

MEMÓRIA DESCRITIVA

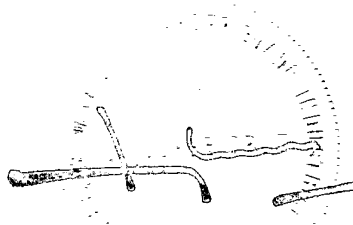
Resumo

A invenção diz respeito a um processo para a preparação de composições farmacêuticas que consiste em se incluir nas referidas composições granulos esféricos, incluindo, sobre os granulos ou no interior destes, uma 7- ou 9-alquilamino-6-desoxi-6-dimetil-tetraciclina ou um seu sal de adição de ácidos, misturada com pelo menos um excipiente.

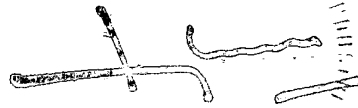
=====

AMERICAN CYANAMID COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS PREPARAÇÕES DE LIBER-
TAÇÃO CONTROLADA DE COMPOSTOS DE TETRACICLINA"



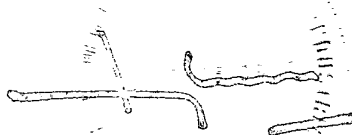
Estas composições são apropriadas para controlar a velocidade de libertação de medicamento no estômago e no intestino, a fim de não produzir náuseas ou vertigens após administração por via oral no decorrer de terapia antibacteriana.



A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de uma forma de dosagem farmacêutica para a libertação controlada de agentes antibacterianos que compreendem compostos tetraciclina. Mais especificamente, a invenção refere-se a esferas que compreendem um composto tetraciclina misturado com um excipiente, sendo as esferas apropriadas para controlar a velocidade de libertação da tetraciclina no estômago humano e no intestino humano após administração por via oral. Quando as esferas são metidas em cápsulas ou amassadas em comprimidos, e análogos proporcionam-se formas de dosagem de libertação controlada de compostos tetraciclina que não produzem as náuseas ou vertigens associadas normalmente com outras formas de dosagem.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os compostos de tetraciclina são muitíssimo utilizados em terapêutica principalmente devido ao seu efeito antimicrobiano. Uma família preferida desses agentes compreende as 7- ou 9-alquilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina, incluindo os seus sais de adição de ácido não tóxicos. Citam-se correntemente Boothe et al, E.U. 3.148.212 e Petisi et al, E.U. 3.226.436, que descrevem a preparação desta família de compostos tetraciclina. Estes compostos, embora tenham atingido uma utilização muito difundida em formas de dosagem por via oral, em particular cloridrato de 7-dimetilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina, também denominado cloridrato de minociclina, têm um inconveniente, que é uma tendência para provocar efeitos secundários SNC e gastrointestinais, incluindo tonturas, vertigens náuseas, vômitos e diarreia. As pessoas sujeitas a terapêutica



oral com estes medicamentos devem ser prevenidas, portanto do perigo de conduzirem veiculos ou utilizarem maquinismos perigosos, e também acontece que seja menor, naturalmente a disposição do paciente para prosseguir o tratamento com estes medicamentos.

A Patente E.U. 4.606.909, concedida a Bechgaard, descreve a colocação de uma substância activa pouco soluvel, por exemplo tetraciclina, numa forma de dosagem oral de libertação controlada. A substância activa pouco soluvel deve ser utilizada com uma substância que aumenta a dispersão, por exemplo um detergente aniónico para promover solubilidade em fluidos intestinais. A composição tem a forma de esferas pequenas e revestidas entericamente para eliminar qualquer libertação de medicamento no estômago. As esferas revestidas são aglomeradas em comprimidos ou metidas em cápsulas. Não há indicação de que essa forma de dosagem possa ser utilizada para evitar tonturas e/ou náuseas associadas com a terapêutica com tetraciclina. Além disso, a necessidade de utilizar uma substância que aumenta a dispersão, especialmente um detergente aniónico, é um factor negativo.

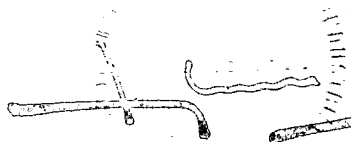
McAinsh et al, E.U. 4.138.475, descrevem que se podem preparar propanolol ou um seu sal farmacêuticamente aceitável para formar uma composição farmacêutica de libertação sustentada, misturando-os com uma celulose microcristalina não dilatável em água e dando-lhes a forma de esferóides. Estas esferas são revestidas com uma película espessa de hidroxipropil metilcelulose e/ou um plastificante para eliminar qualquer libertação do medicamento no estômago. Os esferóides revestidos com película são depois introduzidos em cápsulas de gelatina. Além de que o propanolol é utilizado como beta-bloqueador para tratar problemas cardíacos, e não para uso antimicrobiano, a forma de dosagem da patente de McAinsh é apropriada principalmente

como todas as formas de dosagem de libertação sustentada, para diminuir o numero total de cápsulas necessárias para uma dose diária. O propranol é frequentemente tomado 3 a 4 vezes ao dia, enquanto que as tetraciclinas orais mais recentes são tomadas uma ou duas vezes por dia. Por outro lado, não há alusão ou sugestão de McAinsh et al de que as composições farmacêuticas devem ser utilizadas com compostos tetraciclina. Finalmente, não há menção nenhuma de que essas formas de dosagem podem ser utilizadas com propranolol, ou com qualquer outro medicamento, para eliminar reacções adversas, especialmente efeitos secundários SNC e gastrointestinais.

Parke-Davis sugeriu recentemente para uso da classe médica cápsulas com a marca registrada DORYX^R que contêm pílulas especialmente revestidas de hiclato de doxiciclina para administração oral. Cf. Physicians Desk Reference, 1987, Medical Economics Company Oradell, NJ, páginas 1487-1489. Em contraste com cloridrato de minociclina, e seus isómeros e análogos, o hiclato de doxiciclina não contém um grupo alquilamino na posição 7- ou na posição 9-. As pilulas de Parke-Davis, segundo a descrição, compreendem, além do composto doxiciclina, lactose, celulose microcristalina e povidona (polivinilpirrolidona). A pelicula de revestimento é espessa p.e. 15-20% em peso com base nos grânulos, e é necessária. A descrição apresentada na obra Physicians Desk Reference não é explícita quanto às vantagens de utilizar essas pilulas revestidas com pelicula, mas crê-se que a pelicula é utilizada para minimizar a libertação no estômago e qualquer incômodo gástrico resultante.

Para resolver os problemas dos efeitos secundários SNC e gástricos mencionados acima, continua a haver necessidade de uma composição que contenha tetraciclina com libertação controlada aperfeiçoada, espe-

cialmente uma composição sem revestimentos de película, em particular revestimentos de película espessa, e este objectivo é conseguido pela presente invenção de maneira não sugerida pela técnica anterior. Embora sejam utilizados grânulos esféricos, serão preparados especialmente para controlar a libertação após administração por via oral. Preferivelmente, libertarão lentamente uma pequena porção do composto tetraciclina no estômago humano, e, depois libertarão rapidamente o restante no intestino humano. Isto efectua-se por meio da preparação de microesferas que contêm sobre elas ou no interior delas o medicamento misturado com um ou mais excipientes seleccionados judiciosamente, e adaptando as esferas para efectuarem a libertação controlada, enquanto se omite qualquer revestimento de película ou se aplica apenas uma camada ultradelgada de película polimera que só se desgasta lentamente no estômago mas tem um desgaste rápido no intestino delgado. Embora as razões para as vantagens obtidas quanto à diminuição dos efeitos secundários não sejam ainda bem compreendidas neste momento, crê-se que a libertação lenta do composto tetraciclina no estômago evita incómodo gástrico, e a libertação rápida do restante do composto tetraciclina no intestino delgado pode ser melhor tolerada em termos de efeitos secundários SNC, porque não há aumento extremo dos níveis de sangue a curto prazo. Embora o alcance completo das vantagens da presente invenção se afigure amplamente aplicável a compostos tetraciclina em geral, afigura-se que é apropriada de maneira particularmente perfeita para utilização com compostos 7- ou 9-alquilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina.



BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

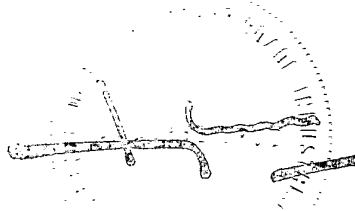
A figura 1 é uma representação gráfica da libertação de cloridrato de minociclina a partir de esferas não revestidas de acordo com a presente invenção em água desionizada, pH 6.

As Figuras 2, 4 e 5 são representações gráficas da libertação de cloridrato de minociclina a partir de esferas revestidas com película de acordo com a presente invenção em suco gástrico sintético.

As Figuras 3 e 6 são representações gráficas do cloridrato de minociclina a partir de esferas revestidas com película de acordo com a presente invenção em fluido intestinal sintético.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, proporcionam-se composições farmacêuticas esferonizadas que compreendem grânulos que incluem sobre ou no interior dos referidos grânulos uma quantidade antibacteriana eficaz de uma 7- ou 9-alquilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina ou um seu sal de adição de ácido não tóxico misturado com uma quantidade eficaz de pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, sendo os grânulos apropriados para controlar a velocidade de libertação da tetraciclina no estômago humano e no intestino humano após administração por via oral. Numa forma de realização preferida, o con-



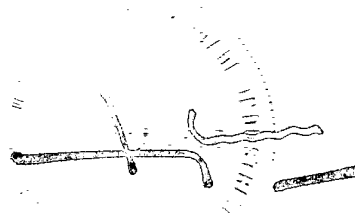
trolo da velocidade de libertação compreende o abrandamento da velocidade de libertação do referido composto tetraciclina no estômago humano e a promoção da libertação rápida do referido composto tetraciclina no intestino humano após administração por via oral.

A presente invenção abrange também composições farmacêuticas de libertação controlada em forma de dose unitária que compreende:

- A. Uma cápsula de gelatina cheia unicamente com
- B. contas que têm um diâmetro médio desde cerca de 0,1 até cerca de 2,5 milímetros, tendo cada conta composição similar e compreendendo grânulos esféricos que incluem sobre ou no interior dos referidos grânulos uma quantidade antibacteriana eficaz de uma 7- ou 9-alquilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina ou um seu sal de adição de ácido não tóxico misturada com uma quantidade eficaz de pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, sendo os grânulos apropriados para controlar a velocidade de libertação do composto tetraciclina no estômago humano e no intestino humano após administração por via oral.

Entre as características da presente invenção está também proporcionar unidades de dosagem oral por meio da formação das contas em comprimidos.

Nalgumas características da invenção, especialmente quando o medicamento é revestido sobre sementes esféricas, as esferas incluirão uma camada ultradelgada de um polímero de revestimento essencialmente uniforme, aplicada em cada uma das referidas esferas, sendo o polímero desgastável lentamente no estômago humano e

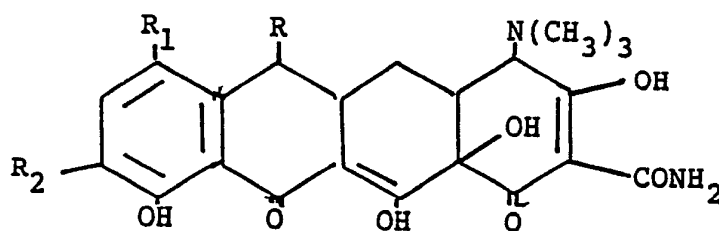


rapidamente desgastável no intestino delgado humano após administração por via oral.

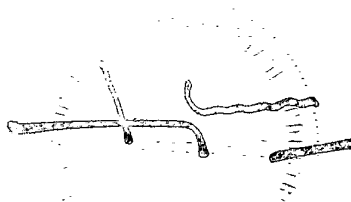
Em ambos os casos, prefere-se um composto tetraciclina solúvel em água, isto é, um composto que necessita de menos de 500 partes em volume de água para dissolver 1 parte em peso do composto tetraciclina à temperatura ambiente. Além disso, em ambos os casos quer se utilizem esferas não revestidas quer esferas revestidas com película, o composto tetraciclina será liberto em mais de 60 por cento, e, de preferência, liberto de maneira essencialmente completa, isto é, liberto em mais de 90 por cento, a partir dos grânulos esféricos, em não menos de 20 minutos nem mais de cerca de 90 minutos quando suspensos em água desionizada (pH cerca de 6) a temperaturas corporais, p.e., 37°C, com uma concentração de medicamento de aproximadamente 100 mg/900 ml p/v. Na versão revestida com película, preferem-se revestimentos ultradelgados por esta razão. Ultradelgado significa, para os fins desta descrição, que o peso da película será desde 2 até menos de aproximadamente 10, de preferência desde aproximadamente 2 até aproximadamente 5 por cento em peso com base no peso dos grânulos revestidos com película.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Embora os elementos da família tetraciclina sejam aplicáveis amplamente a compostos em geral, prefere-se, para fins da presente invenção, empregar os elementos que compreendem 7- e/ou 9-amino tetraciclinas substituídas que podem ser representadas pela fórmula geral seguinte:



na qual R é hidrogénio ou metilo e R₁ e R₂ são hidrogénio, mono(alquilo inferior)amino ou di(alquilo inferior)amino com a condição de R₁ e R₂ não poderem ser ambos hidrogénio. Compostos típicos representados pela fórmula geral acima são, por exemplo:



7-metilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina,
7-etilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina,
7-isopropilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina,
9-metilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina,
9-etilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina,
9-isopropilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina,
7,9-di(etilamino)-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina,
7-dimetilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina,
9-dimetilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina,
7-metilamino-6-desoxitetraciclina,
9-etilamino-6-desoxitetraciclina,
7,9-di(metilamino)-6-desoxitetraciclina,
7-dietilamino-6-desoxitetraciclina,
9-dietilamino-6-desoxitetraciclina,
7,9-di(metiletilamino)-6-desoxitetraciclina,
7-metilamino-9-etilamino-6-desoxitetraciclina, e
9-metilamino-5-hidroxi-6-desoxitetraciclina.

Elementos preferidos desta família compreendem compostos tetraciclina escolhidos entre:

- (a) 7-dimetilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (b) 7-metilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (c) 9-metilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (d) 7-etilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;



- (e) 7-isopropilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (f) um sal não tóxico de adição de ácido de (a) - (e), inclusive, ou
- (g) uma mistura de qualquer dos mencionados acima.

Menciona-se em especial o composto tetraciclina 7-dimetilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina e os seus sais não tóxicos de adição de ácido, por exemplo sais de ácidos clorídrico, sulfónico, tricloroacético, etc., de maneira especialmente preferível os sais de adição de ácido clorídrico. O composto mencionado em último lugar é também designado por cloridrato de minociclina. Estes compostos e processos para a sua preparação são descritos nas Patentes E.U. Nos. 3.148.212 e 3.226.436 mencionadas acima.

Para se obterem os melhores resultados, a composição de libertação controlada da presente invenção em forma de dosagem unitária pode conter, por exemplo, desde 25 até 200 mg, e mais preferivelmente desde 50 a 100 mg, do composto tetraciclina, por exemplo cloridrato de minociclina.

A fim de proporcionar uma das formas da dosagem farmacêutica que é o objecto da presente invenção, designadamente a forma na qual o medicamento está no interior das esferas, em vez de estar aplicado sobre elas, o composto tetraciclina, p.e. cloridrato de minociclina, na forma de pó, é misturado lentamente com a quantidade desejada do excipiente farmacêutico. Em seguida adiciona-se água lentamente, com mistura constante, até se obter uma gralhulação com a consistência desejada.

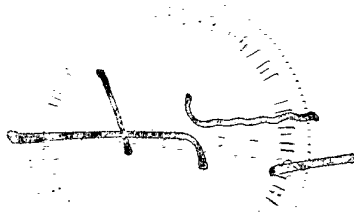


A granulação húmida é depois extrudida com o emprego de placas perfurados com dimensões apropriadas e esferonizadas a grandes velocidades. As esferas húmidas são depois secas num sistema fluidificado até um nível de humidade apropriado, p.e. cerca de 3 a 5 por cento em peso. O sistema de leito fluido proporciona secagem rápida das esferas, proporcionando-lhes uma superfície lisa com distribuição homogénea do medicamento.

