



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

(11) PI 0602206-5 B1



(22) Data do Depósito: 14/06/2006

(45) Data de Concessão: 19/01/2021

(54) Título: FORMA POLIMÓRFICA A DE DEXCETOPROFENO TROMETAMOL E COMPOSIÇÕES QUE A CONTÉM

(51) Int.Cl.: C07C 51/43; C07C 59/84; A61K 31/192; A61J 3/10.

(30) Prioridade Unionista: 15/06/2005 EP 05 012919.6.

(73) Titular(es): LABORATÓRIOS MENARINI S/A; MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

(72) Inventor(es): MARGARITA BOSCH; SERENA MANNUCCI; ESTER TORRAS; ROBERTO FALORNI; JOSEP MA. GONZÁLEZ.

(57) Resumo: FORMA POLIMÓRFICA DE DEXCETOPROFENO TROMETAMOL, SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES QUE A CONTÉM. A presente invenção refere-se a uma forma polimorfa de Dexcetoprofeno trometamol. O polimorfo da invenção é particularmente adequado para a preparação de formas farmacêuticas orais sólidas, particularmente comprimidos obtidos por compressão direta.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMA POLIMÓRFICA A DE DEXCETOPROFENO TROMETAMOL E COMPOSIÇÕES QUE A CONTÉM"**.

[0001] A presente invenção refere-se a um novo polimorfo de dexcetoprofeno trometamol.

[0002] Dexcetoprofeno trometamol, descrito em EP 668851 e US 5.554.789, é uma droga analgésica e antiinflamatória caracterizada por vantajosa farmacocinética e propriedades de solubilidade com relação a Dexcetoprofeno ou outros sais deste.

Antecedentes da Invenção

[0003] O processo para a preparação descrito *em* EP 668851 não permite tirar qualquer conclusão quanto à existência de possíveis polimorfismos desse composto.

[0004] Sabe-se que muitos compostos de interesse farmacêutico exibem polimorfismos e que algumas formas polimorfas ou cristalinas poderão ser preferidas em vista de diferentes propriedades físico-químicas que poderão afetar a funcionalidade do composto e sua formulação em formas de dosagem farmacêutica, seu perfil farmacocinético e/ou sua estabilidade e vida de prateleira.

[0005] Várias formas polimórficas diferentes são descritas, por exemplo para drogas bem-conhecidas e amplamente usadas, por exemplo gabapentina, sertralina, ranitidina, cimetidina, bifosfonatos, tartarato de formoterol, carvedilol, paroxetina, ritonavir, atorvastatina, apenas para citar alguns dos casos mais conhecidos.

[0006] Polimorfismo poderá desempenhar um importante papel particularmente na preparação de ingrediente ativo em massa, bem como na preparação de formulações farmacêuticas, particularmente de formulações orais, onde fatores tais como fluidez, tamanho das partículas, propriedades higroscópicas, estabilidade química e física, forma dos cristais, taxa de dissolução. Cada uma das propriedades

acima poderá envolver importantes consequências técnicas que têm de ser levadas em conta por farmacologistas, especialistas em produção e formulação, controles de qualidade e autoridades reguladoras.

[0007] As diferentes formas polimórficas poderão ser distinguidas por meio de métodos analíticos conhecidos tais como análise termogravimétrica (ATG), calorimetria de varredura diferencial (CVD), cristalografia de raios X em pó, espectrometria de RMN de ^{13}C do estado sólido e espectrometria do infravermelho e do infravermelho próximo.

Sumário da Invenção

[0008] A presente invenção proporciona uma nova forma polimorfa, daqui por diante definida como forma A, de dexcetoprofeno trometamol, formulações farmacêuticas que compreendem essa forma polimórfica como ingrediente ativo, bem como um processo para sua preparação.

