

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96 437

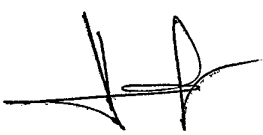
REQUERENTE: BROCADES PHARMA B.V., com sede em Elisabethhof 19, Leiderdorp, Holanda

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS COMPREENDENDO SUBCITRATO DE BISMUTO COLOIDAL NUMA FORMA DE UNIDADE DE DOSAGEM"

INVENTORES: Jan Willem Groenendaal e Aart Muhlenbruch, residentes na Holanda

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

Patente Europeia em 9 de Janeiro de 1990, sob o N.º.
90200064.5



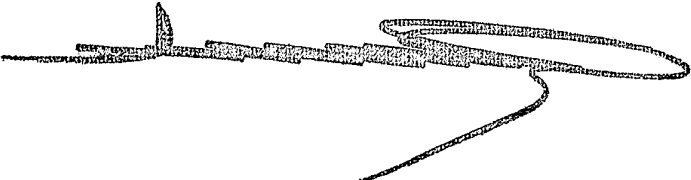
Descrição referente à patente de invenção de BROCADES PHARMA B.V., holandesa, industrial e comercial, com sede em Elisabethhof 19, Leiderdorp, Holanda, (inventores: Jan Willem Groenendaal e Aart Muhlenbruch, residentes na Holanda), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO SUBCITRATO DE BISMUTO COLOIDAL NUMA FORMA DE UNIDADE DE DOSAGEM"

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de composições farmacêuticas orais em forma de dosagens unitárias, compreendendo o Subcitrato de Bismuto Coloidal sólido.

O Subcitrato de Bismuto Coloidal (CBS) sólido, Marca Comercial De-Nol^R de Gist-Brocades N.V., é o produto da Patente Europeia O 075 922, correspondente à Patente Norte Americana 4 801 608, cujo conteúdo é aqui incorporado como referência na sua totalidade. Ele é também o ingrediente activo da Patente Britânica 1 478 742. De acordo com estas especificações, o CBS pode ser formulado em composições farmacêuticas em formas de dosagem sólida para administração oral, tais como comprimidos e cápsulas. Até agora apenas a forma em comprimidos foi produzida e é comercializada em muitos países.

De acordo com o manual da Merck, 11ª Edição (1989), tem 1296, a fórmula aproximada do CBS é $\cdot K_3(NH_4)_2 | Bi_6O_3(OH)_5(C_6H_5O_7)_4 |$. O seu conteúdo em bismuto,

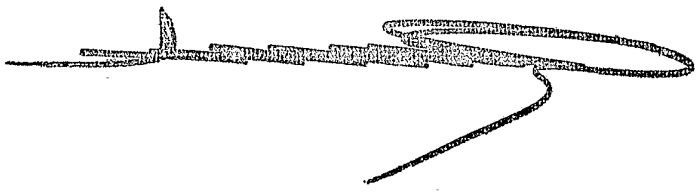


quando expresso como Bi_2O_3 , é de acordo com a referida Patente Europeia 0,075,992 e Norte Americana 1,478,742, de 39 a 44% em peso.

Os comprimidos ingeríveis actualmente utilizados de CBS já foram administrados a centenas de milhares de pacientes e a sua eficácia e segurança clínicas estão firmemente estabelecidas. Todavia, recentemente apareceram notícias de um pico forte transitório do nível de bismuto no sangue em seres humanos após a ingestão deste comprimido ingerível contendo CBS, com um valor de t_{max} de cerca de 30 minutos, ver C.U. Nwo olo e col., Aliment. Pharmacol. Therap, 3, 1989, 29-39. Por outro lado, o valor dos níveis de segurança de bismuto no sangue tradicionalmente citados têm também sido recentemente questionados, ver pelo Exemplo A. SIKKerveer e F. de Wolff. Med. Toxicol. Adverse Drug Exp. 4 (5) 1989, 303-323. De qualquer maneira, dado que a acção terapêutica do CBS é localizada no sistema gastrointestinal, mesmo um pico transitório de nível de bismuto no sangue não parece servir qualquer propósito útil e deve ser evitado se possível.

