



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0901602-3 B1



(22) Data do Depósito: 03/04/2009

(45) Data de Concessão: 02/07/2019

(54) Título: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICAS

(51) Int.Cl.: A61K 9/20; A61K 9/48; A61P 3/04; C07D 305/12.

(73) Titular(es): EMS S/A.

(72) Inventor(es): FLAVIA GIULIANA TINTI; VLADIMIR MATHA; RICARDO VIAN MARQUES.

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS DE TETRAHIDROLIPSTATINA LIVRES DE ESTABILIZANTES A presente invenção refere-se a uma composição e a uma formulação farmacêutica que compreende a mistura de uma quantidade efetiva de pós ou grânulos de um composto derivado de leucina e pelo menos uma substância excipiente farmacêuticamente aceitável utilizada como carreador. Particularmente a principal característica da formulação e composição ora objetos da presente invenção consiste no fato das mesmas serem livre de agentes estabilizantes e poderem ser formuladas em qualquer formulação farmacêutica oral convencional.

FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se a uma composição e a uma formulação farmacêutica que compreende a mistura de uma quantidade efetiva de pós ou grânulos de um composto derivado de leucina e pelo menos uma substância excipiente farmacêuticamente aceitável utilizada como carreador, livres de agentes estabilizantes e que podem ser formulados em qualquer formulação farmacêutica oral convencional.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0002] O composto Tetrahidrolipstatina (THL), também conhecido pelo seu nome genérico orlistat ou quimicamente pela IUPAC como (S)-N-formil leucina (S)-1[[(2S,3S) 3-hexil-4-oxo-2-oxetanil]methil]dodecil éster, é um inibidor da lipase pancreática e comumente usado como agente anti-obesidade.

[0003] Devido às características físico-químicas do referido composto, o princípio ativo requer condições especiais de manipulação.

[0004] Em primeiro lugar, como o composto THL apresenta ponto de fusão de 44° C, torna-se sensível à degradação térmica. Quando o THL é acondicionado em atmosfera seca, sua degradação inicia-se em torno de 40°C, e quando armazenado em ambiente úmido tem este comportamento acelerado.

[0005] Em segundo lugar, devido a seu comportamento de aderência, não pode ser facilmente formulado por mistura de pó ou granulação via úmida, dificultando sua manipulação em comprimidos ou cápsulas de gelatina dura.

[0006] Em vista da sensibilidade do composto a umidade e ao calor, a técnica carece de formulações estáveis contendo THL, as quais evitem a degradação do composto contra a umidade e calor, causados durante o processo de produção e também durante o armazenamento do medicamento contendo como princípio ativo tal composto. Ademais, o estado da técnica necessita de formulações que minimizem os fenômenos de aderência e fluxo pobre, proporcionando assim boas condições para o desenvolvimento de formas farmacêuticas orais convencionais como comprimidos ou cápsulas de gelatina dura.

[0007] Na literatura especializada é possível encontrar diversas publicações sobre o composto THL, a saber:

[0008] A patente norte-americana US 4, 598, 089, revela novos compostos derivados de leucina, sob a forma de formulação de formas farmacêuticas orais convencionais para a inibição da lipase do pâncreas e podem ser utilizados no controle e na prevenção da obesidade e da hiperlipidênia. Entretanto, nota-se uma dificuldade em relação do composto THL quando avaliado os seus fenômenos de aderência.

[0009] O documento US 6, 004, 996 descreve a instabilidade do fármaco propondo formulações de pellets contendo THL preparadas

por extrusão e esferonização na presença de estabilizantes, a fim de superar os inconvenientes da técnica. Mais especificamente, o referido documento norte americano, descreve aglomerados com diâmetro de 0,25 a 2,0 mm, contendo THL, preparados por peletização compreendendo agentes molhantes que são misturados com THL e excipientes, onde as partículas são preparadas em extrusor seguido por esferonização e secagem.

[0010] Os documentos EP 1 399 153 e EP 1 216 025 descrevem formulações, em que o uso de ácidos graxos ou específicas classes de surfactantes interferem nas propriedades físico- química de solubilidade do princípio ativo, permitindo manipular o ativo em maiores concentrações ou em veículos não sólidos.

