

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

(22) Data de pedido: 2008.10.06	(73) Titular(es): RICHTER GEDEON NYRT.	
(30) Prioridade(s): 2007.12.20 HU 0700826	GYÖMRÖI ÚT 19-21 1103 BUDAPEST	HU
(43) Data de publicação do pedido: 2009.06.24	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.08.01	ATTILA BÓDIS	HU
210/2012	ISTVÁN GREINER	HU
	JONATHÁN MIHÁLY NAGY KASZA	HU
	(74) Mandatário:	
	JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES	
	RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **MÉTODO PARA PREPARAR COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA QUE CONTÊM DROSPIRENONA COMO AGENTE ATIVO**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A COMPRIMIDO REVESTIDO POR PELÍCULA CONTENDO DROSPIRENONA COM RESISTÊNCIA MELHORADA CONTRA AS INFLUÊNCIAS AMBIENTAIS, ESPECIALMENTE CONTRA A HUMIDADE ATMOSFÉRICA. A INVENÇÃO REFERE-SE AINDA A UM MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE NÚCLEOS DE COMPRIMIDO REVESTIDO POR PELÍCULA EM QUE APLICAR O AGENTE ATIVO AO NÚCLEO PODE SER CONSEGUIDO COM MAIOR SEGURANÇA.

RESUMO

MÉTODO PARA PREPARAR COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA QUE CONTÊM DROSPIRENONA COMO AGENTE ATIVO

A invenção refere-se a comprimido revestido por película contendo drospirenona com resistência melhorada contra as influências ambientais, especialmente contra a humidade atmosférica. A invenção refere-se ainda a um método para a preparação de núcleos de comprimido revestido por película em que aplicar o agente ativo ao núcleo pode ser conseguido com maior segurança.

DESCRIÇÃO

MÉTODO PARA PREPARAR COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA QUE CONTÊM DROSPIRENONA COMO AGENTE ATIVO

Campo da Invenção

A invenção refere-se a um método para a preparação de núcleos de comprimido revestido por película em que aplicar o agente ativo ao núcleo pode ser conseguido com maior segurança.

Antecedentes da Invenção

Os contraceptivos, contendo combinações de um componente de gestagénio e de estrogénio, têm sido utilizados desde há algumas décadas. A drospirenona (nome químico: 6β , 7β ; 15β , 16β -dimetileno- 3-oxo- 17α -pregn-4-en- 21,17-carbolactona) é conhecida da especificação da patente DE 2652761 na qual a sua utilização como um composto diurético é revelada. Na especificação da patente DE 3022337 a atividade tipo progestina do composto e a sua consequente utilidade como agente contraceptivo foi descrita. É ainda descrito na especificação DE 3022337 que a drospirenona também pode ser administrada em conjunto com etinilestradiol.

O documento WO 02/49675 descreve composições farmacêuticas que compreendem baixas doses de complexos sensíveis entre um estrogénio e uma ciclodextrina que exibem estabilidade melhorada. Em modalidades específicas a composição compreende um complexo entre etinilestradiol e ciclodextrina numa preparação granulada e, ainda noutra modalidade, a composição compreende uma quantidade limitada

de polivinilpirrolidona. As composições podem ser comprimidas em núcleos dos comprimidos que podem ser revestidos por película.

O documento EP-A-1625 849 descreve uma composição farmacêutica que compreende drospirenona e etinilestradiol que exhibe uma taxa de dissolução melhorada e um método para preparar a formulação farmacêutica. Um exemplo específico descreve a compressão da composição em comprimidos e revestimento por película dos mesmos.

O documento US 2002/132801 descreve a utilização de uma composição farmacêutica que compreende drospirenona para terapêutica de substituição de hormonas. Os comprimidos feitos a partir da composição podem ser revestidos com um agente formador de película adequado.

O documento WO 2006/128907 descreve uma composição farmacêutica de dosagem oral que se dissolve rapidamente para inibir a ovulação num mamífero, dita composição compreendendo drospirenona ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster do mesmo, opcionalmente etinilestradiol ou um sal farmacêuticamente aceitável, éster ou éter do mesmo, um tensoativo e, pelo menos, um excipiente farmacêuticamente aceitável.

O documento EP-A-1 767 194 descreve um método de produzir drospirenona compreendendo pós que compreende preparar uma solução de drospirenona em um ou mais solventes orgânicos, total ou parcialmente dissolvendo ou dispersando um material adsorvente do grupo de polímeros baseados em ácido acrílico e/ou ácido metacrílico ou os seus aminoalquilésteres, os seus alquilo ésteres de amónio e/ou os

seus alquilo ésteres na solução e removendo o solvente. As composições que compreendem estes pós podem ser revestidas com uma película adequada.

