

2

MEMÓRIA DESCRITIVA

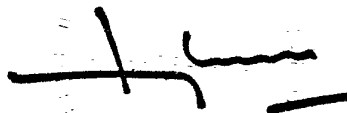
Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de formas para administração oral de zwitteriões ou sais neutros de drogas acidicas ou básicas com uma cinética de libertação de ordem aproximadamente zero, que compreendem uma matriz nuclear da droga, e um polímero celulósico derivatizado permeável à água mas insolúvel na água.

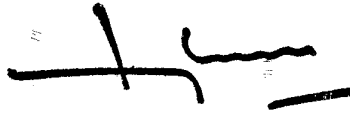
=====

MERCK SHARP & DOHME LIMITED

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL CONTENDO UM POLÍMERO CELULÓSICO"



O processo consiste em se formar uma matriz de um agente de gelificação, em que o ingrediente activo está disperso homogeneamente juntamente com excipientes farmacêuticamente aceitáveis e se formar um revestimento sobre a referida matriz compreendendo o polímero celulósico atrás referido.



Este invento refere-se a uma forma de dosagem de libertação prolongada para medicamentos em que a forma de dosagem tem características de libertação aproximadamente da ordem zero, em que os níveis plasmáticos do medicamento têm tendência para permanecer bastante constantes durante um periodo de tempo apropriado. A forma de dosagem compreende uma matriz revestida do medicamento num agente de gelificação celulósico. O revestimento consiste num polímero perméavel á água mas de baixa solubilidade tal como uma celulose derivatizada que pode ser igual a ou diferente do polímero do núcleo e que proporciona um atraso inicial antes da libertação principal do medicamento. A formulação deste invento pode também conter um tampão para manter o nível de libertação de uma droga acídica ou básica independente do pH à medida que a forma de dosagem se vai movendo através do canal alimentar.

FUNDAMENTOS DO INVENTO

As formas orais de dosagem para libertação prolongada de drogas a partir de matrizes lentamente soluveis insolúveis na água são bem conhecidas na técnica anterior tal como na Patente dos E.U.A. No.4.389.393 e é sabido que a libertação ocorre por meio de um processo de difusão. Como o comprimento da trajectória de difusão aumenta com o tempo, obtém-se um gráfico linear da percentagem libertada versus $t^{1/2}$ o qual não é ideal para a manutenção de um nível plasmático que se pretende que seja mais ou menos constante durante um periodo de tempo apropriado.

De um modo semelhante, os sistemas de matrizes apresentam usualmente uma libertação inicial rá-



pida (o efeito "explosão") do ingrediente activo que promove níveis plasmáticos aumentados e que pode originar reacções prejudiciais que se pretendiam minimizar com a forma de dosagem.

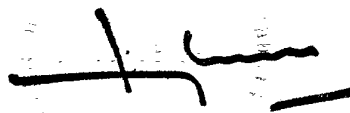
As patentes dos E.U.A. Nos. 4.505.890 e 4.610.870 descrevem formulações de libertação controlada tendo um nucleo contendo agente de gelificação e um revestimento compreendendo quer um agente formador de película e um agente de plastificação quer um polímero hidrofílico e um polímero hidrofóbico. Contudo nessas formulações, o nucleo contém quer de 8 a 14%, quer de 5 a 15% do agente de gelificação.

Com o presente invento o efeito de "explosão" foi eliminado proporcionando a matriz com um material de revestimento que proporciona uma barreira adicional em relação à difusão de água para a matriz e em relação à solução da droga do interior da matriz para o meio ambiente exterior.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

O invento proporciona uma composição farmacêutica de libertação prolongada numa forma para administração oral que compreende:

(1) uma matriz nuclear contendo pelo menos 20% de um agente de gelificação celulósico derivatizado, um medicamento nele disperso homogeneamente e facultativamente excipientes farmaceu-



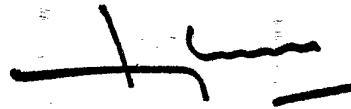
ticamente aceitáveis; e (2) uma camada de revestimento rodeando a matriz nuclear, sendo o material de revestimento um polímero celulósico derivatizado permeável à água e lentamente solúvel na água.

