



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

(11) PI 9910445-8 B1

(22) Data do Depósito: 05/05/1999

(45) Data de Concessão: 09/05/2017



(54) Título: PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA NA FORMA DE COMPRIMIDO, BEM COMO SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 9/20; A61K 31/195; A61K 31/198; A61K 47/26; A61K 47/36; A61K 47/38; A61K 47/42; A61P 5/14

(30) Prioridade Unionista: 15/05/1998 DE 198 21 625.4

(73) Titular(es): MERCK PATENT GMBH

(72) Inventor(es): SVEN SCHREDER; MARION NISCHWITZ

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA NA FORMA DE COMPRIMIDO, BEM COMO SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO".

5 A invenção refere-se a uma nova preparação farmacêutica estável que compreende levotiroxina sódica, gelatina e cargas, e que é livre de resíduos de solvente orgânico.

Essa nova preparação apresenta uma estabilidade aperfeiçoada e pode ser usada como uma preparação para hormônio da tireóide.

10 Essa nova preparação, além disso apresenta uma liberação aperfeiçoada de composto ativo *in vitro*.

A invenção baseou-se no objetivo de produzir novos medicamentos disponíveis em forma de preparações farmacêuticas, que apresentem melhores propriedades do que medicamentos conhecidos usados para os mesmos fins.

15 No *Register Federal* (Registro Federal), Vol. 62, No. 15, 14 de agosto de 1997; página 43535, o *Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration* (Departamento de Saúde e Assistência Humana, Administração de Alimentos e Drogas), publicou os fatos de que os produtos disponíveis no mercado americano que compreendem levotiroxina sódica e são oralmente administrados apresentam problemas de estabilidade e, portanto, têm de estar presentes em uma dose sob excesso de até 20% e que fabricantes têm de desenvolver novas formas apropriadas de administrações. As exigências sobre liberação *in vitro* para comprimidos de levotiroxina sódica além disso aumentaram. A versão em forma de monografia do Forum de Farmacopéia (*Pharm. Preview*, 1995, 21, 1459-1461) propõe, além do Teste 1 válido (tampão de fosfato pH 7,4, em 80 minutos > 55%), aprovar Teste 2 (água em 45 minutos > 70%).

Esse objetivo foi alcançado pela descoberta da nova preparação.

30 Preparações que contêm tiroxina com outros aditivos tais como glicina, um carboidrato e um sal inorgânico são apresentados no WO 97 17 951.

Uma outra preparação de tiroxina estabilizada com tiosulfato é

descrita *in* DE 195 41 128.

Uma preparação sob combinação que compreende levotiroxina
sódica e iodeto de potássio é conhecida de US 5.635.209. Outra formulação
que contém tiroxina e que contém complexos de tiroxina/ciclodextrina é des-
5 crita no WO 97 19 703.

Além de levotiroxina sódica, a formulação farmacêutica de acor-
do com a invenção pode também conter liotironina sódica.

A invenção preferencialmente refere-se a uma preparação far-
macêutica como descrita, caracterizada pelo fato de que contém de 5 a 400
10 µg, preferencialmente de 10 a 300 µg, em particular de 25 a 300 µg, de le-
votiroxina sódica.

A invenção além disso preferencialmente refere-se a uma pre-
paração farmacêutica como descrita, caracterizada pelo fato de que contém
levotiroxina sódica micronizada com um tamanho de partículas entre 5 µm e
15 25 µm.

A invenção além disso preferencialmente refere-se a uma pre-
paração farmacêutica como descrita, caracterizada pelo fato de que contém
cargas selecionadas do grupo que consiste em lactose e/ou amido de milho
e/ou celulose microcristalina.

20 Uma preparação farmacêutica particularmente preferida é uma
preparação caracterizada pelo fato de que é uma preparação sólida em for-
ma de comprimidos.

Modalidades particularmente preferidas contêm 25, 50, 75, 100,
125, 150, 175 ou 200 µg de levotiroxina sódica.