[0009] Dexcetoprofeno trometamol, forma A, é caracterizado por um Padrão de Difração de Raios X em Pó que compreende picos em $5,14 \pm 0,02$; $8,02 \pm 0,02$; $9,83 \pm 0,02$; $10,06 \pm 0,02$; $10,37 \pm 0,02$; $16,06 \pm 0,02$; $16,29 \pm 0,02$; $17,50 \pm 0,02$; $19,58 \pm 0,02$; $21,468 \pm 0,02$; $26,86 \pm 0,02$ graus dois-teta e pode ser distinguido de um polimorfo diferente, daqui por diante referido como dexcetoprofeno trometamol, forma B, que é obtido sob diferentes condições de cristalização e que se verificou ser instável, convertendo-se parcialmente com o tempo no polimorfo A mais estável de maneira imprevisível.

[00010] O polimorfo A pode ser obtido por um processo caracterizado por cristalização sob taxa de resfriamento controlada.

[00011] O polimorfo da invenção é particularmente adequado para a preparação de formas farmacêuticas orais sólidas, particularmente comprimidos obtidos através de métodos de compressão direta, em mistura com excipientes adequados.

[00012] Do contrário, a preparação de comprimidos por compressão direta se tornaria praticamente impossível ou muito difícil quando a

forma B ou uma mistura de polimorfos fosse usada.

Descrição Concisa dos Desenhos

[00013] A Figura 1 mostra o padrão de PXRD para dexcetoprofeno trometamol, forma A.

[00014] A Figura 2 mostra o padrão de PXRD para dexcetoprofeno trometamol, forma B.

[00015] A Figura 3 mostra espectros de IV de dexcetoprofeno trometamol formas A e B.

Descrição Detalhada da Invenção

[00016] Dexcetoprofeno trometamol, forma A, pode ser obtido por cristalização induzida por taxa de resfriamento controlada de soluções de dexcetoprofeno trometamol em misturas de etanol:xileno. O termo "taxa de resfriamento controlada" significa uma taxa de resfriamento menor que cerca de 3,5°C/h -7°C/h, preferencialmente de cerca de 4°C/h a 6°C/h, a 18-22°C, seguida de resfriamento adicional a 0-5°C por um período de pelo menos 6-15 horas.

[00017] Mais particularmente, o processo para a preparação de dexcetoprofeno trometamol, forma A da invenção compreende:

- a) dissolver ácido dexcetoprofênico em etanol;
- b) adicionar trometamina à solução obtida em a);
- c) aquecer a mistura para fornecer uma solução translúcida (T = 50 - 55°C);
- d) adicionar xileno à solução obtida em c) e aquecer até uma solução completa ser obtida;
- e) resfriar até 40-46°C e em seguida resfriar adicionalmente a 18-22°C em 4-6 horas;
- f) completar a cristalização do polimorfo A resfriando adicionalmente até uma temperatura de 0-5°C que é mantida por 6-15 horas adicionais;
- g) recuperar o polimorfo A cristalizado e secar a vácuo.

[00018] Quando uma taxa de resfriamento controlada mais rápida é aplicada, por exemplo mais de 8-10°C por hora, uma outra forma polimórfica de dextroprofeno trometamol é obtida, chamada daqui por diante forma B. Essa forma, caracterizada por Padrão de Difração de Raios X em Pó que compreende picos em 4,44; 8,95; 10,67; 14,76; 17,11; 27,19 graus dois-teta, é menos estável do que a forma A de acordo com a invenção e não proporciona resultados satisfatórios em termos de solubilidade quando formulada em comprimidos obtidos por compressão direta como visto na tabela da página 11. O processo objeto da presente invenção permite obter dexcetoprofeno trometamol em forma substancialmente pura.

[00019] O termo "substancialmente puro" é usado aqui para referir-se a um composto onde o teor em porcentagem em peso é maior que 95%, preferencialmente maior que 97%, mais preferencialmente maior que 99% e ainda mais preferencialmente maior mesmo que 99,9%, isto é, praticamente um polimorfo A completamente livre do polimorfo B.

[00020] Na etapa a), ácido dexcetopropênico é dissolvido em etanol, opcionalmente contendo de 1 a 10% de cetonas tal como 2-butanona. A concentração dessa solução não é crítica, mas é usualmente compreendida entre 0,4 e 0,8 kg/l, preferencialmente de 0,5 a 0,7 kg/l. A dissolução exige aquecimento por cerca de 30 minutos a 45-55°C sob agitação.

