

(11) Número de Publicação: PT 89105 B

(51) Classificação Internacional: (Ed. 5)

A61K031/65 A

A61K009/20 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1988.11.29

(30) Prioridade: 1987.11.30 EP 87202370

(43) Data de publicação do pedido:
1989.11.30

(45) Data e BPI da concessão:
03/94 1994.03.16

(73) Titular(es):

YAMANOUCHI EUROPE B.V.
19,ELISABETHHOF, NL-2353 EW LEIDERDORP
NL

(72) Inventor(es):

PIET JOHANNES AKKERBOOM NL
ROBERT DE COCA NL
BERNARDUS BARTHOLMEUS MARIA WEGMAN NL

(74) Mandatário(s):

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA
RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) Epígrafe: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO TETRACICLINA

(57) Resumo:

[Fig.]



DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18355 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
PT 89 105		29-11-1988	
Requerente (71): BROCADES PHARMA B.V., holandesa, industrial e comercial, com sede em Elisabethhof 19, Leiderdorp, Holanda			
Inventores (72): Piet Johannes Akkerboom, Robert de Coca e Bernardus Bartholmeus Maria Wegman, residentes na Holanda			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido	
29.11.1988	EP	87202370.0	
Epígrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO FARMACEUTICO CONTENDO UMA TETRACICLINA E CELULOSE MICROCRISTALINA E/OU CELULOSE MICROFINA"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) A invenção refere-se a um processo para a preparação por granulação húmida de um comprimido farmaceutico contendo uma tetraciclina e celulose microcristalina ou celulose microfina ou uma mistura das duas, que compreende as fases de: preparação de uma massa húmida da tetraciclina com celulose microcristalina ou com celulose microfina ou com uma mistura das duas e água, granulação da massa húmida, mistura do granulado com pelo menos um adjuvante numa mistura íntima e compressão da mistura resultante em comprimidos.			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

Descrição referente à patente de invenção de BROCADES PHARMA B.V., holandesa, industrial e comercial, com sede em Elisabethhof 19, Leiderdorp, Holanda, (inventores: Piet Johannes Akkerboom, Robert de Coca e Bernardus Bartholmeus Maria Wegman, residentes na Holanda), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPRIMIDO FARMACEUTICO CONTENDO UMA TETRACICLINA E CELULOSE MICROCISTALINA E/OU CELULOSE MICROFINA".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a uma composição farmaceutica e mais particularmente a um comprimido que contém uma tetraciclina, o qual apresenta uma desintegração rápida quando imerso em água, a granulados para fazer tais comprimidos e a processos para a sua preparação.

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

É geralmente aceite que a acção terapêutica de um remédio num organismo vivo depende de uma maneira considerável do veículo no qual o remédio é administrado. Para remédios que são tomados oralmente fazem-se exigências especialmente elevadas sobre a preparação farmaceutica.

A primeira exigência é uma alta bio

•
•
•

-disponibilidade: tanta substância activa quanta possível deve tornar-se disponível para o organismo. No tratamento de infecções com uma composição que contenha antibiótico, que é o assunto desta invenção, devem ser atingidos níveis óptimos de antibiótico no sangue no mais curto espaço de tempo possível.

Uma segunda exigência é que a forma de dosagem deve ser isenta de problemas de administração. Contudo, a forma de dosagem com a melhor bio-disponibilidade é raramente fácil de usar e por outro lado aquela que é fácil de usar muitas vezes não tem uma bio-disponibilidade satisfatória.

Os comprimidos são formulações farmacêuticas com várias vantagens: são fáceis de usar no que diz respeito ao doseamento, ao armazenamento, ao transporte e à administração. Contudo muitos pacientes experimentam dificuldades de deglutição dos comprimidos e acima de tudo a absorção pode depender da sua velocidade de dissolução.

