

67 690

11940

PATENTE Nº 87 423

"Processo de preparação de um grânulo farmacêutico, à base de cimetidina e de forma de dosagem farmacêutica em comprimido"

para que

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de um grânulo farmacêutico compreendendo cimetidina e 2-20% (p/p), em relação à cimetidina, de um co-polímero de dimetilaminoetilmetacrilato e ésteres do ácido metacrílico, neutros, caracterizado por se associar a cimetidina com uma solução do co-polímero num solvente e em seguida se remover o solvente por meio de evaporação.

As composições preparadas por este invento apresentam boas características de palatabilidade e de dissolução.

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se ao processo de preparação de grânulos de cimetidina úteis na preparação de comprimidos e que têm um sabor melhorado.

A cimetidina é um antagonista H_2 da histamina. Foi descrita na especificação da Patente do Reino Unido 1 397 436. A cimetidina mostrou ser útil no tratamento da ulceração recorrente gástrica e duodenal e do estoma e na esofagite de refluxo e no controlo de pacientes que estão em grande risco de hemorragia digestiva alta.

Sabe-se que a cimetidina tem um sabor amargo pronunciado. Isto não constitui, usualmente, um problema quando a forma de dosagem empregue é uma cápsula ou um comprimido destinado a ser deglutido, após desintegração depois de ter chegado ao estômago. No entanto tais formas de dosagem podem não ser práticas quando se deseja administrar uma grande quantidade de ingrediente activo ou co-administrar um segundo ingrediente activo relativamente volumoso, tal como um antiácido ou alginato. Além disso muitos indivíduos têm dificuldade em deglutir uma forma de dosagem sólida.

Uma abordagem convencional para administrar quantidades relativamente grandes de ingrediente activo numa forma de dosagem sólida, é por meio de um comprimido mastigável, i.e., um comprimido que se desintegra na boca depois de ter sido mastigado. Um tal comprimido também evita o problema de uma forma de dosagem sólida ser difícil de deglutir.

Compreender-se-á que um requisito principal de tal forma de dosagem é o de ser palatável, uma vez que uma formulação não palatável aumenta o risco de um paciente negligenciar a toma do comprimido. Tal falta de adesão ao regime de dosagem provocará por sua vez demora ou evitará a recuperação do paciente da situação sob tratamento.

Um outro requisito de uma tal composição é que uma vez que

o comprimido desintegrado atinja o estômago, as partículas individuais devem libertar o ingrediente activo rápida e completamente de modo a assegurar que substancialmente todo o ingrediente activo é absorvido; isto é o mesmo que dizer que a formulação deve ser biodisponível.

No caso da cimetidina, e devido ao seu sabor amargo, a provisão de uma tal forma de dosagem representa um problema considerável.

Têm sido propostas várias soluções para o problema do amargor da cimetidina. Uma proposta é divulgada no Pedido de Patente Japonesa nº 67375/80 no qual se descrevem grânulos de cimetidina contendo etilcelulose de preferência na gama de 15 a 85% (p/p) e particularmente 50% (p/p) em relação à cimetidina. Tais grânulos são descritos como tendo boa estabilidade à luz, boas características de dissolução e declara-se não terem um sabor amargo. Afirma-se que estas propriedades são específicas dos grânulos contendo etilcelulose; é descrito que a metilcelulose não confere tais propriedades.

Outra solução proposta é divulgada no Pedido de Patente Japonesa nº 86228/78 que descreve, similarmente, grânulos de cimetidina contendo uma substância polimérica específica; neste caso dietilamino-acetato de poli(acetal de vinilo). Os grânulos particulares exemplificados na especificação de PJ 86228/78 são caracterizados por terem um teor em açúcar elevado (aproximadamente 75% em peso dos grânulos) e é notável que, de todos os grânulos dos quais se proporcionam resultados de testes, na especificação demonstrando características de solubilidade e de palatabilidade aceitáveis, todos continham aproximadamente 75% em peso de açúcar granulado (i.e. presumivelmente, sacarose).