[00021] Trometamina é então adicionada em quantidade substancialmente equimolar em um pequeno excesso (1-5%) com relação a dexcetoprofeno. A adição é preferencialmente realizada após resfriamento da mistura de dexcetoprofeno a cerca de 30-40°C. Aquecimento adicional até 50-55°C é usualmente exigido a fim de obter uma solução translúcida.

[00022] Xileno é por conseguinte adicionado a essa solução, em razões volumétricas que variam de cerca de 1:1 a 1:1.5,

preferencialmente de 1.1 a 1:1.4.

[00023] Após uma primeira etapa de resfriamento a uma temperatura até bem acima da temperatura ambiente, tipicamente na faixa de 40 a 46°C, a solução é lentamente resfriada até 18-22°C a uma taxa de 3,5°C/h -7°C/h, preferencialmente de cerca de 4°C/h a 6°C/h. A etapa de resfriamento inicial de 50-55°C a 40-46°C poderá ser igualmente realizada à mesma taxa ou mesmo mais rápida, se desejado.

[00024] A taxa de resfriamento lenta definida acima é continuada até uma temperatura de 0-5°C ser atingida. Essa temperatura é mantida por pelo menos 6 horas, preferencialmente por pelo menos 10 horas, mais preferencialmente por pelo menos 15 horas.

[00025] Recuperação do precipitado poderá então ser efetuada por meio de qualquer método convencional tais como centrifugação ou filtração através de papel, fibra de vidro ou outros materiais de membrana, ou um agente de clarificação tal como celite.

[00026] O produto poderá ser lavado com xileno ou outro solvente em que o sal seja substancialmente insolúvel e o produto poderá ser finalmente secado a vácuo por diversas horas a 40-50°C, até o teor desejado de solvente residual ser atingido.

[00027] As condições e tempo para transformação e outros parâmetros de processo poderão naturalmente ser otimizados por profissionais versados na técnica através de experimentação de rotina.

[00028] O polimorfo de acordo com a invenção pode ser vantajosamente formulado em composições farmacêuticas por meio de métodos e veículos conhecidos e convencionais.

[00029] Seleção de excipientes específicos e suas quantidades poderá ser prontamente determinada de acordo com experiência e consideração do conhecimento geral comum e obras de referência no campo, por exemplo "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*", Mack Publishing Co., NI, EUA, 20ª ed.

[00030] Embora o polimorfo da invenção possa ser usado para composições a serem administradas por qualquer via, oral, parenteral, tópica, transdérmica ou intramucosa, seu uso é particularmente vantajoso para a formulação de formas orais sólidas, particularmente comprimidos obtidos pelos métodos de compressão direta, evitando, portanto, uma etapa de granulação úmida que poderá afetar a estabilidade da forma polimórfica.

[00031] Sabe-se, além disso, que compressão direta produz um comprimido mais uniforme sem grânulos e usualmente apresentando dissolução mais rápida, o que conferiria uma vantagem terapêutica a uma droga analgésica, ao reduzir o tempo de início de ação.

[00032] Verificou-se particularmente que o polimorfo da invenção proporciona vantagens surpreendentes e notáveis em comparação com o polimorfo do estado da técnica, esse último proporcionando comprimidos que apresentam uma taxa de dissolução insatisfatória com importantes consequências negativas sobre biodisponibilidade.

[00033] Contrariamente, usando o polimorfo da invenção, é possível obter por compressão direta comprimidos que mostram uma taxa de dissolução muito maior, com dissolução de mais de 70% após 10 minutos, considerando que para comprimidos com Polimorfo B que apresentam a mesma composição a porcentagem dissolvida é de apenas cerca de 50%. Além disso, após 15 minutos, uma dissolução quase completa já é obtida nos comprimidos com polimorfo A, em comparação com dissolução inferior a 70% observada para comprimidos de Polimorfo B.

[00034] Ademais, comprimidos de compressão direta preparados usando dexcetoprofeno trometamol polimorfo B se tornariam rugosos, de massa irregular, altamente friáveis e insatisfatórios do ponto de vista de suas propriedades mecânicas.

