

(11) *Número de Publicação:* **PT 88360 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)
A61K031/46 A A61K031/21 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.08.26	(73) <i>Titular(es):</i> G.POHL-BOSKKAMP GMBH & CO.,CHEMISCH-PHARMAZEUT.FA KIELER STRASSE 11 2214 HOHENLOCKSTEDT DE
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.08.27 DE 3728563	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.06.30	(72) <i>Inventor(es):</i> UDO DUNZENDORFER DE WALTER CHOLCHA DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 09/94 1994.09.09	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO CONTENDO UM SAL DE N-ALQUILSCOPOLAMÍNIO E NITROGLICERINA E SUA APLICAÇÃO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 88 360

REQUERENTE: G. POHL-BOSKAMP GMBH & CO., CHEMISCH-PHARMAZEU
TISCHE FABRIK, alemã, industrial, com sede em
Kieler Strasse 11, 2214 Hohenlockstedt, Repú-
blica Federal Alemã.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENT
TO CONTENDO UM SAL DE N-ALQUILSCOPOLAMÍNIO
E NITROGLICERINA E SUA APLICAÇÃO "

INVENTORES: Udo Dunzendorfer e Walter Cholcha.

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

República Federal Alemã em 27 de Agosto
de 1987, sob o nº P 37 28 563.7-41.

88360



MEMORIA DESCRITIVA

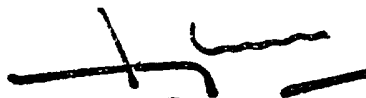
Resumo

O presente invento divulga um processo para a preparação de um medicamento que consiste em se incluir no referido medicamento uma combinação de substâncias activas constituida por um sal de N-alquilscopolamínio, de preferência brometo de N-butilscopolamínio, e nitroglicerina. Este medicamento pode, por exemplo, ser apresentado sob a forma de cápsulas moles de gelatina, cápsulas rectais, pomadas, pen-

=====

G. POHL-BOSKAMP GMBH & CO. CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE FABRIK

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO CONTENDO UM SAL DE N-ALQUILSCOPOLAMINIO E NITROGLICERINA E SUA APLICAÇÃO"



sos, drageias, comprimidos ou pílulas. É particularmente adequado para o tratamento de cólicas das vias urinárias eferentes, da vesícula biliar e das vias biliares. O efeito do medicamento divulgado é comparável ao das preparações constituídas por combinações à base de metamizol e pode, por consequência, servir de substituto a estas preparações cuja utilização é delicada devido aos efeitos secundários produzidos.

O invento diz respeito a um medicamento contendo como substância activa o sal de N-alquilscopolamínio, de preferência o brometo de N-butilscopolamínio como substância activa, bem como os adjuvantes e suportes usuais, a um processo para a sua preparação e à sua aplicação.

No tratamento de cólicas, em particular no domínio das vias urinárias eferentes, da vesícula biliar e das vias biliares, têm-se utilizado até agora com êxito preparações constituídas por combinações à base de metamizol. A combinação de substâncias activas em preparados deste tipo era constituída, por exemplo, por brometo de N-butilscopolamínio e metamizol. Chegou-se, no entanto, à conclusão de que as preparações com combinações contendo metamizol produziam efeitos secundários graves, de tal forma que na República Federal Alemã foi revogada a autorização de utilização destes preparados. Surgiu-se, por isso, uma forte necessidade de encontrar um substituto para as preparações com combinações à base de metamizol que haviam deixado de ser autorizados.

Consequentemente, o presente invento tem como objectivo apresentar um produto farmacêutico que seja tão apropriado para a terapia das cólicas acima referidas como as preparações com combinações à base de metamizol cujo uso deixou de ser autorizado.

A fim de se solucionar este problema sugere-se um medicamento do tipo atrás mencionado, o qual é caracterizado por conter a nitroglicerina como substância activa adicional.