Embora ambas as PJ 67375/80 e PJ 86228/78 visem o problema do amargor da cimetidina, em nenhum dos casos se sugere que os grânulos ali descritos sejam adequados para preparar comprimidos mastigáveis. No caso dos grânulos divulgados pela PJ 86228/78, seria de esperar que o uso de uma elevada carga de sacarose fosse desvantajoso numa forma de dosagem mastigável ten-

do em vista a bem conhecida capacidade, da sacarose, de promover a destruição dos dentes.

Tanto quanto sabemos, até à altura da feitura do presente invento, não foram comercializados comprimidos mastigáveis contendo cimetidina, ou não foram comercializados em extensão significativa, apesar da cimetidina per se estar no mercado há aproximadamente dez anos, e ser uma droga bem conhecida.

Torna-se assim claro que permanece a necessidade de uma forma de dosagem sólida de cimetidina, tal como um comprimido mastigável que, simultaneamente, seja palatável e permita a libertação eficaz da cimetidina, no estômago.

Verificou-se agora surpreendentemente, que granulando a cimetidina com uma quantidade particular de um copolímero de polimetacrilato particular, forma-se um grânulo que é palatável e que tem boas características de dissolução no estômago, isto é o mesmo que dizer, liberta a cimetidina rápida e completamente. Tal grânulo é particularmente útil na preparação de comprimidos mastigáveis.

Num primeiro aspecto, portanto, o presente invento proporciona um grânulo farmacêutico compreendendo cimetidina e 2-20% (p/p), em relação à cimetidina, de um co-polímero de dimetilaminoetilmetacrilato e ésteres do ácido metacrílico.

É preferível que o co-polímero esteja presente numa quantidade de aproximadamente 5-15% (p/p) em relação à cimetidina e mais preferivelmente que esteja presente numa quantidade de aproximadamente 10% (p/p).

Um co-polímero do tipo adequado para ser usado no presente invento é o Eudragit E, que é manufacturado e comercializado por Röhm-Pharma de Darmstadt.

Em adição à boa palatabilidade e boas características de dissolução dos grânulos do presente invento, uma outra vantagem consiste em que não necessitam conter uma elevada carga de açúcar, e, tipicamente, não contêm qualquer açúcar. É preferível que os grânulos consistam essencialmente só de cimetidina e do

co-polímero.

Os grânulos do presente invento são preparados, tipicamente, por um método de granulação a húmido no qual uma solução do Eudragit E num solvente adequado, por exemplo diclorometano, é adicionada à cimetidina e a mistura resultante é misturada para formar grânulos. O solvente é perdido pela evaporação durante a etapa de granulação e subsequente etapa de secagem. Deve-se entender que num tal método, o Eudragit actua como um agente de granulação.

Alternativamente, o co-polímero de polimetacrilato pode ser usado como um agente de revestimento em vez de como um agente de granulação. Em tal caso, a cimetidina pode ser granulada de forma convencional, usando por exemplo um agente de ligação convencional tal como polivinilpirrolidona (PVP); sendo os grânulos resultantes então revestidos com o co-polímero de polimetacrilato de acordo com métodos conhecidos. Tais métodos incluem em centrifugação dos grânulos num recipiente de revestimento com uma solução do co-polímero ou vaporizando uma solução do co-polímero sobre os grânulos num dispositivo de leite fluidificado.

De preferência, os grânulos estão isentos de pó fino e de agregados; isto é, antes da compressão, os grânulos passarão através de um crivo de 1,4 mm e serão retidos por um crivo de 0,2 mm.

Os grânulos do presente invento são particularmente adequados para uso em comprimidos mastigáveis e assim, comprimidos mastigáveis contendo tais grânulos representam um aspecto preferido do invento.

Os comprimidos deste invento contêm, normalmente, pelo menos 75 mg de cimetidina. Como limite máximo o comprimido não conterá, usualmente, mais de 800 mg de cimetidina. Contém, de preferência 100 ou 200 mg de cimetidina.