[00035] Excipientes que são particularmente adequados para

métodos de compressão direta compreendem amido de milho, celulose microcristalina, lactose seca por pulverização e sílica coloidal.

[00036] O teor de dexcetoprofeno trometamol polimorfo A nas formulações de acordo com a invenção poderá ser compreendido em amplos limites e usualmente será o mesmo que aquele já aprovado pelas Autoridades de Saúde, em vista de sua segurança e eficácia. Por exemplo, uma dosagem unitária típica para administração oral é de 10-50 mg of dexcetoprofeno trometamol polimorfo A.

[00037] Os Exemplos seguintes descreverão a invenção sob mais detalhes.

EXEMPLO 1 – Preparação de dexcetoprofeno trometamol forma A

[00038] 320 kg de ácido dexcetopropênico foram dissolvidos em 550 l de etanol contendo 5% de 2-butanona. A dissolução completa foi obtida aquecendo a suspensão até 50-55°C e agitando nessa temperatura por cerca de 30 minutos.

[00039] 152 kg de trometamina foram então adicionados à solução resfriada a 35-40°C, lavando o recipiente de trometamina com 50 l adicionais de etanol que foram adicionados à mistura.

[00040] A mistura reacional foi então aquecida novamente a 50-55°C até dissolução completa.

[00041] 800 l de xileno foram adicionados à solução translúcida e a temperatura foi elevada outra vez a 50-55°C até uma solução translúcida ser obtida. A mistura de precipitação foi por conseguinte resfriada a 44-46°C e em seguida resfriada dentro de 4-6 horas a 18-22°C. O resfriamento foi continuado à mesma taxa até 18-22°C e finalmente até 0-5°C. Essa temperatura foi mantida por pelo menos 15 horas, o precipitado foi filtrado, lavado com 200 l de xileno e secado a 50°C a vácuo por 25 horas. 401 kg de dexcetoprofeno trometamol polimorfo A foram obtidos (85% de rendimento).

EXEMPLO 2 – Caracterização de dexcetoprofeno trometamol forma A

[00042] a) A análise de Difração de Raios X em Pó foi realizada no produto do Exemplo 1 usando o seguinte instrumento e condições experimentais:

difratômetro *Debye-Scherrer INEL CPS-120*.

120°C, detector sensível à posição encurvada. 4.096 canais de medição.

$$(\lambda = 1,5406 \text{ \AA}).$$

Potência de trabalho: 40 kV - 30 mA.

Espelho refletor de feixe incidente e monocromador primário Ge (111).

Altura do feixe: 5 mm; largura do feixe: 0,3 mm.

Tempo de aquisição: 3.600 segundos.

Calibração por meio de $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{AlF}_{13}$ como padrão externo e função *cubic spline*.

Linearização até um tamanho escalonado de $0,029^\circ 2\theta$.

[00043] O espectro é registrado na Figura 1 anexa, considerando que os picos característicos mais importantes (valores de 2θ em $^\circ$, espaçamentos d em $\text{\AA}$ e intensidades relativas) são registrados abaixo:

$2\theta (^\circ)$	$d (\text{\AA})$	I/I_0
5,14	17,2	43
8,02	11,0	16
9,83	9,0	6
10,06	8,8	16
10,37	8,5	22
16,06	5,52	8
16,29	5,44	16
17,50	5,06	100
19,58	4,53	9
21,47	4,14	7
26,86	3,32	18

b) Os espectros de IV (incluídos na figura 3) foram registrados tanto por reflexão quanto em comprimido de KBr.

[00044] Banda intensa em 1.020 cm^{-1} é a maior característica para a

forma A. Outras diferenças entre as formas A e B são observadas nos subintervalos 1.600-1.500, 1.100-1.000 e 750-650 cm^{-1} .

c) A Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) foi registrada entre 80 e 120°C com uma taxa de aquecimento de 1°C/min. Dexcetoprofeno trometamol polimorfo A mostra pico de fusão em 105,5-105,7°C, início em 104,6-104,7°C e valores J/g de 125-135.