[0011] É comumente utilizado na técnica o uso de derivados de ésteres de polióis de ácidos graxos como estabilizantes em composições utilizando o fármaco THL. Tal procedimento pode ser encontrado conforme descrito no documento US 6, 703, 369.

[0012] Visando contribuir com a técnica com alternativas quanto à estabilidade do composto THL quando associado à outras substâncias para a preparação de formulações e composições farmacêuticas, foi desenvolvida a presente concretização.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0013] A presente invenção refere-se a uma composição e a uma formulação farmacêutica que compreende a mistura de uma quantidade efetiva de pós ou grânulos de um composto derivado de

leucina e pelo menos uma substância excipiente farmacêuticamente aceitável utilizada como carreador. Particularmente, a principal característica da formulação ora objeto da presente invenção consiste no fato da mesma ser livre de agentes estabilizantes. Adicionalmente, a invenção fornece aglomerados ou pós que podem simplesmente ser formulados em qualquer formulação farmacêutica oral de composição estável, os quais são, preferencialmente, utilizados para a preparação de medicamentos em cápsulas de gelatina dura ou comprimidos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0014] A presente invenção refere-se a uma composição e a uma formulação farmacêutica que compreende a mistura de pós ou grânulos de um composto derivado de leucina e pelo menos uma substância excipiente farmacêuticamente aceitável utilizada como carreador.

[0015] Mais especificamente, o derivado de leucina ora utilizado na presente concretização é o Tetrahidrolipstatina (THL), o qual é utilizado como ingrediente ativo da referida composição.

[0016] Particularmente a principal característica da formulação e composição ora objetos da presente invenção consiste no fato da mesma ser livre de agentes estabilizantes.

[0017] A presente invenção fornece aglomerados ou pós que podem ser formulados em qualquer formulação farmacêutica oral

convencional da composição estável, os quais, são preferencialmente, utilizados para a preparação de medicamentos em cápsulas de gelatina dura ou comprimidos.

[0018] Para a presente concretização o termo "livre de agentes estabilizantes", utilizado ao longo da presente descrição deve ser entendido como ausência de excipientes que promovam como função a estabilidade do princípio ativo, ou seja, a estabilidade do THL. Mais particularmente, o termo "estabilizante" deve ser entendido como um agente tendo absorção de umidade em uma velocidade maior que a do princípio ativo, ou seja, do THL.

[0019] A referida composição farmacêutica compreende uma formulação farmacêutica compreendendo em peso, cerca de

[0020] 20-60 % de THL. Mais particularmente, a formulação compreende, ainda, um ou mais entre agente glidante, diluente, surfactante, lubrificante, dispersante ou suas misturas.

[0021] Particularmente, tais excipientes encontram-se numa faixa entre cerca de 1-10% de agente glidante, cerca de 5- 60% de diluente, cerca de 1-5% de surfactante, cerca de 2-3% de lubrificante e cerca de 5-10% de dispersante.

[0022] Dentre as substâncias excipientes, os diluentes são selecionados dentre amido pré-gelatinizado ou manitol

[0023] Os dispersantes são selecionados a partir do grupo consistindo de amidoglicolato de sódio, PVP cross-linked,

croscarmelose sódica, crospovidona ou hiprolase de baixa substituição.

[0024] O surfactante é selecionado a partir do grupo de dodecil sulfato de sódio, polioxietileno, lauril éter sulfato de sódio, lauril etoxisulfato de sódio e lauril polioxietileno sulfato de sódio.

[0025] O agente glidante é um material lubrificante seco, tal como o dióxido de silício coloidal e ora vulgarmente denominado talco, silicato de cálcio, silicato de magnésio, sílica amorfa precipitada.

[0026] Para uma concretização preferencial da presente invenção, referida formulação compreende em peso, cerca de 40% de THL, 45% de amido pré-gelatinizado, 5% de dióxido de silício, 3% de lauril sulfato de sódio, 5% de crospovidona, e 2% de talco. Entretanto, cabe ressaltar que tais concentrações não são limitativas para a presente concretização.