No caso das composições que contêm hormonas geralmente são utilizados dois tipos de métodos de graulação húmida na indústria farmacêutica. Um deles é o método de granulação de correntes de Foucault, que pode ser combinado recentemente com secagem a vácuo por micro-ondas. Quando comparado com o método de secagem em leito fluidizado, as desvantagens do método de vaso único de correntes de Foucault são o longo tempo de operação durante o procedimento de secagem, e a distribuição não homogénea de calor que pode ter ocorrido acidentalmente e pode resultar num fenómeno "ponto quente". Os dois efeitos acima mencionados podem influenciar a qualidade do produto de forma adversa. Outro método é o método de secagem em leito fluidizado, que não pode ser considerado como uma tecnologia de vaso único uma vez que durante o procedimento a massa húmida tem de ser transferida para um aparelho de secagem aumentando, assim, o risco da exposição da hormona significativamente.

Uma possibilidade adicional para a granulação é o método de secagem e granulação em leito fluidizado num aparelho em que uma solução ou suspensão do agente ativo é vaporizada na massa do pó. Neste caso, dependendo da pressão do vaporizador, o procedimento de vaporização providencia efeito controlado no grau de dispersão das partículas líquidas. Contudo, as pequenas partículas líquidas têm um risco de secar no ar e de deixar a zona de operação com a corrente de ar fluída antes de contactarem com o pó. Outro risco para as partículas líquidas é de se colarem à parede do aparelho. Estes efeitos podem influenciar a homogeneidade do produto e

podem causar perda crescente do agente ativo. De notar, que os agentes ativos, especialmente as substâncias que contêm hormonas que deixam o aparelho pela corrente de ar implicam sempre algum risco para a saúde. Como se pode verificar o método de vaporização não permite a possibilidade de fazer produtos sem perda do agente ativo. Quanto mais pequenos os conteúdos do agente ativo do sistema, maior a ocorrência das desvantagens anteriores. No caso de produtos que contêm hormonas este problema aparece em maior grau. Uma solução possível para o problema anterior é vaporizar o agente ativo na forma de uma suspensão; contudo, neste caso os problemas de não homogeneidade podem ocorrer.

O documento EP 1214076 revela um método para a preparação de composições de drospirenona em que devido ao conteúdo relativamente elevado de agente ativo da composição (3 mg/comprimido) a drospirenona é processada na forma micronizada sem utilizar qualquer tipo de solvente. Neste procedimento tecnológico a distribuição do agente ativo no sistema pode ser muito mais não homogénea do que no caso quando o agente ativo é disperso na forma dispersa molecular. Utilizando o agente ativo na forma micronizada durante o procedimento de construção dos comprimidos, outro inconveniente é a colagem, o que pode tornar incerto o processo de fabrico dos núcleos do comprimido.

Na indústria farmacêutica, os núcleos de comprimido contendo hormonas são sempre revestidos. O procedimento de revestimento desempenha papéis duplos: diminui o pó do produto durante o acondicionamento, e facilita a administração oral dos comprimidos através da garganta.

O nosso objetivo foi providenciar comprimidos revestidos

por película que contém o agente ativo drospirenona em que a composição e construção do comprimido revestido por película eliminam desvantagens dos processos descritos na literatura técnica. Além disso, o nosso objetivo foi providenciar um processo para aplicar revestimento à superfície dos núcleos do comprimido. O processo de acordo com a invenção é seguro e fácil de fazer à escala industrial e aplicar o agente ativo drospirenona no núcleo pode ser conseguido com maior segurança.

Breve descrição da invenção

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de núcleos de comprimidos revestidos por película contendo o agente ativo drospirenona em que uma solução do agente ativo num solvente orgânico é gotejada continuamente ou periodicamente na superfície do leito fluidizado sem utilizar a pressão do vaporizador. Ao mesmo tempo, a temperatura do produto é controlada e as moléculas do solvente são removidas do material húmido por uma corrente de ar quente. Os comprimidos revestidos por película contendo o agente ativo drospirenona, que são preparados de acordo com o processo reivindicado presentemente, exibem resistência melhorada contra as influências ambientais, especialmente contra humidade do ar em que o revestimento é aplicado nos núcleos do comprimido produzido de acordo com o procedimento anterior. Este revestimento providencia resistência contra as influências ambientais, especialmente contra a humidade no caso de humidade do ar mais elevada.