EXEMPLO COMPARATIVO 3 – Preparação de Dexcetoprofeno trometamol forma B

[00045] 7,5 kg de ácido dexcetoprocênico foram dissolvidos em 13 l de etanol contendo 5% de 2-butanona. A dissolução completa foi obtida aquecendo a suspensão a 50-55°C e agitando nessa temperatura por cerca de 30 minutos.

[00046] 3,6 kg de trometamina foram então adicionados à solução resfriada até 35-40°C, lavando o recipiente de trometamol com 1 l de etanol que foi adicionado à mistura.

[00047] A mistura reacional foi então aquecida novamente a 50-55°C até dissolução completa. 19,2 l de xileno foram adicionados à solução translúcida e a temperatura foi elevada outra vez a 50-55°C até uma solução translúcida ser obtida. A mistura de precipitação foi por conseguinte resfriada até 40-45°C e em seguida rapidamente resfriada a 0-5°C. Essa temperatura foi mantida por não mais que 3 horas, o precipitado foi filtrado, lavado com 3,5 l de xileno e secado a 45°C sob vácuo por não mais que 25 horas. 9,3 kg de Dexcetoprofeno trometamol polimorfo B foram obtidos (84% de rendimento).

EXEMPLO COMPARATIVO 4 – Caracterização de Dexcetoprofeno trometamol forma B

a) A análise de Difração de Raios X em Pó foi realizada no produto do Exemplo 3 usando as mesmas condições do Exemplo 2. O espectro é registrado na figura 2 anexa, considerando que os picos característicos mais importantes (valores de 2θ em °, espaçamentos d

em Å e intensidades relativas) são registrados abaixo:

2θ (°)	d (Å)	I/I₀
4,44	19,9	73
8,95	9,9	6
10,67	8,3	19
14,76	6,00	27
17,11	5,18	74
27,19	3,28	58

b) Os espectros de IV (incluídos na figura 3) foram registrados tanto por reflexão quanto em comprimido de KBr.

[00048] Uma banda característica em 1.020 cm^{-1} não é observada nos espectros da forma B. Outras diferenças entre as formas A e B são observadas nos subintervalos 1.600-1.500, 1.100-1.000 e 750-650 cm^{-1} .

c) A Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) foi registrada entre 80 e 120°C com uma taxa de aquecimento de 1°C/min. Dexcetoprofeno trometamol polimorfo B mostra pico de fusão em 103,1-103,3°C, início em 102,1-102,5°C e valores J/g de 110-120.

EXEMPLO 5 – Preparação de comprimidos de Dexcetoprofeno trometamol forma A por compressão direta

Dexcetoprofeno trometamol (71 g), Lactose (377 g), amido de milho (13 g) e cellulose microcristalina (19 g) foram misturados por 20 minutos em um misturador convencional. Estearato de magnésio (20 g) foi então adicionado à mistura que foi adicionalmente misturada por 5 minutos.

[00049] A mistura obtida foi submetida à compressão direta por meio de máquinas rotativas de produção de comprimidos com punções de 9,75 mm.

[00050] Comprimidos apresentando as seguintes composições unitárias foram obtidos:

Dexcetoprofeno trometamol	36,9 mg
---------------------------	---------

Amido de milho	6,7 mg
Celulose microcristalina	10,0 mg
Lactose	196,0 mg
Estearato de magnésio	10,4 mg

EXEMPLO 6 – Comparação de taxas de dissolução de comprimidos obtidos por compressão direta de Dexcetoprofeno trometamol forma A e forma B

[00051] As taxas de dissolução dos comprimidos preparados no Exemplo 5 foram comparadas com comprimidos apresentando a mesma composição, mas preparados partindo do Dexcetoprofeno trometamol forma B conhecido.

[00052] Os resultados, registrados na Tabela seguinte, mostram claramente uma vantagem distinta e estatisticamente significativa para os comprimidos obtidos usando o polimorfo da invenção.

