



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91442 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/20 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.08.11	(73) <i>Titular(es):</i> ALZA CORPORATION 950 PAGE MILL ROAD PALO ALTO, CALIFORNIA 94 304 US
(30) <i>Prioridade:</i>	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.03.08	(72) <i>Inventor(es):</i> JUDY A. MAGRUDER US DAVID EMIL EDGREN US GURDISH KAUR BHATTI US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 02/95 1995.02.07	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOÃO MASCARENHAS DE VASCONCELOS CALÇADA DO MARQUÊS DE ABRANTES 111/CAVE 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* FORMA DE DOSAGEM DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA COMPREENDENDO DIFERENTES ÉTERES DE CELULOSE

(57) *Resumo:*

[Fig.]

97 442



TITULAR: ALZA CORPORATION

EPIGRAFE: "FORMA DE DOSAGEM DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA
COMPREENDENDO DIFERENTES ÉTERES DE CELULOSE"

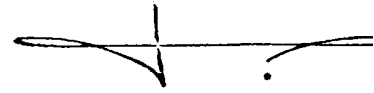
M E M O R I A D E S C R I T I V A

Campo Técnico

Esta invenção refere-se a uma forma de dosagem de libertação controlada. Mais especificamente, a invenção refere-se a uma forma de dosagem compreendendo pelo menos dois éteres de celulose diferentes e, pelo menos, um fármaco benéfico, para administração do fármaco num ambiente fluido de utilização . A forma de dosagem compreende pelo menos trinta por cento em peso (p%) dos éteres de celulose.

Antecedentes da Invenção


Os comprimidos compreendendo um éter de celulose são conhecidos na técnica de libertação farmacêutica de fármacos. Por exemplo, os comprimidos contendo o éter de celulose, hidroxipropilmetilcelulose, são conhecidos nas Patentes norte americanas números: 3.870.790; 4.140.755; 4.167.588; 4.226.849; 4.259.314; 4.357.469; 4.369.172; 4.389.393 e 4.540.566.



Os comprimidos conhecidos da técnica farmacêutica, utilizando éteres de hidroxipropilmetilcelulose contém, muitas vezes, desvantagens associadas à sua estrutura e à sua utilização. Por exemplo, a integridade mecânica de alguns comprimidos dessa técnica é frequentemente insuficiente para proporcionar uma taxa de libertação controlada e mantida de um fármaco, durante um período de tempo prolongado, num ambiente de utilização fluido e em movimento. Os comprimidos da técnica mencionada oferecem muitas vezes uma integridade mecânica insuficiente, ou seja, a capacidade coesiva de se manter unido num ambiente fluido em movimento tal como o tracto gastrointestinal, sem se partir prematuramente e sem, prematuramente, libertar o conteúdo do fármaco.

As propriedades pretendidas acima mencionadas não são imediatamente aparentes nos comprimidos de técnica mencionada, que parecem sofrer uma desintegração substancial num curto período de tempo, normalmente inferior a oito horas, num ambiente de utilização fluido.

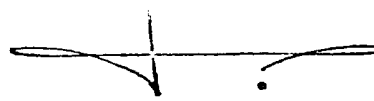
Outra das vantagens associadas aos comprimidos da técnica mencionada é que estes exibem um padrão de libertação indesejado, invariável e com um nível difícil de reproduzir. Por exemplo, os comprimidos anteriores compreendendo uma pequena quantidade de éter de celulose exibem este comportamento, tal como os comprimidos consistindo de menos de cinco por cento em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio superior a 50.000. A presença da pequena quantidade deste éter polimérico, de elevado peso molecular, no comprimido encobre a característica de libertação



de outros éteres poliméricos nos comprimidos, resultando num padrão de libertação errático que é difícil de reproduzir de porção para porção, e de comprimido para comprimido.

Ainda algumas das desvantagens inaceitáveis associadas aos comprimidos da técnica farmacêutica anterior são que os comprimidos, durante a sua validade, podem apresentar uma alteração imprevisível nas suas características de taxa de libertação; os comprimidos da técnica anterior, quando submetidos a um teste in vitro que reproduz substancialmente o ambiente in vivo do tracto gastrointestinal, libertam, muitas vezes, o fármaco numa taxa superior de libertação in vivo do que in vitro. Tal diferença pode atribuir-se a uma desintegração prematura do comprimido da técnica mencionada e este, num ambiente de fluido propício à rápida desintegração, liberta o seu fármaco demasiadamente rápido, normalmente em menos de seis horas e, portanto, estes comprimidos, não estão adaptados a uma libertação prolongada.

Portanto, à luz da presente invenção, será apreciado pelos versados na técnica farmacêutica que, se se tornar disponível uma nova forma de dosagem para as artes médica e farmacêutica, para distribuição de um fármaco difícil de distribuir, livre dos problemas da técnica mencionada, tal forma de dosagem teria um uso definitivo e seria também uma contribuição valiosa para a técnica de distribuição farmacêutica. Será também apreciado pelos versados na técnica farmacêutica que, se se pode proporcionar uma forma de dosagem que (a) possui um taxa desejável de libertação e propriedades mecânicas para libertar um fármaco durante um longo período de



tempo, e que tal forma de dosagem (b) pode ser manufacturada a um baixo custo. Tal forma de dosagem terá um valor positivo e prático e representará também um avanço na técnica farmacêutica.

Objectivos da Invenção

De acordo com o que se disse anteriormente, é um objectivo imediato da invenção proporcionar uma nova forma de dosagem com uma taxa de libertação controlada de um fármaco benéfico para um ambiente biológico fluido de utilização, e cuja forma de dosagem única representa um melhoramento e um avanço na técnica de distribuição de fármacos.

Um outro objectivo da invenção é proporcionar uma forma de dosagem nova e útil que ultrapasse substancialmente as dificuldades associadas com os comprimidos da técnica anterior.

Outro objectivo da invenção é proporcionar uma forma de dosagem compreendendo pelo menos trinta por cento, em peso, de uma formulação não-tóxica de éter de celulose.