Se se pretende preparar esferas que têm o medicamento como camada superficial, aplica-se a técnica de revestimento de sementes "nonpareil" conhecida. Essas sementes tem geralmente a dimensão de cerca de 0,1 mm e compreendem, por exemplo, uma mistura de açúcar e amido. O medicamento é misturado com o excipiente, por exemplo celulose microcristalina e um ligante, p.e. gelatina e aplicado como revestimento sobre as sementes utilizando um rotogranulador, um aparelho de leito fluido ou equipamento de forma de dosagem farmacêutica análoga. Esta técnica também vai ser exemplificada adiante.

O termo "esferas" é conhecido na técnica farmacêutica e significa grânulos esféricos com um diâmetro de aproximadamente 0,1 a 2,5 milímetros, preferivelmente desde 0,5 até 2, e o mais preferivelmente desde 0,8 até 1,2 milímetros.

Embora se conheçam numerosos excipientes farmacêuticos, muitos deles, mas não todos, serão apropriados para serem utilizados nesta invenção. No entanto, será fácil efectuar uma escolha judiciosa, tendo em conta as exigências mencionadas acima e os processos de experiência indicados. Deve utilizar-se um excipiente com grau conhecido de solubilidade e dilatabilidade nos respectivos sucos líquidos do estômago e intestino delgado. Os técnicos da especialidade conhecem excipientes farmacêu-



ticos e a maior parte destes encontram-se em listas nos livros de consulta de uso corrente, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980, 16ª Edição, Escola Superior de Farmácia e Ciência, Capítulo 67, Pharmaceutical Necessities, páginas 1225-1267. Embora se possa empregar um excipiente único, p.e. celulose microcristalina, conforme será indicado nos exemplos, os resultados desejáveis exigirão mais cuidado na selecção de uma quantidade apropriada de composto tetraciclina a utilizar na esfera. Por exemplo com um só excipiente, p.e. celulose microcristalina, o cloridrato de minociclina deve constituir 60 a 70 por cento em peso do peso total da esfera, embora a carga de medicamento possa ser alterada, se se desejar. Com mais de um excipiente, menos composto tetraciclina pode ser geralmente utilizado. Devido a estes factores, será possível uma latitude de formulação um pouco maior mediante o uso de combinações de excipientes. São exemplificativos, mas de modo nenhum exaustivamente, dos excipientes apropriados para serem utilizados na presente invenção, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulose, celulose microcristalina e lactose, celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio, misturas de qualquer dos anteriores, etc.

São formas apropriadas de celulose microcristalina, por exemplo, os materiais vendidos com as marcas registadas Avicel-PH-101 e Avicel-PH-105 (vendido por FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA., E.U.A.). Uma mistura apropriada de celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio é, por exemplo, o material vendido com a marca registada Avicel RC-581 por FMC Corporation. Em geral, verificou-se que esferas não revestidas podem conter, por exemplo, 10 a 70 por cento em peso de cloridrato de minociclina ou outro composto tetraciclina e 90 a 30 por cento em peso de excipiente ou excipientes, conforme for o caso, respectivamente,

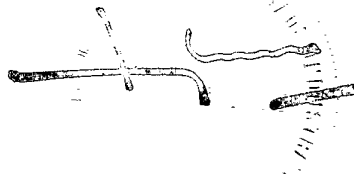


embora, conforme já foi indicado anteriormente, as cargas de medicamento possam variar.

Os grânulos esféricos de acordo com a presente invenção podem ser fabricados com equipamento de produção farmacêutica convencional. Para fabricar grânulos que contêm o medicamento, é conveniente misturar, por exemplo, composto tetraciclina em pó e excipiente em pó num misturador de massa de pão, por exemplo um misturador Hobart, e em seguida granular com um meio líquido, p.e. água, até se atingir a consistência apropriada para extrusão. A massa granulada é depois extrudida a grande velocidade através de uma placa perfurada com dimensão apropriada, p.e. 0,8 ou 1,0 mm, e esferonizada a grande velocidade. As esferas húmidas são depois convenientemente secas em equipamento convencional, por exemplo secadores de tabuleiro. De preferência são secas, p.e., num sistema fluidificante convencional até uma mistura com pequena concentração, p.e. aproximadamente 3 a aproximadamente 5 por cento. Como variante, podem empregar-se outras técnicas por exemplo técnicas de rotogranulação (Glatt) ou quaisquer outras técnicas utilizadas para fabricar esferas ou pilulas deste tipo geral, por exemplo Granulação Freud CF, ou qualquer outra técnica.

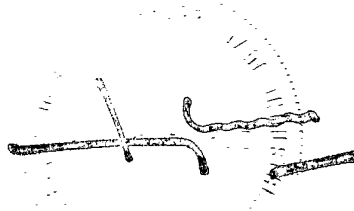
Se o medicamento vai ser aplicado como revestimento sobre sementes, serão revestidas, de maneira geral, sementes "nonpareil" de malha 30 -35 com uma dispersão aquosa de composto tetraciclina, celulose microcristalina e gelatina num Rotogranulador Glatt. A dimensão de partícula resultante estará entre cerca de 850 e cerca de 425 microns.

O polímero formador de película se for utilizado, pode variar muito em tipo e quantidade,



que estão correlacionados com a espessura da pellicula. No entanto, é importante que qualquer polímero formador de pellicula seja um pouco desgastável em suco gástrico e/ou utilizado em camada ou camadas ultradelgada(s) para permitir a libertação de uma pequena proporção do composto tetraciclina no estômago, e já se expôs acima a importância disto. Embora desde 2 até menos de cerca de 10 por cento em peso de conteúdo de pellicula com base no peso das esferas revestidas com pellicula seja uma percentagem apropriada para a maior parte dos polímeros desgastáveis com facilidade em suco gástrico, prefere-se utilizar 2 a 5 por cento de qualquer pellicula porque camadas delgadas de todos os polímeros, mesmo dos que têm resistências um pouco maiores a sucos gástricos ácidos, permitem a libertação das pequenas quantidades necessárias de composto tetraciclina no estômago.

São representativos, mas não limitadores, de polímeros formadores de pellicula, a celulose e polímeros com base em ácido acrílico. Merecem menção especial metil celulose, etil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose. hidroxipropil metil celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose, ftalato acetato de celulose, succinato de hidroxipropil metilcelulose, polímeros e copolímeros de ácido (met)acrílico e éster metílico de ácido (met)acrílico e misturas de quaisquer dos compostos mencionados acima. Os revestimentos podem incluir aditivos convencionais, por exemplo plastificantes, pigmentos, corantes, etc. Os plastificantes podem incluir óleo mineral ésteres com alto ponto de ebulição, óleos vegetais, etc. As composições de revestimento comerciais que se verificou serem úteis incluem Eudragit[®], um produto de Rohm Pharma, Weiterstadt, Alemanha, e Surelease[®], um produto de Colorcon, Inc., West Point, PA. A primeira compreende um polimerizado aniônico de ácido metacrílico e metacrilato de metilo. A segunda compreende uma dispersão aquosa de etil celulose,



sebaçato de dibutilo, ácido oleico, sílica fumada e hidróxido de amónio.

Como materiais de revestimento preferem-se etil celulose e hidroxipropil metilcelulose, e os revestimentos comerciais exemplificados na presente.

Uma forma apropriada de etil celulose tem uma viscosidade na gama de 5 a 100 cps a 20°C (Formulário Nacional E.U. XIII) (conteúdo de grupos etoxi 44 a 51% em peso), e mais particularmente uma viscosidade de 50 cps a 20°C (conteúdo de grupos etoxi 48 a 49% em peso). Uma forma apropriada de hidroxipropil metilcelulose tem uma viscosidade na gama de 3 a 100 cps a 20°C. (Formulário Nacional E.U. XIII) e mais particularmente uma viscosidade de 6 cps a 20°C.

As esferas que contêm composto tetraciclina como revestimento ou no interior podem ser revestidas, se se desejar, com uma solução dissolvente aquosa ou orgânica do polímero formador de película desejado, utilizando tecnologia de leito fluido ou revestimento por evaporação, etc., mas utilizam-se de preferência leitos fluidos.

Para se obterem os melhores resultados, se se utilizar um revestimento de película, preferem-se ganhos de nível de 1 por cento em peso de revestimento prévio e revestimento posterior de hidroxipropil metilcelulose, além do revestimento corrente quando se empregam formulações aquosas.

