

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 87 422

REQUERENTE: SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED,
britânica, com sede em Mundells, Welwyn Gar-
den City, Hertfordshire AL71EY, Inglaterra ,
Reino Unido.

EPÍGRAFE: "PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UMA FORMA DE DO-
SAGEM SÓLIDA, FARMACÊUTICA, À BASE DE CIME-
TIDINA".

INVENTORES: Gordon France, e Graham Stanley Leornard.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. Reino Unido, com o nº GB 8710965, em
8 de Maio de 1987.

"Processo de preparação de uma
forma de dosagem sólida, far-
macêutica à base de cimetidina"

para que

SMITH KLINE & FRENCH LABORATO-
RIES LIMITED, pretende obter
privilégio de invenção em Por-
tugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de
uma forma de dosagem sólida, farmacêutica compreendendo:

- (i) cimetidina; e
- (ii) anti-ácido, estando pelo menos parte do anti-ácido na
forma de grânulos compreendendo um diluente sólido,
"espontaneamente" solúvel em água, o anti-ácido e um
desintegrante insolúvel em água, rapidamente dilatá-
vel;

processo que compreende misturar o diluente sólido altamente
solúvel em água, o anti-ácido e o desintegrante insolúvel em
água, rapidamente dilatável e formar com eles grânulos, e asso-
ciar os grânulos com a cimetidina e opcionalmente com qualquer
anti-ácido livre.

As composições do tipo das preparadas por este processo
resolvem o problema da redução da biodisponibilidade da cimeti-
dina que pode ocorrer quando a cimetidina é co-administrada com
anti-ácidos.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Este invento refere-se a um método de preparação de uma forma de dosagem farmacêutica, sólida, compreendendo cimetidina e um anti-ácido.

A cimetidina é um antagonista da histamina H₂ que foi descrita na Descrição da Patente do Reino Unido 1 397 436. A cimetidina tem-se mostrado útil no tratamento de úlceras duodenais, gástricas, recorrentes e do estômago e de refluxo esofágico e no controlo de pacientes que têm risco elevado de hemorragia do tracto superior gastrintestinal.

A cimetidina e os anti-ácidos são frequentemente co-administrados (ver, por exemplo o artigo de H. Allgayer and G. Paumgartner, Arzneim Forsch. pp. 870-871, 34, No. 8 (1984)). A razão para a co-administração é a de o anti-ácido trazer um alívio rápido dos sintomas de acidez excessiva no estômago, neutralizando o ácido, ao passo que a cimetidina traz um alívio mais controlado por inibição da secreção de mais ácido.

No entanto, sabe-se (ver Allgayer and Paumgartner, e Steinberg et al, New England J. Medicine, 1982; 307, 400-4) que quando a cimetidina é co-administrada com anti-ácidos, particularmente com hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio, se dá frequentemente, uma redução na biodisponibilidade da cimetidina. O motivo para a redução da biodisponibilidade não é clara, embora tenham sido relatadas na literatura várias tentativas para a descoberta do mecanismo responsável pelo problema. Assim, por exemplo, Allgayer e Paumgartner não foram capazes de demonstrar a razão para a ocorrência do decréscimo da biodisponibilidade, embora indicassem que este não é devido à ligação da cimetidina pelo anti-ácido.

Esperar-se-ia que os benefícios, particularmente em termos de aquiescência do paciente de um régimen de tratamento que resultariam de um produto de combinação, eficaz, contendo cimetidina e um anti-ácido, fossem consideráveis. Contudo, o problema da perda de biodisponibilidade e da não compreensão

da sua origem impediu até agora tanto quanto sabemos, o desenvolvimento desse produto.

Verificou-se agora, surpreendentemente, que o problema da perda de biodisponibilidade da cimetidina pode ser resolvido granulando pelo menos parte do anti-ácido, separadamente, e de um modo particular, antes de o misturar com a cimetidina.

Portanto, num primeiro aspecto, o invento proporciona uma forma de dosagem farmacêutica sólida compreendendo:

- (i) cimetidina; e
- (ii) anti-ácido, estando pelo menos parte do anti-ácido na forma de grânulos compreendendo um diluente sólido espontaneamente solúvel em água, o anti-ácido e um desintegrante insolúvel em água e rapidamente dilatável.

