



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

(21) BR 102019015386-5 A2



(22) Data do Depósito: 25/07/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 02/02/2021

(54) Título: COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS À BASE DE COMPLEXOS BINÁRIOS CONTENDO EFAVIRENZ E CICLODEXTRINAS PARA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

(51) Int. Cl.: A61K 9/20; A61K 31/536; A61P 31/18.

(52) CPC: A61K 9/205; A61K 31/536; A61P 31/18.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO; UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO.

(72) Inventor(es): PEDRO JOSÉ ROLIM NETO; ROSALI MARIA FERREIRA DA SILVA; LARISSA ARAÚJO ROLIM; JOSÉ LOURENÇO DE FREITAS NETO; ILKA DO NASCIMENTO GOMES BARBOSA; ANDRÉA LUCIANA DA SILVA.

(57) Resumo: A patente de invenção refere-se à formulação de comprimidos orodispersíveis à base de complexos binários contendo efavirenz e ciclodextrinas para terapia antirretroviral. O efavirenz é um fármaco que possui baixa solubilidade, contribuindo para a sua baixa e variável biodisponibilidade oral. A formulação do sistema binário, juntamente com outros excipientes, apresentou um excelente tempo de desintegração, com peso médio, dureza, friabilidade e teor dentro das especificações previamente definidas. A formulação proporcionou um aumento na velocidade de dissolução, sendo considerada uma formulação de liberação instantânea, demonstrando assim, que o sistema binário favoreceu um incremento na solubilidade do fármaco e, conseqüentemente, sugerindo o aumento da biodisponibilidade do efavirenz.

COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS À BASE DE COMPLEXOS BINÁRIOS CONTENDO EFAVIRENZ E CICLODEXTRINAS PARA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

1. A presente de invenção refere-se à formulação farmacêutica de comprimidos orodispersíveis à base de complexos binários contendo efavirenz e ciclodextrinas para terapia antirretroviral.

2. O Efavirenz é um fármaco que possui baixa solubilidade e permeabilidade elevada, contribuindo para a sua baixa e variável biodisponibilidade oral.

3. Por comprimido orodispersível, entende-se como forma farmacêutica sólida que se desintegra rapidamente (em poucos segundos) quando colocados sobre a língua, sem necessidade de administração de água ou de mastigação quando administrado.

4. Os comprimidos orodispersíveis foram obtidos em uma formulação contendo sistema binário de Efavirenz - [(4S)-6-Cloro-4-(2-ciclopropiletinil)-1,4-diidro-4-(trifluormetil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona] e ciclodextrinas, entre elas: beta-ciclodextrina (β CD), metil-beta-ciclodextrina (M β CD) e hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP β CD) (35-50%). Os excipientes crospovidona (10-20%), manitol (10-15%), celulose microcristalina (20-30%), estearato de magnésio (0,5-2,0%), e talco (0,2-1,0%), contendo peso médio de 500 mg \pm 5%. Outros excipientes podem ser utilizados na formulação.

5. A presente invenção tem como objetivo proporcionar uma composição de comprimido de liberação instantânea, assim como uma melhoria no incremento da biodisponibilidade do efavirenz.

6. A obtenção do sistema binário foi através da técnica por co-evaporação. Iniciou-se com a mistura do efavirenz com ciclodextrinas em quantidades estequiométricas 1:1 (mol/mol), em que os componentes foram solubilizados em solução hidroalcoólica 1:1 (v/v) separadamente sob agitação mecânica. Após completa solubilização dos compostos, as soluções foram vertidas em um erlenmeyer e deixadas em agitação oscilante durante 18-24 horas. Posteriormente, submetidas à evaporação sob pressão reduzida (-800 ± 20 mbar) a uma temperatura de $30-50 \pm 5^\circ\text{C}$ em evaporador rotativo. Após a evaporação dos solventes, o produto foi colocado em estufa com circulação de ar a $40-60^\circ\text{C}$ por 1-3 horas. Após a secagem, o produto foi tamisado em malha de 250-450 μm .

7. A formulação foi preparada pela mistura do sistema binário (contendo 50 mg de efavirenz), crospovidona, manitol e celulose microcristalina no misturador em “V” por 15-20 minutos. Por fim,

o estearato de magnésio e o talco foram adicionados à mistura e a operação repetida por mais 5-15 minutos. Os comprimidos orodispersíveis foram obtidos por compressão direta, utilizando punção circular bicôncavo com diâmetro 9-12 mm.

8. As metodologias utilizadas para a realização do controle de qualidade físico-químico da forma farmacêutica obtida seguiram os critérios estabelecidos na Farmacopeia Brasileira 5ª Edição (2010). Para a caracterização dos comprimidos orodispersíveis, foram avaliados os seguintes parâmetros: peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, teor e dissolução.

9. A friabilidade foi realizada com 10 comprimidos selecionados aleatoriamente, pesados e introduzidos em um aparelho. A velocidade de rotação foi de 25 rotações por minuto e o tempo total do teste foi de 4 minutos. Após o término do tempo, foram removidos todos os resíduos de pós da superfície dos comprimidos e pesados novamente.

