos aromáticos e aromatizantes, óleos naturais e/ou aromatizantes sintéticos e extratos vegetais, folhas, flores, frutas, bem como outras combinações de tais componentes.

Como utilizada no presente relatório descritivo, a expressão "agentes antioxidantes" se refere a um agente que impede a oxidação e, conseqüentemente, impede a deterioração do agente ativo e de outros componentes por processos oxidativos, e inclui, a título de exemplo e sem pretender limitar, os seguintes componentes: ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, bissulfato de sódio e algo semelhante, que seja conhecido por técnicos conhecedores do campo da tecnologia em questão.

Como utilizada no presente relatório descritivo, a expressão "agente de tamponamento" se refere a um composto utilizado que pode resistir uma mudança de pH durante a dissolução ou durante a adição de componentes ácidos ou alcalinos na composição farmacêutica, e inclui, a título de exemplo e sem pretender limitar, os seguintes componentes: metafosfato de potássio, fosfato de potássio, acetato de sódio monobásico, citrato de sódio e algo semelhante, que seja conhecido por técnicos conhecedores do campo da tecnologia em questão.

Deve-se compreender que os compostos utilizados na técnica de formulações farmacêuticas servem, geralmente, para uma variedade de funções e objetivos, o que significa que os agentes mencionados, conseqüentemente, não são para uma função específica ou que os mesmos ficam limitados a tal função.

Aspectos independentes distintos da presente invenção

Conforme explicação concedida no presente relatório descritivo e demonstrada em exemplos práticos do presente relatório descritivo (vide, por exemplo, a Tabela 2 do Exemplo 4 e a Tabela 3 do Exemplo 5), uma composição farmacêutica, conforme descrição no presente relatório descritivo, pode ser caracterizada por um perfil de dissolução muito bom. De forma mais específica, pode ser caracterizada pelo fato de pelo menos 80% de Drospirenona e Etinilestradiol dissolver da dita composição farmacêutica, dentro de um período de vinte (20) minutos, em um teste realizado em um instrumento de dissolução padrão reconhecido.

Esta é a primeira vez que uma composição farmacêutica foi descrita com um perfil de dissolução tão favorável, o qual consiste em uma contribuição significativa para a técnica. Conforme explicação concedida no presente relatório descritivo, tal composição farmacêutica é obtida, de preferência, por meio do uso de cloreto de metileno, como um dos solventes voláteis. Entretanto, uma vez que um técnico conhecedor do campo da tecnologia em questão sabe agora que é possível obter tal composição farmacêutica, o dito técnico conhecedor do campo da tecnologia em questão também poderá investigar a questão e provavelmente identificar outros solventes diferentes de cloreto de metileno que possam ser utilizados na produção de composições farmacêuticas apropriadas.

Conseqüentemente, um aspecto independente distinto da presente invenção consiste em apresentar uma composição farmacêutica contendo Drospirenona e Etinilestradiol, que se apresentam na forma amorfa e são adsorvidos sobre um suporte sólido terapeuticamente inerte, em combinação com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, caracterizada pelo

fato de pelo menos 80% de Drospirenona e pelo menos 80% de Etinilestradiol dissolver da dita composição farmacêutica, dentro de um período de vinte (20) minutos, em um teste realizado em um instrumento de dissolução, de acordo com a Farmacopéia Norte-Americana, Edição Número 27, Instrumento 2, em 900 ml de água destilada, a uma temperatura de 37 graus Celsius e agitada a 50 rpm.

Conforme apresentação acima, a composição farmacêutica deste aspecto independente distinto da presente invenção pode ser feita por meio do uso de cloreto de metileno, como o solvente volátil. Entretanto, a dita composição farmacêutica também pode ser feita por meio do uso de um outro solvente volátil ou de mais solventes voláteis, que não inclua(m) o cloreto de metileno.

Conseqüentemente, um outro aspecto independente distinto da presente invenção consiste em apresentar um método para a preparação de uma composição farmacêutica, de acordo com o aspecto independente distinto acima mencionado da presente invenção, que compreende as seguintes etapas:

i) dissolver Drospirenona e Etinilestradiol em um solvente volátil ou em uma mistura composta de solventes voláteis;

ii) adicionar, opcionalmente, um polímero solúvel em água;

iii) misturar até a sua dissolução;

iv) aplicar a solução resultante em uma base de partículas sólidas terapeuticamente inertes, e;

v) secar o adsorbato granulado obtido.

Sendo que:

- de preferência, na etapa (ii), é adicionado um polímero solúvel em água.

Os exemplos práticos constantes no presente relatório descritivo oferecem orientação para a identificação de outros solventes voláteis apropriados (diferentes de cloreto de metileno). Por exemplo, no Exemplo Comparativo 2B é mostrado que 16 ml de apenas metanol não é o suficiente

para dissolver completamente 3,06 gramas de Drospirenona. Este dado pode ser utilizado como base para a identificação de solventes apropriados. Pode-se repetir o protocolo de dissolução, conforme descrição no Exemplo Prático 1 do presente relatório descritivo, mas por meio do uso de um painel com outros candidatos solventes apropriados. Esses solventes apropriados que são capazes de dissolver completamente a Drospirenona são os solventes preferidos da presente invenção.

Conseqüentemente, as modalidades preferidas do método do aspecto independente distinto da presente invenção acima mencionado são aquelas em que o solvente ou a mistura composta de solventes voláteis da etapa i) é/são solvente(s) que é/são capaz(es) de dissolver completamente a Drospirenona na seguinte análise de dissolução:

- São colocados 16,0 ml de solvente volátil ou de uma mistura composta de solventes voláteis em um instrumento agitador feito de aço inoxidável. Subseqüentemente, adiciona-se, sob agitação constante, 0,0306 grama de Etinilestradiol (não-micronizado, com um tamanho de partícula não inferior a 50 µm). A mistura é mexida/agitada até que fique completamente dissolvida, e, em seguida, 3,06 gramas de Drospirenona (não-micronizada, com um tamanho de partícula não inferior a 50 µm) são adicionados sob agitação constante até que a Drospirenona fique completamente dissolvida.

Todas as modalidades descritas acima relativas aos aspectos da presente invenção descritos acima também são modalidades preferidas relativas aos aspectos independentes distintos da presente invenção, conforme descrição nesta seção.

EXEMPLOS

Exemplos de Referência

Perfis de dissolução de Drospirenona cristalina em meio ácido

Os perfis de dissolução foram obtidos de comprimidos contendo Drospirenona em um estado cristalino, com partículas de diferentes tamanhos, por meio do uso de um instrumento de dissolução designado pela Farmacopéia Norte-Americana, Edição 27, Instrumento 2, a 50 rpm e 900 ml de

BR 10 2013 030338

lauril sulfato a 0,07%, em um meio fortemente ácido, HC1 0,1 N, termostatizado a uma temperatura de 37 graus Celsius.

Os resultados das quantidades da droga dissolvida em diferentes momentos são resumidos na seguinte tabela:

Tabela 1

	Porcentagem de Drospirenona Dissolvida					
Tempo (minutos)	0	10	20	30	45	60
LLP01	0	50,1%	47,9%	37,6%	33,8%	26,7%
LLP02	0	38,1%	33,5%	29,7%	23,8%	20,5%
LLP04	0	85,3%	76,5%	64,6%	51,1%	42,2%

Amostras

LP01: Lote de comprimidos com Drospirenona cristalina não-micronizada, com um tamanho de partícula médio superior a 100 µm.

LP02: Lote de comprimidos com Drospirenona cristalina não-micronizada, com um tamanho de partícula médio igual a 100 µm.

LP04: Lote de comprimidos com Drospirenona cristalina micronizada, com um tamanho de partícula médio igual a 10 µm.

Para uma melhor interpretação dos resultados mostrados na Tabela 1, os resultados também serão mostrados na Figura 16. Por meio desta Figura, pode-se observar a instabilidade da Drospirenona em um meio ácido, independentemente do tamanho da partícula.