[0027] Em termos gerais, preferencialmente, a composição farmacêutica, na forma de grânulos, pode ser produzida por meio do processo compreendendo as etapas de:

- Adicionar, em um granulador, o princípio ativo à parte do dispersante, do surfactante e do agente glidante;
- Granular a mistura de pós com um solvente adequado e levar a secagem;

- Adicionar ao granulado seco o restante do dispersante, do surfactante do agente glidante até obtenção de uma mistura homogênea; e
- compressão ou encapsulamento da mistura final.

Dentre os solventes que podem ser usados no presente processo é possível listar um álcool como etanol, água ou mistura destes. Entretanto, a obtenção da composição farmacêutica não está limitada a um único processo de obtenção, sendo possível a obtenção da composição farmacêutica objeto da presente concretização por meio da simples mistura das substâncias sob a forma de pó, seguindo as seguintes etapas:

- Adicionar, em um misturador, o princípio ativo ao agente glidante e diluente e, em seguida, homogeneizar;

[0028] - Adicionar, posteriormente, o dispersante e surfactante e homogeneizar; e

- Encapsular ou comprimir a mistura

[0029] Por meio da formulação farmacêutica revelada pela presente concretização, é possível observar que o THL misturado e/ou granulado com os excipientes descritos, proporciona excelente proteção contra a umidade.

[0030] Além de estabilizar a formulação, o THL misturado e/ou granulado também minimiza os efeitos de aderência, os quais consistem em um fenômeno frequentemente encontrado durante a

formulação e a manipulação de THL. Dessa forma, é proporcionada uma fácil manipulação de comprimidos por compressão direta e/ou granulação úmida ou encapsulamento, além de promover bons parâmetros tecnológicos para a formulação de formas farmacêuticas orais, como por exemplo, comprimidos ou cápsulas de gelatina dura.

[0031] As misturas realizadas para obtenção das formulações e composições farmacêuticas são quimicamente estáveis e podem ser utilizadas para preencher cápsulas de gelatina dura, sem aderência.

[0032] A vantagem substancialmente preferida desta invenção é que o THL não é exposto a um aumento da umidade ou temperatura mais elevada durante todo o processo reduzindo a probabilidade de sua degradação térmica.

[0033] Outra vantagem é que as formulações e composições obtidas reduzem substancialmente fenômenos de aderência e fluxo pobre, tornando a mistura ideal para composições em comprimidos ou cápsulas de gelatina dura.

[0034] Para que a invenção possa ser melhor compreendida, a mesma seguir será detalhada sob a forma de exemplos. Entretanto, os exemplos aqui descritos possuem caráter puramente ilustrativo, não se tornando formas limitativas da invenção.

EXEMPLO 1: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS PARTICULADAS:

Tabela 1: Concentrações

Componentes	% (p/p)
Orlistat	40,00
Amido pre-gelatinizado	45,00
Dióxido de Silício Coloidal	5,00
Crospovidona	5,00
Lauril Sulfato de Sódio	3,00
Talco	2,00

[0035] Para o Exemplo 1, as formulações e composições farmacêuticas são obtidas por meio do processo de obtenção compreendendo:

1. Adicionar Orlistat, amido pré-gelatinizado, laurilsulfato de sódio, uma primeira parte de crospovidona e uma primeira parte de dióxido de silício ao granulador;
2. Granular a mistura de pós com etanol;
3. Secar a aproximadamente 30°C e calibrar o granulado seco;
4. Adicionar ao granulado seco o restante da crospovidona e do dióxido de silício e o talco e misturar; e

5. Encapsular ou comprimir.

EXEMPLO 2: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS PARTICULADAS:

Tabela 2: Concentrações

Componentes	%
Orlistat	40,00
Amido pre-gelatinizado	40,00
Dióxido de Silício Coloidal	5,00
Crospovidona	10,00
Lauril Sulfato de Sódio	3,00
Talco	2,00

[0036] Para o Exemplo 2, as formulações e composições farmacêuticas são obtidas por meio do processo de obtenção compreendendo:

1. Adicionar Orlistat, amido pré-gelatinizado, laurilsulfato de sódio, uma primeira parte de crospovidona e uma primeira parte de dióxido de silício ao granulador;
2. Granular a mistura de pós com etanol;
3. Secar a aproximadamente 30°C e calibrar o granulado seco;

4. Adicionar ao granulado seco o restante da crospovidona e do dióxido de silício e o talco e misturar; e

5. Encapsular ou comprimir de acordo

EXEMPLO 3: PROCESSO DE MISTURA SIMPLES:

Tabela 3: Concentrações

Componentes	%
Orlistat	40,00
Amido pré-gelatinizado	5,00
Dióxido de Silício Coloidal	5,00
Crospovidona	2,00
Lauril Sulfato de Sódio	3,00
Talco	2,00
Manitol	43,00

[0037] Para o Exemplo 3, o processo de obtenção da mistura utilizada nas formulações e composições farmacêuticas compreende:

1. Adicionar Orlistat, dióxido de silício e manitol ao misturador e homogeneizar;

2. Em seguida adicionar amido pré-gelatinizado, laurilsulfato de sódio e crospovidona e homogeneizar;

3. Adicionar o talco e homogeneizar; e
4. Encapsular ou comprimir de acordo com as especificações.

EXEMPLO 4: RESULTADOS OBTIDOS PARA TESTES DE ESTABILIDADE:

[0038] As formulações obtidas nos exemplos acima foram expostas a condições de temperatura de aproximadamente 25°C e umidade de 60% durante um período de cerca de 6 meses. Avaliações quanto a estabilidade das formulações foram realizadas periodicamente. Os resultados obtidos por cada período avaliado são apresentados na Tabela 4. A quantidade de fármaco íntegro, prova a estabilidade do fármaco frente às novas formulações propostas. Para a presente concretização, o teor de fármaco íntegro na formulação foi determinado de acordo com a metodologia descrita em "A stability-indicating high performance liquid chromatographic assay for the determination of orlistat in capsules, A. Mohammadi et al. / J. Chromatogr. A 1116 (2006) 153-157".

Tabela 4: Teor de fármaco íntegro

Exemplo	% de Orlistat		
	1 mês	3 meses	6 meses
1	99,0	98,6	98,0

2	99,2	98,8	97,8
3	100,0	99,2	98,4

[0039] A invenção aqui descrita não está limitada a essa concretização e, aqueles com habilidade na técnica irão perceber que, qualquer característica particular nela introduzida, deve ser entendida apenas como algo que foi descrito para facilitar a compreensão e não podem ser realizadas sem se afastar do conceito inventivo descrito. As características limitantes do objeto da presente invenção estão relacionadas às reivindicações que fazem parte do presente relatório.

Reivindicações

1. Formulação farmacêutica para produzir composições farmacêuticas, caracterizada por ser livre de agentes estabilizantes e compreender em peso, 20-60 % de THL e 1-10% de agente glidante, 5 - 60% diluente, 1 -5% de surfactante, 2-3% de lubrificante e 5-10% de dispersante,

em que as composições farmacêuticas compreendem uma mistura de pós ou grânulos de um composto derivado de leucina e pelo menos uma substância excipiente farmacêuticamente aceitável utilizada como carreador.

2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por os diluentes serem selecionados dentre amido pré-gelatinizado ou manitol.

3. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por os dispersantes serem selecionados a partir do grupo do amidoglicolato de sódio, PVP cross-linked, croscarmelose sódica, crospovidona ou hiprolose de baixa substituição.

4. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o surfactante ser selecionado a partir do grupo de dodecil sulfato de sódio, polioxietileno, lauril éter sulfato de sódio, lauril etoxisulfato de sódio e lauril polioxietileno sulfato de sódio.

5. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por o agente glidante ser dióxido de silício coloidal.

6. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por dito dióxido de silício coloidal ser talco.

7. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por preferencialmente compreender por peso, 40% THL, 45% amido pré-gelatinizado, 5% dióxido de silício, 3% lauril sulfato de sódio, 5% crospovidona, 2% talco.

8. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por poder estar em formas farmacêuticas orais.

9. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser comprimidos ou cápsulas de gelatina dura sem aderência.