



PI02100967
PI02100967

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0210096-7

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0210096-7

(22) Data do Depósito: 30/05/2002

(43) Data da Publicação do Pedido: 05/12/2002

(51) Classificação Internacional: A61K 9/28; A61K 31/4402; A61K 47/34; A61K 9/16; A61P 1/10

(30) Prioridade Unionista: 30/05/2001 GB 0113074.9; 24/12/2001 GB 0130957.4; 13/05/2002 GB 0210905.6

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO BISSACODIL E POLOXÂMERO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA NA FORMA DE CÁPSULA CHEIA E USO DE POLOXÂMERO E BISSACODIL

(73) Titular: EURO-CELTIQUE S.A., Sociedade Luxemburguesa. Endereço: 122, Boulevard de La Petrusse, L - 2330 - Luxemburgo, Luxemburgo (LU).

(72) Inventor: DEREK ALLAN PRATER; HASSAN MOHAMMED; MALCOLM WALDEN; GEOFF HAYES; HARJIT TAMBER

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 30/06/2015, observadas as condições legais.

Expedida em: 30 de Junho de 2015.

Assinado digitalmente por:

Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO BISSACODIL E POLOXÂMERO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA NA FORMA DE CÁPSULA CHEIA E USO DE POLOXÂMERO E BISSACODIL**".

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a uma composição laxativa, a processos para a preparação de composições laxativas e a formulações intermediárias para uso na preparação de produtos farmacêuticos acabados.

Antecedentes da Invenção

Combinações de laxantes estimulantes e emolientes de fezes são conhecidas no mercado. Por exemplo, cápsulas e suspensões de co-dantrâmico contêm dantron e poloxâmico (copolímeros em bloco de polioxi-etileno-polioxipropileno) e cápsulas de co-docussato contêm dantron e docussato sódico. Esses produtos têm sido eficazes no tratamento de constipação, especialmente nos mais velhos e em pacientes que sofrem de constipação resultante da administração de analgésicos opiáceos. Tais produtos de combinação têm uma reputação de serem eficazes e ainda suaves. No entanto, as autoridades reguladoras examinaram com muito cuidado a segurança de laxantes estimulantes e restringiram indicações de laxantes contendo dantron a pacientes com câncer. As preparações contendo fenolftaleína foram removidas de muitos mercados devido à preocupação com carcinogenicidade potencial. O teste de carcinogenicidade foi realizado ou está em andamento com outros laxantes estimulantes e é provável que outras moléculas sejam submetidas à restrição de indicações ou remoção do mercado.

Bissacodil é um laxante estimulante de difenilmetano usado para o tratamento de constipação e evacuação intestinal. Ela age principalmente no intestino grosso dentro de 6-12 horas seguindo a administração oral. O bissacodil foi recentemente submetido a teste de carcinogenicidade e foi mostrado estar livre de potencial carcinogênico/mutagênico e, desse modo, de uma perspectiva segura, é o laxante estimulante de escolha. No entanto,

o bissacodil é diretamente irritante para a mucosa intestinal do intestino superior e pode causar prisão de ventre e dor epigástrica. Para reduzir a incidência de tais efeitos o bissacodil é convencionalmente administrado como comprimidos entéricos-revestidos (por exemplo, Dulcolax, Boehringer), em doses de 5-15 mg diariamente. Devido à natureza irritante descrita do composto ativo e a sensibilidade da droga ao baixo pH do ambiente gástrico, os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não dentro de uma hora de leite ou antiácidos. O bissacodil está também disponível como supositórios, com o início da ação dentro de 20-60 minutos, mas não como um líquido oral ou sachê comercialmente disponível.

As formas de dosagem revestidas entéricas não se prestam a produtos de combinação. Um produto de combinação de bissacodil revestido entérico com poloxâmero é particularmente difícil, uma vez que o último é um sólido de ponto de fusão baixo, ceroso, de alta dose, que não pode ser imediatamente formulado em uma forma de dosagem sólida de tamanho adequado para aceitação pelo paciente.

Uma formulação de combinação de bissacodil pode ser feita através do método da patente EP-A- 642.786 que envolve a fusão de um emoliente de fezes normalmente sólido, tal como um poloxâmero, dispersão/dissolução do bissacodil ou outro laxante estimulante no fundido, enchimento das cápsulas, e permitir que as cápsulas esfriem. Tal produto terá vantagens com relação à forma de dosagem e outras propriedades. No entanto, foi inesperadamente constatado que o bissacodil é instável em poloxâmero e também que o bissacodil e o poloxâmero interagem, com a degradação do bissacodil sendo acelerada na presença de poloxâmero. A preparação de cápsulas contendo um fundido quente de bissacodil e poloxâmero (conforme usado para cápsulas de co-dantrâmero), que são então entericamente revestidas, é desse modo improvável de produzir um produto que seja quimicamente estável e tenha uma vida em prateleira satisfatória. Além disso, a escala de produção de revestimento entérico de cápsulas contendo um sólido de baixo ponto de fusão, ceroso, é muito difícil devido à fusão e vazamento ou amolecimento e deformação do poloxâmero de baixo ponto de

fusão, ceroso.

Sumário da Invenção

A presente invenção provê composições farmacêuticas que compreendem emoliente de fezes e bissacodil entérico revestido. Composições típicas incluem partículas entéricas revestidas de bissacodil ou comprimidos entéricos revestidos de bissacodil. Partículas ou comprimidos de bissacodil entéricos revestidos são parte desta invenção como formulações intermediárias para uso na fabricação de composições farmacêuticas acabadas compreendendo ainda um emoliente de fezes.

De preferência, o bissacodil é estabilizado contra degradação causada pelo revestimento entérico. Desse modo, para melhor estabilidade, pode ser apropriado incluir um revestimento de barreira entre os núcleos de bissacodil e o revestimento entérico, e/ou incluir um outro revestimento nas partículas de bissacodil entéricas revestidas ou comprimidos entéricos revestidos de bissacodil. Os comprimidos feitos das partículas entéricas revestidas acima mencionadas são também parte desta invenção, embora atualmente sejam preferidos os revestimento entéricos revestidos feitos de núcleos de bissacodil.