Ainda outro objectivo da invenção é proporcionar uma forma de dosagem compreendendo, pelo menos, dois éteres de celulose que funcionem juntamente para melhorar a cinética de libertação farmacêutica da forma de dosagem.

Um outro objectivo da invenção é proporcionar uma nova forma de dosagem que compreenda uma formulação de éter de celulose que, por sua vez, compreenda um éter de hidroxipropilmetilcelulose de reduzido peso molecular médio, e um éter de hidroxipropilmetilcelulose com um elevado peso

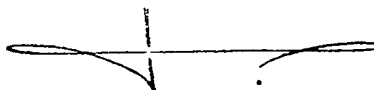
molecular médio, formulação de éter de celulose que funciona como uma unidade num fluido em movimento, para controlar a taxa de libertação de um fármaco benéfico da forma de dosagem.

Um outro objectivo desta invenção é proporcionar uma forma de dosagem compreendendo meios para libertar uma formulação de fármaco benéfica, que é difícil de distribuir em taxas significativas, e que pode ser agora distribuída através da forma de dosagem desta invenção num ambiente de utilização fluido propício à rápida desintegração, a taxas terapêuticamente úteis durante um período de tempo prolongado.

Um outro objectivo da invenção é proporcionar uma forma de dosagem compreendendo uma formulação de fármaco benéfica que possa ser de insolúvel a muito solúvel num fluido aquoso. Tal formulação de fármaco pode ser distribuída pela forma de dosagem da invenção compreendendo dois éteres diferentes de celulose num taxa de libertação in vitro que é substancialmente equiparada à taxa de libertação in vivo de fármacos.

Um outro objectivo da presente invenção é proporcionar uma forma de dosagem que possa ser administrada a um receptor de sangue quente, num regime farmacêutico completo, compreendendo fármacos muito solúveis ou pouco solúveis, a uma taxa controlada pela forma de dosagem e a uma taxa contínua durante um determinado período de tempo. A utilização de tal forma de dosagem requer intervenção apenas para início do regime de distribuição do fármaco.

Um outro objectivo da presente invenção é proporcionar uma forma de dosagem para distribuição de um



fármaco no tracto gastrointestinal que evita substancialmente uma desintegração prematura e distribui um fármaco a uma taxa de libertação da forma de dosagem que corresponde ao nível de alteração da integridade da forma de dosagem ao longo de um prolongado período de tempo de, pelo menos, oito horas.

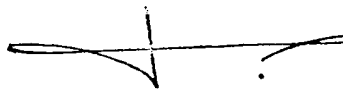
Um outro objectivo da invenção é proporcionar uma forma de dosagem compreendendo uma elevada percentagem em peso até cerca de 70% em peso de um fármaco aquoso solúvel, que pode ser distribuído a um taxa controlada pela forma de dosagem e, não podendo a elevada percentagem em peso do fármaco insolúvel ser distribuída pela técnica anterior e por comprimidos osmóticos.

Um outro objectivo da invenção é proporcionar uma forma de dosagem compreendendo um éter de hidroxipropilmetilcelulose de baixo peso molecular, um éter de hidroxipropilmetilcelulose de elevado peso molecular e um éter de hidroxipropilcelulose opcional para distribuição de um fármaco benéfico no tracto gastrointestinal de um animal.

Outros objectivos, características, aspectos e vantagens da invenção tornar-se-ão mais evidentes aos versados na técnica de distribuição farmacêutica a partir da seguinte especificação detalhada em conjunto com as figuras e as reivindicações que as acompanham.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Nos desenhos, que não estão desenhados à escala, destinando-se apenas a ilustrar várias modalidades que podem



ser proporcionadas pela invenção, as figuras são como se segue:

A Figura 1 é uma vista lateral elevada de uma forma de dosagem proporcionada por esta invenção, concebida e adaptada para administração oral de um fármaco benéfico para o tracto gastrointestinal de um animal;

A Figura 2 é uma secção transversal traçada através do plano 2-2 da Figura 1, para ilustrar a estrutura interna da forma da dosagem;

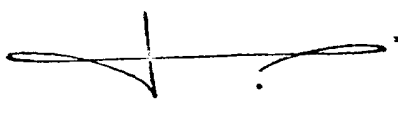
As Figuras 3, 4, 5, e 6 são gráficos que representam padrões de taxas de libertação para formas de dosagem proporcionadas pela invenção.

Nos desenhos e na Memória Descritiva partes iguais de figuras relacionadas são identificadas por números iguais. Os termos que aparecem na Memória Descritiva e nos desenhos, assim como as suas modalidades serão mais tarde descritos, algures nesta Memória Descritiva.

DESCRIÇÃO DETALHADA DOS DESENHOS


Examinando agora detalhadamente as figuras desenhadas, figuras que são um exemplo das formas de dosagem proporcionadas pela invenção, e cujo exemplo não se deve considerar como limitativo, será ilustrado um exemplo da forma de dosagem na Figura 1 e na Figura 2, designado pelo número 10.

Na Figura 1, a forma de dosagem 10 compreende um corpo ou matriz 11, que pode ser manufacturado em vários tamanhos e formas adaptados à admissão oral no tracto gastrointestinal de um animal de sangue quente. Isto é, a forma




de dosagem 10 pode ter qualquer forma conveniente, tal como elipsoide, em feijão, circular, rectangular, de cápsula, etc. Na Figura 2, a forma de dosagem 10 é vista na secção traçada através do plano 2-2 da Figura 1. Na Figura 2 a forma de dosagem 10 compreende um corpo 11 compreendendo por sua vez uma formulação de éter celulósico. A fórmula de éter celulósico compreendida numa modalidade presentemente preferida de éter de hidroxipropilmetilcelulose de baixo peso molecular 12, representada por traços, e um éter de hidroxipropilmetilcelulose de elevado peso molecular médio 13, representado por linhas onduladas. Noutra modalidade preferida, a forma de dosagem 10 compreende um éter de hidroxipropilmetilcelulose de baixo peso molecular médio 12, um éter de hidroxipropilmetilcelulose de elevado peso molecular médio 13, e uma hidroxipropilcelulose 15, representada por linhas verticais.

