

(11) Número de Publicação: **PT 1748756 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/00 (2007.10) **A61K 9/107** (2007.10)

A61K 9/48 (2007.10) **A61K 9/16** (2007.10)

A61K 9/20 (2007.10) **A61K 9/14** (2007.10)

A61K 9/70 (2007.10) **A61K 31/565** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2005.03.10**

(30) Prioridade(s): **2004.03.10 EP 04075713**
2004.03.10 US 551355 P

(43) Data de publicação do pedido: **2007.02.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.04.29**
138/2009

(73) Titular(es):

BAYER SCHERING PHARMA

AKTIENGESELLSCHAFT

MÜLLERSTRASSE 178 13353 BERLIN

DE

(72) Inventor(es):

TORSTEN WAGNER

DE

ADRIAN FUNKE

DE

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA

RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO DROSPIRENONA MOLECULARMENTE
DISPERSA**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO DROSPIRENONA MOLECULARMENTE DISPERSA"

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo fármacos esteróides, como drospirenona, em forma molecularmente dispersa. Preferivelmente, as composições são proporcionadas em formas sólidas, semi-sólidas ou líquidas, que por sua vez são preferivelmente adaptadas para administração oral e preferivelmente para serem absorvidas no tracto gastrointestinal. Verifica-se que essas composições têm elevada biodisponibilidade, boa estabilidade química e rápida libertação com dissolução *in vitro* e podem ser produzidas em condições que não requerem equipamento dispendioso nem aparelhos protectores.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO DROSPIRENONA MOLECULARMENTE DISPERSA"

A presente invenção refere-se ao domínio da ciência da formulação farmacêutica, em particular no que se refere a métodos para melhorar a solubilidade e biodisponibilidade de compostos lipófilos, como moléculas esteróides, em particular no que se refere à drospirenona. A técnica de formulação específica da presente invenção refere-se a um princípio geral para proporcionar drospirenona em forma molecularmente dispersa.

CONTEXTO

A drospirenona não formulada não é bem absorvida no tracto gastrointestinal, em parte devido à sua fraca solubilidade em água e à sua baixa velocidade de dissolução em água. Além disso, a drospirenona tem baixa estabilidade química em ambientes ácidos, incluindo as condições devidas ao fluido gástrico do estômago. De facto, quase 50% da drospirenona é degradada no seu isómero terapeuticamente inactivo num período de 30 minutos quando é contactada com uma solução de ácido clorídrico com pH de cerca de 1,0. Em consequência, podem ser sugeridos revestimentos entéricos. Tendo a natureza de uma molécula esteróide, considera-se que a drospirenona é absorvida na parte superior do tracto gastrointestinal (tracto GI), tal como pela mucosa gástrica e/ou a mucosa do duodeno, o que requer que a drospirenona já esteja completamente dissolvida no início do tracto GI.

Verificou-se que, quando se proporciona drospirenona em forma micronizada, a dissolução *in vitro* é elevada. Por exemplo, pelo menos 70% da drospirenona é dissolvida num período de 30 minutos após o início do teste de dissolução. No entanto, a técnica de micronização requer equipamento especial, é dispendiosa e pode ser difícil de manipular.

Podem ser necessárias formulações alternativas às que incluem formas micronizadas de drospirenona.

São bem conhecidas diferentes técnicas de formulação para a preparação de composições farmacêuticas cujo componente activo está misturado com um excipiente líquido, semi-sólido ou sólido. Todavia, com essas técnicas pretende-se meramente que partículas muito finas da substância activa fiquem uniformemente dispersas em excipientes, e não que o composto activo fique disperso em excipientes ao nível molecular. Além disso, essas técnicas de formulação não implicam um processo para preparar uma composição em que o composto activo, num passo inicialmente crítico, é dissolvido no transportador, que então constitui a composição final ou pelo menos parte dela.

O documento W00245693 descreve formas galénicas de substâncias activas adequadas para serem aplicadas sempre que seja desejável mascarar o sabor ou for de esperar danos em revestimentos. As formas galénicas compreendem a substância activa uniformemente dispersa ou dissolvida numa matriz seleccionada do grupo que consiste em parafina, álcoois gordos, triglicéridos, glicéridos parciais e ésteres gordos.

O documento US 5,789,442 refere-se à formulação dos compostos activos em mistura com excipientes convencionais, como transportadores líquidos, semi-líquidos, sólidos, orgânicos ou inorgânicos, para administração parentérica ou entérica.

O documento US 5,569,652 refere-se à formulação de compostos activos por processamento do composto activo com veículos e diluentes.

O documento US 5,656,622 refere-se a novos derivados do estradiol, que em combinação com drospirenona podem ser proporcionados na forma de uma cápsula ou comprimido.

O documento EP 1 260 225 refere-se a composições compreendendo um estrogénio.

O documento WO 2004/041289 descreve drospirenona numa preparação farmacêutica de comprimidos, preparada utilizando tecnologia convencional em leito fluido.

O documento WO 2004/0222065 refere-se a composições compreendendo um derivado da testosterona e, opcionalmente, um progestogénio (é mencionada a drospirenona), em que o fármaco está numa suspensão aquosa ou oleosa.

Ainda outras técnicas sugerem utilizar o composto activo em forma micronizada para melhorar a biodisponibilidade por obtenção de uma dissolução rápida do composto activo em água.

O documento WO 01/52857 menciona composições compreendendo drospirenona em que a drospirenona é dissolvida num

solvente adequado, por exemplo, metanol ou acetato de etilo, antes de ser pulverizada sobre o transportador inerte.

Apesar do facto de esforços anteriores já terem originado alguma melhoria da biodisponibilidade de drospirenona administrada de forma peroral, estes esforços não eliminaram o passo inicial de dissolução da drospirenona nos fluidos gastrointestinais antes de poder ocorrer absorção do fármaco.

RESUMO DA INVENÇÃO

É agora proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um fármaco esteróide, como uma progestina (por exemplo, drospirenona, progesterona, eplerenona, etonogestrel) e/ou um estrogénio (estradiol e respectivos ésteres) em forma molecularmente dispersa. O mesmo é dizer que a composição compreende um fármaco esteróide, preferivelmente drospirenona, que está presente na composição numa forma não em partículas. Com o estar presente numa forma molecularmente dispersa pretende-se que o fármaco esteja presente num estado dissolvido no excipiente. O fármaco molecularmente disperso será libertado muito rapidamente, pois ocorre dissolução instantaneamente quando a unidade de dosagem se desintegra. Numa composição farmacêutica em que o fármaco está molecularmente disperso, o tempo de desintegração é realmente o passo determinante da velocidade para a libertação do fármaco, o que significa que a biodisponibilidade pode ser significativamente melhorada pela presente invenção.

Preferivelmente, as composições são proporcionadas na forma de um sólido ou semi-sólido, e por sua vez ambas as formas são preferivelmente adaptadas para administração oral e preferivelmente a serem contactadas com o fluido gástrico e depois absorvidas no tracto gastrointestinal. Verifica-se que essas composições têm elevada biodisponibilidade, boa estabilidade química e rápida libertação com dissolução *in vitro* e podem ser produzidas em condições que não requerem equipamento dispendioso nem aparelhos protectores.

A presente invenção é dirigida não só a composições farmacêuticas mas também a métodos de preparação e à utilização das composições.

As composições da invenção são proporcionadas por um processo que compreende os passos seguintes:

a) proporcionar drospirenona e um ou mais transportador(es), e

b) dissolver a drospirenona completamente num ou mais transportador(es), e

c) opcionalmente, secar a mistura obtida no passo b).