Uma solução aquosa ou dispersão do remédio é facilmente ingerida pelo paciente, é melhor absorvida e frequentemente dá concentrações iniciais no sangue altas. Contudo uma tal preparação líquida é incômoda para dosear e para transportar. Frequentemente o melhor é ser preparada imediatamente antes da entrega na farmácia e deve ser armazenada a baixa temperatura. Por vezes é preciso adicionar agentes conservantes a essa preparação líquida.

Contudo têm sido desenvolvidos os assim chamados comprimidos dispersivos os quais, quando imersos em água, se desintegram rapidamente numa suspensão do remédio, combinando assim certas vantagens de ambas as formas de dosagem a seca e a líquida. Descrevem-se comprimidos desse tipo no pedido de patente Europeia EP-A-0181650, patente Alemã DE 1617343 e em J.Pharm.Pharmac. (1976), 28, 234-238. Estes comprimidos dispersivos conhecidos não são, contudo, completamente satisfatórios, especialmente quando ingeridos directamente, porque estes comprimidos se desintegram imediatamente na boca para formar uma massa em papa que é desagradável de engolir. Para algumas espécies de remédios, tais como os antibióticos de β -lactama, desenvolveram-se tipos melhorados de comprimidos dispersivos, como

descrito no pedido de patente europeia EP-A-0281200.

As tetraciclinas, especialmente a doxiciclina, são remédios muito receitados. Contudo não se conhece ainda qualquer processo de preparação de comprimidos que contenham uma tetraciclina que possam quer ser facilmente engolidos e que produzam rapidamente uma dispersão fina quando imersos em água.

RESUMO DA INVENÇÃO

É por conseguinte um objecto da presente invenção a preparação de um comprimido que contém uma tetraciclina que pode ser usado de duas maneiras diferentes. Quando imerso em água desintegra-se rapidamente para produzir uma suspensão excelente, fácil de ingerir. Em alternativa o comprimido pode ser facilmente ingerido tal qual.

Um objectivo adicional da presente invenção é proporcionar um processo farmacêutico simples para a produção dos comprimidos à escala industrial. Conseguem-se estes objectivos combinando a tetraciclina com certos adjuvantes numa nova composição que permite que o comprimido seja preparado quer usando um método de granulação húmida quer por compressão direc-ta.

PORMENORES DA INVENÇÃO

O comprimido de acordo com a presente invenção é um comprimido que contém pelo menos uma tetraciclina, celulose microcristalina ou celulose microfina ou uma mistura de ambas, hidroxipropilcelulose e um agente espessante.

Celulose microcristalina é o nome comum para celulose purificada, parcialmente despolimerizada com o aspecto dum pó cristalino, composto de partículas porosas. É um adjuvante largamente usado, conhecido p. ex. pela marca registada AVICEL. Celulose microfina (p. ex. ELCEMA), também conhecida por celulose em pó, é uma α -celulose produzida mecanicamente a partir de produtos vegetais fibrosos.

Nesta descrição "produto de celulose" refere-se particularmente a celulose microcristalina e a celulose microfina e as misturas delas.

A celulose microcristalina ou celulose microfina é de preferência usada em quantidades de 20 a 60% em peso, de preferência de 35 a 50% em peso e particularmente de cerca de 45% em peso. Estas e todas as outras percentagens mencionadas nesta descrição e nas reivindicações em apêndice são baseadas no peso de tetraciclina.

A hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição actua como um desintegrante. Com este nome é conhecido um excipiente farmaceutico comum.

O agente espessante pode ser uma goma natural tal como goma de guar ou goma arábica ou um derivado da celulose tal como metilcelulose, etilcelulose ou hidroxietilcelulose, mas o agente espessante preferido é hidroxipropil-metilcelulose, um adjuvante que é fornecido em vários graus de viscosidade. A contribuição do agente espessante para a viscosidade deverá ser baixa. Por conseguinte a viscosidade de uma solução a 2% do agente espessante em água, medida a 20° C, deverá ser menor do que 0,05 Pa.s (50 centipoise (cP), de preferência menor do que 0,001 Pa.s (10 cP) e mais preferentemente cerca de 0,005 Pa.s (5 cP).