10. A dureza foi realizada com 10 comprimidos do lote produzido e calculada a dureza média. O teste foi realizado eliminado qualquer resíduo superficial do aparelho e os comprimidos testados obedeceram sempre na mesma orientação.

11. No teste de desintegração foi adicionado um comprimido em cada um dos seis tubos da cesta, utilizando água mantida a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. O tempo foi medido até quando todos os comprimidos se desintegraram completamente.

12. Para a quantificação do efavirenz nos comprimidos orodispersíveis, foi utilizada a quantidade de massa do sistema binário equivalente a 5 mg de efavirenz foi dissolvida em acetonitrila no balão de 10 mL. Em seguida, 1 mL desta solução foi diluída na proporção 1:10 (v/v) para obtenção de concentração teórica de 50 $\mu\text{g/mL}$. A solução foi analisada pelo método de doseamento por espectrofotometria UV-Visível, utilizando como comprimento de onda 247 nm, como descrito na Farmacopeia Brasileira 5ª edição.

13. O ensaio de dissolução ocorreu a uma velocidade de 75-100 rpm, com aparato 2 (pá), temperatura de $37-40 \pm 0,5^\circ\text{C}$, utilizando 900 mL de água como meio de dissolução. Alíquotas foram coletadas nos intervalos de 5, 15, 30, 45 e 60 minutos, filtradas em filtro de membrana 0,45 μm e devidamente diluídas em água para quantificação do teor dissolvido de efavirenz por espectroscopia no UV a 247 nm. Foi efetuada a reposição do meio de dissolução com o mesmo volume retirado em cada tempo.

14. Para o peso médio, 20 comprimidos foram pesados e calculados a média de peso do lote. Na

determinação do peso médio, obteve-se um resultado de $507,5 \pm 0,86$ mg.

15. Com relação à friabilidade, o resultado obtido foi $0,43 \pm 0,08$ %, dentro do limite aceitável que é perda igual ou inferior a 1,5% de seu peso.

16. Os comprimidos orodispersíveis apresentaram dureza de $3,33 \pm 0,20$ N (Newtons). Com isso, evidenciou a obtenção de comprimidos com resistência mecânica adequada sob pressão mínima.

17. O tempo de desintegração correspondeu a 21 segundos, ideal para comprimidos orodispersíveis.

18. A determinação do teor foi realizada utilizando como equação da reta $y = 0,1026x + 0,0014$, com coeficiente de correlação linear = 0,9994, apresentando um teor de $101,5 \pm 2,4$ %.

19. Em menos de 15 minutos, o teor de fármaco foi dissolvido e alcançou mais de 83%, sendo considerada uma formulação de liberação instantânea, demonstrando assim, que o sistema binário favoreceu um incremento na solubilidade do efavirenz sugerindo, conseqüentemente, o aumento da biodisponibilidade deste fármaco.

REIVINDICAÇÕES

- 1. COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS À BASE DE COMPLEXOS BINÁRIOS CONTENDO EFAVIRENZ E CICLODEXTRINAS PARA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**, caracterizado pela complexação do efavirenz com a ciclodextrina, obtido pela técnica de co-evaporação.
- 2. COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS À BASE DE COMPLEXOS BINÁRIOS CONTENDO EFAVIRENZ E CICLODEXTRINAS PARA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela redução da tensão superficial do efavirenz, devido às propriedades molhantes da ciclodextrina..
- 3. COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS À BASE DE COMPLEXOS BINÁRIOS CONTENDO EFAVIRENZ E CICLODEXTRINAS PARA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**, de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por apresentar uma rápida desintegração na cavidade oral, e por dissolver em menos de 15 minutos, proporcionando um incremento na solubilidade do efavirenz, e, conseqüentemente, sugerindo o aumento significativo da biodisponibilidade deste fármaco.
- 4. COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS À BASE DE COMPLEXOS BINÁRIOS CONTENDO EFAVIRENZ E CICLODEXTRINAS PARA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**, de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado por ser de fácil administração, tornando seu uso mais conveniente.
- 5. COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS À BASE DE COMPLEXOS BINÁRIOS CONTENDO EFAVIRENZ E CICLODEXTRINAS PARA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL**, de acordo com as reivindicações 1, 2, 3 e 4, caracterizado por aumentar a aceitação e adesão do paciente ao tratamento, devido à facilidade de deglutição.

RESUMO**COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS À BASE DE COMPLEXOS BINÁRIOS CONTENDO EFAVIRENZ E CICLODEXTRINAS PARA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL”**

A patente de invenção refere-se à formulação de comprimidos orodispersíveis à base de complexos binários contendo efavirenz e ciclodextrinas para terapia antirretroviral. O efavirenz é um fármaco que possui baixa solubilidade, contribuindo para a sua baixa e variável biodisponibilidade oral. A formulação do sistema binário, juntamente com outros excipientes, apresentou um excelente tempo de desintegração, com peso médio, dureza, friabilidade e teor dentro das especificações previamente definidas. A formulação proporcionou um aumento na velocidade de dissolução, sendo considerada uma formulação de liberação instantânea, demonstrando assim, que o sistema binário favoreceu um incremento na solubilidade do fármaco e, conseqüentemente, sugerindo o aumento da biodisponibilidade do efavirenz.