DESCRIÇÃO FORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Foi descoberto que composições farmacêuticas compreendendo drospirenona numa forma molecularmente dispersa exibem um desempenho superior no que se refere ao processo de fabrico, estabilidade física ou química, dissolução *in vitro*, permeação *in vitro* de células do cólon humano e biodisponibilidade *in vivo*.

Num primeiro aspecto, a invenção proporciona uma composição compreendendo drospirenona molecularmente dispersa num transportador farmacologicamente aceitável. Em termos alternativos, a invenção abrange uma composição compreendendo drospirenona em forma dissolvida num transportador farmacologicamente aceitável, quer a composição seja sólida ou semi-sólida. Um aspecto comum a todas as composições é que a drospirenona é dissolvida ao nível molecular num transportador farmacologicamente aceitável e comporta-se como drospirenona dissolvida sem ser uma solução convencional de drospirenona. Tipicamente, a drospirenona não pode ser detectada por análise de difracção de raios X ou por outros métodos adequados, como microscopia de luz, microscopia electrónica ou dissolução. Uma vez que o fármaco já está presente numa forma dissolvida, nomeadamente disperso ao nível molecular, a dissolução ocorrerá instantaneamente quando ocorrer desintegração da unidade de dosagem. Em consequência, uma característica comum de uma forma galénica é que, quando se compara o tempo de desintegração da forma galénica com o tempo de dissolução, estas ocorrerão simultaneamente dentro das incertezas associadas aos métodos de análise.

Em termos alternativos, a invenção abrange uma composição compreendendo drospirenona em forma dissolvida num transportador farmacologicamente aceitável, quer a composição seja sólida ou semi-sólida. Um aspecto comum a todas as composições é que a drospirenona é dissolvida ao nível molecular num transportador farmacologicamente aceitável e comporta-se como drospirenona dissolvida sem ser uma solução convencional de drospirenona.

Vantajosamente, as composições da invenção exibem dissolução rápida de drospirenona *in vitro*. Dissolução rápida é definida como dissolução de pelo menos 70% de drospirenona a partir das composições no instante 30 minutos após o início do teste de dissolução *in vitro*, em particular pelo menos 80% por peso de drospirenona no instante 20 minutos após o início do teste de dissolução *in vitro*, ainda mais preferivelmente pelo menos 85% por peso de drospirenona no instante 15 minutos após o início do teste de dissolução *in vitro*. O teste é realizado utilizando como meio de dissolução 900 mL de água a 37°C e como aparato do teste de dissolução um aparato de Pá 2 da USP XXVIII operado a 50 - 100 rpm, como 50 ou 75 rpm.

Tal como foi mencionado, pode obter-se biodisponibilidade elevada utilizando o fármaco micronizado. Mas esta tecnologia tem algumas desvantagens porque o fármaco micronizado tende a sofrer floculação durante a produção e o pessoal que o manipula pode ser facilmente exposto a poeiras geradas a partir daquele. Estas desvantagens podem ser evitadas pelo presente processo de produção, conduzindo a um menor número de passos de produção, formação reduzida de poeiras durante o fabrico, maior nível de contenção, maior nível de segurança ambiental e ocupacional, custos de fabrico reduzidos, uniformidade melhorada da combinação e uniformidade melhorada da dose.

As composições da invenção estão preferivelmente na forma de um sólido ou semi-sólido.

AS composições sólidas de acordo com a presente invenção podem ser referidas como soluções sólidas.

Pretende-se que composições semi-sólidas de acordo com a presente invenção definam soluções com drospirenona em forma dissolvida, em que o solvente tem uma viscosidade e/ou ponto de fusão que determinam se a composição é uma composição semi-sólida.

O termo "molecularmente disperso" ou "dispersão molecular" é utilizado para descrever qualquer sistema sólido, semi-sólido em que um componente A (como drospirenona) está disperso à escala molecular noutro componente B (como um solvente ou um polímero), de modo que o componente A não pode ser detectado em forma cristalina por análise de difracção de raios X nem pode ser detectado numa forma em partículas, seja em forma cristalina ou em forma amorfa, por qualquer técnica de microscopia. Pelo termo "dispersão molecular" também deve entender-se que a drospirenona está dissolvida no componente B independentemente da natureza de B. O mesmo é dizer que o termo "molecularmente disperso" é intermutável com o termo "molecularmente dissolvido".

O termo "dispersão sólida" refere-se a um estado em que a Drospirenona está numa forma substancialmente não em partículas e está dispersa numa matriz polimérica. Este estado também pode ser referido como "solução sólida". Alternativamente, a Drospirenona está em forma cristalina e está dispersa numa matriz polimérica de tal modo que os cristais são tão finos que não podem ser detectados por análise de difracção de raios X. Tal como é aqui utilizado, o termo "substancialmente não em partículas" refere-se a um estado em que mais de 90% da Drospirenona está numa forma não em partículas.

Alternativamente, a ausência de matéria em partículas, como cristais e partículas amorfas, pode ser investigada por microscopia. Tal como é aqui utilizado, o termo "substancialmente não em partículas" refere-se a um estado em que mais de 90% da Drospirenona está numa forma não em partículas quando analisada por microscopia.

O termo "solução sólida" é utilizado para descrever qualquer sistema sólido em que um componente está disperso noutro ao nível molecular.

Numa forma particular, uma solução sólida é caracterizada por ter drospirenona (ou outro ingrediente activo) molecularmente dispersa num solvente que é absorvido num transportador sólido capaz de adsorver o solvente enquanto permanece sólido. O mesmo é dizer que a drospirenona está completamente dissolvida no solvente presente na superfície do transportador. Essas soluções sólidas são formadas dissolvendo completamente a drospirenona num solvente e depois transformando o solvente num sólido por adição de um transportador sólido que absorve o solvente mantendo a drospirenona em forma dissolvida. Diz-se que uma solução sólida contém drospirenona molecularmente dispersa na composição, mais especificamente no solvente.

O termo "Solução" é utilizado para descrever qualquer sistema semi-sólido em que um componente está disperso noutro ao nível molecular.

Assim, deve entender-se que composições da invenção compreendem drospirenona em forma não de partículas, por exemplo, em que a drospirenona não está presente na composição na forma de partículas micronizadas ou

partículas de dimensão da ordem dos nanómetros. Em consequência, o termo "molecularmente disperso" essencialmente exclui composições em que partículas muito finas de drospirenona, como partículas micronizadas ou partículas de dimensão da ordem dos nanómetros, foram misturadas a seco com ingredientes ou transportadores farmacêuticamente aceitáveis ou em que a composição final ainda compreende drospirenona na forma de partículas.

O termo "Solução supersaturada" é utilizado para descrever uma solução contendo uma concentração do fármaco que é mais elevada do que a sua concentração de saturação quando determinada à temperatura ambiente. O mesmo é dizer que, apesar do teor mais elevado de drospirenona, nenhum fármaco cristalino pode ser detectado por análise de difracção de raios X. Basicamente, espera-se que soluções supersaturadas sejam termodinamicamente instáveis, conduzindo a uma solução saturada e fármaco recristalizado.

O termo "Solução supersaturada estabilizada" é utilizado para descrever uma solução supersaturada em que nenhum fármaco recristalizado pode ser detectado por análise de difracção de raios X. Por exemplo, pode obter-se estabilização adicionando um agente inibidor da cristalização.