Várias formulações que compreendem polímeros apropriados para utilização como revestimento de película em certas formas de realização da presente invenção estão indicadas nos Quadros I, II, III e IV.

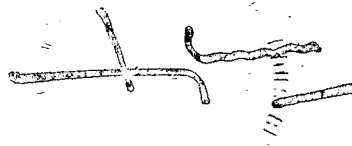
QUADRO I

Formulações de Revestimento para Esferas de Cloridrato de
Minociclina

Ingredientes	Número da Formulação					
	1*	2	3**	4**	5***	6*
		(% P/P)				
Ftalato de hidroxipropil metilcelulose (FHPMC)	75	67,5	60	56,25	52,5	37,5
Hidroxipropil metilcelulose (HPMC)	0	7,5	15	18,75	22,5	37,5
Óleo Mineral	15	15	15	15	15	15
Opaspray K-1-2562****	10	10	10	10	10	10

* Formulações No. 1, 2 e 6 foram aplicadas com 4% em peso de nível de ganho com dissolventes orgânicos como cloreto de metileno ou metanol.

** Formulações No. 3 e 4 foram aplicadas com 2% e 4% em peso de nível de ganho.



Formulação No.5 foi aplicada com 4% e 8% em peso de nível de ganho.

Composição corante cor de laranja, Colorcon, Inc.

QUADRO II

FORMULAÇÃO DE REVESTIMENTO PRÉVIO/REVESTIMENTO
POSTERIOR PARA ESFERAS DE CLORIDRATO DE MINOCI-
CLINA

<u>Ingrediente</u>	<u>% (P/P)</u>
Hidroxipropil metilcelulose	71
Sulfato laurilo de sódio	4
Óleo Mineral	25
Água (adicionada a 9 vezes o peso total dos sólidos mencionados acima)	

Esta solução é aplicada com 1% em peso de nível de ganho, como revestimento prévio e também como revestimento posterior sobre esferas de cloridrato de minociclina, quando se aplicam revestimentos aquosos.

QUADRO III

FORMULAÇÃO DE REVESTIMENTO PARA ESFERAS DE
CLORIDRATO DE MINOCICLINA

Ingrediente	% (P/P)
Surelease ^B	60
Água	40

Esta solução é aplicada com
2, 3 e 5% em peso de níveis de ganho a esferas de cloridrato
de minociclina.

QUADRO IV

FORMULAÇÃO DE REVESTIMENTO PARA ESFERAS DE
CLORIDRATO DE MINOCICLINA

Ingrediente	% (P/P)
Surelease ^R	77
Eudragit ^R L30D*	20
Hidroxipropil metilcelulose	3
Água (adicionada a 6 vezes o peso total dos sólidos mencionados acima)	

*

Produto de Rohm Pharma, Weiterstadt, Alemanha.

Esta solução é aplicada a 2
a 10% em peso de níveis de ganho.

DESCRIÇÃO DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

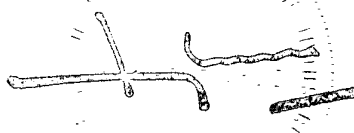
A invenção vai ser descrita de maneira mais pormenorizada por meio dos Exemplos seguintes.

EXEMPLO 1

Uma porção de 300 g de cloridrato de minociclina em pó foi misturada uniformemente com 300 g de celulose microcristalina num misturador Hobart (modelo C-100) com pequena velocidade. A mistura de pós foi depois granulada com um total de 280 ml de água, adicionando a água muito lentamente e misturando continuamente até se atingir a consistência apropriada para extrusão.

A massa granulada foi extrudida a grande velocidade através de uma placa de 0,8 mm num sistema NICA (modelo S450) e esferonizada a grande velocidade. As esferas húmidas foram secas durante 40 minutos num Uni-Glatt (modelo 82/E) a 70°C na entrada de ar, até um nível de humidade de 4 por cento.

Com secagem de leito fluido as esferas secaram rapidamente, proporcionando uma superfície lisa uniforme e uma distribuição de medicamento homogénea.



EXEMPLO 2

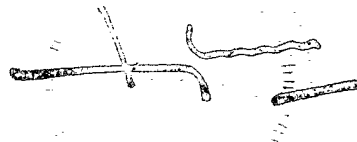
Repete-se o processo do Exemplo 1, empregando 40 partes em peso de cloridrato de minociclina para 60 partes em peso de celulose microcristalina. Obtêm-se esferas não revestidas de acordo com a presente invenção.

EXEMPLO 3

Repete-se o processo do Exemplo 1, substituindo 40 por cento em peso da celulose microcristalina por lactose monohidrato. Obtêm-se esferas não revestidas de acordo com a presente invenção.

EXEMPLO 4

Repete-se o processo do Exemplo 1, substituindo 40 por cento em peso da celulose microcristalina por uma mistura de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio (Avicel^B RC-581). Obtêm-se esferas não revestidas de acordo com a presente invenção.



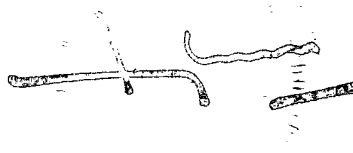
EXEMPLO 5

Fabricações de esferas de cloridrato de minociclina, preparadas conforme descrito no Exemplo 1, foram sujeitas a revestimento em leito fluido, utilizando soluções de revestimento e técnicas de revestimento prévio e revestimento posterior descritas anteriormente.

EXEMPLO 6

Utilizando sementes "nonpareil" de malha 30 - 35, aplicou-se uma suspensão de cloridrato de 7-dimetilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina, celulose microcristalina, Avicel PH 105, gelatina, fluorescência 125, com o emprego de um Rotogranulador Glatt. A proporção sólidos para água foi 0,8125:1.000 e a composição final p/p das pílulas foi: composto tetraciclina, 43,3%, sementes "nonpareil" malha 30 -35, 37,4%, celulose microcristalina, 14,3% e gelatina, 4,8%. A dimensão de partículas das esferas revestidas com medicamento variou na gama entre 850 e 425 microns. As pilulas mencionadas acima foram revestidas com uma película ultradelgada por meio da combinação de Eudragit^R L30D, dióxido de titânio, talco e polivinilpirrolidona num meio aquoso, aplicando técnicas descritas anteriormente.

Se na composição de revestimento em película, se variar a concentração do componente solúvel em água (polivinilpirrolidona) inversamente com a do componente insolúvel em ácido (Eudragit^R), é possível fazer variar a velocidade de libertação do composto tetraciclina com pre-

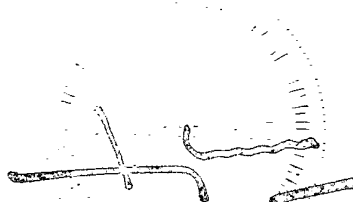


cisão na zona do estômago.

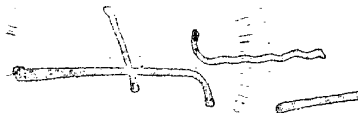
Os resultados, em termos de libertação de controle, a partir de algumas destas várias formulações e técnicas, foram determinados pelo método U.S.P. XXI em água e em condições de pH gástrico e intestinal simuladas. Os resultados estão incluídos nas Figuras 1 - 6 na forma de gráfico. Os resultados indicam muito acentuadamente que as unidades de dosagem da presente invenção libertarão quantidades terapêuticamente activas de cloridrato de minociclina ao intestino, ao mesmo tempo que libertam apenas pequenas quantidades do composto tetraciclina no estômago, evitando efeitos secundários indesejáveis como tonturas e náuseas.

As patentes e publicações mencionadas acima são incorporadas na presente por referência.

Muitas variações surgirão por si próprias à mente dos técnicos desta especialidade, com a leitura da precedente descrição pormenorizada. Por exemplo, em vez de cloridrato de 7-dimetil-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina, a base livre, podem empregar-se o ácido sulfúrico e os sais de adição de ácido tricloroacético. Em vez de cloridrato de 7-dimetil-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina, podem empregar-se os cloridratos dos compostos seguintes: 7-metilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina; 9-metilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina; 7-etilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina; e 7-isopropilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina. Como formador de película, pode empregar-se isoladamente etil celulose. As pilulas podem ser introduzidas em cápsulas de gelatina dura ou de gelatina mole em máquinas de enchimento de cápsulas convencionais, para proporcionar 50 e 100 miligramas de conteúdo de cloridrato de minociclina em cada cápsula. As esferas podem também ser



misturadas com ligantes e/ou excipientes farmacêuticos convencionais e amassadas em comprimidos. Todas essas variações óbvias estão abrangidas inteiramente no âmbito das reivindicações anexas.



REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de uma composição farmaceutica esferulada caracterizado por se incluir na referida composição granulos que incluem sobre ou no interior dos referidos granulos, uma quantidade antibacteriana eficaz de uma 7- ou 9-alquilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina ou de um seu sal de adição de ácidos não tóxico, misturada com uma quantidade eficaz de pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, em que os referidos granulos são apropriados para controlar a velocidade de libertação da referida tetraciclina no estomago e no intestino humano após administração por via oral.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o controlo da velocidade compreender o retardamento da velocidade de libertação do referido composto tetraciclina no estomago humano e a promoção da libertação rápida do referido composto tetraciclina no intestino humano após administração por via oral.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por cada um dos referidos granulos esféricos, incluir uma camada ultradelgada de um polimero que reveste de maneira aproximadamente uniforme cada um dos referidos granulos esféricos, sendo o referido polimero lentamente desgastável no estômago humano e rapidamente desgastável no intestino delgado humano após administração por via oral.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido composto tetraciclina ser liberto quase completamente dos referidos granulos esféricos em não menos de cerca de 20 minutos nem



mais de cerca de 90 minutos, quando posto em suspensão em água desionizada à temperatura ambiente com uma concentração de medicamento de cerca de 100 mg de medicamento/900 ml de água.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o referido composto tetraciclina ser liberto quase completamente dos referidos granulos esféricos em não menos de cerca de 20 minutos nem mais de cerca de 90 minutos, quando posto em suspensão em água desionizada à temperatura ambiente com uma concentração de medicamento de cerca de 100 mg/900 ml de água.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por a referida tetraciclina ser escolhida entre:

- (a) 7-dimetilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (b) 7-metilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (c) 9-metilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (d) 7-etilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (e) 7-isopropilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (f) sal de adição de ácido não tóxico de (a) a (e) inclusive; ou
- (g) uma mistura de quiasquer dos precedentes.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o referido composto tetraciclina ser escolhido entre 7-dimetilamino-6-desoxi-6-



-dimetiltetraciclina ou um seu sal de adição de ácido.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o referido composto tetraciclina compreender cloridrato de 7-dimetilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina.

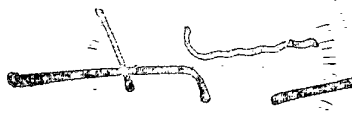
9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido excipiente farmacêutico compreender celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil-celulose, celulose microcristalina em combinação com lactose, celulose microcristalina em combinação com carboximetil-celulose de sódio, ou uma mistura de quaisquer dos precedentes.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o referido excipiente farmacêutico compreender celulose microcristalina.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o referido excipiente farmacêutico compreender celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, hidroxipropil-metil-celulose, celulose microcristalina em combinação com lactose, celulose microcristalina em combinação com carboximetil-celulose de sódio, ou uma mistura de quaisquer dos precedentes.

12ª. - Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o referido excipiente farmacêutico compreender celulose microcristalina.

13ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido composto tetraciclina compreender desde cerca de 10 até cerca de 70 partes em peso e o referido excipiente compreender desde cerca de 90 até cerca de 30 partes em peso por 100 par-

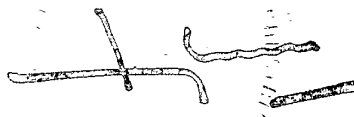


tes em peso do referido composto tetraciclina e referido excipiente.

14ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o referido composto tetraciclina compreender desde cerca de 10 até cerca de 70 partes em peso e o referido excipiente compreender desde cerca de 90 por cento até cerca de 30 partes em peso por 100 partes em peso do referido composto tetraciclina e referido excipiente.

15ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o referido polímero ser escolhido entre:

- (a) metilcelulose;
- (b) etilcelulose;
- (c) hidroxietil-celulose;
- (d) hidroxipropil-celulose;
- (e) hidroxipropilmetil-celulose;
- (f) ftalato de hidroxipropilmetil-celulose;
- (g) ftalato de acetato de celulose;
- (h) succinato de hidroxipropilmetil-celulose;
- (i) um polímero ou copolímero de ácido (met)acrilico ou um seu éster; ou
- (j) uma mistura de quaisquer dos precedentes, isolados ou em combinação adicional com um plastificante, um coran-



te ou um pigmento.

16ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a composição farmacêutica preparada compreender uma camada superior ultradelgada do mesmo ou de outro polímero sobre uma camada polimérica intermédia.

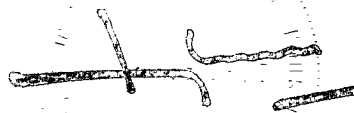
17ª. - Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por a camada intermédia e a camada superior compreenderem hidroxipropilmetil-celulose.

18ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o referido polímero compreender desde cerca de 2 até não menos de cerca de 10 por cento em peso do peso total dos referidos grânulos esféricos revestidos com polímero.

19ª. - Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por o referido polímero compreender desde cerca de 2 até cerca de 5 por cento em peso do peso dos referidos grânulos esféricos revestidos com polímero.

20ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os grânulos esféricos terem um diâmetro médio que vai desde cerca de 0,1 até cerca de 2,5 milímetros.

21ª. - Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por os referidos grânulos esféricos terem um diâmetro médio que vai desde cerca de 0,8 até cerca de 1,2 milímetros.



22ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de libertação controlada na forma de unidade de dosagem unitária oral, caracterizado por se incluir na referida composição:

- A. uma cápsula de gelatina cheia unicamente com
- B. perolas que têm um diâmetro que vai desde cerca de 0,1 até cerca de 2,5 milímetros, sendo todas as perolas de composição igual e compreendendo granulos esféricos que incluem sobre ou no interior dos referidos granulos uma quantidade antibacteriana eficaz de uma 7- ou 9-alquilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina ou um seu sal de adição de ácidos não tóxico, em mistura com uma quantidade eficaz de pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, sendo os referidos granulos apropriados para controlar a velocidade de libertação do referido composto tetraciclina no estômago humano e no intestino humano, após administração por via oral.

23ª. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por o controlo da velocidade compreender o retardamento da velocidade de libertação do referido composto tetraciclina no estômago humano e na promoção da libertação rápida do referido composto tetraciclina no intestino humano, após administração por via oral.

24ª. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por cada um dos referidos granulos esféricos incluir uma camada ultradelgada de um polímero que reveste de maneira aproximadamente uniforme cada um dos referidos granulos, sendo o referido polímero desgastável lentamente no estômago humano e rapidamente

desgastável no intestino delgado humano, após administração por via oral.

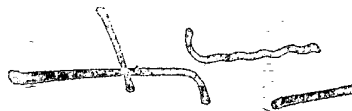
25ª. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por o referido composto tetraciclina ser escolhido entre:

- (a) 7-dimetilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (b) 7-metilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (c) 9-metilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (d) 7-etilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (e) 7-isopropilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina;
- (f) um sal de adição de ácido não tóxico de (a) - (e), inclusivé; ou
- (g) uma mistura de quaisquer dos precedentes.

26ª. - Processo de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por o referido composto tetraciclina ser escolhido entre 7-dimetilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina e um seu sal de adição de ácido.

27ª. - Processo de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por o referido composto tetraciclina compreender cloridrato de 7-dimetilamino-6-desoxi-6-dimetiltetraciclina.

28ª. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por o referido excipiente



farmaceutico compreender celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil-celulose, celulose microcristalina em combinação com lactose, celulose microcristalina em combinação com carboximetil-celulose de sódio, ou uma mistura de quaisquer dos precedentes.

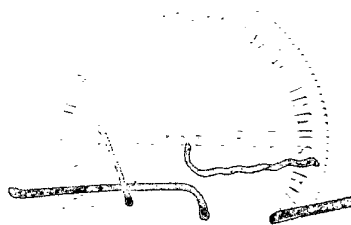
29^a. - Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por o referido excipiente farmaceutico compreender celulose microcristalina.

