

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.168

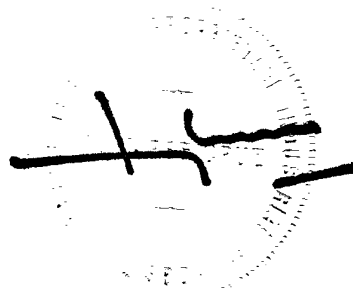
REQUERENTE: SCHWARZ PHARMA AG, alemã, industrial,
com sede em Mittelstr. 11-13 D-4019
Monheim, Alemanha

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UMA PREPARAÇÃO
FARMACÊUTICA PARA SER ADMINISTRADA ORAL-
MENTE, CONTENDO NOMEADAMENTE UM MONO- OU
DINITRATO DE ISOSORBIDA"

INVENTORES: ULRICH MUNCH, HANS-JURGEN MIKA, BERNHARD
EMSCHEMANN, RAINER SCHMIDT e BERNARD
SCZEPANIK

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

8 de Outubro de 1990 No.P 40 31 881.8 na República Federal
Alemã



MEMÓRIA DESCRITIVA

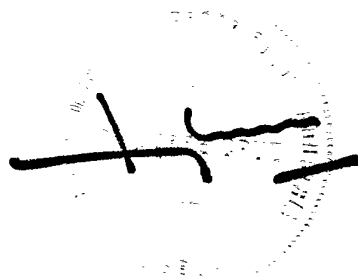
Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a produção de uma preparação farmacêutica para ser administrada oralmente, com libertação retardada de substância activa, que é composta de um granulado de fusão arrefecido, sem solventes, contendo, pelo menos, uma substância activa que pode ser fundida e, pelo menos, um produto auxiliar que pode ser fundido.

=====

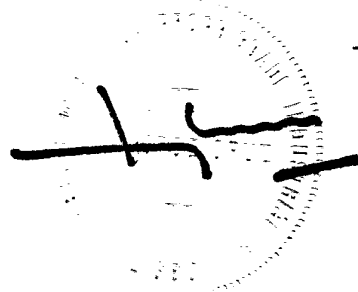
SCHWARZ PHARMA AG

"PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UMA PREPARAÇÃO FARMACEUTICA
PARA SER ADMINISTRADA ORALMENTE, CONTENDO NOMEADAMENTE UM
MONO- OU DINITRATO DE ISOSORBIDA"



A preparação farmacêutica pode ser aplicada a vários tipos de medicamentos, nomeadamente mono ou dinitrato de isosorbida, e na terapia de doenças.

O referido processo consiste, por exemplo, em se fundir uma mistura composta por pelo menos uma substância activa que pode ser fundida e pelo menos por um produto auxiliar, se amassar até se formar uma massa homogénea, regularmente humedecida e se granular.



Descrição

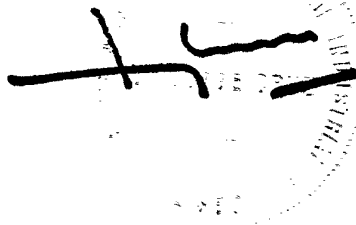
Preparação farmacêutica sem solventes, para administração oral, com libertação retardada de substância activa e processos para preparação da mesma.

O invento diz respeito a uma preparação farmacêutica sem solventes, para administração oral, com libertação retardada de substância activa, e processos para preparação da mesma nos quais se prescinde da utilização de solventes.

Na tecnologia farmacêutica, conhecem-se imensas possibilidades de preparação de medicamentos com libertação retardada de administração oral, aplicando-se, neste caso, diversos princípios galénicos. A substância activa pode ser modificada sem que se formem barreiras de difusão. Em especial o último princípio mencionado tem aplicação frequente na prática corrente. Assim, a substância activa é envolvida com sistemas de polimeros ou a substância do medicamento é ligada em sistemas de matrizes, a partir dos quais ela é depois libertada de forma retardada. Neste caso, trabalha-se principalmente com solventes orgânicos.

Como solventes correntes, são utilizados, por exemplo hidrocarbonetos clorados, em especial, cloreto de metileno, acetona ou álcool.

