

Memória descritiva referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, (estado: New Jersey), industrial e comercial, com domicílio em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: Isaac Ghebre-Sellassie residente na Eritreia, Robert H. Gordon e Mahdi B. Fawzi, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS OU DE PRODUTOS DE CONFEITARIA CONTENDO REGULADORES DE LÍPIDOS TRATADOS".

MEMÓRIA DESCRITIVA

Antecedentes

A colestiramina é uma resina de permuta iónica bem conhecida que tem utilidade farmacêutica como um agente anti-hiperlipémico que baixa o colesterol. Durante a digestão normal, muitos dos ácidos da biliar segregados no duodeno são recapturados em sítios receptores específicos do íleo e voltam ao fígado por intermédio da circulação enteropática. A resina de colestiramina combina-se com os ácidos da biliar para formar um complexo insolúvel que é segregado nas fezes, ajudando assim, eventualmente, a diminuir os níveis de colesterol.

Embora a colestiramina seja altamente eficaz, a sua textura granulosa ou arenosa, tornam-na desagradável no aspecto e na sensação na boca. Um resultado deste aspecto desagradável é reduzir a tolerância nos indivíduos que ingerem a resina regularmente os quais podem evitar tomar toda a resina que necessitam.

Os produtos de combinação, isto é, composições que contêm colestiramina e uma ou várias substâncias ou drogas úteis são difíceis de formular devido ao carácter iónico da resina. Por exemplo, uma droga ácida não se pode administrar facilmente, juntamente com a colestiramina porque a droga pode ligar-se às posições iónicas na resina, e reduzir, assim, a eficácia dos dois agentes.

A Invenção

Descobriu-se que composições adequadas contendo colestiramina ou outros modificadores de lípidos de carácter iónico podem produzir-se por pré-tratamento do modificador de lípidos iónico utilizando um determinado regime. Opcionalmente, o modificador(s) de lípidos tratado pode combinar-se com pelo menos uma outra substância útil, por exemplo, um segundo agente de redução dos lípidos. Numa forma de realização, a resina de colestiramina granula-se para originar grânulos cujo tamanho de partícula varia de cerca de 10 a cerca de 100 micra. Estes grânulos são, então, revestidos com um material que é resistente aos ácidos, mas solúvel no suco intestinal do duodeno ou outras porções do intestino onde se segregam os ácidos da biliar. Esta colestiramina pré-tratada pode, então, administrar-se só ou em combinação com outras drogas ou substâncias úteis.

Vantagens

As composições da invenção têm várias vantagens sobre as composições conhecidas contendo resina de colestiramina. A resina de colestiramina pré-tratada está numa forma que a torna facilmente incluída em várias formas de dosagem tais como barras de bombom, gomas de mascar, suspensões líquidas e semi-sólidas, sistemas de aspersão, pastilhas, cápsulas e equivalentes.

Além disso, o processo de revestimento utilizado no pré-tratamento assegura, virtualmente, que a colestiramina ou outro componente iónico não reajam numa extensão significativa, antes de atingirem a localização exacta no tracto gastro-intestinal de maneira que a sua eficácia seja maximizada.

Estes e outros aspectos e vantagens da invenção serão facilmente evidentes depois da consideração da seguinte descrição da invenção.

Descrição da Invenção

A invenção envolve uma composição e um método pelo qual a interacção entre a colestiramina e outras drogas, especialmente outras drogas reguladoras de lípidos, se minimiza, quando a colestiramina é ingerida só ou em combinação pelos individuos humanos.

As composições da invenção contêm:

- (a) pelo menos um regulador de lípidos que foi pré-tratado para o tornar estável até atingir a secção proxima ou outras áreas apropriadas do intestino, e, opcionalmente,
- (b) pelo menos outra substância terapeuticamente activa.