A expressão "reduzido peso molecular médio", conforme usado para o objectivo desta invenção, compreende um polímero celulósico compreendendo um baixo peso molecular médio de cerca de 9.000 a 30.000. Os polímeros de hidroxipropilmetilcelulose representativos apresentando um baixo peso molecular médio de cerca de 9.000 a 30.000 são como se segue : (a) uma hidroxipropilmetilcelulose tendo uma viscosidade de 3, um grau de polimerização (DP) de 48 e um baixo peso molecular (MWn) de 9.200; (b) uma hidroxipropilmetilcelulose tendo uma viscosidade de 3, um grau de polimerização de 48, e um baixo peso molecular baixo de 9.600; (c) uma hidroxipropilmetilcelulose tendo uma viscosidade de 5, um grau de polimerização de 56, e um baixo



peso molecular de 11.300; (d) uma hidroxipropilmetilcelulose tendo uma viscosidade de 15, um grau de polimerização de 79 e um peso molecular médio de 15.900; (e) uma hidroxipropilmetilcelulose com uma viscosidade de 35, um grau de polimerização de 102 e um peso molecular médio de 19.600; (f) uma hidroxipropilmetilcelulose com uma viscosidade de 50, um grau de polimerização de 116, e um peso molecular médio de 23.300; (g) uma hidroxipropilmetilcelulose com uma viscosidade de 50, um grau de polimerização de 116, e um peso molecular médio de 23.300; (h) uma hidroxipropilmetilcelulose com uma viscosidade de 100, um grau de polimerização de 145, e um peso molecular médio de 27.800; (i) uma hidroxipropilmetilcelulose com uma viscosidade de 106, um grau de polimerização de 156, e um peso molecular baixo de cerca de 30.000.

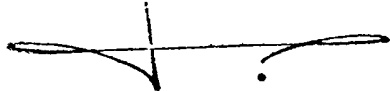
A expressão "elevado peso molecular médio", como utilizada para o objectivo desta invenção compreende um elevado peso molecular médio de mais de 30.000 a 350.000. As representações de éteres de hidroxipropilmetilcelulose apresentando um elevado peso molecular médio de 30.000 a 350.000 são as seguintes: (a) uma hidroxipropilmetilcelulose compreendendo uma viscosidade de 1.500, um grau de polimerização de 335 e um número de peso molecular médio de 65.300; (b) um éter de hidroxipropilmetilcelulose compreendendo uma viscosidade de 4.000, um grau de polimerização de 460 e um elevado peso molecular médio de 88.300; (c) um hidroxipropilmetilcelulose compreendendo uma viscosidade 4.000, um grau de polimerização de 460 e um peso molecular médio de 92.500; (d) um éter de hidroxipropilmetilcelulose compreendendo



uma viscosidade de 15.000, um grau de polimerização de 690 e um peso molecular médio de 132.500; (e) um éter de hidroxipropilmetilcelulose compreendendo uma viscosidade de 30.000, um grau de polimerização de 860 e um peso molecular médio de 165.100 ; (f) uma hidroxipropilmetilcelulose compreendendo uma viscosidade de 100.000, um grau de polimerização de 1.260 e um peso molecular médio de 241.900 ; (g) uma hidroxipropilmetilcelulose compreendendo uma viscosidade de 220.000, um grau de polimerização de 1.600 e um peso molecular médio de 307.200. A viscosidade está relacionada com o peso molecular médio e está determinada a partir das medidas de soluções aquosas do polímero celulósico.

A expressão "hidroxipropilcelulose" usada para o objectivo desta invenção compreende uma hidroxipropilcelulose 15 de baixa substituição , tendo um conteúdo em hidroxipropilo de 7 a 16% . Os éteres de hidroxilpropilcelulose mais específicos compreendem um conteúdo em hidroxipropilo de 7 a 10% , um conteúdo em hidroxipropilo de 10 a 13%, e um conteúdo em hidroxipropilo de 13 a 16%.

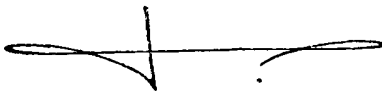
Numa modalidade da forma de dosagem 10 presentemente preferida, proporcionada por esta invenção, compreende de 30% a 99,9% de uma composição de éter de celulose. Esta composição de éter de celulose compreende de 5 a 80% de um éter de celulose de baixo peso molecular médio, e de 15 a 90% de um éter de hidroxipropilmetilcelulose de elevado peso molecular médio. A forma de dosagem 10, noutra modalidade, compreende de 30 a 99,9% de uma composição de éter celulósico cuja composição compreende de 5 a 80% de uma hidroxipropilmetilcelulose de



baixo peso molecular médio, de 10 a 90% de um éter de hidroxipropilmetilcelulose de elevado peso molecular médio, e 2 a 30% de uma hidroxipropilcelulose de baixa substituição. A forma de dosagem 10 compreende de 0,1 a 70% do fármaco 14, e outros ingredientes formadores da forma de dosagem 10 facultativos, sendo todos os ingredientes na forma de dosagem 10 iguais a 100%.


A forma de dosagem 10 compreende o fármaco benéfico 14. Na presente Memória Descritiva, o termo "fármaco" inclui qualquer substância fisiológica ou farmacologicamente activa que produz um efeito sistémico ou local em animais, incluindo mamíferos de sangue quente, seres humanos e primatas; aves; animais domésticos, de desporto e de criação; animais de laboratório; peixes; répteis e animais de jardim zoológico. O termo "fisiologicamente", como aqui usado, denota a administração de um fármaco para produzir níveis e funções geralmente normais num animal de sangue quente. O termo "farmacologicamente" denota geralmente variações na resposta à quantidade de fármaco administrada ao hospedeiro. Ver Stedman's Medical Dictionary, 1966, publicado por Williams and Wilkins, Baltimore, MD.

