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

(21) **PI0612901-3 A2**

BRPI0612901A2

(22) Data de Depósito: 19/07/2006
(43) Data da Publicação: 07/12/2010
(RPI 2083)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/16
A61K 9/22
A61K 9/36

(54) Título: **FORMULAÇÕES GASTRORRETENTIVAS E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DAS MESMAS**

(30) Prioridade Unionista: 19/07/2005 EP 05291542.8

(73) Titular(es): Ethypharm

(72) Inventor(es): MAHENDA CHAUDHARI, OMPRAKASH D. CHANDWANI, RAJASHREE S. YELEGAONKAR

(74) Procurador(es): Montaury Pimenta, Machado & Lioce S/C Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006002636 de 19/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/010400de 25/01/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES GASTRORRETENTIVAS E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DAS MESMAS. A presente invenção diz respeito à formulação gastrorretentiva compreendendo uma substância ativa granulada com uma mistura de um agente gelificante fraco, um agente gelificante forte, e um agente gerador de gás e processo para preparação da formulação.

FORMULAÇÕES GASTRORRETENTIVAS E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DAS MESMAS

A invenção refere-se a formulações gastrorretentivas, em particular comprimidos, e ao processo para preparar ditas formulações.

Um importante fator que afeta a absorção da droga administrada oralmente através do trato gastrintestinal é o tempo de transição no trato gastrintestinal.

Algumas substâncias ativas, por exemplo, metformina e ciprofloxacina são conhecidas como sendo absorvidas apenas do estômago ao jejuno, isto é, na parte superior do trato gastrintestinal.

Por esta razão, para alcançar eficiência máxima com um mínimo de substância ativa, seria proveitoso que a formulação ficasse retida durante um tempo prolongado no estômago e permitisse uma liberação sustentada da substância ativa no mesmo.

Já foram feitas algumas tentativas para alcançar formulações com tal liberação sustentada no estômago, também graças ao uso de comprimidos de multicamadas tal como na US 6.797.283 (Edgren e colaboradores), pedido de patente US 20030232081, ou graças a comprimidos que são suficientemente pequenos para serem ingeridos e que incham após a ingestão tal como na US 6.635.280 (Shell e colaboradores) e US 6.660.300 (Timmins e colaboradores), e que incluem adicionalmente agente desintegrante e agente efervescente, tal como na US 6.261.601 (Talwar e colaboradosres).

Entretanto, estas formulações não são completamente satisfatórias e ainda existe uma necessidade de formulações que são capazes de serem retidas na maior parte do trato gastrintestinal e liberar a substância ativa durante muitas horas no estômago.

Inesperadamente e surpreendentemente, os inventores verificaram que tais objetivos são atingidos com uma formulação gastrorretentiva que compreende uma sustância ativa granulada com uma mistura de um agente gelificante fraco, um agente gelificante forte e um agente gerador de gás.

Na presente invenção, um "agente gelificante fraco" é um composto que apresenta uma viscosidade de menos que 175 centipoise quando está na forma de uma dispersão aquosa a 2,6% p/v a 25°C.

Um "agente gelificante forte" é um composto que apresenta uma viscosidade de pelo menos 600 centipoise quando está na forma de solução aquosa a 1% p/v a 25°C.

Sem estar relacionado com qualquer teoria, cogita-se que o agente gelificante fraco ajuda a matriz a inchar mais rápido devido a sua rápida propriedade umectante e o agente efervescente, que libera gás na reação com o meio gástrico, ajuda a manter o comprimido flutuando no estômago. O uso de um agente gelificante forte provê rigidez a matriz do comprimido inchado e ajuda a capturar o gás liberado na matriz do comprimido.

Em outras palavras, como o ambiente ácido do estômago entra no núcleo da matriz gelificada, esta reage com o agente liberador de gás para liberar gás. O gás liberado fica capturado na matriz de gel e libera-se lentamente na superfície da matriz gelificada enquanto a droga é difundida ou solta da matriz de gel. O gás liberado fica absorvido na superfície da matriz gelificada formando uma camada efervescida na superfície e ajuda a controlar a dissolução ou erosão da matriz gelificada, por sua vez ajudando a controlar a liberação da droga da matriz. A composição permanece no estômago por um longo

tempo liberando quase toda a droga no estômago para a absorção.

De acordo com a presente invenção, a formulação gastrorretentiva é uma composição farmacêutica monolítica com efeito de liberação sustentada que é retida no estômago, onde a droga possui absorção máxima, para melhor efeito terapêutico, dessa forma, agindo como sistema de liberação de droga no local específico.