EXEMPLO 1

Quantidade necessária para a produção de 1.000 comprimidos:

Grânulo

Drospirenona (mais 2% de excesso para possíveis perdas durante o processo) = 3,0600 g

Etinilestradiol (mais 2% de excesso para possíveis perdas durante o processo) = 0,0306 g

Amido de milho = 12,7800 g

Amido pré-gelatinizado = 15,4400 g

Lactose monohidratada = 44,0000 g

Croscarmelose sódica = 0,4000 g

Óxido de ferro amarelo = 0,0900 g

Povidona = 3.4000 g

Cloreto de metileno e metanol (6:1) = 16,0000 ml

Lubrificação e mistura final

Croscarmelose sódica = 0,4000 g

Estearato de magnésio = 0,4000 g

Revestimento/Cobertura

Laca aquosa transparente a 5% = 0,0060 g

(OPADRY® YS-1-7006 a 5%)

II. TÉCNICA DE PREPARAÇÃO

II.1. Dissolução dos ingredientes ativos e do agente aglutinante

Foram colocados 16,00 ml da solução composta de cloreto de metileno e metanol, a uma proporção de 6:1, em um instrumento agitador feito de aço inoxidável. Em seguida, adicionou-se, sob agitação constante, 0,0306 grama de Etinilestradiol não-micronizado, com um tamanho de partícula não inferior a 50 µm (a adição de um excesso de 2% foi prevista para compensar as possíveis perdas durante o processo). A mistura foi mexida/agitada até que ficasse completamente dissolvida. Adicionou-se, sob agitação constante, 3,0600 gramas de Drospirenona não-micronizada, com um tamanho de partícula não inferior a 50 µm (a adição de um excesso de 2% foi prevista para compensar as possíveis perdas durante o processo) até que ficasse completamente dissolvida. Assim que a mistura ficou completamente dissolvida, foram adicionados 3.4000 gramas de polivinilpirrolidona K-30 sob agitação, até que ficasse completamente dissolvida.

II.2. Granulação - Secagem

Em um misturador do tipo planetário, foram adicionados os seguintes componentes, que foram previamente dimensionados

PI 1013438

apropriadamente, por meio de uma rede de malha Número 30: 44,0000 gramas de lactose monohidratada, 12,7800 gramas de amido de milho, 15,4400 gramas de amido pré-gelatinizado, 0,4000 gramas de croscarmelose sódica e 0,0900 gramas de óxido de ferro amarelo. Tais componentes foram misturados durante um período de 15 a vinte (20) minutos.

Em seguida, foi adicionada a solução aglutinante contendo os ingredientes ativos preparada previamente, e misturou-se até que alcançasse uma consistência apropriada para granulação. Se necessário, é possível adicionar um solvente adicional (mistura composta de cloreto de metileno e metanol, a uma proporção de 6:1).

A massa úmida foi granulada ao ser passada através de uma rede de malha Número 10. Ela foi secada em um aquecedor a uma temperatura de 40 graus Celsius, por um período de 24 horas, até alcançar os níveis residuais do solvente, que foram 100 vezes menores do que os níveis residuais de solvente permitidos pela Conferência Internacional para Harmonização de exigências técnicas, para o registro de produtos farmacêuticos para o uso humano, em sua guia Q3C.

Em um experimento isolado, a solução aglutinante foi aplicada na base de partículas sólidas por meio de pulverização. O experimento foi feito da seguinte maneira: em um granulador/secador em leito fluidizado dimensionado previamente por uma rede Número 30, foram adicionados 44,0 gramas de lactose monohidratada, 12,780 gramas de amido de milho, 15,44 gramas de amido pré-gelatinizado, 0,400 gramas de croscarmelose sódica e 0,0900 gramas de óxido de ferro amarelo. Estes componentes foram misturados durante um período de quinze (15) a vinte (20) minutos. Em seguida, a solução aglutinante previamente preparada, contendo os ingredientes ativos, foi pulverizada. A massa úmida foi secada a uma temperatura de 40 graus Celsius.

II.3. Mistura Final - Compressão - Revestimento

O granulado secado foi passado através da rede Número 18 e, em seguida, foi feita a adição de 0,4000 grama de croscarmelose sódica e 0,4000 grama de estearato de magnésio. Estes componentes foram misturados por um período de quinze (15) minutos. Os grânulos resultantes

BR 102013029438

foram compactados em comprimidos, por meio do uso de uma máquina rotatória equipada com um conjunto de perfuradores bicôncavos planos com 13/64" de diâmetro, a um peso de 80 mg/comprimido e uma força de 6 a 12 unidades de Strong-Cobb.

Os comprimidos compactados foram revestidos com laca aquosa transparente a 5%.

Nome do lote granulado no misturador do tipo planetário:LPDIVuru.

Nome do lote granulado no secador em leito fluidizado: LPDISpray. ¶

A morfologia dos componentes em cada etapa do processo foi analisada por meio do uso de um microscópio eletrônico.

As microfotografias da Figura 1, ampliadas 200x, apresentam cristais de Drospirenona, com seu formato característico de "espátula", em tamanhos superiores a 50 µm.

As Figuras de 2A a 2L apresentam microfotografias dos materiais terapeuticamente inertes utilizados como uma base para os agentes ativos. Particularmente, as Figuras 2A e 2B apresentam microfotografias de uma partícula de lactose e de um grupo de partículas de lactose, respectivamente; as Figuras 2C e 2D apresentam microfotografias de uma partícula de amido de milho e de um grupo de partículas de amido de milho, respectivamente; as Figuras 2E e 2F apresentam microfotografias de uma partícula de amido pré-gelatinizado e um grupo de partículas de amido pré-gelatinizado, respectivamente; as Figuras 2G e 2H apresentam microfotografias de uma partícula de croscarmelose sódica e um grupo de partículas de croscarmelose sódica, respectivamente; as Figuras 2I e 2J apresentam microfotografias de uma partícula de óxido de ferro amarelo e um grupo de partículas de óxido de ferro amarelo, respectivamente; as Figuras 2K e 2L apresentam microfotografias de uma partícula de Povidona e de um grupo de partículas de Povidona, respectivamente.

A Figura 3 é uma microfotografia de uma mistura física de diferentes componentes.

BR 102013033

As Figuras 4A e 4B são microfotografias das partículas de adsorbato constituído de Drospirenona e Etinilestradiol nos componentes inertes, em duas vistas. ¶

EXEMPLO 2

Um lote constituído de 1.000 comprimidos foi preparado por meio do uso de um processo similar ao processo descrito no Exemplo 1, sendo que a mistura dos solventes voláteis (cloreto de metileno e metanol) foi aplicada a uma proporção de 5:2. Foram obtidos resultados similares aos resultados descritos no Exemplo 1.

EXEMPLO 2B

O Exemplo 2B é um exemplo comparativo, sendo que apenas o metanol é utilizado como solvente. Apenas as diferenças comparadas com o Exemplo 1 são apresentadas abaixo. O restante foi feito de forma idêntica ao Exemplo 1.

No primeiro exemplo, foi utilizado 16 ml de apenas metanol. A quantidade de 16 ml é o mesmo volume de 16 ml de cloreto de metileno e metanol (6:1) utilizado no Exemplo 1. Ao se executar a Etapa "*II.1. Dissolução dos ingredientes ativos e do agente aglutinante*", é importante observar que esta quantidade de 16 ml de metanol não foi suficiente para a dissolução total de Drospirenona, pois a solubilidade do metanol foi muito baixa. Deve-se lembrar que, no Exemplo 1, a Drospirenona foi completamente dissolvida. Entretanto, embora o processo foi continuado de acordo com o Exemplo 1, no qual, na Etapa "*II.2. Granulação - Secagem*", foi utilizado um misturador do tipo planetário e mistura.

Nome do lote final granulado: LPDIMet-16ml.