Eles são necessários para libertar o respectivo produto auxiliar utilizado, retardante e que forma matriz e, com ele, revestir ou colar a substância activa, assim como os restantes produtos auxiliares. Além disso, eles são utilizados como humedecedores para a granulação.



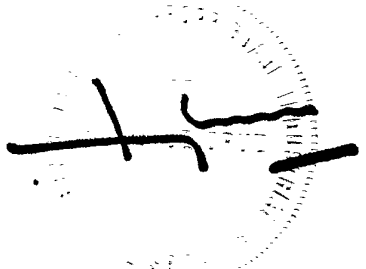
Enquanto que até agora, no desenvolvimento de preparados de libertação retardada, era prioritário conseguirem-se vários objectivos, nomeadamente entre outros:

- manutenção de concentrações de plasma terapeuticas, evitando-se oscilações dos efeitos durante periodos de tempo prolongados;
- impedimento de picos de concentração de plasma demasiado elevados para se reduzirem efeitos não desejados:
- prolongamento do intervalo de doseamento para se obter uma melhor condescendência do doente.

O interesse prioritário, agora é poder produzir preparados de libertação retardada, sem utilização de solventes, atingindo-se os objectivos atrás mencionados.

Em virtude das alterações na consciência ambiental, existe agora a necessidade de se poderem preparar medicamentos de libertação retardada sem utilização de solventes, imposições oficiais para remoção dos solventes utilizados e, em especial, a prevenção de riscos toxicológicos das quantidades residuais de solventes contidos nas formulações de medicamentos, por exemplo, hidrocarbonetos clorados, obrigam a renunciar à utilização de solventes no fabrico de medicamentos de libertação retardada.

Além disso, entretanto, concluiu-se que dentro da categoria "medicamentos de libertação retardada de administração oral" as formas multiplas



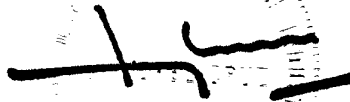
de medicamentos (formas de dosagem unitária múltiplas) apresentam vantagens, em comparação com as formas monolíticas de medicamentos (unidades simples). Em especial do ponto de vista bio-farmacêutico, preferir-se-ão as "formas de dosagem unitária múltiplas" às "unidades simples". Os preparados "unidades múltiplas" apresentam, por exemplo, tempos de passagem no estômago mais curtos e permitem uma distribuição rápida e uniforme das sub-unidades definidas através de todo o tracto gastrointestinal, podendo, deste modo, evitar-se irritações locais, devido a concentrações elevadas de medicamentos. Simultaneamente, reduz-se o perigo de uma redução de dose.

As oscilações dos valores AUC e as dispersões dos objectivos "lag time" C... e t... são menores.

Aliás, o fabrico de medicamentos de libertação retardada múltiplos, de acordo com os actuais métodos de fabrico, com utilização de solventes, continua ainda a estar ligado a riscos da qualidade farmacêutica regular das preparações. A possibilidade de reprodução de boa qualidade farmacêutica dentro de uma carga (homogeneidade de carga), assim como de carga para carga (conformidade das cargas) nem sempre está garantida (H. Blume, Aspectos biofarmacêuticos de "multiple unit dosage forms" 1988).

Apesar de se conhecer já toda uma série de medicamentos que libertam substâncias activas a longo prazo, continua a existir a necessidade de melhores formas de medicamentos.

A função do presente invento é pôr a disposição de uma preparação farmacêutica para administração oral, com libertação retardada de substância



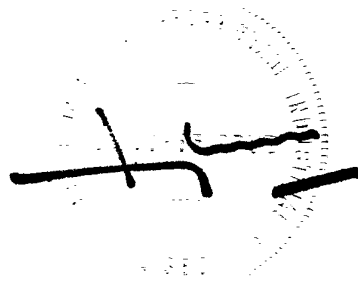
activa, sem conter quantidades residuais de solventes, que tanto podem ser transformadas em medicamentos multiplos (formas de dosagem multipla unitária) como em medicamentos monoliticos (unidades simples). Além disso, é função do invento colocar à disposição processos, para o fabrico de uma preparação farmacêutica deste tipo, com libertação retardada de substância activa, que excluam a utilização de solventes.