O termo "microemulsão" é utilizado para descrever uma dispersão coloidal ligeiramente opaca, opalescente, não opaca ou substancialmente não opaca que se forma espontaneamente ou substancialmente espontaneamente quando os seus componentes contactam com um meio aquoso. Uma microemulsão é termodinamicamente estável e contém gotículas ou partículas líquidas de dimensão "nano" com um

diâmetro médio inferior a cerca de 2 μm . Tipicamente, um fármaco lipófilo incorporado numa microemulsão está presente em forma dissolvida no interior das mencionadas gotículas ou partículas líquidas de dimensão "nano".

O termo "pré-concentrado de microemulsão" refere-se a uma composição que forma espontaneamente uma microemulsão num meio aquoso, por exemplo, em água, por exemplo, a uma diluição de 1:1 até 1:10, por exemplo, 1:10, ou no suco gástrico após aplicação oral.

Numa forma de realização, o solvente farmacologicamente aceitável é um semi-sólido à temperatura ambiente e/ou tem um ponto de fusão inferior a 40°. Esses solventes podem ser seleccionados da lista h) até u) apresentada abaixo.

Em termos gerais, solventes para utilização nas composições semi-sólidas da invenção e que são semi-sólidos à temperatura ambiente incluem, mas não se limitam a estes: etanol, isopropanol, glicerol, propilenoglicol, transcitol® (éter de monoetilo de etilenodiglicol), polióis, ésteres do ácido cítrico, monoglicéridos, diglicéridos, óleos vegetais, gorduras vegetais, triglicéridos parcialmente sintéticos (por exemplo, triglicéridos de cadeia média (MCT), como migliol®), triglicéridos sintéticos, misturas de ésteres de ácidos gordos e glicerol, como Imwitor®, álcoois gordos, éteres de álcoois gordos, ácidos gordos, ésteres de ácidos gordos, ceras, parafina, água purificada e respectivas misturas. Adicionalmente podem utilizar-se surfactantes e co-solventes.

Os profissionais reconhecerão que o ponto de fusão de vários dos solventes mencionados acima depende, por

exemplo, do comprimento das cadeias hidrocarbonadas e do grau de substituição. Em consequência, o profissional conseguirá facilmente seleccionar o solvente apropriado para produzir uma composição líquida ou semi-sólida.

Preferivelmente, os solventes são seleccionados do grupo que compreende etanol, propilenoglicol, triglicéridos parcialmente sintéticos ou óleos vegetais.

Tipicamente, exemplos de polióis são Glicerol, propilenoglicol, sorbitol, manitol, inositol, pentaeritritol, maltitol, lactitol.

Tipicamente, exemplos de ésteres do ácido cítrico são citrato de tributilo, citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo, citrato de estearato de glicerilo.

Tipicamente, exemplos de monoglicéridos são monoestearato de glicerol, monopalmitato de glicerol, mono-oleato de glicerol, monolinoleato de glicerol.

Tipicamente, exemplos de diglicéridos são dibeenato de glicerol, diestearato de glicerol.

Tipicamente, exemplos de óleos vegetais são azeite, óleo de amendoim, óleo de rícino.

Tipicamente, exemplos de gorduras são banha de porco.

Tipicamente, exemplos de triglicéridos sintéticos e parcialmente sintéticos são óleo neutro, softisan®, witepsol®, suppocire®.

Tipicamente, exemplos de ésteres de ácidos gordos e glicerol são Monocaprilato de glicerol, laurato de glicerilo, glicéridos caprílicos/cápricos, estearato de glicerilo.

Tipicamente, exemplos de álcoois gordos são octanol, decanol, dodecanol, tetradecanol, hexadecanol, octadecanol, álcool oleílico, álcool linolílico, ricinol.

Tipicamente, exemplos de éteres de álcoois gordos são oleato de oleílo, palmitato de cetilo, oleato de etilo.

Tipicamente, exemplos de ácidos gordos são ácido cáprico, ácido caprílico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido cetílico, ácido estearílico, ácido oleico, ácido linólico.

Tipicamente, exemplos de ésteres de ácidos gordos são ésteres do ácido láurico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido esteárico.

Tipicamente, exemplos de ceras são cera branca, cera de abelhas.

Surfactantes adequados incluem, mas não se limitam a estes:

- a) Lecitina
- b) copolímeros de bloco de óxido de etileno e óxido de propileno, como as qualidades Pluronic® e Poloxâmero®
- c) ésteres de glicerol e ésteres de polioxietileno glicerol e respectivas misturas, como as qualidades Gelucire®, Labrafil® e Labrasol®
- d) ésteres de propilenoglicol, como as qualidades Lauroglicol® e Capriol®

- e) ésteres de ácidos gordos e sucrose, como Sucroésteres®
- f) ésteres de ácidos gordos e sorbitano e ésteres de ácidos gordos e polioxietileno sorbitano e respectivas misturas, como as qualidades Span® e Tween®
- g) ésteres de ácidos gordos e polioxietileno, éteres de álcoois gordos e polioxietileno e ésteres de mono, di e triglicéridos de polioxietileno e respectivas misturas, como as qualidades Cremophor®.

Em formas de realização correntes e interessantes da invenção, as composições semi-sólidas da invenção compreendem como solvente:

- h) triglicéridos de cadeia média
- i) óleo de rícino
- j) Imwitor® 308 (Monocaprilato de glicerol)
- k) Cremophor® EL
- l) Cremophor® RH 40 (Hidroxiestearato de Polioxietileno-40-Glicerol)
- m) polietilenoglicol 400
- n) transcutol® P (éter de monoetilo de etilenodiglicol)
- o) Citrato de trietilo
- p) uma mistura de 7% por peso de glicerol e 93% por peso de polietilenoglicol 400
- q) uma mistura de 50% por peso de Imwitor 308 e 50% por peso de polietilenoglicol 400
- r) uma mistura de 50% por peso de óleo de rícino e 50% por peso de citrato de tributilo
- s) uma mistura de 50% por peso de óleo de rícino e 50% por peso de polietilenoglicol 400
- t) uma mistura de 75% por peso de Imwitor® 742 e 25% por peso de polietilenoglicol 400

u) uma mistura de 75% por peso de Imwitor® 742, 15% por peso de polietilenoglicol 400 e 10% por peso de etanol, ou misturas de quaisquer solventes h) até u).

Em consequência, nalgumas formas de realização da invenção, o pelo menos um transportador farmacêuticamente aceitável é seleccionado do grupo que consiste em triglicéridos de cadeia média, óleo de rícino, Monocaprilato de glicerol (Imwitor® 308), glicéridos caprílicos/cápricos (Imwitor 742®), tri-ricinoleato de polioxietileno-35-glicerol (Cremophor EL®), Hidroxi-estearato de polioxietileno-40-glicerol (Cremophor® RH 40), polietilenoglicol 400, éter monoetílico de etilenodiglicol (transcutol® P), citrato de trietilo e respectivas misturas. Em particular, uma mistura de glicerol e polietilenoglicol 400, uma mistura de Monocaprilato de glicerol (Imwitor® 308) e polietilenoglicol 400, uma mistura de óleo de rícino e citrato de tributilo, uma mistura de óleo de rícino e polietilenoglicol 400, uma mistura de glicéridos caprílicos/cápricos (Imwitor 742®) e polietilenoglicol 400, uma mistura de glicéridos caprílicos /cápricos (Imwitor 742®) e polietilenoglicol 400 e etanol.

Em geral, a quantidade de drospirenona em 2 g dessas composições semi-sólidas situa-se na gama de 1 mg até 30 mg, preferivelmente 8 mg.