Em decorrência do supramencionado, realizou-se um experimento adicional, sendo que, na Etapa "*II.1. Dissolução dos ingredientes ativos e do agente aglutinante*", adicionou-se metanol até a dissolução completa. A quantidade necessária foi de 154,3 ml de metanol. Uma quantidade tão elevada necessária de metanol é geralmente excessiva para um processo industrial relevante de granulação. O processo foi continuado de acordo com o Exemplo 1, sendo que, na Etapa "*II.2. Granulação - Secagem*", foi utilizado um

secador em leito fluidizado e pulverização.

Nome do lote final granulado: LPDIMet-154ml.

EXEMPLO 3

Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) - por meio do uso de um calorímetro diferencial exploratório Modelo Shimadzu DSC-60, a uma temperatura de 10 graus Celsius por minuto, com um fluxo de nitrogênio de 30 ml/minuto, como o gás de purga – demonstrou-se a ausência do sinal endotérmico da fusão característica do estado cristalino da Drospirenona no adsorbato obtido de acordo com o Exemplo 1.

Os componentes inertes diferentes e a Drospirenona foram analisados por meio do uso de um calorímetro diferencial exploratório, antes do preparo do adsorbato constituído de Drospirenona e Etinilestradiol, de acordo com o Exemplo 1.

A Figura 5 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) apenas da lactose monohidratada.

A Figura 6 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) da Drospirenona no estado cristalino (temperatura do início da endotermia a = 198,9 ± 0,8°C).

A Figura 7 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) do estearato de magnésio.

A Figura 8 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) do amido de milho.

A Figura 9 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) do amido pré-gelatinizado.

A Figura 10 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) do óxido de ferro amarelo.

A Figura 11 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) da croscarmelose sódica (AC-Di-Sol).

A Figura 12 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) de Povidona K30.

A Figura 13 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) da mistura composta de substâncias inertes, excipiente ou placebo, com a ausência de Drospirenona e Etinilestradiol.

A Figura 14 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) da mistura composta de componentes do adsorbato no estado de mistura simples, sendo que o sinal de fusão da Drospirenona no estado cristalino (endotermia da fusão a uma temperatura de 197 graus Celsius) foi particularmente marcado.

A Figura 15 mostra um gráfico da análise por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) do granulado obtido no Exemplo 1, que contém Drospirenona e Etinilestradiol adsorvidos sobre excipientes inertes, podendo-se observar a falta do pico de fusão da Drospirenona no estado cristalino. A falta do pico de fusão indica a perda do estado cristalino da Drospirenona em decorrência do processo aplicado no Exemplo 1, sendo que, ao submeter o granulado à secagem, a presença da polivinilpirrolidona na solução de Drospirenona e Etinilestradiol atua através da formação de uma estrutura tridimensional do polímero, impedindo o crescimento cristalino de ambos compostos ativos (Drospirenona e Etinilestradiol), de tal maneira que as drogas são depositadas nas partículas dos excipientes em um estado amorfo

EXEMPLO 4

Perfis comparativos de dissolução da Drospirenona

Os perfis de dissolução da Drospirenona foram obtidos de comprimidos compactados obtidos de acordo com o Exemplo 1 e o "Exemplo Comparativo 2B, apenas com metanol", por meio do uso de um instrumento de dissolução designado pela Farmacopéia Norte-Americana, Edição Número 27, Instrumento 2, a 50 rpm e em 900 ml de água destilada, a uma temperatura de 37 graus Celsius. Similarmente, os perfis de dissolução da Drospirenona foram obtidos de comprimidos contendo Drospirenona em um estado cristalino, com partículas de diferentes tamanhos. Os resultados da quantidade de droga dissolvida em tempos diferentes são resumidos na seguinte tabela:

Tabela 2

	Porcentagem de Drospirenona Dissolvida					
Tempo (minutos)	0	10	20	30	45	60
LLP01	0	31,2%	48,0%	59,9%	69,9%	77,8%
LLP02	0	26,7%	48,6%	61,0%	72,7%	71,7%
LLP03	0	32,6%	56,2%	70,7%	74,3%	80,5%
LLPDIVuru	0	80,5%	97,0%	101,0%	102,0%	102,0%
LLPDISpray	0	92%	96%	95%	95%	95%
LLPDIMet-16ml	0	22%	29%	33%	38%	42%
LLPDIMet-154ml	0	56%	73%	80%	86%	88%

Amostras

LP01: Lote de comprimidos com Drospirenona cristalina não-micronizada, com um tamanho de partícula médio superior a 100 µm.

LP02: Lote de comprimidos com Drospirenona cristalina não-micronizada, com um tamanho de partícula médio igual a 100 µm.

LP03: Lote de comprimidos com Drospirenona cristalina não-micronizada, com um tamanho de partícula médio igual a 70 µm.

LPDIVuru e LPDISpray: Lote de comprimidos com adsorbatos constituídos de Drospirenona e Etinilestradiol na forma amorfa, obtidos de acordo com Exemplo 1 (isto é, por meio do uso da mistura composta de cloreto de metileno e metanol). Para o lote de comprimidos LPDIVuru, a granulação foi feita em um misturador do tipo planetário e mistura, enquanto para o lote de comprimidos LPDISpray, a granulação foi feita em um secador em leito fluidizado e pulverização.

LPDIMet-16ml e LPDIMet-154ml: Lote de comprimidos com adsorbatos constituídos de Drospirenona e Etinilestradiol na forma amorfa obtidos de acordo com o Exemplo Comparativo 2B (isto é, por meio do uso de apenas um solvente volátil - metanol). O primeiro lote de comprimidos (LPDIMet-16ml) é quando 16 ml de metanol foram utilizados (a mesma quantidade utilizada no Exemplo 1, quando a Drospirenona não foi completamente

dissolvida). Vide Exemplo 2B. O último lote de comprimidos (LPDIMet-154ml) é quando 154 ml de metanol foram utilizados para dissolver completamente a Drospirenona.

Para uma melhor interpretação dos resultados mostrados na Tabela 2, os resultados também serão mostrados na Figura 17. Por meio desta Figura, pode-se observar que os lotes de comprimidos de Drospirenona no estado cristalino e com diferentes tamanhos de partículas apresentam uma taxa de dissolução muito lenta. Entretanto, o lote de comprimidos LPDIVuru, de acordo com a presente invenção, apresenta uma taxa de dissolução para a Drospirenona de pelo menos 80%, dentro de um período de vinte (20) minutos.

Adicionalmente, na Tabela 2, pode-se observar que o USO DO CLORETO DE METILENO COMO SOLVENTE OFERECE RESULTADOS SIGNIFICATIVAMENTE MELHORADOS NA TAXA DE DISSOLUÇÃO, EM COMPARAÇÃO AO USO DE APENAS UM SOLVENTE VOLÁTIL (METANOL), COMO SOLVENTE.

EXEMPLO 5

Perfis comparativos de dissolução de Etinilestradiol

Os perfis de dissolução de Etinilestradiol foram obtidos de comprimidos compactados obtidos de acordo com o Exemplo 1 e o "Exemplo Comparativo 2B, apenas com metanol", por meio do uso de um instrumento de dissolução designado pela Farmacopéia Norte-Americana, Edição Número 27, Instrumento 2, a 50 rpm e em 900 ml de água destilada, a uma temperatura de 37 graus Celsius. Similarmente, os perfis de dissolução de Etinilestradiol foram obtidos de comprimidos contendo Etinilestradiol em um estado cristalino, com partículas de diferentes tamanhos. Os resultados da quantidade de droga dissolvida em tempos diferentes são resumidos na seguinte tabela:

Tabela 3

	Porcentagem de Etinilestradiol Dissolvido					

Tempo (minutos)	0	10	20	30	45	60
LLP01	0	10,0%	14,5%	21,0%	32,0%	45,0%
LLP02	0	25,0%	35,4%	45,6%	52,0%	60,5%
LLP03	0	33,1%	42,0%	55,5%	63,0%	72,5%
LLPDIVuru	0	75,9%	86,0%	92,0%	100,1%	101,8%
LLPDISpray	0	85%	89,5%	92,3%	95,3%	102,3%
LLPDIMet-16ml	0	70%	75,3%	81%	95%	99%
LLPDIMet-154ml	0	65%	72,3%	80,5%	90,1%	100,3%

Amostras

LP01: Lote de comprimidos com Etinilestradiol cristalino não-micronizado, com um tamanho de partícula médio superior a 100 µm.