Os agentes de gelificação celulósicos derivatizados úteis como a matriz nuclear na nova forma de dosagem deste invento incluem: metil-celulose, tal como Methocel^R A4M (Dow Chemical Co.,); hidroxipropilmetil-celulose (HPMC) tal como Methocel^R E4M, F4M, ou K4M (Dow Chemical Co.,); ou hidroxipropil-celulose (HPC).

O polímero preferido para utilização como a matriz é uma hidroxipropil-metil, especialmente com uma viscosidade de cerca de 4.000 centipoises, por exemplo Methocel^R K4M.

O polímero da camada de revestimento não contém qualquer medicamento. Pode compreender qualquer um dos agentes de gelificação atrás descritos comprimidos no núcleo. Contudo de preferência a camada de revestimento é um agente formador de película insolúvel na água, permeável à água, tal como celulose etílica ou celulose acetato ftalato; ou resinas acrílicas tais como copolímeros de ésteres de ácido acrílico e metacrílico. O polímero preferido para utilização como material de revestimento e a celulose etílica aplicada como uma dispersão.

exemplos de drogas úteis nas novas formulações são (+)-trans-1a,2,3,4a,5,6-hexa-hidro-9-hidroxi-4-(1-propil)-4H-naft[1,2-b]7-1,4-oxazina, enalapril, amitriptilina, cipro-heptadina, ciclo-benzoprina, timolol, propanol, betaxolol, indometacina, sulindac, diflunisal, ibuprofeno, e norfloxacina.



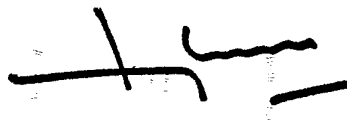
os medicamentos úteis na nova formulação deste invento podem ser bases fracas tais como aminas primárias ou secundárias, ou ácidos fracos, tais como ácidos carboxílicos e os seus sais. Os sais de bases fracas são de preferência sais de adição de ácido com ácidos fortes tais como ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, sulfúrico ou maleico. Os sais dos ácidos carboxílicos são normalmente sais de sódio ou de potássio. Quando apropriado o ingrediente activo pode apresentar-se sob uma forma zwitterionica por exemplo sob a forma de um sal interno ou betaina.

Os medicamentos que são ácidos fracos ou bases fracas e os seus sais apresentam uma solubilidade aquosa que na maior parte dos casos depende do pH do meio aquoso ambiente. Assim como o pH do tracto gastrointestinal varia entre 1 e 7,5, a solubilidade do medicamento e consequentemente a sua libertação nas formas de dosagem das técnicas anteriores variam dependendo da sua posição no canal alimentar e do tempo decorrido desde a administração.

Num outro aspecto deste invento, a libertação dependente do pH é um factor que é eliminado pela inclusão de um tampão na matriz do núcleo. isto produz um micro-ambiente com pH constante em que a solubilidade da droga fica inalterada em relação ao pH dos fluidos corporais do meio ambiente externo.

Os agentes tampão úteis com os sais de drogas básicas incluem, por exemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, e ácido fumárico. Um tampão preferido é o ácido cítrico.

Os agentes tampão úteis com sais



de drogas acídicas incluem, por exemplo, trometamina.

Os excipientes facultativos farmacêuticamente aceitáveis auxiliam a produção de novas formulações e incluem materiais convencionais tais como lactose, estearato de magnésio, talco e sorbitol.

A nova formulação pesa convenientemente cerca de 50 a 1.000 mg, por exemplo 100 a 400 mg. O núcleo compreende cerca de 20 a 60%, e de preferência cerca de 30 a 60% em peso de polímero, sendo o restante constituído por até 50% de medicamento, por exemplo de 0,5 a 250 mg de ingrediente activo, e até 10%, por exemplo 2,5 a 100 mg de tampão mais excipientes inertes.

O revestimento pode ser convenientemente aplicado quer por compressão quer por pulverização. Para um comprimido por prensagem, o revestimento pode compreender 30 a 100% do peso do núcleo, de preferência cerca de 50% p/p. Isto pode tipicamente representar 50 - 100 mg de material de revestimento. Quando se utiliza uma camada de revestimento formadora de uma película, o revestimento pode compreender de 2 a 6% do peso do núcleo, de preferência de 3 a 5%. Isto pode tipicamente representar um peso de revestimento de 2 a 10 mg.

Ao ser utilizado, a camada de revestimento do produto deste invento evita a explosão inicial de libertação do medicamento ao proporcionar uma barreira inicial em relação à difusão superficial do medicamento. Porque a camada de revestimento é permeável à água, a água e o suco gástrico são capazes de permeação através da camada de revestimento causando tumefacção do núcleo e dissolução nele do medicamento.