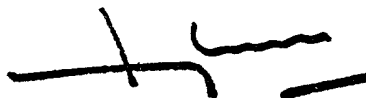
Constitui ainda um objectivo do presente invento o de divulgar um processo para apresentar um medicamento de acordo com o invento caracterizado por



- 1) se preparar uma solução aquosa do sal de N-alquilscopolamínio, de preferência o brometo de N-butilscopolamínio e nitroglicerina, tomando-se cerca de 90% da totalidade de quantidade de água prevista, acidificando para um valor de pH de 3,0-6,5, aquecendo para 90-95°C, e introduzindo nitroglicerina como tal, sob a forma de solução ou sobre um material inerte, mexendo cuidadosamente, adicionando após a completa solução da nitroglicerina o sal de N-alquilscopolamínio à solução e, depois da efectiva dissolução do sal de N-alquilscopolamínio arrefecendo para a temperatura ambiente e se completar com água até ao volume final desejado, ou
- 1b) por se preparar uma solução ou suspensão de um sal de N-alquilscopolamínio de preferência, brometo de N-butilscopolamínio, diluindo com uma quantidade de 1 a 200 vezes de um solvente orgânico aquecendo suavemente num banho aquoso e adicionando à solução resultante e arrefecida para a temperatura ambiente uma solução de nitroglicerina em álcool ou um triglicérido de cadeia média e, facultativamente,
- 2) por se processar a solução do sal de N-alquilscopolamínio e nitroglicerina obtida e arrefecida para a temperatura ambiente, de um modo usual, a fim de se obter a forma de administração do medicamento desejada.

Finalmente, constitui um objectivo do presente invento a aplicação do medicamento, preparado de acordo com o mesmo, como espasmolítico no tratamento de cólicas, em particular, de cólicas das vias urinárias eferentes, da vesícula biliar e das vias biliares.

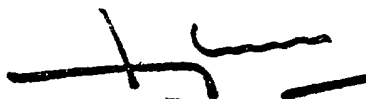
O radical alquilo dos sais de N-alquilscopolamínio pode conter de 1 a 10 átomos de carbono. Preferem-se os radicais alquilo com 2 a 6 átomos de carbono e, em particular, com 4 átomos de carbono. Tanto o sal de N-alquil-



copolamínio, especialmente o brometo de N-butilscopolamínio, como a nitroglicerina são substâncias que se podem obter facilmente no comércio e/ou que se encontram descritas na literatura da especialidade [cp. por exemplo "Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonyma" (Medicamentos quimico-orgânicos e seus sinónimos), 5ª edição, Volume II 1978, Nº 4751 na pág. 875 e Volume I Nº 91 na pág. 15, Pesquisa sobre medicamentos 18, pág. 1132 e seg., 1968, etc.] sendo, por isso, necessário debruçarmo-nos sobre a sua preparação e propriedades.

A preparação da combinação de substâncias activas contidas no medicamento de acordo com o invento, processa-se de preferência de maneira a preparar-se primeiro uma solução da combinação de substâncias activas. Para tal, toma-se cerca de 90% da quantidade de água necessária cujo pH é levado, de preferência em ácido clorídrico diluído para um valor de 3,0-6,5. Aquece-se em seguida a 90-95°C. A quantidade necessária de nitroglicerina é então introduzida, agitando-se cuidadosamente. Neste caso pode utilizar-se nitroglicerina como tal, como solução ou vertida sobre um material de suporte inerte, sob a forma de uma mistura de nitroglicerina-açúcar (cp. para tal o pedido de patente europeia 0.108.248 e os artigos aí mencionados). Após a total dissolução de nitroglicerina adiciona-se a quantidade prevista do sal de N-alquilscopolamínio, de preferência o brometo de N-butilscopolamínio. Logo que este estiver dissolvido arrefece-se para a temperatura ambiente. Essa adição é depois completada com água até ao volume final desejado.