O fármaco activo que pode ser libertado inclui compostos inorgânicos e orgânicos sem limitação, incluindo fármacos que agem nos nervos periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, sistema nervoso, músculos esqueléticos, sistema cardiovascular, músculos lisos, sistema circulatório sanguíneo, locais sinápticos, locais juncionais neuroefectores, sistema endócrino, sistemas



hormonal, sistema imunológico, sistema orgânico, sistema reprodutor, sistema esquelético, sistemas autacóides, sistemas alimentares e excretórios, sistemas inibitórios ou autacóides e histamínicos. O fármaco activo que pode ser libertado para actuar nestes receptores inclui anticonvulsionantes, analgésicos, anti-parkinsonianos, anti-inflamatórios, anestésicos, antimicrobianos, anti-malários, anti-parasíticos, anti-hipertensores, inibidor do enzima conversor da angiotensina, anti-histaminas, antipiréticos, agonista alfa-adrenérgico, bloqueadores alfa, agentes biocidas, bactericidas, dilatadores brônquicos, estimuladores beta-adrenérgicos, fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos, contraceptivos, fármacos cardiovasculares, inibidores do canal de cálcio, anti-depressivos, diagnósticos, diuréticos, electrólitos, hipnóticos, hormonais, hiperglicémicos, contractores musculares, relaxantes musculares, oftálmicos, psicoanaléticos, parasimpaticomiméticos, sedativos, simpaticomiméticos, tranquilizantes, fármacos do tracto urinário, fármacos vaginais, vitaminas, e outros.

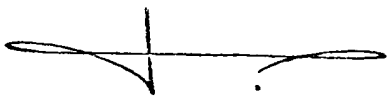
Os fármacos exemplificativos que são muito solúveis na água e podem ser libertos pela forma de dosagem 10 desta invenção incluem edisilato de procloroperazina, sulfato ferroso, ácido aminocaproico, cloreto de potássio, hidrocloreto de mecamilamina, hidrocloreto de procainamida, sulfato de anfetamina, hidrocloreto de benzofetamina, sulfato de hisoproteronol, hidrocloreto de metanfetamina, hidrocloreto de fenometrazina, cloreto de betanecol, cloreto de metacolina,



hidrocloroto de pilocarpina, sulfato de atropina, brometo de escopolamina, iodeto de isopropamida, cloreto de tridixetilo, hidrocloroto de fenoformina, hidrocloroto de metilfenidato, hidrocloroto de cimetidina, colinato de tiofilina, hidrocloroto de cefalexina, e outros.

Os fármacos exemplificativos que são pouco solúveis na água e que podem ser distribuídos pela forma de dosagem 10 desta invenção incluem difenidol, hidrocloroto de meclizina, maleato de procloroperazina, fenoxibenzamina, maleato de tietilperazina, aninsidona, eritritil tetranitrato de difenadiona, digoxina, isoflurofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, cloropropamida, tolazamida, acetato de cloromadinona, fenaglicodol, alopurinol, "aluminum aspirin", metrotraxato, acetil sulfisoxazol, eritromicina, progestinas, esterogénico, progestacional, corticosteroides, hidrocortisona, acetato de hidrocorticosterona, acetato de cortisona, triamcinolona, metiltesterona, 17-beta-estradiol, etinil-estradiol, hidrocloroto de prazosina, etinil estradiol 3-metil éter, prednisolona, 17-alfa-acetato de hidroxiprogesterona, 19-norprogesterona, norgestrel, noretindrona, progesterona, norgesterona, noretinodrel, e outros.


Exemplos de outros fármacos que podem ser distribuídos pela forma de dosagem 10 incluem aspirina, indometacina, naproxeno, fenoprofeno, sulindac, indoprofeno, nitroglicerina, propranolol, timolol, atenolol, alprenolol, cimetidina, clonidina, imipramina, levodopa, cloropromazina, metildopa, dihidroxifenilalanina, éster pivaloiloietílico da



alfa-metildopa, tiofilina, gluconato de cálcio, cetoprofeno, ibuprofeno, cefalexina, eritromicina, haloperidol, zomepirac, lactato ferroso, vincamina, diazepam, captopril, fenoxibenzamina, nifedipina, diltiazem, milrinona, madol, quanbenz, hidroclorotiazida, e outros. Os fármacos benéficos são conhecidas na técnica em Pharmaceutical Sciences , 14a Ed. , editado por Remington, (1979), publicado por Mack Publishing Co, Easton, PA; The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook, por Falconer et al; (1974-1976) publicado pela Sunder Co., Philadelphia, PA; Medicinal Chemistry , 3a Ed.; vol 1 e 2, por Burger, publicado por Wiley Interscience, Nova Iorque, e em Physician's Desk Reference, 38a Ed., (1984), publicado por Medical Economics Co., Oradel, NJ.

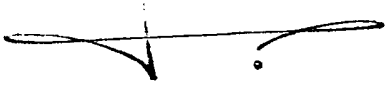
O fármaco na forma de dosagem 10 pode ter várias formas, tal como moléculas apolares , complexos moleculares , sais farmacologicamente aceitáveis tais como hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, laurato, palmitato, fosfato, nitrito, borato, acetato, maleato, tartarato, oleato e salicilato. Pode usar-se amónio quaternário para fármacos ácidos, sais de metais, aminas ou catiões orgânicos, por exemplo. Podem usar-se derivados de fármacos tais como ésteres, éteres ou amidas. Também se pode usar um fármaco insolúvel na água, numa forma que seja um seu derivado solúvel na água para servir como um soluto, e, na sua libertação do dispositivo, é convertido por enzimas, hidrolizado pelo Ph corporal ou outros processos metabólicos para a forma original biologicamente activa.