LP02: Lote de comprimidos com Etinilestradiol cristalina não-micronizada, com um tamanho de partícula médio igual a 90 µm.

LP03: Lote de comprimidos com Etinilestradiol cristalino não-micronizado, com um tamanho de partícula médio igual a 80 µm.

LPDIVuru e LPDISpray: Lote de comprimidos com adsorbatos constituídos de Drospirenona e Etinilestradiol na forma amorfa, obtidos de acordo com Exemplo 1 (isto é, por meio do uso da mistura composta de cloreto de metileno e metanol). Para o lote de comprimidos LPDIVuru, a granulação foi feita em um misturador do tipo planetário e mistura, enquanto para o lote de comprimidos LPDISpray, a granulação foi feita em um secador em leito fluidizado e pulverização.

LPDIMet-16ml e LPDIMet-154ml: Lote de comprimidos com adsorbatos constituídos de Drospirenona e Etinilestradiol na forma amorfa obtidos de acordo com o Exemplo Comparativo 2B (isto é, por meio do uso de apenas um solvente volátil (metanol)). O primeiro lote de comprimidos (LPDIMet-16ml) é quando 16 ml de metanol foram utilizados (a mesma quantidade utilizada no Exemplo 1, quando a Drospirenona não foi completamente dissolvida). O último lote de comprimidos (LPDIMet-154ml) é quando 154 ml de metanol foram utilizados para dissolver completamente a Drospirenona.

Para uma melhor interpretação dos resultados mostrados na Tabela 3, os resultados também serão mostrados na Figura 18.

Por meio desta Figura, pode-se observar que os lotes de comprimidos de Etinilestradiol no estado cristalino e com diferentes tamanhos de partículas apresentam uma taxa de dissolução muito lenta. Entretanto, o lote de comprimidos LPDIVuru, de acordo com a presente invenção, apresenta uma taxa de dissolução para Etinilestradiol de pelo menos 80%, dentro de um período de vinte (20) minutos.

Adicionalmente, na Tabela 3, pode-se observar que o USO DO CLORETO DE METILENO COMO SOLVENTE OFERECE RESULTADOS SIGNIFICATIVAMENTE MELHORADOS NA TAXA DE DISSOLUÇÃO, EM COMPARAÇÃO AO USO DE APENAS UM SOLVENTE VOLÁTIL (METANOL), COMO SOLVENTE.

EXEMPLO 6

Devido a sua baixa solubilidade aquosa, a Drospirenona e o Etinilestradiol apresentam sempre uma baixa taxa de dissolução. O aumento da taxa de dissolução de drogas pouco solúveis em água continua sendo um dos aspectos mais desafiantes do desenvolvimento do produto da droga. A dispersão sólida de drogas pouco solúveis em água em veículos tensoativos solúveis em água aumenta a biodisponibilidade e a dissolução da droga.

Estudou-se a natureza da Drospirenona e do Etinilestradiol dispersados na matriz de polivinilpirrolidona K-30.

Neste exemplo comparativo, o Exemplo 1 foi repetido, mas sem o uso de Povidina (polivinilpirrolidona K-30) na etapa de dissolução. Obteve-se uma microfotografia por meio de microscopia eletrônica. Uma propriedade microscópica eletrônica da UNLP (Universidade Nacional de La Plata - Argentina) foi utilizada para a obtenção das microfotografias.

As imagens microfotográficas dos cristais de Drospirenona e Etinilestradiol obtidos da mesma maneira do Exemplo 1, mas sem polivinilpirrolidona K-30, mostraram que havia um precipitado de micro-cristais nos excipientes. Ao contrário disso, a microfotografia dos grânulos com Drospirenona e Etinilestradiol obtidos pela granulação úmida, como no Exemplo 1 (com polivinilpirrolidona K-30: matriz de dispersão sólida), a imagem não exibiu um precipitado de micro-cristais nos excipientes.

Adicionalmente, ao se realizar o Teste de Dissolução com o instrumento de dissolução designado pela Farmacopéia Norte-Americana, conforme acima mencionado, os resultados indicaram que a dispersão sólida de Drospirenona e Etinilestradiol é liberada mais rapidamente da dispersão sólida (com polivinilpirrolidona K-30) do que da droga cristalina pura (sem polivinilpirrolidona K-30).

Conseqüentemente, um produto melhorado é obtido por meio da adição de um polímero solúvel em água, como, por exemplo, polivinilpirrolidona K-30 (Povidona), de uma maneira conforme descrição feita no presente relatório descritivo.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, sendo que a dita composição farmacêutica compreende drospirenona e etinilestradiol na forma amorfa, adsorvida sobre um suporte sólido terapeuticamente inerte em combinação com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, *caracterizado pelo fato* de a dita composição compreender quantidades mensuráveis do solvente volátil cloreto de metileno e o método compreender as seguintes etapas:

i) dissolver Drospirenona e Etinilestradiol em um solvente volátil ou em uma mistura composta de solventes voláteis, sendo que pelo menos um dos solventes voláteis é o cloreto de metileno;

ii) adicionar, opcionalmente, um polímero solúvel em água;

iii) misturar até a sua dissolução;

iv) aplicar a solução resultante em uma base de partículas sólidas que sejam terapeuticamente inertes, e;

v) secar o adsorbato granulado resultante.

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, *caracterizado pelo fato* de o solvente volátil ser uma mistura composta de cloreto de metileno e metanol.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 2, *caracterizado pelo fato* de a mistura composta de cloreto de metileno e metanol ser uma mistura de cloreto de metileno e metanol, a uma proporção de 9 a 4:3 a 0,5, (v/v), respectivamente.

4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, *caracterizado pelo fato* de a mistura composta de cloreto de metileno ser uma mistura de cloreto de metileno e metanol, a uma proporção de 6:1 (v/v), respectivamente.

5. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, *caracterizado pelo fato* de, na etapa dois da reivindicação 1, ser adicionado um polímero solúvel em água.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5,

caracterizado pelo fato de o polímero solúvel em água ser polivinilpirrolidona.

7. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, *caracterizado pelo fato* de o suporte sólido, que é terapeuticamente inerte, ser escolhido entre partículas do grupo que consiste em: amido de milho, amido pré-gelatinizado, lactose, croscarmelose sódica, óxido de ferro amarelo, polivinilpirrolidona ou as misturas de um ou mais destes componentes.

8. MÉTODO, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, *caracterizado pelo fato* de o adsorbato granulado secado ser combinado com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, para a compressão dos comprimidos.