O objectivo da presente invenção é assim proporcionar uma unidade de dosagem oral compreendendo CBS numa quantidade terapêuticamente eficaz, que não provoque o pico anteriormente descrito nos níveis de bismuto no sangue. Verificou-se agora que este objectivo pode ser cumprido por unidades farmacêuticas de dosagem oral, compreendendo CBS preparado de acordo com qualquer das especificações das patentes anteriormente identificadas, desde que a densidade de empacotamento de CBS nas unidades de dosagem esteja entre 0,06 e 0,60 g/ml.

O termo "densidade de empacotamento" aqui utilizado, significa o peso do ingrediente activo (CBS) em gramas dividido pelo volume ocupado pela forma de dose expressa em mililitros, e, no caso de uma forma de cápsulas cheias, exclui o volume e peso da embalagem da cápsula. Assim,



a densidade de empacotamento pode variar com a variação da quantidade de excipientes adicionados ao CBS e com a variação da pressão utilizada na compressão das unidades.

A invenção refere-se, assim, a composições orais farmacêuticas em forma de dosagem unitária compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de Substrato de Bismuto Coloidal (CBS) sólido, e, opcionalmente excipientes farmacêuticamente aceitáveis, caracterizada por a densidade de empacotamento do CBS nas unidades de dosagem farmacêuticas ser entre 0,06 e 0,60 g/ml.

Preferivelmente, a densidade de empacotamento é de 0,30-0,50 g/ml.

Breve descrição das Figuras

Figura 1: representação gráfica de níveis médios de bismuto no sangue de cães após a ingestão de diferentes composições de CBS.

Promenores adicionais da invenção

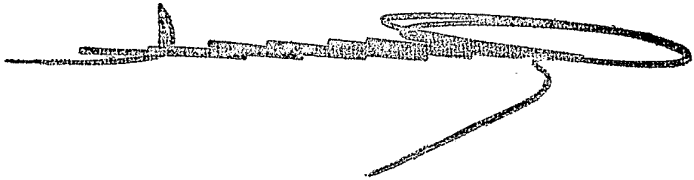
O CBS de acordo com a invenção apresenta-se preferivelmente na forma de um granulado, com um tamanho de partícula preferido inferior a 1,5 mm.

Pode ser adicionado ao CBS qualquer dos excipientes conhecidos da técnica, que sejam compatíveis com o CBS, tais como:

- diluentes, como lactose, amido, celulose microcristalina, sorbitol, manitol, dihidrato de fosfato de cálcio dibásico, dihidrato de sulfato de cálcio, diluentes com base em sacarose e suas misturas;

- aglutinantes, como acácia, derivados de celulose, gelatina, glicose, polivinilpirrolidona, amido, sacarose, sorbitol, tragacanto, alginato de sódio e suas misturas;

- desintegrantes, como celulose



microcristalina e derivados da celulose, amido e seus derivados, ácido algínico e seus derivados, resinas permutadoras de iões, carboximetil celulose de sódio reticulada, amido glicolato de sódio, polivinilpirrolidona reticulada e formaldeído-caseína;

lubrificantes, antiaderentes e deslizantes, como estearatos de magnésio, de cálcio e de sódio, ácido esteárico, óleo de rícino hidrogenado, talco, água, polietilenoglicol, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio e sílica.

Estes excipientes são, de preferência, adicionadas numa quantidade total entre 3 e 1000 mg, mais preferivelmente 20 a 150 mg, por cada 100 mg de CBS.

Uma baixa densidade de empacotamento de unidades de dosagem oral como especificado anteriormente contraria a tendência actual na técnica de produção farmacêutica, que é concentrar as unidades de dosagem oral, por exemplo pela compressão do conteúdo de cápsulas orais a uma alta densidade, ver Hard Capsules, Development and Technology, Ed.K.Ridway 1987, capítulo 9, G.C.Cole, pp 92-103.