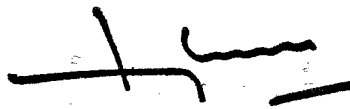


Durante este periodo inicial, usualmente de aproximadamente 1 - 2 horas, uma pequena quantidade do medicamento difunde-se para o exterior num ritmo lento, através do revestimento, proporcionando desse modo a libertação lenta inicial. Quando se utiliza uma camada de revestimento formadora de uma película, então à medida que a gelificação aumenta, o núcleo expande-se até o material de revestimento se romper. Neste estágio a libertação é causada unicamente pela difusão a partir da matriz do núcleo gelificada. Se o revestimento compreender um agente de gelificação, o medicamento difunde-se para a camada de revestimento sendo subsequentemente libertado a partir dela.

As formulações dos inventos são ilustradas pelos Exemplos que se seguem. Nos exemplos que se seguem o medicamento é o agente dopaminérgico de acção directa, hidrocloreto de (+)-trans-1a,3,4a,5,6-hexa-hidro-9-hidroxi-4-(1-propil)-4H-naft[1,2-b]-1,4-oxazina (I). A sua utilização e o uso de determinados polímeros, tampões e aditivos e agentes de enchimento inertes em determinadas quantidades indicadas não pretendem limitar o âmbito deste invento constituindo apenas exemplos. Podem ser usadas outras drogas básicas e os seus sais, compostos neutros ou zwitteriónicos e outros polímeros, tampões e aditivos inertes e agentes de enchimento com propriedades semelhantes.

Todas as formulações de matrizes, independentemente da potência foram produzidas por meio da técnica geral que se segue.

O composto I, HPMC K4M e lactose são misturados num misturador apropriado. O ácido cítrico é dissolvido num volume apropriado de etanol ou água e adicionado com mistura aos pós da droga para se obter uma consistência granular apropriada.



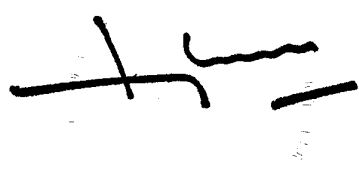
A massa é passada por um crivo, seca, passada por um crivo de novo, lubrificada com estearato de magnésio e comprimida em punções de 10/32 (7,9 mm).

EXEMPLO 1

Fórmulas de Núcleos e as suas características de Libertação

a) Composto I	1,0 mg
Ácido Cítrico	10 mg
HPMC K4M	80 mg
Lactose	108 mg
Estearato de magnésio	1 mg
Total	200 mg

<u>Tempo (horas)</u>	<u>% dose Cumulativa libertada em pH 1,2</u>
2	46
4	63
6	81
8	90



b) Composto I	5 mg
Acido Cítrico	10 mg
HPMC K4M	80 mg
Lactose	104 mg
Estearato de magnésio	1 mg
Total	200 mg

<u>Tempo (horas)</u>	<u>% Dose Cumulativa libertada</u>		
	<u>pH 1,2</u>	<u>pH 5,5</u>	<u>pH 7,5</u>
2	37	39	31
4	56	56	57
6	71	71	69
8	85	80	79
10	91	91	85

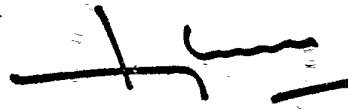
c) Composto I	5 mg
Ácido Cítrico	5 mg
HPMC K4M	80 mg
Lactose	109 mg
Estearato de magnésio	1 mg
Total	200 mg



<u>Tempo (horas)</u>	<u>% Dose Cumulativa libertada</u>	
	<u>pH 1,2</u>	<u>pH 7,5</u>
2	41	43
4	61	64
6	77	80
8	86	91
10	91	96

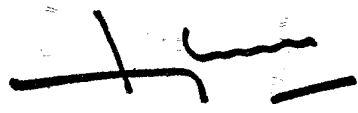
d) Composto I	10 mg
Acido Citrico	10 mg
HPMC K4M	80 mg
Lactose	99 mg
Estearato de magnésio	1 mg
Total	200 mg