O fármaco 14 pode estar presente na forma de dosagem



10 puro ou, como numa modalidade opcional presentemente preferida, como um agente ligante, dispersante, molhante, lubrificante ou corante. Os representantes destes incluem acácia, agar, carragenano de cálcio, ácido alginico, algina, pó de agarose, silicato de magnésio coloidal, pectina, gelatina, e outros; agentes ligantes como polivinil pirrolidona; lubrificantes tal como estearato de magnésio; agentes molhantes tais como aminas gordas, sais de amónio quaternário gordos; ésteres de sorbitol, e outros. A frase "formulação de fármaco" indica que este está presente na forma de dosagem 10 puro ou acompanhado por um agente ligante, ou outros. A quantidade de fármaco benéfico na forma de dosagem 10 é, geralmente de cerca de 0,5 ng a 5 g ou mais, compreendendo a forma de dosagem 10 individual por exemplo, 25 ng, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 250 mg, 750 mg, 1,0g, 1,2g, 1,5g, e outros. A forma de dosagem pode ser administrada uma, duas ou três vezes ao dia.

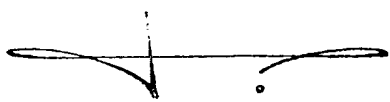
A forma de dosagem 10 é manufacturada a partir de uma composição bem misturada de elementos formadores da dosagem. Por exemplo, uma forma de dosagem particular é feita da seguinte forma: em primeiro lugar, cada um dos ingredientes compreendendo uma forma de dosagem, é independentemente filtrado e depois misturado com os outros, à excepção do lubrificante. Então, a mistura homogénia é granulada a húmido pela adição de um solvente tal como etanol anidro, e os ingredientes húmidos são misturados até, através do processo mencionado, se obter uma mistura uniforme. Seguidamente, a mistura húmida é passada por uma rede e seca para evaporar o



solvente. Os grânulos daí resultantes são novamente passados por um crivo . Depois, é adicionada uma pequena quantidade do lubrificante finamente dividido, aos grânulos secos, e o lubrificante e os grânulos são misturados, de modo a proporcionar uma mistura uniforme. Então, a composição formadora da dosagem é deitada para a tremonha de uma máquina de compressão, e a composição é prensada para uma forma de dosagem. Normalmente, são aplicadas cerca de duas toneladas de pressão para se obter a forma de dosagem final.

A forma de dosagem também pode ser feita através de um processo de manufatura de granulação a seco . O processo de granulação a seco compreende primeiramente a mistura de todos os ingredientes formadores da dosagem, à excepção do lubrificante, passando os ingredientes misturados através de um moinho triturador até a um mesh de pequena dimensão, e transferindo depois o pó dimensionado para um compactador seco. O compactador torna o pó denso, e esse pó denso é então passado por um moinho dimensionador para voltar a triturar a composição. A composição é triturada para uma pequena dimensão, normalmente de 20 mesh ou menor. Finalmente, é adicionado um lubrificante seco , e misturam-se todos os ingredientes para produzir a composição formadora da dosagem final. A composição é então deitada numa prensa de compactação e comprimida para a forma de dosagem 10.

Podem usar-se outros procedimentos standard de manufatura para formar a forma de dosagem. Por exemplo, podem misturar-se os vários ingredientes com um solvente através de um moinho de bolas , calandragem, agitação ou moinho de rolos ,



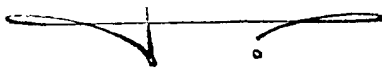
e depois prensando-os para uma dimensão e forma pré-seleccionadas da forma de dosagem 10.

Como exemplos de solventes convenientes para manufacturar a forma de dosagem incluem-se solventes inorgânicos e orgânicos que não prejudicam a forma de dosagem. Os solventes incluem normalmente um membro seleccionado do grupo consistindo em alcoois, cetonas, ésteres, éteres, hidrocarbonetos alifáticos, solventes halogenados, solventes cicloalifáticos, aromáticos, solventes heterocíclicos, e misturas dos mesmos. Os solventes típicos incluem acetona, diacetona, metanol, etanol, alcool isopropilico , alcool bûtílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, n-butilacetato, metil isobutil cetona, metil propil cetona , n-hexano, n-heptano, dicloreto de metileno, dicloreto de etileno, dicloreto de propileno, éter etílico , misturas tais como acetona e etanol, acetona e metanol, dicloreto de metileno e metanol, dicloreto de etileno e metanol, e outros.

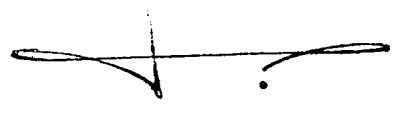
Os exemplos que se seguem ilustram meios e métodos de realização da presente invenção. Os exemplos são meramente ilustrativos e não devem ser considerados como limitativos do âmbito da invenção, pois estes exemplos e outros seus equivalentes serão mais evidentes para os versados na técnica de distribuição farmacêutica, à luz da presente descrição , dos desenhos e das reivindicações anexas .

EXEMPLO 1

Uma forma de dosagem 10 compreendendo 29.5% de



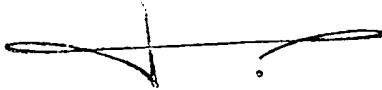
dinitrato de isosorbido (5.900g); 29.5% de lactose (5.900 g); 20% de éter de hidroxipropilmetilcelulose (4.000 g) exibindo um baixo peso molecular médio de 27.800, e 20% de um éter de hidroxipropilmetilcelulose com um elevado peso molecular médio de 88.300, foram passados por uma rede de 40 mesh. Os ingredientes, que foram pré-passados pela rede, foram misturados num misturador duplo, durante 15 minutos, e depois transferidos para um misturador Hobart[®]. Depois, o álcool metílico anidro foi adicionado lentamente enquanto se mexia, para formar uma massa uniforme. A massa foi passada através de uma rede 20 mesh, e depois seca ao ar por duas horas à temperatura ambiente. Os grânulos resultantes foram novamente filtrados na rede de 20 mesh e deixados a secar de um dia para o outro em temperatura ambiente. Depois, o estearato de magnésio, 1% (200 g), foi passado por uma rede de 80 mesh por polegada, e depois adicionada a mistura num misturador duplo, durante 3 minutos. A granulação daí resultante foi comprimida numa prensa D3B Manesty[®] à pressão de duas toneladas, usando um vazador côncavo standard redondo de 13/32 polegadas (1,0 mm). A forma de dosagem 10 proporcionada pesava 271 mg, compreendendo 54,2 mg do éter de hidroxipropilmetilcelulose tendo um baixo peso molecular médio de 27.800; 54,2 mg de hidroxipropilmetilcelulose tendo um elevado peso molecular médio de 88.300; e 80 mg de dinitrato de isosorbido. As formas de dosagem foram colocadas num fluido gástrico artificial, e a libertação do fármaco foi medida a partir da forma de dosagem. Os resultados do teste indicaram que 78% do fármaco foram distribuídos num período de 24 horas, a uma taxa de libertação