O agente espessante actua em conjunto com a hidroxipropilcelulose para produzir o comprimido com um comportamento de desintegração temporizado rigorosamente. O comprimido desintegra-se a uma velocidade que é suficientemente lenta para que a deglutição seja fácil, mas suficientemente rápida para quando imerso em água dar uma excelente suspensão dentro de 60 segundos.

A hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição e o agente espessante são usados de preferência numa quantidade total de 10 a 40% em peso, de preferência de 20 a 30% em peso e estão presentes em proporções em peso de hidroximetilcelulose de baixo grau de substituição para agente espessante desde de 3:1 até 10:1. Obtiveram-se especialmente bons resultados com proporções em peso de cerca de 5:1.

Podem também ser adicionados adjuvants

tes tradicionais adicionais, p. ex. agentes lubrificantes tal como a sílica gel e o estearato de magnésio, essências e aditivos tal como a lactose e o amido à composição do comprimido.

A invenção é particularmente adequada para a formulação da doxiciclina, especialmente na forma de hidrato, em particular o mono-hidrato ou em qualquer outra forma que tenha uma solubilidade suficientemente baixa para ser virtualmente sem gosto. Outras tetraciclinas adequadas são, por exemplo, o tri-hidrato de tetraciclina, di-hidrato de oxitetraciclina e o sal de cálcio da clorotetraciclina.

O comprimido de acordo com a presente invenção pode ser preparado pelo usual método de compressão directa. Contudo o mono-hidrato de doxiciclina ocorre em diferentes formas cristalinas, algumas das quais dão origem a sérios problemas de compressão devido ao mau deslizamento e às deficiências propriedades de compressão da mistura de compressão.

Por conseguinte a presente invenção proporciona além disso um método de compressão baseado na granulação em húmido, mas usando os ingredientes da receita de compressão directa, que obvia este problema.

O presente método compreende misturar a tetraciclina com celulose microcristalina ou com celulose microfina ou com uma mistura de ambas, em quantidades conforme sugerido anteriormente, e adicionando 40 a 100% em peso, de preferência 50 a 80% em peso de água, para dar uma massa húmida, que é então granulada pelos métodos conhecidos na especialidade.

Os granulados são então secos até um conteúdo de humidade de preferência menor do que cerca de 2% em peso, e passados através de um peneiro de poros pequenos, de preferência de 0,71 mm. É de notar que o granulado é feito sem usar uma quantidade substancial, i.e. 0 a 0,5% em peso e de preferência 0 a 0,1% em peso da substância de ligação húmida usual, tal como amido, açúcares, polivinil pirrolidona ou ésteres de celulose. Surpreendentemente, obtém-se facilmente um granulado de boa qualidade.

O granulado é então misturado com hidroxipropilcelulose e com um agente espessante em quantidades conforme sugerido anteriormente para dar um granulado compressível.

vel de bom fluxo, o qual, opcionalmente com adjuvantes adicionais, pode ser facilmente submetido a compressão em comprimidos do modo usual.

Os comprimidos de acordo com a presente invenção possuem excelentes propriedades. Podem, conforme a escolha do doente, quer ser engolidos tal qual ou usados em suspensão aquosa, logo que se desintegrem, quando imersos em água, e muitas vezes num período entre 30 e 60 segundos, numa suspensão muito fina sem deixar grânulos grossos.

O tempo de dispersão foi estabelecido (em duplicado) colocando o comprimido num copo de 100 ml contendo 50 ml de água a 20° C. Depois de 30 segundos agitou-se o conteúdo até não se verem quaisquer agregados. Lê-se o tempo e a dispersão é deitada imediatamente através de um peneiro de 0,71 mm, o qual não deve reter qualquer partícula. O intervalo mais curto no qual estas condições são satisfeitas é o tempo de dispersão. No que diz respeito à velocidade e à quantidade de absorção da tetraciclina no sangue, o comprimido da invenção e a suspensão feita com ele são bioequivalentes.