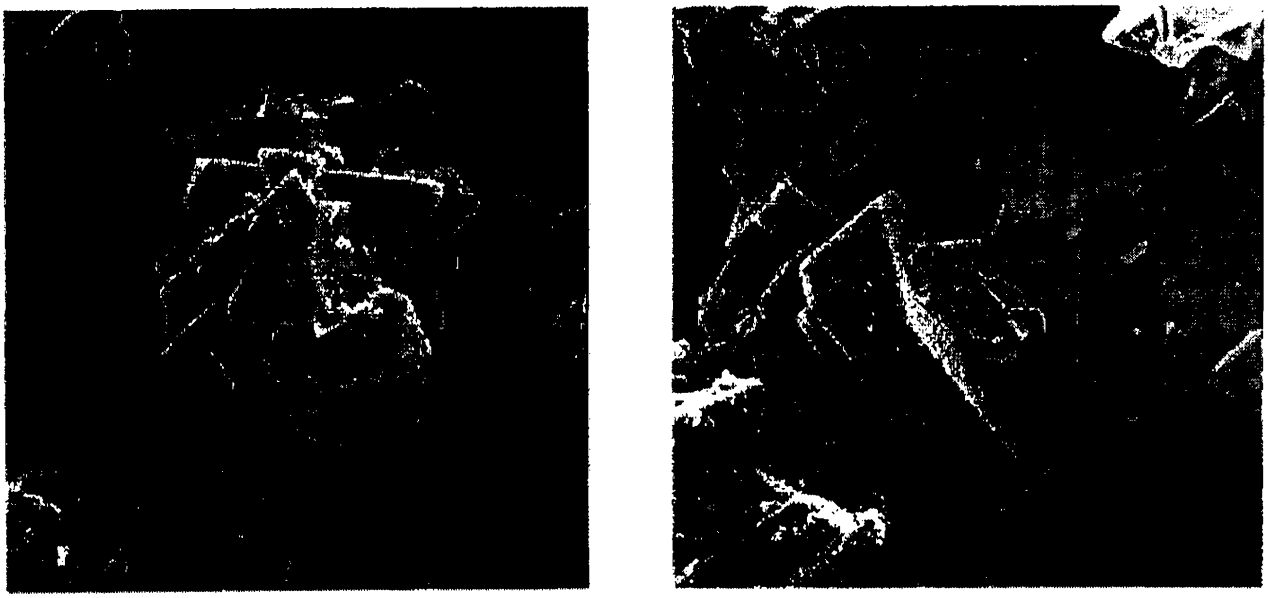


FIG. 1

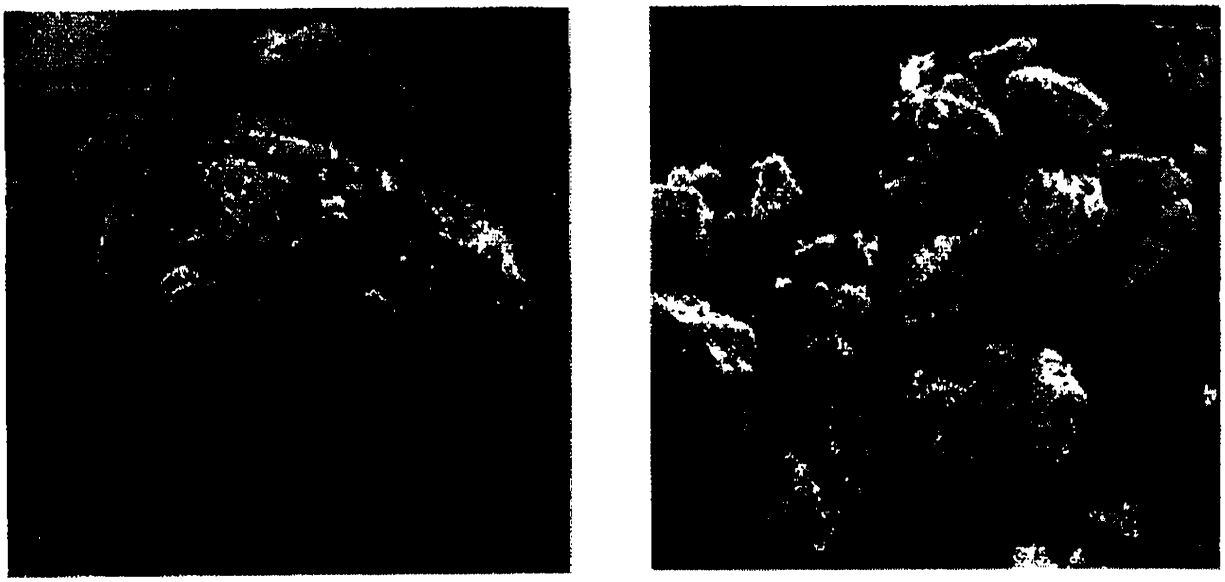


FIG. 2A

FIG. 2B

PI0613938



FIG. 2C

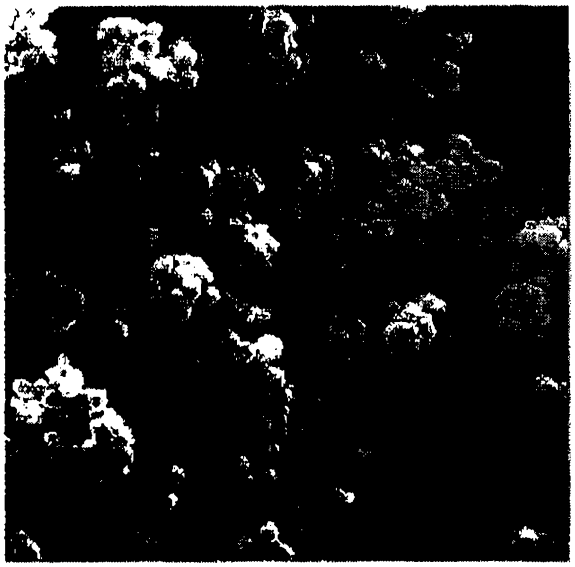


FIG. 2D

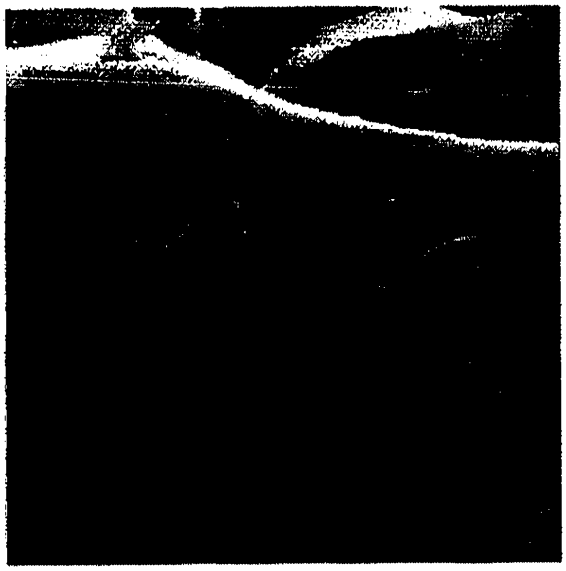


FIG. 2E



FIG. 2F

PI05103838



FIG. 2G



FIG. 2H

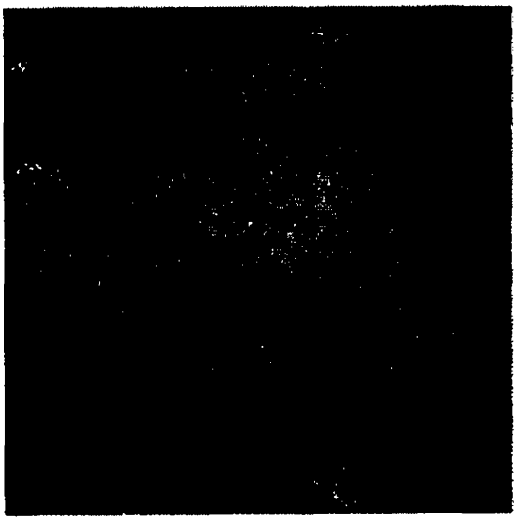