As unidades de dosagem oral da presente invenção, quando comparadas com comprimidos ingeríveis compreendendo a mesma formulação e dosagem de CBS mas com uma alta densidade, demonstraram não produzir apenas um nível máximo mais baixo no sangue e plasma de bismuto (C_{max}), mas também um aumento mais baixo no sangue e no plasma de bismuto (AUC) e uma mais baixa excreção de bismuto na urina. Assim, a absorção sistêmica de bismuto após ingestão destas unidades de dosagem provou ser inferior do que após a ingestão dos comprimidos. Isto é contrário à expectativa de que um material mais dispersável conduz a sua mais rápida dissolução e consequentemente a sua maior absorção do que comprimindo o mesmo material.

As unidades de dosagem oral da presente invenção dão surpreendentemente níveis máximos de



bismuto no plasma e uma absorção total de bismuto que são mais baixos do que as unidades de dosagem mais densas.

Para além do CBS, as unidades de dosagem oral de acordo com a invenção podem também conter medicamentos auxiliares, de preferência aqueles que se pretende que se combinem com ele, tais como compostos anti-inflamatórios não-esteroidais, antagonistas de H_2 e prostaglantinas sintéticas. Em particular as unidades de dosagem podem conter medicamentos antimicrobianos eficazes tais como antibióticos e compostos quimioterapêuticos, mais em particular medicamentos eficazes contra Helicobacter pylori (antigamente conhecido por Campylobacter pylori), tais como os nitroimidazóis antimicrobianos eficazes, os antibióticos de -lactama tais como as penicilinas, cefalosporinas, monobactamas e panens, as tetraciclínas, as quinolonas e os macrolídeos.

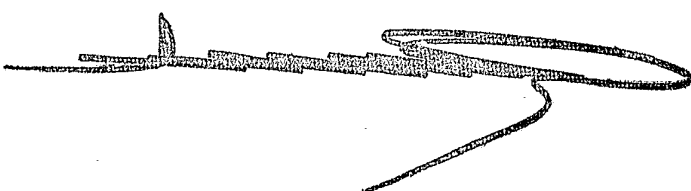
As doses de CBS preferidas nas unidades de dosagem orais de acordo com a invenção são de 30 a 600 mg por unidade de dosagem, mais preferivelmente 37,5 a 300 mg por unidade de dosagem.

A dosagem do medicamento auxiliar opcionalmente presente depende da eficiência do medicamento particular utilizado.

As unidades de dosagem oral mais práticas de acordo com a invenção são as cápsulas, embora seja possível obter comprimidos com uma mais baixa densidade de CBS com anteriormente definido.

O material das cápsulas ingeríveis de acordo com a invenção pode ser qualquer das conhecidas, tais como gelatina, amidos modificados, tal como hidroxialquilamido, e derivados da celulose, tais como éteres de celulose, por exemplo metil celulose. As cápsulas de gelatina podem ser macias ou duras.

As unidades de dosagem de acordo com a invenção podem ser também revestidas a fim de proporcionar uma libertação controlada.



Os exemplos a seguir apresentados pretendem ilustrar a invenção.

EXEMPLO 1

Foi utilizado CBS, preparado de acordo com a Patente Europeia O 075 992 e e Patente Norte Americana 4 801 608, para preparar comprimidos e cápsulas da seguinte forma:

Foram obtidos comprimidos ingeríveis A sem revestimento, contendo CBS, da seguinte forma: granularam-se 100 Kg de CBS com 23,8 Kg de amido de milho utilizando 5,85 Kg de polidona K30 dissolvida em 51,0 Kg de etanol. O granulado, com um tamanho de partícula inferior a 1 mm, foi misturado com 7,8 Kg de polacrilina de potássio, 1,98 Kg de polietileno glicol 6000 e 0,66 Kg de estearato de magnésio, e prensado em comprimidos.

Foram preparados comprimidos ingeríveis B com revestimento contendo CBS por revestimento com película de comprimidos prensados, preparados como anteriormente descrito, com cerca de 12 mg de hidroxipropil metilcelulose e cerca de 2 mg de polietileno glicol por comprimido. Estes comprimidos eram idênticos aos comprimidos ingeríveis por De-Nol^R comercialmente utilizados.