de dinitrato de isosorbido de 2,5 mg por hora. A Figura 3 representa o padrão da taxa de libertação para a forma de dosagem, e a Figura 4 representa a libertação da quantidade cumulativa num período prolongado de 24 horas.

EXEMPLO 2

Uma forma de dosagem 10 compreendendo 15% do enzima inibidor captopril, 5% de uma hidroxipropilmetilcelulose de baixo peso molecular médio de 9.200, 78% de uma hidroxipropilmetilcelulose de elevado peso molecular médio de 88.300, e 2% de ácido esteárico foi preparada da seguinte forma: primeiramente foram filtrados 1.500 g do enzima inibidor, 500 g da hidroxipropilmetilcelulose de baixo peso molecular médio, e 7.800 g da hidroxipropilmetilcelulose de elevado peso molecular médio, através de uma rede de 40 mesh, e misturados durante 15 minutos num misturador duplo. A mistura daí resultante foi transferida para um distribuidor Hobart[®]. Depois, adicionou-se lentamente etanol anidro à mistura, para formar uma massa húmida. A massa húmida de álcool e etanol foi passada através de uma rede de 20 mesh e deixada a secar ao ar, de um dia para o outro. O produto seco foi repassado através de uma rede de 20 mesh. Os grânulos resultantes foram lubrificados com 200 g de ácido esteárico, passando-se o ácido esteárico através de uma rede de 80 mesh, sobre os grânulos, e misturando-se os grânulos num misturador duplo durante 3 minutos. Depois, a granulação resultante foi comprimida em formas de dosagem usando-se uma prensa Manesty



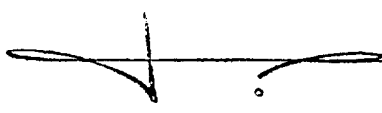
equipada com um molde redondo côncavo standard de 3/8 polegadas (0,95 mm) de diâmetro, sob uma compressão de 2 toneladas. As formas de dosagem pesavam 334 mg e continham 50 mg de captopril.

EXEMPLO 3

Foi preparada uma forma de dosagem 10 seguindo-se o procedimento do Exemplo 2. A forma de dosagem deste exemplo compreende 53% de ibuprofeno; 20% de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 9.200; 20% de uma hidroxipropilmetil celulose tendo um peso molecular médio de 241.900; 5% de uma hidroxipropilmetilcelulose e, 2% de estearato de magnésio. O padrão da taxa de libertação do fármaco, para esta forma de dosagem, está ilustrado na Figura 5 e a libertação da quantidade cumulativa durante um período de tempo prolongado está ilustrada na Figura 6.

EXEMPLOS 4 A 9

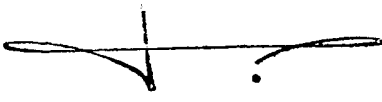
Os procedimentos acima descritos são seguidos para a manufactura de formas de dosagem compreendendo os seguintes fármacos e éteres celulósicos: (a) 120 mg de hidrocloreto de propanolol e 40% em peso de uma formulação de éter celulósico compreendendo 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 241.900 e 20% em peso, de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 9.200; (b) uma forma de dosagem compreendendo 50 mg de



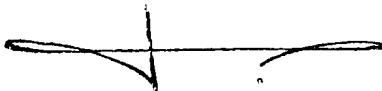
hidroclorotiazida, e 60% em peso de uma formulação de éter celulósico compreendendo 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular de 132.500 e 40% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular de 9.200; (c) uma forma de dosagem compreendendo 75 mg de dipiridamol e 60% em peso de uma composição de um éter celulósico compreendendo 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 88.300, e 40% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 27.800; (d) uma forma de dosagem compreendendo 100 mg de hidrocloreto de verapamil, e 50% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 307.200, e 15% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 19.600; (e) uma forma de dosagem compreendendo 50 mg de fosfato de codeína, 60% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 241.900, e 15% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 9.200; (f) uma forma de dosagem compreendendo 200 mg de nitrofurantoina, 15% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 241.900, e 45% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 19.600.

EXEMPLOS DE 10 A 15

Os procedimentos acima descritos são seguidos para manufatura de formas de dosagem compreendendo os seguintes




fármacos e formulações de éter celulósico: (g) 250 mg de tetraciclina; 5% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 132.500; e 10% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose compreendendo um peso molecular médio de 241.900; e 40% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose compreendendo um peso molecular médio de 9.200; (h) 300 mg de cimetidina; 5% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 88.300; 25% em peso de hidroxipropilmetilcelulose compreendendo um peso molecular médio de 241.900; e 10% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose compreendendo um peso molecular médio de 9.200; (i) 160 mg de nadolol; 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 88,300; 5% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose compreendendo um peso molecular médio de 307.200; e 40% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose compreendendo um peso molecular médio de 9.200; (j) 300 mg de gluconato de quinidina; 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 241.900; 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose compreendendo um peso molecular médio de 307.200, e 20% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose compreendendo um peso molecular médio de 9.200; (k) 30 mg de sulfato de morfina; 60% em peso de hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 132.500; 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 307.200; e 10% em peso de uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 9.200; e (l) 20 mg de nifedipina; 5% em peso de



hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 132.500; 10% em peso de hidroxipropilmetilcelulose compreendendo um peso molecular médio de 241.900; e 75% em peso de hidroxipropilmetilcelulose compreendendo um peso molecular médio de 9.200.