Todas estas composições podem ser encapsuladas, por exemplo, em cápsulas de gelatina mole.

Noutras formas de realização da invenção, a composição está na forma de um pré-concentrado de microemulsão. Em geral, essas formas de realização compreendem o solvente semi-

sólido como mencionado acima, mas também podem compreender pelo menos um agente emulsionante.

Agentes emulsionantes adequados da invenção referem-se a tri-ricinoleato de polioxietileno-35-glicerol (Cremophor® EL), Hidroxiestearato de polioxietileno-40-glicerol (Cremophor® RH40), mono-ricinoleato de polioxietileno-400, ésteres de glicerol e ácidos gordos com polioxietileno (Gelucire®, Labrafil®, Labrasol®) e outros. O emulsionante pode ser misturado com co-emulsionantes e/ou co-solventes adequados, como éter monoetílico de etilenodiglicol (Transcutol®P), Monocaprilato de glicerol (Imwitor®308) e ésteres de propilenoglicol (Lauroglicol®, Capriol®).

Ainda noutras formas de realização da invenção, a composição está na forma de um sólido.

Numa forma de realização respectiva, a composição compreende um transportador farmacêuticamente aceitável que é um sólido à temperatura ambiente e/ou tem um ponto de fusão superior a 40°C, tal como na gama de 40 - 80°C. Como transportadores sólidos adequados podem mencionar-se polietilenoglicóis sólidos, como polietilenoglicol 6000, óleos e gorduras vegetais, triglicéridos parcialmente sintéticos, triglicéridos sintéticos, misturas de ésteres de ácidos gordos e glicerol, como Imwitor®, misturas de mono, di e triglicéridos, ésteres de ácidos gordos e polioxietileno glicerol, como Gelucire®, ácidos gordos, ésteres de ácidos gordos, ceras, parafina ou misturas destes.

Nalgumas formas de realização respectivas, a dispersão à escala molecular compreende Drospirenona dispersa de forma

essencialmente uniforme numa matriz composta por uma mistura que compreende pelo menos um álcool gordo e pelo menos uma parafina sólida. Noutras formas de realização, a matriz compreende pelo menos um triglicérido e pelo menos uma parafina sólida ou pelo menos um glicérido parcial e pelo menos uma parafina sólida ou pelo menos um éster de ácido gordo e pelo menos uma parafina sólida. Nessas preparações, a preparação compreende preferivelmente microesferas.

Noutra forma de uma composição sólida da invenção, o transportador farmacêuticamente aceitável é um polímero. O polímero é preferivelmente um polímero hidrófilo que compreende grupos hidrófilos livres, como polímeros com grupos funcionais nas cadeias laterais, como grupos funcionais hidrófilos livres, como grupos carboxílico, éster, hidroxil, amino, amida, halogénio ou sulfo.

Exemplos típicos de polímeros hidrófilos que são solúveis em água incluem, mas não se limitam a estes: polivinilpirrolidona (Povidona®, Kollidon®), acetato de polivinilo, álcool polivinílico, ftalato de álcool polivinílico, polietilenoglicol (PEG), óxido de polietileno, gelatina, carbómero, copolímero do ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de amónio, celulose, carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), ftalato de acetato de celulose e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ou respectivos copolímeros ou misturas.

O polímero hidrófilo também pode ser um polímero insolúvel em água, incluindo mas não se limitando a crospovidona, glicolato de amido sódico e croscarmelose.

Preferivelmente, o polímero é seleccionado do grupo que compreende polivinilpirrolidona (Povidona®, Kollidon®) e polietilenoglicol (PEG), sendo particularmente preferido polivinilpirrolidona. Quando se empregar um polímero insolúvel em água é preferida a crospovidona.

Todos os polímeros anteriores são bem conhecidos na área.

Polivinilpirrolidona representa polímeros de 1-vinil-2-pirrolidona. Está comercialmente disponível como Povidona ou Kollidon com uma média de pesos que varia desde 2 000 até 1 500 000. Em geral, a polivinilpirrolidona utilizada tem uma média de pesos situada na gama de 7000 até 54 000, sendo preferido 28 000 até 54 000.

Crospovidona representa homopolímeros com ligações cruzadas, sintéticos e insolúveis em água de N-vinil-2-pirrolidona. Em geral, a crospovidona tem uma dimensão de partículas de 20 μm até 250 μm e preferivelmente 50 μm até 250 μm (ver, por exemplo, Kollidon, polivinilpirrolidona para a indústria farmacêutica, da BASF).

Preferivelmente, a razão entre drospirenona e polímero é 1:1 até 1:100, mais preferivelmente 1:2 até 1:20 e muito preferivelmente 1:5 até 1:10.

Quando a dispersão molecular da presente invenção é preparada dissolvendo Drospirenona e o polímero num solvente orgânico ou mistura de solventes orgânicos,

solventes orgânicos adequados incluem, mas não se limitam a estes, cloreto de metileno, metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetra-hidrofurano ou respectivas misturas.

O solvente pode ser removido por meios convencionais, por exemplo, evaporando o solvente numa hote, utilizando um secador de tambor duplo ou secagem por pulverização ou processo de extracção com fluidos supercríticos.

Deve entender-se que a presente composição também pode ser aplicada a outras moléculas de fármacos diferentes da drospirenona e a combinações de dois ou mais tipos de moléculas de fármacos. Assim, as composições da invenção podem compreender qualquer composto que seja lipófilo e tenha baixa solubilidade em água a 25°C. Em geral, o composto tem uma solubilidade inferior a 1 mg/mL em água a 25°C, como inferior a 0,5, 0,1, 0,05 ou 0,01 mg/mL. Tipicamente, o composto é uma molécula esteróide e/ou uma hormona/anti-hormona em geral. Uma gama ampla de outros ingredientes farmacêuticos activos pode beneficiar da presente tecnologia, como albendazol, aminoglutetimida, ácidos aminossalicílicos (ácidos 3- 4- ou 5-aminossalicílicos) amiodarona, astemizole, azatioprina, benclamida, benorilato, benperidol, bezafibrato, biotina, bromocriptina, mesilato de bromocriptina, bumetanida, bussulfano, cabergolina, carbamazepina, cefixima, ácido quenodesoxicólico, clorambucil, cloroquina, clorpropamida, clorprotixeno, clortalidona, cinarizina, cinoxacina, clobazam, clofazimina, clofibrato, clonazepam, ciclopentiazida, ciclosporina A, dapsona, demeclociclina, diazóxido, diflunisal, digitoxina, digoxina, disulfiram, domperidona, droperidol, enoxacina, epotilona, etionamida, etretinato, felodipina, fenbufeno, fexofenadina,

flumazenil, ácido fólico, furosemida, glipizida, gliquidona, griseofulvina, haloperidol, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, ibuprofeno, iloprost, indometacina, isocarboxazida, dinitrato de isossorbido, isotretinoína, isradipina, itraconazole, cetazolam, cetoconazole, cetoprofeno, lansoprazole, liotironina sódica, lisuride, loperamida, loratadina, lorazepam, lovastatina, mebendazole, medazepam, ácido mefenâmico, menadiona, mequitazina, metotrexato, misoprostol, morfina, niclosamida, nifedipina, nimodipina, nitrazepam, omeprazole, oxazepam, oxitettraciclina, pantoprazole, perfenazina, fenilbutazona, pimozida, pindolol, probenecida, probucol, embonato de pirantel, pirimetamina, retinol, riboflavina, simvastatina, estilbestrol, sulindaco, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulpirida, tamoxifeno, temazepam, tiabendazole, tioguanina, tocoferol, tolbutamida, tretinoína, triamtereno, triazolam, trimetoprim, zopiclone.

