

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100.176

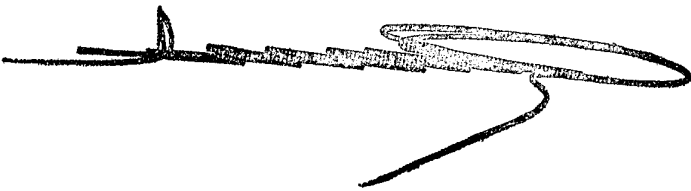
REQUERENTE: Boehringer Ingelheim KG, alemã, com sede em
D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal
da Alemanha

EPÍGRAFE: "SOLUÇÃO DE LACA PARA COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COM EFEITO RETARDADO ISENTA DE HIDROCARBONETOS
HALOGENADOS"

INVENTORES: Dr. Michael Walz,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

República Federal da Alemanha em 27 de Fevereiro de 1991
sob o N.º P 41 06 090.3.

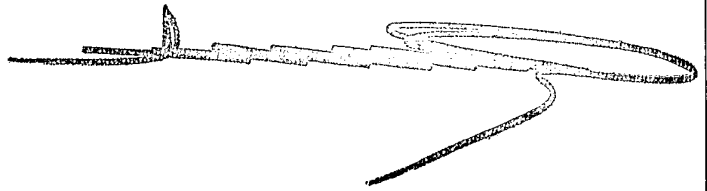


Descrição referente à patente de invenção de Boehringer Ingelheim KG, alemã, industrial e comercial com sede em D-6507 Ingelheim am Rhein, República Federal da Alemanha, (inventor: Dr. Michael Walz, residente na República Federal da Alemanha), para: "SOLUÇÃO DE LACA PARA COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COM EFEITO RETARDADO ISENTA DE HIDROCARBONETOS HALOGENADOS".

Descrição

A presente invenção refere-se a uma solução de laca para composições farmacêuticas com efeito retardado que se caracteriza por ser isenta de hidrocarbonetos halogenados.

Para a regulação da libertação de substâncias activas em formas medicamentosas sólidas existem vários sistemas com diferentes propriedades e características de libertação (sistemas matriciais, sistemas casulados, etc., A.N. Martin, J. Swarbrick, A. Cammarata; H. Stricker (Ed.), *Physikalische Pharmazie*, 3ª. Ed., Stuttgart; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1987). Para se conseguir uma libertação constante da substância activa têm-se imposto gradualmente as técnicas de revestimento de formas primárias que contêm a substância activa com camadas de difusão semipermeáveis. É frequente que estes revestimentos sejam constituídos por um componente insolúvel, como por exemplo etil-celulose, e um componente solúvel, como por exemplo polietilenoglicol, depositado sobre o primeiro em estratos. Uma receita típica para uma laca de efeito retardado do ti-

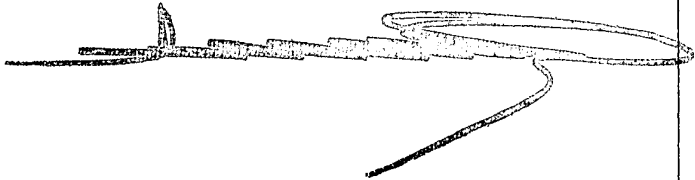


po descrito é constituída por exemplo pelos componentes sólidos etil-celulose e polietilenoglicol e pelos solventes etanol e diclorometano. Os hidrocarbonetos halogenados, especialmente o diclorometano, caracterizam-se por um poder solubilizante extraordinário para muitos excipientes farmacêuticos e têm sido até agora usados preferentemente como solventes para a preparação de camadas de revestimento de composições farmacêuticas, como por exemplo comprimidos, agregados e granulados.

No entanto a utilização de hidrocarbonetos halogenados é contestada por razões ambientais e toxicológicas de modo que é desejável o abandono da utilização destes compostos.

Contudo não foi até agora possível a substituição simples das soluções de laca de efeito retardado halogenadas por sistemas de dispersões aquosas disponíveis no mercado. Os revestimentos peliculares destes sistemas apresentam em geral um comportamento de libertação completamente diferente. Para além disso, dão com grande frequência problemas com a regularidade do comportamento de libertação ou problemas de estabilidade em virtude da capacidade de permuta entre a substância activa e os excipientes tecnológicos necessários nestas composições. A utilização de sistemas que contenham solventes orgânicos não halogenados não dá normalmente bons resultados devido ao fraco poder dissolvente destes solventes alternativos para com os componentes das lacas, por exemplo a etil-celulose e o polietilenoglicol, e principalmente em virtude do comportamento de libertação alterado das camadas de revestimento destas lacas. A estrutura da camada de laca e em consequência o comportamento da libertação são nestes sistemas altamente dependentes do solvente utilizado.

Deste modo nas primeiras experiências com diferentes misturas de solventes observou-se pelo contrário por vezes um efeito de retardamento insuficiente ou então um atraso excessivo da libertação da substância activa. Muitos sistemas de solventes não puderam ser experimentados em virtude da reduzida solubilidade do agente de formação de película.