É preferível que pelo menos 50% em peso do anti-ácido total na forma de dosagem esteja granulado do modo particular descrito acima em (ii). Em geral, à medida que aumenta a razão entre anti-ácido e cimetidina é desejável aumentar a proporção de anti-ácido granulado deste modo. Numa concretização preferida do invento, essencialmente todo o anti-ácido é assim granulado.

O termo "espontaneamente solúvel" é conhecido na arte e refere-se a um nível particular de solubilidade; assim, na Farmacopeia dos E.U. é definido como significando que uma substância pode formar uma solução a 10% num solvente. Preferivelmente a substância pode formar pelo menos uma solução a 50% em água.

Tipicamente o diluente sólido espontaneamente solúvel em água é um açúcar e/ou um açúcar-álcool.

Exemplos de açúcares e de açúcar-álcoois são sacarose, lactose, sorbitol, xilitol e manitol, sendo os diluentes preferidos a lactose, sorbitol e misturas de sorbitol/lactose.

É preferível que a razão (p/p) entre diluente sólido e anti-ácido esteja na gama de 1:1 a 8:1, e em particular, que

seja de aproximadamente 3:1.

Tipicamente os desintegrantes insolúveis em água, rapidamente dilatáveis são polímeros sintéticos ou semi-sintéticos de um tipo conhecido na arte como superdesintegrantes (ver por exemplo, Pedido de Patente Internacional Nº PCT/US 87/00302, publicado como WO 87/05804 e referências aí citadas). Exemplos de superdesintegrantes incluem desintegrantes poliméricos reticulados tais como carboximetilceluloses reticuladas, particularmente croscarmelose de sódio e croscarmelose de cálcio, polivinilpirrolidona reticulada e glicolato de amido e sódio.

Tipicamente, o desintegrante está presente numa quantidade de aproximadamente 0,5% (p/p) a aproximadamente 8% (p/p), relativa ao peso total dos grânulos, particularmente de aproximadamente 2% (p/p).

Os grânulos contendo o anti-ácido são formados, preferivelmente, por um processo de granulação a seco, por exemplo por compactação usando um compactador de rolos ou uma prensa para comprimido e em seguida triturando o aglomerado para dar grânulos que têm uma friabilidade baixa. Adequadamente, nesse caso, a mistura para granulação pode conter um lubrificante. Exemplos de lubrificantes são estearatos como estearato de magnésio e ácido esteárico.

O anti-ácido é, tipicamente, seleccionado de entre hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio e co-geles secos, por exemplo co-geles secos de hidróxido de alumínio-carbonato de magnésio. Um anti-ácido particular é hidróxido de alumínio ou uma mistura de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio.

Em geral, uma forma de dosagem contém entre 5 mEq e 30 mEq de anti-ácido e preferivelmente aproximadamente 14 mEq.

A cimetidina estará, geralmente, presente numa quantidade de 50 mg a 800 mg por forma de dosagem e tipicamente uma forma de dosagem conterà 100 mg ou 200 mg de cimetidina.

Exemplos de formas de dosagem incluem comprimidos, cápsu-

las e pastilhas.

As composições do presente invento podem estar na forma de comprimidos mastigáveis, isto é comprimidos que se desintegram rapidamente na boca quando mastigados. Com os comprimidos mastigáveis, o pronunciado sabor amargo da cimetidina significa que na prática é necessário proporcionar um meio para mascarar o sabor amargo. Um meio de mascarar o sabor amargo é revestir a cimetidina com um agente de revestimento numa quantidade eficaz para mascarar o sabor amargo mas que não afecte significativamente a biodisponibilidade da cimetidina.

Um desses agentes de revestimento é o co-polímero metacrilato de dimetilaminoetilo/éster do ácido metacrílico que é vendido sob o nome comercial de Eudragit E. De acordo com o pedido de patente co-pendente (referência nº 11940), reivindicando a prioridade dos pedidos de patente Britânicos nº 8710965 e 8710966, a cimetidina pode ser granulada usando como agente de granulação Eudragit E, numa quantidade de 2-20% (p/p) em relação à cimetidina. Utilizando uma carga de Eudragit E nesta gama, o sabor amargo da cimetidina é mascarado mas as características de dissolução, e portanto da biodisponibilidade, permanecem aceitáveis.