Tabela

TEMPO (min)	% DE POLIMORFO B DISSOLVIDO	% DE POLIMORFO A DISSOLVIDO	<i>t student*</i>
0	0,0	0,0	
5	30,1	43,2	11,9
10	52,4	74,2	14,4
15	69,3	96,0	16,7
20	80,3	97,5	12,0
25	86,8	97,6	7,9
30	90,2	97,5	5,5

**tabelas t (n = 6, alfa = 0, 05 e 10 graus) = 2,23*

REIVINDICAÇÕES

1. Dexcetoprofeno trometamol, caracterizado pelo fato de que o teor em percentual em peso de dexcetoprofeno trometamol forma A é maior que 95% e que apresenta:

Padrão de Difração de Raios X em Pó compreendendo picos em 5,14; 8,02; 9,83; 10,06; 10,37; 16,06; 16,29; 17,50; 19,58; 21,47; 26,86 graus dois-teta obtidos com o difratômetro Debye-Scherrer INEL CPS-120 em um comprimento de onda $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$;

espectros de IV como mostrados na parte superior da Figura 3, com banda intensa em 1.020 cm^{-1} ; e

Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC), registrada entre 80 e 120°C com uma taxa de aquecimento de $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$, compreendendo pico de fusão em $105,5\text{-}105,7^{\circ}\text{C}$, início em $104,6\text{-}104,7^{\circ}\text{C}$ e valores J/g de 125-135.

2. Composições farmacêuticas, caracterizadas pelo fato de que compreendem como ingrediente ativo o dexcetoprofeno trometamol como definido na reivindicação 1 e veículos e/ou excipientes adequados.

3. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 2, caracterizadas pelo fato de que estão sob a forma de comprimidos obtidos por compressão direta.