Foram produzidos comprimidos ingeríveis C alongados revestidos de baixa densidade da seguinte forma: granularam-se 240 g de CBS com 480 g de amido de milho, utilizando 15 g de povidona K 30 dissolvida em 285 g de etanol. O granulado, com um tamanho de partícula inferior a 1 mm, foi misturado com 19,4 g de polacrilina de potássio, 4,9 g de polietileno glicol 6000, 35,8 g de amido de milho e 3,6 de estearato de magnésio, e prensado em comprimidos. Revestiram-se os comprimidos com película com cerca de 21 mg de hidroxipropil metilcelulose e cerca de 3mg de polietileno glicol por comprimido.

Produziram-se cápsulas ingeríveis D

com uma densidade baixa e cápsulas ingeríveis E com uma densidade muito baixa de CBS utilizando o granulado para comprimidos ingeríveis A sem revestimento anteriormente descrito, introduziram-se em cápsulas de gelatina dura No. 0, utilizando uma máquina rotativa de encher cápsulas. A densidade de empacotamento do conteúdo da cápsula foi ajustado pelo pistão dentro do doseador.

As densidades de dosagem dos comprimidos revestidos e não revestidos e do conteúdo das duas cápsulas diferentes foram calculadas com referência à quantidade de CBS por unidade de volume.

O tempo de desintegração das cinco composições foi medido em água a 37°C de acordo com a norma USP XXI (farmacopeia Norte Americana).

A dureza das três composições de comprimidos foi determinada utilizando o dispositivo Shhleiner E-2.

As propriedades importantes das cinco composições estão resumidas na Tabela 1 a seguir apresentada.

Tabela 1

	Dimensões	Peso médio	Dureza	Disin- tegra- ção	Volu- me de empaco- mento de CBS	Densidade de empaco- tamento
	(mm)	(mg)	(Kp)	(min)	(ml)	(mg/ml)
Comprimido A	10.2 x 4.5	447	7	7	0.25	1200
Comprimido B	10.1 x 4.6	443	11	11	0.25	1200
Comprimido C	19.2x6.8x8.2	1023	9	4	0.76	394
Cápsula D	1)	440 ²⁾		10	0.50	600
Cápsula E	1)	434 ²⁾		7	0.70	429

1) Cápsula de gelatina No. 0, comprimento 21,2 mm

2) Peso do conteúdo da cápsula.

EXEMPLO 2

Absorção do bismuto em cães

Administraram-se a cães (Beagles) sadios em jejum uma dose única de comprimidos B ou C revestidos ou cápsulas E de muito baixa densidade do Exemplo 1. Os cães foram doseados cada um com 2 comprimidos ou 2 cápsulas, numa dose total de 600 mg de CBS por cão. Após a ingestão, recolheram-se amostras de sangue durante 9 intervalos até 8 horas.

Mediu-se o teor de bismuto no sangue por absorção atômica.

Os níveis médios de bismuto no sangue dos cães após a ingestão das diferentes composições CBS são dados na Figura 1.

A Tabela 2 resume as médias de:

- valor de $t_{\max}$ no sangue (tempo após ingestão no qual se atingiu o nível máximo de bismuto no sangue);

- valor de $C_{\max}$ no sangue (nível máximo de bismuto atingido no sangue);

- o valor de AUC no sangue (área sob a curva de concentração de bismuto em função do tempo), calculado durante um período de 8 horas após a dosagem.

Tabela 2

Formulação	Número de cães	Parâmetros médios calculados a partir dos dados de concentração ao bismuto no sangue		
		$t_{\max}$ (horas)	$C_{\max}$ (ug/L)	AUC (ug.L ⁻¹ .h)
Comprimido revestido B	8	1.06	132.0	462
Comprimido de baixa densidade C	8	0.94	78.4	302
Cápsula de muita baixa densidade E	12	1.13	60.6	252

A partir destes resultados é obvio que nos cães os comprimidos de baixa densidade e as cápsulas de muito baixa densidade proporcionaram uma mais baixa absorção sistemática de bismuto do que na forma de dosagem da técnica anterior.

EXEMPLO 3

Absorção de bismuto em seres humanos

Foram doseados seres humanos voluntários sadios em jejum com os comprimidos A e B revestidos e não revestidos e as duas cápsulas D e E do Exemplo 1. Cada um dos voluntários foi doseado com 2 comprimidos ou 2 cápsulas, numa dose total de 600 mg de CBS por voluntário. Após a ingestão recolheram-se amostras de sangue a vários intervalos até 3 horas, e recolheu-se a urina durante 3 horas.