<u>Tempo (horas)</u>	<u>% Dose Cumulativa libertada</u>
	<u>pH 1,2</u>
2	45
4	68
6	80
8	90



e) Composto I	24 mg
Ácido Cítrico	5 mg
HPMC K4M	80 mg
Lactose	90 mg
Estearato de magnésio	1 mg
Total	200 mg

<u>Tempo (horas)</u>	<u>% Dose Cumulativa libertada</u>	
	<u>pH 1,2</u>	<u>pH 7,5</u>
2	38	45
4	60	70
6	77	82
8	89	91
10	95	96



f) O Efeito do Conteúdo de Polímero sobre as Características de Liberação

	Conteúdo HPMC (% p/p)			
	20	30	40	60
Composto I	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
HPMC K4M	40 mg	60 mg	80 mg	120 mg
Lactose	144 mg	124 mg	104 mg	64 mg
Ácido Cítrico	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Estearato de Magnésio	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
Total	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

<u>Tempo (horas)</u>	% Dose Cumulativa libertada com pH 1,2			
	20%	30%	40%	60%
2	58	48	44	36
4	82	74	66	54
6	98	90	81	68
8	100	98	91	80
10	-	100	97	87



g) O Efeito do Tamanho do Comprimido sobre as Características da Libertação foi preparada a composição descrita no Exemplo 1.b) atrás referido e a granulação foi comprimida a 100, 200 e 400 mg em punções de respectivamente 7/32" (5,6 mm), 10/32" (7,9 mm) e 13/32" (10,3 mm).

<u>Tempo (horas)</u>	% Dose Cumulativa libertada com pH 1,2		
	7/32"	10/32"	13/32"
2	48	40	37
4	74	60	56
6	87	79	71
8	91	89	82
10	94	95	90



EXEMPLO 2

Formulas de Revestimento Aplicadas a Núcleos

a) Nucleo:

Composto I	5 mg
Ácido Citrico	5 mg
HPMC k4M	40 mg
Lactose	49,5 mg
Estearato de Magnésio	0,5 mg
Total	100 mg

Revestimento: HPMC K4M 80 mg

O grânulo foi preparado tal como foi descrito anteriormente e comprimido em punções concavas normais 1/4" (6,4 mm). O revestimento HPMC K4M foi aplicado por compressão usando punções concavas normais 5/16" (7,9 mm).

<u>Tempo (horas)</u>	<u>% Dose Cumulativa libertada com pH 1,2</u>
2	2
4	12
6	32
8	53
10	71
12	84

Nível de libertação aproximadamente de ordem zero a partir das 2 - 12 horas do perfil.

b) Núcleo: Tal como no Exemplo 4.a)

Revestimento: HPMC K4M 60 mg

<u>Tempo (horas):</u>	<u>% Dose Cumulativa libertada com pH 1,2</u>
2	12
4	35
6	58
8	77
10	88
12	93

Nível de libertação aproximado da ordem zero durante as 10 primeiras horas do perfil.

c) Núcleo:

Composto I	5 mg
Ácido Cítrico	10 mg
HPMC K4M	80 mg
Lactose	104 mg
Estearato de magnésio	1 mg
Total	200 mg

O grânulo foi preparado tal como foi descrito anteriormente e comprimido em punções concavas 5/16" (7,9 mm).

Revestimento:

Aquacoat*	372 g
Sebacato de dibutilo	28 g

* Uma dispersão aquosa de celulose etilica contendo 30% de sólidos.

A suspensão foi preparada usando equipamento para mistura convencional e aplicada a comprimidos usando o método de suspensão no ar. Foi aplicado um peso de revestimento de 8 mg por comprimido.



<u>Tempo (horas)</u>	<u>% Dose Cumulativa libertada com pH 1,2</u>
2	13
4	33
6	51
8	67
10	83
12	87

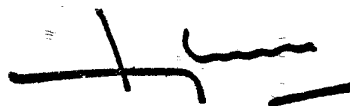
Nível de libertação aproximado da ordem zero durante as 10 primeiras horas do perfil.

d) Núcleo: Tal como no Exemplo 4.c) atrás referido

Revestimento: Aquacoat	77 g
Myvacet 9-40	7 g
Água	78 g

Myvacet 9-40 é um agente de plastificação monoglicerido acetilado destilado fornecido por Eastman Chemical Products of Tennessee E.U.A.

O processo de revestimento foi tal como atrás descrito. Foi aplicado um peso de revestimento teórico de 4 mg por comprimido.