A formulação é adequada para drogas altamente solúveis e/ou parcialmente solúveis ou pobremente solúveis.

Devido a este sistema de liberação específico, a formulação de acordo com a invenção, é particularmente útil para substâncias antibacterianas da classe da fluoroquinolona tais como ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, grepafloxacina, enoxacina, amifloxacina, fleroxacina, temafloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, sparfloxacina, levofloxacina, gatifloxacina e moxifloxacina, amoxicilina e derivados de cefalexina na forma de base ou sal dos mesmos e também para substâncias antidiabéticas tais como hidrocloreto de metformina, glicazida, drogas anti-hipertensivas tais como hidrocloreto de diltiazem, tartarato ou succinato de metoprolol.

A quantidade da substância ativa varias de 10 a 90%, preferencialmente de 20 a 80% e mais preferencialmente de 50 a 75% em peso do peso total da formulação.

O agente gelificante fraco é selecionado do grupo que compreende um material co-processado de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio, preferencialmente as vendidas sob a marca AVICEL® CL611, AVICEL® RC 581 E AVICEL® RC 591.

O agente gelificante forte é selecionado do grupo que consiste de metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose com a exclusão de hidroxipropil

celulose de baixa substituição, hidroxietil celulose, etilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, goma xantana, goma guar, goma carragena, goma de alfarroba, alginato de sódio, agar-agar, gelatina, amidos modificados, copolímeros de polímeros de carboxivinil, copolímeros de acrilatos, copolímeros de oxietileno e oxipropileno e misturas dos mesmos.

A quantidade total dos agentes gelificantes forte e fraco varia de 2 a 40%, preferencialmente de 3 a 30% e mais preferencialmente de 5 a 25% em peso do peso total da formulação.

A razão do agente gelificante fraco para o agente gelificante forte varia entre 1:1 a 1:10, preferencialmente de 1:2 a 1:8 e mais preferencialmente entre 1:3 a 1:5.

A razão da substância ativa para os agentes gelificantes forte e fraco varia de 1:99 a 99:1, preferencialmente de 1:1 a 20:1, e mais preferencialmente de 2:1 a 15:1.

O agente gerador de gás é um composto que gera gás quando está em contato com um meio ácido, tal como fluido gástrico. O agente gerador de gás é selecionado do grupo que consiste em carbonatos solúveis em água, sulfitos e bicarbonatos, tais como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, metabissulfito de sódio, carbonato de cálcio e misturas dos mesmos.

A quantidade de agente gerador de gás varia de 5 a 30%, preferencialmente de 10 a 25% e mais preferencialmente de 12 a 22% em peso do peso total da formulação.

De acordo com a invenção, o agente gerador de gás pode estar presente na formulação dentro dos grânulos da substância ativa ou como um excipiente da formulação ou de ambas as formas.

Dessa forma, de acordo com uma primeira modalidade, pelo menos uma parte do agente gerador de gás está presente nos grânulos da substância ativa, isto é, pelo menos uma parte do agente gerador de gás é granulado junto com a substância ativa e a mistura dos agentes gelificantes forte e fraco, opcionalmente com outros agentes de granulação; a parte restante do agente gerador de gás estando presente com excipientes da formulação, isto é, não granulados com a substância ativa.

De acordo com uma segunda modalidade, a quantidade total do agente gerador de gás está presente com os excipientes formulação, isto é, não é granulada com a substância ativa e a mistura de agentes gelificantes forte e fraco, opcionalmente com outros agentes de granulação.

A formulação gastrorretentiva, de acordo com a invenção, compreende uma substância ativa granulada com uma mistura de:

(A) um agente gelificante fraco selecionado do grupo que compreende material co-processado de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio, e

(B) pelo menos um dos agentes gelificantes fortes selecionados do grupo que consiste de metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, hidropropilcelulose, com a exclusão de hidroxipropilcelulose de baixa substituição, hidroxietilcelulose, etilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, goma xantana, goma guar, goma carragena, goma de alfarroba, alginato de sódio, agar-agar, gelatina, amidos modificados, copolímeros de polímeros de carboxivinil, copolímeros de acrilatos, copolímeros de oxietileno e oxipropileno e misturas dos mesmos, preferencialmente o agente gelificante é goma xantana,

(C) opcionalmente um ligante selecionado do grupo que consiste de HPMC de baixa viscosidade, PVP, copolímero de ácido polimetacrílico (Eudragit E 100) e misturas dos mesmos, a formulação também compreende um agente gerador de gás.