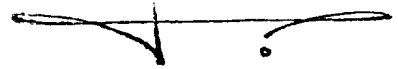
EXEMPLOS 16 A 21

Os procedimentos acima descritos são seguidos para a manufatura de formas de dosagem compreendendo os seguintes fármacos e formulações de éter celulósico: (m) 250 mg de ésterato de eritromicina; 15% em peso de hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 241.900; 15% em peso de hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 9.200; e 5% em peso de uma hidroxipropil celulose tendo um conteúdo de hidroxipropoxi de 7 a 10%; (n) 12 mg de maleato de clorofeniramina; 70% em peso de hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 241.900; 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose compreendendo um peso molecular médio de 9.600; e 5% em peso de uma hidroxipropil celulose tendo um conteúdo de hidroxipropoxi de 10 a 16%; (o) 8 mg de maleato de bromofeniramina; 70% em peso de hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 241.900; 20% em peso de hidroxipropilmetilcelulose tendo um peso molecular médio de 9.600; e 5% em peso de uma hidroxipropilcelulose tendo um teor em hidroxipropoxi de 13 a 16%; (p) uma forma de dosagem compreendendo 8 mg de maleato de clorofeniramina; 120 mg de sulfato de pseudoefedrina; 25% em



peso de hidroxipropilmetilcelulose consistindo num peso molecular médio de 241.900; 25% em peso de hidroxipropilmetilcelulose consistindo num peso molecular médio de 27.800 ; e 10% em peso de hidroxipropilcelulose constituída por 10 a 13% de hidropropoxi; e (q) 150 mg de hidrocloreto de ranitidina; 35% em peso de hidroxipropoximetilcelulose tendo um peso molecular médio de 241.900; 15% em peso de hidroxipropoximetilcelulose constituída, essencialmente, por um baixo peso molecular médio de 19.600; e 15% em peso de hidroxipropilcelulose constituída por de 13 a 16% de conteúdo em hidroxipropoxi.

A forma de dosagem 10 proporcionada pela invenção torna disponível uma matriz de libertação de fármacos, adequada para a retenção no estômago, para retenção gástrica, ao longo do tempo de vida da libertação do fármaco, do sistema de dosagem. Também, quando todo o fármaco é libertado, o sistema biodegrada-se em partículas inócuas e polímeros dissolvidos, que passam, porvenientes do tracto gastrointestinal. A forma de dosagem da invenção, compreendendo concentrações mais elevadas de formulações de éter celulósico, exhibe melhor integridade mecânica e suporta melhor a acção abrasiva fluidica do tracto gastrointestinal. A forma de dosagem da invenção proporciona uma gama mais vasta de níveis de erosão, incluindo níveis de erosão aumentados e reduzidos ao utilizar misturas de baixos e elevados pesos moleculares médios de éteres celulósicos. Uma outra vantagem proporcionada pela forma de dosagem 10, resultante do seu uso de éteres de celulose de elevado peso molecular médio, consiste em proporcionar maior estabilidade



física, resistência melhorada ao choque térmico e o auxílio no abaixamento da incidência de fractura da matriz, durante o armazenamento, quando armazenado em condições de temperatura ambiente uniformes. Além disso, o uso das formas de dosagem de éteres celulósicos de elevado peso molecular médio apresenta uma pegajosidade reduzida sob humidade elevada, impedindo assim que se colem umas às outras. O uso de éteres de celulose de elevado peso molecular médio proporciona um controlo mais nivelado da administração do fármaco com o decorrer do tempo. O uso de éteres de celulose, especialmente os éteres de celulose de elevado peso molecular que se dilatam extensivamente quando hidratados, diminui o contacto directo do fármaco com tecidos mucosos, diminuindo, dessa forma, a incidência de irritação dos tecidos em relação a fármacos irritantes.

A nova forma de dosagem desta invenção compreende meios para a obtenção de taxas de libertação precisas no ambiente de utilização, proporcionando, simultaneamente, terapia benéfica a um receptor.

Enquanto descritas e salientadas as características da invenção, como aplicadas às modalidades presentemente preferidas, os peritos na técnica de distribuição farmacêutica compreenderão que podem fazer-se várias modificações, alterações, adições e omissões na forma de dosagem ilustrada e descrita, sem se sair do âmbito desta invenção.

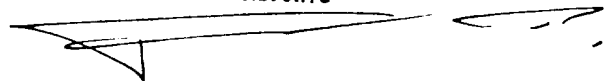
REIVINDICAÇÕES

1- Processo de preparação de uma forma de dosagem para libertar um fármaco benéfico para um ambiente de utilização, caracterizado pelo facto de compreender: uma matriz adaptada para ser introduzida no ambiente de utilização, incluindo a mesma de 30% a 99,9% de uma formulação de éter de celulose, a qual compreende de 10% a 99% de, pelo menos, uma hidroxipropilmetilcelulose, tendo elevado número de peso molecular médio de 30.000 a 350.000; de 5% a 80% de, pelo menos, uma hidroxipropilmetilcelulose tendo um reduzido número de peso molecular médio de 9.000 a 30.000; de 2% a 30% de uma hidroxipropilcelulose tendo um teor de hidroxipropoxi de 7% a 16%, e uma quantidade de dosagem do fármaco benéfico.

2- Processo de preparação de uma forma de dosagem para libertar o fármaco benéfico para o ambiente de utilização, conforme reivindicado na reivindicação 1, caracterizado pelo facto de 5% a 90% de uma hidroxipropilmetilcelulose, tendo um número médio de peso molecular de 30.000 a 350.000, substituir a hidroxipropilcelulose na forma de dosagem.