Esta função cumpre-se namedi-da em que a preparação farmacêutica é isenta de solventes e é constituída por uma massa fundida arrefecida, granulada, contendo, pelo menos, uma substância activa fundida, e, pelo menos, um produto auxiliar.

A substância activa fundida funciona como solvente para, pelo menos, um produto auxiliar a libertar, que provoca o retardamento. Até certo ponto, a massa fundida de substância activa é o solvente do produto auxiliar. Os dois em conjunto permitem a granulação húmida para formação de uma matriz de libertação retardada.

Na preparação farmacêutica de acordo com o invento podem utilizar-se todas as substâncias farmacologicamente activas que não se decompõem na massa fundida e que libertam os produtos auxiliares total ou parcialmente.

Como formas de medicamentos, referem-se formas de apresentação como comprimidos, massas granuladas, cápsulas, grânulos e drageias. As massas granuladas e os comprimidos de decomposição rápida são adequados de maneira extraordinária. Estas formas estão sujeitas a uma cinética de movimento reproduzível no canal do estômago-intestino. O tempo de trânsito, desde o momento do abandono do estômago até à chegada aocolon, é facilmente previsível



e independente da absorção de alimentos (S.S. davis et al., Int. J. Pharmaceutics, 21, 331 - 340 (1984) sendo, tipicamente, de 3 - 4 horas. (J.C. Hardy, J. Nucl. Med., 25, 29 (1984)).

As formas de medicamento da preparação de acordo com o invento caracterizam-se pelo facto de, de forma simples e conhecida dos técnicos, poderem ser adaptadas às respectivas exigências da libertação de substância activa.

De acordo com um desenvolvimento do invento, a substância activa é dinitrato de isosorbida.

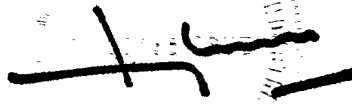
De acordo com um outro desenvolvimento, a substância activa é mononitrato de isosorbida -5-(5-ISM).

Como produtos auxiliares formadores de matriz são, de preferência, utilizados termoplastos.

Os produtos auxiliares utilizados são, de forma vantajosa, uma combinação de acetato de polivinílico e dióxido de silício altamente disperso (Aerosil (R)).

A forma de medicamento é um comprimido, uma massa granulada, uma cápsula ou uma drageia.

A preparação farmacêutica de acordo com o invento pode ser produzida, fundindo uma mistura composta, pelo menos, de uma substância activa, e pelo menos, de um produto auxiliar, até à formação de uma massa homogénea, regularmente humedecida, que é amassada,



e, em seguida, granulada.

A preparação farmacêutica de acordo com o invento pode também ser fabricada pelo processo da extrusão por fusão.

O invento é a seguir descrito mais pormenorizadamente.

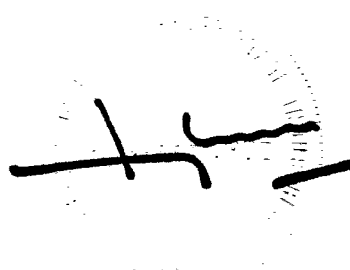
Alterando as proporções das quantidades da substância activa utilizada ou da mistura desta e do produto auxiliar ou produtos auxiliares, ou variando a proporção da massa em relação à superfície dos moldes, podem determinar-se as características de preparação farmacêutica.

A utilização de substâncias insolúveis na água, como talco ou dióxido de silício altamente disperso, em combinação com o formador de matriz insolúvel na água, por exemplo, acetato polivinílico (PVA) dá origem a um esqueleto de matriz estável.

O esqueleto assegura da estabilidade da estrutura e mantém abertos os poros da esponja. A aderência é reduzida.

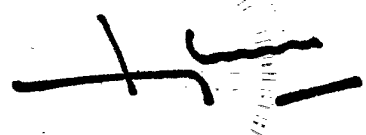
Adições de substâncias solúveis na água, como lactose, aumentam a porosidade e, como tal, a velocidade de libertação de substância activa. O talco, como obstáculo mecânico, prolonga as vias de difusão e provoca uma lentificação da libertação de substância activa.