Surpreendentemente verificou-se que quando se utilizam determinados sistemas de solventes com uma proporção de água relativamente reduzida e perfeitamente definida é possível preparar soluções de efeito retardado com boas propriedades de processamento que dão origem a camadas de revestimento difusoras com um bom comportamento de libertação comparável ao obtido com os revestimentos preparados com lacas para efeito retardado que contêm hidrocarbonetos halogenados.

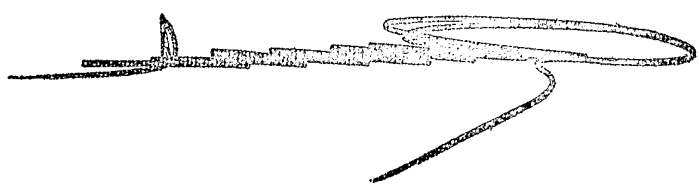
De acordo com a presente invenção é proporcionada uma solução de laca com dois componentes que contêm um agente de formação de película insolúvel em água e um polímero solúvel em água, usando-se como sistema de solventes um álcool de baixo ponto de ebulição com um conteúdo de água determinado entre 0,5 e 15% em peso ou uma mistura de um álcool de baixo ponto de ebulição e uma cetona de baixo ponto de ebulição, situando-se o conteúdo de água entre 0,5 e 10% em peso.

A laca para efeito retardado de acordo com a presente invenção é adequada para a preparação por pulverização de camadas de difusão para a regulação da libertação de substâncias activas farmacêuticas (sob condições apropriadas) sobre formas primárias (núcleos de comprimidos, granulados e outras formas primárias farmacêuticas).

As condições apropriadas referem-se principalmente a:

- comportamento de dissolução e de dilatação das formas primárias
- factores técnicos do equipamento usado para efectuar o revestimento (tipo do aparelho, dimensão, pulverizadores, distância de pulverização, etc.)
- condições ambientais durante a pulverização
- técnica usada para a pulverização (velocidade de pulverização, sistema de secagem, etc.).

As condições correspondem em geral às das soluções contendo hidrocarbonetos halogenados habituais e são conhecidas dos especialistas na matéria.



As formas farmacêuticas revestidas do modo descrito apresentam propriedades comparáveis, especialmente no que se refere à libertação da substância activa, às das formas farmacêuticas revestidas com lacas habituais contendo halogénios, como por exemplo diclorometano.

Para agente de formação de película insolúvel em água utiliza-se de acordo com a presente invenção etil-celulose de qualidade farmacêutica, por exemplo com um conteúdo em etoxilo de cerca de 45 a 50%, de preferência de cerca de 48 a 49,5% (por exemplo o tipo N da companhia Hercules) e uma viscosidade (solução a 5% em tolueno/etanol 80 : 20) de 8 a 24 cPs, de preferência de 12 a 16 cPs (por exemplo o tipo N 14 da companhia Hercules); para polímero solúvel em água utiliza-se polietilenoglicol. O peso molecular pode situar-se entre 1000 e 10 000, de preferência entre 4000 e 8000 (por exemplo o polietilenoglicol tipo 6000 da companhia Hoechst).

A concentração em sólidos no solvente é de 2 a 15% em peso, de preferência de 5 a 10% em peso. A fracção de etil-celulose dos sólidos totais é de 20 a 80% em peso, de preferência de 50 a 70% em peso, e a fracção de polietilenoglicol é de 20 a 80% em peso, de preferência de 30 a 50% em peso.

São solventes apropriados alguns álcoois de baixo ponto de ebulição, como por exemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, 1-butanol e 2-butanol, sendo preferidos o etanol e o isopropanol.

A adição de água deve situar-se entre 0,5 e 15% de preferência entre 4 e 10%, sempre em relação à quantidade de álcool anidro.

São ainda apropriadas misturas de álcoois e cetonas de baixo ponto de ebulição, de preferência etanol/acetona ou isopropanol/acetona. Uma outra acetona apropriada é a metiletilcetona.

A proporção de álcool em relação à cetona pode variar desde a proporção de 10 : 90 até 90 : 10, de preferência de 40 : 60 até 60 : 40, situando-se o conteúdo de água

entre 0,5 e 10 %, de preferência entre 1 e 5 %.

Uma solução de laca para efeito retardado preferida de acordo com a presente invenção contém como solvente etanol com 4 a 10 % de água ou etanol/acetona 1 : 1 com 1 a 5 % de água, 5 a 10 % de sólido constituído por 50 a 70 % de etil-celulose e 30 a 50 % de polietilenoglicol.

Os exemplos que se seguem destinam-se a elucidar mais completamente a presente invenção sem limitarem no entanto o seu âmbito às formas de concretização descritas nos exemplos.