FIG. 2I



FIG. 2J

PCT/EP2003/013938



FIG. 2K

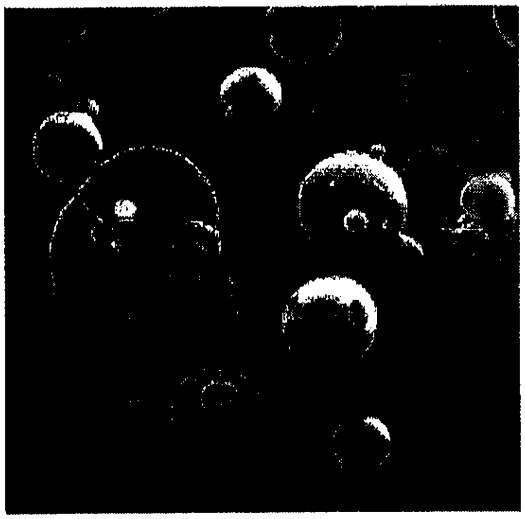


FIG. 2L



FIG. 3

PCT/EP2003/013938



FIG. 4A



FIG. 4B

PI0613938

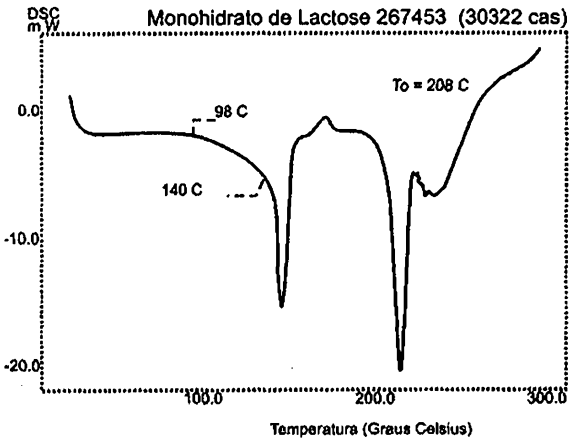


FIG. 5

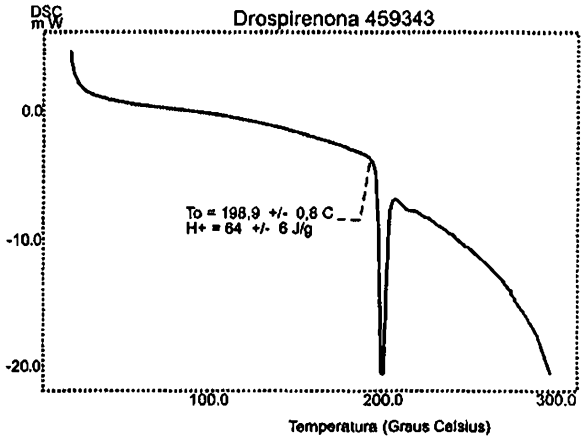


FIG. 6

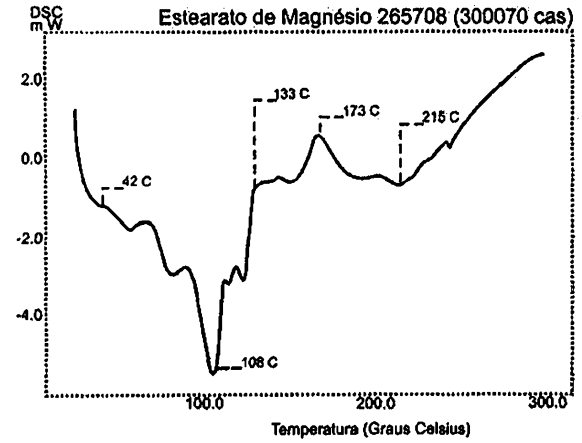