De acordo com uma terceira modalidade da invenção, a substância ativa pode também ser granulada com pelo menos um aditivo (D) selecionado do grupo que compreende agente antiestático ou diluente tal como dióxido de silício coloidal, ou mistura dos mesmos.

A quantidade de ligante (C) varia de 0 a 10%, preferencialmente de 0,5 a 5%, e mais preferencialmente de 1 a 3% em peso do peso total da formulação.

Os grânulos usados na formulação da presente invenção são preparados por granulação úmida uma solução alcoólica ou hidroalcoólica do ligante (C). Preferencialmente o álcool usado para granulação é o álcool etílico ou álcool isopropílico.

A formulação de acordo com a invenção pode compreender adicionalmente excipientes selecionados do grupo que consiste de diluentes, agentes lubrificantes, agentes umectantes, adoçantes, flavorizantes e misturas dos mesmos.

Diluentes comumente usados podem ser lactose, fosfato de cálcio dibásico, celulose microcristalina e misturas dos mesmos.

Os agentes lubrificantes são os usados convencionalmente tais como, estereatos, em particular estereato de magnésio, gliceril behenato, dióxido de silício coloidal, e misturas dos mesmos.

Os agentes umectantes podem ser polissorbatos, lauril sulfatos de sódio e misturas dos mesmos.

Preferencialmente, a formulação de acordo com a invenção é um comprimido.

Os comprimidos podem ser revestidos com filme com materiais poliméricos adequados que são comumente usados na técnica de revestimento com filme. O revestimento com filme melhora a aparência da formulação, mascara o gosto desagradável e/ou melhora a estabilidade da formulação por promover uma proteção da umidade e não ter qualquer influência na taxa de liberação da droga da composição.

A invenção refere-se adicionalmente ao processo para preparação da formulação de acordo com a invenção.

De acordo com uma primeira modalidade, o processo compreende as seguintes etapas:

(1) uma substância ativa é misturada a seco com uma mistura de (A) um agente gelificante fraco e (B) um agente gelificante forte e opcionalmente pelo menos um aditivo (D) selecionado do grupo que compreende agente antiestático ou diluente ou mistura dos mesmos;

(2) opcionalmente a mistura seca obtida é granulada com pelo menos um ligante (C) dissolvido em álcool ou mistura de água e álcool,

(3) o agente gerador de gás é misturado a seco com grânulos obtidos da etapa (2) opcionalmente com excipientes selecionados do grupo que compreende diluentes, agentes lubrificantes, agentes umectantes, adoçantes, flavorizantes, corantes e misturas dos mesmos,

(4) a mistura é então comprimida em comprimidos;

(5) opcionalmente os comprimidos são revestidos com filme.

De acordo com uma segunda modalidade, o processo compreende as seguintes etapas:

(1) uma substância ativa é misturada a seco com uma mistura de (A) um agente gelificante fraco e (B) um agente gelificante forte e opcionalmente pelo menos um aditivo (D) selecionado do grupo que compreende agente antiestático ou diluente ou mistura dos mesmos, e pelo menos uma parte de um agente gerador de gás;

(2) opcionalmente a mistura seca obtida é granulada com pelo menos um ligante (C) dissolvido em álcool ou mistura de água e álcool,

(3) a parte restante do agente gerador de gás, se houver, é misturada a seco com grânulos obtidos da etapa (2) opcionalmente com excipientes selecionados do grupo que compreende diluentes, agentes lubrificantes, agentes umectantes, adoçantes, flavorizantes, corantes e misturas dos mesmos,

(4) a mistura é então comprimida em comprimidos;

(5) opcionalmente os comprimidos são revestidos com filme.