Descrição detalhada da invenção

A presente invenção refere-se a um processo para a

preparação dos núcleos do comprimido revestido por película que contém o agente ativo drospirenona em que uma solução do agente ativo num solvente orgânico é gotejada continuamente ou periodicamente numa superfície do leito fluidizado sem utilizar a pressão do vaporizador enquanto controlando a temperatura do produto as moléculas solventes são removidas do material húmido por uma corrente de ar quente.

De acordo com a essência da invenção a solução anterior é gotejada numa superfície do leito em pó sem dispersar as gotas, pelo que as gotas não são espalhadas e caem em toda a sua quantidade na superfície do leito em pó. Uma vez que as gotas são dirigidas para fixar ponto(s) na superfície do leito fluidizado, a perda do agente ativo descrita na literatura técnica pode ser praticamente evitada. Além disso, por escolha adequada da razão em volume da solução do agente ativo para o leito fluidizado e por escolha adequada da velocidade do ar a substância húmida é misturada adequadamente e o sistema é humidificado uniformemente. Desta maneira, é conseguida uma distribuição homogénea do agente ativo. Em todos os casos, o tamanho médio da gota é maior ($0,15\text{ cm}^3$) do que o tamanho médio da partícula das partículas dispersas obtidas pelo método de vaporização.

Para dissolução de uma quantidade tão grande do agente ativo é necessária uma grande quantidade de solvente farmacologicamente e ambientalmente aceitável. Uma vez que a drospirenona é substancialmente insolúvel em água, os solventes adequados caem na "Classe 3". No processo de preparação de acordo com a invenção o solvente é etanol. O etanol é o solvente mais vantajoso tanto do ponto de vista ambiental como de segurança.

O processo de acordo com a invenção é mostrado na Figura 1. No fluxograma da Figura 1 são mostradas as etapas do procedimento. De acordo com a primeira etapa num equipamento de fluidização adequado é aplicada uma solução do agente ativo em etanol nos componentes (amido de milho, lactose monohidrato e amido pré-gelatinizado) da fase interna. Em conformidade, a solução de drospirenona em etanol é vertida lentamente nos componentes da fase interna sem utilizar o ar do vaporizador minimizando, assim, a perda do agente ativo. Depois o álcool é desguarnecido da massa húmida. Depois da secagem é adicionado etinilestradiol aos componentes da fase interna pré-tratados com a solução de drospirenona, depois a mistura é homogenizada e granulada adicionando uma solução aquosa de polivinilpirrolidona. Os grânulos obtidos são secos, regranulados e lubrificados adicionando estearato de magnésio e os comprimidos são pressionados. Depois os comprimidos obtidos são revestidos por película. De modo análogo ao método de vaporização, no caso do processo de acordo com a invenção o agente ativo drospirenona obtido no final do procedimento está na forma amorfa nos comprimidos.

Como se pode observar na Figura 2, durante o procedimento em que uma solução do agente ativo em etanol é aplicada nos componentes da fase interna, a humidificação uniforme e manter a humidificação pode ser mantida. No leito fluidizado a distribuição homogénea do agente ativo é assegurada sem utilizar ar do vaporizador. Ao omitir o procedimento do vaporizador, a perda do agente ativo que ocorre devido à fixação do agente ativo à parede do equipamento, pode ser minimizada.

Os comprimidos revestidos por película contendo o agente ativo drospirenona que são preparados pelo processo pres-

entamente reivindicado melhoraram a resistência contra as influências ambientais, especialmente contra a humidade do ar em que o revestimento é aplicado nos núcleos dos comprimidos produzidos de acordo com o processo anterior. Este revestimento providencia resistência melhorada contra as influências ambientais, especialmente contra humidade no caso de humidade do ar superior.

O processo de acordo com a invenção pode ser conseguido utilizando polímeros hidrofóbicos fracos que revestem a superfície dos núcleos uniformemente. Polímeros adequados para a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, ácido acrílico, ácido metacrílico, metoxietilacrilato, acetato de celulose, óxido de etileno e óxido de polietileno, copolímero de etileno e acetato de vinilo, metilcelulose, acetato de polivinilo, polivinilo álcool, polivinilo pirrolidona, politetrafluoretileno e cloreto de polivinilideno. Surpreendentemente, o revestimento de acordo com a invenção não influencia o efeito biológico *in vivo*, contudo, devido à sua elevada resistência contra a humidade, o seguinte perfil de dissolução *in vitro* é mostrado: menos de 70% do agente ativo é libertado a partir do comprimido revestido por película em 30 segundos quando testado a 37°C de temperatura na água, acima de pH=4,5 e agitado a 50 rpm.