O processo da invenção envolve a administração oral de uma droga ou uma combinação de drogas a um paciente com necessidade de terapia hiperlipidémica. Regra geral, o processo envolve a utilização de uma composição ou uma série de composições que são formuladas de maneira que os agentes activos ou reactivos em cada droga são absorvidos no corpo com a eficiência máxima.

É preferencial que a colestiramina ou outro regulador de lípidos de carácter iónico sejam pré-tratados por intermédio de um processo que envolve:

- (1) granulação; e
- (2) revestimento com um material de revestimento resistente aos ácidos.

É altamente preferencial que o material de revestimento utilizado no passo (2) seja solúvel nos su-

cos de uma região duodenal proximal do intestino, isto é, na porção do intestino na qual os ácidos da bÍlis estão presentes em quantidades significativas. Por "quantidades significativas" os requerentes querem dizer quantidades nas quais os ácidos da bÍlis podem efectivamente ligar-se às posições reactivas de um modificador de lípidos iónico tal como colestiramina de maneira que a sua concentração no fluxo sanguíneo baixe.

Reguladores de lípidos

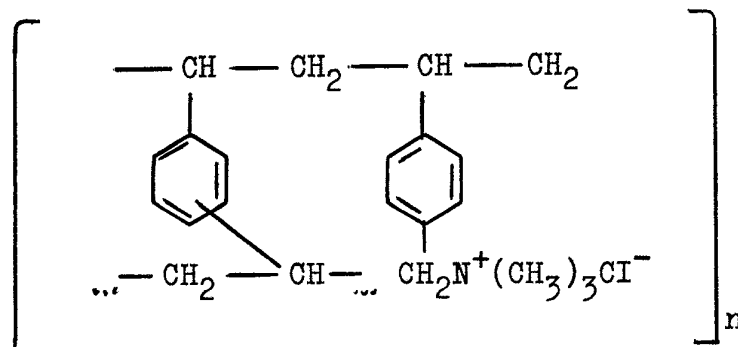
As combinações de drogas da invenção combinam um regulador de lípidos, por exemplo, colestiramina e pelo menos um outro material benéfico ou terapeutico.

Os reguladores de lípidos adequados nesta invenção podem escolher-se de entre quaisquer dos convencionalmente utilizados cujo caracter iónico os torna adequados para a ligação de sais de bÍlis e/ou outros materiais gordos. Os reguladores lípidos adequados incluem os que actuam por mecanismos iónicos para removerem uma ou várias substâncias gordas do fluxo sanguíneo e aumentarem a concentração das mesmas nas excreções fecais.

Os modificadores de lípidos preferenciais do tipo iónico são colestiramina, colestipol, e equivalentes e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, por exemplo colestipol HCl. São contempladas as combinações de colestiramina e outras resinas permutadoras aniónicas. São também contempladas combinações contendo modificadores de lípidos que não actuam por mecanismos iónicos, por exemplo, podem combinar-se genfibrozil e colestiramina.

A colestiramina é uma resina de permuta aniónica farmacologicamente importante. As funções de permuta do amónio quaternário básico na resina estão ligadas a um esqueleto de copolímero de estireno-di-vinilbenzeno.

A sua estrutura é:

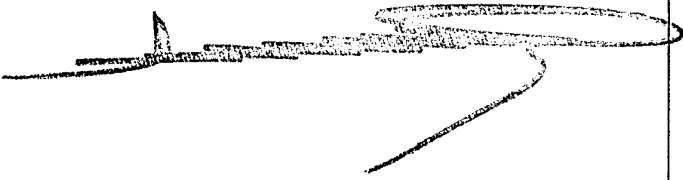


em que n é uma função do peso molecular.

