

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

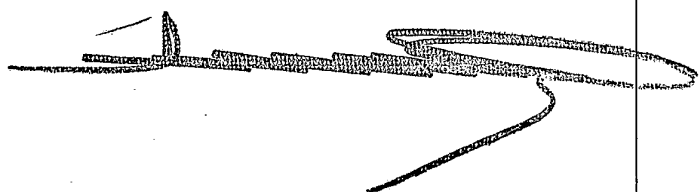
N.º 100 455

REQUERENTE: Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,
alemã, com sede em Byk-Gulden-strasse 2,
Postfach 100310, D-7750 Konstanz, República
Federal Alemã

EPÍGRAFE: "COMPOSIÇÃO RETARDADA PARA URAPIDIL E PROCES-
SO PARA A SUA FABRICAÇÃO"

INVENTORES: Dr. Gerald Benedikt

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



Descrição referente à patente de invenção de Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik GmbH, alemã, industrial e comercial, com sede em Byk-Gulden-Strasse 2, Postfach 100310, D-7750 Konstanz, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Gerald Benedikt, residente na República Federal Alemã), para "COMPOSIÇÃO RETARDADA PARA URAPIDIL E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

D E S C R I Ç Ã O

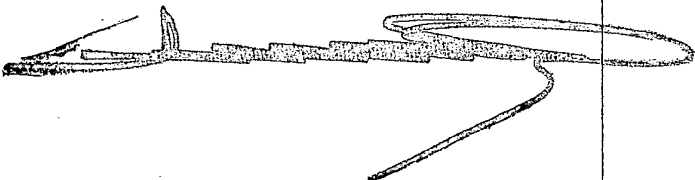
CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a uma composição retardada para urapidil.

TÉCNICA ACTUAL

A substância activa 6-~~3~~ 3-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-amino}-1,3-dimetiluracilo (INN: urapidil) é uma substância activa conhecida para a terapia de hipertensão sanguínea e também de hiperplasia benigna da próstata.

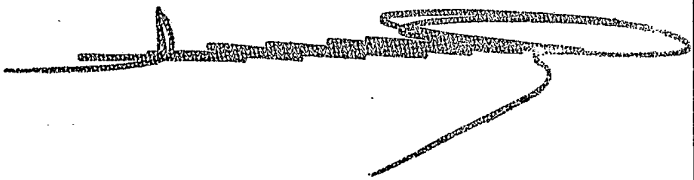
Devido à sua farmacocinética fortemente diferenciada interindividualmente e ao seu semi-período de eliminação relativamente curto de 2,7 h, enfrentam-se extraordinárias dificuldades galénicas para se conseguir obter uma composição farmacêutica apropriada para a terapia oral crónica que garanta sempre um nível sanguíneo eficaz, mas que impeça picos de níveis sanguíneos que conduzem a acções colaterais indesejáveis, como por exemplo ortostase. Seria especialmente desejável uma forma medicamentosa que permitisse



administrar a dose diária total de uma só vez ou, no máximo, por 2 vezes. Isto torna-se particularmente importante especialmente no caso da hipertonia, visto que esta doença frequentemente não causa aos pacientes quaisquer complicações que lhes recordem a tomada de medicamentos. No caso do tratamento da hipertensão sanguínea é pois particularmente importante dispor-se de uma forma medicamentosa que seja favorável para as conveniências dos pacientes.

Da especificação DE-C3-2 336 218 é conhecida uma forma de medicamento de depósito oral no qual a substância activa se encontra na forma de partículas esferoides que estão cobertas com uma membrana de diálise, que consiste num éter de celulose insolúvel e um composto orgânico possuindo grupos carboxilo livres. De acordo com esta especificação é possível preparar composições retardadas contendo urapidil, que libertem a substância activa in vitro de uma forma amplamente independente do pH e por um longo período de tempo. Os ensaios da requerente mostram que, de acordo com o conteúdo da referida especificação, é possível nomeadamente prepararem-se formulações retardadas de urapidil que apresentam in vitro um comportamento de libertação que parece apropriado para uma única administração diária. Todavia, os ensaios de cinética humana mostram que a biodisponibilidade destas composições fortemente retardadas retrocede para pequenos valores inaceitáveis. Assim, uma composição que in vitro apresenta uma libertação ao longo de 15 horas, alcança in vivo uma biodisponibilidade que já não é aceitável, de apenas 34%. De acordo com este método podem pois preparar-se apenas formas de medicamento de depósito de urapidil que têm que ser administradas pelo menos 2 vezes por dia.

Ensaios da requerente com outros processos de retardação correntes, com utilização de resinas acrílicas (Eudragit^(R)) (Lehmann, Dreher, Pharm. Ind, 31[1969] 319-322 e 409-412; Lehmann, Pharm. Ind., 3[1971] 34-41) provam também que não é possível prepararem-se formas de composições de urapidil que, por administração diária 1 ou 2 vezes, possuam uma biodisponibilidade in vivo aceitável.

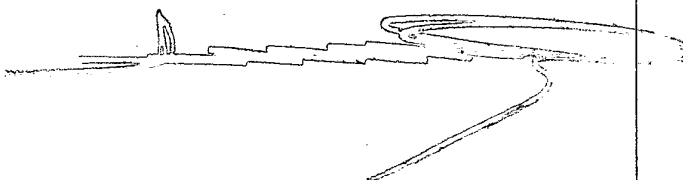


Nas patentes americanas US-A -
-4 629 619 e US-A-4 629 620 estão descritos processos para a preparação de comprimidos retardados revestidos com membranas porosas. De harmonia com os ensaios da requerente podem-se preparar, de acordo com estes processos, formulações de comprimidos retardados de urapidil que possuem uma libertação linear de substância activa até 16 h. A biodisponibilidade determinada em ensaios de cinética humana situa-se em 68% e, consequentemente, encontra-se ainda numa zona limite de tolerabilidade. Prova-se sobretudo que estas formulações apresentam uma queda drástica da biodisponibilidade em associação com a toma de alimentos e, por consequência, não são utilizáveis na prática para formulações destinadas a serem tomadas apenas uma ou 2 vezes diariamente.

Da especificação EP-A-0 275 444 da requerente é conhecida uma formulação retardada para urapidil na qual o urapidil, conjuntamente com ácidos dicarboxílicos alifáticos, é incorporado em granulos que são dotados de um revestimento resistente ao suco gástrico. Esta formulação, em pacientes em jejum e ainda em pacientes com um pequeno-almoço normal leve, produziu um nível no sangue perfeitamente aceitável durante um período de tempo que permitiria mesmo administrar-se apenas uma vez por dia. Mas também neste caso se verifica que, para uma toma de alimentos normal não controlada, ocorre um abaixamento inaceitável da biodisponibilidade.

Da especificação DE-C-2 328 409 é conhecida uma formulação que trabalha de harmonia com o princípio da bomba osmótica, na qual uma substância activa com solubilidade limitada, conjuntamente com uma substância osmoticamente activa está envolvida por uma capa semi-permeável, possuindo a composição uma abertura para libertação da substância activa.

A teoria da libertação da substância activa destas formulações é conhecida (F. Theeuwes, J, Pharm. Sci, 64 [1975] 1987-1991). Assim, segundo esta teoria verifica-se, por exemplo para o cloridrato de urapidil, devido

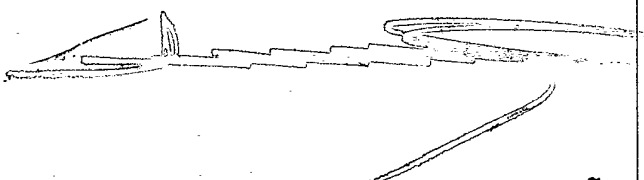


à sua boa solubilidade em água (710 mg/ml a 37°C), que se libertam de uma formulação deste tipo menos do que 30% da substância activa, linearmente, isto é, com uma velocidade de ordem nula. Um aperfeiçoamento duma formulação deste tipo mostrou mesmo que a libertação não se realiza em nenhum intervalo, com ordem nula. No trabalho citado indica-se que para substâncias activas com uma solubilidade de menos do que 1% em peso, além de sais inorgânicos, se podem utilizar como substâncias osmoticamente activas ureia, inositol, ácido tartárico, sacarose, rafinose, glucose e α -d-lactose monohidrato.

Descrição da invenção

Descobriu-se agora que no caso da utilização, como substancias auxiliares de açúcares e/ou açúcar-álcoois com uma solubilidade de menos do que 30% em peso em água a 37°C, é também possível, surpreendentemente, prepararem-se formas medicamentosas incorporando sais de urapidil facilmente solúveis, que trabalham segundo o princípio da bomba osmótica, as quais, devido à sua característica linear de libertação, se prestam de excelente forma para uma administração realizada uma ou duas vezes por dia, que se prolonga por um período de tempo suficientemente longo e com uma alta biodisponibilidade que não é prejudicada por uma toma de alimentos. Descobriu-se também que esta composição retardada é apropriada especialmente para o tratamento de hiperplasia benigna da próstata.

O objecto da invenção, por conseguinte, é uma composição retardada para urapidil, de harmonia com o princípio da bomba osmótica, na qual a substância activa, conjuntamente com substâncias auxiliares, se encontra constituindo um núcleo encerrado numa capa semi-permeável dotada de uma abertura, sendo a referida composição caracterizada por conter como substância activa um sal facilmente solúvel de urapidil, e como substâncias auxiliares açúcares e/ou açúcar-álcoois com uma solubilidade de menos do que 30% em peso em água a 37°C.



Outros objectivos da invenção depreendem-se facilmente das reivindicações.

Preferivelmente os açúcares e/ou açúcar-álcoois são adicionados numa quantidade de pelo menos 10% em peso, referida ao peso do núcleo.

Como açúcar e/ou açúcar-álcool utilizam-se de preferência lactose e/ou manite.

A composição da formulação retardada é escolhida de preferência de modo que se libertem linearmente mais do que 70% em peso do sal de urapidil.

Por sal facilmente solúvel de urapidil, no âmbito da presente invenção, estende-se um sal de urapidil que possui uma solubilidade em água a 37°C de mais do que 300 mg/ml. É preferido o cloridrato de urapidil.

O sal de urapidil facilmente solúvel, conjuntamente com o ou os açúcares e/ou com o ou os açúcar-álcoois, é processado na forma de núcleos na presença de substâncias auxiliares correntes, de acordo com processos convencionais. Como substâncias auxiliares interessam os aglutinantes, corantes, lubrificantes e dispersantes correntes. Como aglutinantes interessam, por exemplo, polietilenoglicol, gelatina, agar, carboxicelulose, álcool polivinílico e polivinilpirrolidona. Os lubrificantes típicos compreendem ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de zinco, estearato de alumínio, óleos vegetais halogenados e talco.

Para a preparação das capas semi-permeáveis utilizam-se materiais que sejam permeáveis à água e impermeáveis para as substâncias dissolvidas. Estes materiais são conhecidos dos especialistas. poderá obtê-las, por exemplo, dos inúmeros trabalhos patenteados no campo das composições segundo o princípio da bomba osmótica. A capa semi-permeável é essencialmente inerte e mantém a sua integridade física e química durante o período de administração da forma de dosagem. A expressão "mantém a sua integridade física e química" significa que a capa semi-permeável conserva a sua estrutura



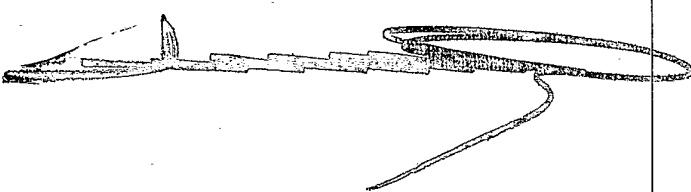
e que não se altera durante a duração útil ou o período de administração da forma de dosagem. A capa semi-permeável compreende de preferência uma substância escolhida de ésteres de celulose, éteres de celulose e éster-éteres de celulose. Numa forma de realização especialmente preferida a capa semi-permeável contém uma substância escolhida do grupo acilato de celulose, diacilato de celulose, triacilato de celulose, acetato de celulose, diacetato de celulose, triacetato de celulose e etilcelulose. As substâncias poliméricas que formam a capa semi-permeável são, entre outras, acetato de celulose com um grau de substituição de 1 e um teor de acetilo até 21%, diacetato de celulose com um grau de substituição de 1 a 2 e um teor de acetilo de 21 a 35%, triacetato de celulose com um grau de substituição de 2 a 3 e um teor de acetilo de 35 a 44%, e etilcelulose com um grau de substituição de grupos etoxi de 1,5 a 3, um teor de etoxi de cerca de 40 a 50% e uma viscosidade no intervalo de 7 até 100 mPa x (7 a 100 cp) ou superior. A quantidade do polímero de celulose nas capas semi-permeáveis da forma de dosagem ascende em geral a 65 até 100% em peso.

A abertura nas capas semi-permeáveis é realizada mecanicamente ou de preferência com auxílio de um raio laser. O diâmetro da abertura pode ser escolhido entre 0,1 e 0,5 mm, de preferência 0,2 a 0,4 mm.

A fig. 1 mostra a libertação de substância activa de composições retardadas de acordo com a invenção. As fig. 2 e 3 apresentam, para comparação, libertações de substância activa de composições retardadas que não estão de acordo com a invenção.

Exemplos de preparação

1º 3850 g de cloridrato de urapidil e 1925 g de lactose são misturados e crivados para o recipiente de material de um granulador de pulverização em camada turbulenta tipo WSG 5 da Firma Glatt. Pulveriza-se sobre esta mistura uma solução de 525 g de Kollidon^(R) 25 (poli-N-vinilpirrolidona



com um peso molecular médio de cerca de 25 000 da BASF AG) em 3 litros de água e o granulado resultante é seco até uma humidade relativa de 20-50%. O granulado seco é misturado com 105 g de estearato de magnésio. Este granulado é comprimido na forma de núcleos à razão de 273 mg (=150 mg de urapidil) por núcleo. Os núcleos são revestidos com uma película de revestimento de acetato de celulose com um teor de acetilo de 32%, até a camada de cobertura atingir 52 µm. Nesta camada de acetato de celulose pratica-se um orifício de 0,3 mm de diâmetro.

A libertação é determinada de acordo com o método de Paddle (Farmacopeia Americana USP XXI) por medição da absorção de urapidil a 269 nm.

A libertação da substância activa de uma composição deste tipo está representada graficamente na fig. 1.

2º 110 g do cloridrato de urapidil e 55 g de manite são misturados entre si e são amassados com uma solução de 10 g de Kollidon^(R) 25 numa mistura de 10 g de água e 10 g de etanol. A massa húmida é granulada através de um crivo de abertura de malhas de 1,0 mm e o granulado húmido é seco durante 40 minutos a 50°C numa estufa de secagem por circulação de ar. Depois da mistura de 1,5 g de estearato de magnésio o granulado é moldado em núcleos de 6 mm de diâmetro e 176,5 mg de peso. Estes núcleos são revestidos com um revestimento de película composto por acetato de celulose com um teor de acetilo de 32%, Citroflex^(R) 2 (plastificante à base de citratos da Firma Pfizer GmbH, Karlsruhe) e dióxido de titânio, até a espessura da camada atingir 70 µm. Nesta camada de acetato de celulose pratica-se um orifício de 0,2 mm de diâmetro.

A libertação da substância activa é realizada analogamente à fig. 1.

3º Prepara-se, em contrapartida, um núcleo de cloridrato de urapidil sem lactose nem manite (composições: 110 g de cloridrato de urapidil, 10 mg de Kollidon^(R) 25 e 1 mg de estearato de magnésio) e revestem-se com



uma camada de acetato de celulose analogamente ao exemplo 1, obtendo-se uma libertação representada na fig. 2.

Neste caso decorridas 15 horas alcança-se uma libertação de 83,6%. Isto mostra que deste modo não se pode preparar uma forma retardada que se preste para uma administração por uma ou duas vezes.

4º Substituindo-se, no exemplo 2, a manite por sacarose e utilizando-se o mesmo revestimento, obtém-se uma libertação tal como é representada na fig. 3 (85% de libertação depois de 15 horas). Deduz-se daqui que os açúcares com uma solubilidade de mais do que 30% em peso em água a 37°C não se prestam para a preparação de formas retardadas para urapidil de acordo com a invenção.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Composição retardada para urapidil [6-{{3-[4-(o-metoxifenil)-1-piperazinil]-propil}-amino}-1,3-dimetiluracilo] de harmonia com o princípio da bomba osmótica, na qual a substância activa, em conjunto com as substâncias auxiliares, se encontra formando um núcleo encerrado numa capa semipermeável dotada de uma abertura, caracterizada por se utilizar como substância activa um sal facilmente solúvel do urapidil, e como substâncias auxiliares açúcares e/ou açúcar-álcoois com uma solubilidade de menos do que 30% em peso em água a 37°C.

- 2ª -

Composição retardada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o açúcar e/ou açúcar-álcool ser adicionado numa quantidade de pelo menos 10% em

peso, referido ao peso do núcleo.

- 3ª -

Composição retardada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por se utilizar como açúcar ou açúcar-álcool lactose e/ou manite.

- 4ª -

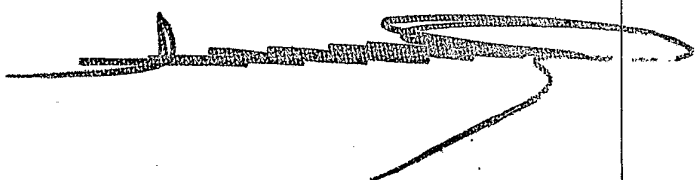
Composição retardada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por se libertarem linearmente 70% em peso do sal de urapidil.

- 5ª -

Processo para a preparação de uma composição retardada de urapidil de harmonia com o princípio da bomba osmótica, caracterizado por se granular um sal facilmente solúvel de urapidil, conjuntamente com açúcares e/ou açúcar-álcoois com uma solubilidade de menos do que 30% em peso em água a 37°C, e as restantes substâncias auxiliares correntes para uma granulação, se moldarem por compressão na forma de um núcleo e se revestir este núcleo com uma capa semipermeável que é dotada com uma abertura.

Lisboa, 6 de Maio de 1992
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL





R E S U M O

"COMPOSIÇÃO RETARDADA PARA URAPIDIL E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

A invenção refere-se a uma composição retardada para urapidil de harmonia com o princípio da bomba osmótica, na qual a substância activa, conjuntamente com as substâncias auxiliares, se encontra formando um núcleo encerrado numa capa semipermeável dotada de uma abertura, composição que se caracteriza por conter como substância activa um sal facilmente solúvel de urapidil, e como substâncias auxiliares açúcares e/ou açúcar-álcoois com uma solubilidade de menos do que 30% em peso em água a 37°C. Preparam-se composições de sais de urapidil facilmente solúveis, para uma administração diária por uma ou duas vezes, as quais se distinguem sobretudo por uma excelente biodisponibilidade que não é prejudicada pela toma de alimentos.

•
•
•
•

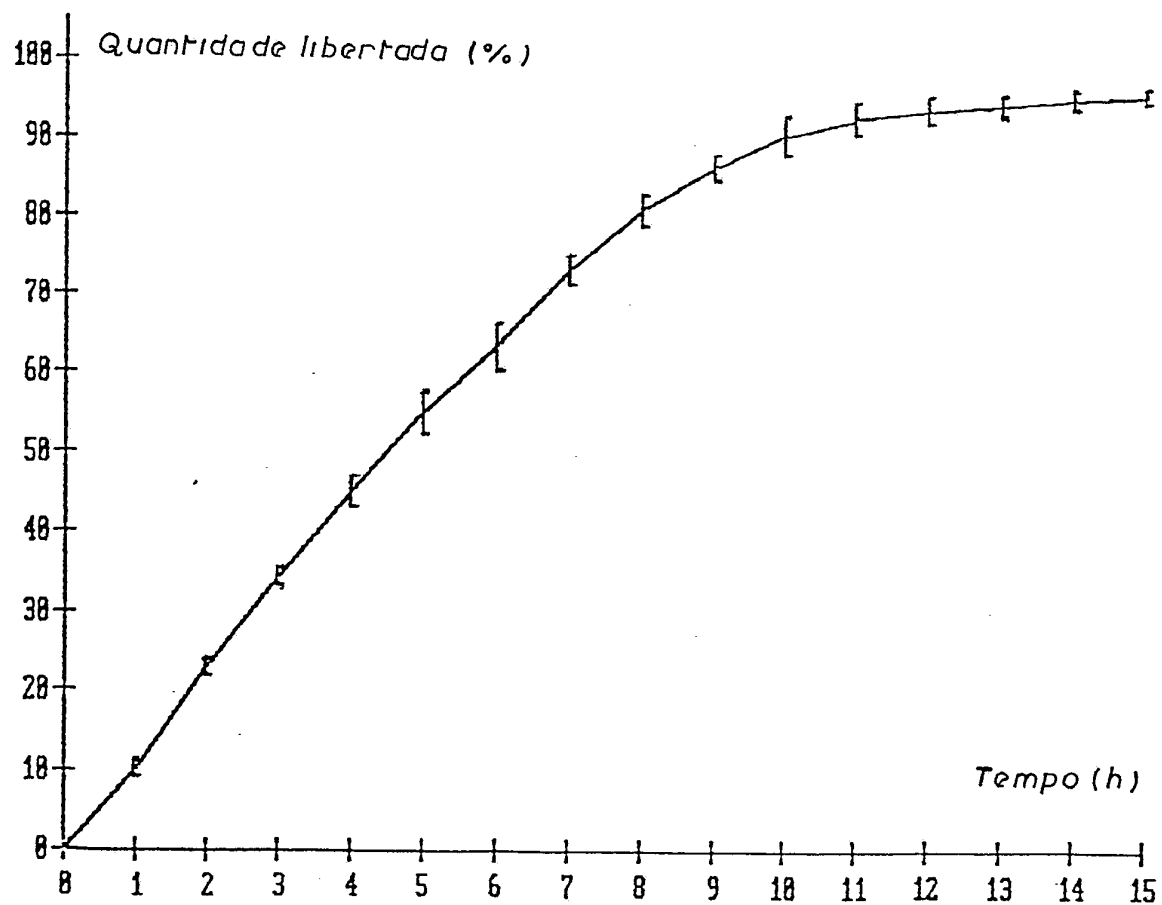


Fig.1

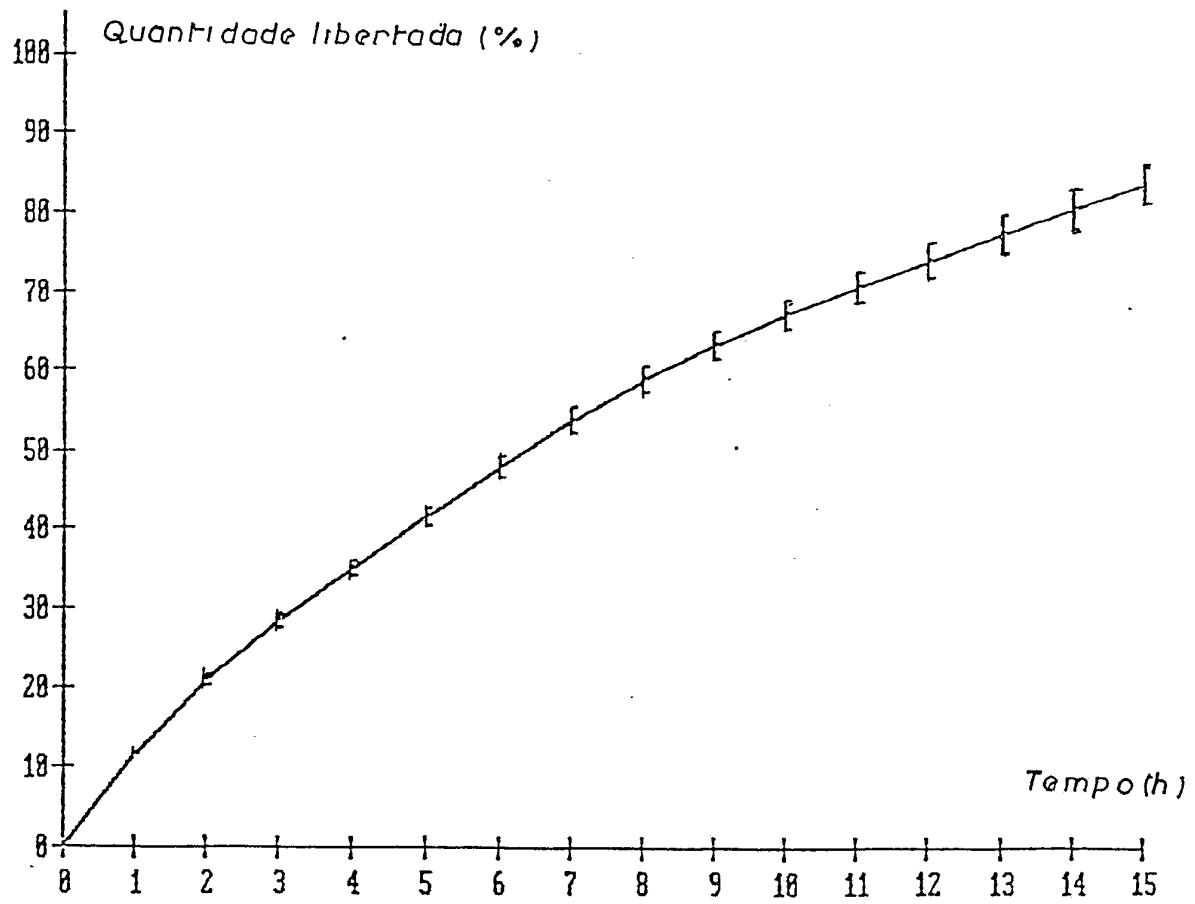
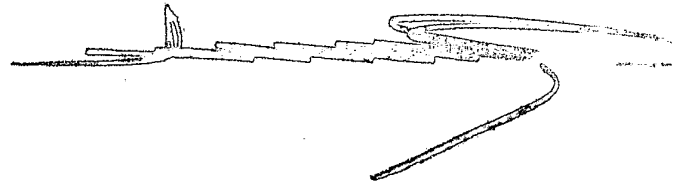


Fig. 2

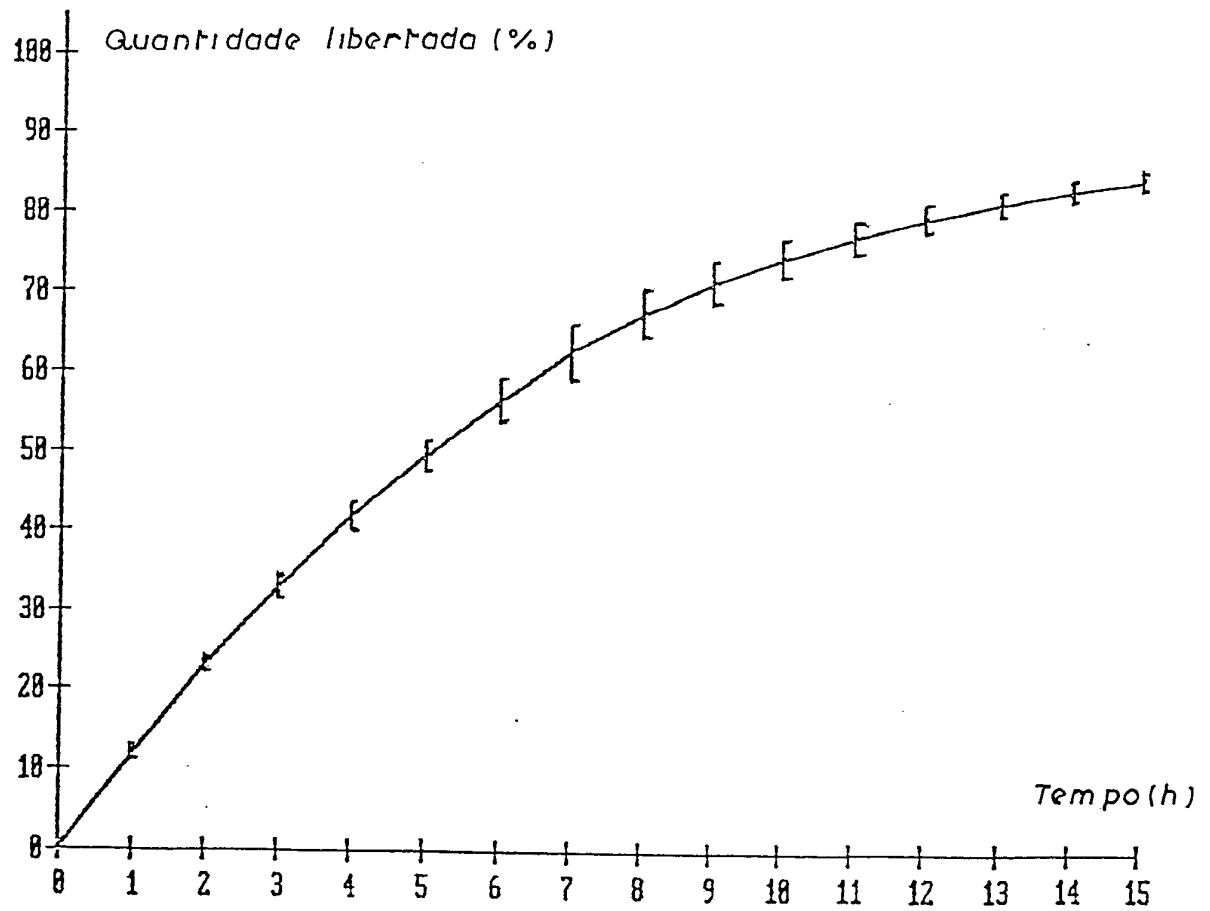
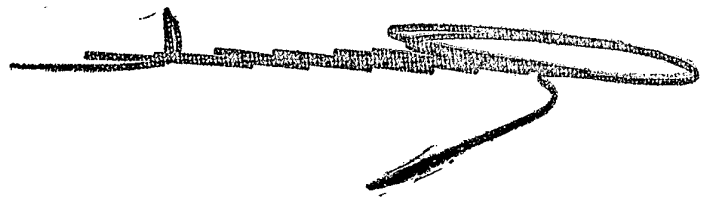


Fig. 3