25 O(s) composto(s) ativo(s) é (são) sensível (sensíveis) a luz, ca-
lor e oxigênio. Por causa de sua conhecida instabilidade, o composto ativo
encontra-se em uma dose sob excesso de até 5% nas formulações.

A preparação de acordo com a invenção apresenta uma estabi-
lidade supreendente quando gelatina é usada como aglutinante.

30 Se esta é substituída por outro aglutinante usual tal como Meto-
cel, ainda no início das investigações de estabilidade um declínio no teor do
composto ativo é detectado e além disso a soma dos subprodutos se eleva.

Se, por exemplo, o valor de partida do composto ativo é determinado em uma porção de 100 μg em que gelatina foi substituída por Metocel, em lugar dos 105% que são esperados, apenas 100,48% são encontrados.

5 Investigações de estabilidade mostram que os comprimidos de acordo com a invenção que contêm levotiroxina sódica são estáveis por pelo menos 2 anos se são armazenados a temperaturas abaixo de 30°C.

 Além disso, a liberação do composto ativo levotiroxina sódica é surpreendentemente favorecida se o composto ativo é empregado em forma
10 micronizada. Levotiroxina sódica é usualmente solúvel de modo muito moderado, tanto em água quanto também em etanol. Com um tamanho de partículas entre 5 μm e 25 μm (para 95%), contudo, uma liberação do composto ativo ocorre no Teste 1 até > 90% (tampão de fosfato) e no Teste 2 até > 80% (água).

15 Surpreendentemente, a composição de acordo com a invenção pode também ser preparada sem o uso de solventes orgânicos. Se a água usada no processo de acordo com a invenção é substituída por um solvente orgânico tal como, por exemplo, metanol, um declínio no teor de levotiroxina sódica em torno de 10% é além disso observado em porções de teste após 1
20 ano sob uma temperatura de armazenagem de 25°C e 60% de umidade relativa.

 Cargas adequadas para a preparação farmacêutica de acordo com a invenção são preferencialmente lactose, amido de milho e/ou celulose microcristalina, tanto como cargas individuais quanto em combinações entre
25 si. Preparações farmacêuticas particularmente preferidas, como descritas, contêm amido de milho e lactose.

 A invenção também se refere a um processo para a produção de uma preparação farmacêutica que compreende levotiroxina sódica e opcionalmente liotironina sódica, caracterizado pelo fato de que levotiroxina sódica e opcionalmente liotironina sódica, que está/estão presente(s) em forma
30 suspensa em solução aquosa de gelatina, são pulverizadas na(s) carga(s) em uma granulação em leito fluidizado, em seguida um desintegrador e

lubrificante são misturados e a mistura é prensada para fornecer comprimidos.

A invenção refere-se adicionalmente a um processo como descrito, caracterizado pelo fato de que o desintegrador usado é croscarmelose sódico e o lubrificante usado é estearato de magnésio.

Excipientes ou auxiliares adicionais podem ser adicionados, tais como, por exemplo, agentes de ligação, antioxidantes, corantes, lubrificantes, edulcorantes e/ou substâncias aromáticas.

Agentes de fluxo ou lubrificantes preferidos são, por exemplo, talco, amido, estearato de magnésio e de cálcio, ácido bórico, parafina, manteiga de cacau, macrogol, leucina ou benzoato de sódio; estearato de magnésio é na verdade particularmente preferido.

Os exemplos seguintes referem-se à produção e à composição da preparação farmacêutica de acordo com a invenção:

15 Exemplo 1

As seguintes quantidades são necessárias para preparar, por exemplo, 2 milhões de comprimidos:

Levotiroxina 100 µg	
Ingrediente	Quantidade [kg]
Levotiroxina sódica *	0,210
Monoidrato de lactose	131,80
Amido de milho	50,00
Gelatina	10,00
Croscarmelose sódico	7,00
Estearato de magnésio	1,00
Água, purificada **	56,66

* Uma dose sob excesso de 5% de levotiroxina sódica foi adicionalmente incluída.