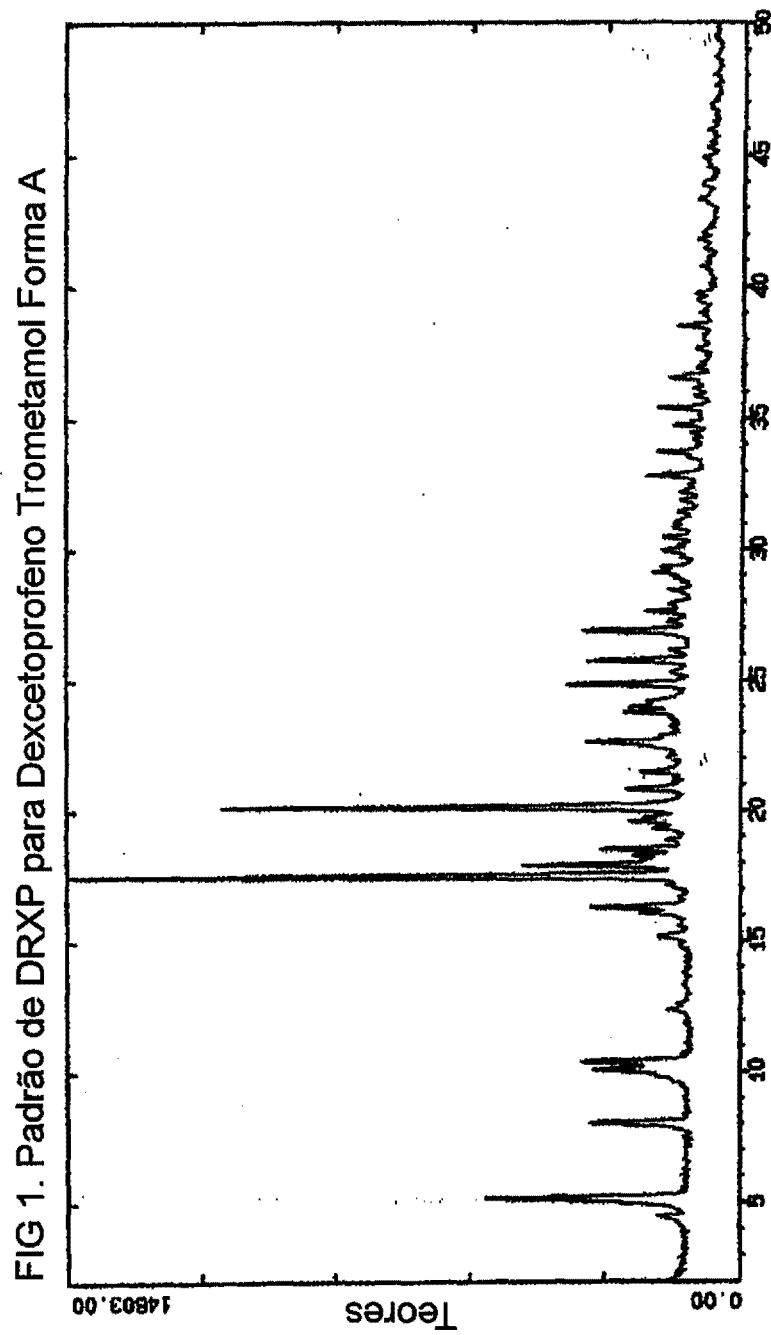
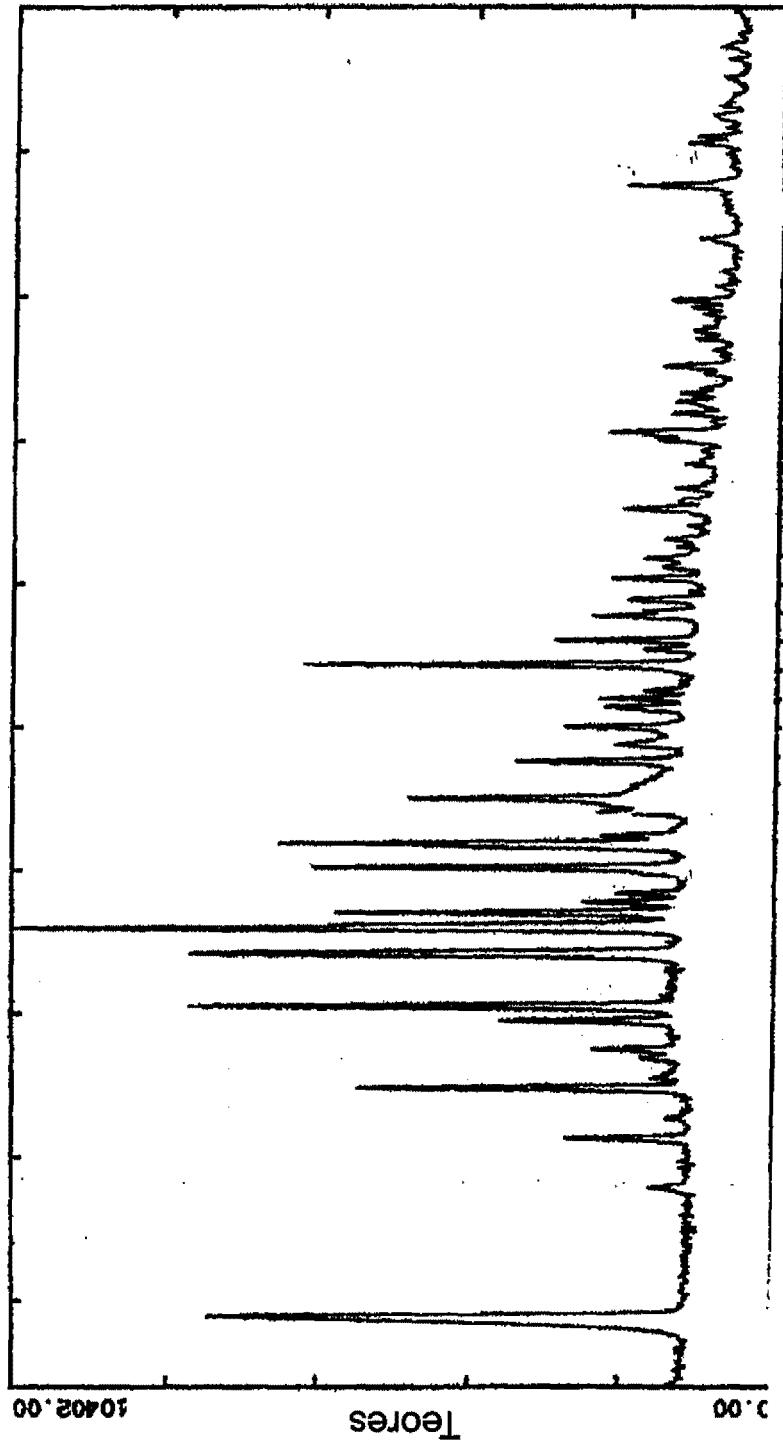