No calor, a massa composta por substância activa fundida e pelos produtos auxiliares nela dissolvidos pode ser amassada e moldada de modo a



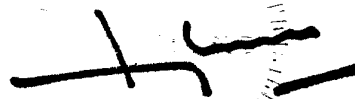
poder obter-se uma mistura, ou humidificação, inteiramente homogênea. A uma temperatura mais baixa, em especial à temperatura do corpo, verifica-se contudo uma estabilidade completa da estrutura. Esta estabilidade mantém-se também na presença de água ou de sucos digestivos simulados.

Devido ao comportamento termoplástico existente a temperaturas elevadas, para o fabrico da mistura, pode ser utilizado o processo da extrusão por fusão.



EXEMPLO DE EXECUÇÃO 1

2,5 g de uma mistura de ISDN/
/lactose, composta de 40% de ISDN e 60% de lactose forma
misturados, em seco, com 0,7 g da parte fina de acetato
polivinílico peneirado (tipo comercial Vinapas B 5 especial)
e 0,6 g de dióxido de silício altamente disperso (Aerosil
200^(R)) peneirados por um coador de chá, aquecidos num al-
mofariz numa estufa de cerca de 80°C e amassados com o
pistilo, até se formar uma massa homogênea, rija, regular-
mente humedecida. Durante o arrefecimento, uma quantidade
reduzida da mistura de ISDN/lactose 6 + 40/60 foi espalhada
por cima, para a inoculação e amassada com o pistilo. A
cristalização durante o amassamento deu em pouco tempo,
origem a um material bem sólido que ia endurecendo gradual-
mente e se comportava quase como plástico, mas também partia
facilmente. Pequenos pedaços foram estendidos em meadas
finas numa placa metálica aquecida entre 40 a 50°C e, a
seguir ao arrefecimento, cortadas em pedaços pequenos.
No dia seguinte, passaram-se os pedaços por um peneiro de
1 mm, sendo a parte fina peneirada por um coador de chá.



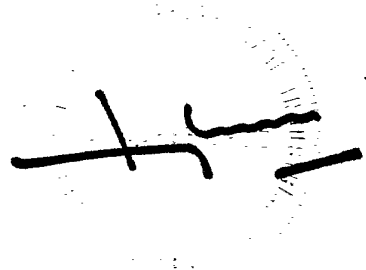
QUADRO 1

O quadro 1 mostra a libertação, in vitro, de substância activa de moldes não prensados com um pH de 1,2 e a uma temperatura constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, consoante o tempo, em conformidade com o método das pás misturadoras, de acordo com a farmacopeia europeia (Ph. Eur.).

Como liquido de ensaio, utilizaram-se 800 ml de suco gástrico artificial de pH 1,2 preparado com 2 g de NaCl com 0,1 n HCl ad 1 l. A velocidade de agitação foi de 120 r.p.m.

Resultados:

Ensaio in vitro da libertação dos moldes não prensados:



Tempo	Substância activa não prensada (percentagem do teor total)
ao fim de 1 h	34,9%
ao fim de 2 h	50,1 %
ao fim de 4 h	68,2%
ao fim de 6 h	78,6%

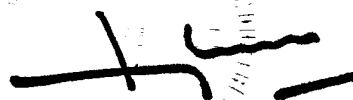
Estes resultados da libertação mostram que os moldes são adequados para serem transformados em formas de dosagem unitária múltipla por exemplo, cápsulas.



EXEMPLO DE EXECUÇÃO 2

Preparação de massas granuladas e transformação em comprimidos de decomposição rápida.

2,5 g de uma mistura de iSDN/lactose, composta de 40% de ISDN e 60% de lactose foram misturados, em seco, com 0,7 g da parte fina de acetato polivinílico peneirado (tipo comercial Vinapas B 5 especial) e 0,6 g de dióxido de silício altamente disperso (Aerosil 200^(R)) peneirados por um coador de chá, aquecidos num almofariz numa estufa de cerca de 80°C e amassados com o pistilo, até se formar uma massa homogênea, rija, regularmente humedecida. Durante o arrefecimento, uma pitada da mistura de ISDN/lactose 40/60 foi espalhada por cima, para a inoculação, e amassada com o pistilo. A cristalização durante o amassamento deu, em pouco tempo, origem a um material bem sólido que ia endurecendo gradualmente e se comportava quase como plástico, mas também partia facilmente. Pequenos pedaços foram estendidos em meadas finas numa placa metálica aquecida entre 40 e 50°C e, a seguir ao arrefecimento, cortados em pedaços pequenos e peneirados por um peneiro de 1 mm. As massas granuladas foram misturadas outros aditivos usuais na preparação de comprimidos.