Além da cimetidina e dos grânulos contendo anti-ácido, as formas de dosagem sólidas do presente invento podem conter outros excipientes farmacêuticos. Assim, por exemplo, quando a forma de dosagem é sujeita a um passo de compressão, a forma de dosagem pode conter, adicionalmente, um agente lubrificante, tipicamente ácido esteárico ou um sal estearato e em particular estearato de magnésio.

As composições do presente invento também podem conter adjuvantes adicionais, por exemplo aspartame, ciclamato e sacarina e agentes corantes e aromatizantes como se conhecem na arte.

O invento será agora ilustrado em maior detalhe pelos Exemplos seguintes.

EXEMPLO 1Comprimido Mastigável de 100 mgIngredienteGrânulos de Pré-mistura de cimetidina

| | |
|-----------------|-------|
| Cimetidina | 100,0 |
| Eudragit E100 * | 10,0 |

| <u>Grânulos de Anti-Ácido (Al/Mg)</u> | <u>mg/comprimido</u> | <u>% p/p</u> |
|---------------------------------------|----------------------|---------------|
| Sorbitol de Compressão Directa | 590,0 | 34,01 |
| Lactose de Compressão Directa | | |
| Cristalina | 325,0 | 18,73 |
| Seca por Aspersão | 325,0 | 18,73 |
| Croscarmelose de Sódio Tipo A | 30,0 | 1,73 |
| Gel de Hidróxido de Alumínio Seco ** | 250,0 | 14,41 |
| Hidróxido de Magnésio ** | 200,0 | 11,53 |
| Estearato de Magnésio | 15,0 | 0,86 |
| | <u>1735,0</u> | <u>100,00</u> |

Mistura Para Formação de ComprimidoPara Compressão

| | <u>mg/comprimido</u> |
|--------------------------------|----------------------|
| Grânulos de Pré-Mistura | |
| de Cimetidina | 110,0 |
| Grânulos de Anti-ácido (Al/Mg) | 1735,0 |
| Aspartame | 3,0 |
| Hortelã-Pimenta | 15,0 |
| Tutti Frutti | 5,0 |
| Hortelã | 5,0 |
| Lactose | 200,0 |
| Croscarmelose de Sódio Tipo A | 30,0 |
| Estearato de Magnésio | 15,0 |
| | <u>2118,0</u> |

* Adicionado à cimetidina por granulação sob a forma de uma solução a 40% p/v em cloreto de metileno. Solvente perdido no processamento.

**Quantidades usadas ajustadas para as potências das matérias primas:

a quantidade padrão de gel de Hidróxido de Alumínio Seco é equivalente a 117,5 mg de Al_2O_3 /comprimido ou 180 mg de Hidróxido de Alumínio ($Al(OH)_3$)/comprimido.

Descrição do Processo

Adiciona-se, com mistura, uma solução a 40% p/v de Eudragit E100 em cloreto de metileno e amalgama-se até se formarem grânulos. Os grânulos resultantes são secos e depois peneirados num crivo de 16 mesh.

O hidróxido de alumínio, o hidróxido de magnésio e os outros ingredientes para os grânulos de anti-ácido são peneirados através de um crivo de 12 mesh (1,4 mm) e misturados. A mistura resultante é comprimida numa prensa rotativa de comprimidos e os aglomerados resultantes são triturados usando um crivo de 12 mesh.

Os grânulos de cimetidina, os grânulos de anti-ácido e os excipientes extragranulares são colocados numa misturadora de cone e intimamente misturados. A mistura resultante é descarregada da misturadora e comprimida numa prensa rotativa de comprimidos adequada, equipada com as punções apropriadas.

EXEMPLO 2Comprimido Mastigável de 200 mgIngredienteGrânulos de Pré-Mistura de Cimetidina

| | | |
|---------------------------------------|----------------------|--------------|
| Cimetidina | 200,0 | 90,9 |
| Eudragit E100 * | 20,0 | 9,1 |
| <u>Grânulos de Anti-Ácido (Al/Mg)</u> | <u>mg/comprimido</u> | <u>% p/p</u> |
| Sorbitol: Tipo Compressão Directa | 295,0 | 34,01 |
| Lactose: Tipo Compressão Directa | | |
| Seca por Aspersão | 162,5 | 18,73 |
| Cristalina | 162,5 | 18,73 |
| Gel de Hidróxido de Alumínio Seco | 125,0 | 14,41 |
| Hidróxido de Magnésio | 100,0 | 11,53 |
| Croscarmelose de Sódio Tipo A | 15,0 | 1,73 |
| Estearato de Magnésio | <u>7,5</u> | <u>0,86</u> |
| | 867,5 | 100,00 |