A invenção é adicionalmente ilustrada pelos exemplos que seguem.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Ingrediente	Peso (mg/compr.)	% p/p
Hidrocloreto de metformina	510,0	57,47
Avicel CL 611	30,00	3,45
Goma Xantana	145,00	16,67

PVP K 30	17,00	1,95
Bicarbonato de sódio	176,00	20,23
Estereato de Magnésio	2,0	0,23

O hidrocloreto de metformina (tomado em quantidade extra a 2%), Avicel CL 611, goma xantana foram misturados juntos em um misturador adequado tal como misturador coloidal de alto poder cisalhante (high shear mixer) ou misturador planetário (planetary mixer). A mistura foi granulada com uma solução de PVP K 30 em álcool isopropílico e água. A massa úmida foi seca em um secador até que um teor de umidade entre 3,5 a 5,5% fosse obtido. A massa seca foi calibrada através de uma tela com malha de 20 mesh e misturada com bicarbonato de sódio e estereato de magnésio em um misturador adequado. A mistura resultante foi comprimida em comprimidos usando uma máquina de compressão rotatória com 16 estações (máquina tipo Suvac ou Fette), para peso de comprimido de 880 mg com parâmetros dos comprimidos como seguem:

Velocidade da máquina: 25 a 27 rpm.

Forma do comprimido - cápsulas biconvexas

Dimensão - 19 mm de comprimento e 9 mm de largura

Dureza - 120 a 160 N

Os comprimidos foram testados por dissolução em HCl 0,1 N usando equipamento USP tipo II a 100 RPM. Os resultados da dissolução são os que seguem -

Tempo em horas	Porcentagem de liberação cumulativa (expressa em peso)
1	31,10
2	45,20
4	65,40

6	78,00
8	88,10
12	97,70

Exemplo 2

Ingrediente	Peso (mg/compr.)	% p/p
Base de ciprofloxacina	500,0	72,99
Avicel CL 611	10,00	1,46
Goma Xantana	30,00	4,38
Dióxido de silício coloidal	25,00	3,65
PVP K 30	10,00	1,46
Bicarbonato de sódio	85,00	12,41
Estereato de Magnésio	25,00	3,65

Ciprofloxacina, Avicel CL 611, goma xantana, dióxido de silício coloidal e bicarbonato de sódio foram misturados juntos em um misturador adequado tal como misturador coloidal de alto poder cisalhante (high shear mixer) ou misturador planetário (planetary mixer). A mistura foi granulada com uma solução de PVP K 30 em álcool isopropílico. A massa úmida foi seca em um secador até que um teor de umidade entre 1,5 a 3,0% fosse obtido. A massa seca foi calibrada através de uma tela com malha de 20 mesh e misturada com estereato de magnésio em um misturador adequado. A mistura resultante foi comprimida em comprimidos usando uma máquina de compressão de comprimidos rotatória para peso de comprimido de 685 mg com parâmetros dos comprimidos como segue:

Forma do comprimido - cápsulas biconvexas

Dimensão - 16 mm de comprimento e 8 mm de largura

Dureza - 100 a 160 N

Os comprimidos foram revestidos com uma solução de revestimento possuindo a composição que segue:

Monohidrato de lactose: 19,17%

Talco: 2,87%

Dióxido de titânio: 1,43%

Polissorbato 80: 0,1%

Água: 76,39%

O revestimento foi realizado entre 1,50 a 2% do peso do núcleo da formulação de comprimido.

Os comprimidos foram testados por dissolução em HCl 0,1 N usando equipamento USP tipo II a 50 RPM. Os resultados das dissoluções são os que seguem -

Tempo em horas	Porcentagem de liberação cumulativa (expressa em peso)
1	37,18
2	56,09
4	77,14
6	92,59
8	98,26

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação gastrorretentiva **caracterizada** pelo fato de compreender uma substância ativa granulada com uma mistura de um agente gelificante fraco que é um material co-processado de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio, um agente gelificante forte e um agente gerador de gás.

2. Formulação gastrorretentiva, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o agente gelificante forte é selecionado do grupo que consiste de metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose com a exclusão de hidroxipropil celulose de baixa substituição, hidroxietil celulose, etilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, goma xantana, goma guar, goma carragena, goma de alfarroba, alginato de sódio, agar-agar, gelatina, amidos modificados, copolímeros de polímeros de carboxivinil, copolímeros de acrilatos, copolímeros de oxietileno e oxipropileno e misturas dos mesmos.

3. Formulação gastrorretentiva, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizada** pelo fato de que a substância ativa é granulada também com (C) um ligante e opcionalmente com (D) aditivos selecionados do grupo que compreende diluentes, agentes antiestáticos ou misturas dos mesmos.

4. Formulação gastrorretentiva, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, **caracterizada** pelo fato de compreender adicionalmente excipientes selecionados do grupo que consiste de diluentes, agentes lubrificantes, agentes umectantes, adoçantes, flavorizantes, corantes e misturas dos mesmos.