Demonstrou-se em animais e clinicamente no homem que a colestiramina é capaz de aumentar a excreção fecal de sais endógenos de bÍlis, diminuindo, assim, significativamente, a absorção das gorduras e dos materiais gordos. Esta resina possui, também, a capacidade de baixar os níveis de colesterol no plasma por ligação de aniões de sal-bÍlis no intestino delgado. Um artigo que discute a capacidade ligante das resinas é W. J. Johns e T. R. Bates, "Quantification of the Binding Tendencies of Cholestyramine I, Effect of Structure and Added Electrolytes on the Binding of Unconjugated and Conjugated Bile-Sal Anions" Journal of Phar. Science, vol. 58, nº. 2, Fevereiro, 1969, pg 179-83. O conteúdo deste artigo é assim incorporado como referência.

Os requerentes contemplam as formulações nas quais a colestiramina e/ou outros modificadores de lípidos de carácter iónico se utilizam em combinação com um ou vários agentes que inibem a produção e/ou absorção de colesterol. Os agentes adequados incluem, mas não se limitam a, derivados de ácido fÍbrico, inibidores de coloreductose, anti-hiperlipoproteinemicos e equivalentes.

Os agentes de abaixamento/regulação de lípidos adequados incluem - mas não se limitam a - genfibrozil, dextrotiroxina, e fibratos, por exemplo, fenofibrato, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, mevinolira, sinvinolina, niacina, preparações hormonais, por exemplo, agentes contendo T3- e/ou T4-, óleos de peixe e/ou extractos de tais óleos, eptastina, as neomicinas, probucol, ácido nicotínico, e equivalentes, bem como os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, dextrotiroxina de sódio, genfibrozil Hcl e



equivalentes. O genfibrozil e os seus derivados farmacêutica-mente aceitáveis são os preferidos.

O genfibrozil e os seus análogos são discutidos nas Patentes dos U.S. 3.674.836 e 4.126.637, as suas descrições são aqui incorporadas como referência.

As misturas de moderadores de lípi-dos que não são de carácter iónico, são funcionais, quando são misturas que contêm uma pluralidade de moderadores tipo iónico e uma pluralidade de um ou vários de outros tipos.

As quantidades nas quais os agentes redutores de lípidos estão presentes nas composições terapêuticas finais variam de acordo com a natureza do agente(s) escolhido e o efeito terapêutico que se deseja atingir.

Regra geral, nas composições contendo colestiramina, a concentração de colestiramina variará de cerca de 5 a cerca de 80, de preferência de cerca de 30 a cerca de 60 percentagem em peso, baseada no peso da composição to-tal.

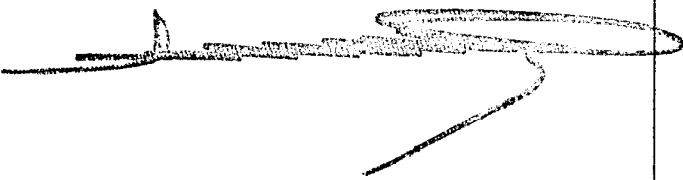
Excepto se estabelecido de outro mo-do, todas as percentagens aqui estabelecidas são percentagens em peso baseadas no peso da composição total.

Se se utiliza um segundo lípido - is-to é, um que não é de carácter iónico - geralmente, este está presente numa concentração de cerca de 5 a cerca de 80, de pre-ferência de cerca de 30 a cerca de 60, percentagem em peso por peso.

Em adição à colestiramina e/ou ou-tros agente(s) de diminuição de lípidos, as composições da in-venção podem, também, conter uma vasta variedade de outras dro-gas ou substâncias benéficas.

As categorias de drogas adequadas que podem utilizar-se em combinação com os presentes modera-dor(es) de lípidos tratados podem variar muito e, regra geral, representam qualquer combinação estável de drogas. As catego-rias ilustrativas e os exemplos específicos incluem:

- a) Anti-tússicos, tais como dextrometorfano, bromi-drato de dextrometorfano, noscapina, citrato de carbetapentano e cloridrato de clofedianol;

- 
- b) Anti-histamínicos, tais como clorofeniramina, maleato, tartarato de fenindamina, maleato de piri-lamina, succinato de doxilamina, e citrato de feniltoloxamina;
 - c) Descongestionantes, tais como cloridrato de fenileprina, cloridrato de fenilpropanolamina, pseudo-efedrina, cloridrato de efedrina;
 - d) Vários alcalóides, tais como fosfato de codeína, sulfato de codeína, e morfina; e
 - e) Suplementos minerais e vitamínicos tais como cloreto de potássio e carbonatos de cálcio.