A presente invenção pode prover um laxante seguro e eficaz, ainda que suave, utilizando uma dose menor de bissacodil entérico revestido combinada com um emoliente de fezes. A formulação acabada pode tomar a forma de uma cápsula cheia. O enchimento pode ser emoliente de fezes e as partículas entéricas revestidas ou comprimidos entéricos revestidos.

A invenção provê ainda métodos de preparação de formulações intermediárias, métodos de preparação das composições farmacêuticas acabadas e métodos de tratamento de constipação e mau funcionamentos associados do corpo humano ou animal, o que envolve administração de uma composição laxante da presente invenção.

Modalidades Preferidas

As partículas da presente invenção estão adequadamente na faixa de tamanho de 1 a 2000 μ , de preferência 5 a 500 μ , com mais preferência 10 a 100 μ . Elas são empregadas na fabricação de composições far-

macêuticas. A principal apresentação é uma forma de dosagem sólida de comprimido/cápsula oral. Uma apresentação líquida oral é também provida. Um sachê cheio com grânulos para reconstituição em líquidos é uma outra possibilidade dentro da presente invenção. As partículas são tipicamente

5 partículas não-comprimidas, e, por exemplo, não tomam a forma de comprimidos.

O emoliente de fezes é adequadamente poloxâmero, embora outras possibilidades incluam docussato sódico. O produto preferido emprega poloxâmero, por exemplo, com uma razão de bissacodil:poloxâmero em

10 peso de 1:50 a 1:200, de preferência cerca de 1:100, como em 2,5 mg de bissacodil com 250 mg de poloxâmero ou 5 mg de bissacodil com 500 mg de poloxâmero. Um produto empregando docussato pode incluir 30 mg a 50 mg de docussato, por exemplo, em uma razão em peso de bissacodil:docussato de 1:5 a 1:250, tal como 1:6 a 1:200, como em 2,5 mg de bissacodil com 30

15 mg ou 100 mg de docussato, ou 5 mg de bissacodil com 250 mg ou 500 mg de docussato.

Na discussão que segue, o emoliente de fezes é poloxâmero, mas os métodos de produtos podem ser modificados para outros emolientes de fezes.

20 As composições farmacêuticas da presente invenção têm um composto ativo bissacodil revestido com um revestimento entérico tal como polímero entérico para restringir o contato entre a droga e a parede do estômago e entre a droga e o fluido gástrico de pH baixo, desse modo superando a natureza irritante do bissacodil dentro da região gástrica.

25 Vários tipos de polímeros de revestimento entérico comerciais são candidatos a materiais de revestimento para fazer partículas ou comprimidos de bissacodil entéricos revestidos, incluindo dispersões aquosas ou soluções orgânicas de polímeros entéricos tal como co-polímeros de ácido metacrílico (Eudragit L ou S), ftalato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de acetato de

30 polivinila, etc.

Muitos dos polímeros de revestimento entérico comerciais têm o

potencial de interagir com o bissacodil, especialmente na presença de umidade, por exemplo, durante operações de revestimento ou formação. Por exemplo, pode haver grupos de ácido carboxílico livres. Desse modo, particularmente onde os testes de estabilidade sugerirem a necessidade, é preferido incluir um revestimento de barreira antes do revestimento entérico. O revestimento de barreira é tipicamente um que dissolve ou dispersa rapidamente.

Como uma alternativa para um revestimento de barreira, é possível neutralizar parcialmente os grupos de ácido carboxílico livres e desse modo reduzir a interação potencial com bissacodil. Com relação a isso, o pH é geralmente trazido para o mais neutro possível. Apenas neutralização parcial dos grupos ácidos é possível quando usando bases contendo íons de metal alcalino, alcalino-terroso ou outros uma vez que esses não são removidos para permitir que os grupos ácidos tomem forma novamente quando da secagem. Por exemplo, para Eudragit L 30 D-55 quando usando hidróxido de sódio, o pH é levado para cerca de pH 5, e o resultado é que cerca de 6% dos grupos de ácido carboxílico livres são neutralizados. Quando usando um álcali de não-metal tal como hidróxido de amônio, a neutralização pode ser adicionalmente conduzida, uma vez que a amônia pode evaporar quando da secagem do polímero. Desse modo, a invenção pode prover um produto de bissacodil com um revestimento entérico diretamente aplicado ao bissacodil, produto que é substancialmente livre de produtos de degradação de bissacodil.

Desse modo, em uma modalidade, a invenção provê um comprimido compreendendo um núcleo contendo bissacodil e tendo um revestimento entérico, onde o revestimento entérico do bissacodil entérico revestido é de material entérico parcialmente neutralizado.

Em uma outra modalidade, a invenção provê um comprimido compreendendo um núcleo contendo bissacodil e tendo um revestimento entérico, compreendendo ainda uma barreira entre o núcleo e o revestimento entérico.

Ainda, poloxâmico tem o potencial de plastificar muitos dos po-

límeros de revestimento entéricos comerciais. Desse modo, particularmente onde os testes de estabilidade sugerirem a necessidade, é preferido incluir um outro revestimento sobre o revestimento entérico. O outro revestimento é tipicamente um que dissolve ou dispersa rapidamente.

- 5 É preferido prover um produto, o qual pode ser partículas de bis-sacodil ou comprimidos de bissacodil, tendo a barreira ou o revestimento entérico neutralizado, e/ou o outro revestimento. Onde ambos um revesti-mento de barreira e um outro revestimento forem incluídos, eles podem ser da mesma composição ou de uma diferente. A seleção de excipientes é feita
10 com relação à sua compatibilidade com bissacodil e outros ingredientes, e seu estado como materiais bem-estabelecidos, prontamente disponíveis e comumente usados com estados reguladores e perfis de segurança aceitá-veis.

Forma de Dosagem Sólida

- 15 A forma de dosagem sólida da presente invenção compreende adequadamente as partículas de bissacodil entéricas revestidas e um emoli-ente de fezes, de preferência em forma de dosagem unitária. Emolientes de fezes adequados incluem poloxâmeros tal como poloxâmero 188, bem como docussato sódico. A dose unitária está de preferência disponível em mais de
20 uma potência, e, por exemplo, pode ser 2 a 3 mg de bissacodil em uma for-ma de dosagem baixa, e 4 a 6 mg de bissacodil em uma forma de dosagem alta.

- É possível mas não atualmente preferido preparar cápsulas de bissacodil/poloxâmero contendo 2,5/250 mg e 5/500 mg para uma formula-
25 ção comum, encapsulada em pesos de carga diferentes, usando as técnicas da EP 642.786. Os tamanhos de cápsula adequados compreendem tama-nho 1 e tamanho estendido 0 ou menor para as apresentações padrão e fortes, respectivamente.

Enchimento de sachê de unidade entérica revestida

- 30 O desenvolvimento de suspensão aquosa de um produto de bis-sacodil é baseado no uso de partículas entéricas revestidas. Uma dispersão aquosa de partículas de bissacodil entéricas revestidas suspensas em meio

ácido (por exemplo, aromatizado com cítrico) para preservar o revestimento entérico pode ser reconstituída a partir de um pó seco. As formulações adequadas podem incluir diluentes, tal como lactose, sacarose, manitol, sorbitol ou poloxâmero, agentes de aromatização; ajustadores de pH tal como ácido cítrico; ou agentes de suspensão tal como HPMC, CMC ou goma xantano. As partículas de bissacodil entéricas revestidas e poloxâmero podem ser granuladas com outros excipientes, para dar um pó de fluxo livre que pode ser enchido em sachês.

O produto pode ser um produto de pulverização ou como partícula/grânulo para reconstituição em líquido.

Dispersão aquosa de unidade entérica revestida

Atualmente não há formulação oral líquida de bissacodil no mercado, mais provavelmente por causa dos desafios associados com o revestimento entérico de partículas. Formulação de uma dispersão em um pH ácido para preservar o revestimento entérico é a abordagem preferida. Esta abordagem de formulação é também provável de requerer excipientes tal como agente de suspensão, aromatizante e preservativo.

Outros Excipientes

Excipientes adicionais podem ser incluídos em qualquer composição farmacêutica da presente invenção, conforme necessário, por exemplo, auxiliares de processamento tal como antioxidantes, ligante, agente de suspensão, aromatizante.

Opções de Embalagem

A presente invenção provê embalagens contendo composições farmacêuticas da presente invenção. Opções incluem embalagens blister para cápsulas ou comprimidos, sachês para grânulos para pulverização ou constituição em líquidos e garrafas de vidro para dispersão aquosa.

Vida em prateleira

Para produtos de forma de dosagem sólida, um objetivo de 18 meses a 3 anos em temperatura ambiente é desejável em um produto comercial. Para dispersão aquosa, um objetivo correspondente é 18 meses a 2 anos em temperatura ambiente.

Em modalidades preferidas da presente invenção, a quantidade de produtos de degradação de bissacodil após 3 meses de armazenamento a 30°C e 60% de umidade relativa é menos do que 0,5% em peso, geralmente 0,4% ou menos, por exemplo, 0,3% ou menos. Os produtos de degradação serão geralmente 4,4'-(2-piridinilmetileno)bisfenol e 4,4'-(2-piridinilmetileno)bisfenol.

Os produtos da presente invenção podem tomar muitas formas, e várias formas de fabricação estão disponíveis, como segue.

Minicomprimidos de bissacodil revestidos entéricos enchidos em uma cápsula seguido por adição de poloxâmero fundido ou vice-versa

Minicomprimidos de 1 a 5 mm de diâmetro podem ser fabricados através de granulação ou compressão direta usando excipientes e técnicas de processamento que são bem-conhecidos. Vários aditivos convencionais podem ser empregados, por exemplo: diluentes tal como lactose, celulose microcristalina, fosfato de cálcio; ligantes tal como povidona, hipromelose, hidroxipropil celulose; desintegrantes tal como croscarmelose de sódio, crospovidona, amido modificado, amido; lubrificantes e agentes de deslizamento tal como estearato de magnésio, óleo vegetal hidrogenado, fumarato de estearila de sódio, sílica coloidal anidra, talco. A mistura em pó ou granulada pode ser comprimido em comprimidos usando máquinas de fabricação de comprimido convencionais. Os comprimidos prensados podem então ser entericamente revestidos ou de dispersões aquosas ou soluções orgânicas de polímeros entéricos usando materiais tradicionais tal como copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit L ou S), ftalato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de acetato de polivinila, etc. Usando uma máquina de cápsula equipada para manuseamento de ambos comprimidos e encapsulação de fundido quente, utilizando duas ou mais estações de enchimento, um comprimento entérico revestido é enchido em cada cápsula na primeira estação. O poloxâmero fundido é então enchido nas cápsulas na parte superior do comprimido revestido entérico na segunda estação de enchimento, e a cápsula fechada. Alternativamente, o fundido de poloxâmero pode ser enchido na

primeira estação de enchimento e o comprimido adicionado na segunda estação na máquina.

Partículas de bissacodil entéricas revestidas enchidas em cápsulas seguido por adição de poloxâmero fundido ou vice-versa, e dispersão de partículas de bissacodil entéricas revestidas em poloxâmero fundido e enchimento da dispersão fundida em cápsulas.

As partículas de bissacodil entéricas revestidas podem ser preparadas através de várias tecnologias:

Secagem por Pulverização

O bissacodil pode ser dissolvido ou disperso em uma solução de polímero entérico tal como dispersões aquosas ou soluções orgânicas de polímeros entéricos, usando materiais tradicionais tal como co-polímeros de ácido metacrílico (Eudragit L ou S), ftalato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de acetato de polivinila, etc. Solventes orgânicos adequados incluem, por exemplo, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etila, diclorometano. Secagem por pulverização com solventes orgânicos pode evitar a necessidade de proteger o bissacodil com um revestimento de barreira. Opcionalmente, plastificantes tal como citrato de trietila, acetato de trietila, polietileno glicol, sebacato de dibutila podem ser adicionados. Opcionalmente anticolantes/antiaderentes tal como talco, monoestearato de glicerol, sílica coloidal anidra podem ser adicionados. Secadores por pulverização adequados incluiriam aqueles fabricados pela DryTec ou Nitro. A solução ou suspensão pode ser atomizada por um atomizador apropriado, por exemplo, hidráulico, pneumático, disco de fiação ou ultra-sônico.

Se o bissacodil for suspenso em uma solução do polímero e então seco por pulverização a partícula resultante vai compreender um núcleo de bissacodil com um revestimento de polímero entérico. Alternativamente, se o bissacodil for dissolvido na solução de polímero, então as partículas resultantes serão uma matriz de bissacodil/polímero entérico. Alternativamente, através de seleção apropriada de um sistema de solvente misto, a droga pode ser dissolvida inicialmente mas durante o processo de secagem

por pulverização precipita antes do polímero entérico para dar uma dispersão muito fina de droga no polímero entérico.

A droga pode estar presente ou na forma cristalina ou amorfa.

Extrusão do Fundido

5 O bissacodil pode ser misturado com polímeros entéricos, tal como co-polímeros de ácido metacrílico (Eudragit L ou S), ftalato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de acetato de polivinila, etc. A mistura de droga/polímero é então extrudada em filamentos finos usando, por exemplo, um extrusor de
10 eixo duplo tal como aqueles feitos pela Leisteritz ou Brabender. O extrudado resultante pode ser ou cortado em comprimentos curtos ou moído em partículas finas. O bissacodil é então intimamente misturado e incorporado no polímero entérico sob a força de calor e pressão durante o processo de extrusão do fundido. Opcionalmente, plastificantes, lubrificantes e diluentes
15 podem ser adicionados para facilitar o processamento.

As partículas podem ser opcionalmente novamente revestidas com mais polímero entérico, com ou sem a adição de outros ingredientes tal como plastificantes, agentes anticolagem, agentes antiaderentes, etc.

A droga pode estar presente ou na forma cristalina ou amorfa.

20 Co-acervação

O bissacodil pode ser dissolvida ou dispersa em um solvente adequado. O polímero entérico é dissolvido em um solvente orgânico adequado ou pode ser usado como uma dispersão aquosa, usando materiais tradicionais tal como copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit L ou S),
25 ftalato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose, ftalato de acetato de polivinila, etc. Solventes orgânicos adequados incluem, por exemplo, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etila, diclorometano. Opcionalmente plastificantes tal como citrato de trietila, acetato de trietila, polietileno glicol, sebacato de dibu-
30 tila podem ser adicionados. Opcionalmente anticolantes/antiaderentes tal como talco, monoestearato de glicerol, sílica coloidal anidra podem ser adicionados. A solução de droga e polímero são emulsificados de modo que

substância da droga é revestida com/precipita na solução/dispersão de polímero entérico. Enquanto misturando, os solventes são removidos através de evaporação ou extração em um outro solvente onde ambos a substância da droga e polímero são essencialmente insolúveis. As partículas de droga revestidas são então coletadas através de peneiramento/separação e secas para remover solventes residuais.

Se a bissacodil for suspensa em uma fase e emulsificada com uma solução do polímero em uma outra fase, então a partícula resultante vai compreender um núcleo de bissacodil com um revestimento de polímero entérico. Alternativamente, se o bissacodil for dissolvido e misturado com a solução de polímero, então as partículas resultantes serão uma matriz de bissacodil/polímero entérico. Alternativamente através de seleção apropriada de um sistema de solvente misto, a droga pode ser dissolvida inicialmente, mas durante o processo de mistura precipita antes do polímero entérico para dar uma dispersão muito fina de droga no polímero entérico.

Os diferentes revestimentos podem ser aplicados ou em etapas realizando cada procedimento de revestimento, novo revestimento das partículas revestidas, e então aplicação de um outro procedimento de revestimento, em sistemas de solvente/suspensão apropriados ou usando sistemas de multifase, por exemplo, fazendo uma emulsão da droga em óleo com água fora contendo um agente de revestimento solúvel em água ou ácido, por exemplo, HPMC, sistema que é então disperso em uma outra fase de óleo contendo um solvente orgânico e polímero entérico, e então remoção dos solventes de maneira conhecida através de evaporação/extração conforme apropriado.

A droga pode estar presente ou na forma cristalina ou amorfa.

Revestimento de Leito de Fluido

As partículas de bissacodil, adequadamente de tamanho 500 µm ou menos, podem ser revestidas com polímero entérico tal como dispersões aquosas ou soluções orgânicas de polímeros entéricos, usando materiais tradicionais tal como copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit L ou S), ftalato de acetato de celulose, butirato de acetato de celulose, ftalato de hi-

droxipropil metil celulose, ftalato de acetato de polivinila, etc. Solventes orgânicos adequados incluem, por exemplo, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etila, diclorometano. Opcionalmente, plastificantes tal como citrato de trietila, acetato de trietila, polietileno glicol, sebacato de dibutila podem ser adicionados. Opcionalmente, anticolantes/antiaderentes tal como talco, monoestearato de glicerol, sílica coloidal anidra podem ser adicionados. O revestimento pode ser aplicado usando um agente de revestimento de leito fluidizado tal como aqueles fabricados pela Glatt ou Aeromatic, usando, por exemplo, Wurster, Wurster de alta velocidade ou sistemas de pulverização tangenciais. Revestimento de leito fluidizado pode ser tipicamente utilizado para partículas de droga de 80 µm e acima, mas com controle cuidadoso pode ser também aplicável a partículas menores.

Método de Granulação

Como uma alternativa para revestimento em pó, o revestimento de grânulos de tamanho de partícula pequeno pode ser aceitável. Grânulos ativos podem ser produzidos ou através de granulação a úmido ou compactação de rolo e moagem. No caso de granulação a úmido, a dispersão/solução de polímero entérica pode ser usada como o agente de ligação ou alternativamente esta pode ser substituída com um ligante convencional. Grânulos/esferóides densos podem ser também formados através de tecnologia de extrusão com ou sem esferonização. Usando qualquer uma dessas técnicas, os grânulos produzidos são caracterizados pela sua alta densidade, área de superfície pequena, formato uniforme e distribuições de tamanho estreitas. Grânulos/esferóides podem ser então revestidos com a dispersão/solução de polímero entérica em um aparelho de revestimento de leito fluido. Revestimento com pulverização eficiente pode ser facilitado pelas características do grânulo/esferóide. Uma extensão adicional desta abordagem, onde a variabilidade no revestimento entérico dos grânulos ou esferóides é um problema, é a compressão de grânulos em minicomprimidos para aumentar a capacidade de reprodução antes do revestimento.