Mistura para formação de Comprimidos
para Compressão

| | | |
|--|----------------------|----------------|
| <u>Grânulos de Pré-Mistura</u> | <u>mg/comprimido</u> | |
| de Cimetidina | 220,0 | |
| Grânulos de Anti-Ácido (Al/Mg) | 867,5 | |
| Gel de Hidróxido de Alumínio Seco | 125,0 | |
| Hidróxido de Magnésio | 100,0 | |
| Sorbitol: Tipo Compressão Directa | 295,0 | |
| Lactose: Tipo Compressão Directa | | |
| Seca por Aspersão | 162,5 | |
| Cristalina | 162,5 | |
| Croscarmelose de Sódio Tipo A | 45,0 | |
| Aspartame | 3,0 | |
| Semente de Anis | 20,0 | |
| Butterscotch (aroma de açúcar amarelo e manteiga) | 20,0 | |
| Estearato de Magnésio | <u>22,5</u> | cu <u>37,5</u> |
| TOTAL | 2048,0 | 2063,0 |

*Adicionado à cimetidina por granulação sob a forma de uma solução a 40% p/v em cloreto de metileno. Solvente perdido no processamento

Descrição do Processo

Os grânulos de pré-mistura de cimetidina e os grânulos de anti-ácido foram preparados de acordo com o método descrito no Exemplo 1. Os grânulos de cimetidina e os grânulos de anti-ácido foram então amalgamados com os restantes ingredientes e comprimidos numa prensa rotativa equipada com as punções e moldes para comprimido. As formulações dos Exemplos 3 e 4 que se seguem foram preparadas de uma forma semelhante.

EXEMPLO 3

Comprimido Mastigável de 200 mg

Ingrediente

Grânulos de Pré-Mistura de Cimetidina

| | | |
|-----------------|-------|------|
| Cimetidina | 200,0 | 90,9 |
| Eudragit E100 * | 20,0 | 9,1 |

Grânulos de Anti-Ácido (Al/Mg)

| | <u>mg/comprimido</u> | <u>% v/p</u> |
|--|----------------------|---------------|
| Sorbitol: Tipo para Compressão Directa | 590,0 | 34,01 |
| Lactose: Tipo para Compressão Directa | | |
| Seca por Aspersão | 325,0 | 18,73 |
| Cristalina | 325,0 | 18,73 |
| Gel de Hidróxido de Alumínio Seco | 250,0 | 14,41 |
| Hidróxido de Magnésio | 200,0 | 11,53 |
| Croscarmelose de Sódio Tipo A ⁺ | 30,0 | 1,73 |
| Estearato de Magnésio | 15,0 | 0,86 |
| | <u>1735,0</u> | <u>100,00</u> |

Mistura para formação de comprimidos
para compressão

| | <u>mg/comprimidos</u> |
|--|-----------------------|
| Grânulos de Pré-Mistura de Cimetidina | 220,0 |
| Grânulos de Anti-Ácido (Al/Mg) | 1735,0 |
| Celulose Microcristalina (Avicel PH102) ⁺ | 200,0 |
| Aspartame | 10,0 |
| Semente de Anis | 20,0 |
| Butterscotch | 20,0 |
| Estearato de Magnésio | 15,0 |
| TOTAL | <u>2220,0</u> |

*Adicionado à cimetidina por granulação sob a forma de uma solução a 40% p/v em cloreto de metileno. Solvente perdido no processamento.

+ A Croscarmelose de sódio do tipo A e Avicel PH102 podem ambas ser obtidas na FMC Corporation, Filadélfia PA.