Os comprimidos do invento podem também conter um hidróxido ou carbonato como anti-ácido. Exemplos de anti-ácidos adequados incluem hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio, car-

bonato de magnésio, carbonato de cálcio e co-géis secos como por exemplo co-gel seco de hidróxido de alumínio-carbonato de magnésio. Na prática, a quantidade de antiácido está entre 5 miliequivalentes por comprimido e 30 miliequivalentes, tendo tipicamente aproximadamente 14 miliequivalentes.

Os comprimidos podem também conter diluentes sólidos tais como açúcares e açúcar álcoois, por exemplo lactose, xilitol, sorbitol e manitol. Quando desejado, podem-se adicionar adoçantes adicionais, por exemplo glicirizinato de amônio, ciclamato de sódio e sacarinato de sódio, bem como aromatizantes e alteradores do sabor, por exemplo cloreto de sódio e Contramarum, e amido para comprimidos, que dá aos comprimidos uma textura palatável.

Os comprimidos podem também conter outros excipientes para comprimidos padronizados, por exemplo um desintegrante tal como um desintegrante polimérico de ligação cruzada; sendo exemplos particulares polivinil pirrolidona de ligação cruzada e carboximetil celulosas de ligação cruzada.

Quando o comprimido contém um antiácido, o antiácido é, de preferência, pré-comprimido ou granulado antes de ser misturado com os grânulos de cimetidina, por exemplo como descrito no Pedido co-pendente (referência 11939) cuja prioridade deriva do requerimento de patente Britânica Nº 8710965, e como descrito nos Exemplos 4 e 5 deste Pedido.

Os grânulos podem ser crivados para remover partículas pequenas e partículas maiores. De preferência os grânulos passam através de um crivo de 1,4 mm mas são retidos por um crivo de 0,2 mm.

O antiácido pode ser pré-comprimido ou granulado por métodos padrão.

Os comprimidos preparados de acordo com o presente invento podem também conter alginato. A finalidade do alginato é de formar uma placa de mucilagem que pode boiar no conteúdo gástrico para impedir esofagite de refluxo.

-7-

Tipicamente, o alginato está sob a forma de ácido algínico e, em tais casos, o comprimido contém também usualmente um sal de carbonato, tal como bicarbonato de sódio, para reagir com o ácido algínico para formar um sal alginato e libertar dióxido de carbono. O gás liberto é disperso e fica preso na mucilagem, aumentando assim o volume da mucilagem e diminuindo a densidade.

O ácido algínico é um ácido poliurónico composto de resíduos dos ácidos D-manurónico e L-gulurónico. É um produto natural extraído de algas seleccionadas e está portanto sujeito a alguma variação na composição e na pureza. Existem diversos graus de ácido algínico que variam nas proporções de monómeros do ácido manurónico e gulurónico. É preferível que se utilizem elevados graus gulurónicos nos comprimidos do presente invento visto que eles formam um gel viscoso em meio ácido, em oposição a elevados graus de manurónico que formam geles muito fracos.

Os exemplos seguintes ilustram o invento.

Exemplo 1

Comprimido mastigável com 100 mg de cimetidina

<u>Grânulos "Premix" (da Pré-Mistura)</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>% p/p</u>
Cimetidina	100	90,9
Eudragit E100 *	10	9,1

* adicionado como uma solução a 40% p/v em diclorometano

<u>Comprimido mastigável</u>	<u>mg/comprimido</u>
Grânulos "Premix"	110,0
Sorbitol do tipo para compressão directa	790,0
Lactoses do tipo para compressão directa	
Cristalina	500,0
Seca por aspersão	500,0
Croscarmellose de sódio do tipo A	60,0
Sacarina de sódio (pó fino seco)	2,0
Aspartame	2,0
Aromas	16,0
Estearato de magnésio	45,0
TOTAL:	2 025,0

Exemplo 2Comprimido mastigável com 200 mg de cimetidina

<u>Grânulos "Premix"</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>% p/p</u>
Cimetidina	200	90,9
Eudragit El00*	20	9,1