30^a. - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por o referido excipiente farmaceutico compreender celulose microcristalina, polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetil-celulose, celulose microcristalina em combinação com lactose, celulose microcristalina em combinação com carboximetil-celulose de sódio, ou uma mistura de quaisquer dos precedentes.

31^a. - Processo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por o referido excipiente farmaceutico compreender celulose microcristalina.

32^a. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por nas pérolas B o referido composto tetraciclina compreender desde cerca de 10 até cerca de 70 partes em peso e o referido excipiente compreender desde cerca de 90 até cerca de 30 partes em peso por 100 partes em peso do referido composto tetraciclina e referido excipiente.

33^a. - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por nas pérolas B o referido composto tetraciclina compreender desde cerca de 10 até cerca de 70 partes em peso e o referido excipiente compreender desde cerca de 90 até cerca de 30 partes em peso por 10⁰ partes em peso do referido composto tetraciclina e re-



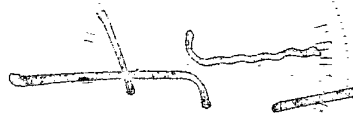
ferido excipiente.

34ª. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por o referido polímero ser escolhido entre:

- (a) metilcelulose;
- (b) etilcelulose;
- (c) hidroxietil-celulose;
- (d) hidroxipropil-celulose;
- (e) hidroxipropilmetil-celulose;
- (f) ftalato de hidroxipropilmetil-celulose;
- (g) ftalato de acetato de celulose;
- (h) succinato de hidroxipropilmetil-celulose;
- (i) um polímero ou copolímero de ácido (met)acrilico ou um seu éster; ou
- (j) uma mistura de quaisquer dos precedentes, isolados ou em combinação adicional com um plastificante, um corante ou um pigmento.

35ª. - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por as pérolas B incluírem também uma camada superior ultradelgada do mesmo polímero ou um polímero diferente sobre a camada intermédia.

36ª. - Processo de acordo com a



reivindicação 35, caracterizado por a camada intermédia e a camada superior compreenderem hidroxipropilmetil-celulose.

37ª. - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por o referido polímero compreender desde cerca de 2 até menos de cerca de 10 por cento em peso de peso total das referidas esferas revestidas com polímero.

38ª. - Processo de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por o referido polímero compreender desde cerca de 2 até cerca de 5 por cento em peso das referidas esferas revestidas com polímeros.

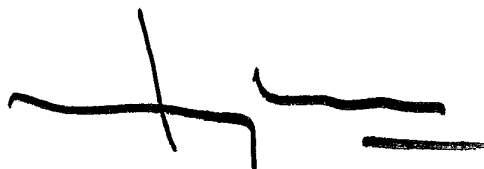
39ª. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por as referidas pérolas terem um diâmetro médio que vai desde cerca de 0,1 até cerca de 2,5 milímetros.

40ª. - Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por cada cápsula conter desde cerca de 25 até cerca de 200 mg de composto tetraciclina.

41ª. - Processo de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por cada cápsula conter desde cerca de 25 até cerca de 200 mg de composto tetraciclina.

42ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida composição farmacêutica ser preparada na forma de unidade de dosagem oral que compreende um comprimido.