EXEMPLO 4

Comprimido Mastigável de 100 mg

Ingrediente

Grânulos de Pré-Mistura de Cimetidina

| | |
|-----------------|-------|
| Cimetidina | 100,0 |
| Eudragit E100 * | 10,0 |

Grânulos de Anti-Ácido (Al/Mg)

| | <u>mg/comprimido</u> | <u>% p/p</u> |
|---------------------------------------|----------------------|--------------|
| Lactose: Tipo para Compressão Directa | | |
| Seca por aspersão | 190,0 | 29,23 |
| Cristalina | 190,0 | 29,23 |
| Gel de Hidróxido de Alumínio Seco | 125,0 | 19,23 |
| Hidróxido de Magnésio | 100,0 | 15,38 |
| Croscarmelose de Sódio Tipo A | 30,0 | 4,62 |
| Estearato de Magnésio | <u>15,0</u> | <u>2,31</u> |
| | 650,0 | 100,00 |

Mistura para Formação de Comprimidos para Compressão

| | <u>mg/comprimido</u> |
|--|----------------------|
| Grânulos de Pré-Mistura de Cimetidina | 110,0 |
| Grânulos de Anti-Ácido (Al/Mg) | 650,0 |
| Gel de Hidróxido de Alumínio Seco | 125,0 |
| Hidróxido de Magnésio | 100,0 |
| Sorbitol: Tipo para Compressão Directa | 590,0 |
| Lactose: Tipo para Compressão Directa | |
| Seca por aspersão | 190,0 |
| Cristalina | 190,0 |
| Croscarmelose de Sódio Tipo A | 30,0 |
| Aspartame | 3,0 |
| Semente de Anis | 20,0 |
| Butterscotch | 20,0 |
| Estearato de Magnésio | 15,0 |
| Sacarina de Sódio | <u>5,0</u> |
| TOTAL | <u>2048,0</u> |

67 691
. 11939

-12-

*Adicionado à cimetidina por granulação sob a forma de uma solução a 40% p/v em cloreto de metileno. Solvente perdido no processamento.

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo de preparação de uma forma de dosagem sólida, farmacêutica compreendendo:

- (i) cimetidina; e
- (ii) anti-ácido, estando pelo menos parte do anti-ácido na forma de grânulos compreendendo um diluente sólido, "espontaneamente" solúvel em água, o anti-ácido e um desintegrante insolúvel em água, rapidamente dilatável;

processo que compreende misturar o diluente sólido altamente solúvel em água, o anti-ácido e o desintegrante insolúvel em água, rapidamente dilatável e formar com eles grânulos, e associar os grânulos com a cimetidina e opcionalmente com qualquer anti-ácido livre.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, para preparar uma forma de dosagem sólida farmacêutica, caracterizado por pelo menos 50% do anti-ácido total presente estar contido nos grânulos.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2, para preparar uma forma de dosagem sólida farmacêutica, caracterizado por essencialmente todo o anti-ácido presente estar contido nos grânulos.

4ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, para preparar uma forma de dosagem sólida farmacêutica, caracterizado por os grânulos serem granulados a seco.

5ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para preparar uma forma de dosagem sólida farmacêutica, caracterizado por o diluente sólido altamente solúvel em água ser um açúcar ou açúcar-álcool.

6ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, para preparar uma forma de dosagem sólida farmacêutica, caracterizado por a razão (p/p) entre diluente sólido e anti-ácido estar na gama de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 8:1.

7ª. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, para preparar uma forma de dosagem sólida farmacêutica, caracterizado por o desintegrante ser uma carboximetilcelulose reticulada.

8ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, para preparar uma forma de dosagem sólida farmacêutica, caracterizado por o anti-ácido estar presente numa quantidade entre 5 mEq e 30 mEq.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, para preparar uma composição farmacêutica sob a forma de comprimido mastigável compreendendo:

- (i) grânulos compreendendo cimetidina e um agente de granulação, sendo o agente de granulação um co-polímero de dimetilaminoetilmetacrilato e éster de ácido metacrílico numa quantidade de aproximadamente 10% (p/p) em relação à cimetidina; e
- (ii) grânulos contendo anti-ácido compreendendo hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio; um diluente sólido que é lactose ou uma mistura de lactose e sorbitol, sendo a razão (p/p) entre diluente e hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio de aproximadamente 3:1; e um desintegrante que é croscarmelose de sódio, estando o desintegrante presente numa quantidade de aproximadamente 2% (p/p) em relação ao peso total dos grânulos contendo anti-ácido; caracterizado por os grânulos contendo anti-ácido serem formados por granulação a seco.

10ª. - Processo para preparar um grânulo caracterizado por o grânulo compreender um diluente sólido altamente solúvel em água, um anti-ácido e um desintegrante insolúvel em água rapidamente dilatável e ser preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1, 4, 5, 7 e 9.

Lisboa, -5. III 1983

Por SMITH KLINE & FRENCH

LABORATORIES LIMITED

- O AGENTE OFICIAL