Estes materiais podem utilizar-se isoladamente ou em combinação dentro das gamas atrás especificadas

A percentagem em peso de drogas não modificadoras de lípidos ou os sais correspondentes, baseada no peso da composição total, variará de cerca de 2% a cerca de 80% e, de preferencia, de cerca de 5% a cerca de 50% em peso, quantidades estas que podem variar de acordo com a dosagem terapeutica permitida.

As drogas, minerais e vitaminas atrás discutidas podem utilizar-se em qualquer das suas formas farmacêuticamente aceitáveis. Assim, podem utilizar-se sais, por exemplo, cloridretos, boratos, pamoatos, e equivalentes assim como outros análogos, metabolitos e/ou pro drogas relacionadas com o mesmo. As misturas são utilizáveis.

Um grupo preferencial de materiais para se combinarem com os modificadores de lípidos tratados da invenção em composições administráveis oralmente incluem fenilbutazona, warfarina, e clorotiazida, assim como tetraciclina, penicilina G, fenobarbital, preparações de tiróide e tiroxina, cloropropamida digitalis ²⁵S, niacina-6 ¹⁴C, ácido ascórbico, aspirina, ácido salicílico, fenobarbital ¹⁴C, sulfodiazina, lincomicina Hcl, tetraciclina Hcl e equivalentes e os seus análogos farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, sais. Podem utilizar-se as combinações destas drogas.

Técnica de Pré-Tratamento

O processo, pelo qual se trata o redu

~~CONFIDENTIAL~~

tor iónico primário de lípidos a fim de maximizar a sua compatibilidade com outras drogas no sistema é um processo novo.

O passo de granulação envolve aglomeração ou outro procedimento adequado para produzir grânulos ou outras partículas, geralmente, esféricas cujo tamanho varia de cerca de 30 a cerca de 100 micra. Os aparelhos adequados para o passo de granulação são bem conhecidos na especialidade. Se se fornecer o modificador de lípidos numa forma que seja adequada para revestimento, o passo de granulação pode omitir-se, isto é, a granulação é opcional.

A seguir à granulação, as partículas são, então, revestidas com um material farmacêuticamente aceitável que é resistente aos ácidos, de maneira que os grânulos permaneçam revestidos quando passam através do estômago depois da ingestão. Tais materiais são, regra geral, materiais de revestimento denominados entéricos e são bem conhecidos na especialidade. Podem utilizar-se misturas de tais materiais.

É altamente preferencial que o revestimento resistente aos ácidos seja, também, solúvel na região do intestino na qual os sais de biliar e outras substâncias gordas possam ser absorvidas, ou ligadas pela resina, de maneira que saiam do fluxo sanguíneo e sejam expelidas com a matéria fecal. Os materiais de revestimento adequados são materiais comercialmente disponíveis, ou combinações de alguns, que têm a solubilidade necessária.

Regra geral, o material de revestimento deve ser insolúvel ao pH geralmente existente no estômago, mas solúvel ao pH geralmente existente no intestino proximal. Regra geral, o material de revestimento deve ser insolúvel a pH(s) inferiores a 5, de preferência a pH(s) inferiores a 4, mas solúveis ao pH, do intestino proximal, isto é, cerca de 4 a cerca de 7, de preferência, cerca de 4 a cerca de 5.

Os materiais de revestimento preferenciais são polímeros ou precursores de polímeros (por exemplo monómeros e/ou resinas intermédias) cujas películas têm as propriedades de solubilidade discutidas atrás. As misturas são utilizáveis.