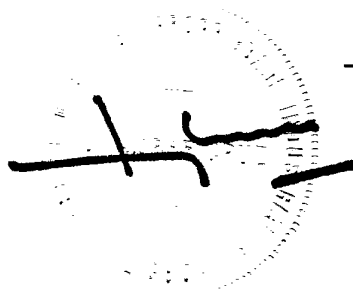
QUADRO 2

O quadro 2 mostra a libertação, in vitro, de substância activa de comprimidos com um pH de 1,2 e a uma temperatura constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, consoante o tempo, em conformidade com o método das pás misturadoras, de acordo com o registo de receitas europeu (Ph. Eur.).

Como liquido de ensaio, utilizaram-se 800 ml de suco gástrico artificial de pH 1,2, preparado com 2 g de NaCl com 0,1 n HCl ad ll. A velocidade de agitação foi de 120 r.p.m.

Resultados:

Ensaio in vitro da libertação dos comprimidos:

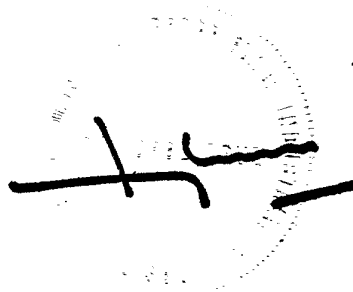


Tempo	Substância activa libertada (percentagem do teor total)
ao fim de 1 h	35,8%
ao fim de 2 h	51,0%
ao fim de 4 h	69,1%
ao fim de 6 h	80,0%

EXEMPLO DE EXECUÇÃO 3

Fabrico da preparação farmacêutica sem solventes pelo processo de extrusão por fusão e transformação em comprimidos de matriz.

2,5 kg da mistura de ISDN/lactose, composta por 40% de ISDN e 60% de lactose, foram misturados com 2,75 kg de parte fina peneirada de talco, 0,11 kg de estearato de magnésio, 6,35 kg de lactose, 0,75 kg de acetato de polivinílico e 0,025 kg de óxido de ferro e peneirados, mais uma vez, através de um peneiro de 3 mm. A mistura foi, em seguida, colocada num extrusor de fusão com um sem-fim duplo no qual, sob efeito do calor, em zonas com aumento de temperatura de 60°C a 100°C ela é amassada, transformando-se numa massa rija, homogénea, regularmente humedecida. A meada ejectada, arrefecida foi transformada em aparas finas, que foram peneiradas através de um peneiro Frewitt de 1,25 mm. Sob uma pressão de compressão de 2 t, o granulado obtido foi transformado em comprimidos.



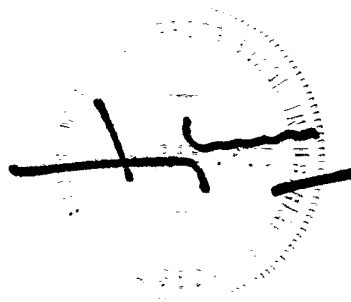
QUADRO 3

O quadro 2 mostra a libertação, in vitro, de substância activa de comprimidos, preparados de acordo com o exemplo de execução 3, com um pH de 1,2 e a uma temperatura constante de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, consoante o tempo, em conformidade com o dispositivo III da USP XX, pág. 959.

Como liquido de ensaio, utilizaram-se 800 ml de suco gástrico artificial de pH 1,2 preparado com 2 g de NaCl com 0,1 n HCl ad l l. A frequência de elevação do dispositivo III era de 30/seg.

Resultados:

Ensaio in vitro do granulado transformado em comprimidos.