Tal como foi afirmado, um composto da invenção pode ser uma molécula esteróide ou então uma hormona, podendo mencionar-se:

- androgénios, como testosterona e respectivos ésteres (enantato de testosterona, undecanoato de testosterona, cipionato de testosterona, propionato de testosterona)
- estrogénios / anti-estrogénios, como estradiol e respectivos ésteres (valerato de estradiol, enantato de estradiol, cipionato de estradiol, undecilato de estradiol), estriol, estrona, estrogénios conjugados, equilina, etinilestradiol, fenestrel, mestranol, nilestriol, quínestrol, clomifeno, agonistas de

receptores de estrogénio alfa, antagonistas de receptores de estrogénio alfa, agonistas de receptores de estrogénio beta, antagonistas de receptores de estrogénio beta, reguladores negativos de receptores de estrogénio.

- Corticosteróides, como cortisonas e glucocorticóides, por exemplo, dipropionato de beclometasona, betametasona, valerato de betametasona, budesonida, propionato de clobetasol, butirato de clobetasona, acetato de cortisona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, prednisona.
- progestinas/anti-androgénios, como ciproterona, etonogestrel, desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, noretisteronas, norgestimato, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, progesterona, ligandos específicos do receptor da progesterona A, ligandos específicos do receptor da progesterona B, mesoprogestinas, antiprogestinas, asoprisnil, ecamato de asoprisnil.
- Antagonistas da aldosterona, como espironolactonas, eplerenona, canrenoato, canrenona, dicirenona, mexrenoato, prorenoato, epostano, mespirenona, oxprenoato, espirorenona, espiroxasona, prorenona.
- Hormonas da vitamina D, como alfacalcidol, calcifediol, calciferol, calcitriol.

Deve entender-se que as composições da invenção podem compreender mais do que um fármaco activo, por exemplo, uma combinação de dois ou mais fármacos. Por exemplo, uma composição da invenção pode compreender uma dose terapêutica eficaz de drospirenona e uma dose terapêutica eficaz de um estrogénio.

Forma da formulação farmacêutica

A composição compreendendo a dispersão molecular também pode compreender, opcionalmente, um ou mais ingredientes activos e/ou excipientes adicionais seleccionados do grupo que compreende: agentes de desintegração, lubrificantes, agentes deslizantes, edulcorantes artificiais, diluentes, corantes e um ou mais aromatizantes.

A composição compreendendo a dispersão molecular pode ser produzida em formas galénicas sólidas. Formas galénicas sólidas incluem comprimidos, comprimidos revestidos com filme, grânulos, esférulas, pílulas, cápsulas e pós, incluindo, por exemplo, qualquer forma de libertação modificada das referidas formas galénicas, como formas galénicas com revestimentos de libertação retardada, revestimentos de libertação prolongada, revestimentos entéricos, formulações de libertação imediata, formas galénicas efervescentes e formas para mastigar. Cápsulas incluem, por exemplo, cápsulas de gelatina mole, cápsulas de gelatina endurecida, cápsulas de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e cápsulas de carragenano.

Nalgumas formas de realização, as composições podem ser adequadamente formuladas para administração bucal ou sublingual. Por exemplo, na forma de rebuçados

compreendendo Drospirenona numa dispersão molecular de uma base aromatizada ou na forma de pastilhas numa base inerte de gelatina, glicerina, sucrose ou acácia. Soluções sólidas de drospirenona em filmes poliméricos também podem ser colocadas directamente na mucosa bucal sem qualquer processamento suplementar. Composições líquidas podem ser adequadas para aplicação por pulverização bucal ou sublingual.

Todas as formas galénicas podem ser produzidas por métodos bem conhecidos na área.

Tipicamente, a quantidade de Drospirenona varia desde 1 até 50% por peso nas composições molecularmente dispersas, preferivelmente desde 5 até 50% por peso, e varia desde 0,1 até 5,0% por peso na forma galénica farmacêutica, como comprimidos, grânulos, esférulas ou pós, preferivelmente desde 1,0 até 5,0% por peso. O mesmo é dizer que a composição molecularmente dispersa varia tipicamente desde cerca de 5 até 100% por peso na forma galénica farmacêutica, preferivelmente desde 10 até 50% por peso.

Excipientes

Tal como foi notado acima, as composições da invenção compreendem alguns excipientes adicionais para além do polímero, solvente, surfactante e inibidor da cristalização requeridos.

Agentes de desintegração adequados são seleccionados do grupo que consiste em croscarmelose sódica (um polímero com ligações cruzadas de carboximetilcelulose sódica), crospovidona, amido NF, polacrilina sódica ou potássica e

glicolato de amido sódico. Os profissionais apreciarão que é desejável que comprimidos compressíveis se desintegrem num período de 30 minutos, mais desejável num período de 10 minutos, muito desejável num período de 5 minutos; em consequência, o agente de desintegração utilizado resulta preferivelmente na desintegração do comprimido num período de 30 minutos, mais preferível num período de 10 minutos, muito preferível num período de 5 minutos.

Lubrificantes adequados incluem talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, óleos vegetais hidrogenados e afins. Preferivelmente utiliza-se estearato de magnésio.

Agentes deslizantes adequados incluem sílica pirogénica, talco e afins.

Diluentes adequados incluem xilitol, manitol, açúcares compressíveis, lactose, fosfato de cálcio e celulosas microcristalinas.

Edulcorantes artificiais adequados incluem sacarina, ciclamatos e aspartame.

Se desejado, podem adicionar-se à composição aromatizantes conhecidos e corantes FD & C conhecidos.

Processo para preparar dispersões moleculares de drospirenona

1. Composições da invenção podem ser preparadas por um processo que compreende os passos seguintes:

- a) proporcionar drospirenona e um ou mais transportador(es), e
- b) dissolver a drospirenona completamente num ou mais transportador(es), e
- c) opcionalmente, secar a mistura obtida no passo b).

No processo descrito acima, o passo de dissolver drospirenona no passo b) é preferivelmente realizado por meios seleccionados de entre aquecimento, tratamento com ultra-sons, mistura vigorosa, agitação e/ou extrusão do fundido.

A secagem da mistura resultante do passo b pode incluir secagem por pulverização ou outros métodos conhecidos na área.

Deve entender-se que o processo pode ser realizado utilizando os transportadores farmacêuticamente aceitáveis mencionados acima e os compostos activos mencionados acima.

Nos exemplos 1 até 6 descreve-se um processo e composições para preparar pré-concentrados de microemulsão. Em geral, prepara-se um pré-concentrado de microemulsão por um processo que compreende misturar um solvente líquido ou semi-sólido, ou uma mistura destes, e drospirenona em condições que asseguram a dissolução completa da drospirenona no solvente líquido/semi-sólido, tal como utilizando um banho de ultra-sons operado a 50°C. Quanto a exemplos de solventes líquidos ou semi-sólidos ver acima, particularmente os solventes listados em h) até u). O pré-concentrado resultante pode conter desde 1 mg de

drospirenona por 1500 mg de concentrado até 1 mg por 100 mg de concentrado, preferivelmente 1 mg de drospirenona por 1000 mg de concentrado até 1 mg por 150 mg de concentrado, tal como 1 mg de drospirenona por 750 mg ou 250 mg de concentrado.

Opcionalmente, também se adiciona ao líquido/semi-sólido pelo menos um agente emulsionante como mencionado acima.