Alternativamente pode preparar-se uma solução ou suspensão orgânica do sal de N-alquilscopolamínio, na medida em que se toma o sal de N-alquilscopolamínio, de preferência, o brometo de N-butilscopolamínio e se dilui com a quantidade de 1 a 200 vezes de um solvente orgânico, de preferência etanol, polietilenoglicol, propilenoglicol ou glicerina, aquecendo suavemente num banho de água. Depois de ar-



refecida até à temperatura ambiente, adiciona-se à solução obtida uma solução de nitroglicerina em álcool ou triglicéridos de cadeia média. O termo "triglicéridos de cadeia média" significa triglicéridos em que os ácidos gordos apresentam 4 a 12 átomos de carbono.

A solução aquosa assim obtida pela combinação de substâncias activas de acordo com o invento pode ser usada como tal ou após processamento subsequente efectuado de maneira convencional. Esse processamento subsequente conhecido pode consistir em, por exemplo, se filtrar de forma estéril a solução prevista para aplicação parentérica, se encher e esterilizar. Uma outra possibilidade de processamento subsequente da solução aquosa ou orgânica consiste em se completar a solução com adjuvantes adequados, se encher com ela um frasco ou lata tipo spray de modo a que o medicamento possa ser pulverizado com o referido dispositivo-spray. Quando adicionalmente se utiliza um agente propulsor, o medicamento também pode ser utilizado como aerosol à pressão. Além disso, a solução da combinação de substâncias activas de acordo com o invento também pode ser usada, mediante a adição de adjuvantes adequados, como medicamento sob a forma de cápsulas moles de gelatina ou de cápsulas rectais.

A razão do peso do sal de N-alquilscopolamínio para a nitroglicerina no medicamento de acordo com o invento é, de preferência, de 50:1 a 2:1 e, em particular, de 10:1 a 7:1. Na utilização do sal de N-butilscopolamínio obtiveram-se resultados particularmente bons numa razão de peso de 8,3:1. Uma unidade de dosagem do medicamento de acordo com o invento contém, de preferência, 10-30 mg, em particular 18-22 mg do sal de N-alquilscopolamínio e de preferência 0,4-4 mg, em particular 1-3 mg de nitroglicerina. Obtiveram-se resultados particularmente bons com unidades de dosagem contendo 20 mg de brometo de N-butilscopolamínio e 2,4 mg de nitroglicerina.

Tal como atrás se mencionou, o medicamento de acordo com o invento pode ser aplicado por via parentérica, em particular por via intravenosa, sob a forma de uma solução aquosa. Outras formas de administração incluem sprays, cápsulas, cápsulas rectais, pomadas, adesivos, comprimidos, drageias e pílulas.

É surpreendente para o perito da especialidade constatar que a combinação do sal de N-alquilscopolamínio e da nitroglicerina corresponde na sua eficácia espasmolítica às conhecidas preparações de combinações à base de metamizol e provoca menos efeitos indesejáveis do que as preparações de combinações à base de metamizol. Quer o sal de N-alquilscopolamínio, quer a nitroglicerina, não têm só por si uma acção espasmolítica tão fortemente marcada. Acresce ainda que, em relação aos analgésicos sob a forma de opiáceos que também servem de substitutos às preparações de combinações à base de metamizol até aqui utilizadas, estes medicamentos têm a vantagem de permitir uma observação clínica a curto prazo, enquanto que os opiáceos encobrem o quadro clínico e afectam, por exemplo, a credibilidade dos exames de controlo feitos a curto prazo.

Exemplo 1

Unidades de dosagem contendo 20 mg de brometo de N-butilscopolamínio e 2,4 mg de nitroglicerina foram aplicadas por via intravenosa a pacientes sofrendo de cólicas das vias urinárias que necessitavam de um poderoso espasmolítico e que já haviam considerado ineficazes diversos medicamentos. Decorrido um período de 20 a 35 minutos podia verificar-se nos dez pacientes tratados uma nítida espasmólise e alívio da dor. Não se verificaram quaisquer complicações clínicas tais como perfurações provocadas por cápsulas ou urosepsis.



REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de um medicamento contendo como substância activa um sal de N-alquilscopolamínio, de preferência o brometo N-butilscopolamínio, bem como os adjuvantes e veículos usuais, em que o referido medicamento contém como substância activa adicional nitroglicerina, caracterizado por:

la) se preparar uma solução aquosa do sal de N-alquilscopolamínio, de preferência o brometo de N-butilscopolamínio, e de nitroglicerina tomando cerca de 90% do total da quantidade de água prevista, acidificando para um valor de pH de 3,0-6,5, aquecendo até 90-95°C, adicionando nitroglicerina como tal, como solução ou vertida sobre um material de suporte inerte, agitando-se cuidadosamente e, após a total dissolução da nitroglicerina, por se juntar o sal de N-alquilscopolamínio à solução, e, depois de se verificar a dissolução do mesmo, se arrefecer para a temperatura ambiente e se completar com água até ao volume final desejado.

lb) se preparar uma solução orgânica de um sal de N-alquilscopolamínio, de preferência brometo de N-butilscopolamínio, tomando o sal de N-alquilscopolamínio e diluído com a quantidade de 1 a 200 vezes de um solvente orgânico num banho aquoso, sob aquecimento suave, e por se adicionar à solução resultante e arrefecida para a temperatura ambiente uma solução de nitroglicerina em álcool ou um triglicérido de cadeia média e, facultativamente

2) se processar a solução do sal de N-alquilscopolamínio e nitroglicerina obtida e arrefecida para a temperatura ambiente, de um modo usual, a fim de se obter a forma de administração do medicamento desejada.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por no passo la) se usar em lugar de água uma solução isotónica como solvente.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por no passo 1b) se usar como solvente orgânico etanol, polietilenoglicol, propilenoglicol ou glicerina.

4a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 caracterizado por se efectuar o processamento referido no passo 2).

- a) filtrando a solução de forma estéril, enchendo e esterilizando,
- b) diluindo a solução com adjuvantes adequados, enchendo com ela frascos ou latas equipadas com spray e adicionando-lhes facultativamente agentes propulsores, ou
- c) diluindo a solução com adjuvantes adequados e processando-a para se obter um medicamento sob a forma de cápsulas moles de gelatina, cápsulas rectais, pomadas, pensos, drageias, comprimidos ou pílulas.

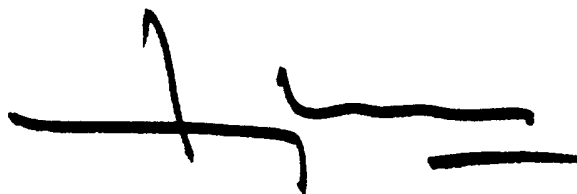
5a. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4 caracterizado por se obter um medicamento em que o sal de N-alquilscopolamínio e a nitroglicerina se encontram contidos numa razão em peso de 50:1 a 2:1 e, de preferência, de 10:1 a 7:1.

6a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 caracterizado por se obter um medicamento sob a forma de uma unidade de dosagem que contem 10-30 mg, de preferência 18-22 mg do sal de N-alquilscopolamínio e 0,4 a 4 mg, de preferência 1-3 mg de nitroglicerina.

7a. - Método de aplicação do medicamento obtido de acordo com as reivindicações 1 a 6 para o tratamento de cólicas das vias urinárias eferentes, da vesícula bi-

liar ou das vias biliares caracterizado por se administrar a um paciente unidades de dosagem contendo, de preferência, 10-30 mg, em particular 18-22 mg de um sal de N-alquilscopolamínio e de preferência 0,4-4 mg, em particular 1-3 mg de nitroglicerina.

Lisboa, 25 de Agosto de 1988



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