Exemplo 1

Comprimidos

Parâmetros

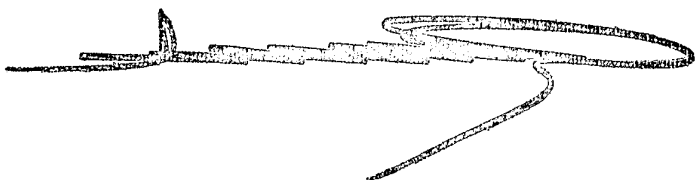
Substância activa	Bunitrolol
Forma	redonda, convexa, raio de curvatura 5,5 mm
Medidas	diâmetro 5 mm, espessura aprox. 2,5 mm
Peso	50 mg

Constituição do revestimento

Designação	Etil-celulose	Polietileno-glicol
tipo	N 14	6000
produtor	Hercules	Hoechst
proporção de sólidos	60 %	40 %

Solvente

<u>Designação</u>	<u>acetona</u>	<u>etanol</u>	<u>água</u>
qualidade	técnica	etanol abs. desnaturado com metil-etilcetona	água purificada



Composição	49,5	49,5	1 %
do sistema			
de solventes			

Solução de laca para efeito retardado

Parâmetro

Concentração em	10 %
sólidos	

Preparação	- pesagem da mistura de solven <u>tes</u>
	- dissolução do polietileno- glicol 6000 (com aquecimento até cerca de 40°C)
	- Adição com agitação de etil- -celulose N14 (com arrefecimento até uma temperatura inferior a 30°C)
	- homogeneização

Pulverização da película

Parâmetro

Dimensão do lote	10 kg= aprox. 200 000 compri-
de comprimidos	midos
Quantidade de laca	6 mg
para cada comprimido	
Aparelho para o	Accela-Cota 24 (fabricante
revestimento	Manesty, Liverpool)
Pistola de	Walther Pilot WA XV
pulverização	bico : 1,3 mm
Pressão de pulverização	1,5 bar
ar à entrada	aprox. 51°C

ar à saída aprox. 31°C

Temperatura do produto aprox. 32°C

Secagem do revestimento dos comprimidos

Parâmetros

Aparelho de secagem Accela-Cota

ar à entrada 40°C

Exemplo 2

Comprimidos

Parâmetros

Substância activa Bunitrolol

Forma redonda, convexa, raio de curvatura
5,5 mm

Medidas diâmetro 5 mm, espessura aprox. 2,5 mm

Peso 50 mg

Constituição do revestimento

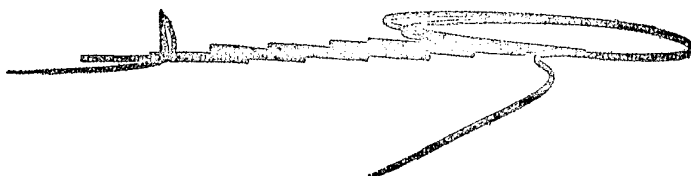
Designação	Etil-celulose	Polietilenoglicol
tipo	N 14	6000
produtor	Hercules	Hoechst
proporção de sólidos	60 %	40 %

Solvente

<u>Designação</u>	<u>Acetona</u>	<u>Etanol</u>	<u>água</u>
qualidade	técnica	etanol abs. desnaturado com metil- etilcetona	água purificada

Composição

do sistema	---	96 %	4 %
de solventes			



A preparação foi efectuada nas operações que se seguem tal como descrito no Exemplo 1.

= R E I V I N D I C A Ç Õ E S =

- 1ª -

Solução de laca para composições farmacêuticas com efeito retardado que contém etilcelulose como agente de formação de película insolúvel em água, polietilenoglicol como agente de formação de poros solúvel em água e como solvente um ou vários álcoois de baixo ponto de ebulição ou misturas de um ou vários álcoois e cetonas de baixo ponto de ebulição, caracterizada por o solvente conter uma quantidade de água adicionada de 0,5 a 10 % em peso.

- 2ª -

Solução de laca para efeito retardado de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o conteúdo em sólidos ser de 2 a 15 % em peso.

- 3ª -

Solução de laca para efeito retardado de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por a fracção de sólidos conter 20 a 80 % em peso de etilcelulose e 20 a 80 % em peso de polietilenoglicol relativamente ao peso da própria fracção.

- 4ª -

Solução de laca para efeito retardado de acordo com qualquer das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizada por o solvente ser etanol absoluto ou isopropanol com uma quantidade de água adicionada de 4 a 10 % em peso ou uma mistura de etanol absoluto/acetona ou de isopropanol/acetona numa

proporção de 1:1 com uma quantidade de água adicionada de 1 a 5% em peso.

- 5ª -

Utilização de uma solução de laca para efeito retardado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4 para preparação de revestimentos de difusão de composições farmacêuticas para o retardamento da libertação de ingredientes activos farmacêuticos.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 27 de Fevereiro de 1991, sob o número P 41 06 090.3.

Lisboa, 27 de Fevereiro de 1992

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



= R E S U M O =

SOLUÇÃO DE LACA PARA COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COM EFEITO RETARDADO ISENTA DE HIDROCARBONETOS HALOGENADOS

A invenção refere-se a uma solução de laca para composições farmacêuticas com efeito retardado que contém etilcelulose como agente de formação de película insolúvel em água, polietilenoglicol como agente de formação de poros solúvel em água, e como solvente um ou vários álcoois de baixo ponto de ebulição ou misturas de um ou vários álcoois e cetonas de baixo ponto de ebulição, em que o solvente contém uma quantidade de água adicionada de 0,5 a 10% em peso.

•
•
•
•