<u>Tempo (horas)</u>	<u>Dose % cumulativa libertada</u>		
	<u>pH 1,2</u>	<u>pH 5,5</u>	<u>pH 7,5</u>
2	25	26	39
4	41	49	62
6	62	67	76
8	77	81	85
10	87	92	90
12	93	100	92

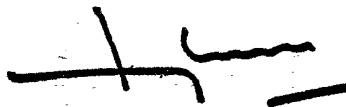
A dependência em relação ao pH tem pouco significado in vivo e constitui uma função do perfil de solubilidade do revestimento relacionada com o pH. Em condições in vivo a libertação iniciar-se-à pouco depois da ingestão com um pH de cerca de 1 e o "efeito de explosão" será consequentemente eliminado. Só se alcançará um pH de 7-7,5 4 a 5 horas após a administração e se os níveis forem examinados após este periodo de tempo verifica-se serem essencialmente independentes do pH.

e) O Efeito do Conteúdo de Polímero da Matriz sobre as Características dos Comprimidos Revestidos

Fórmulas dos Núcleos: Tal como no Exemplo 1(f) atrás referido

Revestimento: tal como no Exemplo 2(d) atrás referido

O processo de revestimento foi tal como foi atrás descrito. Foi aplicado um peso teórico de revestimento de 5,5 mg por comprimido.

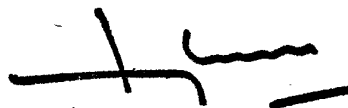


Dose % Cumulativa libertada com pH 1,2

Conteúdo HPMC (% p/p)

Tempo/Horas	30%	40%	60%
2	12.3	25.4	26.6
4	-	40.9	-
6	-	62.2	-
8	-	77.2	-
10	83.7	86.5	81.0
12	92.1	92.7	88.6

Pode-se alcançar flexibilidade
ao modificar o perfil de libertação alterando os conteúdos
de polímero do núcleo e do revestimento do comprimido.



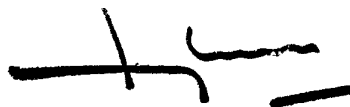
R E I V I N D I C A Ç Õ E S:

1ª . - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de libertação prolongada sob uma forma para administração oral contendo um ingrediente activo caracterizado por compreender a formação de uma matriz de um agente de gelificação celulósico derivatizado em que o referido ingrediente activo foi nele disperso homogeneamente juntamente com excipientes farmacêuticamente aceitáveis, e a formação de um revestimento sobre a referida matriz compreendendo um polímero celulósico derivatizado permeável à água lentamente solúvel.

2ª . - processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma composição farmacêutica de libertação prolongada numa forma para administração oral compreendendo: (1) uma matriz nuclear contendo pelo menos 20% de um agente de gelificação celulósico derivatizado, um medicamento nele disperso homogeneamente e facultativamente excipiente farmacêuticamente aceitáveis; e (2) uma camada de revestimento rodeando a matriz nuclear, sendo o revestimento um polímero celulósico derivatizado permeável à água.

3ª . - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar uma forma para administração oral em que a matriz nuclear contém um agente tampão.

4ª . - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar uma forma para



administração oral em que o agente tampão é ácido citrico.

5a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4 caracterizado por se preparar uma forma para administração oral em que o agente de gelificação da matriz nuclear é hidroxipropil-metil celulose.

6a. - processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por se preparar uma forma para administração oral em que a hidroxipropil-metil celulose tem uma viscosidade de cerca de 4.000 centipoises.

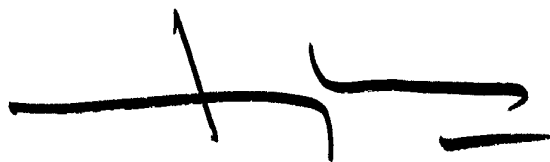
7a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 6 caracterizado por se preparar uma forma de administração oral em que o polímero celulósico derivatizado na camada de revestimento é um agente formador de película insolúvel na água, permeável á água.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se preparar uma forma de administração oral em que o agente formador de película é etil-celulose.

9a. - processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 8 caracterizado por se preparar uma forma de administração oral em que o medicamento

é hidrocloreto de (+)-trans-1a,2,3,4a,5,6-hexa-hidro-9-hidro-
xi-4-(1-propil)-4H-naft[1,2-b]7-1,4-oxazina.

Lisboa, 30 de Junho de 1987



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA