



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

(21) PI 0714963-8 A2



(22) Data de Depósito: 14/08/2007
(43) Data da Publicação: 30/07/2013
(RPI 2221)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/16

(54) Título: PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE
DISPERSÕES SÓLIDAS DE COMPOSTOS
TERAPÊUTICOS ALTAMENTE CRISTALINOS

(30) Prioridade Unionista: 16/08/2006 US 60/822,556

(73) Titular(es): Novartis Ag

(72) Inventor(es): Indrajit Ghosh, Jennifer Snyder, Sudha
Vippagunta, Wei-Qin Tong

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007017960 de
14/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/021347de
21/02/2008

(57) Resumo: Patente de Invenção: "PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE COMPOSTOS TERAPÊUTICOS ALTAMENTE CRISTALINOS". A presente invenção refere-se a um processo para preparação de dispersões sólidas de compostos altamente cristalinos. Os compostos terapêuticos termicamente instáveis ou altamente cristalinos são procesados em um extrusor em combinação com um agente solubilizante e opcionalmente um plasticizante. O extrudado resultante apresenta o composto terapêutico em um estado amorfo. Particularmente úteis como agentes solubilizantes são tensoativos tais como poloxâmeros.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE COMPOSTOS TERAPÊUTICOS ALTAMENTE CRISTALINOS**".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a um processo de conversão de estado físico de um composto terapêutico pobremente solúvel em água, por exemplo, de modo a fabricar uma dispersão sólida. Especificamente, o processo da invenção facilita a mudança de um composto terapêutico pobremente solúvel de um estado altamente cristalino para um estado amorfo.

10 Antecedentes da Invenção

Muitos compostos terapêuticos pobremente solúveis em água existem em um estado físico que é altamente cristalino. Adicionalmente tais compostos terapêuticos altamente cristalinos frequentemente têm altos pontos de fusão. Através de conversão de estado físico de um tal composto terapêutico em um estado amorfo permite-se tanto maior solubilidade quanto a
15 dissolução mais rápida do composto terapêutico. Isto, assim, pode aumentar a biodisponibilidade do fármaco.

Vários processos têm sido usados para obtenção de um estado amorfo que resulte no composto terapêutico sendo molecularmente disperso
20 em um veículo inerte, tipicamente um polímero. Tais processos incluem evaporação de solvente, secagem por atomização e ponto de fusão. Nem todos estes processos são ideais para conversão do composto terapêutico altamente cristalino em um estado amorfo. Alguns processos podem resultar em um produto que reverte novamente, ou recristaliza, em um estado cristalino.
25 Outros processos utilizam solventes orgânicos que podem não ser desejáveis devido a razões ambientais e de segurança.

De particular interesse é extrusão de fusão que usa um extrusor de parafuso duplo para combinar um composto terapêutico com um veículo inerte para formar uma dispersão sólida. Tipicamente, o extrusor de parafuso duplo é aquecido para facilitar mistura do composto terapêutico com o veículo.
30 Algumas vezes o aquecimento de um extrusor de fusão a uma temperatura acima de ponto de fusão de um composto terapêutico pode não ser apro-

priado, uma vez que esta temperatura pode exceder o ponto de fusão do veículo, assim causando decomposição do veículo. Adicionalmente, alguns compostos terapêuticos podem se decompor quando fundidos.

5 Assim, há uma necessidade de um processo que permita o uso de extrusão de fusão para converter o estado físico de um composto terapêutico de sendo altamente cristalino para amorfo que seja particularmente apropriado para compostos terapêuticos que tenham tanto um alto ponto de fusão e/ou um atributo de decomposição próximo ou em seu ponto de fusão. Esta invenção é endereçada a uma tal necessidade através da utilização de
10 um processo de extrusão de fusão que incorpora um agente solubilizante. Este agente solubilizante permite que a temperatura de processamento para um composto terapêutico seja diminuída de modo a preservar a integridade do composto terapêutico enquanto permitindo que o estado físico do composto terapêutico mude de cristalino para amorfo. Além disso, ter um tal processo expande as possibilidades de formulação, à medida em que veículos
15 ou polímeros que podem normalmente se decompor em altas temperaturas podem ser subsequentemente usados provendo maior flexibilidade para o formulador farmacêutico.

Sumário da Invenção

20 É apresentado na presente invenção um processo para fabricação de uma dispersão sólida que é particularmente útil para compostos terapêuticos de alto ponto de fusão (isto é, maior que ou igual a 200°C) e/ou compostos terapêuticos que são termicamente instáveis. O processo compreende as etapas de combinação de um tal composto terapêutico com um
25 veículo e um agente de solubilização para formar uma mistura; subsequentemente processando a mistura em um extrusor com calor, e extrudando a mistura para formar um extrudado. Durante o processamento no extrusor de fusão, o agente de solubilização facilita a conversão do estado físico do composto terapêutico de cristalino para amorfo, em uma reduzida temperatura de processamento. Esta conversão para um estado amorfo permite a formação de uma dispersão sólida que compreende o composto terapêutico
30 anteriormente cristalino.

Ainda em uma modalidade da presente invenção, o processo usa um poloxâmero, especialmente poloxâmero 188 como o agente solubilizante. O extrusor de fusão é aquecido de uma temperatura de 50°C a 175°C ou mais particularmente, 150°C a 170°C.

5 Breve Descrição dos Desenhos

Os desenhos em anexo, que são incorporados e que constituem uma parte do relatório descritivo, ilustram uma modalidade exemplar da presente invenção.

10 A figura 1 mostra um gráfico mostrando dois padrões de difração de raios x pulverizados de uma mistura física dos constituintes exemplares na tabela 2 comparada a uma dispersão sólida dos mesmos constituintes ; e

a figura 2 mostra um gráfico mostrando os respectivos padrões de difração de raios x pulverizados para os constituintes individuais na tabela 2 e a sua mistura física.

15 Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção refere-se a um processo de extrusão de fusão de fabricação de uma dispersão sólida de um composto terapêutico pobremente solúvel , termicamente instável e/ou cristalino, de alto ponto de fusão em um veículo inerte com um agente solubilizante através de uso de
20 um extrusor de fusão, por exemplo, um extrusor de parafuso duplo. Particularmente úteis como agentes solubilizantes são copolímeros em bloco, por exemplo, copolímeros sintéticos em bloco não-iônicos de óxido de etileno e óxido de propileno, isto é, poloxâmero. Alternativamente, agentes solubilizantes também podem incluir outros tensoativos em adição à classe mencionada anteriormente de copolímeros em bloco.
25

Como aqui usado o termo "composição farmacêutica" significa uma mistura contendo um composto terapêutico a ser administrado a um mamífero, por exemplo, um ser humano, de modo a prevenir, tratar ou controlar uma particular doença ou condição afetando o mamífero.

30 Como aqui usado, o termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem, que estão, dentro do escopo de julgamento médico de som, apropriados pa-

ra o contato com os tecidos de mamíferos, especialmente seres humanos, sem excessiva toxidez, irritação, resposta alérgica e outras complicações problemáticas compatíveis com uma razoável razão de benefício/risco.

5 Como aqui usado o termo "composto terapêutico" significa qualquer composto, substância, fármaco, medicamento, ou ingrediente ativo tendo um efeito terapêutico ou farmacológico, e que é apropriado para administração a um mamífero, por exemplo, um ser humano, em uma composição que é particularmente apropriada para administração oral.

10 Como aqui usado, o termo "pobremamente solúvel" refere-se a levemente solúvel ou muito levemente solúvel como definido pela U.S. Pharmacopoeia, por exemplo, de cerca de 100 a 10 000 partes de solvente requeridas para uma parte de soluto.

15 Como aqui usado, o termo "cristalino" ou "forma cristalina" significa ter um estado físico que é um arranjo tridimensional regular de átomos, íons, moléculas ou conjuntos moleculares. Formas cristalinas têm arranjos de treliça de blocos de construção chamados unidades assimétricas que são dispostas de acordo com simetrias bem-definidas em células unitárias que são repetidas em três dimensões. Em contraste, o termo "amorfo" ou "forma amorfa" refere-se a uma estrutura não-organizada (não ordenadamente). O
20 estado físico de um composto terapêutico pode ser determinado através de técnicas exemplares como difração de raios x, microscopia de luz polarizada e/ou calorimetria de varredura diferencial.

25 Como aqui usado, o termo composto terapêutico "termicamente instável" refere-se a um composto terapêutico que sofre degradação ou decomposição espontânea quando o composto terapêutico é aquecido em, acima ou próximo de seu ponto de fusão.

Como aqui usado, o termo "alto ponto de fusão" refere-se a um ponto de fusão ou ao ponto mais baixo em uma faixa de fusão que é maior que ou igual a 200°C.

30 Exemplos de classes terapêuticas de compostos terapêuticos incluem, mas não são limitados a, antiácidos, substâncias anti-inflamatórias, dilatadores de coronária, dilatadores cerebrais, vasodilatadores periféricos,

anti-infecciosos, psicotrópicos, anti-maníacos, estimulantes, anti-histaminas, compostos terapêuticos anti-câncer, laxativos, descongestionantes, vitaminas, sedativos gastrointestinais, preparações antidiarréia, compostos terapêuticos anti-angina, vasodilatadores, antiarrítmicos, compostos terapêuticos anti-hipertensivos, vasoconstritores e tratamentos de enxaqueca, anticoagulantes e compostos terapêuticos antitrombóticos, analgésicos, antipiréticos, hipnóticos, sedativos, antieméticos, antinauseantes, anticonvulsivos, compostos terapêuticos neuromusculares, agentes hiper- e hipoglicêmicos, preparações de tireóide e anti-tireóide, diuréticos, antiespasmódicos, relaxantes uterinos, aditivos minerais e nutricionais, compostos terapêuticos antiobesidade, compostos terapêuticos anabólicos, compostos terapêuticos eritropoieticos, antiasmáticos, expectorantes, supressores de tosse, mucolíticos, compostos terapêuticos antiuricêmicos, e compostos terapêuticos ou substâncias ativas localmente na boca.

Os composto(s) terapêutico está(ão) presente(s) nas composições farmacêuticas da presente invenção em uma quantidade ou concentração terapeuticamente eficaz. Tal quantidade ou concentração terapeuticamente eficaz é conhecida por aqueles versados na técnica como a quantidade ou concentração que varia com o composto terapêutico sendo usado e a indicação que está sendo endereçada. Por exemplo, de acordo com a presente invenção, o composto terapêutico pode estar presente em uma quantidade em peso de cerca de 0,05% a cerca de 99% em peso de composição farmacêutica. Em uma modalidade, o composto terapêutico pode estar presente em uma quantidade em peso de cerca de 10% a cerca de 95% em peso da composição farmacêutica.

Como aqui usado o termo "veículo" refere-se a uma matriz farmacêuticamente aceitável para formação de um sólido ou dispersão molecular do composto terapêutico. Particularmente úteis como veículos são polímeros ou misturas de polímeros. Tipos de polímeros incluem, mas não são limitados a, polímeros solúveis em água, intumescíveis em água, insolúveis em água e suas combinações.

Exemplos de polímeros incluem, mas não são limitados a:

homopolímeros e copolímeros de N-vinil lactamos, por exemplo, homopolímeros e copolímeros de N-vinil pirrolidona (por exemplo, polivinil pirrolidona), copolímeros de N-vinil pirrolidona e acetato de vinila ou propionato de vinila;

5 ésteres de celulose e éteres de celulose (por exemplo, metil celulose e etil celulose), hidróxi alquil celulosas (por exemplo, hidróxi propil celulose), hidróxi alquil alquil celulosas (por exemplo, hidróxi propil metil celulose), ftalatos de celulose (por exemplo, acetato ftalato de celulose e ftalato de hidróxi propil metil celulose) e succinatos de celulose (por exemplo, succinato de hidróxi propil metil celulose ou acetato succinato de hidróxi propil metil celulose);

óxidos de polialquileno de alto peso molecular como óxido de polietileno e óxido de polipropileno e copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno;

15 poliacrilatos e polimetacrilatos (por exemplo, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etila, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metila, copolímeros de metacrilato de butila/metacrilato de 2-dimetil amino etila, poli(acrilatos de hidróxi alquila), poli(metacrilatos de hidróxi alquila));

20 poliacrilamidas;

polímeros de acetato de vinila tais como copolímeros de acetato de vinila e ácido crotônico, acetato de polivinila parcialmente hidrolisado;

álcool polivinílico; e

25 oligo- e polissacarídeos tais como carrageninas, galactomananos, goma xantana, ou misturas de um ou mais dos mesmos.

Particulares veículos úteis são aqueles com baixas temperaturas de transição vítrea (isto é, T_g). Exemplos de veículos com baixas temperaturas de transição vítrea incluem mas não são limitados a PVP K30, PVP K17 e PVP/VA.

30 Junto com o polímero, o veículo pode conter outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, plasticizantes.

Como aqui usado, o termo "plasticizante" refere-se a um material

que pode ser incorporado na composição farmacêutica de modo a diminuir a temperatura de transição vítrea e a viscosidade de fusão de um polímero através do aumento de volume livre entre cadeias de polímero. Plasticizantes, por exemplo, incluem, mas não são limitados a, água, citrato de ésteres (por exemplo, citrato de trietila); poli(óxidos de alquileno) de baixo peso molecular (por exemplo, poli(etileno glicóis), poli(propileno glicóis), poli(etileno/propileno glicóis)); glicerol, pentaeritritol, monoacetato, diacetato ou triacetato de glicerol; propileno glicol; dietil sulfo succinato de sódio; e o próprio composto terapêutico. O plasticizante pode estar presente em concentração de cerca de 0% a 15%, por exemplo, 0,5% a 5% em peso da composição farmacêutica. Exemplos de plasticizantes também podem ser encontrados no *The Handbook of Pharmaceutical Additives*, Ash et al., Gower Publishing (2000).

Como aqui usado, o termo "solubilizante" refere-se a um material capaz de solubilizar ou solubilizar parcialmente o composto terapêutico e/ou polímero. Particularmente úteis como solubilizantes são tensoativos. O termo "tensoativo" como aqui usado pode incluir tensoativos não-iônicos, tensoativos aniônicos, e semelhantes, e apropriadas combinações de dois ou mais dos mesmos.

Particularmente úteis como um solubilizante são copolímeros em bloco sintéticos, não-iônicos, solúveis em água, tais como copolímeros em bloco de polioxietileno – polioxipropileno. O termo genérico para tais copolímeros é poloxâmero. Como aqui usado, o termo "um poloxâmero" refere-se a pelo menos um polímero tendo a fórmula: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4)_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4)_a\text{H}$ onde "a" e "b" representam o número de unidades polioxietileno e polioxipropileno, respectivamente. Exemplos de poloxâmeros são mostrados na tabela 1 que se segue com seus respectivos valores de "a" e "b" para inserção na fórmula mencionada anteriormente.

Tabela 1

| | | |
|---------------|--------|--------|
| Poloxamer 105 | a = 11 | b = 16 |
| Poloxamer 108 | a = 46 | b = 16 |
| Poloxamer 122 | a = 5 | b = 21 |
| Poloxamer 123 | a = 7 | b = 21 |

| | | |
|---------------|---------|--------|
| Poloxamer 124 | a = 11 | b = 21 |
| Poloxamer 181 | a = 3 | b = 30 |
| Poloxamer 182 | a = 8 | b = 30 |
| Poloxamer 183 | a = 10 | b = 30 |
| Poloxamer 184 | a = 13 | b = 30 |
| Poloxamer 185 | a = 19 | b = 30 |
| Poloxamer 188 | a = 75 | b = 30 |
| Poloxamer 212 | a = 8 | b = 35 |
| Poloxamer 215 | a = 24 | b = 35 |
| Poloxamer 217 | a = 52 | b = 35 |
| Poloxamer 231 | a = 16 | b = 39 |
| Poloxamer 234 | a = 22 | b = 39 |
| Poloxamer 235 | a = 27 | b = 39 |
| Poloxamer 237 | a = 62 | b = 39 |
| Poloxamer 238 | a = 97 | b = 39 |
| Poloxamer 282 | a = 10 | b = 47 |
| Poloxamer 284 | a = 21 | b = 47 |
| Poloxamer 288 | a = 122 | b = 47 |
| Poloxamer 331 | a = 7 | b = 54 |
| Poloxamer 333 | a = 20 | b = 54 |
| Poloxamer 334 | a = 31 | b = 54 |
| Poloxamer 335 | a = 38 | b = 54 |
| Poloxamer 338 | a = 128 | b = 54 |
| Poloxamer 401 | a = 6 | b = 67 |
| Poloxamer 402 | a = 13 | b = 67 |
| Poloxamer 403 | a = 21 | b = 67 |
| Poloxamer 407 | a = 98 | b = 67 |

Um exemplo de poloxâmero particularmente útil é poloxâmero 188 que é comercialmente disponível como PLURONIC F68 de BASF (Mt. Olive, New Jersey).

5 Como aqui usado, o termo "granulação de fusão" refere-se a um processo exemplar para formar uma dispersão molecular do outrora composto terapêutico termicamente instável e/ou altamente cristalino. O processamento é realizado através do uso de um extrusor.

10 Em geral, um extrusor inclui um parafuso(s) rotatório dentro de um cilindro estacionário com um cossinete opcional localizado na extremidade do cilindro. Ao longo do inteiro comprimento do parafuso, mistura distributiva dos materiais (por exemplo, o composto terapêutico, retardador de liberação, e quaisquer outros excipientes necessários) é provida pela rotação do parafuso(s) dentro do cilindro. Conceitualmente, o extrusor pode ser dividido em três seções: uma seção de alimentação; uma seção de aquecimento e

uma seção de medição. Na seção de alimentação, as matérias-primas são alimentadas no extrusor, por exemplo, a partir de uma tremonha. Os materiais brutos podem ser diretamente adicionados à tremonha sem a necessidade de um solvente. Na seção de aquecimento, os materiais brutos são aquecidos a uma particular temperatura necessária para processamento. A temperatura de processamento não excede a temperatura de degradação dos materiais. Por exemplo, poloxâmero 188 tem uma temperatura de degradação de 175°C. A temperatura de processamento pode variar de cerca de 50°C a cerca de 175°C, por exemplo, 150°C a cerca de 170°C. Após a seção de aquecimento está uma seção de medição na qual os materiais misturados são opcionalmente extrudados através de um cossinete em uma forma particular. Tipos de extrusores particularmente úteis na presente invenção são extrusores de parafuso simples e duplo. Tal equipamento e técnicas usadas para fabricação de composição farmacêutica por extrusão foram estabelecidos e são bem-conhecidos. Vide, por exemplo, Jorg Breitenbach, Melt extrusion: from process to drug delivery technology, 54 Eur. J. OF Pharmaceutics and Biopharmaceutics 107-17 (2002) que é aqui incorporado por referência em sua totalidade. Vide também, patentes U.S. 4 801 460; 5 456 923; 5 700 410; e 5 945 127.

A fabricação das dispersões sólidas da presente invenção começa com a composição do composto terapêutico junto com o solubilizante, opcional plasticizante, e o veículo usando extrusão de fusão para formar um extrudado. O solubilizante, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de cerca de 5% a cerca de 40% em peso da composição do extrudado, por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 35%, por exemplo, de cerca de 25% a cerca de 30%. Similarmente, o composto terapêutico, pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 50% em peso da composição do extrudado, por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 40%, por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 20%. O aquecimento e mistura do composto terapêutico e o veículo para formar extrudado é realizado através do uso de um extrusor. O veículo, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 99% em peso da composição. Dife-

rente de granulados fabricados durante um processo de granulação úmida, o processo de extrusão de fusão da presente invenção não requer um fluido de granulação, por exemplo, água, metanol, etanol, isopropanol ou acetona durante o processo de granulação.

5 O extrudado é, por exemplo, subsequentemente moído em grânulos que formam a fase interna da composição farmacêutica. Aqueles versados na técnica apreciarão o necessário tamanho de partícula do grânulo que é necessário para a particular composição farmacêutica sendo formula-
10 da. Por exemplo, apropriados tamanhos de partículas, incluem aqueles de menos que igual a 1000 μm , 750 μm , 500 μm , ou 250 μm . Alternativamente, o extrudado pode ser diretamente moldado em comprimidos, cortado em multipartículas ou processado em quaisquer outras formas conhecidas por aqueles versados na técnica.

Os grânulos resultantes são, por exemplo, partículas do compos-
15 to terapêutico, substancialmente embutidas em, revestidas, contínua ou des-continuamente, pelo retardador de liberação.

Os grânulos resultantes são, por exemplo, partículas do compos-
to terapêutico revestidas ou substancialmente revestidas pelo excipiente de granulação, ou alternativamente, partículas do composto terapêutico embuti-
20 das ou substancialmente embutidas com ou dentro de excipiente de granulação.

Uma vez os grânulos sejam obtidos, os grânulos podem ser for-
mulados em formas orais, por exemplo, formas de dosagem oral, como comprimidos, pílulas grandes, pastilhas, "caplets", cápsulas ou sachês, atra-
25 vés de adição de adicionais excipientes convencionais que compreendem uma fase externa da composição farmacêutica. A fase externa da composi-ção farmacêutica também pode compreender um adicional composto tera-
pêutico. Tais formas de dosagem oral sólida, por exemplo, são formas de dosagem oral unitária. Exemplos de tais excipientes incluem, mas não são
30 limitados a, retardadores de liberação, plasticizantes, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, glidantes, estabilizadores, materiais de enchimento e diluentes. Aqueles versados na técnica podem selecionar um ou mais dos

excipientes mencionados anteriormente com relação às particulares propriedades desejadas da forma de dosagem oral sólida através de experimentação de rotina e sem qualquer estorvo indevido. A quantidade de cada excipiente usada pode variar dentro de faixas convencionais na técnica. As seguintes referências, que são aqui incorporadas por referência mostram técnicas e excipientes usados para formular formas de dosagem oral. Vide The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); e Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003).

5
10 Exemplos de desintegrantes farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, amidos; argilas; celuloses; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por exemplo, polivinil pirrolidona reticulada ou crospovidona, por exemplo, POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carbóxi metil celulose de sódio reticulada ou sódio croscarmelose, por exemplo, AC-DI-SOL de FMC; e carbóxi metil celulose de cálcio reticulada; polissacarídeos de soja; e goma guar. O desintegrante pode estar presente na quantidade de cerca de 0% a 10% em peso da composição. Em uma modalidade, o desintegrante está presente em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 1,5% em peso de composição.

20 Exemplos de aglutinantes farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, amidos; celulose e seus derivados, por exemplo, celulose microcristalina, por exemplo, AVICEL PH de FMC (Philadelphia, PA), hidróxi propil celulose, hidróxi etil celulose, e hidróxi propil metil celulose METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland,MI); sacarose; dextrose; xarope de milho; polissacarídeos; e gelatina. O aglutinante pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0% a cerca de 50%, por exemplo, 10-40% em peso da composição.

30 Exemplos de lubrificantes farmacologicamente aceitáveis e glidantes farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, amidos, talco, fosfato de cálcio tri-básico, estearato de magnésio, estearato de alumínio, estearato de cálcio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, polietileno glicol, celulose pulve-

rizada e celulose microcristalina. O lubrificante pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0% a cerca de 10% em peso da composição. Em uma modalidade, o lubrificante pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 1,5% em peso de composição. O glidante pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso.

Exemplos de materiais de enchimento farmacêuticamente aceitáveis e diluentes farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, açúcar de confeitaria, açúcar compressível, dextratos, dextrina, dextrose, lactose, manitol, celulose microcristalina, celulose pulverizada, sorbitol, sacarose e talco. O material de enchimento e/ou diluente, por exemplo, pode estar presente em uma quantidade de cerca de 15% a cerca de 40% em peso da composição.

A mistura é aquecida (uma) temperatura(s) menor(es) que a temperatura de fusão do composto terapêutico, e aquela do solubilizante. Quando a mistura está sendo aquecida, ela também está sendo amassada pelo parafuso(s) do extrusor. A mistura é mantida na temperatura elevada e combinada por um tempo suficiente para formar um produto granulado. Após a mistura ser transportada no inteiro comprimento do cilindro, um produto granulado (sendo o extrudado) é obtido, e a mistura granulada é resfriada.

Após resfriamento, o extrudado pode ser moído e subsequentemente peneirado através de uma peneira. Os grânulos (que constituem a fase interna da composição farmacêutica) são então combinados com excipientes de forma de dosagem oral sólidos (a fase externa da composição farmacêutica), isto é, materiais de enchimento, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, etc. A mistura combinada pode ser ainda combinada, por exemplo, através de um misturador-V, e subsequentemente comprimida ou moldada em um comprimido, por exemplo, um comprimido monolítico, ou encapsulada por uma cápsula.

Uma vez os comprimidos sejam obtidos, eles podem ser opcionalmente revestidos com um revestimento funcional ou não-funcional como conhecido na técnica. Exemplos de técnicas de revestimento incluem, mas

não são limitadas a, revestimento com açúcar, revestimento com filme, microencapsulação e revestimento de compressão. Tipos de revestimentos incluem, mas não são limitados a, revestimentos entéricos, revestimentos de liberação sustentada, revestimentos de liberação controlada.

5 A utilidade de todas as composições farmacêuticas da presente invenção pode ser observada em testes clínicos padrões em, por exemplo, indicações conhecidas de dosagens de fármaco rendendo níveis terapêuticamente eficazes no sangue do composto terapêutico; por exemplo, usando dosagens na faixa de 2,5-250 mg do composto terapêutico por dia para um
10 mamífero de 75 kg, por exemplo, adulto e em modelos de animais padrões.

A presente invenção provê um processo de tratamento de um indivíduo sofrendo de uma doença, condição, ou distúrbio tratável com um composto terapêutico compreendendo administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da presente invenção a um indivíduo em necessidade de tal tratamento.
15

Os exemplos que se seguem são ilustrativos, mas não servem para limitar o escopo da invenção aqui descrita. Os exemplos são pretendidos somente para sugerirem um processo de prática da presente invenção.

Um exemplo de um composto terapêutico pobremente solúvel em água para a presente invenção é midostaurina que é um inibidor de proteína cinase C. Este composto cristalino em um alto ponto de fusão de cerca de 260°C, e o composto se decompõe com fusão. Além disso, o composto é sensível à luz e oxida.
20

Tabela 2

| Ingrediente | Porcentagem (peso/peso) |
|-----------------------|-------------------------|
| Midostaurina | 10% |
| Polivinil pirrolidona | 40% |
| Poloxâmero 188 | 40% |
| Sorbitol | 10% |
| Total | 100% |

25 Os ingredientes de tabela 2 são pesados e colocados em um almofariz e pistilo onde eles são suavemente misturados por um minuto formando uma mistura. Subsequentemente a mistura é transferida para a seção de alimentação, ou tremonha, de um extrusor de parafuso duplo. Um

extrusor apropriado de parafuso duplo é o Haake MiniLab Micro Compounds Product nº 557-2200 disponível de Thermo Electron Corp. (Waltham, Massachusetts). Este extrusor tem uma zona simples para mistura. O extrusor é aquecido a uma temperatura de 150°C. O material percorre o extrusor com um tempo de residência de cerca de dois minutos.

O resultante extrudado é semissólido com uma temperatura aproximada de 100°C. Para rapidamente solidificar o extrudado, ele é colocado em um congelador. Entretanto, resfriamento a ar também pode ser usado para solidificar o extrudado. Subsequentemente, o extrudado é moído e apropriado para testes analíticos.

A figura 1 mostra dois padrões de difração de raios x pulverizada de uma mistura física dos ingredientes de tabela 2 comparada a uma dispersão sólida produzida pelo processo da invenção da presente invenção usando os mesmos ingredientes. A figura 2 provê uma comparação em que os padrões de PXRD dos ingredientes individuais são mostrados. A figura 2 mostra a mistura física, midostaurina, plasticizante (isto é, sorbitol), solubilizante (isto é, poloxâmoro 188), e veículo (isto é, polivinil pirrolidona). No padrão de dispersão sólida de figura 1, a midostaurina é amorfa uma vez que não existem picos afilados. Ao invés há um halo que mostra formação do composto terapêutico amorfo.

Entende-se que embora a presente invenção tenha sido descrita em conjunção com a sua descrição detalhada que a descrição anterior é pretendida ilustrar e não limitar o escopo da invenção, que é definida pelo escopo das reivindicações que se seguem. Outros aspectos, vantagens e modificações estão dentro do escopo das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para fabricação de uma dispersão sólida compreendendo as etapas de:

5 combinação de um composto terapêutico cristalino e pobremente solúvel com um veículo e um agente solubilizante para formar uma mistura;

processamento da dita mistura em um extrusor enquanto aquecendo a dita mistura; e

10 extrusão da dita mistura para formar um extrudado, no qual o dito composto terapêutico no dito extrudado é amorfo.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, ainda compreendendo as etapas de compressão do dito extrudado para formar uma forma de dosagem oral sólida.

15 3. Processo de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito agente solubilizante é um poloxâmero.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, no qual o dito poloxâmero é poloxâmero 188.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito aquecimento é de uma temperatura de 50°C a 175°C.

20 6. Processo de acordo com a reivindicação 5, no qual o dito aquecimento é de uma temperatura de 150°C a 170°C.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito agente solubilizante está presente na dita mistura de cerca de 10% a cerca de 40% em peso da mistura.

25 8. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde a dita mistura ainda compreende um plasticizante.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito plasticizante é sorbitol.

30 10. Processo de acordo com a reivindicação 1, no qual o dito composto terapêutico tem um ponto de fusão igual ou maior que 200°C.

11. Processo para fabricação de uma dispersão sólida compreendendo as etapas:

combinação de um composto terapêutico termicamente instável e pobremente solúvel com um veículo e um agente solubilizante para formar uma mistura;

5 processamento da dita mistura em um extrusor enquanto aquecendo a dita mistura; e

extrusão da dita mistura para formar um extrudado, no qual o dito composto terapêutico no dito extrudado é amorfo.

10 12. Processo de acordo com a reivindicação 11, ainda compreendendo a etapa de compressão do dito extrudado para formar uma forma de dosagem oral sólida.

13. Processo de acordo com a reivindicação 11, no qual o dito agente solubilizante é um poloxâmero.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, no qual o dito poloxâmero é poloxâmero 188.

15 15. Processo de acordo com a reivindicação 11, no qual o dito aquecimento é de uma temperatura de 50°C a 175°C.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, no qual o dito aquecimento é de uma temperatura de 150°C a 170°C.

20 17. Processo de acordo com a reivindicação 11, no qual o dito agente solubilizante está presente na dita mistura de cerca de 10% a cerca de 40% em peso da mistura.

18. Processo de acordo com a reivindicação 11, onde a dita mistura ainda compreende um plasticizante.

25 19. Processo de acordo com a reivindicação 18, no qual o dito plasticizante é sorbitol.

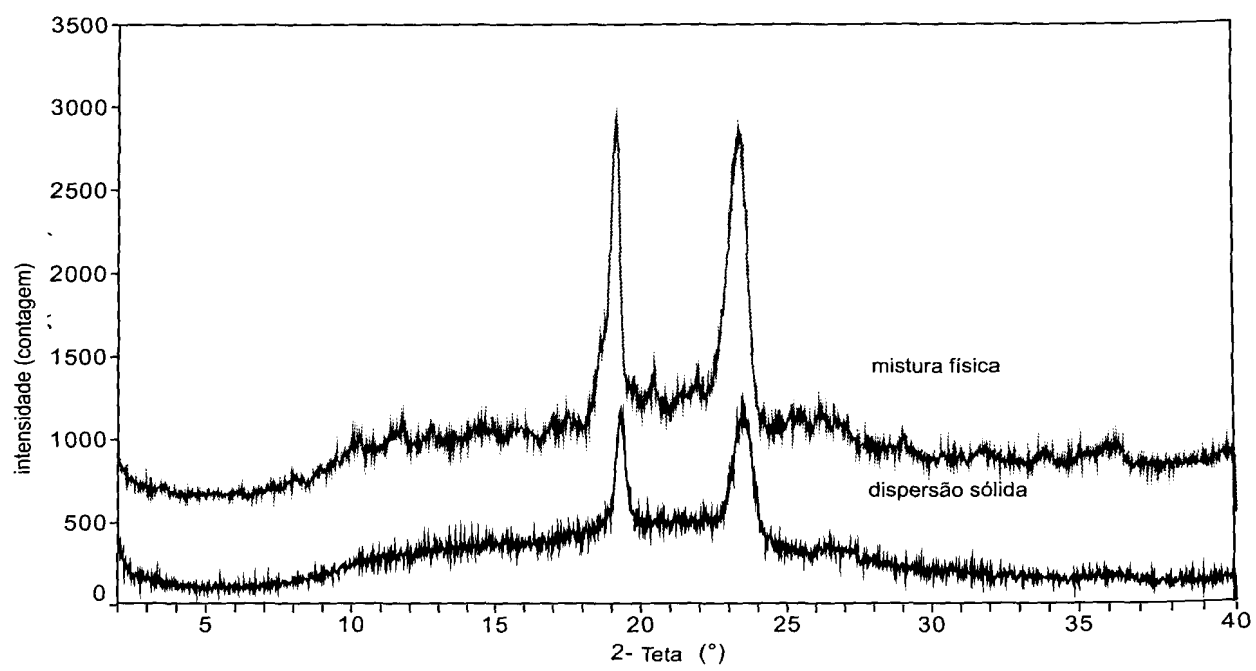
20. Processo para fabricação de uma dispersão sólida compreendendo as etapas de:

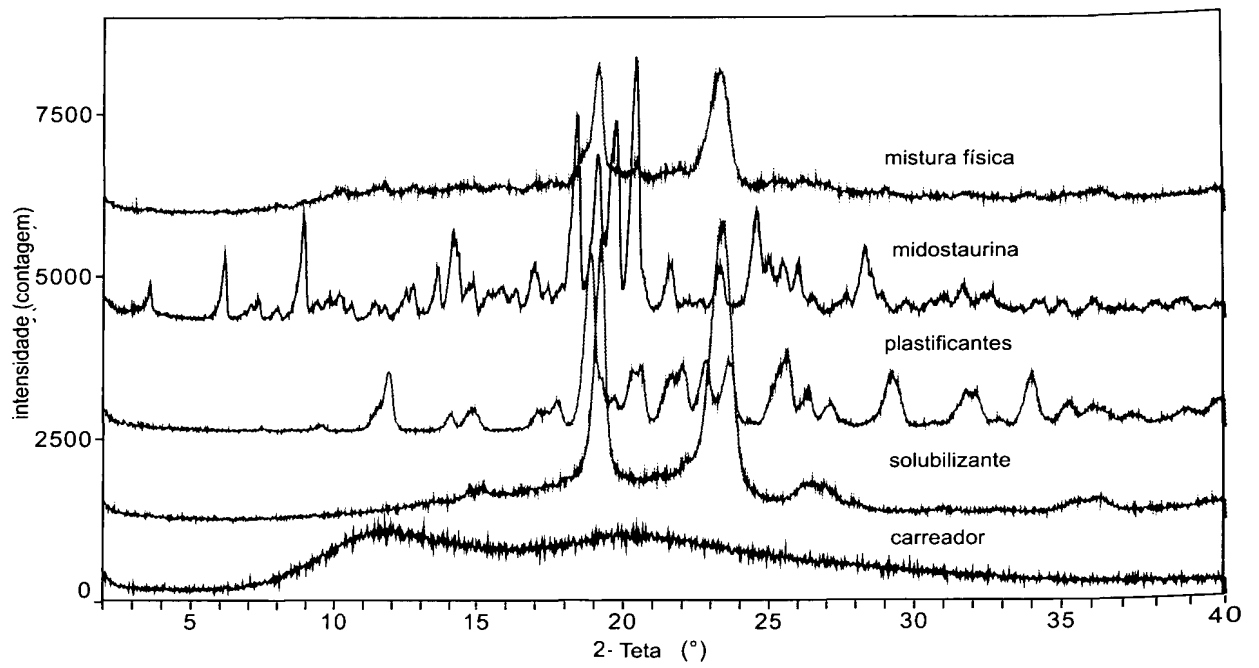
combinação de midostaurina com um veículo e um agente solubilizante para formar uma mistura;

30 processamento da dita mistura em um extrusor enquanto aquecendo a dita mistura; e

extrusão da dita mistura para formar um extrudado, onde a dita

midostaurina no dito extrudado está em um estado amorfo.





RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE COMPOSTOS TERAPÊUTICOS ALTAMENTE CRISTALINOS"**.

5 A presente invenção refere-se a um processo para preparação de dispersões sólidas de compostos altamente cristalinos. Os compostos terapêuticos termicamente instáveis ou altamente cristalinos são processados em um extrusor em combinação com um agente solubilizante e opcionalmente um plasticizante. O extrudado resultante apresenta o composto
10 terapêutico em um estado amorfo. Particularmente úteis como agentes solubilizantes são tensoativos tais como poloxâmeros.