Por adição de água ao pré-concentrado forma-se espontaneamente uma microemulsão opalescente que está pronta a ser administrada. Tipicamente, a quantidade de água adicionada vai desde 2 mL até 100 mL por 1 g do concentrado, tal como desde 4 mL até 80 mL por 1 g do concentrado, tal como desde 5 mL até 70 mL por 1 g do concentrado.

A microemulsão resultante não exhibe nenhuma sedimentação nem cristalização durante pelo menos três dias, e a centrifugação (6000 U, 10 minutos) não origina qualquer sedimentação ou cristalização.

As composições de acordo com os exemplos 1 - 6 podem ser encapsuladas em cápsulas. Basicamente, as composições de acordo com os exemplos 1 - 6 são preferivelmente encapsuladas em cápsulas de gelatina endurecida, que são seladas após o enchimento.

O exemplo 7 mostra que a selecção de solventes e surfactantes em composições líquidas e semi-sólidas da invenção não altera a velocidade de dissolução e a permeabilidade da drospirenona; a drospirenona é rapidamente absorvida a partir de todas as formulações

investigadas. No entanto, foi surpreendentemente descoberto que a formulação de acordo com o exemplo 2 proporciona um menor grau de degradação da drospirenona.

Os exemplos 8 até 12 e 23 descrevem o processo para preparar soluções sólidas e formulações preferidas.

Basicamente, há dois métodos para preparar soluções sólidas. Numa forma de realização (exemplos 11, 13 e 23), o activo é misturado com um polímero em pó seco ou uma mistura de polímeros e opcionalmente um aditivo, como um surfactante, como sucroéster. Esta mistura é continuamente extrudada utilizando um extrusor de rosca simples ou um extrusor de rosca dupla, ou um equipamento semelhante, a uma velocidade de rotação situada na gama de 10 até 100 rpm. Opcionalmente, a temperatura do extrusor pode ser controlada por aquecimento e arrefecimento, respectivamente, de modo que a temperatura do processo se situe numa gama, por exemplo, de 40 - 150°C. Durante este processo, toda a mistura é liquefeita sob a pressão e temperatura resultantes, desse modo dissolvendo o activo no polímero. O extrudado novamente solidificado resultante pode ser cortado ou partido em porções, moído e peneirado para processamento suplementar. Os dados da dissolução *in vitro* resultantes podem ser observados no exemplo 24.

Noutra forma de realização (exemplos 9 e 10), a solução sólida é preparada via secagem por pulverização a partir de uma solução que contém o activo e o polímero e opcionalmente um aditivo, como um surfactante, em forma dissolvida. Os profissionais sabem que as condições de secagem por pulverização têm de ser ajustadas ao equipamento utilizado. O produto seco por pulverização é

suplementarmente seco numa cabina de secagem ou via armazenamento num exsiccador, utilizando um agente de secagem como pentóxido de fósforo.

Tal como foi mencionado anteriormente, o polímero é preferivelmente um polímero hidrófilo que compreende grupos hidrófilos livres, como polímeros com grupos funcionais nas cadeias laterais, como grupos funcionais hidrófilos livres, como grupos carboxílico, éster, hidroxí, amino, amida, halogéneo ou sulfo. Exemplos típicos de polímeros hidrófilos que são solúveis em água incluem, mas não se limitam a estes: polivinilpirrolidona (Povidona®, Kollidon®), acetato de polivinilo, álcool polivinílico, ftalato de álcool polivinílico, polietilenoglicol (PEG), óxido de polietileno, gelatina, carbómero, copolímero do ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de amónio, celulose, carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), ftalato de acetato de celulose e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ou respectivos copolímeros ou misturas. O polímero hidrófilo também pode ser um polímero insolúvel em água, incluindo mas não se limitando a crospovidona, glicolato de amido sódico e croscarmelose. Preferivelmente, o polímero é seleccionado do grupo que compreende polivinilpirrolidona (Povidona®, Kollidon®) e polietilenoglicol (PEG), sendo particularmente preferido polivinilpirrolidona. Quando se empregar um polímero insolúvel em água é preferida a crospovidona.

Os exemplos 13 - 16 descrevem um processo para incorporar soluções sólidas em formas galénicas orais, como comprimidos. O profissional imaginará facilmente que também podem encher-se cápsulas de gelatina endurecida com

formulações semelhantes. As formulações preferidas incluem basicamente polímeros hidrófilos como mencionado acima para acelerar a partição do fármaco para o fluido intestinal.

Descreve-se no exemplo 17 um processo para preparar soluções sólidas em filmes poliméricos finos. Basicamente, uma solução ou suspensão do activo e polímeros como descrito acima e aditivos opcionais são estirados num filme fino numa máquina de estiramento de filmes utilizando uma faca na gama de 100 - 1000 μm . O filme resultante é seco numa cabina de secagem e é cortado em unidades definidas. Este tipo de composição pode ser administrada de forma peroral (exemplo 19) e também na mucosa bucal e sublingual (exemplo 18). A última tem a vantagem da dosagem poder ser facilmente adaptada às necessidades individuais de cada paciente. Os dados de dissolução *in vitro* resultantes podem ser observados no exemplo 25.

Nos exemplos 20 - 22 descreve-se outro método de administração bucal e sublingual, que proporciona uma solução de viscosidade baixa até média que é pulverizada directamente no sítio da absorção.

Exemplos

Exemplo 1

Prepara-se um pré-concentrado de microemulsão misturando 18,9 g de Cremophor® RH 40 e 2,1 g de Transcutol® P e 9,0 g de triglicéridos de cadeia média a 50°C. Depois adicionam-se 40 mg de Drospirenona e mistura-se o sistema utilizando um banho de ultra-sons durante 10 minutos a 50°C.

Setecentos e cinquenta miligramas do pré-concentrado de microemulsão resultante contêm 1 mg de drospirenona.

Quando se adicionam 100 mL de água forma-se espontaneamente uma microemulsão opalescente. A microemulsão resultante não exhibe nenhuma sedimentação nem cristalização durante pelo menos três dias. A centrifugação (6000 U, 10 minutos) não origina qualquer sedimentação ou cristalização.

Observou-se o mesmo por adição de 2000 mL de água.

Exemplo 2

Uma formulação preparada de acordo com o Exemplo 1 utilizando 120 mg de Drospirenona em vez de 40 mg tem as mesmas propriedades, mas 250 mg do pré-concentrado de microemulsão resultante contêm 1 mg de drospirenona.

Exemplo 3

Prepara-se um pré-concentrado de microemulsão misturando 18,9 g de Cremophor® EL e 2,1 g de Transcutol® P e 9,0 g de triglicéridos de cadeia média a 50°C. Depois adicionam-se 40 mg de Drospirenona e mistura-se o sistema utilizando um banho de ultra-sons durante 15 minutos a 50°C. Setecentos e cinquenta miligramas do pré-concentrado de microemulsão resultante contêm 1 mg de drospirenona.

Quando se adicionam 100 mL de água forma-se espontaneamente uma microemulsão ligeiramente opaca. A microemulsão resultante não exhibe nenhuma sedimentação nem cristalização durante pelo menos três dias. A centrifugação (6000 U, 10

minutos) não origina qualquer sedimentação ou cristalização.

Observou-se o mesmo por adição de 2000 mL de água.

Exemplo 4

Uma composição preparada de acordo com o exemplo 3 utilizando 120 mg de Drospirenona em vez de 40 mg tem as mesmas propriedades, mas 250 mg do pré-concentrado de microemulsão resultante contêm 1 mg de drospirenona.