FIG. 7

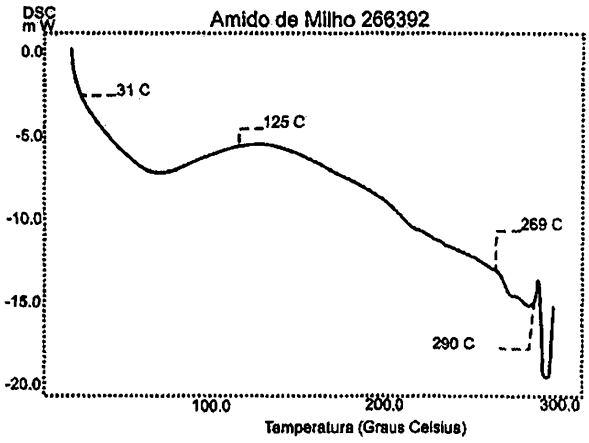


FIG. 8

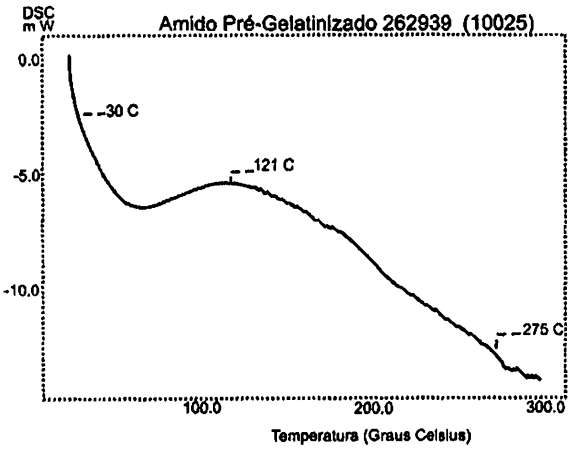


FIG. 9

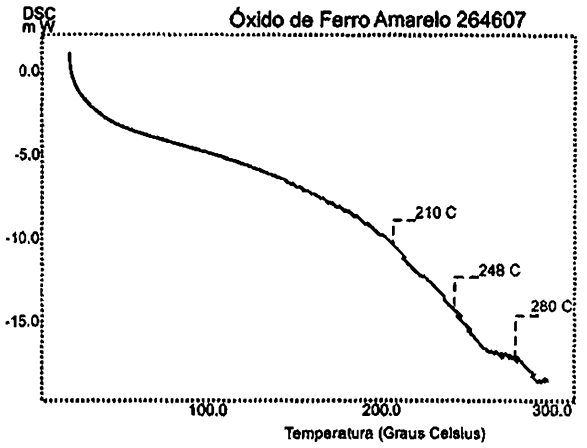


FIG. 10

PI0813938

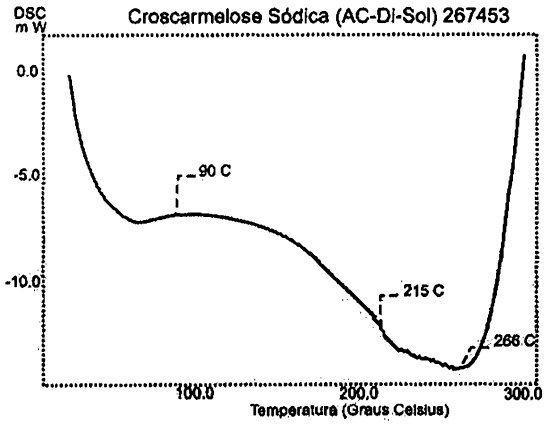


FIG. 11

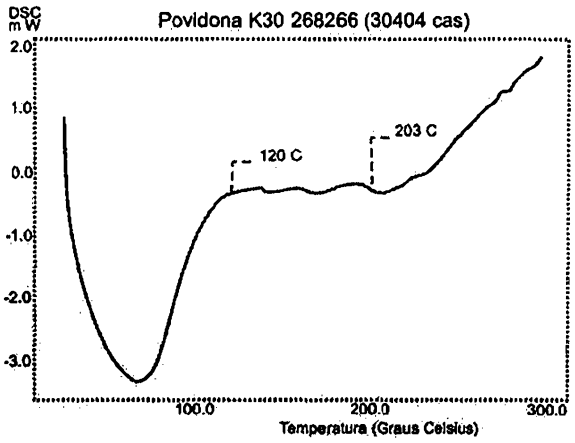


FIG. 12

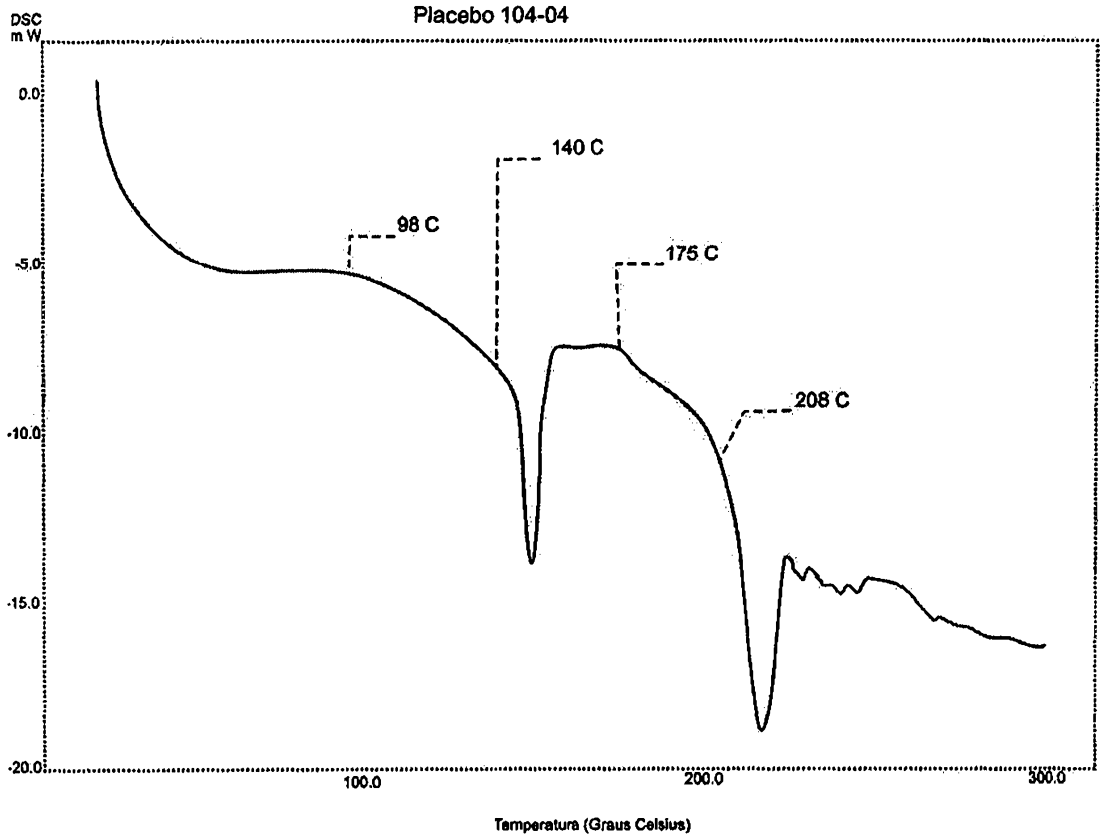