Alternativa para Poloxâmero Fundido

Como uma alternativa para o uso de poloxâmero fundido em

cargas de cápsula, poloxâmero na forma de grânulos de fluxo livre pode ser usado junto com partículas de bissacodil entéricas revestidas ou minicomprimidos para cápsulas ou sachês de enchimento de pó. As partículas de poloxâmero são adequadamente de tamanho 500 µm ou menos.

5 Com esta alternativa, um dos problemas encontrados quando trazendo as partículas de poloxâmero em contato com o revestimento entérico do comprimido é que as partículas de poloxâmero grudam no material entérico e o poloxâmero tem um efeito plastificante sobre o revestimento. Quando o poloxâmero é removido/dissolvido há conseqüentemente uma
10 área enfraquecida no revestimento entérico ou o revestimento pode ser até mesmo perdido. Este enfraquecimento leva à liberação do ingrediente ativo mesmo em pH ácido. Por esta razão, é preferido que um revestimento de proteção seja aplicado sobre o revestimento entérico. Este revestimento protege o material entérico do poloxâmero, e geralmente será instantanea-
15 mente disperso quando do contato com água. Qualquer celulose solúvel em água ou outro material de revestimento poderia ser usado. Outros materiais de revestimento são, por exemplo, polímeros acrílicos solúveis em água ou ácido, por exemplo, Eudragit E, álcool de polivinila e polivinil pirrolidona. Celuloses solúveis em água adequadas em adição a HPMC são hidroxipropil
20 celulose, metil celulose e carboximetil celulose de sódio. Aqui, é preferido hidroxipropilmetil celulose com uma pequena quantidade de citrato de trietila como plastificante.

Conforme explicado, o material entérico tem o potencial de catalisar a degradação do bissacodil em temperaturas elevadas e na presença
25 de umidade. A fim de evitar este problema, uma forma parcialmente neutralizada de material entérico pode ser usada. Desse modo, o material entérico tipicamente tem grupos carboxila livres, tal como acontece com Eudragit. O material Eudragit que pode ser obtido dos fabricantes tem um pH de 2,5 a 2,7. Com relação a isso, o pH é geralmente trazido para o mais próximo do
30 neutro possível. Apenas neutralização parcial dos grupos ácidos é possível quando usando bases contendo íons de metal alcalino, alcalino-terroso ou outro metal uma vez que esses não são removidos para permitir que grupos

ácidos se refaçam quando da secagem. Por exemplo, quando usando hidróxido de sódio, o pH é levado para cerca de pH 5, e o resultado é que cerca de 6% dos grupos de ácido carboxílico livres são neutralizados. Quando usando um álcali volátil tal como hidróxido de amônio, a neutralização pode ser adicionalmente realizada, uma vez que a amônia pode evaporar quando da secagem do polímero.

Desse modo, em um aspecto, são providos partículas ou comprimidos de bissacodil entéricos revestidos com um revestimento entérico parcialmente neutralizado e um revestimento superior de proteção.

Uma outra formulação usa um primeiro revestimento de proteção solúvel em água aplicado diretamente ao núcleo do revestimento. Um revestimento entérico, que não precisa ser neutralizado, é aplicado e este é coberto com um revestimento superior de proteção, adicional. Desse modo, em um segundo aspecto, são providos partículas ou comprimidos de bissacodil entéricos revestidos com um primeiro revestimento de proteção solúvel em água, um revestimento entérico e um revestimento superior de proteção.

As presentes formulações usam um peso de revestimento de até 6%, cerca de 2%, para os revestimentos de proteção (cada um, no revestimento triplo) e até 20%, por exemplo, 5 a 20%, cerca de 10% para o revestimento entérico. Os pesos do revestimento são expressos como uma percentagem em peso do comprimido ou comprimido parcialmente revestido sendo revestido. Em geral, uma percentagem de peso de revestimento mais alta é aplicada para comprimidos menores e correspondentemente uma percentagem de peso de revestimento menor para comprimidos maiores.

Foi constatado que é particularmente vantajoso incluir um desintegrante tal como Ac-di-Sol nos núcleos de bissacodil das partículas da presente invenção. Ac-di-Sol é croscarmelose de sódio, um superdesintegrante, para assegurar a desintegração rápida e reproduzível do núcleo após o revestimento entérico ter sido dissolvido. O objetivo é atingir uma liberação rápida, tipicamente pelo menos 80% de dissolução do bissacodil em 45 minutos em pH 6,8.

Descrição dos Desenhos

A Figura 1 mostra a taxa e perfil de liberação de comprimidos entéricos revestidos de 5,0 mg de bissacodil feitos em uma escala piloto.

A Figura 2 mostra a taxa e perfil de liberação de comprimidos entéricos revestidos de 2,5 mg de bissacodil feitos em uma escala piloto.

Exemplos da invenção

A presente invenção é ilustrada pelos exemplos que seguem.

Exemplo 1

Bissacodil é separado para produzir partículas de menos do que 45 microns que são então misturadas com polímero Eudragit L100-55 na razão de droga para polímero de 1 para 10 (isto é, 10% de carga de droga) e dispersas em solução de hidróxido de amônio (0,05M) onde o polímero, mas não a droga, é solúvel. Na secagem por pulverização o polímero forma um revestimento sobre a partícula de bissacodil.