Tempo

Substância activa libertada
(percentagem do teor total)

ao fim de 2 h

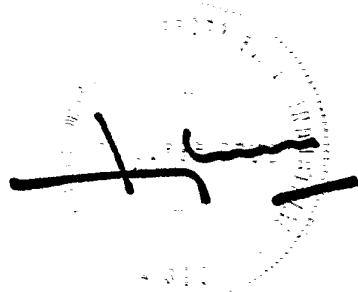
46,0

ao fim de 4 h

64,2

ao fim de 6 h

77,2

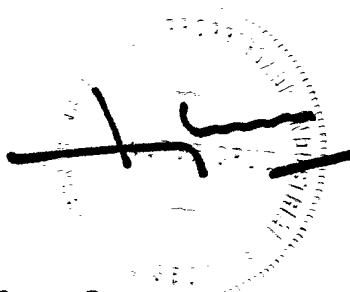
A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The signature consists of several bold, sweeping strokes. The stamp is faint and circular, with some illegible text around the perimeter.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S:

1ª. - Processo para produção de uma preparação farmacêutica, para ser administrada oralmente, com libertação retardada de substância activa, composta de um granulado de fusão arrefecido, sem solventes, contendo, pelo menos, uma substância activa que pode ser fundida e, pelo menos, um produto auxiliar que pode ser fundido, caracterizado pelo facto de uma mistura, composta, pelo menos por uma substância activa que pode ser fundida e, pelo menos por um produto auxiliar, ser fundida ser amassada até formar-se uma massa homogénea, regularmente humedecida e, em seguida ser granulada.

2ª. - Processo para produção de uma preparação farmacêutica, para ser administrada oralmente, com libertação retardada de substância activa, composta de um granulado de fusão arrefecido, sem solventes, contendo, pelo menos, uma substância activa que pode ser fundida, e pelo menos, um produto auxiliar que pode ser fundido, caracterizado pelo facto de uma mistura, composta, pelo menos por uma substância activa que pode ser fundida e pelo menos por um produto auxiliar, ser submetida a extrusão por fusão, e, em seguida, ser granulada.

3ª. - Processo para produção de uma preparação farmacêutica, para ser administrada oralmente, com libertação retardada de substância activa, contendo dinitrato de isosorbida de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de uma mistura, composta de dinitrato de isosorbida e acetato de polivinilo, assim como de mais produtos auxiliares habituais, ser extrudida por fusão numa gama de temperaturas de 60°C a 110°C e em seguida, ser granulada.



4a. - Processo para produção de uma preparação farmacêutica, para ser administrada oralmente, com libertação retardada de substância activa contendo 5-mononitrato de isosorbida (5-ISM) de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de uma mistura, composta de 5-mononitrato de isosorbida e acetato de polivinilo, assim como de outros produtos auxiliares habituais, ser extrudido por fusão numa gama de temperaturas de 60°C a 110°C e, em seguida, ser granulada.

5a. - Processo para produção de uma preparação farmacêutica, para ser administrada oralmente, com libertação retardada de substância activa, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto da substância activa arrefecida, fundida, ser dinitrato de isosorbida.

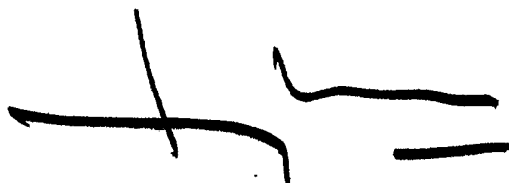
6a. - Processo para produção de uma preparação farmacêutica, para ser administrada oralmente, com libertação retardada de substância activa de acordo com uma das reivindicações 1, caracterizado pelo facto da substância activa arrefecida, fundida ser 5-mononitrato de isosorbida (5-ISM).

7a. - Processo para produção de uma preparação farmacêutica, para ser administrada oralmente, com libertação retardada de substância activa, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 6, caracterizado pelo facto do produto auxiliar que forma a matriz ser um termoplasto.

8a. - Processo para produção de uma preparação farmacêutica, para ser administrada oralmente, com libertação retardada de substância activa, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 7, caracterizado pelo facto de produtos auxiliares serem acetato de polivinilo e/ou dióxido de silício altamente disperso.

9a. - Processo para a produção de uma preparação farmacêutica para ser administrada oralmente, com libertação retardada de substância activa, de acordo com as reivindicações 1-8, caracterizado pelo facto do medicamento ser soba forma de comprimido, massa granulada, cápsula ou drageias.

Lisboa, 7 de Outubro de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3.º
1200 LISBOA