A presente invenção é agora explicada em detalhe pelos exemplos seguintes.

Exemplo 1:

Ingredientes	Quantidades
Drospirenona	3,0 mg
Etinilestradiol	0,03 mg
Lactose monohidrato	48,67 mg
Amido de milho	15,0 mg
Amido pré-gelatinizado modificado	10,0 mg
PVP	2,5 mg
Estearato de magnésio	0,8 mg
Revestimento de película (copolímero de ácido metacrílico)	2,0 mg
Total:	82,0 mg

Os núcleos dos comprimidos preparados de acordo com o procedimento descrito anteriormente são revestidos por película. Para a preparação do revestimento por película são realizadas as seguintes etapas. Sob agitação contínua a alta velocidade o detergente agitado (laurilsulfato de sódio) é disperso numa parte da água purificada, e depois o ácido esteárico e componentes de polímero são adicionados à mistura. Ao mesmo tempo o pigmento (dióxido de titânio) é disperso na outra parte da água purificada, depois as duas partes de dispersões obtidas são misturadas e ainda agitadas. Finalmente, o revestimento obtido é vaporizado nas superfícies dos núcleos dos comprimidos e secos.

Exemplo 2:

Ingredientes	Quantidades
Drospirenona	3,0 mg
Etinilestradiol	0,03 mg
Lactose monohidrato	48,67 mg
Amido de milho	15,0 mg
Amido pré-gelatinizado modificado	10,0 mg
Poliacrilina potássica	2,5 mg
Estearato de magnésio	0,8 mg
Revestimento de película (copolímero de ácido metacrílico)	2,0 mg
Total:	82,0 mg

Os núcleos dos comprimidos preparados de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1 são revestidos com película. Para a preparação do revestimento com película são realizadas as seguintes etapas. Sob agitação contínua a alta velocidade o detergente agitado (laurilsulfato de sódio) é disperso numa parte da água purificada, e depois o ácido esteárico e componentes de polímero são adicionados à mistura. Ao mesmo tempo o pigmento (dióxido de titânio) é disperso na outra parte da água purificada, depois as duas partes de dispersões obtidas são misturadas e ainda agitadas. Finalmente, o revestimento obtido é vaporizado nas superfícies dos núcleos dos comprimidos e secos.

Exemplo 3.

Ingredientes	Quantidades
Drospirenona	3,0 mg
Etinilestradiol	0,03 mg
Lactose monohidrato	48,67 mg
Amido de batata	15,0 mg
Amido pré-gelatinizado modificado	10,0 mg
Poliacrilina potássica	2,5 mg
Estearato de magnésio	0,8 mg
Revestimento de película (copolímero de ácido metacrílico)	2,0 mg
Total:	82,0 mg

Os núcleos dos comprimidos preparados de acordo com o procedimento descrito anteriormente são revestidos com película. Para a preparação do revestimento com película são realizadas as seguintes etapas. Sob agitação contínua a alta velocidade o detergente agitado (laurilsulfato de sódio) é disperso numa parte da água purificada, e depois o ácido esteárico e componentes de polímero são adicionados à mistura. Ao mesmo tempo o pigmento (dióxido de titânio) é disperso na outra parte da água purificada, depois as duas partes de dispersões obtidas são misturadas e ainda agitadas. Finalmente, o revestimento obtido é vaporizado nas superfícies dos núcleos dos comprimidos e secos.

Lisboa, 23 de Outubro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de comprimidos revestidos por película contendo o agente ativo drospirenona que compreende dissolver drospirenona em etanol, depois encharcar continuamente ou periodicamente a solução obtida para a superfície do leito fluidizado num equipamento fluidizador sem pressão de vaporização enquanto controlando a temperatura do produto obtido removendo as moléculas do solvente do material húmido por uma corrente de ar quente, e os núcleos obtidos são revestidos por película com uma solução orgânica e/ou aquosa ou dispersão de um polímero formador de película.

2. Um processo de acordo com a reivindicação 1 em que o polímero formador de película é selecionado a partir do grupo que consiste em ácido acrílico, ácido metacrílico, metoxietilacrilato, acetato de celulose, óxido de etileno e óxido de polietileno, copolímero de etileno e acetato de vinilo, metilcelulose, acetato de polivinilo, polivinilo álcool, polivinilo pirrolidona, politetrafluoretileno e cloreto de polivinilideno.

3. Um processo de acordo com a reivindicação 2 em que o polímero formador de película é copolímero E de aminoalquilo metacrilato.