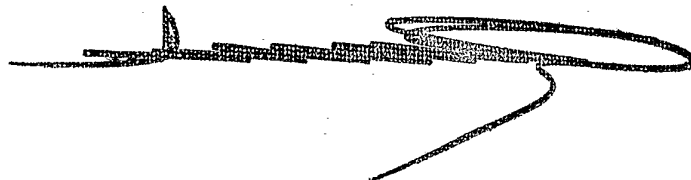
Mediu-se o teor de bismuto no plasma e na urina por absorção atômica.

Os níveis médios de bismuto no plasma em seres humanos após a ingestão das diferentes composições de CBS são indicados na Figura 2.

A tabela 3 resume os valores do plasma e da urina com o mesmo título da tabela 2 (valor de AUC calculado durante um período de 3 horas após a dosagem, urina recolhida durante um período de 3 horas após dosagem).

Tabela 3

Formulação	Número de voluntários	Parâmetros médios a partir dos dados de concentração do bismuto no plasma			Bismuto na urina (ug)
		t_{max} (hrs)	C_{max} (ug/L)	AUC (ug.L ⁻¹ .h)	
Comprimido não revestido A	6	0.41	161.2	211	747.8
Comprimido revestido B	12	0.58	95.1	128	394.9
Cápsula de baixa densidade D	12	0.60	47.8	64	181.8
Cápsula de muita baixa densidade E	12	0.54	14.7	20	39.3



A partir dos resultados anteriores é óbvio que também nos seres humanos as cápsulas de muito baixa densidade dão origem a uma muito baixa absorção sistêmica de bismuto do que as duas formas de dosagem da técnica anterior, sendo intermêdia a cápsula de baixa densidade.

A partir das Tabelas 3 e 1 é revelada uma relação inversa entre a densidade de forma de dosagem e a absorção sistêmica de bismuto a partir dela.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica oral numa forma de dosagem unitária compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de Subcittrato de Bismuto Coloidal sólido (CBS), e opcionalmente, excipiente farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado por a concentração de incorporação de CBS em cada unidade da composição farmacêutica ser de 0,06 a 0,60 g/ml.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter uma composição farmacêutica em que a concentração de incorporação é de 0,30 a 0,50 g/ml.

- 3ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2 caracterizado por se obter uma composição farmacêutica em que a concentração de Subcittrato de Bismuto Coloidal sólido é de 30 a 600 mg por unidade de dosagem.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter uma composição farmacêutica

em que a concentração de Subcitrato de Bismuto Coloidal sólido é de 37,5 a 300 mg por unidade de dosagem.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1-4 caracterizado por se incorporar adicionalmente pelo menos um medicamento auxiliar.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado por o medicamento auxiliar ser um antimicrobiano.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o antimicrobiano ser um composto eficaz contra Helicobacter (Campylobacter) pylori, escolhido de entre os grupos imidazoles, penicilinas, cefalosporinas, monobactams, penems, tetraciclinas e macrolidos.

- 8ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1-7 caracterizado por se obter uma composição farmacêutica sob a forma de cápsulas.

- 9ª -

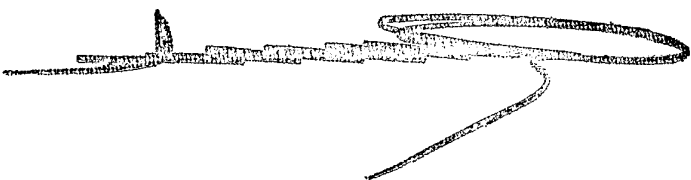
Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se obter uma composição farmacêutica em que o material das cápsulas é escolhido no grupo consistindo em gelatina, amidos modificados e derivados da celulose.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente europeia apresentado em 9 de Janeiro de 1990, sob o Nº. 90200064.5.

Lisboa, 8 de Janeiro de 1991.
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



- 11 -



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO SUBCITRATO DE BISMUTO COLOIDAL NUMA FORMA DE UNIDADE DE DOSAGEM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmacêutica oral numa forma de dosagem unitária incorporando uma quantidade terapêuticamente eficaz de Subcitrato de Bismuto Coloidal sólido (CBS) e, opcionalmente, excipientes farmacêuticamente aceitáveis, em que a concentração de incorporação de CBS em cada unidade da composição farmacêutica é de 0,06 a 0,60 g/ml.