Exemplo 5

Prepara-se um pré-concentrado de microemulsão misturando 18,9 g de Cremophor® EL e 2,1 g de Transcutol® P e 9,0 g óleo de rícino a 50°C. Depois adicionam-se 40 mg de Drospirenona e mistura-se o sistema utilizando um banho de ultra-sons durante 5 minutos a 50°C. Setecentos e cinquenta miligramas do pré-concentrado de microemulsão resultante contêm 1 mg de drospirenona.

Quando se adicionam 100 mL de água forma-se espontaneamente uma microemulsão opalescente. A microemulsão resultante não exhibe nenhuma sedimentação nem cristalização durante pelo menos três dias. A centrifugação (6000 U, 10 minutos) não origina qualquer sedimentação ou cristalização.

Observou-se o mesmo por adição de 2000 mL de água.

Exemplo 6

Uma composição preparada de acordo com o exemplo 15 utilizando 120 mg de Drospirenona em vez de 40 mg tem as mesmas propriedades, mas 250 mg do pré-concentrado de microemulsão resultante contêm 1 mg de drospirenona.

Todas estas composições, bem como respectivas misturas, podem ser encapsuladas, por exemplo, em cápsulas de gelatina mole.

Exemplo 7

Composições contendo drospirenona em forma molecularmente dispersa de acordo com os exemplos 2, 4 e 6 foram investigadas num teste combinado de dissolução *in vitro* - permeação *in vitro*. Dispersaram-se 250 mg de cada composição em 250 mL de solução salina tamponada isotónica. Testou-se 1 mL do líquido resultante num estudo de permeação em Caco-2 durante 120 minutos. O princípio dos estudos em Caco-2 está bem descrito na literatura, por exemplo, Haltner E., Schmitz S., Gindorf C. "In vitro Permeabilitätsuntersuchungen als Ersatz für Tier - und Humanstudien - welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein?" *ALTEX* 18(2001): 81 - 87; e Le Ferrec E., Chesne C., Artursson P., Brayden D., Fabre G., Gires P., Guillou F., Rousset M., Rubas W. "In vitro models of the intestinal barrier: The report and recommendations of ECVAM workshop 46". *ATLA Alternatives to Laboratory Animals*. 29(2001): 649 - 668. Basicamente mede-se a permeação do composto através de uma monocamada de células de carcinoma do cólon humano. Adicionalmente investiga-se o metabolismo nos intestinos e a estabilidade química relativamente à transformação de drospirenona no seu isómero inactivo. Determina-se a dissolução *in vitro* utilizando como meio de dissolução 900

mL de água a 37°C e como aparato de teste de dissolução um aparato de Pá 2 da USP XXVIII operado a 50 rpm.

A permeabilidade aparente da drospirenona através de células do cólon humano de todas as composições investigadas situou-se na gama entre 200 e 350 nm/s, indicando uma permeabilidade elevada sem diferenças significativas. No entanto, detectaram-se diferenças relativamente à extensão da degradação por isomerização da drospirenona. A degradação da drospirenona (isto é, transformação em isómero activo) foi medida inicialmente (após a preparação das composições) - após a dissolução, antes do começo do estudo de permeação - e finalmente no final do estudo de permeação, isto é, após 120 minutos de contacto com as células do cólon.

Composição	% DRSP degradada		
	Inicial	Final	Diferença
De acordo com o exemplo 2 (RH40, Transcutol®, MCT)	2,0	3,1	+ 1,1
De acordo com o exemplo 4 (EL, Transcutol®, MCT)	3,8	4,7	+ 0,9
De acordo com o exemplo 6 (EL, Transcutol®, ricino)	4,8	5,4	+ 0,6

Exemplo 8

Preparam-se composições semi-sólidas contendo drospirenona molecularmente dispersa dissolvendo uma quantidade de drospirenona, situada na gama de 1 mg até 30 mg, numa mistura de 1,05 g de cera branca e 2 g de triglicéridos de cadeia média e 0,07 g de lecitina, fundindo todos os componentes a cerca de 100°C e agitando.

Esta composição pode ser encapsulada em cápsulas de gelatina mole ou cápsulas de gelatina endurecida.

Exemplo 9

Solução sólida de drospirenona preparada por secagem por pulverização. Dispersam-se 1 g de drospirenona, 8 g de Kollidon® K30 e 1 g de sucroéster WE15 em 300 mL de água purificada por agitação. A dispersão é aquecida para 60°C e é continuamente agitada até todos os excipientes estarem dissolvidos. A solução resultante é seca por pulverização utilizando um Mini Spray Dryer Büchl 190 (temperatura de admissão 120°C, temperatura de descarga 80°C, fluxo 4 g/minuto). O produto seco por pulverização é armazenado durante pelo menos 24 horas num exsiccador utilizando pentóxido de fósforo como agente de secagem.

Exemplo 10

Solução sólida de drospirenona preparada por secagem por pulverização. Dispersam-se 1 g de drospirenona, 8 g de um copolímero de vinilpirrolidona - acetato de vinilo (Kollidon® VA 64) e 1 g de Gelucire® 44/14 em 300 mL de água purificada por agitação. A dispersão é aquecida para 60°C e é continuamente agitada até todos os excipientes estarem dissolvidos. A solução resultante é seca por pulverização utilizando um Mini Spray Dryer Büchl 190 (temperatura de admissão 120°C, temperatura de descarga 80°C, fluxo 4 g/minuto). O produto seco por pulverização é armazenado durante pelo menos 24 horas num exsiccador utilizando pentóxido de fósforo como agente de secagem.

Exemplo 11

Solução sólida de drospirenona preparada por extrusão do fundido. Misturam-se 10% de drospirenona, 50% de

polivinilpirrolidona e 50% de monooleato de sacarose. A mistura é extrudada continuamente, utilizando um extrusor de rosca simples, a 60°C e 50 rpm.

Exemplo 12

Solução sólida de drospirenona preparada por extrusão do fundido. Misturam-se 30% de drospirenona, 30% de polietilenoglicol 6000 e 40% de monooleato de sacarose. A mistura é extrudada continuamente, utilizando um extrusor de rosca simples, a 60°C e 50 rpm.

Exemplo 13

As composições de acordo com os exemplos 9 - 11 podem ser processadas em comprimidos. Para esse fim, 300 g da composição respectiva são combinados com 490 g de celulose microcristalina, depois adicionam-se 10 g de estearato de magnésio e a mistura é novamente combinada durante 1 minuto. A massa resultante é directamente processada em comprimidos, obtendo-se comprimidos com 80 mg de peso cada. Cada comprimido contém 3 mg de drospirenona.

Exemplo 14

As composições de acordo com os exemplos 9 - 11 podem ser processadas em comprimidos. Para esse fim, 300 g da composição respectiva são combinados com 490 g de lactose, depois adicionam-se 10 g de estearato de magnésio e a mistura é novamente combinada durante 1 minuto. A massa resultante é directamente processada em comprimidos, obtendo-se comprimidos com 80 mg de peso cada. Cada comprimido contém 3 mg de drospirenona.

Exemplo 15

As composições de acordo com os exemplos 9 - 11 podem ser processadas em comprimidos. Para esse fim, 300 g da composição respectiva são combinados com 490 g de celulose microcristalina, depois adicionam-se 10 g de sílica pirogénica e a mistura é novamente combinada durante 1 minuto. A massa resultante é directamente processada em comprimidos, obtendo-se comprimidos com 80 mg de peso cada. Cada comprimido contém 3 mg de drospirenona.