Lisboa, 11 de Agosto de 1989

PELO AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
O ADJUNTO



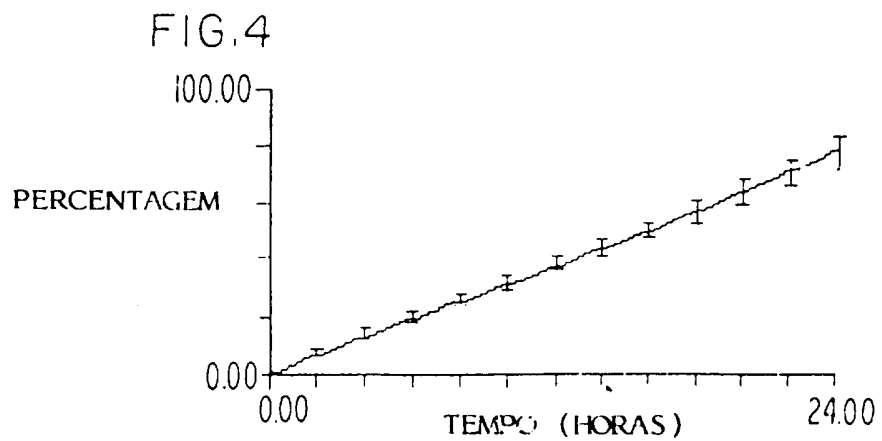
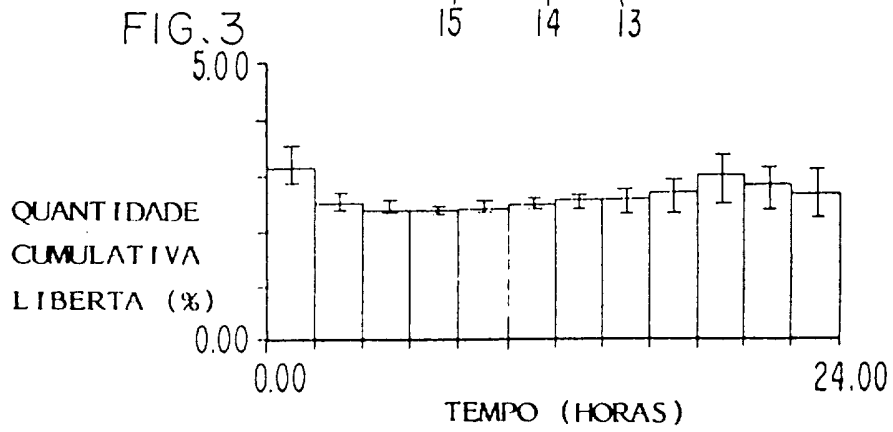
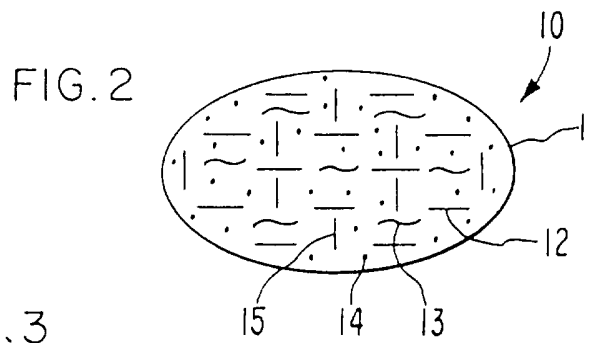
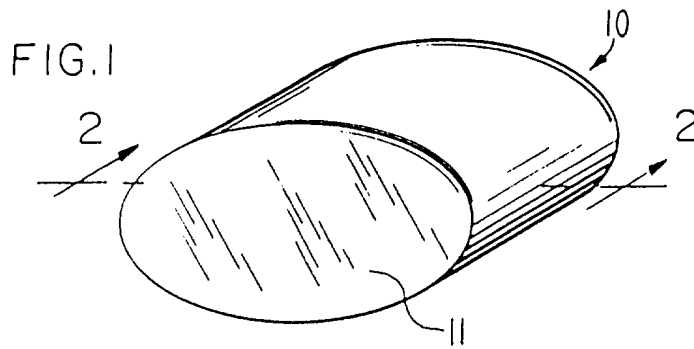




FIG.5

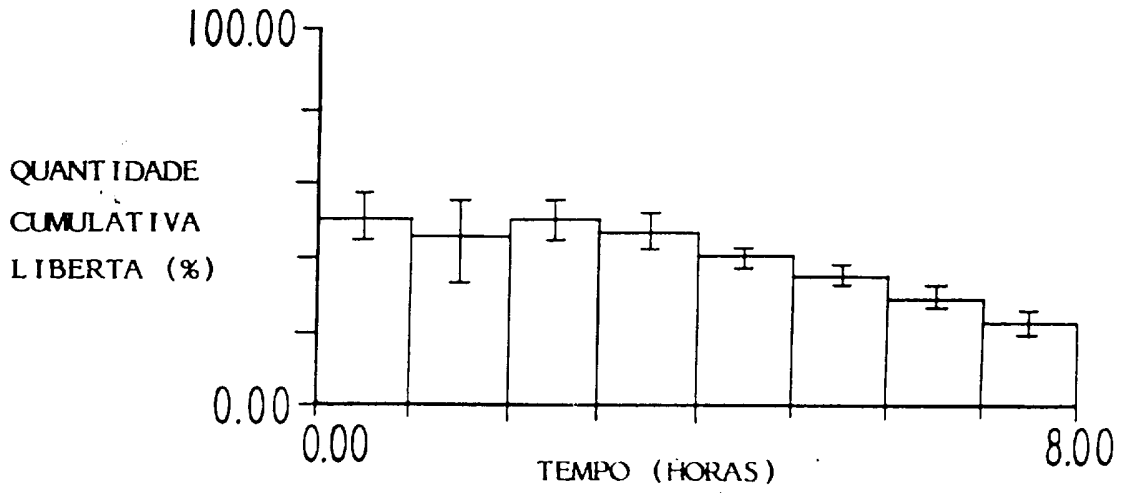


FIG.6