Também é surpreendente que o comprimido da invenção apresente as suas úteis propriedades independentemente de ser preparado por compressão directa ou pelo método de granulação húmida descrito. Esta característica contribui substancialmente para a flexibilidade do processo de manufactura.

Os exemplos seguintes servem de ilustração e não devem ser considerados como limitando a invenção.

EXEMPLO 1

Mistura-se doxiciclina mono-hidrato (105,8 g) e celulose microcristalina (45 g) durante 15 minutos num misturador planetário. A mistura é então granulada com 60 ml de água. Depois de 10 minutos de mistura a massa húmida resultante é passada através de um peneiro de 2 mm e o granulado húmido é seco a cerca de 40° C até que o seu conteúdo em água seja inferior a 2% em peso. Passa-se então o granulado por um peneiro de 0,71 mm e mistura-se durante 20 minutos com hidroxipropilcelulo-

se de baixo grau de substituição LH11 (18 g), hidroxipropilmethylcelulose de viscosidade 0,005 Pa.s (5 cP) (4 g), sacarina (10 g), sílica coloidal (0,6 g) e lactose bastante para levar o peso total a 248 g. Em seguida adiciona-se estearato de magnésio (2 g) e continua-se a mistura por mais 2 minutos. A mistura resultante é comprimida em comprimidos com cerca de 250 mg cada um, com cerca de 9 mm de diâmetro e com uma dureza de 70 a 100 N ou em comprimidos com cerca de 125 g cada um tendo uma dureza de 60 a 90 N. Desintegraram-se completamente em água à temperatura ambiente no intervalo de 30 a 45 segundos.

EXEMPLO 2

Os componentes do Exemplo anterior são misturados, exceção feita para a água e para o estearato de magnésio, durante 20 minutos. Adiciona-se estearato de magné sio (2 g) e continua-se a mistura por mais 2 minutos. Comprime-se a mistura resultante em comprimidos do tipo dos do Exemplo anterior. Os comprimidos resultantes têm as mesmas propriedades farmaceuticas que as dos comprimidos do Exemplo anterior.

EXEMPLO 3

Seguindo um procedimento análogo ao descrito no Exemplo 1, granulam-se 111 g de di-hidrato de oxite traciclina com 80 ml de água. Por compressão preparam-se compri midos de 250 mg cada um do mesmo habitual. Os comprimidos resul tantes têm um tempo de desintegração de 30 segundos e uma dure za de 80 N.

EXEMPLO 4

Misturam-se em conjunto durante 20 minutos mono-hidrato de doxiciclina (11 g), celulose microcrista lina (4,5 g), hidroxipropilmethylcelulose de baixo grau de substituição (2,5 g), hidroxipropilmetylcelulose de viscosidade de 0,005 Pa.s (5 cP) (0,75 g), sacarina (1 g), amido de milho (0,075 g), lactose

(4,16 g) e sílica coloidal (0,188 g). Adiciona-se estearato de magnésio (0,15 g) e continua-se a mistura por mais 2 minutos. A mistura obtida é comprimida em comprimidos de cerca de 250 mg com um diâmetro de cerca de 9 mm e uma dureza de 70 a 100 N. Os comprimidos desintegram-se completamente em água à temperatura ambiente no intervalo de 45 a 60 segundos.

EXEMPLO 5

O procedimento do Exemplo anterior é repetido excepto em que se usam 4,5 g de celulose microfina em vez de 4,5 g de celulose microcristalina.

Os comprimidos resultantes têm uma dureza de 90 a 110 N e desintegram-se na água à temperatura ambiente no intervalo de 100 segundos.