Exemplo 2

Revestimento triplo de 2,5 mg de bissacodil, cápsulas de poloxâmico de 250 mg

formulação de núcleo, quantidades mg/comprimido

	Bissacodil	2,50
20	Celulose microcristalina, Avicel* PH 101	15,85
	Lactose anidra	15,85
	Croscarmellose de sódio, Ac-Di-Sol*	0,40
	Estearato de magnésio	0,40
		35,00

* Avicel e Ac-Di-Sol são marcas registradas da FMC Corporation.

formulação de revestimento entérica, quantidades mg/comprimido

	Eudragit L 30 D-55**	2,79
	Citrato de trietila	0,560
	Aerosil 200	0,140
30	Água purificada	QS

** como suspensão de 30% peso/peso

formulação de revestimento de proteção, quantidades mg/comprimido

HPMC E5	0,630
Citrato de trietila	0,070
Água purificada	QS

As cápsulas cheias são feitas de acordo com o procedimento

5 que segue:

1. Mistura de todos os componentes de núcleo do comprimido exceto o estearato de magnésio em um misturador adequado (por exemplo, U-cone) por 10 minutos. Adição de estearato de magnésio e mistura por mais 5 minutos.

10 2. Compressão da mistura usando ferramenta côncava normal redonda de 4,0 mm em um peso de comprimido de 35 mg, dureza de não menos do que 2,0 kp em uma máquina de compressão giratória adequada (por exemplo, Fette 1200).

15 3. Preparação da solução de revestimento de proteção de HPMC.

4. Revestimento dos comprimidos com revestimento de HPMC usando um agente de revestimento de tambor adequado (por exemplo, Manesty Accela Cota) até que aproximadamente um aumento de 2% no peso do comprimido tenha sido conseguido (aproximadamente 60-100 minutos).

20 Deixar secar.

5. Preparação da dispersão de revestimento entérica Eudragit.

6. Revestimento dos comprimidos com revestimento entérico até que um aumento de aproximadamente 10% no peso do comprimido revestido tenha sido atingido (aproximadamente 150-200 minutos). Deixar secar.

25 7. Revestimento dos comprimidos com um revestimento de solução de HPMC até que um aumento adicionalmente de aproximadamente 2% no peso do comprimido tenha sido conseguido (aproximadamente 60-100 minutos). Deixar secar.

30 8. Lubrificação do Poloxâmico 188 com estearato de magnésio a 1% misturando por 10 minutos em um misturador adequado (por exemplo, Y-cone).

9. Enchimento de cápsulas de tamanho 1 com um comprimido

revestido de 2,5 mg de bissacodil seguido por 253 mg de Poloxâmero 188 lubrificado usando um aparelho de encher cápsula apropriado equipado com um acessório de enchimento duplo (por exemplo, Bosch 1500 provido com comprimidos duplos e mecanismo de enchimento de pó).

- 5 A uma batelada de cápsulas foi dada a designação de Batelada 1.

Exemplo 3

Revestimento triplo 5 mg de bissacodil, cápsulas de poloxâmero de 500 mg

- 10 formulação de núcleo, quantidades mg/comprimido

Bissacodil	5,00
Avicel PH 101	14,6
Lactose anidra	14,6
Ac-Di-Sol	0,40
15 Estearato de magnésio	0,40
	35,0

O procedimento do Exemplo 2 é repetido, mas usando cápsulas de tamanho estendido O (OE) e enchendo com 505 mg de Poloxâmero 188 lubrificado.

- 20 A uma batelada das cápsulas foi dada a designação Batelada 2.

Exemplo 4

Revestimento duplo 2,5 mg de bissacodil, cápsulas de poloxâmero de 250 mg

- 25 O procedimento do Exemplo 2 é repetido, mas excluindo a etapa 4 e, na etapa 5, uma solução de hidróxido de sódio 1 molar é usada para neutralização parcial da dispersão de Eudragit L 30 D-55 para pH 5,0 antes de misturar com outros ingredientes.

A uma batelada das cápsulas foi dada a designação Batelada 3.

Exemplo 5

- 30 Revestimento duplo de 5 mg de bissacodil, cápsulas de poloxâmero de 500 mg

O procedimento do Exemplo 3 é repetido com as modificações

do Exemplo 3.

A uma batelada das cápsulas foi dada a designação de Batelada 4.

Exemplo 6

5 Taxas e Perfis de Liberação

As Figuras 1 e 2 mostram os dados de taxa de liberação para as respectivas bateladas produzidas nos Exemplo 2 a 5, determinado de acordo com a USP XXV oage 2017 "Delayed Release Enteric Coated Particles - General Drug Release Standard", mas com lauril sulfato de sódio 0,55% p/v (SLS) em tampão de fosfato em pH 6,8.

Exemplo 7

Uma amostra das cápsulas chamada Batelada 1 do Exemplo 2 foi avaliada para dar os resultados mostrados para a Análise Inicial das tabelas que seguem. As cápsulas da Batelada 1 foram embaladas em blister de PVC revestido com PVdC com forro de folha de alumínio e submetidas a estudos de estabilização, dando os resultados mostrados nas tabelas que seguem após 3 meses a 30°C e 60% de umidade relativa.

(a) Dados analíticos

Produto: Cápsulas de Bissacodil/Poloxâmero 2,5 mg/250 mg

20 Batelada: 1

Recipiente: Blister de PVC revestido com PVdC com forro de folha de alumínio

	ANÁLISE INICIAL	3 MESES
BISSACODIL (mg/comp)	2,45	2,47
POLOXÂMERO (mg/comp)	253,4	249,4
TOTAL DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO (% em peso/peso)	0,26	0,30
TOTAL DE IMPUREZAS SINTÉTICAS (% em peso/peso)	0,10	0,10

(continuação)

	ANÁLISE INICIAL	3 MESES
TOTAL DE SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS (% em peso/peso)	0,35	0,40
UMIDADE-BISSACODIL (% em peso/peso)	2,5	3,0
UMIDADE-POLOXÂMERO (% em peso/peso)	0,5	0,6
DUREZA DO COMPRIMIDO (kp)	7	7

Produto: Cápsulas de Bissacodil/Poloxâmero 2,5 mg/250 mg

Batelada: 1

Recipiente: Blister de PVC revestido com PVdC com forro de folha de alumínio

DISSOLUÇÃO DE BISSACODIL (MÉDIA)	ANÁLISE INICIAL	3 MESES
120 min	0	0
125 min	19	23
130 min	47	50
140 min	69	73
165 min	88	91
180 min	92	95
>180 min	99	99