Lisboa, 23 de Outubro de 2012

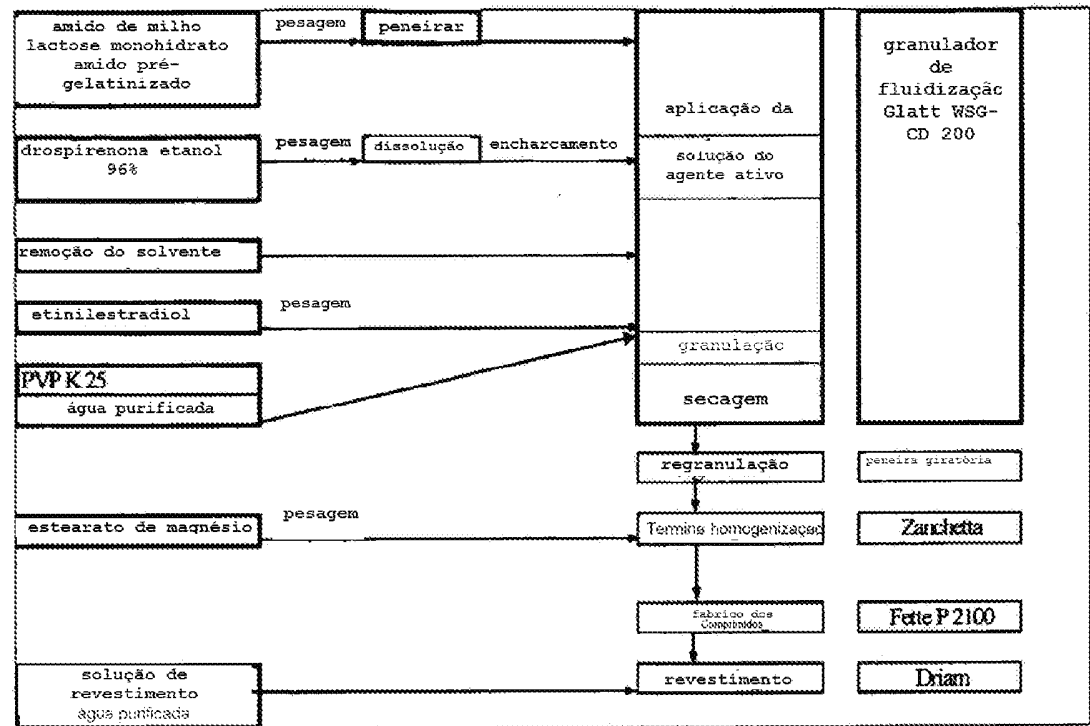


Figura 1

Curvas de humidificação, métodos de revestimento
por encharcamento e por vaporizador

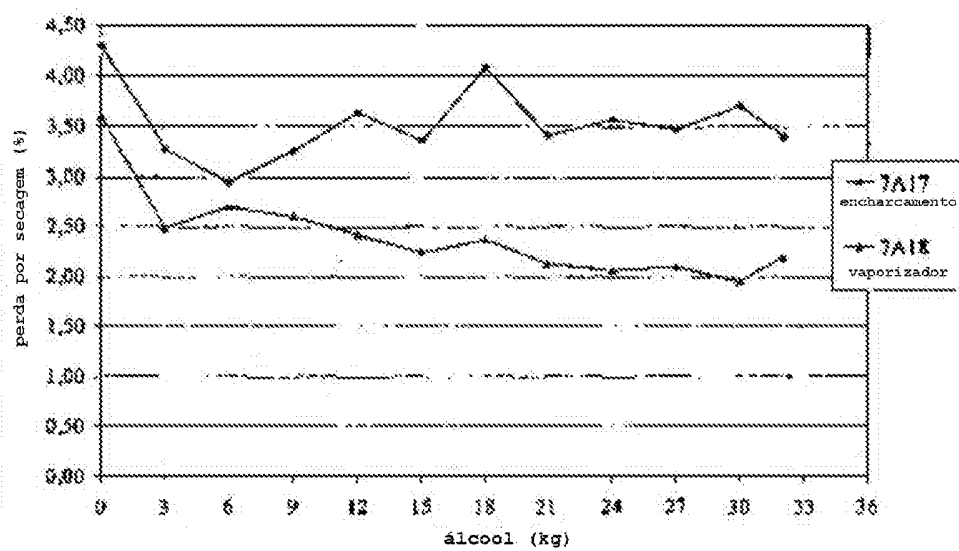


Figura 2