RECEBIMENTO

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de um comprimido farmaceutico contendo uma tetraciclina e celulose microcristalina ou celulose microfina ou uma mistura das duas, caracterizado por compreender as faces de:
preparação de uma massa húmida da tetraciclina com celulose microcristalina ou com celulose microfina ou com uma mistura das duas e água, granulação da massa húmida, mistura do granulado com pelo menos um adjuvante numa mistura íntima e compressão da mistura resultante em comprimidos.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a mistura íntima conter hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição e um agente espessante com uma viscosidade de menos de 0.05 Pa.s (50 cP) por medição de uma solução a 2% em peso a 20º C.

- 3ª -

Processo para a preparação de um comprimido farmaceutico caracterizado por compreender uma fase de mistura íntima de uma tetraciclina com celulose microcristalina ou celulose microfina ou uma mistura das duas, hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição e um agente espessante com uma viscosidade de menos de 0,05 Pa.s (50 cP) por medição de uma solução a 2% em peso a 20º C e uma fase de compressão da mistura obtida para formar comprimidos por meio de técnicas conhecidas da técnica.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer das

reivindicações 1 a 3, caracterizado por se usar cerca de 20 a 60% em peso, de preferência de 35 a 50%, de celulose microcristalina ou celulose microfina ou uma mistura das duas com base no peso da tetraciclina.

- 5a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 4, caracterizado por o agente espessante numa solução a 2% em peso a 20º C ter uma viscosidade de menos do que 0,01 Pa.s (10 cP), de preferência de cerca de 0,005 Pa.s (5 cP).

- 6a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 5, caracterizado por o agente espessante ser hidroxipropilcelulose.

- 7a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 6, caracterizado por se usarem a hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição e o agente espessante em conjunto numa quantidade de 10 a 40%, de preferência de 20 a 30%, com respeito ao peso da tetraciclina.

- 8a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 7, caracterizado por se usarem a hidroxipropilcelulose de baixo grau de substituição e o agente espessante numa proporção em peso de 3:1 a 10:1, de preferência na proporção de cerca de 5:1.

- 9a -

•
•
•
Processo de acordo com a reivindica_

ção 1, caracterizado por se usar 40 a 80% em peso de água, de preferência 50 a 70% em peso.

- 10^a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 9, caracterizado por a massa húmida ser misturada com 0 a 0,5% em peso de uma substância de aglutinação em húmido, de preferência de 0 a 0,1% em peso.

- 11^a -

Processo para a preparação de um granulado apropriado para aplicação no processo da reivindicação 1, caracterizado por compreender uma fase de mistura da tetraciclina, celulose microcristalina ou celulose microfina ou uma mistura das duas e 0 a 0,5% em peso de uma substância de aglutinação em húmido, de preferência de 0 a 0,1% em peso, e água até formar uma massa húmida e uma fase de granulação da mistura por meio de técnicas conhecidas da técnica de modo a que se obtenha um granulado contendo 0 a 0,5% em peso de uma substância de aglutinação em húmido, de preferência de 0 a 0,1% em peso.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado como pedido de patente europeu em 30 de Novembro de 1987, sob o nº. 87202370.0.

Lisboa, 29 de Novembro de 1988.

DIRETÓRIO GERAL DA PROPRIEDADE INTELECTUAL
DIRETÓRIO GERAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



•
•
•

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES
FARMACÉUTICAS CONTENDO TETRACICLINA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação por granulação húmida de um comprimido farmacêutico contendo uma tetraciclina e celulose microcristalina ou celulose microfina ou uma mistura das duas, que compreende as fases de:

preparação de uma massa húmida da tetraciclina com celulose microcristalina ou com celulose microfina ou com uma mistura das duas e água,

granulação da massa húmida,

mistura do granulado com pelo menos um adjuvante numa mistura intima e

compressão da mistura resultante em comprimidos.