* Adicionado como uma solução a 40% p/v em diclorometano

<u>Comprimido mastigável</u>	<u>mg/comprimido</u>
Grânulos "Premix"	220,0
Sorbitol do tipo para compressão directa	790,0
Lactoses do tipo para compressão directa	
Cristalina	450,0
Seca por aspersão	450,0
Croscarmellose de sódio do tipo A	60,0
Sacarina de sódio (pó fino seco)	10,0
Aspartame	1,0
Aromas	17,5
Estearato de magnésio	45,0
TOTAL:	2 043,5

As formulações dos Exemplos 1 e 2 foram preparadas da seguinte forma:

A cimetidina foi granulada a húmido com uma solução de Eudragit El00 em diclorometano e os grânulos resultantes foram secos num secador adequado e depois seleccionados através de um crivo de rede de 1,4 mm. Os grânulos foram então misturados com os ingredientes restantes e a mistura resultante foi comprimida para formar comprimidos.

Exemplo 3Comprimido de cimetidina/alginato

<u>Constituintes activos</u>	<u>mg/comprimido</u>
Cimetidina	200,0
Ácido algínico	500,0
<u>Outros constituintes</u>	
Bicarbonato de sódio	170
Eudragit E100	20
Sorbitol	680
Amido pré-gelatinizado	30
Croscarmellose de sódio do tipo A	60
Lactose	330
Aspartame	5
Sacarina de sódio	5
Estearato de magnésio	35*
Aromas	50

*Pode-se usar uma gama de 15 a 35 mg de estearato de magnésio.

A cimetidina foi granulada com uma solução a 40% p/v de Eudragit E100 em diclorometano. A lactose foi granulada a húmido com metade do ácido algínico, usando goma pré-gelatinizada como um ligante. Após granulação, os grânulos foram secos, usando ou um secador de leite fluido ou um secador de tabuleiro. A mistura do comprimido foi preparada misturando as duas granulações componentes com os restantes materiais num misturador planetário ou noutro equipamento adequado, e a mistura resultante foi comprimida usando uma máquina de comprimir rotativa.

-10-

Exemplo 4Comprimido mastigável com 100 mg

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	
<u>Grânulos "Premix" de cimetidina</u>		
Cimetidina	100,0	
Eudragit El00 *	10,0	110,0
<u>Extragranular</u>		
Aspartame	3,0	
Hortelã-pimenta	15,0	
Tuti-fruti	5,0	
Spearmint	5,0	
Lactose	200,0	
Croscarmelose de sódio do Tipo A	30,0	
Estearato de magnésio	15,0	273,0
<u>Granulação antiácida</u>		
Sorbitol para compressão directa	590,0	
Lactose para compressão directa		
Cristalina	325,0	
Seca por aspersão	325,0	
Croscarmelose de sódio do Tipo A	30,0	
Gel de hidróxido de alumínio anidro * *	250,0	
Hidróxido de magnésio * *	200,0	
Estearato de magnésio	15,0	1735,0
	2118,0	2118,0

* Adicionado à cimetidina por granulação como uma solução a 40% p/v em cloreto de metileno. O solvente é perdido durante o processamento.

* * As quantidades usadas são ajustadas para as potências dos materiais em bruto:

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

Descrição do Processo

Uma solução a 40% p/v de Eudragit EL00 em cloreto de metileno é adicionada com agitação à cimetidina e misturada até os grânulos estarem formados. Os grânulos resultantes são secos e depois peneirados através de um crivo de mesh 16.

O hidróxido de alumínio, o hidróxido de magnésio e os outros ingredientes para os grânulos antiácidos foram peneirados através de um crivo (14 mm) de 12 mesh e misturado em conjunto. A mistura resultante é comprimida numa prensa de comprimidos rotativa e os produtos compactos resultantes são triturados usando um crivo de 12 mesh.