5. Formulação gastrorretentiva, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, **caracterizada**

pelo fato de que o agente gerador de gás é selecionado do grupo que consiste em carbonatos, sulfitos e bicarbonatos solúveis em água, tais como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, metabissulfito de sódio, carbonato de cálcio, e misturas dos mesmos.

6. Formulação gastrorretentiva, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, **caracterizada** pelo fato de que o ligante é selecionado do grupo que consiste em HPMC de baixa viscosidade, PVP, copolímero de ácido polimetacrílico (Eudragit E 100) e misturas dos mesmos.

7. Formulação gastrorretentiva, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, **caracterizada** pelo fato de que a quantidade de substância ativa varia de 10 a 90%, preferencialmente de 20 a 80% e mais preferencialmente de 50 a 75% em peso do peso total da formulação.

8. Formulação gastrorretentiva, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, **caracterizada** pelo fato de que a quantidade total dos agentes gelificantes fraco e forte varia de 2 a 40%, preferencialmente de 3 a 30% e mais preferencialmente de 5 a 25% em peso do peso total da formulação.

9. Formulação gastrorretentiva, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, **caracterizada** pelo fato de que a razão do agente gelificante fraco para o agente gelificante forte varia entre 1:1 a 1:10, preferencialmente de 1:2 a 1:8 e mais preferencialmente entre 1:3 a 1:5.

10. Formulação gastrorretentiva, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, **caracterizada** pelo fato de que a razão da substância ativa para os agentes gelificantes fraco e forte varia de

1:99 a 99:1, preferencialmente de 1:1 a 20:1 e mais preferencialmente de 2:1 a 15:1.

11. Formulação gastrorretentiva, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, **caracterizada** pelo fato de que a substância ativa é selecionada das substâncias antibacterianas da classe da fluoroquinolona tais como ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, grepafloxacina, enoxacina, amifloxacina, fleroxacina, temafloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, sparfloxacina, levofloxacina, gatifloxacina e moxifloxacina, amoxicilina e derivados de cefalexina na forma de base ou sal dos mesmos e substâncias antidiabéticas tais como hidrocloreto de metformina, glicazida, drogas anti-hipertensivas tais como hidrocloreto de diltiazem, tartarato ou succinato de metoprolol.

12. Processo para preparar uma formulação, conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de compreender:

(1) misturar a seco uma substância ativa com uma mistura de (A) um agente gelificante fraco que é um material co-processado de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio e (B) um agente gelificante forte e opcionalmente pelo menos um aditivo (D) selecionado do grupo que compreende agentes diluentes ou antiestáticos ou misturas dos mesmos, agente gerador de gás com (C) um ligante;

(2) opcionalmente, granular a mistura seca obtida com pelo menos um ligante (C) dissolvido em álcool ou mistura de água e álcool,

(3) misturar a seco o agente gerador de gás com os grânulos obtidos da etapa (2) opcionalmente com excipientes selecionados do grupo que compreende diluentes,

agentes lubrificantes, agentes umectantes, adoçantes, flavorizantes, corantes e misturas dos mesmos,

(4) comprimir a mistura em comprimidos,

(5) opcionalmente, revestir com filme os comprimidos obtidos em (4).

13. Processo para preparar uma formulação, conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de compreender:

(1) misturar a seco uma substância ativa com uma mistura de (A) um agente gelificante fraco que é um material co-processado de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio e (B) um agente gelificante forte e opcionalmente pelo menos um aditivo (D) selecionado do grupo que compreende agente antiestático ou diluente ou mistura dos mesmos, e pelo menos uma parte de um agente gerador de gás;

(2) opcionalmente, granular a mistura seca obtida com pelo menos um ligante (C) dissolvido em álcool ou mistura de álcool e água,

(3) misturar a seco a parte restante do agente gerador de gás, se houver, com grânulos obtidos da etapa (2) opcionalmente com excipientes selecionados do grupo que compreende diluentes, agentes lubrificantes, agentes umectantes, adoçantes, flavorizantes, corantes e misturas dos mesmos,

(4) comprimir a mistura em comprimidos;

(5) opcionalmente, revestir com filme os comprimidos.

RESUMO

FORMULAÇÕES GASTRORRETENTIVAS E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DAS MESMAS.

A presente invenção diz respeito à formulação gastrorretentiva compreendendo uma substância ativa granulada com uma mistura de um agente gelificante fraco, um agente gelificante forte, e um agente gerador de gás e processo para preparação da formulação.