5 Produto: Cápsulas de Bissacodil/Poloxâmero 2,5 mg/250 mg

Batelada: 1

Recipiente: Blister de PVC revestido com PVdC com forro de folha de alumínio

DISSOLUÇÃO DE POLOXÂMERO (MÉDIA)	ANÁLISE INICIAL	2 MESES	3 MESES
10 min	22	--	19
20 min	68	--	67
30 min	94	--	95
45 min	101	--	101
60 min	101	--	102

Comentários

- Nenhuma mudança no conteúdo de bissacodil do inicial (2,47 mg/comprimido). Nenhum aumento significativo no total de substâncias relacionadas (0,40% p/p). A dissolução de bissacodil não mostrou nenhuma mudança da inicial (0% liberado em ácido, 91% liberados após 45 minutos em tampão de pH 6,8). 2% de diminuição no teor de poloxâmero do inicial (249,4 mg/cápsula). Análise de dissolução de poloxâmero não mostrou nenhuma mudança da inicial (101% liberados após 45 minutos). Um leve aumento no teor de umidade foi observado de ambos bissacodil e poloxâmero. Nenhuma mudança significativa para os testes restantes comparado com os iniciais.

Exemplo 8

Da mesma maneira a estabilidade da Batelada 2 do Exemplo 3 foi investigada e deu os resultados nas tabelas que seguem:

a) Dados analíticos

- 15 Produto: Cápsulas de Bissacodil/Poloxâmero 5,0 mg/500 mg

Batelada: 2

Recipiente: Blister de PVC revestido com PVdC com forro de folha de alumínio

	ANÁLISE INICIAL	3 MESES
BISSACODIL (mg/comp)	5,01	4,86
POLOXÂMERO (mg/comp)	502,7	500,4
TOTAL DE PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO (% em peso/peso)	0,25	0,26
TOTAL DE IMPUREZAS SINTÉTICAS (% em peso/peso)	0,10	0,10
TOTAL DE SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS (% em peso/peso)	0,34	0,35
UMIDADE-BISSACODIL (% em peso/peso)	2,5	2,6
UMIDADE-POLOXÂMERO (% em peso/peso)	0,7	0,6
DUREZA DO COMPRIMIDO (kp)	8	8

b) dissolução de bissacodil

Produto: Cápsulas de Bissacodil/Poloxâmero 5,0 mg/500 mg

Batelada: 2

Recipiente: Blister de PVC revestido com PVdC com forro de folha de alumínio

DISSOLUÇÃO DE BISSACODIL (MÉDIA)	ANÁLISE INICIAL	3 MESES
120 min	0	0
125 min	18	17
130 min	41	41
140 min	62	62
165 min	86	85
180 min	92	91
>180 min	102	101

5 c) Dissolução do poloxâmero

Produto: Cápsulas de Bissacodil/Poloxâmero 5,0 mg/500 mg

Batelada: 2

Recipiente: Blister de PVC revestido com PVdC com forro de folha de alumínio

DISSOLUÇÃO DE POLOXÂMERO (FAIXA)	ANÁLISE INICIAL	3 MESES
10 min	16-24	12-23
20 min	53-76	52-66
30 min		78-94
45 min	101-103	99-103
60 min	101-103	100-104

Comentários

- 10 3% de diminuição no teor de bissacodil do inicial (4,86 mg/comprimido). Nenhum aumento significativo no total de substâncias relacionadas (0,35% p/p). 4,4-(2-piridinil metileno)bisfenol foi detectado. A dissolução de bissacodil não mostrou nenhuma mudança da inicial (0% liberado em ácido, 85% liberados após 45 minutos em tampão de pH 6,8). Nenhuma mudança
- 15 no teor de poloxâmero do inicial (500,4 mg/cápsula). Análise de dissolução

de poloxâmero não mostrou nenhuma mudança da inicial (102% liberados após 45 minutos). Nenhuma mudança significativa para os testes restantes comparado com os iniciais.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo bissacodil e poloxâmico, em que o bissacodil é revestido com um revestimento entérico, caracterizada pelo fato de que um revestimento de proteção é aplicado como
5 revestimento sobre o revestimento entérico para estabilizar o revestimento entérico de plastificação pelo poloxâmico.
2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende um revestimento de barreira entre o bissacodil e o revestimento entérico.
- 10 3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o revestimento de barreira e o revestimento de proteção são da mesma ou de diferente composição.
4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o revestimento entérico é de material entérico
15 parcialmente neutralizado.
5. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o bissacodil está na forma de partículas revestidas com um revestimento entérico.
6. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das
20 reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o bissacodil revestido com o revestimento entérico está na forma de um comprimido.
7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o comprimido compreende partículas de bissacodil entérico revestido comprimidas ou um núcleo comprimido contendo
25 bissacodil e tendo o revestimento entérico.
8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o comprimido é um minicompimento de 1 a 5 mm de diâmetro.
9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das
30 reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que está na forma de uma cápsula cheia.
10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9,

caracterizada pelo fato de que a cápsula é cheia com poloxâmero na forma fundida ou particulada, e com o bissacodil revestido com um revestimento entérico.

11. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que apresenta uma razão
5 em peso de bissacodil:poloxâmero de 1:50 a 1:200.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que está na forma de um sachê com um enchimento de partículas de bissacodil revestido com um revestimento entérico e partículas de poloxâmero, para reconstituição em água.

10 13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que está na forma de uma dispersão líquida.

14. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica na forma de uma cápsula cheia que compreende:

15 i) compressão de uma mistura contendo bissacodil em comprimidos;

ii) opcionalmente formando um revestimento de barreira sobre os comprimidos;

iii) provisão de um revestimento entérico sobre os comprimidos opcionalmente usando material entérico parcialmente neutralizado,

20 caracterizado pelo fato de que o processo ainda compreende:

iv) formação de um revestimento de proteção sobre os comprimidos entéricos revestidos para estabilização do revestimento entérico de plastificação pelo poloxâmero, e

25 v) enchimento das cápsulas com os comprimidos entéricos revestidos e com poloxâmero na forma fundida ou particulada.