O método pelo qual o material(s) de

revestimento se aplica ao regulador primário de lípidos não é crucial.

É suficiente para os objectivos desta invenção que este regulador de lípidos seja revestido, encapsulado ou tratado de outra maneira com o material de revestimento de modo que uma pequena ou nenhuma associação do regulador iónico de lípidos tenha lugar num ambiente ácido, isto é, no estomago.

Opcionalmente, uma ou várias das outras drogas utilizadas nas combinações da invenção podem ser, adequadamente, pré-tratadas. Um tratamento preferencial envolve o sistema de encobrir o sabor estabelecido na U.S. SN. 811.601 (W-L PD # 3456-7-DAS).

Formas de Dosagem

As formas de dosagem final em que as combinações de drogas da invenção se apresentam podem variar muito. Se as composições são para administração oral, considera-se que se pode utilizar qualquer sistema que proporcione ingestão por via do tracto gastro-intestinal. Consideram-se formulações por pastilhas ingeríveis, grânulos, aspersões, suspensões, geles, barras de bonbons, bonbons de mascar, gomas de mascar, lozengos, e equivalentes. São adequadas combinações destes, por exemplo, lozengos com centros de bonbons de mascar.

Duas formas de dosagem preferenciais são formulações de bonbons comestíveis e formulações de goma de mascar. Tais formulações podem conter agentes de enchimento, ceras, edulcorantes, estabilizadores, agentes aromatizantes, intensificadores de fragância, auxiliares de processamento, e equivalentes, que são convencionalmente utilizados nas técnicas de confeitaria. Por exemplo, os edulcorantes adequados incluem aspartano, sacarina, glicose, sacarose, frutose, xilitol, e equivalentes e suas combinações.

Os excipientes, tais como agentes de enchimento, estabilizadores e outros aditivos convencionalmente utilizados na indústria farmaceutica e na industria de bonbons e confeitaria, podem utilizar-se em quantidades adequadas nas composições da invenção.



As formas de dosagem produzidas de acordo com a invenção utilizam-se para libertar drogas nos receptores humanos em quantidades adequadas para os efeito(s) terapêuticos desejados, isto é, níveis de dosagem que sejam consistentes com as necessidades terapêuticas do paciente e os desejos do seu ou sua médico. Assim, os níveis de dosagem diária para os reguladores de lípidos utilizados na invenção são bem conhecidos e não necessitam de serem apresentados aqui. Caracteristicamente, podem ser consultados fontes de referência tais como o Physicians' Desk Reference, e as especificações e instruções da manufatura de drogas, para determinar os níveis de concentração de droga adequados e/ou os regimes de dosagem para as combinações da invenção.

Exemplos

Os exemplos seguintes ilustram a invenção:

Exemplo I

Este exemplo mostra o efeito do pH na ligação do genfibrozil a colestiramina não tratada.

Prepararam-se soluções de genfibrozil em tampão de acetato 0,05 M, pH 4,5, e em tampão de fosfato 0,05 M pH 6,0 e 7,5 como se segue:

Prepararam-se soluções de genfibrozil por adição de um excesso de genfibrozil ao volume desejado de tampão e agitaram-se durante a noite num agitador à temperatura ambiente. Filtrou-se a suspensão resultante no vácuo. Determinou-se a concentração de genfibrozil por absorvância a 280 nm, utilizando

$$A_{1\text{cm}}^{1\%} = 65,6$$

As medições de absorvância ultravioleta obtiveram-se num espectrofotometro Beckman DU-7.

As medições de rotação óptica na linha D do sódio obtiveram-se com um Rudolph Auto-Pol 2.

Effectuaram-se todas as experiências (excepto se indicado de outro modo) em tubos centrífugos de polipropileno de 50 ou 15 ml com tampa. Agitaram-se sempre as mis

turas a 75 RPM num aparelho Vanderkamp de libertação contínua aquecido a 37°C Glicocolato de sódio: Sigma; Lot # 75f-5083 Colestiramina: Rohm & Haas, Amberlite - IRP 276, Lot # 6x686.