Os grânulos de cimetidina, os grânulos de antiácido e os excipientes extra-granulares são colocados num cone de mistura e agitados energeticamente. A mistura resultante é descarregada do misturador e comprimida numa prensa de comprimidos rotativa adequada munida das punções apropriadas.

-12-

Exemplo 5Comprimido mastigável com 200 mgIngredienteGrânulos "Premix" de cimetidina

Cimetidina	200,0	90,9
Eudragit EL00 *	20,0	9,1

Grânulos antiácidos (Al/Mg)

	<u>mg/comprimido</u>	<u>% p/p</u>
Sorbitol: Tipo para compressão directa	295,0	34,01
Lactose: Tipo para compressão directa		
Seca por Aspersão	162,5	18,73
Cristalina	162,5	18,73
Gel de hidróxido de alumínio anidro	125,0	14,41
Hidróxido de magnésio	100,0	11,53
Croscarmelose de sódio do tipo A	15,0	1,73
Estearato de magnésio	<u>7,5</u>	<u>0,86</u>
	867,5	100,00

Mistura para comprimidos, para compressão

	<u>mg/comprimido</u>	
Cimetidina		
Grânulos da pré-mistura	220,0	
Antiácido (Al/Mg)		
Grânulos	867,5	
Gel de hidróxido de alumínio anidro	125,0	
Hidróxido de magnésio	100,0	
Sorbitol: Tipo para compressão directa	295,0	
Lactose: Tipo para compressão directa		
Seca por aspersão	162,5	
Cristalina	162,5	
Croscarmelose de sódio do Tipo A	45,0	
Aspartame	3,0	
Sementes de anis	20,0	
Butterscotch	20,0	
Estearato de magnésio	<u>22,5</u>	ou <u>37,5</u>
TOTAL	2048,0	2063,0

-13-

* Adicionado à cimetidina por granulação como uma solução a 40% p/v em cloreto de metileno.

Descrição do Processo

Os grânulos premix de cimetidina e os grânulos de antiácido foram preparados de acordo com o método descrito no Exemplo 1. Os grânulos de cimetidina e os grânulos de antiácido foram então ligados com os ingredientes restantes e comprimidos numa prensa rotativa munida com os moldes e punções para comprimidos apropriados.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1ª. - Processo de preparação de um grânulo farmacêutico compreendendo cimetidina e 2-20% (p/p), em relação à cimetidina, de um co-polímero de dimetilaminoetilmetacrilato e ésteres do ácido metacrílico, neutros, caracterizado por se associar a cimetidina com uma solução do co-polímero num solvente e em seguida se remover o solvente por meio de evaporação.

2ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, de preparação de um grânulo caracterizado por o co-polímero estar presente numa quantidade de aproximadamente 5-15% (p/p) em relação à cimetidina.

3ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 2, de preparação de um grânulo caracterizado por o co-polímero estar presente numa quantidade de aproximadamente 10% (p/p).

4ª. - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, de preparação de um grânulo caracterizado por este consistir essencialmente em cimetidina e no co-polímero.

5ª. - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, de preparação de um grânulo, caracterizado por o co-polímero funcionar como um agente de ligação e de granulação e estar em mistura com a cimetidina.

6ª. - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, caracterizado por a cimetidina estar misturada com uma solução de um co-polímero e por a mistura resultante ser misturada para formar grânulos.

7ª. - Processo de preparação de uma forma de dosagem em comprimido, farmacêutica, caracterizado por compreender a formação de grânulos pelo processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6 e compressão dos grânulos, com excipientes para comprimidos, quando necessário, para formar um comprimido.

8ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 7, de preparação de uma forma de dosagem, caracterizado ainda por esta conter um anti-ácido.

67 690

11940

-15-

9ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 7, de prepa
ração de uma forma de dosagem, caracterizado ainda por esta con
ter um alginato.

10ª. - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindi-
cações 7-9, de preparação de uma forma de dosagem, caracterizaa
do por esta ser um comprimido mastigável.

Lisboa,

-8. MAI 1983

Por SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED

- O AGENTE OFICIAL -