15. Uso de poloxâmero e bissacodil revestido com revestimento entérico, o revestimento entérico sendo revestido com um revestimento de proteção para estabilizar o revestimento entérico de plastificação pelo poloxâmero, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição
30 farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, para um método de provisão de um laxante a um paciente, método que compreende administração da composição farmacêutica.

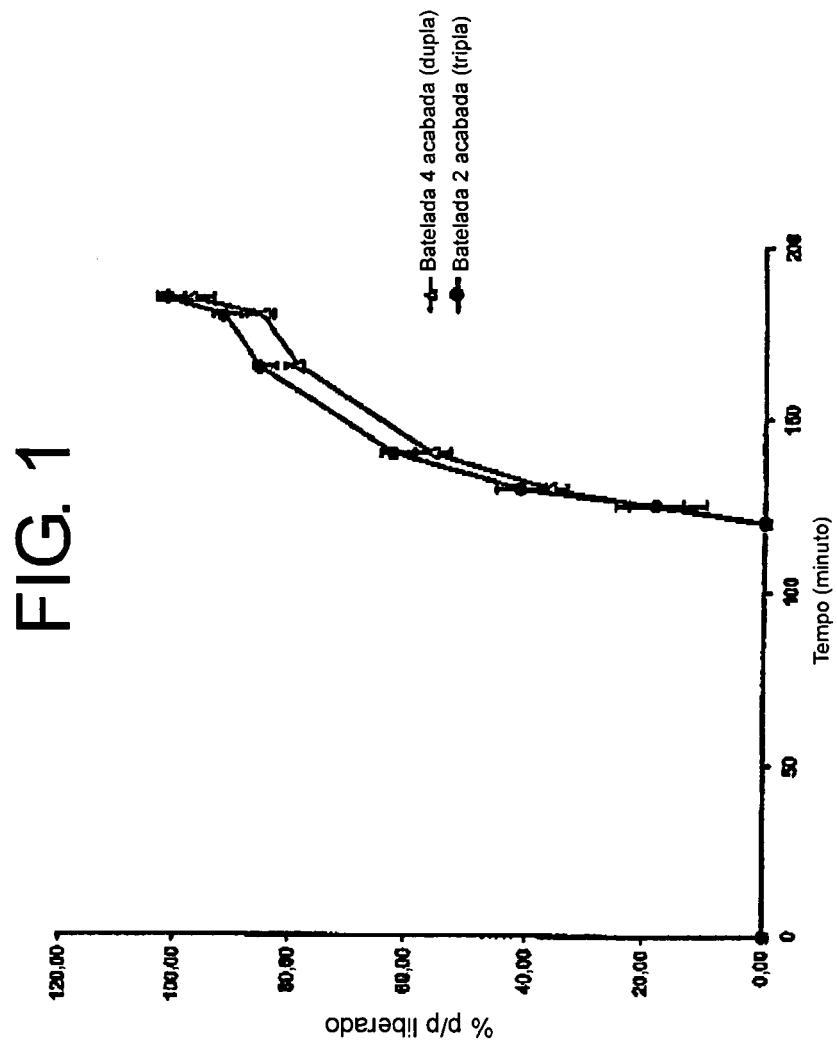
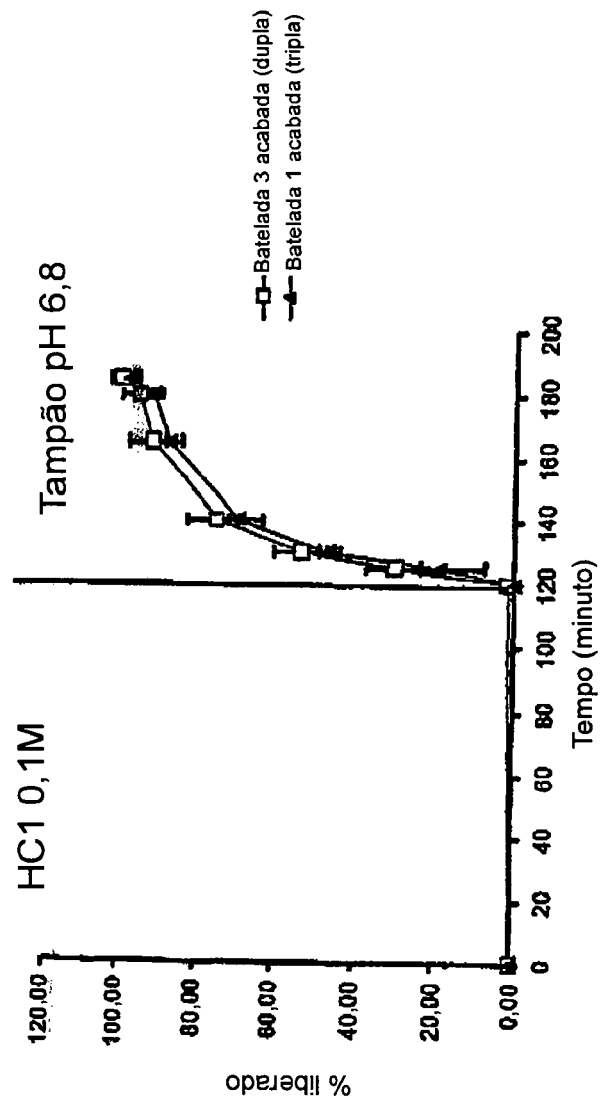


FIG. 2



RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO BISSACODIL E POLOXÂMERO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA NA FORMA DE CÁPSULA CHEIA E USO DE POLOXÂMERO E BISSACODIL".**

A presente invenção refere-se à composição farmacêutica compreendendo bissacodil e poloxâmero, em que o bissacodil é revestido com um revestimento entérico, em que um revestimento de proteção é aplicado como revestimento sobre o revestimento entérico para estabilizar o revestimento entérico de plastificação pelo poloxâmero, refere-se ao processo para a preparação de composição farmacêutica na forma de cápsula cheia, bem como refere-se ao uso de poloxâmero e bissacodil na preparação de uma composição farmacêutica.