A concentração do genfibrozil em cada tampão, determinada por absorvância a 280 nm foi: pH 4,5 , 0,014 mg/ml; pH 6,0 , 0,150 mg/ml; pH 7,5 w 1,711 mg/ml. Adicionou-se a colestiramina (10 mg) a 20 ml de cada solução de genfibrozil e agitaram-se as misturas durante 2 hpras. Filtraram-se as misturas e determinou-se a concentração do genfibrozil não ligado.

A solubilidade do genfibrozil a pH 4,5 é muito baixa, como se mostra na Tabela I. Assim, embora o genfibrozil tenha uma grande afinidade para a colestiramina, só uma muito pequena quantidade de genfibrozil fica disponível para se ligar a este pH. a pH 6,0 paralelamente ao aumento na solubilidade do genfibrozil (Tabela I) há um aumento na quantidade que se liga. A pH 7,5, a quantidade de genfibrozil na solução é inferior à quantidade necessária para saturar a resina, e, na verdade, ocorre a saturação. Interessa que a pH(s) de 4,5 e 6,0, a resina não se ligue 100% do genfibrozil disponível mesmo que estejam presentes posições de ligação não ocupadas.

TABELA I: Ligação de genfibrozil a colestiramina a vários pH(5).

pH	mmol Genfibrozil <u>Ligado/g Resina</u>
4,5	0,11
6,0	0,60
7,5	2,83

Exemplo II

Este exemplo mostra o efeito do pH na ligação de genfibrozil que foi tratado de acordo com a invenção. O procedimento experimental foi o mesmo do Exemplo I. O material revestido contém cinquenta por cento de resina activa.

Tabela II: Ligação de Genfibrozil a Colestiramina Tratada

<u>pH</u>	<u>mmol Genfibrozil</u> <u>Ligado/g Resina</u>
4,5	0,06
6,0	0,66
7,5	2,83

Variações razoáveis, tais como as que ocorreriam aos especialistas podem ser aqui feitas sem afastamento do âmbito da invenção.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo numa concentração de cerca de 5% até 80%, de preferência de 30% a 60% em peso, em relação ao peso total de composição, pelo menos um regulador de lípidos que se pré-tratou para o tornar estável até que alcance a secção proximal dos intestinos.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o regulador de lípidos ser de carácter iónico.

- 3ª -

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se incorporar adicionalmente na composição um farmaco que não é um regulador de lípidos.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o regulador de lípidos ser a colestiramina.

- 5ª -

Processo para a preparação de um rebugado caracterizado por se incorporar uma composição de acordo com as reivindicações 1, 3 ou 4.

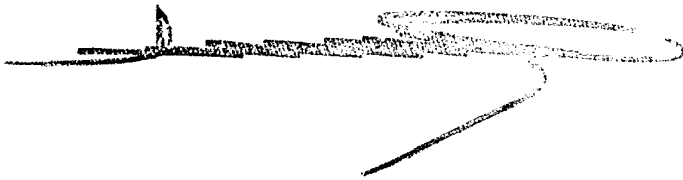
- 6ª -

Processo para a preparação de uma goma de mascar, caracterizado por se incorporar uma composição de acordo com as reivindicações 1, 3 ou 4.

A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado nos Estados Unidos da América em 26 de Setembro de 1986, sob o número de Série 912,902.

Lisboa, 23 de Setembro de 1987

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and strokes, located at the bottom right of the page.



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS OU DE PRODUTOS DE CONFEITARIA CONTENDO REGULADORES DE LÍPIDOS TRATADOS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica para a regulação dos lípidos, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo pelo menos um regulador de lípidos que se pré-tratou para o tornar estável até que alcance a secção proximal dos intestinos.