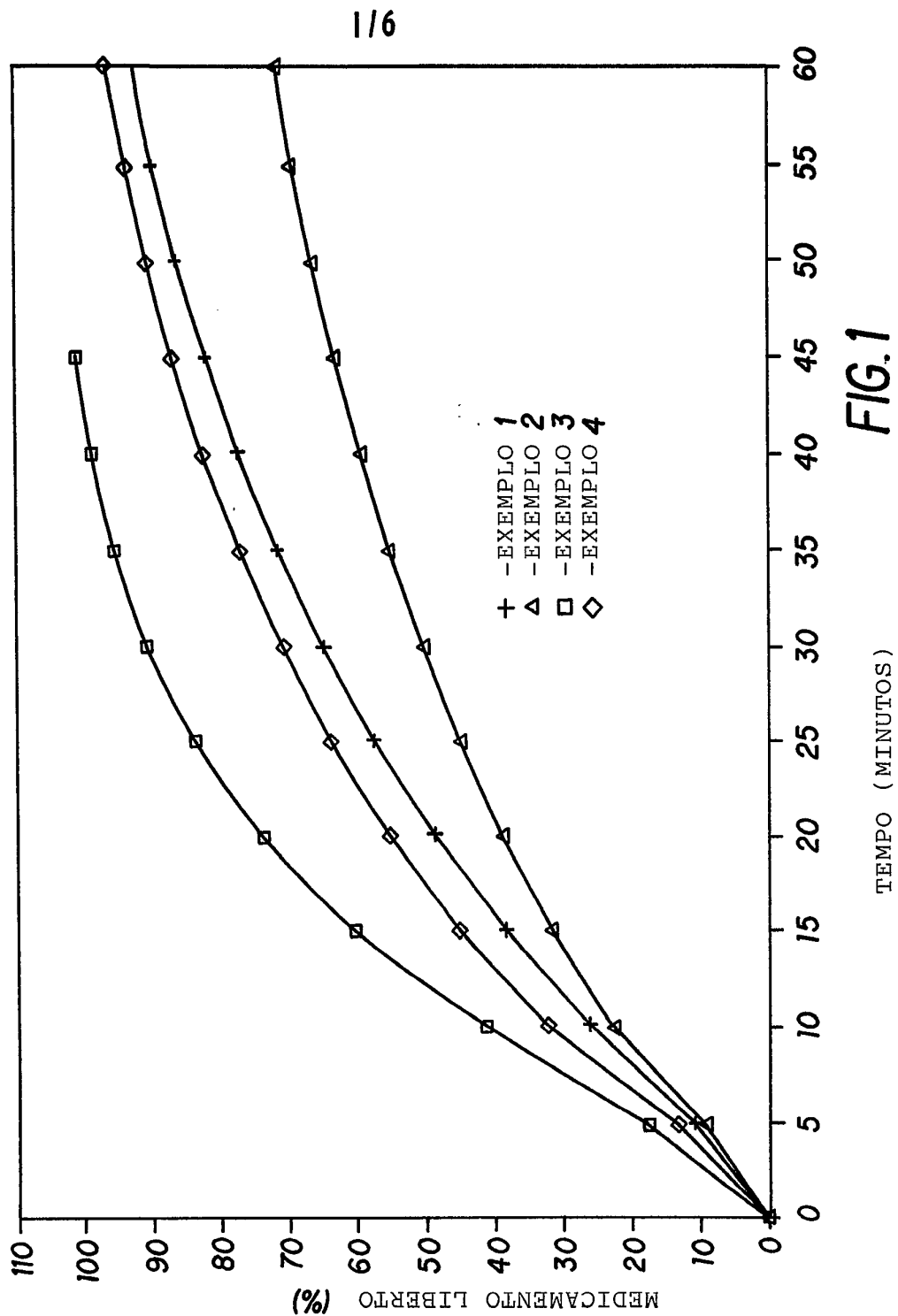
Lisboa, 4 de Outubro de 1988

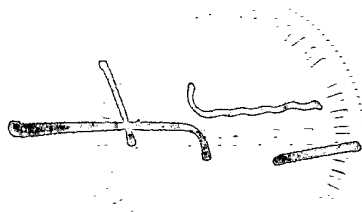


J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA



LIBERTAÇÃO DE MINOCICLINA A PARTIR DE ESFERAS
EFEITO DE FORMULAÇÃO DE NÚCLEO, ÁGUA





2/6

LIBERTAÇÃO DE MINOCICLINA A PARTIR DE ESFERAS
FIGURA ELABORADA A PARTIR DO QUADRO I, PH=1,2
REVESTIMENTO 4%

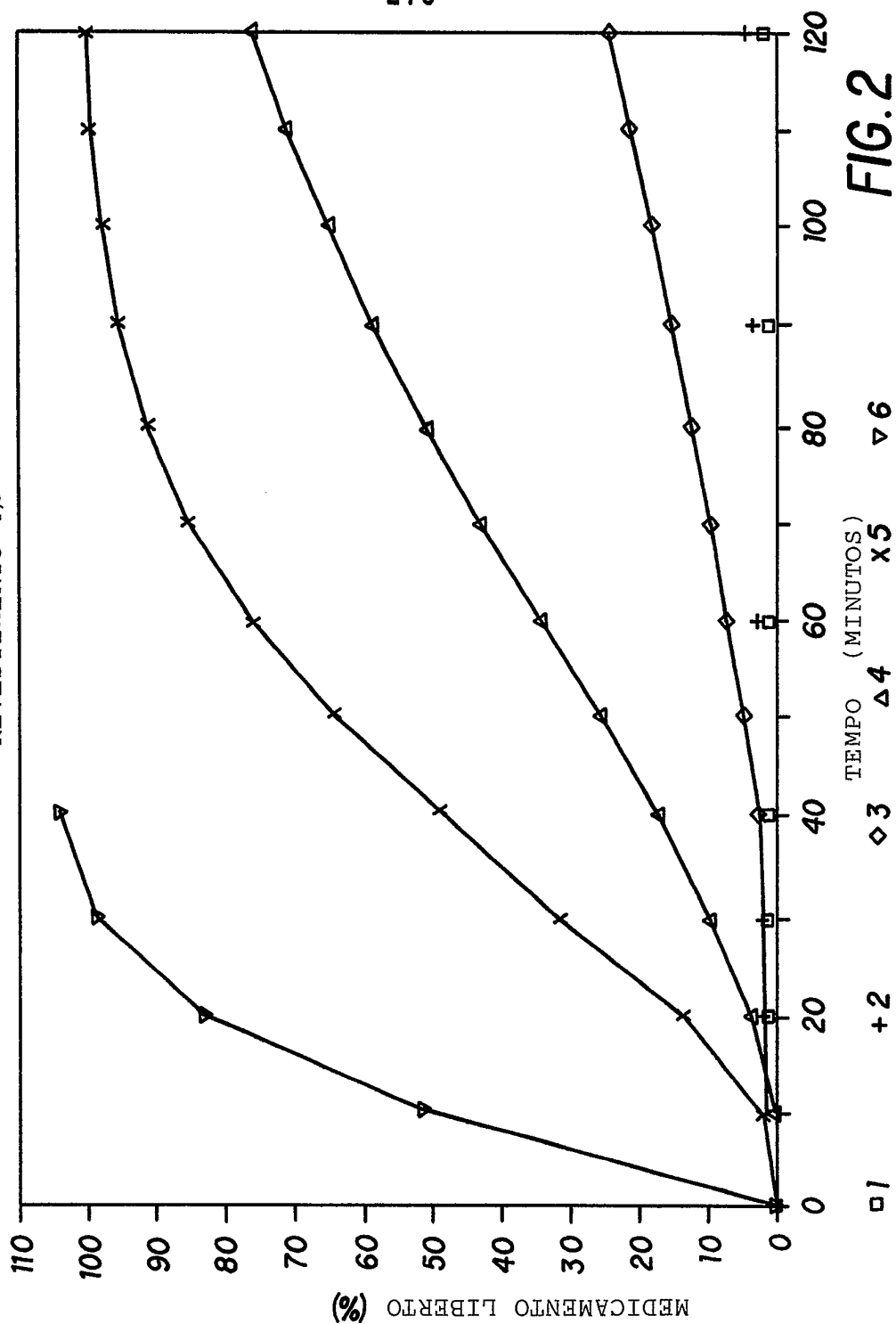
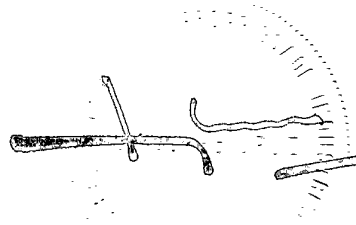


FIG. 2



3/6

LIBERTAÇÃO DE MINOCICLINA A PARTIR DE ESFERAS
FIGURA ELABORADA A PARTIR DO QUADRO I, PH=7,2
REVESTIMENTO 4%

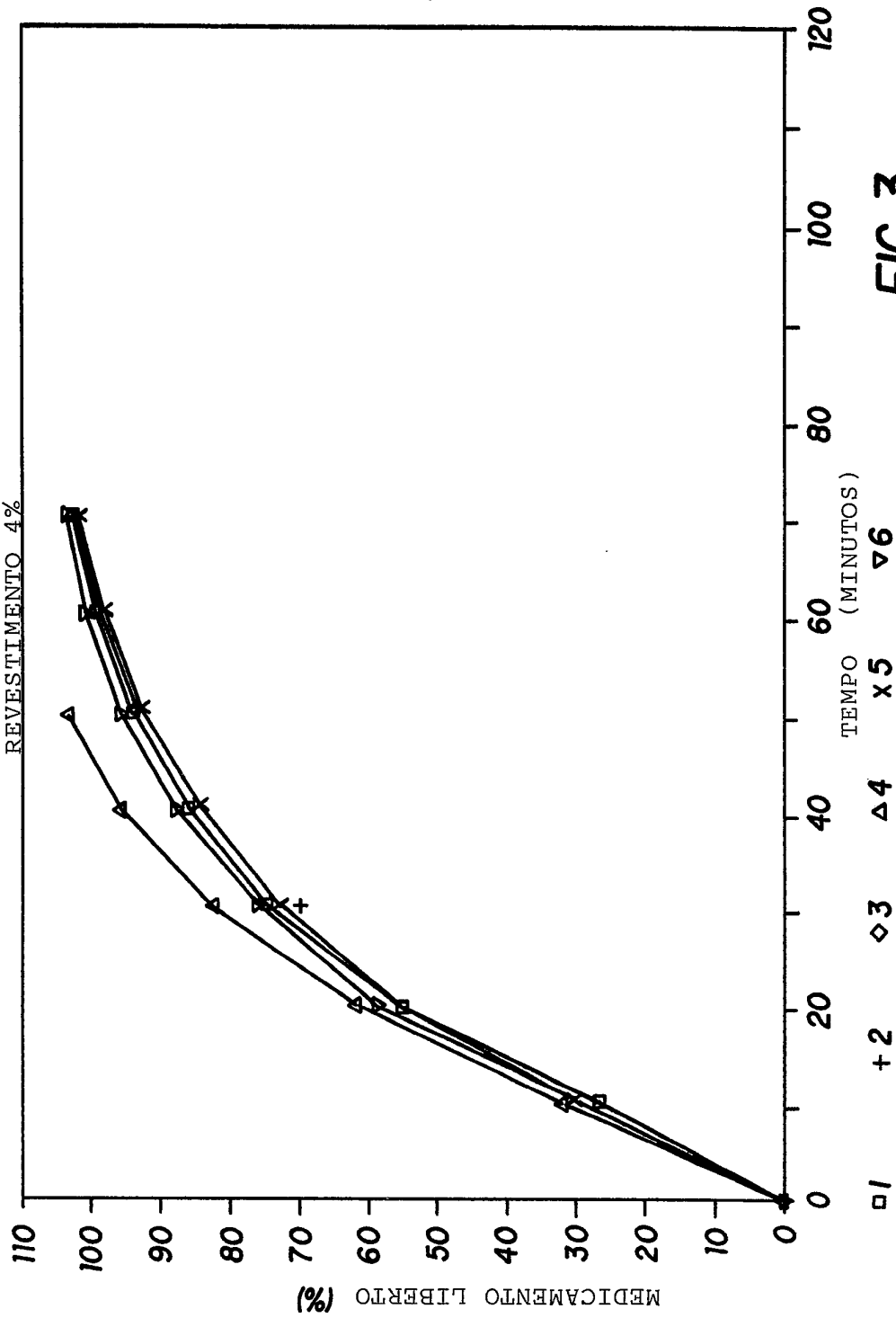
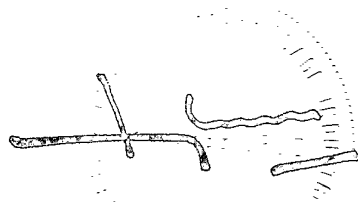
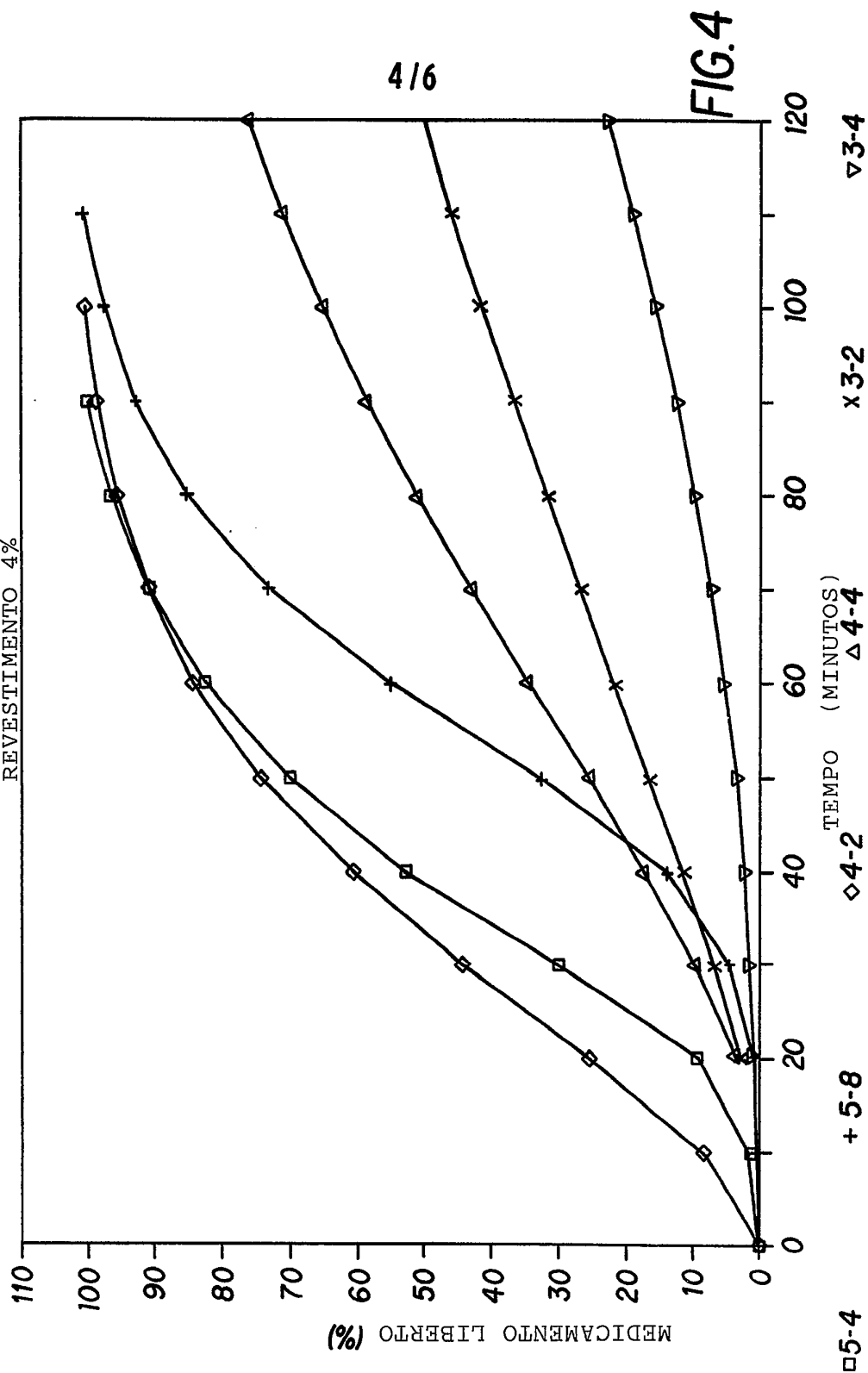
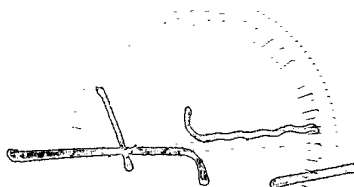