Exemplo 16

Combinam-se 100 g da composição de acordo com o exemplo 12 com 395 g de celulose microcristalina, depois adicionam-se 5 g de estearato de magnésio e a mistura é novamente combinada durante 1 minuto. A massa resultante é directamente processada em comprimidos, obtendo-se comprimidos com 50 mg de peso cada. Cada comprimido contém 3 mg de drospirenona.

Exemplo 17

Dissolvem-se 1 g de drospirenona e 1 g de copolímero de polioxietileno - polioxipropileno em 94 g de etanol por agitação. À solução resultante adiciona-se de forma homogénea uma mistura em pó de 17 g de Hidroxipropilcelulose e 17 g de Celulose. A suspensão resultante é estirada num filme fino numa máquina adequada de estiramento de filmes utilizando uma faca de 500 μm . Após a secagem obtém-se um filme do tipo papel seco e esbranquiçado com uma espessura de cerca de 180 μm . Uma unidade deste filme, isto é, uma tira de cerca de 3 cm^2 , contém 1 mg de drospirenona.

Exemplo 18

A composição de acordo com o exemplo 17 pode ser cortadas em porções de cerca de 1 até cerca de 15 cm² que são administradas directamente na mucosa bucal, libertando 0,33 até 5 mg de drospirenona na mucosa bucal.

Exemplo 19

A composição de acordo com o exemplo 17 pode ser cortadas em porções com as quais se enchem cápsulas de gelatina endurecida para aplicação peroral.

Exemplo 20

Cinco gramas de Drospirenona, 1 g de acetato de tocoferol e 5 gotas de essência de hortelã-pimenta são processados com etanol para 1000 mL e dissolvidos por agitação. Com a solução resultante enchem-se garrafas de vidro de 10 mL que são tapadas com um bocal de bomba nebulizadora. Uma aplicação liberta 0,1 mL de solução que contém 0,5 mg de drospirenona.

Exemplo 21

Cinco gramas de Drospirenona, 1 g de palmitato de ascorbilo, 50 g de triglicéridos de cadeia média, 300 g de Cremophor® EL e 20 g de Monoéster de glicerol são processados com etanol para 1000 mL e dissolvidos por agitação. Com a solução resultante enchem-se garrafas de vidro de 10 mL que são tapadas com um bocal de bomba nebulizadora. Uma aplicação liberta 0,1 mL de solução que contém 0,5 mg de drospirenona.

Exemplo 22

As soluções de acordo com os exemplos 20 e 21 são individualmente administradas na forma de uma pulverização sublingual; por exemplo, pulverização 6 x liberta 3 mg de

drospirenona. A formulação de acordo com o exemplo 22 proporciona um tempo de permanência prolongado na mucosa bucal.

Exemplo 23

Solução sólida de drospirenona preparada por extrusão do fundido. Misturam-se 10% de drospirenona e 90% de polietilenoglicol 6000. A mistura é extrudada continuamente, utilizando um extrusor de rosca simples, a 60°C e 50 rpm.

Exemplo 24

Investigaram-se 30 mg da formulação de acordo com o exemplo 23 num teste de dissolução *in vitro* utilizando como meio de dissolução 900 mL de água a 37°C e como aparato de teste de dissolução um aparato de Pá 2 da USP XXVIII operado a 50 rpm. A Drospirenona contida na formulação dissolveu-se completamente num período de 10 minutos.

Assim, entende-se que ocorre uma dissolução assim tão rápida no tempo de desintegração da forma galénica. Em consequência, o passo de dissolução não é o passo determinante da velocidade para a libertação da Drospirenona. Em consequência, entender-se-á que, no presente exemplo, a Drospirenona já está presente numa "forma dissolvida", como molecularmente dispersa, pois de outro modo não se teria obtido uma dissolução assim tão rápida.

Exemplo 25

A composição de acordo com o exemplo 17 é cortada em pedaços de 9 cm² (contendo 3 mg de Drospirenona), que foram sujeitos a um teste de dissolução *in vitro* utilizando como

meio de dissolução 900 mL de água a 37°C e como aparato de teste de dissolução um aparato de Pá 2 da USP XXVIII operado a 50 rpm. Obtiveram-se os resultados seguintes: Drospirenona libertada após 10 minutos: 95,0%, após 20 minutos: 97,1%, e após 30 minutos: 97,2%.

Lisboa, 10 de Julho de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Composição sólida ou semi-sólida adaptada para administração oral compreendendo Drospirenona molecularmente dispersa em pelo menos um transportador farmacologicamente aceitável.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1 na forma de um sólido, em que pelo menos um dos transportadores farmacologicamente aceitáveis é um sólido à temperatura ambiente e/ou tem um ponto de fusão situado na gama de 40 - 80°C e é seleccionado do grupo que consiste em polietilenoglicol 6000, óleos vegetais, gorduras vegetais, triglicéridos parcialmente sintéticos, triglicéridos sintéticos, misturas de ésteres de ácidos gordos e glicerol, misturas de mono, di e triglicéridos, ésteres de ácidos gordos e polioxietileno glicerol, ácidos gordos, ésteres de ácidos gordos, ceras, parafina e respectivas misturas.
3. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o transportador farmacologicamente aceitável é um polímero.
4. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que o referido polímero é um polímero hidrófilo.
5. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que o polímero hidrófilo é seleccionado do grupo que consiste em polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, álcool polivinílico, ftalato de álcool polivinílico, polietilenoglicol, óxido de polietileno, gelatina, carbómero, copolímero do ácido metacrílico, copolímero

de metacrilato de amónio, celulose, carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, ftalato de acetato de celulose e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, crospovidona, glicolato de amido sódico, croscarmellose, e respectivos copolímeros e respectivas misturas.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 5, em que a composição também compreende um estrogénio.
7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a referida composição está numa forma galénica sólida.
8. Processo para preparar uma composição como definida na reivindicação 1, que compreende os passos seguintes:
 - a) proporcionar Drospirenona e um ou mais transportador(es), e
 - b) dissolver a Drospirenona completamente num ou mais transportador(es), e
 - c) opcionalmente, secar a mistura obtida no passo b).
9. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que o passo de dissolver Drospirenona é efectuado por meios seleccionados do grupo que consiste em aquecimento, tratamento com ultra-sons, mistura vigorosa, agitação e extrusão do fundido.
10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 ou 9, em que pelo menos um dos transportadores

farmaceuticamente aceitáveis é um sólido à temperatura ambiente e/ou tem um ponto de fusão situado na gama de 40 - 80°C e é seleccionado do grupo que consiste em polietilenoglicol 6000, óleos vegetais, gorduras vegetais, triglicéridos parcialmente sintéticos, triglicéridos sintéticos, misturas de ésteres de ácidos gordos e glicerol, misturas de mono, di e triglicéridos, ésteres de ácidos gordos e polioxietileno glicerol, ácidos gordos, ésteres de ácidos gordos, ceras, parafina e respectivas misturas.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 ou 9, em que o transportador farmaceuticamente aceitável é um polímero.
12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o referido polímero é um polímero hidrófilo.
13. Processo de acordo com a reivindicação 12, em que o polímero hidrófilo é seleccionado do grupo que consiste em polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, álcool polivinílico, ftalato de álcool polivinílico, polietilenoglicol, óxido de polietileno, gelatina, carbómero, copolímero do ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de amónio, celulose, carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, ftalato de acetato de celulose e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, crospovidona, glicolato de amido sódico, croscarmellose, e respectivos copolímeros e respectivas misturas.