20 ** A água é removida novamente através de secagem.

Preparação:

1. Gelatina é dissolvida em cerca de 90% de água sob uma temperatura de 80 a 100°C.

5 Levotiroxina sódica é suspensa em cerca de 10% da água sob temperatura ambiente.

A suspensão é em seguida adicionada à solução de gelatina sob 50°C ($\pm$ 5°C). A temperatura da suspensão assim obtida (= líquido de granulação) é de 45 a 50°C.

10 2. Lactose e amido de milho são colocados em um granulador de leite fluidificado. O líquido de granulação é pulverizado sobre o pó. A temperatura do líquido de granulação é mantida entre 40 e 50°C durante o processo de pulverização. Durante a granulação, a temperatura na entrada é mantida sob aproximadamente 70°C ($\pm$ 5°C) e a temperatura na saída é mantida entre 20 e 40°C. A pressão de pulverização é entre 0,3 MPa e 0,5 MPa (entre 3 e 5 bars). Após pulverização, os grânulos são secos até uma
15 temperatura de aproximadamente 40°C ser alcançada na saída.

Os grânulos secos são em seguida peneirados (1mm) de acordo com métodos conhecidos (= mistura a).

20 Croscarmelose sódico e estearato de magnésio são correspondentemente peneirados. Os componentes são em seguida misturados uns com os outros por 10 minutos juntamente com mistura a em um misturador de tambor.

A mistura pronta para prensa é em seguida prensada para fornecer comprimidos.

25 Exemplo 2

Composição de um comprimido de 100 mg ($\pm$ 3 mg) que contém 100 µg de levotiroxina sódica:

Levotiroxina sódica	0,100 mg
Monodrato de lactose	65,90 mg
30 Amido de milho	25,00 mg
Gelatina	5,00 mg
Croscarmelose sódico	3,50 mg

Estearato de magnésio	<u>0,50 mg</u>
-----------------------	----------------

	100,00 mg
--	-----------

Levotiroxina sódica está presente em uma dose sob excesso de cerca de 5%.

5 Exemplo 3

Composição de um comprimido de 100 mg (± 3 mg) que contém

100 μ g de levotiroxina sódica:

	Levotiroxina sódica	0,100 mg
	Liotironina sódica	0,020 mg
10	Monoidrato de lactose	65,88 mg
	Amido de milho	25,00 mg
	Gelatina	5,00 mg
	Croscarmelose sódico	3,50 mg
	Estearato de magnésio	<u>0,50 mg</u>
15		100,00 mg

Levotiroxina sódica está presente em uma dose sob excesso de cerca de 5%.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação farmacêutica na forma de comprimidos, caracterizada pelo fato de que compreende levotiroxina sódica, gelatina e cargas selecionadas do grupo que consiste em lactose e/ou amido de milho e/ou celulose microcristalina.
5
2. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que além da levotiroxina sódica, a liotironina sódica está também contida.
3. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou
10 2, caracterizada pelo fato de que contém de 5 a 400 μg de levotiroxina sódica.
4. Preparação farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que contém levotiroxina sódica micronizada com um tamanho de partículas entre 5 μm e 25 μm .
- 15 5. Processo para a produção de uma preparação farmacêutica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que levotiroxina sódica e, opcionalmente, a liotironina sódica, que está (estão) presente(s) em forma suspensa em solução aquosa de gelatina, é (são) pulverizada(s) na(s) carga(s) através da granulação em leito fluidizado, e, em seguida, um desintegrante e lubrificante são misturados, e a mistura
20 é prensada para fornecer comprimidos.
6. Processo, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o desintegrante usado é croscarmelose sódica, e o lubrificante usado é estearato de magnésio.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA NA FORMA DE COMPRIMIDO, BEM COMO SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO"**.

5 A invenção refere-se a uma preparação farmacêutica que compreende levotiroxina sódica, gelatina e cargas, preparação esta que é livre de resíduos de solvente orgânico, e a processos para sua produção.