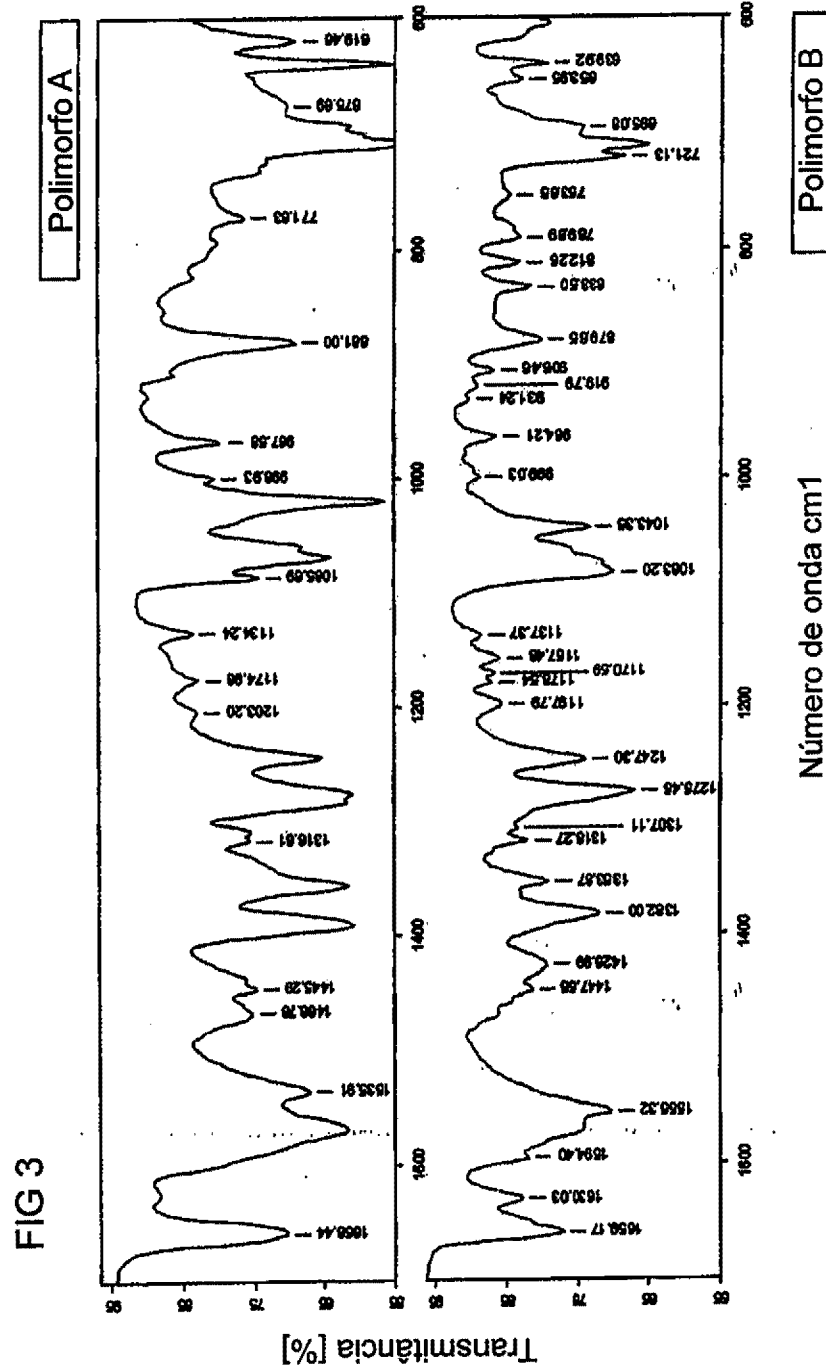


FIG 2. Padrão de DRXP para Dextetoprofeno Trometamol Forma B



20



21