FIG.3



LIBERTAÇÃO DE MINOCICLINA A PARTIR DE ESFERAS
FIGURA ELABORADA A PARTIR DO QUADRO I, PH=1,2
REVESTIMENTO 4%





5/6

LIBERTAÇÃO DE MINOCICLINA A PARTIR DE ESFERAS
FIGURA ELABORADA A PARTIR DO QUADRO III, PH=1,2, ÁGUA

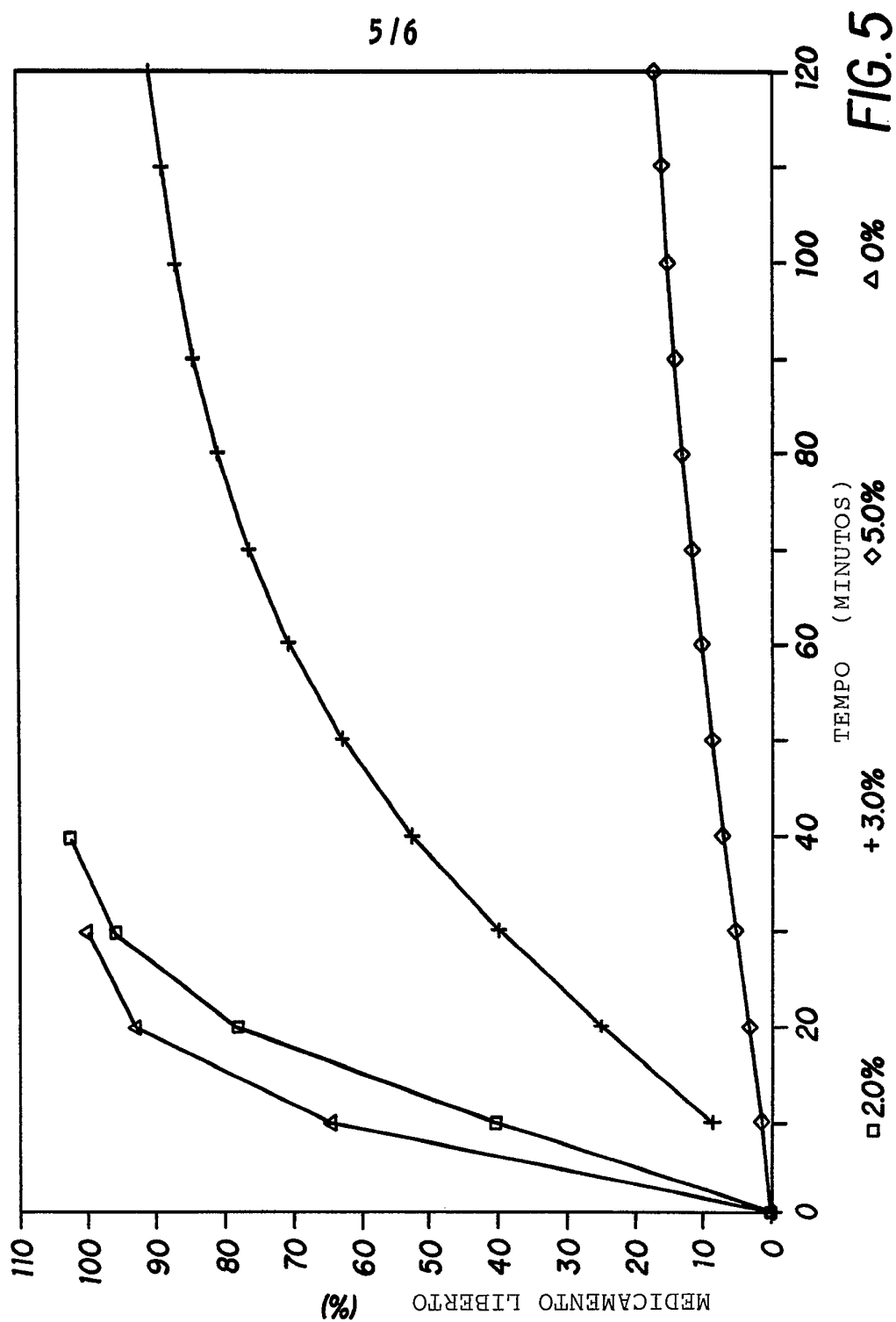
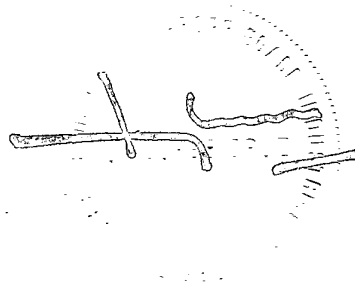


FIG. 5



LIBERTAÇÃO DE MINOCICLINA A PARTIR DE ESFERAS
FIGURA ELABORADA A PARTIR DO QUADRO III, PH=7,2, ÁGUA