FIG.1

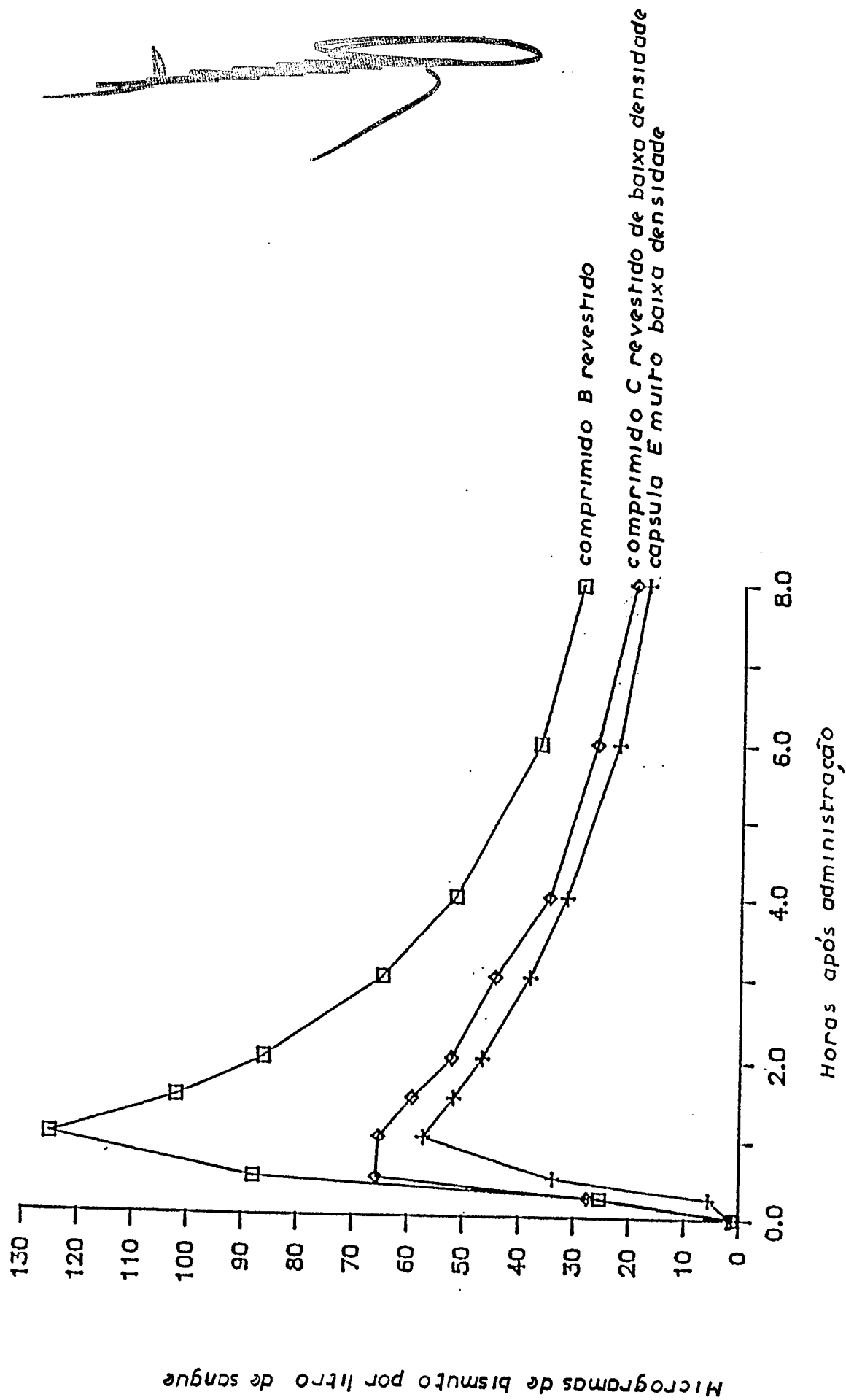


FIG.2