FIG. 13

PI0813908

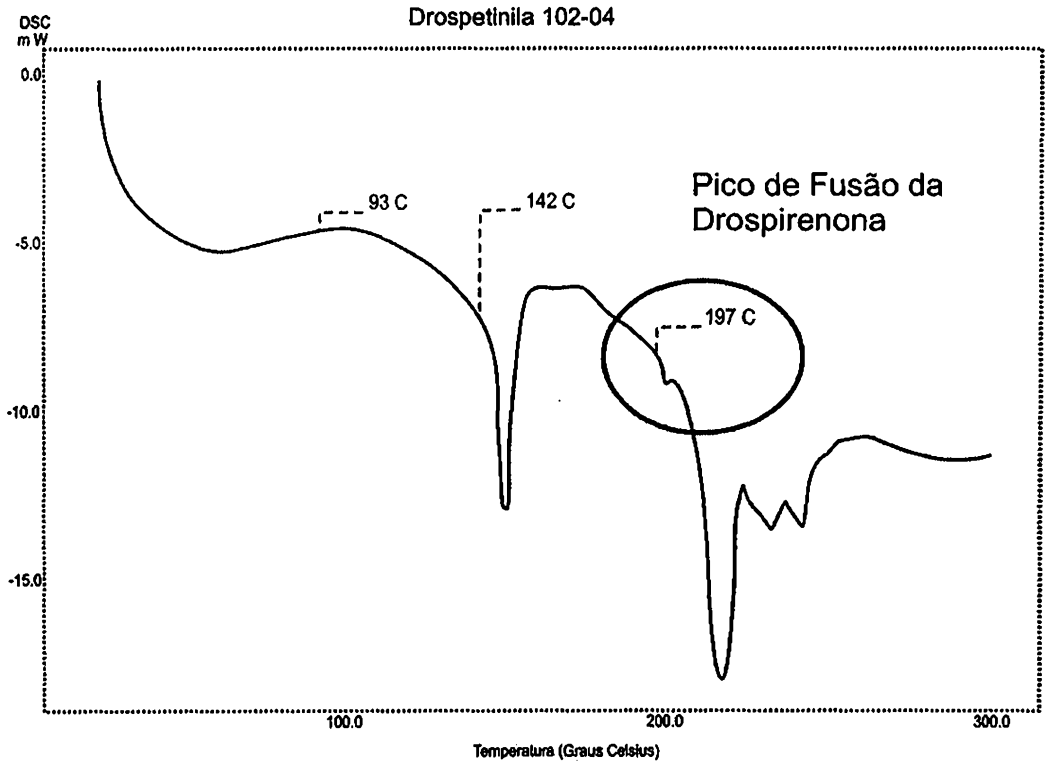


FIG. 14

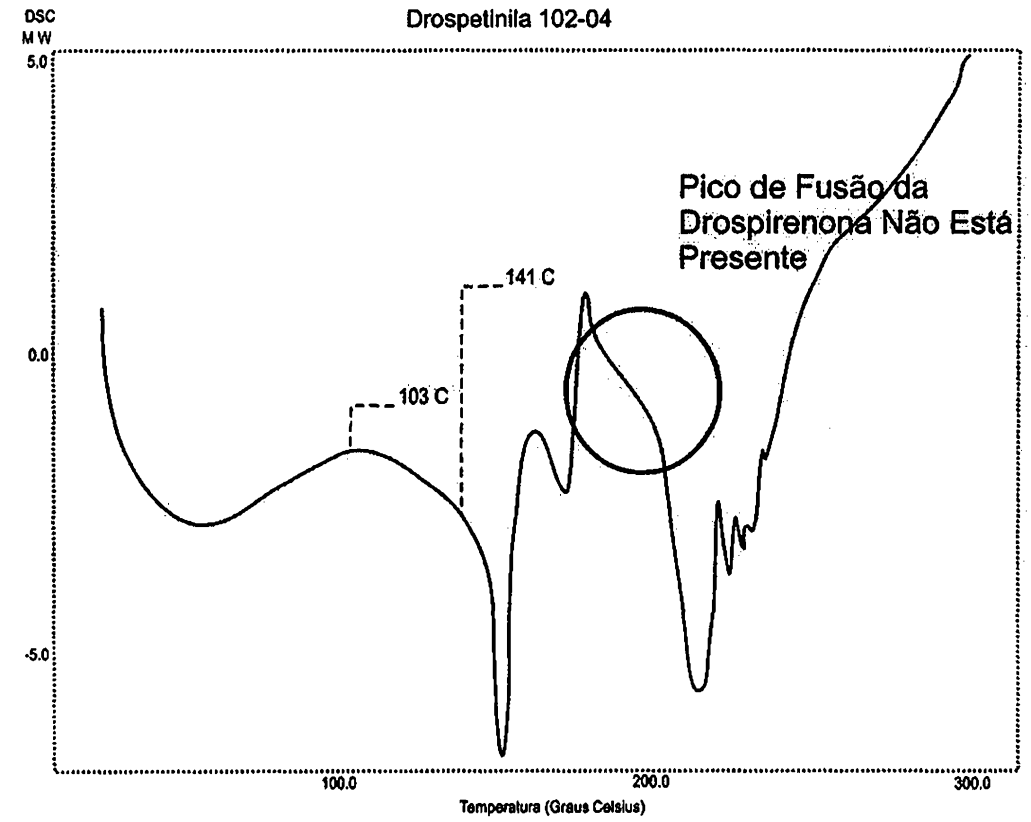


FIG. 15

PI0813938

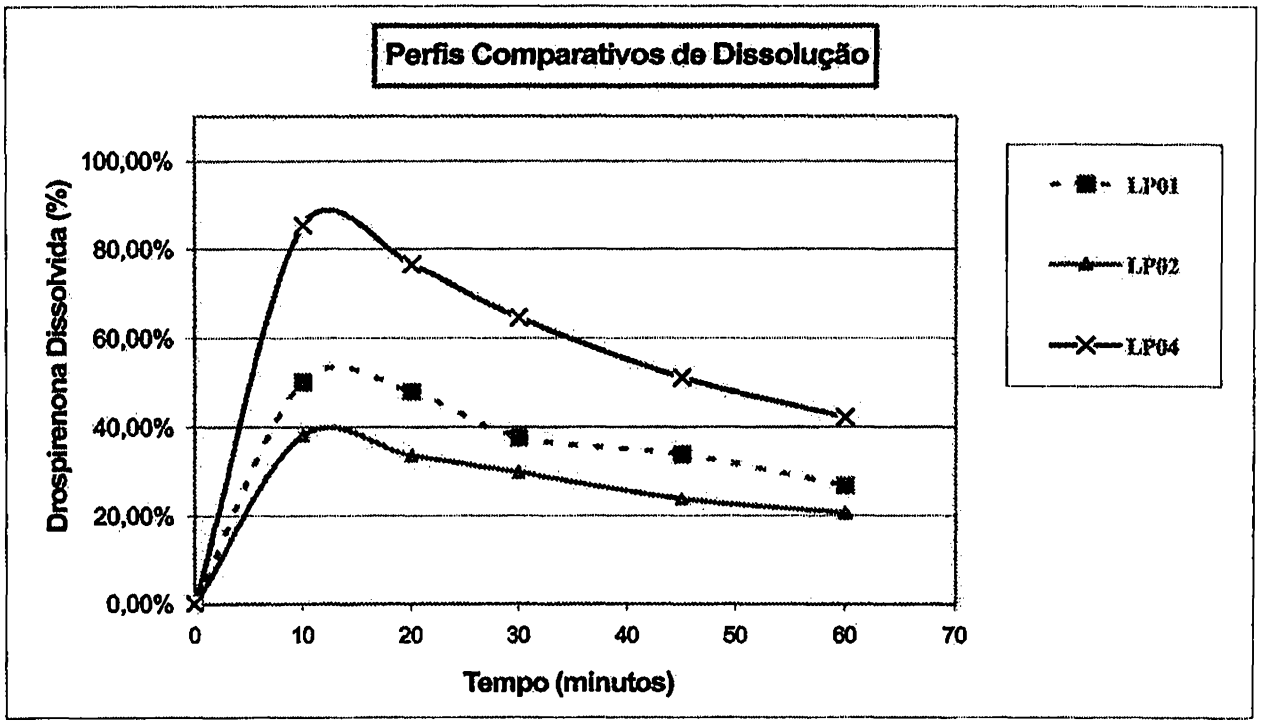


FIG. 16

PI0513909

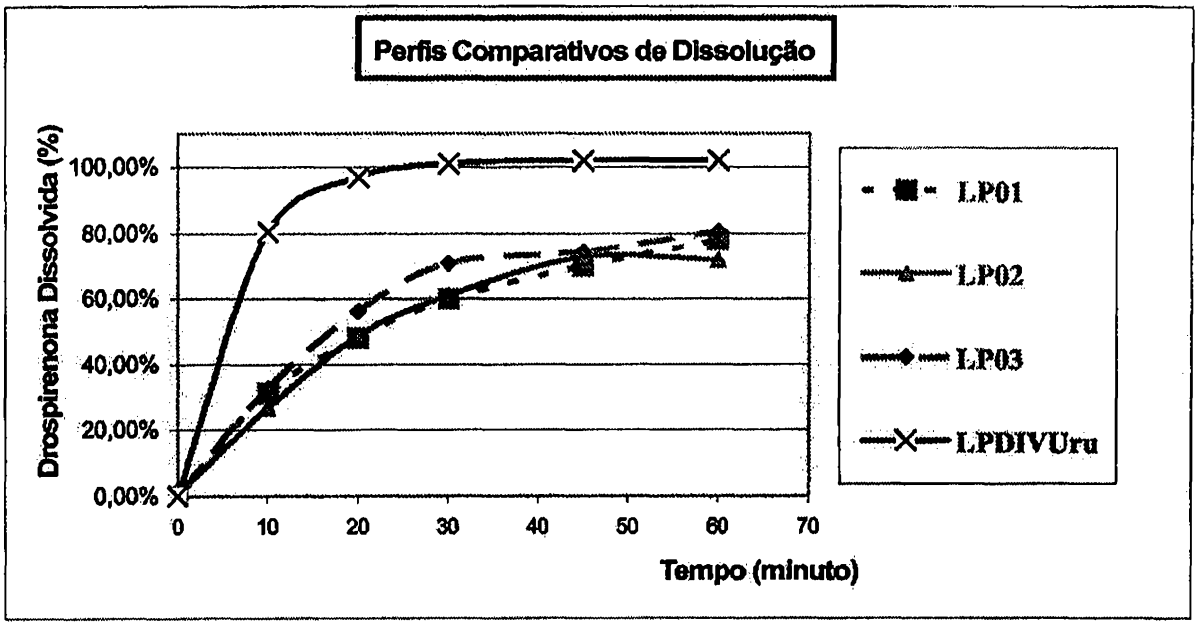


FIG.17

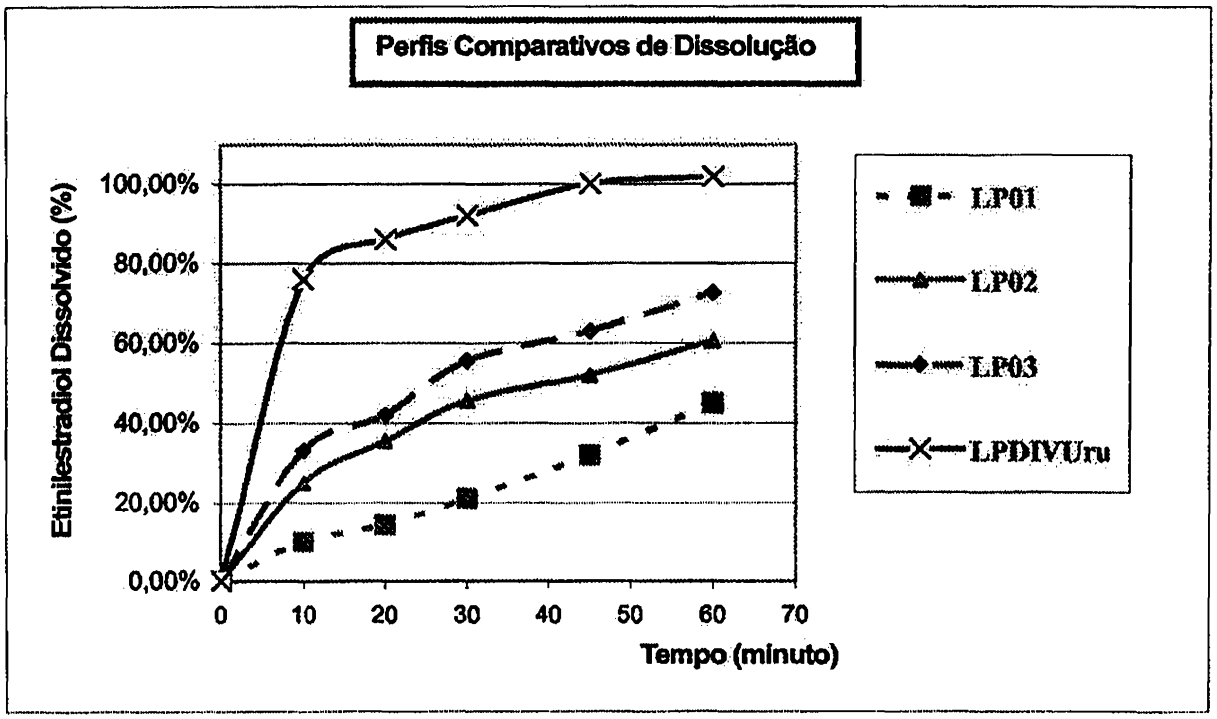


FIG.18